



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**ATAK DÖNEMİNDEKİ MULTİPL SKLEROZ
HASTALARINDA AKTİF BEYİN LEZYONLARININ
SAPTANMASI İÇİN KONTRASTLI VE KONTRASTSIZ
BEYİN MANYETİK REZONANS SEKANSLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. HATİCE AYTEN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2023



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**ATAK DÖNEMİNDEKİ MULTİPL SKLEROZ
HASTALARINDA AKTİF BEYİN LEZYONLARININ
SAPTANMASI İÇİN KONTRASTLI VE KONTRASTSIZ
BEYİN MANYETİK REZONANS SEKANSLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Hatice AYTEN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Dr. Öğretim Üyesi Sedat Şen

SAMSUN-2023

TEŞEKKÜR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda geçirdiğim uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bana bu çalışmayı vererek kendimi geliştirmemi sağlayan, destek ve yardımları ile her zaman yanımda olan tez danışmanım değerli hocam Sayın Dr. Öğretim Üyesi Sedat Şen'e ve Nöroloji Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Kendilerini tanımış olmaktan ve birlikte çalışmaktan hep mutluluk duyduğum, sevgili asistan arkadaşlarıma ve tüm nöroloji çalışanlarına teşekkür ederim.

Çalışmaya katkılarından ve emeğinden dolayı Uzm. Dr. Barış Genç'e ve hastanemiz radyoloji bölümünde görevli başta sekreter Semanur Yıldırım ve Mehmet Çayır olmak üzere tüm teknisyen arkadaşlara teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında ve uzmanlık eğitimim süresince beni her zaman destekleyen ve yanımda olan canım annem, babam ve kardeşime teşekkür ederim.

Dr. Hatice AYTEN

02/03/2023

BEYAN

“Atak Dönemindeki Multipl Skleroz Hastalarında Aktif Beyin Lezyonlarının Saptanması İçin Kontrastlı ve Kontrastsız Beyin Manyetik Rezonans Sekanslarının Karşılaştırılması” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlamasından yazımına kadar tüm süreçte akademik etik ve bilimsel kurallara uyduğumu, çalışmamda her türlü alıntı, bilgi, ve yorumun kaynaklar listesinde gösterdiğim kaynaklardan oluştuğunu, çalışmanın yapımı ve yazımında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

02/03/2023

Dr. Hatice AYTEN

ÖZET

Giriş ve Amaç: Multipl skleroz (MS) ataklarla seyreden, toplumda nörolojik özürllük yapan nedenlerin başında gelen demiyelinizan ve aksonal bir olayı yansıtır. Manyetik rezonans görüntüleme (MR) MS hastalığının hemen hemen her aşamasında kullanılan en değerli tetkiktir. Aktif ve aktif olmayan MS lezyonlarını değerlendirmek için kontrastlı T1 ağırlıklı sekanslar standart tetkikler olsa da yan etkilerinden dolayı kontrast maddelerin uygulanmasının sakıncaları vardır. Bu çalışmada atak ile başvuran relapsing remitting MS (RRMS) hastalarında aktif lezyonların kontrast madde vermeden noninvaziv konvansiyonel ve difüzyon ağırlıklı görüntülemeye (DAG) dayanan yeni ‘intravoksel incoherent motion’ (IVIM) MR tetkiki ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Temmuz 2021- Şubat 2022 arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Multipl Skleroz Polikliniği ve servisinde McDonald 2017 kriterlerine göre RRMS tanısı almış, atak döneminde olan MR’da aktif plağı seçilen 34 hasta çalışmaya alındı. Hastaların nörolojik muayeneleri nöroloji uzmanı tarafından, konvansiyonel MR tetkikleri birlikte IVIM protokolünde DAG görüntüsü uzman bir nöroradyolog tarafından değerlendirildi. Kontrast tutan ve kontrast tutmayan yeni geliştiğı düşünölen plakların MR sinyal özellikleri ile kontrastlanma paternleri belirlendi. Ölçümler plakların merkezinde manuel ilgi alanı (ROI) oluşturularak yapıldı. Hastaların kontrast tutan lezyonlarının konvansiyonel MR ve IVIM-DAG görüntü parametreleri arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: Çalışmamıza alınan 34 hastanın 11’i eksik MR çekimi ve MR öncesinde steroid kullanımı ve diğör nedenlerle çalışma dışı bırakıldı. Kalan 23 hastanın 13’ünde aktif kontrast tutan 30 plak saptandı. Atak dönemindeki MS hastaları için kontrast tutan lezyon saptanma oranı (13/23) %56,5 olarak bulundu. Çalışmaya dahil edilen 23 hastanın 15’i kadın, 8’i erkek hasta idi. Kadın/erkek oranı 1,88 olarak bulundu. Hastaların yaşları 19,6 ile 53,8 arasında değışmekle birlikte ortalama yaş 29,64±8,53 olarak bulundu. Hastalık süresi 0,67 ile 15,75 yıl arasında değışmekle birlikte ortalama hastalık süresi 6,23±4,85 yıl olarak bulundu. Hastaların EDSS değörleri 0 ile 5 arasında değışmekle birlikte ortalama EDSS 1,87±1,1 olarak bulundu. Toplam atak sayıları 2 ile 14 arasında değışmekle birlikte ortalama toplam atak sayısı 4,78±2,91 idi.

MR çekim zamanı atak semptomunun başlamasından sonra 2 gün ile 14 gün arasında değişmekle birlikte ortalama MR çekim süresi atak başlangıcından sonra $6,7 \pm 4,1$ gün olarak bulundu. Kontrast tutan lezyon lokalizasyonu sıklıkla periventrikülerdir. Aktif ve kronik plakların IVIM değerlendirmesinde ADC-oran, ADClow-oran, ADCdiff-oran, f1-oran, f2-oran, D1-oran, D2-oran parametreleri açısından anlamlılık bulunamamıştır. Dstar-oran parametresinde aktif ve kronik plakların ayrımı için anlamlı farklılık ($p=0,037$) saptanmış olup, Dstar-Oran değerinin aktif ve kronik plakları birbirinden ayırt etmek için özgüllük 0,625 duyarlılığı 0,626'dır. Kontrast tutan lezyonu olan atak dönemi hastaları ile kontrast tutmayan lezyonları olan atak dönemi hastaları açısından yaş, EDSS, hastalık süresi açısından farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sonuç: Atak dönemindeki tüm MS hastalarında kontrast tutan lezyon varlığı mevcut değildir. Dstar-oran değeri aktif plakların saptanmasında anlamlı bulunmuştur. IVIM sekans incelemeye ait ADC-oran, ADClow-oran, ADCdiff-oran, f1-oran, f2-oran, D1-oran, D2-oran parametreleri aktif plakları saptamak için yeterli bilgi sunmamıştır.

Anahtar Sözcükler: Multipl skleroz, manyetik rezonans görüntüleme (MR), difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), intravoksel incoherent motion (IVIM)

ABSTRACT

Introduction and Objective: Multiple sclerosis (MS) is a demyelinating and axonal disease that progresses with attacks and is one of the leading causes of neurological disability in the population. Magnetic resonance imaging (MRI) is the most valuable test used in almost every stage of MS. Although contrast-enhanced T1-weighted sequences are standard examinations to evaluate active and inactive MS lesions, there are drawbacks to the administration of contrast agents due to their side effects. In this study, we aimed to evaluate active lesions in patients with relapsing remitting MS (RRMS) presenting with an attack using the new 'intravoxel incoherent motion' (IVIM) MR scan based on noninvasive conventional and diffusion weighted imaging (DAG) without contrast.

Materials and Methods: Between July 2021 and February 2022, 34 patients who were diagnosed with RRMS according to McDonald 2017 criteria in Ondokuz Mayıs University Multiple Sclerosis Outpatient Clinic and service, and who were evaluated as an attack and whose active plaque was selected on MR were included in the study. Neurologic examinations of the patients were performed by a neurologist and conventional MR examinations were evaluated by a neuroradiologist specialized in DAG imaging in IVIM protocol. MR signal characteristics and contrast enhancement patterns of actively contrast enhancing and non-contrast enhancing newly developed plaques were determined. Measurements were made by manually creating a region of interest (ROI) in the center of the plaques. The correlation between conventional MR and IVIM-DAG image parameters of the patients' contrast enhancing lesions was analyzed.

Results: Of the 34 patients included in our study, 11 were excluded due to incomplete MRI, steroid use before MRI and other reasons. Thirteen of the remaining 23 patients had 30 plaques with active contrast enhancement. The rate of detection of contrast enhancing lesions was 56,5% (13/23) for MS patients in the attack period. Of the 23 patients included in the study, 15 were female and 8 were male. The female/male ratio was 1,88. The ages of the patients ranged between 19,6 and 53,8 years with a mean age of $29,64 \pm 8,53$ years. Disease duration ranged between 0,67 and 15,75 years with a mean disease duration of $6,23 \pm 4,85$ years. The EDSS values of the patients ranged

between 0 and 5 and the mean EDSS was $1,87 \pm 1,1$. The total number of attacks varied between 2 and 14 with a mean total number of $4,78 \pm 2,91$. The time of MR imaging ranged between 2 days and 14 days after the onset of the attack symptom, but the mean MR imaging time was $6,7 \pm 4,1$ days after the onset of the attack. Contrast enhancing lesion localization is often periventricular. In IVIM evaluation of active and chronic plaques, no significant difference was found in ADC-ratio, ADClow-ratio, ADCdiff-ratio, f1-ratio, f2-ratio, D1-ratio, D2-ratio parameters. A significant difference ($p=0,037$) was found in the Dstar-ratio parameter for the differentiation of active and chronic plaques, and the sensitivity of the Dstar-Ratio value for differentiating active and chronic plaques was 0,625 with a sensitivity of 0,626. There was no difference in age, EDSS, disease duration between patients with contrast enhancing lesions and patients with non-contrast enhancing lesions ($p>0,05$).

Conclusion: Not all MS patients in the attack phase have contrast-enhancing lesions. Dstar-ratio value was found to be effective for the detection of active plaques. ADC-ratio, ADClow-ratio, ADCdiff-ratio, f1-ratio, f2-ratio, D1-ratio, D2-ratio parameters of IVIM sequence examination did not provide sufficient information to detect active plaques.

Keywords: Multiple sclerosis, magnetic resonance imaging (MRI), diffusion-weighted imaging (DWI), intravoxel incoherent motion (IVIM)

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
BEYAN	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Multipl Skleroz	3
2.1.1. Tanımı	3
2.1.2. Tarihçesi.....	3
2.1.3. İnsidansı ve epidemiyolojisi.....	5
2.1.4. Etiyolojisi ve risk faktörleri	5
2.1.4.1 Genetik faktörler	5
2.1.4.2. Çevresel etmenler.....	6
2.1.5. İmmünopatogenez ve patoloji.....	7
2.1.5.1 Plak patogenezi	8
2.1.6. Klinik özellikler	11
2.1.6.1 Paraksizmal belirtiler.....	12
2.1.7. Biyobeliteler	12
2.1.8. Tanısı.....	14
2.1.9. Klinik tipleri	15
2.1.9.1. Klinik izole sendrom	15
2.1.9.2. Relapsing remitting MS	16
2.1.9.3. Sekonder progresif MS	17
2.1.9.4. Primer progresif MS.....	17
2.1.9.5. Bening MS	17
2.1.9.6. Agresif MS.....	18
2.1.9.7. Hastalık aktivitesi.....	18
2.1.9.8. Hastalık progresyonu	18
2.1.10. Atak.....	19
2.1.10.1. Atak patogenezi.....	20
2.1.10.2. Atak tedavisi	20
2.1.10.3. Atak döneminde görüntüleme	21
2.1.10.4. Pseudoatak	24
2.1.11. Görüntüleme ve ayırıcı tanı.....	24
2.1.12. Görüntüleme ve radyolojik tanı	26
2.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme	28
2.2.1. Temel fizik prensipleri	28
2.2.2. Görüntü oluşması	30
2.2.3. Temel görüntüleme sekansları	31
2.2.3.1. Spin eko (SE)	31
2.2.3.2. Gradyent eko (GRE)	32
2.2.3.3. İnversiyon recovery (IR).....	32
2.2.3.4. Diğer sekanslar.....	33
2.2.3.5. T1 sekansı	33
2.2.3.6. T2 sekansı	33
2.2.3.7. FLAIR sekansı	33
2.2.3.8. SWI sekansı	34

2.2.5. Difüzyon tensör manyetik rezonans görüntüleme (DTI)	35
2.2.6. İntravoxel incoherent motion (IVIM)	37
2.2.7. Kontrast madde	40
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	42
3.1. Hastaların Tanımlanması	42
3.2. Görüntüleme Protokolü	43
3.3. Görüntüleme Değerlendirmesi.....	44
3.4. İstatistiksel Analiz	47
4. BULGULAR.....	48
5. TARTIŞMA.....	54
6. SONUÇLAR.....	62
7. KAYNAKLAR	63
8. EKLER.....	72
8.1. EK-1: Atak Dönemindeki Multiple Skleroz Hastalarında Aktif Beyin Lezyonlarının Saptanması İçin Kontrastlı Ve Kontrastsız Beyin Manyetik Rezonans Sekanslarının Karşılaştırılması Çalışması Demografik Veriler Formu.....	72
8.2. Ek -2. Hasta Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Örneği	75
8.3. Ek-3: Etik Kurul Onayı.....	78
8.4. Ek-4: Orijinallik Raporu.....	79

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

2B	: 2 Boyutlu
3B	: 3 Boyutlu
ACTH	: Adreno Kortikotropik Hormon
ADC	: Apparent Diffusion Coefficient
ADEM	: Akut Dissemine Encephalomyelit
B0	: Dış Manyetik Alan Gücü
B	: Sinyalin Difüzyon Kuvveti
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CBV	: Serebral Kan Hacmi
CBF	: Serebral Kan Akımı
CIS	: Klinik İzole Sendrom
D	: Difüzyon Katsayısı
D*	: Psödodifüzyon Katsayısı
f	: Perfüzyon Katsayısı
DAG	: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DIR	: Double Inversion Recovery
DMT	: Hastalık modifiye edici tedavi
DIT	: Zamanda Yayılım
DIS	: Mekanda Yayılım
DTI	: Diffusion Tensor Imaging
DWI	: Diffusion Weighted Imaging
EAE	: Experimental Autoimmune Encephalomyelitis
EBV	: Epstein–Barr Virüsü
EDSS	: Expanded Disability Status Scale
FA	: Fraksiyone Anizotrop
FLAIR	: Fluid -Attenuated Inversion Recovery
FOV	: Field of View
FSE	: Fast Spin Echo
G	: Gradyent Amplitüdü
Gd	: Gadolinyum
GRE	: Gradyent Eko
H	: Hidrojen
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
IFN	: Interferon
Ig G	: İmmünoglobulin G
IL	: Interlökin
IR	: İnversiyon Recovery
İVMP	: İntravenöz Metil Prednizolon
IVIM	: İntravenöz Incoherent Motion

KBB	: Kan Beyin Bariyeri
MAGNIMS	: Magnetic Resonance Imaging in MS
MBP	: Miyelin Basic Protein
MD	: Ortalama Difüzyon
MHC	: Major Histo Kompatibilite
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
MOG	: Myelin Oligodentrosit Glikoprotein
MR	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRS	: Manyetik Rezonans Spektroskopisi
MRZR	: MRZ Reaksiyonu
MS	: Multipl Skleroz
MTT	: Mean Transit Time
Na	: Sodyum
NAA	: N Asetil Aspartat
NGBC	: Normal Görünen Beyaz Cevher
NK	: Natural Killer
NMO	: Nöromiyelitis OptikA
OKB	: Oligoklonal Band
PD	: Proton Dansite
PLP	: Miyelin Proteolipid Proteini
PPMS	: Primer Progresif Multipl Skleroz
PSIR	: Phase-Sensitive Inversion Recovery
RAS	:Retiküler aktive edici sistem
RASGRP	: RAS Guanil Salan Protein
RD	: Radyal Yayılan Suyun Hareketi
RF	: Radyofrekans
ROI	: Region of Interest
RRMS	: Relapsing-Remitting Multipl Skleroz
S0	: Difüzyon etkisi olmayan sinyal yoğunluğu
S	: MR’da ölçülen sinyal yoğunluğu
SE	: Spin Eko
SDMT	: Symbol Digit Modalities Test
SPMS	: Sekonder Progresif Multipl Skleroz
SSS	: Santral Sinir Sistemi
STIR	: Short-Time Inversion Recovery
SWI	: Susceptibility Weighted Imaging
T	: Tesla
TIA	: T1 Ağırlığı
TE	: Time to Echo
Th1	: T helper 1
Th2	: T helper 2
Th17	: T hepler 17

