

BİLİMSEL ZEMİN

Lökaryozis (LA), periventriküler beyaz cevherde, bilgisayarlı beyin tomografisinde (BT) hipodens; manyetik rezonans görüntüleme (MRG) T-2 ağırlıklı kesitlerde hiperintens olarak tespit edilen bilateral, difüz veya yama tarzında görülen, belirgin fonksiyon kaybına neden olmayan beyaz doku anomalileridir.¹

LA, sıklıkla, serebrovasküler olay (SVO) geçirmiş ve kognitif açıdan etkilenmiş olan bireylerde BT ve MRG ile tespit edilebileceği gibi; özellikle arteriyel hipertansiyon (HT) gibi risk faktörlerine sahip olan 60 yaş üzeri asemptomatik bireylerde de tespit edilebilmektedir.² Bu değişikliklerin sublinik enfarktlar mı yoksa kronik iskemiyeye bağlı metabolik değişiklikler mi olduğu konusu, henüz kesinlik kazanmamıştır. LA için en yüksek sıklıkta tespit edilen yaşlanma, HT ve diabetes mellitus (DM) gibi risk faktörlerinin, LA etyopatogenezinde ortak bir rol oynadıklarına inanılmaktadır.^{3,4}

Single voxel Proton MR-spektroskopi, beyin bölgelerinin metabolik ve biyokimyasal profilini çıkarmada kullanılan, güvenli ve non-invazif bir yöntem olarak son yıllarda değer kazanmaktadır. İskemik lezyonlarda, azalmış N-asetilaspartat (NAA) seviyeleri ile beraber, laktat seviyesinde artış meydana gelmekte; NAA kaybı, nöronal kaybı yansıtmaktadır.⁵ Bir diğer MR-spektroskopi parametresi olan myoinositol (MI) artışının ise, gliotik aktivasyon ile beraber olduğu bildirilmektedir.^{5,6}

Bu çalışmada amacımız, LA'nın nöronal komponentinde gelişen yapısal ve metabolik değişiklikleri anlamak üzere, LA MR-spektroskopi bulgularını tespit ederek, bu bulguları, kronik iskemik ve kontrol grubunun MR-spektroskopi bulguları ile risk faktörlerini de göz önünde bulundurarak karşılaştırmak ve bunun yanında, Minimental Status Examination (MMSE) testi aracılığı ile, kognitif etkilenme ve proton-MR-spektroskopi bulguları arasında bir korelasyon olup olmadığını değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Lökaryotik alanları, gerek BT'de gerekse MRG'de tespit edilen 25 lökaryozisli hasta (Grup I; 15 erkek, 10 kadın), kronik iskemik enfarktı bulunan 10 hasta (Grup II; 4 erkek, 6 kadın) ve kontrol grubu olarak nöroloji polikliniğine baş ağrısı nedeni ile başvuran ve çekilen beyin BT'de lökaryozisi bulunmayan 9 hasta (Grup III; 3 erkek, 6 kadın) kıyaslandı. Kronik iskemik enfarktlar, SVO oluşumunun ardından 6 veya 8 ay sonra çalışmaya alındı.

Bütün hasta grupları, iskemik SVO ve LA risk faktörleri açısından tarandı. Değerlendirilmeye alınan risk faktörleri, arteriyel HT, DM, kardiyovasküler hastalıklar, hiperlipidemi ve sigara içimi idi. HT tanısı için en az üç ölçümde 160/90 mmHg üzeri değerler kabul edildi. DM tanısı için açlık kan şekeri değerinin 120 mg/dl üzerinde olması kabul edildi. Hiperlipidemi için kan kolesterol değerinin 200 mg/dl üzerinde oluşu kabul edildi.