Treg	: Regulator T hücresi
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
TR	: Time Repetition
TSE	: Turbo Spin Eko
VEP	: Visual Evoked Potential
VZV	: Varisella Zoster Virüsü
λ_1	: En Uzun Eksen
λ_2	: Orta Eksen
λ_3	: En Kısa Eksen
k	: Uzay Vektörü
ω	: Açısal Hız
ω_0	: Larmor Frekansı
ω_1	: RF Pulsunun Frekansı
$\Delta\omega$	: Bant Genişliği
μ	: Manyetik Dipol Moment
γ	: Jiromanyetik Oranı
δ	: Gradyent Süresi
Δ	: Gradyentler Arasındaki Süre

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. 2017 McDonald MS tanı kriterleri.....	15
Tablo 2. Multipl skleroz fenotipik sınıflaması.....	18
Tablo 3. 2021 MAGNIMS-CMSC–NAIMS kılavuzuna göre standart bir MR protokolü.	25
Tablo 4. MRG ve IVIM parametreleri.	43
Tablo 5. Hastaların klinik ve demografik özellikleri.	49
Tablo 6. Kontrast tutan ve tutmayan lezyonu olan hastaların klinik ve demografik verileri.	49
Tablo 7. Aktif ve kronik lezyonların özellikleri.....	49
Tablo 8. Aktif ve kronik plakların T2, Flair oranları.	50
Tablo 9. IVIM sekansı ile değerlendirilen lezyonların özellikleri.	50
Tablo 10. Aktif ve kronik plakların IVIM sekans özellikleri.....	51

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Manyetik alan içerisindeki atomların presesyon hareketleri.	29
Şekil 2. DWT'da beklenen MR sinyalinin sapması/ IVIM veri setlerini işleme stratejileri.....	39
Şekil 3. T1 G+ aksiyel MR görüntülerinde hastalara ait kontrastlanma paternleri. A) Halkasal B) Nodüler.....	46
Şekil 4. Lateral ventrikül temporal horn seviyesinde aktif plağa ait ovoid MS lezyonun manuel olarak çizilen ROI görüntüsü. A) Aksiyel ADC görüntüsünde mean ADC değeri $1.078 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$. B) Aynı seviyede karşılık gelen sagittal FLAIR görüntüsünde ortalama mean sinyal değeri 1874.057.....	46
Şekil 5. RRMS tanılı hastanın aktif MS plağına ait aksiyel konvansiyel ve IVIM parametresi harita görüntüsü.	47
Şekil 6. Aktif ve kronik plakların T2, Flair oranları.	50
Şekil 7. Aktif ve kronik plakların IVIM sekans özellikleri.....	52
Şekil 8. Dstar-oran değerinin aktif ve kronik plakları ayırt edebilme özelliği.....	53

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl skleroz (MS), miyelin hasarı yanında akson yıkımı ile giden santral sinir sisteminin kronik enflamatuar hastalığıdır. En sık kadın cinsiyet ve genç erişkin yaşlar (20-40 yaş) etkilenir (1). Ataklı düzelmeler ile seyreden MS'in en sık formu relapsing remitting MS (RRMS) olarak bilinir ve zamanla fonksiyonel kısıtlılık yaratan progresif forma ilerleyebilir. Atak sistemik bir enfeksiyon olmadığında bir günden fazla süren, fonksiyonel özrürlüğü farklı derecelerde etkileyebilen yeni bir semptom veya kinik bulgudur. Farklı ve çok sayıda, beyin sapı, spinal, serebellar ve motor yolların etkilendiği hastalar daha hızlı hastalık progresyonu gösterirler (2). Hastalık sürecinde, epigenetik tetikleyicilerin uyardığı otoinflamasyon ile kan beyin bariyerinin (KBB) hasarlanması, damar etrafında enflamasyon, demiyelinizasyon ve akson kaybı hakimdir. Plak MS hastalığında patolojik ve radyolojik olarak enflamasyonu yansıtır (3).

Manyetik rezonans (MR) görüntüleme MS hastalığının tanısı ve diğer demiyelinizan hastalıklardan ayrımı yanında nüks, hastalık aktivitesi, progresyon dahil hemen hemen her aşamada kullanılmaktadır. Atomların manyetik bir ortamdaki hareketlerinden elde edilen sinyallerin yansıması ile görüntüler elde edilir. MS hastalığında plaklardaki görüntüler enflamasyonun şiddeti ve evresine göre heterojenleşir (4). Atomlardan yansıyan sinyallerin yön, zaman farkına bağlı olarak dokularda kontrast farklı yaratan sekanslar oluşturulur (5). Fluid attenuated inversion recovery sekansı (FLAIR) görüntülemeler beyin omirilik (BOS) ve kan akışının artefakt etkisini önleyerek kortikal, periventriküler, kallosal lezyonların T2 sekansından daha iyi görüntülenmesini sağlar. T2 görüntüleme ise beyin sapı, spinal kordun görüntülenmesinde duyarlıdır. Kontrast madde verdikten sonra yapılan T1 ağırlıklı sekanslar ise hastalık aktivitesini yansıtan en önemli görüntüleme tetkikidir. Kontrast maddeler lezyonların yansıyan manyetik özelliğini değiştirebilirler. Yan etkileri ve beyin dokusu dahil diğer dokularda biriktiğinin gösterilmesi kullanımlarına sınırlandırma getirmiş ve özellikle MS hastalarında kontrast madde vermeden aktif plakların görüntülenmesini düşündürmüştür (6). Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), su hareketinin belirli yönlerdeki kısıtlılığını yansıtan non-invaziv bir tetkiktir. MS plağı var olan demiyelinizasyonun etkisi ile su molekülünün hareketi kısıtlayarak difüzyon ağırlıklı sekanslarda zamana bağlı kısıtlı difüzyon gösterir (7). IVIM sekansı

ise su molekülün ve kapiller kan akışını temel alan çoklu b değerleri kullanarak difüzyon yanında perfüzyonun da değerlendirildiği bir tetkiktir. Non-invaziv olması avantajı olup son zamanlarda özellikle tümörler, beyin iskemisi, renal perfüzyon, karaciğer lezyonlarında çalışılmış ve anlamlı sonuçlar elde edilmiştir (8). Çalışmamızda MS hastalarındaki aktif plakları kontrast madde ile yapılan konvansiyonel MR sekansları ve perfüzyon-difüzyon ağırlıklı görüntülemeler kullanarak saptamayı ve karşılaştırmayı amaçladık.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Multipl Skleroz

2.1.1. Tanımı

Multipl Skleroz, fizyolojik ve zihinsel problemlere yol açtığı bilinen merkezi sinir sisteminin (SSS) kronik nörolojik bir hastalıdır. Yapılan immünoloji çalışmalarının hız kazanmasıyla günümüzde demiyelinizasyon, enflamasyon ve nöronal yıkımın olduğu oto-enflamatuvar bir hastalık olduğu kabul edilir (9).

Beyin korteksi, beyaz ve derin gri cevher yapılarını ve spinal kordu farklı lokalizasyonda ve ayrı zamanlarda etkileyen bir hastalıktır. Çoğunlukla genç erişkin yaşlarda ve tüm dünya genelinde görülür. Ataklı ve/veya ilerleyici seyir gösteren karmaşık bir etyopatogeneze sahiptir (10).

2.1.2. Tarihçesi

Hastalığın ilk tanımlamaları tarihi metinlerde 14. yüzyıl'a dayanmaktadır. Hollandalı 'Schiedam' tarafından güçsüzlük ve sonrasında bir gözde körlük ve ağrı semptomları ile gelen hastanın MS ile ortak özelliği olduğu ve en eski vaka olabileceği düşünülmektedir (11). 1849'da Alman klinisyen, patolog Friedrich Theodor von Frerichs spinal bulgularla gelen bir hastayı klinik olarak incelemiş olup MS hastalığını alevlenmeler ve remisyonlarla seyreden, vücudun birçok bölgesini etkileyen, erken dönemde bacaklarda güçsüzlük ile başlayan, zihinsel değişikliklerin eşlik ettiği, 9, 10 ve 11. kranial sinirlerin etkilenmesi ile medulla oblongata tutulumu ve motor bulguların sık olduğu bir hastalık olarak tanımlamıştır (12).

Robert Carswell ve Jean Cruveilhier 19. yüzyılın ortalarında klinik nöropatolojik özellikleriyle 4 vaka yayınlamışlardır. Hastalığa yönelik ilk histopatolojik incelemeleri 1863 yılında Eduard Rindfleisch yapmıştır. Jean-Martin Charcot, hastalığı farklı boyutlara çıkarmış ve klinik ve patolojik özellikleri ile yaptığı çizimlerle hastalığı tekrardan tanımlamış ve 1868 yılında tıp literatüründe kabul gören '*sclérose en plak*' tanımını kazandırmıştır (12).

Hastalığa 19. yy. da bulaşıcı bir etkenin sebep olduğuna inanılırken hayvan/hücre bazlı çalışmaların çoğundaki sonuçlar birçok virüsün, nedenden ziyade tetikleyici bir ajan olduğunu düşündürmüştür (11). İlk kez 1948'de Eichdorst'un incelediği olgularda

monozygotik ikizlerde %23 oranında hastalık saptanmış, 1972'de Jersild ve ark. tarafından da ilk kez insan lökosit antijeninin (HLA) belirli alelleri ile bağlantısına ve genetik yönünün olduğuna değinilmiştir (12).

Otoimmün enflamatuvar hastalıklarının patogenezi ile ilgili bilgiler Rivers, Sprint ve Berry'ın tanımladığı 1933 yılında deneysel otoimmün ensefalomyelit [Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE) modeli çalışmalarına dayanmaktadır. Bu deneysel çalışmalarla MS patogenezinin temel özellikleri yanında tedavide kullanılacak ilaçların geliştirilmesi yönünde ilerlemeler sağlanmıştır (12,13).

Charcot yaptığı çizimlerle incelediği plaklardaki gliosis, miyelin kılıflarda makrofaj birikimine bağlı demiyelinizasyon ve tekrardan remiyelinize alanların olduğunu göstermiş, histolojik düzeyde plak tipleri ise (yeni/akut, kronik-aktif, kronik-inaktif ve 'gölge' plak) Lumsden, Prineas, Raine tarafından 20. yüzyıl sonlarında tanımlanmıştır (12).

1948'de Elvin Kabat BOS'u elektroforez yöntemi ile inceleyerek otoenflamatuvar süreci yansıtan gama globülinlerin varlığını göstermiştir. 1981 yılında Young ve Hammersmith'in inceledikleri hastalarının bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülerinin normal, MR görüntülerinde ise lezyonlarının açıkça belirgin olduğu görülmüştür. 1986'da Grossman MS hastalarında kontrast madde kullanmış ve MR görüntülerinde sadece bazı lezyonların kontrast tuttuğunu göstermiştir (12).

1965 yılında ilk kez Schumacher ve arkadaşları anamnez ve muayene bulgularına dayalı olarak tanı kriterlerini tanımlarken, nörofizyolojik ve BOS analizleri ile 1983'de "klinik olarak kesin" veya "laboratuvar destekli kesin" MS tanısını kullanılmıştır. McDonald kriterleri ile radyolojik değerlendirme önemli hale gelmiş olup mekânda (DIS) ve zamanda yayılım (DIT) kriterleri önem kazanmıştır. 2001 yılında ilk kez yayınlanan kriterler zamanla güncellenmiş olup, 2005 yılında primer progresif MS (PPMS)'den bahsedilmiş, 2010 yılında BOS ve görsel uyarılmış potansiyeller (VEP) testleri terkedilmiştir. 2015 yılında ise MR görüntülemesinin temel özellikleri belirtilmiş olup 2017 de güncel McDonald MS kriterleri oluşturulmuştur (14).

2.1.3. İnsidansı ve epidemiyolojisi

Eylül 2020 MS Atlası verilerine göre MS ile yaşayan 2,8 milyon insan olduğunu tahmin edilmektedir. Dünya genelinde tahmin edilen bugün MS'e yakalanan kişi sayısı önceki verilere bakıldığında %30 kadar daha fazladır (15). Dünya genelinde Avrupa'nın tümünde, Amerika'nın kuzey bölgelerinde yüksek, Avustalya, Yeni Zelanda ve Kanada'nın güney eyaletlerinde orta, Afrika, Latin Amerika, Orta Doğu ülkeleri ve Asya, Afrika, kızıl derili ırkında düşük oranda görülür. Görülme oranı en fazla 100.000'de 120'den yüksek, en az 100.000'de 60'dan düşüktür (8). Bu duruma ülkelerin coğrafi konumları ve toplumların farklı epigenetik yapısının neden olduğu düşünülmektedir (9). 15 yaşından önce göç edenlerde göç ettikleri yere göre hastalığa yakalanma riski taşıdıkları görülmüştür (16). Genel olarak kadınlar, erkeklerden daha fazla ve ortalama 5 yıl daha erken etkilenirler. Popülasyon, yaş, hastalığın tipi, genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak RRMS hastalarında kadın-erkek oranı 2-3:1, PPMS hastalarında 1:1 oranında bildirilmiştir. Bazı ülke bazlı çalışmalarda da bu oranın 4:1'e kadar yükseldiği ortaya konulmuştur (9,15).

2.1.4. Etiyolojisi ve risk faktörleri

2.1.4.1 Genetik faktörler

Multipl Skleroz'un genetik kökeni olduğundan ilk kez 19. yüzyılda bahsedilmiş olup 1896 yılında ilk ailesel anne oğul MS hastası bildirilmiştir. Dünya genelinde aynı coğrafi konumda yaşayan farklı ırklar arasında MS görülme oranı farklıdır. Beyaz ırkta Afro-Amerikalılardan daha fazla, Siyah Afrikalılarda hemen hemen hiç görülmediği bilinir (10).

Genel topluma göre akrabalarında etkilenen birey olan kişilerde MS görülme riski daha yüksektir. Genel toplumda binde 1 olan prevalans, Ebers ve arkadaşları tarafında yapılan bir çalışmada 1. derece kuzenlerde binde 7, kardeşlerde binde 35, MS li kişilerin çocuklarında binde 200 olarak bulunmuştur (10). Risk monozygot ikizlerde %20-30, dizigotlarda ise %3-7 arasındadır (17). İkiz bazlı çalışmalar MS'in non-mendeliyan kalıtmı, çok faktörlü ve temelde genetik kökenli olduğunu düşündürmektedir (10,18).

Multipl Skleroz ile ilişkili X kromozomu dahil 200'den fazla yatkınlık geni tanımlanmıştır. Birçoğu aslında otoimmün hastalıklarla ilgili olup, bağışıklık sistemini

etkileyen genlerin işlevlerini değiştirir. Epigenetik değişiklik olarak tanımlanan bu durumda hücre ölümü, bağışıklık hücresinin reseptör sinyal yollarını düzenlenir. Lökosit aktivasyonu ile inflamatuvar sitokinler ve özellikle Th-17 tipi yardımcı T hücrelerini etkinliğinde artma, regülatör hücrelerin etkinliğinde azalma ile MS'e yatkınlık geliştirebilmektedir (19).

Yapılan kapsamlı epidemiyolojik ve genom bazlı çalışmalarda saptanan en çok risk 6. kromozomun kısa kolunda bulunan HLA-DRB1*1501 genidir. Ülkemizde en sık HLA DQ2 DR2, DR4 ve HLA DR14 genlerine rastlanılmıştır (10).

2.1.4.2. Çevresel etmenler

Çevresel faktörlerin MS etyopatogenezinde rolü büyüktür. Hastalığın coğrafi ve göçmenler arasında farklı dağılım ve yaygınlığının olması çevresel faktörlerin önemini kanıtlar niteliktedir. Birçok çalışmada hastalıkla en yüksek ilişkili olduğu kanıtlanmış çevresel etmenler sigara, güneş ışığı, vücut kitle indeksi, D vitamini, geçirilmiş EBV enfeksiyonu ya da varlığıdır (19).

Multiple skleroz coğrafi, ılıman iklimlerin hastalığıdır. Soğuk ve nemli iklim ortamlarının enfeksiyona yatkınlık yarattığı bilinir. Güneş ışığına maruziyet kısıtlar ve D vitamin sentezini azaltır. Her iki yarım kürede ekvator dan kutuplara yaklaştıkça hastalık görülme riski artar. Dünya geneline bakılırsa hastalık daha çok subtropikal 40° ile 60/70° arası enlemlerde yoğunlaşır (20,21).

Yapılan EAE modelinde, hastalık üzerinde D vitamininin etkili olduğu bulunmuştur. Çıkan sonuçlar hastalık tetiklenmeden önce verilirse D vitaminin makrofajları azaltıp ve sitokinleri düzenleyerek anti-inflamatuvar ve immünmodülatör etki ile koruyucu olduğu, hastalık gelişikten sonra verilirse semptomları azalttığı yönündedir (22). Klinik bir başka çalışmada 48 hafta boyunca 100 IU/gün oral D vitamini verilen 15 RRMS hastasının atak sıklığında %50 oranında azalma görülmüştür. Bir başka çalışma D vitamini düzeyinde 50 nmol/L'lik artış olması o bireylerde MS riskinin %39 daha az olduğunu ortaya koymuştur (23).

Epstein-Barr (EBV) virüsü, herpes virüs ailesinden öncelikle astrosit, mikroglia ve B lenfositlerinde bulunan latent bir virüstür. Konakçı hücrede mikro-RNA'ları kodlayarak enfekte hücrelerin konak immün sisteminden kaçmasına aracılık eder. Patoloji çalışmalarında MS hastalarının lezyonlarında MS olmayanlara göre daha fazla

EBV nükleer antijene sahip hücrelerin bulunduğu görülmüştür (23). Multipl Skleroz açısından risk oluşturan genlerin sinyallerini değiştirerek hastalığa yol açarlar. Son kapsamlı 801 askeri personelin incelendiği bir çalışmada ise EBV ile enfekte olmuş kişilerin MS geliştirme olasılığının enfekte olmayanlara göre 32 kat daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar EBV enfeksiyonu geçirmiş olmanın MS hastalığına sebep olacağını düşündürse de tüm hastaların MS olmadığı da bilinmektedir (24). Bu durum diğer MS yatkınlık risk faktörlerinin katkısı olduğunu düşündürmüştür. HLA-B*07 pozitifliği olan bireylerde EBV'nin viral yükü daha fazladır. Obezite ve EBV enfeksiyonu birlikte olan hastalarda MS riskini yaklaşık 14 kat fazla olduğu görülmüştür (19).

Sigara içen bireylerde birden fazla çalışmayı içeren değerlendirilmelerde MS gelişme risk artışının %50'den daha fazla görüldüğü saptanmıştır. İçilen miktar ve özellikle konitin düzeylerine göre riskin artışı bulunmuştur. Sigara başlama yaşı arasında ilişki saptanmazken, oral tütünden ziyade sigara dumanına maruziyetin daha fazla risk oluşturduğu belirtilir (19,23).

2.1.5. İmmünopatogenez ve patoloji

Multiple Skleroz'da hem edinsel ve hem doğal immün sistemin aktivasyonu ile gelişen dinamik ve çok yönlü bir süreç hakimdir. Autoimmune Encephalomyelit çalışmaları immünopatogenezin aydınlatılmasına yardımcı olmuştur. Genetik, çevresel ve enfeksiyöz antijenlerin birçok yönden otoimmün süreci tetiklediği düşünülür (25).

MS patogenezinde son yıllarda üç önemli mekanizma üzerinde durulmaktadır:

- 1) Periferde patojenik B hücrelerinin T hücre aracılı kontrolden kaçışı
- 2) Lenf nodu germinal matrixte patojenik B ve T hücrelerinin etkileşimini ile oluşan bellek B hücrelerini kan beyin bariyeri (KBB)'den kolay sızması
- 3) SSS'nde biriken B ve T hücrelerinin yeniden aktivasyonunu

Miyelin proteolipid proteini (PLP), miyelin bazik proteini (MBP) ve miyelin oligodendrosit glikoproteini (MOG)'in yanı sıra miyelin yapıda olmayan alfa-B kristalin, transaldolaz-H, lenfosit apoptozunda görevli retiküloaktif edici sistem (RAS), guanil salan proteinler (RASGRP) perivasküler inflamasyonu tetiklediği düşünülen antijenlerden birkaçıdır (25).

B lenfositleri antijenleri tanıyarak T hücrelerine sunan adaptif immün sistemin önemli üyelerindendir. Germinal makrikste B ve T lenfosit hücreleri karşılıklı etkileşim halindedir. HLA/MHC kompleksi ve T helper hücrelerinin etkileşimi ile bellek hücrelerine dönüşür. Bu bellek hücreleri T sitotoksik lenfositlerini uyararak patojen hücreleri yok ederler. MS'te olasılıkla B ve T hücreleri arasındaki etkileşiminin ve periferde tolerans kontrol noktalarının bozulduğu düşünülmektedir. Bu durum diğer otoimmün hastalıkların çoğunda görülen mekanizmadan farklıdır. B hücreleri ve plazma hücreleri, daha çok perivasküler boşluklarda birikme eğilimindedir (25).

Kan beyin bariyeri'nin bozulması patogeneze sürecindeki en erken değişiklik olarak bilinir. MS'te plakların kontrast madde tutması da KBB bozukluk olduğunu destekler. Olgun oligodendrosit hücreleri nöroenflamasyon ve nörodejenerasyona katkı sağlayan çok yönlü hücrelerdir. Miyelin yapımı yanında sitokin üretimi, antijen sunumu yoluyla otoreaktif T hücrelerinin uyarılması ve matris metalloproteinazı (MMP 9) artırarak KBB'nin yıkılmasına aracılık ederler. Olgun oligodendrositler sıklıkla akut inflamasyonun çevresinde yoğunlaşır ve remiyelinizasyonu başlatırlar (26).

Yapılan otopsi çalışmalarında aktif demiyelizan plaklarda B ve T lenfositlerinin biriktiği gösterilmiştir. CD4 lenfositlerin daha çok preaktif lezyon bölgelerinde yoğunlaştığı görülmüş bu da hastalığın erken dönemlerinde rol aldıklarını düşündürmüştür. CD8 T hücreleri akson hasarı ile koreledir (27).

Ataklarla seyreden MS'li hastaların otopsi çalışmaları, B hücrelerinin korteks ve beyaz cevher aktif demiyelinizan alanlarının yanı sıra perivasküler boşlukta, meninkslerde biriktiğini göstermiştir. SSS'nde pozitif B, T, plazma ve dendritik hücrelerin ektoptik lenfoid foliküllerin yalancı germinal merkez oluşturarak otoimmün cevabın devam etmesinde ve alevlenmesinde rol oynadığı ileri sürülmüştür. Ektoptik foliküllerin oluşumu IFN- γ ve IL17 salınması ile teşvik edilir. Bu sitokinler T lenfosit hücreleri tarafından salınırlar (28).

2.1.5.1 Plak patogenezi

Charcot 1868'de MS'i 'sclérose en plaque' olarak tanımlamıştır. MS hastalarında ön planda demiyelinizasyonun olduğu 'plak' olarak adlandırılan alanlara hastalığın farklı evresinde, farklı ölçüde enflamasyon, gliosis, remiyelinizasyon, akson kaybı eşlik ettiği bilinmektedir (29). Plaklar düzensiz sınırlı ve düzensiz şekil, boyut ve hacimde

beyin ak madde ve gri maddesinde rastgele dağılmış olarak görülür. Çoğunlukla da lateral ventriküllerin lateral yüzeyine komşu olma eğilimi gösterirler (30).

Plaklar postkapiller venler ve damarlar çevresinde başlayan enflamasyonun yansımasıdır. Kan damarları boyunca uzanan dik yerleşimli 'Dawson'un parmakları' ve "bir boncuk ya da tespih benzeri diziler" şeklinde görülebilirler. Reinfleisch, çoğu plağın ortasında vasküler yapının olduğu ve bu anormalliğin patogeneizde bir sebep olabileceğine dikkat çekmiştir (12,31).

Akut aktif plaklar demiyelinizasyona katkıda bulunan oldukça enflamatuvar hücrelerden zengin alanlardır. Makrofajlar/mikroglialar aktif plaklarda bulunan en belirgin hücre grubudur. Eozinofilik ve parçalanmış çekirdekli parçacıklara sahip reaktif astrositler de aktif lezyonlarda sıklıkla karşımıza çıkar. Plakların merkezinde de remiyelinize olmuş alanlar vardır. Relapsing remitting MS (RRMS) formu en sık aktif ve iyileşen/remiyelinizan plaklarla kaşımıza çıkar. Erken evrede az da olsa aksonal hasar meydana geldiği bilinen bir diğer bulgudur. Boncuk şekilli düzensiz aksonların olması ve amiloid- β öncü protein birikiminin varlığı aksonal hasarın bir kanıtıdır (28).

Yapılan MR-MS lezyon boyutu çalışmalarında iletim bloklarının oluşması için 4-5 mm, farelerde ise en az 2,5 mm segmental alanda demiyelinizasyonun meydana gelmesi gerektiği gösterilmiştir. MR çekim gücü yükseldikçe 5 mm'den küçük demiyelinizan lezyonların saptanması kolaylaşır (2).

Lucchinetti ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptığı otopsi/biyopsi çalışmasında aktif lezyonları dört farklı immünolojik patern olarak tanımlayan sonuçlar elde edilmiştir. Paternlerde makrofaj ve lenfosit invazyonunun olması ortak, kompleman ve immünoglobulin varlığı ve oligodendrosit hasarının olup olmaması asıl farklılığı oluşturmuştur (29).

T hücre ve makrofaj aracılı aktif demiyelinizasyon patern I ve II de ortak görülürken, immünoglobulin birikimi ve kompleman aktivasyonu sadece patern II'de bulunur. Patern III lezyonları farklı olarak parankimal lezyonlar olup sıklıkla MAG gibi özgül miyelin proteinlerin etkilendiği görülmüştür. Patern IV, vakaların %1 kadar en az görülen patern olup dismorfik oligodendrositler içerir. Miyelin bileşenlerinin kaybını yansıtan patern III diğer paternlerden daha kötüdür. Aktif immüno patern I ve II MS

plaklarında öncü oligodendrosit hücreler toplanırken, III ve IV’de oligodendrosit kaybı hâkim olup remiyelinizasyon ise görülmez (28,29).

Kronik aktif plaklarda akut aktif lezyonlara göre merkezinde daha az hücre, lezyon sınırında daha fazla makrofaj/mikroglial hücrelerin toplandığı görülür. İçin için yanan lezyonlar olarak bilinirler. Akut plaklardan daha az ödem ve enflamasyon gösterirler. Nöroinflamasyonun eski lezyonda yeniden ortaya çıktığı, plağın kenarında devam edip geri kalan alanlarda görülmediği durumdur (31).

Kronik inaktif plaklar; akson ve oligodendrosit kaybının ön planda olduğu hiposellüler, sınırları belirgin demiyelinize alanlardır. Sönmekte olan (smoldering) plaklar olarak bilinirler. Bu plaklarda enflamatuvar hücreler daha çok perivasküler alanlarda toplanmıştır. KBB’i sağlam kalır. İlerleyici MS hastalarında daha sık karşılaşılır (28).

Aksonal hasarın erken dönemden kronik döneme kadar tüm dönemlerde hastalık sürecinin bir parçası olduğu bilinir. Aksonal hasar aktif plaklar ve sırayla yavaş genişleyen lezyonların yanında inaktif plaklarda karşımıza çıkar. Birçok çalışmada akson hasarının değişmez bir şekilde enflamasyonla ilişkili olduğu ve beyinde biriken enflamasyonun kronik dönemde gri ve beyaz cevherde ilerleyen aksonal hasarda rol aldığı düşünülmektedir (29).

Remiyelinizasyonun demiyelinize plakların merkezinde öncü oligodendrositlerin toplanması ile başladığı bildirilmektedir. Geç dönemde görülen remiyelinize alanlar gölge plaklarıdır. Yapılan RRMS ve PPMS ile sekonder progresif MS (SPMS)’in karşılaştırıldığı çalışmada SPMS de remiyelinizasyonun daha az görüldüğü ve yavaş genişleyen enflamatuvar demiyelinizasyonun remiyelinizasyonu yok edebileceği düşünülmüştür (28,31). Gölge plakları, plak kenarında miyelin kalınlığının daha fazla azaldığı, komşu beyaz cevherden kolay ayırt edilebilen lezyonlardır. Bu plaklar ikinci bir atağa daha duyarlıdır. Remiyelizasyonun her hastada görülmemesinde oligodendrositlerin sayısı, fonksiyonu, hücresel göçünün azalması ile diğer hücrelerle olan etkileşim dengesinin enflamasyon lehine bozulması suçlanmıştır (28).

MS hastalarında kortikal demiyelinize lezyonların hastalığın erken evrelerinde de bulunduğu bilinmektedir. Özellikle yapılan çalışmalarda perivasküler ve yaygın meningeal enflamasyon ile kortikal demiyelinizasyonun arasında güçlü bir ilişkili

olduğu ortaya konulmuştur (32). Sıklık sırasına göre lökokortikal (%50), subpial (%34) ve intrakortikal (%17) yerleşimli üç kortikal lezyon tanımlanmıştır. RRMS'ten SPMS'e ilerledikçe kortikal lezyonların yükü artar. İlerleyen hastalık dönemlerinde sıklıkla etkilenme singulat girus/hipokampusla beraber frontal, temporal, insular ve serebellar kortekste görülür. Oksipital ve primer motor korteks etkilenmesi daha nadirdir (29).

2.1.6. Klinik özellikler

Optik sinir, beyin sapı ve omurilik, serebellum ve korteks SSS'nin tutulan bölgeleri arasındadır. Semptomların yaklaşık %25'i polisemptomatik, %73'ü monosemptomatik başlangıç gösterdiği bulunmuştur (33). Optik sinir daha çok izole, serebellar ve motor yolların tutulumu ise sıklıkla diğer semptomlarla beraberdir. Motor semptomlar korteks ile spinal kord ve beyin sapı arasındaki yolların tutulumun klinik yansımasıdır. Ekstremitelerin güçsüzlüğünden, denge ve koordinasyon bozukluğu, yutma zorluğu, artikülasyon bozukluğu, kavrama bozukluğu gibi çeşitli bulgularla karşımıza çıkar. En sık izlenen motor başlangıç bulgusu asimmetrik alt ekstremitte güçsüzlüğüdür. Spastik paraparezi PPMS'in yaygın bir başlangıç bulgusudur (32).

Tüm hastalık süresince hastaların çoğunda duysal semptomlar vardır. Allodini ve parestezi en sık görülen duysal yakınmalardır. Yakınmalarının yaklaşık %50 kadarını, ekstremitelerde %65 kadarını sırt ve başlarında hissederler (34).

Başın öne doğru eğilmesi ile ortaya çıkan, boyundan omurgaya doğru uzanan elektriklenme hissi '*Lhermitte belirtisi*' olarak bilinir. MS hastalarının %55-70'inde görülür (34). 'Kullanışsız el' sendromu MS hastalığı için nadir fakat temel bir bulgudur. Hastalar ince işleri yapmada zorluk, ellerinde istemsiz hareket ve sakarlık ile başvururlar. Servikal omuriliğin arka kolon tutulumunun bulgusudur (35). Hastalık süresince hastaların üçte ikisi ise trigeminal nevralji, spazm, radiküler ağrı, spastisite ve kas-iskelet sistemine bağlı çeşitli ağrılardan yakını (36).

Serebellar ve beyin sapı semptomları MS hastalarının yaklaşık %22,5'inde ilk klinik bulgu olabilir. Serebellar bulgular yürüme ve gövde ataksisi, ekstremitte ince hareketlerinde bozukluk, dizatri, nistagmus, oküler dismetri, bilişsel bozukluk şeklindedir. Hastaların günlük yaşam aktiviteleri önemli ölçüde kısıtlayan semptomlardır (37).