Grup I için, lökaryotik alandan ve normal görünümlü beyaz maddeden; Grup II için, kronik iskemik enfarkt alanından ve normal görünümlü beyaz maddeden; Grup III için, periventriküler alandan ve normal görünümlü beyaz maddeden single voxel proton MR-spektroskopi ile NAA/kreatin (Cr) ve MI/Cr oranları saptandı. Proton MR-spektroskopiler, özel bir merkezde "General Elektrik Signa HiSpeed 1.5 Tesla cihazı" ile yapıldı. MR-spektroskopi

parametreleri olarak TE 144 milisaniye ve TR 2000 milisaniye kullanıldı. Spektroskopi voxeli, lökaryozisin periventriküler alanına, kronik iskemik enfarktların ise hipodens alanlarına yerleştirildi.

Kronik iskemik enfarktların ikisi kortikal, sekizi ise derin beyaz maddede idi. Motor afazisi bulunan kortikal enfarktlı hastaların dışında, hastaların hepsine MMSE testi yapıldı.

Bu çalışmada istatistiksel analizler "GraphPad Prisma V.3 paket programı" ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalarda "Kruskal Wallis testi", alt grup karşılaştırmalarında "Dunn's çoklu karşılaştırma testi", ikili grupların tekrarlayan ölçümlerinde "Wilcoxon testi", nitel verilerin karşılaştırmalarında "Ki-kare testi" kullanıldı. Değişkenlerin birbirleri ile ilişkileri "Spearman korelasyon testi" ile belirlendi. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

SONUÇLAR

Grup I, lökaryozisli 25 hasta (15 erkek, 10 kadın); Grup II kronik iskemik enfarktı bulunan 10 hasta (4 erkek, 6 kadın) ve kontrol grubu olan Grup III, beyin BT de lökaryozisi bulunmayan 9 hastadan (3 erkek, 6 kadın) oluşuyordu. Grupların ortalama yaşları, Grup I için 66,2, Grup II için 65,7 ve Grup III için 62,3 yıl idi. Grupların yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları arasında anlamlı istatistiksel farklılık gözlenmedi (KW: 1,58; $p > 0,05$); (χ^2 : 2,4; $p > 0,05$).

Arteriyel HT, Grup I'de bütün hastalarda (%100), Grup II'de 9 hastada (%90) ve Grup III'te 5 hastada (%55) saptandı. Arteriyel HT'ye maruz kalma süresi, lökaryozisli hastalarda en yüksek düzeydeydi. Ortalama hipertansiyona maruz kalma süresi, Grup I için 15,84 yıl, Grup II için 6,8 yıl ve Grup III için 2,6 yıl idi. DM, Grup I'de 6 hastada (%24), Grup II'de 3 hastada (%30) ve Grup III'te 5 hastada (%55) saptandı. Kardiovasküler hastalık ve hiperlipidemi,

Grup I'de 7 hastada (%28), Grup II'de 4 hastada (%40) ve Grup III'te 1 hastada (%11) saptandı. Grup I'den 11 hasta (%44), Grup II'den 5 hasta (%50) ve Grup III'ten 6 hasta sigara içicisiydi.

Lökaryotik alan ile normal görünümlü beyaz madde arasında NAA/Cr değerlerinde anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı ($1,70 \pm 0,28$; $1,67 \pm 0,26$; $p > 0,05$). Lökaryotik alanın NAA/Cr değeri, kontrol grubunun periventriküler alanının NAA/Cr değeri ile karşılaştırıldığında azalmış olmakla beraber, anlamlı istatistiksel farklılık bulunmadı ($1,70 \pm 0,28$; $1,97 \pm 0,43$; $p > 0,05$). Kronik iskemik enfarkt alanına ait NAA/Cr değeri, gerek normal görünümlü beyaz madde NAA/Cr değeri ile ($0,68 \pm 0,64$; $1,47 \pm 0,11$; $p < 0,01$); gerek lökaryotik alan NAA/Cr değeri ile ($0,68 \pm 0,64$; $1,70 \pm 0,28$; $p < 0,01$) kıyaslandığında anlamlı olarak düşük bulundu. Grup III'te periventriküler alan ve normal görünümlü beyaz madde NAA/Cr değerleri arasında, anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı ($1,97 \pm 0,43$; $1,86 \pm 0,51$; $p > 0,05$).