2.1.6.1 Paraksismal belirtiler

Paroksismal semptomlar MS seyri sırasında olduğu kadar hastalığın ilk belirtisi olarak ortaya çıkabilirler. Demiyelinize plaklardaki iyon kanallarının fonksiyon kaybını yansıtan ani başlayan, saniyeden dakikalara kadar kısa süreli, gün içinde onlarca kez tekrarlayan klinik olaylardır. Semptomların bir günden uzun sürmesi nüks olarak değerlendirilir. Bilinç değişikliği ve elektroensefalografi anormallliği beklenmez (38).

Klinik paroksismal semptomlar sıklıkla diskinezi, beklenmedik motor güçsüzlük, duysal, beyin sapı, serebellar semptomlar (bulantı ve kusma, baş dönmesi, diplopi, dizartri, ataksi, hıçkırık, hiperventilasyon vb.) olarak karşımıza çıkar. Hipotermi, hipotansiyon taşikardi, üriner inkontinans gibi paroksismal otonom semptomlar daha çok uzun süredir hasta olan, ileri ve engelliliğin yüksek olduğu MS formlarında görülür. Steroid ve karbamazepin tedavisine yanıt verirler (38).

2.1.7. Biyobeliteçler

Beyin omurilik sıvısı özelleşmiş endimal hücrelerden sentez edilen beyin parankimini koruyan bir sıvıdır. Beyin için stabil bir ortam sağlayıp, içeriğinde birçok immünolojik protein bulunur. SSS hasarını en iyi gösteren invaziv testlerden biridir. Plazma ile aralarında sıkı bağlantılı kan BOS bariyeri olduğundan plazma ve kan akımındaki değişikliklerden önemli derecede etkilenmeleri beklemez (39). MS hastalarında BOS büyük oranda hem berrak hem renksizdir. Beyaz hücre sayısının sıklıkla 5 hücre/mm³ az olması beklenmekle birlikte ölçüm zamanına bağlı olarak 2 saatten sonra yapılan laboratuvar incelemelerinde hücre sayı ve profilinin değiştiği dikkate alınmalıdır (40). Lökosit yüksekliği 50 hücre/mm³'den yüksek değerlerde daha çok SSS enfeksiyöz nedenlerin dışlanması düşünülmelidir. Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM) gibi MS varyantlarında yüksek hücre değerleri görülebilir. MS hastalarında kan-BOS bariyerindeki etkilenim ile uyumlu olarak çoğunlukla BOS/serum glukoz oranları ve laktat düzeyleri normal, albümin, protein miktarları artmış bulunur (41).

Oligoklonal bant (OKB) serumda ve kanda tespit edilen nöroenflamasyonun en önemli belirteçlerinden biridir. İntratekal plazma hücreleri tarafından salınan immünoglobulin G (IgG) ve M (IgM) antikor yapısındadır. Kan ve BOS örneklerinden izoelektrik odaklama, immünfiksasyon yöntemi ile yüksek duyarlılıkla tespit edilir. Hastalığın geç

evrelerinde tekrarlayan ponksiyon örneklerinde sonradan pozitifleşebilirler. OKB'ler serum ve BOS'ta Ig G oranları birbiri ile kıyaslanarak tiplendirilir. MS hastalarının yaklaşık %95'inde çoğunlukla Tip 2 bant şeklinde saptanır ve bir kez saptandığında ömür boyu pozitiflik devam eder. MS hastalarında tanıda yaklaşık %86 özgül ve %95'ten fazla duyarlıdır. Klinik izole sendromlu (CIS) hastalarda MS'e dönüşme riski yanında, PPMS tanısını da destekler. 2017 McDonald kriterlerinde zamanda yayılım kriteri olarak yerini almıştır (41). Nörosifiliz, Behçet hastalığı, HIV enfeksiyonu, herpes ensefaliti, lenfoma dahil santral sinir sistemi tümörleri, otoimmün ensefalitler, gullein bare sendromu (GBS), SSS vaskülit, nörosarkoidoz, prion hastalığı, paraneoplastik nörolojik bozukluklar vb birçok hastalıkta da OKB Ig proteinleri üretilir (40).

IgM oligoklonal bantları MS hastalarının %20-40'ında intratekal plazma hücreleri tarafından sentezlenen bir diğer proteindir. Bir çalışmada CIS ile takip edilen hastalarda bir yıl içinde gelişen nüksü öngördüğü bulunmuştur. BOS'taki IgM yoğunluğunun IgG'den düşük olmasında pentamerik ve hidrofobik yapıları olması ölçümünü zorlaştırmakta ve MS hastalarında rutin kullanımını sınırlandırmaktadır (41). IgG indeksi ise serum, intratekal albumin ve Ig G seviyesi birbirine oranlanarak elde edilen nicel bir değerdir. Kan –BOS bariyerinin fonksiyonunu değerlendirir. Farklı matematiksel indeksler kullanılsa da 'bağlantı indeks modeli' ölçümünde duyarlı ve güncelliğini korumaktadır. 0.70'den büyük bir değer olması nöroinflamasyon için bir gösterge olup demiyelinizan SSS lezyonuna sahip hastaların %60'ında, kesin MS hastalarının %70-80'inde bulunur (40). Oligoklonal bant ile birlikte ya da bağımsız olarak MS'in tanısı duyarlılığını artırır. Bazı çalışmalarda BOS'ta ölçülen değerleri artıktıkça hastalığın saptanma şansı, prognozu ve nörolojik özürüllükteki artış riskinin yükseldiği saptanmıştır. BOS'ta sıklıkla OKB ile indeks yüksekliği koreledir (41).

Kızamık-kızamıkçık-varisella-zoster virüsleri BOS' ta bilinmeyen sebeplerle aktif olarak çoğalmadan fokal humoral immunitiyi aktifleyerek 'MRZR indeksi' olarak tanımlanan antikor indeks reaksiyonu yol açarlar. Yapılan bir çalışmada MS hastalarında %78 oranında ve yaklaşık %97 özgül bulunmuştur (42).

Nitrik oksit metabolitleri, osteopontin, miyelin bazik proteini (MBP) BOS' ta saptanan aktif MS hastalarında nüks ile ilişkili özgüllük ve duyarlılığı yüksek biyobelirteçlendendir. Yapılan birçok deneysel bazlı çalışmalarda MS'e özgü prognozu, tedavi yanıtını, ilaç yan etkilerini değerlendiren bir çok molekül keşfedilmiş ancak çoğunun doğrulanması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu sonucuna varılmış ve tek başına BOS örneği, MS tanısı için spesifik değil yardımcı bir tetkik olarak kabul edilir (42).

2.1.8. Tanısı

Multipl Skleroz, tanısında klinik değerlendirme esastır. Hastalık yaklaşık %85 oranda klinik izole bir sendrom olarak başlar (2). İlerleyici ve ataklar halinde seyreden zaman içinde yayılım ve SSS'inin farklı birçok bölgesini etkiyebilerek mekânda yayılım gösterdiği bilinir. Klinik bir olaydan sonra ikinci bir atağı düşündüren bulgu ve semptom olursa tanı alır. Tanı kriterleri 2017'de son olarak güncellenmiştir (43). 2017 McDonald Kriterleri ile beyin MR ve oligoklonal bant pozitifliği tanıda önemli hale gelmiştir. Kortikal ve jukstakortikal lezyonlarını MR bulgularına dahil etmiştir. Oligoklonal bant pozitifliği zamanda yayılımın göstergesi olarak kabul edilmiş ve ilk klinik olay ve tek MR bulgusu olan hastada MS tanısı daha erken ve daha fazla teşhis edilir hale gelmiştir. Habek ve arkadaşları tarafından CIS tanısıyla izlenen 113 hastada incelendiği 2017 ve 2010 McDonald kriterleri karşılaştırılmış ve 2017 kriterleri ile daha fazla hasta (%74) MS tanısı almıştır (43).

2017 McDonald kriterlerine göre;

- 1) 2017 McDonald Kriterleri karşılanıyor ve kliniği açıklayacak başka bir durum olmadığı gösterildiğinde tanı Multiple skleroz olarak düşünülebilir. Oligoklonal bantlar sonradan pozitif olabildiğinden şüpheli MS tanısı olan hastalarda tekrar spinal örnekleme yapılabilir.
- 2) Klinik olarak izole bir sendromu olan hastada multiple sklerozdan şüpheleniliyor fakat 2017 McDonald kriterleri tam olarak karşılanmıyorsa, olası multiple skleroz olarak düşünülerek klinik durumu aydınlatmak için başka nedenler araştırılmalıdır.
- 3) Yer ve zamanda yayılımın mevcut olduğu durumlarda tanı için başka ek test gerekli değildir.
- 4) Multiple skleroz olduğu düşünülen tüm hastalarda beyin MR görüntülemesi istenmelidir.

- 5) Yetersiz klinik ve MR bulguları olan, tipik olmayan klinik semptomları olan hastalarda beyin MR veya BOS incelemesi düşünülmelidir. Değerlendirmenin izoelektrik odaklama yöntemiyle yapılması tavsiye edilir.
- 6) Görüntüleme veya diğer testler (uyarılmış potansiyeller, BOS) yapılır ve bulgular negatifse, multiple skleroz tanısı koymadan önce dikkat edilmeli ve diğer alternatif hastalıklar her zaman akılda bulundurulmalıdır. BOS biyokimya ve mikrobiyolojisi de ayırıcı tanıyı dışlamak için değerlendirilmelidir (44).

Tablo 1. 2017 McDonald MS hastalığı tanı kriterleri.

Atak	Objektif klinik bulgulu lezyon sayısı	MS tanısı için gerekli ek veri
≥ 2 atak	≥ 2	Yok
≥ 2 atak	1+ öyküde başka bir alanda ki lezyona ait atak	Yok
≥ 2 atak	1	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MR ile mekânda yayılımın gösterilmesi
1	≥ 2 atak	Ek bir klinik atak veya MR ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB varlığı
1 atak	1 atak	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MR ile mekânda yayılımın gösterilmesi ve ek bir klinik atak veya MRG ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB varlığı
Primer Progresif MS	1 yıl klinik progresyon (retrospektif veya prospektif, ataktan bağımsız olarak)	Aşağıdakilerin 2'si •MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal veya infratentoryal) alanlarda ≥ 1 lezyon • Spinal kordda ≥ 2 lezyon • BOS-spesifik OKB varlığı
MRG'de alanda yayılım; MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentoryal ve spinal kord) 4 alanın ≥ 2 'sinde ≥ 1 lezyon olması MRG'de zamanda yayılım; herhangi bir zamanda çekilen MRG'de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların aynı anda bulunması veya takip MRG'sinde ilk MRG (çekildiği zamandan bağımsız olarak) referans alı MS: Multipl skleroz, SSS: Santral sinir sistemi, MR: Manyetik rezonans görüntüleme, BOS: Beyin omurilik sıvısı, OKB: Oligoklonal band		

2.1.9. Klinik tipleri

Hastalığın patogenezindeki yeni gelişmeler ve tedavi ile ilgili hedefe yönelik çalışmalar MS'de yeni tanımlamaları gündeme getirmiştir.

2.1.9.1. Klinik izole sendrom

En az 24 saat süren tek fazlı, demiyelinizan olayı düşündüren nörolojik semptomların görüldüğü MS'in ilk atağıdır. Her türden nörolojik bulgular görülebilir. Genç ve kadınlarda görülme oranı fazladır. Geniş bir veri tabanlı çalışmada ilk başlangıç semptomunun en sık %21 optik nörit, %46 transvers miyelit ve %10 beyin sapı sendromu olduğu bulunmuştur. Başlangıç çoğu zaman izole olabileceği gibi multifokal olarak ta karşımıza çıkabilir. Optik nörit ile ilk klinik sunum, MS'e dönüşüm için bağımsız negatif bir risk faktörüdür (45). Bir çalışmada takip edilen hastaların ilk yıl %22'sinin, 5 yıllık takipte hastaların %52'sinin klinik olarak kesin

MS'e dönüştüğü, bir başka çalışmada da kesin MS'e dönüşme zamanının ortalama 1,9 yıl olduğu saptanmıştır (46).

Multiple skleroz'un nörolojik özürllülüğe yol açan kronik hastalıkların başında geldiği düşünüldüğünde CIS'li hastaların kesin MS'e dönüşme riskinin belirlenmesi ve modifiye edici tedavinin erken başlanması kararı önemlidir. D vitamini eksikliği, Epstein-Barr virüsü enfeksiyonu, sigara, riskli HLA genlerine sahip, Afrika etnik kökenli ve 30 yaşından küçük veya fonksiyonel sistem tutulumu daha az olan CIS'li hastalarda, ikinci atak geliştirme ve daha hızlı hastalık progresyon riski vardır. Radyolojik temelli çalışmalarda CIS'li hastaların beyin MR'larının %50 ile %80'inde bir veya daha fazla klinik sessiz T2-parlak anormallikler saptanmış olup, beyin lezyonu olmayanlara göre on yıla kadar yaklaşık %20 MS riskine sahip olduğunu gösterilmiştir (47). Bir başka çalışmada beyin MR lezyonu yanında OKB pozitifliğinin olmasının MS gelişim riskini %64 kadar artırdığı bulunmuştur (45).

Beyin omirilik sıvısında inflamatuvar yanıtın kanıtı olarak görülen OKB, CIS'li hastaların %60-70'inde bulunmakta ve ≥ 2 OCB'nin varlığı RRMS gelişeceğini tahmin etmek için yüksek özgüllüğe sahiptir. Dönüşümün öngörülmesine iki veya üç anormal uyarılmış potansiyelin kombine olarak bulunması da yardımcı olabilir (47).

2.1.9.2. Relapsing remitting MS

Tekrarlayan klinik atakların tam ya da sekellerle iyileştiği MS formudur. Doğal seyri heterojendir. Genç yaşta sıklıkla kadınlarda karşımıza çıkar. Yıllık atak oranı tanı sonrası en erken ilk yıllarda daha sık görülmekte, ilerleyen zamanlarda azalarak progresif ilerleme göstermektedir. Hastalar ortalama iki yılda bir atak geçirirler (48). Hastalık progresyonun öngörülebilir bir tek potansiyel belirtici yoktur. İleri yaşta tanı almak, ilk atakta sekel bulguların olması, erkek cinsiyet, atağın pramidal ve serebellar bulgularla başlaması, kısa aralıklı ataklar, multifokal semptomlu klinik atakların olması sekonder progresif evreye daha hızlı ulaşılmasını ve progresyonun ilerlemesini kolaylaştırır. Aslında MS nasıl başlarsa başlasın özürllülük yıllar içinde ilerler ve genişletilmiş özürllülük durum ölçeği [Expanded Disability Status Scale (EDSS)] 3'e ulaşınca prognostik belirteçler önemsizleşir (49). Progresyon çoğu zaman 5. dekattadır. RRMS'in ortalama 19 yılda sekonder progresif özürllülük durumuna eriştiği tahmin edilmektedir (50).

2.1.9.3. Sekonder progresif MS

Relapsing remitting MS' den sonra nörolojik progresyon sessizce ilerleyebilir ve geriye dönük öyküye dayanarak progresyonun sorgulanması SPMS teşhisini kolaylaştırır. Nörolojik özürülüğün ilerlemesini yavaşlatmak için hastalığın erken teşhis edilmesi ve uygun tedavisi gerekmektedir. Tanıda hastanın verdiği öykü kadar objektif testlerde önemlidir. Motor özürülüğü değerlendiren EDSS, zamanlı 25 adım yürüme testi, 9 delikli el beceri testi, bilişsel durumu değerlendiren sembol ve rakam modaliteleri testi (SDMT), tempolu işitsel seri toplama testi (PASAT), görme için düşük kontrastlı harf keskinliği testleri progresyonu değerlendirmede kullanılan araçlar olarak sayılabilir (51,52).

17.356 hastanın alındığı bir çalışmada, SPMS tanısı için EDSS'nin en az 4 ve piramidal fonksiyonel sistem skorunun en az 2 olması, ek olarak 3 ay sonraki değerlendirmede, hastanın atak döneminde olmaması kaydıyla, bir önceki EDSS 4-5,5 ise en az 1 puanlık artış, bir önceki EDSS >6 ise en az 0,5 puanlık artış olması gerektiğini ifade edilmiştir (52).