Lökaryotik alanın MI/Cr değeri, normal görünümlü beyaz madde ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı oranda artmış olarak bulundu ($0,72 \pm 0,22$; $0,59 \pm 0,15$; $p < 0,0001$). Yine lökaryotik alanın MI/Cr değeri, Grup III'ün periventriküler alanının MI/Cr değeri ile karşılaştırıldığında artmış olarak saptandı ($0,72 \pm 0,22$; $0,54 \pm 0,32$; $p < 0,05$). Kronik iskemik enfarkt alanına ait MI/Cr değeri, normal görünümlü beyaz madde ile karşılaştırıldığında artmış olarak bulundu ($0,72 \pm 0,22$; $0,59 \pm 0,15$; $p < 0,05$). Grup III'e ait periventriküler alan ve normal görünümlü beyaz madde MI/Cr değerlerinde, istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($0,54 \pm 0,32$; $0,62 \pm 0,25$; $p > 0,05$).

Grupların MMSE test ortalamaları arasında anlamlı istatistiksel farklılık mevcuttu (KW:15,54; $p < 0,0001$). LA grubunun MMSE test skorları, gerek kronik iskemik enfarkt gerek kontrol grubu MMSE

Tablo 1. Grupların MR-spektroskopi değerleri ve MMSE test skorları

	Grup I (n:25)		Grup II (n:10)		Grup III (n:9)	
	LA	NAWM	Enfarkt	NAWM	PV	NAWM
NAA/Cr	1,70±0,28	1,67±0,26	0,68±0,64	1,47±0,11	1,97±0,43	1,86±0,51
P	> 0,05		> 0,01		> 0,05	
MI/Cr	0,72±0,22	0,59±0,15	0,74±0,40	0,55±0,30	0,54±0,32	0,62±0,25
P	< 0,0001		< 0,05		< 0,05	
MMSE	23,52±4,68		25,13±4,58		29,00±0,87	

NAWM: Normal görünümlü beyaz madde, PV: Periventriküler

test skorlarına göre anlamlı olarak düşük bulunurken ($p < 0,01$), LA ile kronik iskemik enfarkt ve kronik iskemik enfarkt ile kontrol grubunun MMSE test skorları arasında anlamlı istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p > 0,05$); (MMSE test skor ortalamaları; Grup I: $23,52 \pm 4,68$, Grup II: $25,13 \pm 4,58$, Grup III: $29,0 \pm 0,87$).

TARTIŞMA

Konvansiyonel görüntüleme ile lökaryotik değişikliklerin tanımının yapılmasının ardından, bazı araştırmacılar lökaryoziste difüzyon ağırlıklı MR yöntemini çalışmış olsalar da, henüz MR-spektroskopi ile yapılan bir çalışma mevcut değildir.^{1,7}

Beyaz maddeyi besleyen uzun penetran arterlerde yaptığı değişiklikler nedeniyle, hipertansiyonun LA etyopatogenezinde önemli bir rol oynadığı daha önce yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur.^{2,4} Hyalinizasyon gibi aterosklerotik değişikliklerin serebral kan damarlarını etkilemeye başlamasıyla, serebral kan akımında ortaya çıkan geçici azalmaların, periventriküler beyaz maddede iskemik hasara yol açtığı gösterilmiştir.^{2,3,4} Kronik iskemik değişiklikler, nöronal hasara yol açıyor gibi görünmektedir.