2.1.9.4. Primer progresif MS

Erişkin dönemde erkeklerde görülen diğer MS formlarından daha fazla oranda görülen MS formudur. En az 1 yıllık süre boyunca klinik kötüleşmenin, geri döndürülemeyen nörolojik bulguların olduğu progresif MS formudur. En sık subakut, asimetrik spastik paraparazi ile karşımıza çıkar. Demiyelizasyon, oligodentrosit kaybı, remiyelizasyon gibi inflamasyon evrelerinin yerini hastalığın ilerleyen dönemlerinde aksonal hasar, atrofi alır ve yaşlılıkta bu sürece katkı sağlar (49). Sürekli bir progresyona rağmen MR'larında yeni T2 ya da kontrast tutan lezyonlar ve klinikte nöksler gösterebilirler. 2013 yılında inflamasyona sahip 'aktif', inflamasyona sahip olmayan 'inaktif' olarak yeni alt tipleri tanımlanmıştır (53).

2.1.9.5. Bening MS

Multipl Skleroz seyri günümüzde öngörülmesi zor ve hastadan hastaya farklılıklar gösterir. İlk kez Lublin ve Reingold tarafından 1996 yılında uzun süreli takiplerde bazı MS hastalarının fonksiyonelliğinin bozulmadığı görülmüştür. Ataklar ve düzelmelerle seyreden MS formunun uzunca bir süre nörolojik özürülük yaratmadığı, hafif bir seyre sahip olduğu görülmüş ve bu da bening MS tanımını gündeme getirmiştir. Hastalık

başlangıcından sonraki 15 yıl kadar nörolojik fonksiyonların maluliyet yaratmadığı EDSS'nin <3'ün altında olduğu yaygın bilinen tanımı olsa da nöropsikolojik semptomların göz ardı edilmemesi gerektiğini vurgulanarak son yapılan çalışmalarla en azından yarı zamanlı çalışabilme, belirgin sakatlığın olmaması ve EDSS $\leq 1,0$ olduğu yeni bir tanımı gündeme getirmiştir. Bening MS hastalarının oranı bu yeni tanıma göre sanılandan daha az ve yaklaşık %13 oranındadır (54). Takiplerde daha genç, 5 yıl içinde sadece tek atağı olan hastalar daha bening MS özelliğinde olması beklenir (55).

2.1.9.6. Agresif MS

Her türlü MS formlarından sonra, en az ilk 10 yıllık dönemde ağır ambulasyon ihtiyacının geliştiği, EDSS'nin 6 ya ulaştığı formdur. Daha çok ileri yaş ve motor bulguları olan hastalarda görülürler. Yapılan araştırmalarda hastaların %4-14'ü agresif MS'e ilerler (56). T1'de kara delik sayısı fazla, kortikal atrofi ya da >2 kontrast tutan lezyonu olan hastalarda nörolojik özürllülük daha fazla ve daha hızlı gelişir (57).

2.1.9.7. Hastalık aktivitesi

Hastada tanımlanan yeni klinik atak olsun ya da olmasın takip MR'da yeni hipointens T1, hiperintens T2 ve gadolinyumu tutan lezyonların olmasının yanında nörolojik engelliliğin artmasıdır (58).

2.1.9.8. Hastalık progresyonu

Kötüleşme olarak da ifade edilen ataklarla ilgisi olmayan, geri döndürülemeyen işlevsellik kaybının giderek artmasıdır. Bu terim SPMS ve PPMS için kullanılır. EDSS'si <6'dan küçük ise takiplerde 1 puan, yüksekse $\geq 0,5$ puan artma progresyon olarak değerlendirilir (59).

Tablo 2. Multipl skleroz fenotipik sınıflaması.

Klinik izole sendrom	Aktif olmayan
	Aktif
Relapsing remitting MS	Aktif
	Aktif olmayan
Lublin sınıflaması	Aktif-progresif
	Aktif- progresif olmayan
	Aktif olmayan –progresif
	Aktif olmayan –progresif olmayan
Aktif: Klinik relaps yadaMR lezyonu (yeni T2/kontrast tutan lezyon. Progresyon: En az 1 yıllık takipte nörolojik özürllülükte artma	

2.1.10. Atak

Multipl Skleroz hastalarının %85'inde ataklarla başlar. Ataklar 24 saatten fazla süren demiyelinizasyona bağlı gecikmiş nöronal iletimin klinik yansımasıdır. Genellikle saatler günler içinde zirve yapıp 2-4 haftalık durağan bir dönemden sonra gerilerler. Remiyelinizasyon birkaç ayda tamamlansa da bazen de bu süreç bir yılı aşabilir. Ataklardan sonra tam düzelme hastaların ancak yaklaşık %55 kadarında görülür. Yeni bir atak eski atağa sıklıkla benzer, ancak birebir aynısı değildir. Remiyelinize olan alanlara yakın bölgelerdeki demiyelizasyonun gerçekleşmesinin bu duruma neden olduğu düşünülür. Bulguların iki ayrı atak olarak değerlendirilmesi için en az 30 gün beklenir. MS'te ataklar monosemptomatik olabildiği gibi birden çok semptom aynı anda da görülebilir. Duysal ataklar (%48), görsel ataklar (%20) en sık kadınlarda görülür. Motor güçsüzlük (%34), beyin sapı atakları (%22), serebellar ataklar (%7), sfinkter (%3) sıklıkla ileri yaş erkekler ve geç dönemlerde görülürler. Kognitif alanda bozulma (%1,4) ve aşırı yorgunluk gibi bazı ataklar belirgin bir muayene bulgusu vermeden ortaya çıkabilir (2). Ataklar ilkbahar ve kış aylarında daha sık görülür. Yapılan çalışmalarda D vitamini konsantrasyonunda 10 nmol/l'lik bir artışın atak riskini %10 kadar, T2 beyin lezyonlarını %15 ve kontrast tutan lezyonları ise %32 azalttığı görülmüştür. Sigara içenlerde yeni T2 lezyon gelişme riski daha yüksektir. Enfeksiyon özellikle iki hafta öncesinden sonraki 5 haftalık süre boyunca atak riskini artırır (60,61).

Atakların tipi, şiddeti, sıklık ve tedavi yanıtları bireyden bireye değişir. Bu durumdan lezyon yerinin enflamatuvar hasara yatkınlığı, sinaptik iletimdeki düzenlemelerin farklılığı suçlanmıştır. Görsel ve duysal yollarda, serebellar, beyin sapı, spinal piramidal yollara göre tekrarlayan fenotiplerin benzerliği daha sık görülür ve tam iyileşme oranı daha yüksektir. Kadınlar daha sık benzer atak oranına sahiptirler. Optik nörit, duysal ataklar zamanla azalırken ilerleyen yaşlarda piramidal serebellar, spinal atakların görülme sıklığı artar (2).

Her bir atak belirli ölçüde fonksiyonel özürlülüğe yol açar. Genişletilmiş özürlülük durum ölçeği skorunda değişiklik yaratmayan ya da 0,5 puanlık değişikliğe yol açan ataklar hafif ataklar olarak bilinir ve kortikosteroidlerin potansiyel etkileri ağır basmadıkça genelde tedavi edilmeleri tavsiye edilmez. Ortalama 5 yıllık dönemde akut

atak tedavisi sonrası düzelmesi yetersiz olan hastaların yaklaşık 8,3 yıl sonra SPMS'e dönüştüğü tahmin edilmektedir (62).

İkinci bir tanısal klinik atak yaşamanın ortalama tahmini olasılığı, ilk ortaya çıkan semptomun başlangıcından itibaren 2 yılda yaklaşık %40'dır. Hastalık ilerledikçe meydana gelen kötüleşme atak olarak algılanmamalıdır. Sekonder progresif MS hastalarında klinik bir relapstan sonra 6-12 aya kadar süregelen bir hastalık ilerlemesi bulunur (61).

2.1.10.1. Atak patogenezi

Kan beyin bariyerinin bazal membranının hasarı ile lökositler SSS'ye geçerler. Otokoreaktif Th17 ve Th1 hücrelerinin adezyonu, migrasyonu ile başlayan enflamasyon ve salınan kemokin, sitokinler ile CD8+ T, CD4+ T lenfositlerinin SSS içinde toplanması çoğalarak mikrogial hücreler aktive olur. İnterlökin 1, 12, 17 ve 23 enflamasyonla en çok ilişkilendirilmiş sitokinlerdir. Plaklardaki mikrogialar demiyelinizasyon ve aksonal yıkımdan sorumlu temel hücrelerdir. Enflamatuar hücreler servikal lenf nodları, BOS ve koroid pleksus üzerinden doğrudan beyin parankimine invaze olabilirler (2).

Bazı faktörlerin MS hastalarında atağı ile tetiklediği bilinir. Üst solunum yolu enfeksiyonları yanında mesane ve gastrointestinal sistem enfeksiyonları yüksek atak riski ile ilişkilendirilmiştir. Aksonal iletiyi bozarak atak benzeri klinik de yaratabilirler. Semptomların, inflammatuar mediatörlerin salınmasıyla otokoreaktif T hücrelerinin SSS'ne girmesi ile tetiklenen santral sinir sistemi enflamasyonuna bağlı olduğu düşünülür. İnterferon-gama, TNF-alfa gibi inflammatuar sitokin düzeylerinin atakla korele olduğu, zamanla azaldığı görülmüştür. Enflamatuar etkene ait proteinin SSS'ndeki proteinlerle benzerliği 'epitop taklit süreci'olarak tanımlanmış ve patogeneizde üzerinde durulan en sık konulardan olmuştur. Yapılan bir çalışmada T hücrelerinin SSS içinde aktive oldukları ve parankimdeki değişikliklerin atak kliniğinden daha önce başladığı gösterilmiştir (63).

2.1.10.2. Atak tedavisi

Atakların yol açtığı sakatlıkların önlenmesi, hastanın fonksiyonelliğinin artırılması için tedavisi önemlidir. Yüksek doz steroid uygulaması (CS) ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) akut ataklara etkili olduğu bilinen ilaçlardır (2). Yüksek doz CS,

antiinflamatuvar etkisini transkripsiyon faktör nükleer reseptör süper ailesine ait glukortikoid reseptörü (GR) üzerinden genomik ve non genomik yollarla gösterirler. Genomik olmayan etkileri plazma zarı ve iyon kanalları üzerinden daha hızlı gerçekleşir. Klasik sitozolik GR reseptörleri DNA ile etkileşime girerek mRNA transkripsiyonunu değiştirirler. Kan beyin bariyerini onararak, inflamatuvar hücrelerin SSS'ne invazyonunu azaltırlar (64). Uzun dönem fonksiyonellik üzerine etkileri gösterilememiştir. Hücre bazlı kültür çalışmalarında steroid tedavisi ile endotelial hücrelerde F aktin ve ZO-1 ve okludin seviyesinin arttığı, matris metalloproteinazlar ile ICAM-1 ve VCAM-1'in azaldığı bulunmuştur. Kan beyin bariyerine etkileri nedeni ile aktif plağın kontrast tutulumu 7-9 hafta kadar sürebilir. Yüksek doz steroidle tedavi edilen bireylerin BOS örneklerinde MMP-9, intratekal Ig G, inflamatuvar sitokinler (IL8 vb.) daha azdır (65).

Oral ve intravenöz (IV) steroid etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmalarda eşdeğer dozun klinik, radyolojik ve farmakolojik sonuçlarının farklı olmadığı bulunmuştur. Genellikle %0,9 NaCl veya %5-10 dekstroz 100-250 ml solüsyonlarda 1 gr metil prednizolon (MP) en az 60 dk infüzyon süresince 3-10 gün tercih edilir. Verildikten 2 saat sonra serumda, 6 saat sonra BOS'ta en yüksek yoğunluğa ulaşır (2). İntravenöz metilprednizolon (IVMP)'un klinik ataklar üzerine etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada 2 gr MP dozunun kontrastlı lezyonların sayısını azaltmada daha güçlü olduğu bulunmuştur (66).

Atak tedavisinde kullanılan bir diğer ilaç ACTH'dır. IVMP tedavisine cevap vermeyen ve yan etki nedeni ile kullanamayan hastalarda alternatif olarak kullanılır. Etkinliği yüksek doz İVMP ile benzer fakat daha yavaştır. Melanokortin reseptörlerini üzerinden inflamatuvar molekülleri azaltır ve endojen kortikosteroid üreterek etki gösterirler (67). Atak tedaviden en az 10 gün sonra değerlendirildiğinde özürüllük puanında artış olması yetersiz yanıt olarak kabul edilir. Alternatif 2. kür İVMP ya da plazmaferez denenmelidir. Plazmaferez işlemi gün aşırı yapılır ve toplam beş seansa tamamlanır (2).

2.1.10.3. Atak döneminde görüntüleme

Kontrastlı T1 MR sekansı hastalığın akut dönemini, aktif inflamasyonu gösterir. Birçok MS lezyonu kontrast tutmasına rağmen klinik bulgu vermez. Bununla birlikte,

birçok MS atağında kontrast artışı saptanmayabilir. Kan beyin bariyeri yıkılması MS hastalığının her döneminde farklı oranlarda bulunur (6). Multipl skleroz patolojisinin farklı kalıpları, patogeneizde heterojenliği gösterir. Özellikle enflamasyon seviyesi düşük olduğunda kontrastlanmanın tespit edilemediği gösterilmiştir. Kontrast tutmayan aktif lezyonlarda kan beyin bariyeri sızıntısı kontrast tutan lezyonlardan daha hafiftir. Kantitatif kontrastlı MR sekansları kullanılarak hafif KBB sızıntısı saptanabilir. Aktif lezyonların kontrastlanması birçok faktörden etkilenir. Bunlar şu şekilde sayılabilir (68).

- 1) Enjeksiyondan görüntülemeye kadar geçen süre,
- 2) Kontrast maddenin dozu,
- 3) KBB bozukluğunun derecesi,
- 4) Etkilenen alanın hacmi,
- 5) MR tesla gücü

Multipl Skleroz plaklarında vaskülarizasyon, anjiogenez beklenmezken venül çevresinde enflamasyon hakimdir. Plaklar, kontrast tutması için yeterli derece inflamasyon yoksa soluk ya da ince tam olmayan şekilde kontrastlanırlar. Korteks yüzeyine yakın, intrakortikal ve subpial alanlarda az miyelin içeriği ve olası komşu beyaz cevher dokusunun etkisi ile daha az kontrastlanma saptanmıştır. Yüksek manyetik alan gücüne sahip 7 Tesla (T) MR ile görüntülemek kolaylaşır (69). Kontrast maddenin 0,1 mmol/kg standart tek doz ile karşılaştırıldığında 0.3 mmol/kg üçlü doz uygulamaları aktif lezyonları tespit etmede daha duyarlıdır (68). Spinal kord ve optik nörit semptomları olan hastaların yarısından fazlasında beyin MR'ında sessiz gadolinyum pozitif (Gd+) lezyonları bulunur. Bu durum klinik-radyolojik paradoks” olarak ifade edilir. İlk kez 2002 yılında Barkhof tarafından gündeme getirilmiş olup hastalığın klinik seyri arasında zayıf bir korelasyonu vardır (70).

Yapılan çalışmalarda yeni kontrast tutan lezyonların %68’inde nodüler kontrastlanma, %23’ünde halkasal kontrastlanma ve %9’unda farklı patern gösterdiği bulunmuştur. Lezyonların kontrastlanma paterni plağın histolojik özelliğine göre değişir. Akut plaklarda inflamasyon ve ödem baskındır. Çoğunlukla yeni lezyon nodüler kontrastlanma gösterir. Halkasal ya da ring benzeri kontrastlanma daha çok kronik aktif plakların bulgusudur. Halkasal kontrastlanmanın periferik bölgelerde baskın olan aktif

enflamatuvar makrofaj dizilenmesinden kaynaklandığı düşünülür. "*Bir kenarı açık yüzük*" şeklindeki tutulum MS için karakteristiktir (68).

Halkasal kontrast tutan plaklar T2 sekanslarda da periferik hipointens halkasal patern şeklinde görülürler. Makrofajların ferritin veya hemosiderin içeriği hipointens görülmelerine sebeptir. İlerleyen dönemlerde aktif lezyonlar demiyelinizasyonun ilerlemesi ve akson kaybının gelişmesiyle T1 ağırlıklı sekanslarda hipointens olarak seçilirler (71).

Kontrast tutan lezyonlar hastalık aktivitesi, yaş, özürlülük, hastalığın evresi ile sıklıkla ilişkilidir. Birkaç çalışmada halkasal kontrastlanan lezyonların daha kötü bir prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır. Gençlerde, hastalığın erken evrelerinde daha çok Gd+ lezyon görülür. İlk 1 ve 2 yıllık takipte saptanan kontrastlanan lezyon sayısı hastalık aktivitesi ve atak ile koreledir. Ortalama yeni bir lezyonun kontrast tutması 2-6 hafta sürer (31). Çalışmalar gadolinyum uygulamasından sonra kontrast tutulumunun daha çok lezyon boyutu ve tarama zamanı ile ilgili olabileceğini öngörmektedir. Steroid kullanımı sonrasında bu süre azalır (68,72).

Halkasal ve nodüler kontrastlanan lezyonlarda histolojik olarak keskin bir farklılık saptanmamıştır. Halkasal tarzda kontrast tutan, 6mm'den büyük lezyonların kalıcı kara delik oluşturma riski daha fazladır (72,73).

Multiple skleroz plaklarının MR sinyallerinde zamanla değişiklik olduğu görülmüştür. Aktif lezyonlar ilk yedi gün daha hafif kontrast tutarlarken, kontrast artışı daha çok 4'üncü haftaya kadar belirginleşir (74). Aktif plakların diffusion-weighted imaging (DWI)/apparent diffusion coefficient (ADC) sekanslarda hiperintens görülmesinin nedeninin periferik vazojenik ödem olduğu varsayılmaktadır (75). Apparent diffusion coefficient değerlerinin ilerleyen dönemlerde normale dönmesi ya da yükselmesi beklenir. Balashov ve arkadaşları yaptıkları çalışmada RRMS hastalarının takibinde ADC'deki değişiklik için en az 13 gün geçmesi gerektiğini göstermişlerdir. Apparent diffusion coefficient sinyalinin azalmasının akut dönemde geçici olduğu ve kontrastın kaybolmasından daha önce normale döndüğü varsayılır. Kontrast tutan aktif semptomatik lezyonlar inaktif kronik lezyonlardan daha düşük ADC değerlerine sahiptir. Semptomatik olan lezyonlarla ADC değerlerinin daha sıkı korelasyon gösterdiği bulunmuştur (76).

Çoğu çalışmada, akut lezyonlarda kronik lezyonlara göre ADC değerleri arasında anlamlı bir fark olmadığını, normal beyaz cevherin göre anlamlı düşük ADC değeri olduğunu gösterilmiştir (76).

2.1.10.4. Pseudoatak

Genelde bir tetikleyici ile ortaya çıkarlar. Metabolik-enfektif durumlar, ateş, açlık ve yorgunluk gibi değişen fizyolojik süreçlere bağlı önceden var olan nörolojik semptomların yeniden ortaya çıkması ya da kötüleşmesidir. 24 saatten kısa süren tetikleyicilerin ortadan kalkmasıyla ve soğukta semptomlar düzelir (2,77).

2.1.11. Görüntüleme ve ayırıcı tanı

20. yüzyıldan bu yana MR, MS teşhisinde, dışlanmasında güvenilir bir yöntem olmuştur. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi, tedavinin etkinliği ve yan etkisinin izlenmesinde önemli bir araçtır (6).

2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS önerileri MS hastalarında MR kullanımı ile ilgili en yeni rehberdir. Standart çekim axial T2, (hızlı-turbo) T2ağırlıklı spin eko dizileri, aksel ve sagittal T2 ağırlıklı sıvı ile Fluid attenuated Inversion Recovery (FLAIR) ve kontrastlı aksel T1 ağırlıklı dizilerden oluşur. Kontrast kullanımı ve difüzyon ağırlıklı aksiyal 2B, kontrastsız T1, Gradient Eko Sekansı (GRE), T1, duyarlılık ağırlıklı görüntülemeler (SWI) ise isteğe bırakılmıştır. 3T MR ile fokal lezyonlar daha basit tespit edilir. Ancak hastalığın teşhisinde 3T ile 1,5 T MR ile arasında herhangi bir fark bulunamamıştır. Üç boyutlu (3D) çekimlerin yapılamadığı durumlarda kaliteli 3 mm kalınlığında 1x1 uzamsal çözünürlükte boşluksuz 2D çekimler düşünülebilir. Kortikal gri madde lezyonlarına 7 T MR daha duyarlı olsa da yorumlanması uzmanlık gerektirmekte olup ve rutinde tercih edilmezler (78).

Kontrast maddelerinin birikme eğilimi ve potansiyel riskleri rutin kullanımı sınırlandırmıştır. Tedaviden sonra değerlendirilmiş, asemptomatik hastalık aktivitesi olan hastalarda ya da hastalığın takibinde rutin kontrastlı çekimler artık önerilmemektedir. Böyle durumlarda özellikle T2’de saptanan yeni lezyonların varlığı değerlendirilir. Progresif multifokal lökoensefalopati (PML) taramasında ve hamilelikte de kullanılmaları tavsiye edilmemiştir (78).

Kontrast madde damardan verildikten sonra daha geç alınan görüntüler aktif MS plaklarını tespit etmede daha duyarlıdır. İdeali 0,1 mmol/kg vücut ağırlığı dozunda olup en az 5 dk sonra çekim yapılmalıdır. Bu sürenin bir çalışmada 15 dk'ya kadar uzatılabileceği ve daha yüksek dozla daha fazla aktif lezyon saptandığı bulunmuştur (79).

Tablo 3. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS kılavuzuna göre standart bir MR protokolü.

Temel Beyin MRI
Manyetik alan gücü: 1,5 T veya 3 T (önerilir) Kesit kalınlığı: 3D görüntüleme için izotropik 1 mm, 2D görüntüleme için, boşluksuz 3mm Düzlem içi çözünürlük: 1x1mm Eksenel tarama yönü: subkallozal düzlem
Hastalık teşhisi MR protokolü
<u>Önerilen:</u> Aksiyal T2 ağırlıklı (TSE veya FSE) diziler Sagittal T2 ağırlıklı FLAIR Eksenel T2 ağırlıklı FLAIR Kontrasttan sonra eksenel (veya 3D sagittal) T1 ağırlıklı diziler
<u>İsteğe bağlı:</u> Difüzyon ağırlıklı görüntüleme Duyarlılık ağırlıklı görüntüleme Çift inversiyon kurtarma veya PSIR Yüksek çözünürlüklü T1 ağırlıklı diziler
Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi ve hastalığı modifiye edici tedavinin etkinliğinin izlenmesi MR protokolü
<u>Önerilen:</u> Aksiyal T2 ağırlıklı (TSE veya FSE) diziler Sagittal T2 ağırlıklı FLAIR Eksenel T2 ağırlıklı FLAIR
<u>İsteğe bağlı:</u> Kontrasttan sonra eksenel (veya 3D sagittal) T1 ağırlıklı diziler Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (ayırıcı tanıda) Çift inversiyon kurtarma veya PSIR Yüksek çözünürlüklü T1 ağırlıklı diziler
Hastalık modifiye edici tedavinin güvenliğinin izlenmesi (ilerleyici multifokal lökoensefalopati taraması) MR protokolü
<u>Önerilen:</u> Aksiyal T2 ağırlıklı (TSE veya FSE) diziler Sagittal T2 ağırlıklı FLAIR Eksenel T2 ağırlıklı FLAIR Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
<u>İsteğe bağlı:</u> Kontrasttan sonra eksenel (veya 3D sagittal) T1 ağırlıklı diziler Çift inversiyon kurtarma veya PSIR
TSE=turbo dönüş yankısı. FSE=hızlı dönüş yankısı FLAIR=sıvı zayıflatılmış inversiyon kurtarma. PSIR=faza duyarlı inversiyon kurtarma. STIR=kısa tau ters çevirme kurtarma 3D=üç boyutlu. 2D=iki boyutlu.

2.1.12. Görüntüleme ve radyolojik tanı

Beyin MR demiyelinizan lezyonları tanımlayan, MS'in tanısını desteklemek için kullanılan vazgeçilmez bir tetkiktir. Hastalığın evresini, atak ve progresyonunu değerlendirir. Multipl Skleroz lezyonları genelde yuvarlak, sınırları keskin, simetrik ve birleşme eğiliminde olmayan, 3 mm'den daha büyüktür. Beyinde sıklıkla ventrikül çevrelerinde ve korteks yakınlarında, korpus kallosum, beyin sapı ve serebellum gibi alanlara yerleşir. Multipl Skleroz' da tipik periventriküler plağın, lateral ventrikülle direk temas halinde oval yapılı fakat paralel uzanmayan lezyon olduğu kabul edilir. da da Nöromiyelitis optika hastalığında daha çok korpus kallozumu tutan, paralel uzanan lezyonlar vardır (30). Ependimal 'Dot-Dash' işareti MS'e özgül bir diğer bulgudur. Kallozumun alt yüzünde FLAIR sekansında kolay seçilen en az 2 noktasal yuvarlak lezyon ve aralarındaki çizgi şeklindeki hiperintens bağlantı olarak seçilirler (80). Jukstakortikal U lifleri vasküler ağı zengin liflerdir. Migren, inme gibi hastalıklarda U liflerinin etkilenmesi görülmez. İnfratentorial MS lezyonlar sıklıkla yuvarlak, periferik yerleşimlidir. Multipl Skleroz'da demiyelinize beyaz cevher lezyonlarının yanında diğer beyin bölgelerinde de anormallikler bulunur. Gri madde lezyonları (GM) hastalığın tüm seyri boyunca görülebilirler. Beyaz cevher lezyonlarının çoğu (%60-70) geleneksel MR sekanslarında saptanırken kortikal lezyonların saptanması daha düşüktür. T2-FLAIR ağırlıklı sekanslarda kortikal lezyonların yaklaşık %5'i görülürken derin GM daha iyi yaklaşık %15 ile %40 oranında seçilebilir. En yaygın gri cevher lezyonu subpialdır. MR tetkiklerinin tesla gücü arttıkça görüntülenmeleri kolaylaşır. Kortikal lezyonları saptayan mevcut en iyi görüntüleme sekansı çift inversiyon kurtarma (DIR) olarak bilinir. Faz duyarlı inversiyon geri kazanımını (PSIR) ise DIR karşılaştırıldığında daha fazla kortikal gri cevher lezyonu saptar. MR'da kolay görünen kortikal lezyonlar görünmeyen lezyonlara göre patolojik farklılık bulundurmazlarken, lezyon boyutuyla paralel olarak daha kolay seçilirler (30).

Hastalığın erken evresinde MS lezyonları T1 sekanslarda çevre beyaz cevher dokusu ile eş ya da daha parlak yoğunlukta iken ilerleyen dönemlerde nöron hasarı, miyelin kaybı ve ödeme bağlı olarak hipointens görülür. Yapılan histopatolojik çalışmalarda enflamatuvar hücrelerin etkisi ile plakların periferinde ferritin gibi paramanyetik süperoksit radikallerin biriktiği gösterilmiştir. Bu paramanyetik maddeler ve

remiyelizasyonun etkisi ile T1 sekansında hiperintens görülen MS plakları RRMS hastalarında sık rastlamakta ve hastalığın ilerlemesi, özürlülüğü ve beyin atrofisi ile orantılıdır. Kortikal gri cevher atrofisi hastalık progresyonu ile daha çok ilişkilidir (81).

Kara delikler kontrast tutan lezyonlarla birlikte akut dönemde izointens olup, zamanla boyutları ve intensiteleri değişerek yaklaşık %40 kadarı kalıcı hale gelebilir (7). Bazı yazarlar kalıcı kronik kara deliği kontrast tutmayan en az 6 aydır olan hipointens lezyon olarak tanımlarlar. Kara delikler demiyelizasyona eşlik eden aksonların yıkılmasını yansıtır (82).

T2 sekansları MS lezyonlarını çevre dokudan daha parlak gösterirler. CIS hastalarının yaklaşık %50-70'inde klinik bulgu vermeyen beyaz cevherde hiperintens lezyon bulunduğu bilinir (83). Serebellum, serebellar pedinküller ve beyin sapında saptanan posterior fossadaki MS lezyonlarını değerlendirmede T2 görüntüleme daha duyarlıdır. Aktif kontrast tutan lezyonların yaklaşık 3-5 ay sonra T2 sekansında küçük ve kalıcı hiperintensiteye dönüştüğü bilinir. Boyutlarında küçülmenin inflamasyona bağlı ödem alanında azalma, gliosis ve remiyelinizasyon gelişmesine bağlı olduğu düşünülür. Lezyon şiddeti ile korelasyon gösterilememiştir (7).

Multipl Skleroz hastalarında venöz yapılar, ferritin gibi paramanyetik maddeler SWI sekansları ile fark edilirler. Santral ven plak merkezinde nokta ya da kahve çekirdeği benzeri ince 2mm'den küçük hipointens çizgiler olarak tanımlanan MS özgül bir bulgudur. Nöromiyelitis optika, MOG, Susac sendromu gibi demiyelinizan lezyonları MS' den ayırmamızda yardımcı olur. Bu venler ventrikül çevresinde, spinal kord'da görülmesi zor olsa da hastalığın tüm evresinde ve yaklaşık %80 oranında vardır. Bazı MS plakları çevresinde duyarlılık ağırlıklı görüntülerde hipointens halka geliştirir ve bu halka zamanla genişleyebilir. Hastalık ilerledikçe talamus, bazal ganglionlarda demir birikimi olduğu görülebilir. Ancak MS patogenezinde demirin rolü net olarak ortaya konamamıştır (30).

Multipl Skleroz lezyonlarında enflamasyonun şiddetli olduğu, kan beyin bariyeri hasarı ile orantılı olarak artmış difüzyon kısıtlılığı bulunmuştur. MR spektroskopide akut dönemden ilerledikçe kolin lipid ve laktat yüksek, kronik dönemde remiyelinizasyonun etkisi ile düşük düzeydeki N-asetilaspartat'ın arttığı gösterilmiştir.

Meningeal kontrastlanma, diffüz aksonal etkilenmeyi göstermek için ise T gücü yüksek konvansiyonel olmayan daha yeni ve ileri MR tetkiklerine başvuru bilinir (84).

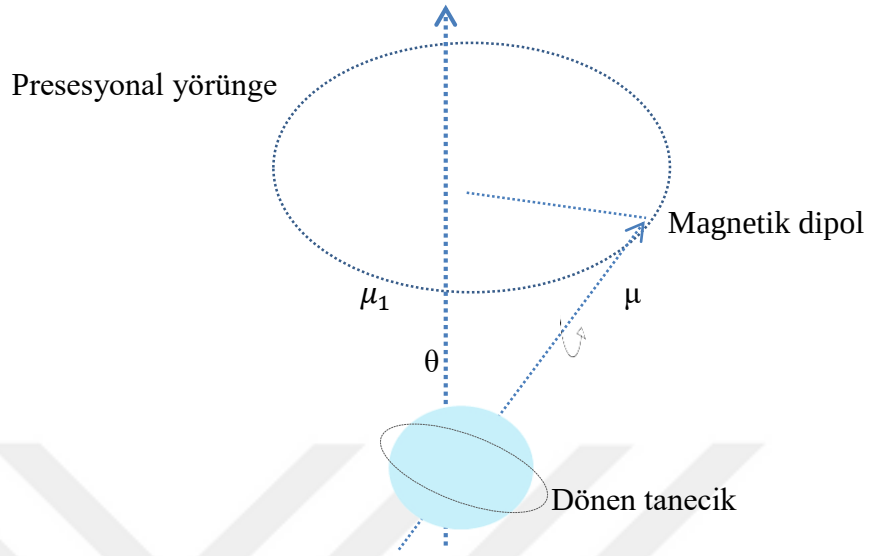
2.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik Rezonans, manyetik alan oluşturan güçlü bir mıknatıs yardımıyla vücuttaki atomlarının belirli doğrultuda hareketi ve radyo frekans dalgalarının yansıması ile elde edilen görüntü tetkikidir. İlk kez 1969 yılında Raymond V. Damadian tarafından keşfedilmiş olup insan dokusunda kullanılması zaman almış, 1977 yılında uygulanabilmiştir. İyonize radyasyon içermemesi ve yumuşak dokuların avantajıdır. Manyetik alan güçleri her cihazda farklıdır. 1.5 Tesla ve 3 Tesla MR cihazları rutinde sık kullanılmakta 7 Tesla, 10,5 Tesla gibi yüksek manyetik etki gücüne sahip gibi MR cihazları daha çok klinik araştırmalarda tercih edilmektedir. MRG'nin kontrast çözümü gücü yüksektir. Yumuşak dokuları daha kolay ve birçok çok düzlemde gösterir. Santral sinir sistemi (beyin, omurilik), iskelet-kas sistemi, gastrointestinal sistem organları (karaciğer), göğüs, baş-boyun gibi anatomik bölgeleri etkileyen lezyonların değerlendirilmesi temel kullanım alanlarıdır (85).