NAA, nöronların ve aksonların içinde bulunan bir nöronal belirteç olup, mitokondrilerde yapılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, iskeminin erken dönemlerinde laktat piki ile beraber, NAA seviyesinde düşüklük görüldüğü, iskemik bölgenin kronikleşmesiyle NAA kaybının daha belirgin hale geldiği gösterilmiştir.⁵

Lökaryozisin MRG ve BT bulguları, her ne kadar kronik iskemiye benzese de, çalışmamızda elde ettiğimiz MR-spektroskopi bulguları, bunu desteklememekteydi. Çalışmamızda, kronik dönem enfarkt alanında, normal görünümlü beyaz maddeye göre anlamlı NAA kaybının belirlenmesi, literatür ile uyumlu olup, kronik enfarkt alanında nöron ve nöronal fonksiyon kaybının derecesinin belirlenmesinde, MR-spektroskopinin önemine işaret ediyordu.⁵ Bununla beraber, lökaryotik alana ait NAA konsantrasyonlarında, gerek normal görünümlü beyaz maddeye gerek kontrol grubunun periventriküler alanına göre, belirgin bir düşüklük saptanmaması, lökaryotik alanda NAA düşüklüğü ile gösterilebilecek belirgin bir nöron kaybının olmadığını göstermekte idi.

Çalışmamızda, lökaryotik bölge MI konsantrasyonunun, aynı hastalardaki normal görünümlü beyaz maddeye ve kontrol grubu periventriküler alanına göre anlamlı olarak yüksek saptanması, lökaryotik alanda belirgin gliotik aktivasyonun varlığına işaret etmekte idi. Yapılan histopatolojik çalışmalarda, periventriküler lökaryozisin, myelin içeriğinde azalma, ependimal hücre tabakasında kayıp ve reaktif gliosis ile beraber, periependimal ekstrasellüler sıvı içeriğinde artış ve aksonlarda küçülme ile birlikte olduğu gösterilmiştir.^{2,4,8,9} Myoinositol, gliada oldukça yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Glial bir fonksiyon belirteci olarak değerlendirilen MI, hücre volümü için önemli bir osmotik ajan regülatörü olarak bilinmektedir.^{9,10} Kan basıncı regülasyonundaki değişikliklerin, lökaryozis etyopatogenezine katkıda bulunduğu literatürde gösterilmektedir.^{2,4,8} Normal

bireyler ile kıyaslandığında lökaryozisli bireylerin gerek yüksek kan basıncı değerlerine, gerekse kan basıncındaki fizyolojik noktürnal düşüklükten yoksun, şiddetli günlük fluktuasyonların bulunduğu farklı bir sirkadyen ritme sahip oldukları görülmektedir.^{4,8,11,12} MI seviyesinde meydana gelecek olan artışın, muhtemelen bozulmuş otoregülasyona bağlı gelişen astrogliosisin bir yansıması olduğu düşünülmektedir.^{9,10}

Çalışmamızda, hipertansiyona maruz kalma süresinin lökaryoziste çok yüksek olduğunu saptadık. Bu uzun süreç, serebral kan akımı otoregülasyonundaki ve osmoregülasyondaki değişikliklerin bir nedeni olarak görülmektedir. Yine bu değişiklikler ile beraber meydana çıkan küçük arteriyollerdeki dejenerasyon, direkt olarak beyaz maddede hasara neden olmakta; difüz beyaz madde hasarı da progresif kognitif etkilenmeye eşlik etmektedir.^{2,8}

Yapılan MR-spektroskopi çalışmaları, Alzheimer hastalığının erken dönemindeki MR-spektroskopi bulgularının, lökaryozise benzer şekilde, MI'da artış ile beraber, NAA'da belirsiz bir düşüklük ile birlikte olduğunu göstermektedir. Alzheimer hastalığının erken döneminde MI seviyesinin yüksekliğinin, NAA'ya göre daha sensitif bir belirteç olduğu düşünülmektedir.¹³⁻¹⁶

Çalışmamızda, lökaryotik hastaların MMSE test skorlarının, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olması, kognitif fonksiyonda etkilenme ile gliotik aktivasyon arasında bir ilişki bulunduğunu akla getirmektedir. Alzheimer hastalığının erken dönemindeki gibi, LA hastalarındaki kognitif etkilenme, muhtemelen bozulmuş otoregülasyon mekanizmalarının sonucunda ortaya çıkan gliosis ile açıklanabilir.

Kronik iskemi ve kontrol grubundan farklı olarak, NAA konsantrasyonunda anlamlı bir değişiklik oluşmazken, MI konsantrasyonunda ortaya çıkan

anlamlı yükseklik, lökaryoziste gliosisin majör patolojik bulgu olduğunu göstermektedir. Lökaryoziste arteriyolar yapıyı bozan risk faktörlerinden dolayı, nöronal veya aksonal kayıp gelişimi öncesinde, serebral kan akımı otoregülasyonunda ortaya çıkan değişikliklerin, gliosis gelişimine neden olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Helenius J, Soine L, Salonen O, Kaste M, Tatlisumak T: Leukoaraiosis, Ischemic Stroke and normal white matter on Diffusion-Weighted MRI. *Stroke* 2002;33:45.
2. Pantoni L, Garcia JH: The significance of cerebral white matter abnormalities 100 years after Binswanger's report. *Stroke* 1995;(26):1293-1301.
3. Briley DP, Haroon S, Sergent SM, Thomas S: Does leukoaraiosis predict morbidity and mortality? *Neurology* 2000;54:90-94.
4. Pantoni L, Garcia JH: Pathogenesis of Leukoaraiosis. *Stroke* 1997;28:652-659.
5. Federico F, Simone IL, Lucivero V: Prognostic value of proton Magnetic Resonance Spectroscopy in Ischemic Stroke. *Arch neurol* 1998;55:489-494.
6. Jones DK, Lytgoe D, Horsfield MA: Characterization of white matter damage in Ischemic leukoaraiosis with Diffusion Tensor MRI. *Stroke* 1999;30:393-397.
7. O'Sullivan M, Morris RG, Huckstep B, Jones DK: Diffusion tensor MRI correlates with executive dysfunction in patients with ischemic leukoaraiosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Mar;75(3):441-7.
8. Yamauchi H, Fukuyama H, Nagahama Y: Brain arteriolosclerosis and hemodynamic disturbance may induce leukoaraiosis. *Neurology* 1999;53:1833-1838.
9. Ramin SL, Tognola WA, Spotti AR: Proton magnetic resonance spectroscopy: clinical applications in patients with brain lesions. *Sao Paulo Medical Journal* 2003;121:1516-1521.
10. Castillo M, Smith JK, Kwok L: Correlation of myo-inositol levels and grading of cerebral astrocytomas. *AJNR* 2000;21:1645-1649.
11. Kurumtani T, Kudo T, Ikura Y, Takeda M: White matter changes in the gerbil brain under chronic cerebral hypoperfusion. *Stroke* 1998;29:1058-1062.
12. Lodder Jan, Bamford J, Kappelle J, Boiten J: What causes false clinical prediction of small deep infarcts? *Stroke* 1994;25:86-91.
13. Huang W, Alexander GE, Daly EM: High brain myo-inositol levels in the predementia phase of Alzheimer's disease in adults with Down's syndrome: A H MRS Study. *Am J Psychiatry* 1999;156:1879-1886.
14. Kantarci K, Jack CR, Xu YC: Regional metabolic patterns in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A 1H MRS study. *Neurology* 2000;55(2):210-7.
15. Waldman AD, Rai GS: The relationship between cognitive impairment and in vivo metabolite ratios in patients with clinical Alzheimer's disease and vascular dementia: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Neuroradiology* 2003;45(8):507-12.
16. Jones RS, Waldman AD: 1H MRS evaluation of metabolism in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Neurol Res* 2004;26(5):488-95.