2.2.1. Temel fizik prensipleri

Görüntü protonların belirli ekseninde dönerek cihazdan aldığı ve verdiği enerjilerin sinyale dönüşmesi ile oluşur. Sodyum, fosfor, karbon atomları manyetik alan oluşturan atomlar olmasına karşın temel hedef proton hidrojen (H) atomudur. Vücuttaki dokularda atom dağılımı farklıdır. Su ve yağ gibi H atom oranı fazla olan beyin, omirilik dokusu, kas dokusu ve batındaki doku ve organlarının görüntülenmesinde MR daha duyarlıdır. Güçlü bir manyetik frekans alanının içinde kalan doku aldıkları enerji miktarına bağlı olarak konum değiştirip enerji kesildiğinde ise eski konumlarına geri dönerek aldıkları enerjiyi yayarlar. Proton yoğunluğu ne kadar fazla ise salınan enerji bir o kadar fazladır. Temelde atomlar presesyon ve releksasyon yaparak MR sinyali yayarlar. Presesyon atomların manyetik alanda hareketli ve paralel yerleşmesidir. Relaksasyon ise radyofrekans (RF) ile uyarılarak belirli açısal konuma sapan presesyon yapan atomların RF'in kesilmesi sonrasında eski yerleşimlerine dönmesiyle sahip oldukları enerjiyi dışarı aktarmasıdır. Aslında MR görüntüsü dokulardaki H

atomunun belirli yönde dönerek oluşturduğu verdikleri enerji vektörünün manyetik hareketini yansıtır (86). Şekil 1.



Şekil 1. Manyetik alan içerisindeki atomların presesyon hareketleri.

Normalde vücutta rastgele nötr pozisyonda bulunan atomlar manyetik bir alanın oluşturulması ile belirli yönde dizilirler. Çoğu atom ‘Longitudinal Manyetizasyon’ denilen B_0 ’a manyetik alanla benzer yönde paraleldir. RF enerjisi uygulandıktan sonra atomlar çeşitli yönlerde hareketlenerek ‘Transvers Manyetizasyon’ denilen net manyetik vektör oluştururlar. Temelde görüntü transvers yöndeki hareketlerden elde edilir. 90° uygulanan RF ile enerjiyi absorbe ederek transvers yönde konumlanan atomların görüntüleri sonrasında enerjilerini salarak longitudinal yönde sıralandıkları sırada kayda yansıtılır (86).

Dış manyetik alanda salınım yapan protonların RF’ları dokuya göre farklılık gösterir. RF Larmour denklemi ile hesaplanır (87).

$$\omega_0 = g \times B_0$$

ω_0 : Larmor frekansı

g: Gyromanyetik sabit

B_0 : Dış manyetik alan gücü

MR’da görüntü dokulardan yansıyan sinyal miktarından değil, sinyalin bitme süresi (T_2) ve protonların eski haline dönme süresindeki (T_1) değişikliklerden etkilenir. Bu

enerji dalgalanmaları açık ve koyu ton farkı oluşturarak MR'a hipo ve hiperintensite olarak bilinir.

T1 Relaksasyon: RF akımının sonlandırılmasıyla protonların beraber eski longitudinal düzenine dönme süresidir. Süre için başlangıç sinyalinin %63'ünün önceki durumuna dönmesi yeterlidir.

T2 Relaksasyon: T1 relaksasyon zamanından önce transvers düzleminden ayrılarak sinyal gücünün azaldığı dönemdir. RF kesildikten sonraki sinyalin bitiş süresidir. T1 relaksasyondan kısa ve doku sinyalinin %63'ünün bitmesi ile oluşur. Dokuların fiziksel özelliklerinden etkilenir (5).

2.2.2. Görüntü oluşması

Belirli kesitler alınarak görüntüye girmesi istenen dokulardan yansıyan sinyaller cihaz tarafından alınarak kaydedilir. Koiller, anten benzeri sinyal algılayıcılarıdır. Görüntü alanındaki kesitler atomların z, x, y gibi yörüngelerinden elde edilirler. Voksel, kesit alanına giren beyin dokusudur. Piksel ise ekrana yansıyan iki boyutlu parlaklıktır. Görüntünün oluşturulması ve/veya ayırt edilebilmesi esas olarak sinyalin beyin dokusunun hangi noktasından ve kesit alanına giren dokunun neresinden kaynaklandığının belirlenmesine dayanır (5).

Her bir sinyal kesit kodlama gradienti, frekans ve faz kodlama gibi çeşitli kodlama teknikleri ile kodlanır. Bu sinyallerler K-space denilen alana aktarılıp, Fransız matematikçi Jean-Baptiste Fourier'nin tarafından geliştirilmiş matematiksel algoritma ile hangi vokselin ne kadarının sinyal oluşturduğu belirlenerek yoğunluğu değişken pikseller oluşturularak görüntüye dönüştürülür. Protonların hareketlenmesi için RF salınım frekansı ile aynı olmalıdır. Böylece kesit alanının dışındaki protonlardan hareketi etkisi engellenmiş olur. K alanının çekirdeğinde var olan düşük frekanslar görüntü kontrastı, periferindeki yüksek frekans sinyalleri ise uzaysal geometriden sorumludurlar (88,89).

Radyofrekans enerjisi belli açılarda ve transvers yönde saptırılır. Temel T1 ve T2 sekanslar bu sapma derecesinin zamanına göre belirlenir. Bu süre iki şekilde ifade edilir.

TR (time to repeat): 90 derece saptırılan RF sinyalleri arasında geçen zamanı yansıtır. TR süresi nin azalması T1 ağırlığını artırır.

TE (time to echo): 90 derece RF sinyali ile elde edilen eko sinyali arasındaki süreyi yansıtır. TE süresinin uzaması T2 ağırlığını artırır (87).

Görüntü oluşturulduktan sonra bir diğer önemli aşama patolojik durumları tanımak, normal dokuyu ayırt etmek için farklı sinyallerin görüntülenebilmesidir. MR sekansları arasındaki RF sinyallerinin verildikten sonra geri yansımaları arasındaki ayarlanabilen zamansal farklardan dolayı dokular farklı yoğunluklarda görülürler (87). Proton içeriklerine göre her doku farklı sekanslarda farklı parlaklık oluşturur. Beyaz cevher, gri cevher, beyin omurilik sıvısı, ventriküller, beyin hacmi yanında tümör, MS lezyonları gibi patolojik durumların tespitinde farklı MR sekanslarını birlikte değerlendirmek önemlidir (85).

2.2.3. Temel görüntüleme sekansları

MR sekansları arasındaki kontrast farkı atomların T1 ve özellikle T2 relaksasyon farklılıklarından kaynaklanır. MR cihazında iki manyetik dalganın verilmesi arasındaki süre ve dokudaki iki sinyal arasındaki T2 sinyalinin bitiş süresi ayarlanarak sekanslar belirlenir. K alanında depolanan RF sinyalinin enerjisi, zamanı, hızı, gücü her sekansta farklıdır. Radyofrekans sinyalinin gücü MR Tesla gücü ile koreledir. Temelde üç ana MR sekansı vardır. Diğer çoğu sekans, farklı yönlerde saptırılan RF dalgalarının geri yansımaları ile bu iki ana sekanstan oluşturulur. Aynı sekanslar cihaz sahibi farklı firmalara göre farklı isimlendirilebilir (89).

2.2.3.1. Spin eko (SE)

Spin Eko doku içindeki protonların fazlarını zıt yönde etkileyen 2 adet RF dalgası kullanır. Bu sayede dokunun kontrastlanması, görüntü yoğunluğunu en iyi şekilde ortaya konmakta ve dokudaki manyetik artefaktların etkisini en aza indirilmektedir. Çekim süresi uzun olması dezavantajıdır. İlk olarak transvers düzlemde 90° RF uygulanır sonrası TE sürenin yarısı kadar beklendikten sonra 180° RF darbesi yapılır sinyal toplanır işlem birkaç kez tekrarlanır. TR ve TE zamansal parametrelerin ayarlanarak görüntü ağırlıklı sekanslar oluştururlar. Klasik SE’da en çok kullanılan T1, T2 ve Proton (PD) ağırlıklı görüntü sekanslarıdır. Hızlı SE görüntüleme, yağ protonlarının birbirleri ile etkileşimini kısıtlayarak, T2 de yüksek sinyal oluşturmada,

kemik yumuşak doku gibi yağ içeriği fazla olan ortamda su içeriğini değerlendirmek için idealdir (88, 89).

T1: TR kısa (<700 msn), TE kısa (<30 msn). Yağ dokuları hiperintens, BOS hipointens görülür. Kontrast madde tutan dokular hiperintensir.

T2: TR uzun (>2000 msn), TE uzun (>70 msn) TE süresi uzadıkça anatomik detay da azalır. Su (BOS) parlak görünür.

PD Ağırlıklı: TR uzun (>2000 msn), TE kısa (<30 msn) Proton dansite görüntülerde BOS sinyalini baskılanır.

2.2.3.2. Gradyent eko (GRE)

GRE Eko'da tek bir RF dalgası vardır. Manyetik alan artefaktlarından kolay etkilenirken, çekim süresinin kısa olması ise avantajıdır. Daha küçük açılı pulslar uygulanır ve gradyent çeviriciler ile manyetik alan değiştirilir. T1, T2* ve PD ağırlıklı sekanslar elde edilir. GRE'da kullanılan bu açı değerleri FA (flip angle) olarak adlandırılır. FA değerleri küçükse T2 ağırlıklı, büyükse T1 ağırlıklı görüntü oluşturulur. GE sekansta oluşan T2 relaksasyon zamanı kısa olduğundan T2* olarak ifade edilir (88,89).

T1: FA $>45^\circ$ ve TE 30 msn'den az olmalıdır.

T2*: FA $<20^\circ$ ve TE 60 msn'den fazla olmalıdır.

PD : FA $< 20^\circ$ ve TE ise kısadır.

2.2.3.3. Inversiyon recovery (IR)

Inversion recovery görüntülemeye önce 180° RF pulsu verilir sonrasında 90° sinyal darbesi verilerek transvers düzlemde manyetik alan oluşturulur. Bu sekansta 90 ve 180 derece RF sinyalleri arasındaki süre TI (Inversion Time), 2 farklı 180° RF dalgası arasında geçen zaman ise TR olarak ifade edilir. Bu çekimde süre diğer çekimlere göre daha uzundur. Anatomik ayrıntı daha fazla detaylandırılır. IR sekansları da serbest sıvı içeriği artan enfeksiyon, tümör gibi lezyonların daha kolay ve parlak görünmesini sağlar. Inversion Time ve TR uzun olarak ayarlanırsa su baskılanır ve FLAIR, kısa TI ile yağı baskılayan STIR (Short Time Inversiyon Recovery) sekansı elde edilir (89).

Double Inversion Recovery (DIR), BOS ve ak maddeyi beraber baskılanarak kortikal MS plaklarının görüntülenmesinde, Phase –Sensitive Inversion Recovery (PSIR) ise yüksek anatomik detay nedeni ile epilepsi hastalarının değerlendirilmesinde kullanılan sekanslardır (90).

2D sekanslarında, kesit alanına giren görüntü tek tek ve yüksek kesit kalınlığı ile elde edilirken, 3D görüntülerde ise inceleme alanının tamamı, küçük kesitler alınarak elde edilir ve boyutu küçük lezyonların görünebilirliği artırılır (91).

2.2.3.4. Diğer sekanslar

Temel sekanslardan modifiye edilmiş sekanslardır. Hızlı görüntüleme sekansları (FSE, TSE, Hızlı inversiyon recovery- IR) kısa TR değerleri ile kısa zamanda tekrarlı çekimler yapılarak elde edilir. Ekoplanar görüntüleme (EPI) görüntünün saniyeler içinde elde edilebildiği en hızlı MR tekniğidir. Tek RF darbesi kullanılır. Manyetik alan içindeki düzene duyarlı olduğundan artefaktlardan kolay etkilenir. Kontrast maddeler kullanılarak da hızlı çekimler yapılmasına imkân sağlanmıştır. Difüzyon, perfüzyon, hızlı manyetik rezonans anjiyo incelemeleri ekoplanar görüntülemeye örnektir (88).

2.2.3.5. T1 sekansı

T1 sekanslarının T2 sekanslarından farkı daha kısa TE ve TR gevşeme süresine sahip olmasıdır. Yağ doku, kan, mineral (demir), gadolinyum, proteini yüksek yapılar, melanin, miyelin gibi maddeler protonların relaksasyon sürelerini uzatarak T1 de parlalar (89).

2.2.3.6. T2 sekansı

T2 ağırlıklı görüntülerde TR ve TE süresi daha uzun tutulur. Suyun serbest hareketine duyarlıdır. Su (BOS) gibi T2 de parlak görülen dokular uzun TE ve TR süresine sahiptirler (89).

2.2.3.7. FLAIR sekansı

Fluid attenuated Inversion Recovery görüntüleri uzun TE ve TR süresine sahip sekanslardır. Sıvı (BOS) sinyalini azaltarak ventriküllere yakın, kortikal/jukstakortikal bölgelerdeki lezyonları ayırt etmek için diğer sekanslardan daha duyarlıdır. 3D-FLAIR

gibi kesit kalınlığı az olan sekanslar beyin arka çukur lezyonların görünebilir olmalarını artırır. Lezyonun doğasını, patolojisini özgül olarak yansıtmazlar (91,92).

2.2.3.8. SWI sekansı

1997 yılında Haacke ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Manyetik alan duyarlı sekanslardır. Her dokunun manyetik alana verdiği tepki farkını ölçer. Duyarlılık ağırlıklı sekanslarda görüntü diğer konvansiyonel MR sekanslarından farklı olarak hem magnitud hem faz bilgisi kullanılarak oluşturulur. Dokudaki 1 µg Fe/g'a kadar demir miktarını saptayabilirler. Dokudaki demir miktarı artıka faz farkı belirginleşir (93). Dokuların faz görüntüsü elde edilir sonra magnifiye görüntülerle birleştirilir ve elde edilen görüntü minimum intensite projeksiyon (MinIP) kullanılarak SWI görüntüsü oluşturulur (81).

Travmatik beyin hasarı, intrakraniyal kanama, serebral ven trombozu, neovaskülarizasyonu yüksek neoplazi, mikrohemoraji, damar içi trombüs, akut inme sırasında belirgin derin medüller ve kortikal venlerin yanı sıra MS'e özgü plak içindeki damarın gösterilmesi gibi birçok alanda kullanım alanı bulmuştur (94).

2.2.4. Difüzyon ağırlık görüntüleme (DAG)

1985'te Le Bihan ve arkadaşları tarafından tanıtılmış olup 1986'da ise ilk defa insan beynine uygulanmıştır. Biyolojik ortamlarda su molekülünün davranışına duyarlı olarak tasarlanan in vivo MR yöntemidir. Normalde su molekülleri sıcaklığa bağlı rastgele mikroskobik düzeyde hareket ederler. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme SE veya GRE sekanslarının suyun hareketinin, farklı yönlerdeki difüzyon hareketine duyarlı gradiyentlere uyarlanması ile elde edilir. Diğer MR sekanslarına göre lezyonu erken tespit ederler (95).

Difüzyon bir işlemle formülize edilir.

$$\frac{S}{S_0} = \exp(-bD)$$

S: MR'da ölçülen sinyal yoğunluğudur.

S₀: Difüzyon etkisi olmayan sinyal yoğunluğudur.

S/S₀: Difüzyon gradiyenti'nin gradient kullanılmadan elde edilen sinyale oranıdır.

D: Su molekülünün difüzyon kat sayısı (sn/mm², sn/mm³ olarak ifade edilir.)

b: Sinyalin difüzyon kuvvetini gösterir. $b = -\gamma^2 \delta^2 G^2 (\Delta - \delta/3)$ ile hesaplanır. Giromanyetik oran(γ), uygulanan gradyent amplitüdü (G), gradyent süresi (δ) ve gradyentler arasındaki süre(Δ) gibi parametrelerinden etkilenir.

SE T2 ile difüzyon içermeyen (b=0) görüntü elde edildikten sonra x, y ve z akslarında b sekanslarının eklenerek protonların difüzyon farklılıkları kaydedilir. 'b' değeri arttıkça difüzyon yoğunluğu artar ve daha kolay görüntülenme sağlanır (95).

ADC (Görünen difüzyon katsayısı)

Bir yazılım tarafından otomatik olarak elde edilen difüzyon kısıtlanmasız katsayısını ifade eder. ADC sekans haritası en az 2 farklı b değeri kullanılarak dokulardaki ortalama difüzyon derecesinin farkının hesaplanmasını ile oluşturulur. Difüzyonun büyüklüğünden etkilenirken yön ve T2'den etkilenmez.

$$ADC = -b \ln \left(\frac{DWI}{b0} \right)$$

b değeri 0 olduğunda T2 sekansı ile benzer sekans elde edilir. ADC, ölçülen RF dalgası difüzyonunun mutlak değerini yansıtan bir parametredir. Kısıtlı difüzyon gösteren lezyonlar düşük ADC değeri ve düşük sinyal olarak görüntülenir. Sağlıklı bir kişide beyaz cevher ortalama 0.84×10^{-3} mm/sn ve korteksin ortalama ADC değeri 0.76×10^{-3} mm/sn olarak hesaplanmıştır. BOS ADC değerleri ise daha yüksek ve yaklaşık $2.40 \pm 4.40 \times 10^{-3}$ mm/sn bulunmuştur (96).

2.2.5. Difüzyon tensör manyetik rezonans görüntüleme (DTI)

Dokuların yapısal hasarlarının değerlendirilmesinde konvansiyonel MR sekanslarından daha etkilidirler. Su moleküllerinin difüzyonunu elipsoid, üç boyutlu, üç pozitif ve birbirine dik üç vektörden oluşan en az 6 gradyent yönünde değerlendirirler. Analitik değerlendirmesi Gauss modeli üzerinden yapılır. Dokulardaki su moleküllerinin seçici olarak belirli yönlerde yönlerdeki anizotropik difüzyon hareketi esas alınarak tasarlanmıştır. Beyin dokusunda nöronal liflerin oluşturduğu difüzyon hareketinin birçok gradient yönü ile temsil edilirler. Gradyent sayısı arttıkça dokuların fraksiyonel anizotropileri belirginleştiği bilinir (98).

Üç ana eksenle temsil edilirler ve bunlar;

λ_1 : en uzun eksen, birincil, aksiyal difüzyon özvektörüdür. Liflerin paralel, ekstenel difüzyonunu (AD) yansıtır.

λ_2 : orta eksen, radyal difüzyonu yansıtır.

λ_3 : en kısa eksendir. Liflere dik bir difüzyonu yansıtır.

Su moleküllerinin ortamdaki ortalama yayılımı ortalama difüzyon (MD), dokularda su hareketinin yönlülüğü ise fraksiyonel anizotropi (FA) olarak bilinir. Paralel veya ekstenel yöndeki su difüzyonunu yansıtan uzun eksen vektörü AD aksonal bütünlüğü yansıtırken, kısa olan diğer iki eksenle dik ve radyal yayılan suyun hareketi (RD) miyelin bütünlüğünü temsil eder. Fraksiyonel anizotropi değerleri beyaz cevherde gri cevherden daha fazladır (98).

$$MD = \frac{(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)}{3} mm^2/sn$$
$$RD = \frac{(\lambda_2 + \lambda_3)}{2} mm^2/sn$$
$$FA = \sqrt{3} \times \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_2 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_3 - \bar{\lambda})^2}}{\sqrt{2} + \sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

Difüzyon tensör görüntüleme, MS hastalarında miyelin ve akson kaybını yansıtır. Erken dönemde beyaz ve gri cevherin küçük yapısal değişiklikleri hakkında bilgi sağlayabilir. Hastalık ilerledikçe DTI anormallikleri belirginleşir ve klinik özüllülüğü ve hastalığın ciddiyetinde yol gösterebilir. Miyelin ve aksonal kayıp DTI parametrelerini benzer şekilde etkiler ve demiyelinize ve lökoriazis gibi beyaz cevher hastalıklarının ayrımında net değildir. Yapılan çalışmalarda normal görünen beyaz cevherde DTI anormalliklerinin erken MS' e dönüşüm riski yüksek olan CIS hastalarında başladığı saptanmıştır. İkincil ilerleyici MS hastaları PPMS, CIS, RR ve iyi huylu MS hastalarından daha belirgin beyaz cevher DTI anormalliği görülmüştür. Aksonal kaybın yanında inflamatuvar süreçlerin de DTI parametrelerinin değişmesinde etken olduğu düşünülür (8).

Multipl Skleroz plakları merkezinde en düşük, plak çevresinden uzaklaştıkça daha yüksek FA değişiklikleri vardır. Histopatolojik çalışmalarla wallerian dejenerasyonundan kaynaklandığı düşünülen plak dışı beyaz cevher'de de DTI

anormallikleri olduğunu gösterilmiştir. Klinik izole sendrom'lu hastalarda kortikal gri cevherde DTI anormallikleri daha hafif olup, progresif hastalık formunda sık ve daha belirgin rastlanır (97).

Kontrast tutan MS plaklarında DTI'da FA değerleri azalırken, MD değerleri değişkendir. Aktif lezyonlardaki infiltratif hücreler ve sitotoksik ödemin difüzyon değişikliğinin neden olduğu düşünülür (98).

2.2.6. İntravoxel incoherent motion (IVIM)

İlk kez 1986'lı yıllarda tanıtılmıştır. Hem dokunun moleküler difüzyonunun hem de kan dolaşımının aynı anda değerlendirildiği yöntemdir. Kapiller damarlar içerisindeki kan akışının difüzyonu taklit edeceği düşünülerek geliştirilmiştir. Temelde damarsal olan ve olmayan iki bölümün difüzyon sinyali ölçülür. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme ile kanın perfüzyonunu ve difüzyonunu aynı anda değerlendirir. İntravoxel incoherent motion sekansında değerlendirilen 3 parametre vardır. Bu bir algoritma üzerinden hesaplanır (8).

f: Perfüzyon fraksiyonu, vasküler yoğunluğu ifade eder. Dinamik kontrastlı MR perfüzyon sekanslarında serebral kan hacmi (CBV) ile koreledir.

D*: Psödo-difüzyon katsayısını olarak ifade edilir. Beyinde belirli bir alandan kanın ortalama geçiş zamanı (MTT) ile ters orantılıdır.

fD*: Kan akımını ifade eden beyin parankiminde belirli bir sürede geçen kan akımı (CBF) ile korele parametredir.

Değerlendirme için birçok model geliştirilmiştir. Tek-eksponansiyel klasik" IVIM modeli ve biekspansiyel modeller sık kullanılır. Uydurma modeller gauss modeli, basıklık modeli, gama modeli, çok bölmeli modeller, bayes-olasılık algoritması, kennan modeli de diğer geliştirilen modellerdendir. Tek bir bölmede serbest suyun hareketine duyarlı olan klasik model, ventrikül bölgelerine yakın yerler için (BOS) için daha duyarlı bulunmuştur. Basıklık modeli akson lifleri içeren beyaz cevher bölgeleri için, çok bölmeli bir doku sunan gama modeli ise nöronal hücre gövdelerini içeren gri cevher bölgelerinde daha duyarlı bulunsa da BOS akışından etkilenir (8,99).

Modeller birçok çalışmada değerlendirilmiş ve anlamlı farklılık görülmemiş ve değerlendirme için standardizasyon oluşturulamamıştır (100). Geleneksel IVIM sinyal denklemi geliştirilen basit modellendir.

$$\frac{S(b)}{S_0} = [fe^{(-bD^*)}] + (1 - f)^{(-bd)}$$

Basitleştirilmiş IVIM'de, düşük sayıda elde edilen b -değerleri ile birlikte açık yaklaşım formülleri kullanılır. Bu nedenle, basitleştirilmiş IVIM genellikle klinik rutin uygulamalar için uygundur (101).

$$\ln\left(\frac{S(b)}{S_0}\right) = -dD + \ln(1 - f)$$

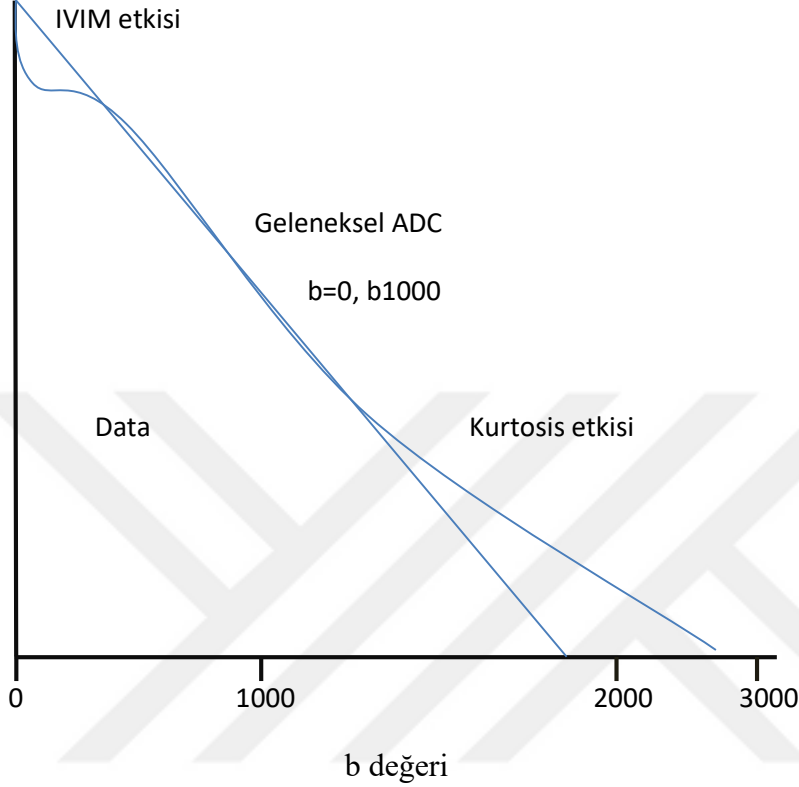
S ölçülen, S₀ difüzyon etkisi olmayan sinyal yoğunluğu, D suyun difüzyon katsayısını ifade eder. -b değeri difüzyon ağırlıklı görüntüler oluşturmak için kullanılan gradyanların gücünü ve zamanlamasını yansıtan bir faktördür. Çok düşük b değerlerinde IVIM sinyalleri daha belirgin hale gelir. D*katsayısı, serbest su molekülünün difüzyon katsayısından önemli ölçüde daha büyüktür. IVIM görüntüleri hem difüzyon hem de perfüzyonun etkisini bütünleştiren difüzyon katsayısı (ADC) ile elde edilir (102).

$$ADC = D + \left(\frac{f}{b_1}\right)$$

Basitleştirilmiş IVIM'de, düşük sayıda elde edilen b -değerleri ile birlikte açık yaklaşım formülleri kullanılır. Bu nedenle, basitleştirilmiş IVIM genellikle klinik rutin uygulamalar için uygundur (101).

Taramaya birçok farklı b değerleri seçilerek başlanır. Beyin dokusu diğer dokulardan daha düşük perfüzyon fraksiyonuna sahiptir. Ancak beyinde $b \leq 200$ s/mm² olduğu durumlarda IVIM sinyal etkisinin daha belirgin ortaya çıktığı görülmüştür. Yapılan çalışmalarda IVIM sekansında difüzyon etkisi için 0-900 s/mm² aralığında ve en az 4 ile 16 adet, perfüzyon etkisinin baskın olması için daha düşük, ortalama 0-200 s/mm² aralığındaki 2 ile 12 adet b değerleri kullanılmıştır. Ancak görüntü analizi için standardize edilmiş genel parametreler yoktur ve geliştirilmesine ihtiyaç vardır (100).

Le Bihan, IVIM sonuçlarını elde etmek için teorik olarak yeterli olan yalnızca üç b değeriyle değerlendirmeyi önermiştir. IVIM görüntülemeye kullanılan b değerleri genellikle 0-900 s/mm² aralığındadır (102). Şekil 2.



Şekil 2. DWI'da beklenen MR sinyalinin sapması/ IVIM veri setlerini işleme stratejileri.

İntravoxel incoherent motion görüntüleme, kontrast madde verilmeden dokuların değerlendirilmesine olanak sağlar. Böylece birden fazla MR taraması gerektiren, kontrast maddenin verilmesinde sakınca olan böbrek yetmezliği riski taşıyan, hamile ve çocuklarda alternatif görüntüleme yöntemi olarak düşünülebilir. Dokuların vaskülarizasyonu, tümör dokusunun tedavi etkinliği hakkında önemli bilgiler elde edilir. Kardiyak ve solunum hareketleri ile damarda kanın akışını etkileyen durumlardan etkilenmeleri önemli dezavantajlarındandır. Damar boyutu değişikliğinden etkilenebileceği gibi, uygulanan b değerlerinin sayısı ve dağılımının farklı olması ve MR alan gücüne (3 Tesla >1,5 Tesla) bağlı olarak IVIM MR sekansının duyarlılığı değişir. Normal organlar için standart bir değer oluşturulamamıştır (100).

Birçok çalışmada nörolojik dokularda iskemik inme, beyin tümörü gibi farklı birçok patolojinin değerlendirilmesinde yararlı olduğu bulunmuştur. Yüksek dereceli beyin

gliomlar, düşük dereceli gliomlardan daha fazla perfüzyon fraksiyonu göstermiştir. Radyasyon nekrozu bölgesinde f- değeri düşük, tümör nüksü bölgesi heterojen ve daha yüksek değerlere sahiptir (103).

Normal beyin dokusunun değerlendirildiği çalışmada kortikal gri maddenin IVIM sinyal fraksiyonları yaş ile korele, beyaz madde ve talamusun fraksiyonunun daha fazla bulunmuştur. Bu duruma beyin damarsal yapısının farklı olmasının neden olduğu düşünülmektedir (104).

2.2.7. Kontrast madde

Kontrast maddeler normal ve anormal dokular arasında görüntü, renk farkı oluşturarak birbirinden ayırmaya yardımcı olan maddelerdir. T1, T2 gibi proton relaksasyon zamanlarını kısaltıp, sinyal yoğunluğunu değiştirerek etki ederler. Kullanıldığı sekanslara, etki ettiği dokulara, manyetik özelliklerine, kimsayal içeriklerine, biyolojik dağılım ve uygulama yollarına göre sınıflandırılırlar. Gadolinyum ve manganez bazlı kontrast bileşenleri paramanyetik özellik gösterirken, demir oksit bileşenleri süpermanyetik özellik gösterir. Kontrast maddenin etkisi cinsine, miktarına, MR çekim gücü gibi faktörlere bağlı olarak değişebilir. Paramanyetik özellikteki kontrast bileşenler T1 relaksasyon süresini T2'den daha etkin kısaltarak özellikle T1 ağırlıklı sekanslarda lezyonları daha belirgin ve parlak gösterirler. Süpermanyetik demir oksit bileşenleri ve yüksek doz paramanyetik kontrast ajanların etkisi ise T2 relaksasyon süresi belirgin kısaltarak T2 ağırlıklı sekanslarda net olarak izlenir. Beyin görüntülerinin değerlendirilmesinde en çok kullanılan ajanların başında gadolinyum bileşikler gelmektedir. Çoğu paramanyetik özellikte, intravenöz, suda çözünen, nonspesifik, ekstrasellüler dağılım özelliği gösteren maddelerdir. Dokularda oluşacak toksik etkilerini önlemek için şelatlarla birlikte kompleks halde kullanılırlar. En çok kullanılan kontrast maddeler Gadobenat dimeglumin (MultiHance, Gürel), gadobutrol (Gadovist, Bayer), gadopentat dimeglumin (Magnevist, Bayer), gadodiamid (Omniscan, Opakim), gadoterik asit (Dotarem, Guerbet)'dir (105).

İntravenöz olarak uygulanan kontrast maddeler saniyeler içinde önce arter, sırasıyla ven ve yaklaşık iki dakika sonra ekstrasellüler alana yayılır. Sağlıklı bir kişide bir gün içinde yaklaşık %90'ı olarak vücuttan temizlenir (106). Tamamına yakınının kan plazma seviyesi bir buçuk saate kadar yarıya düşer (107). Beyine kan beyin bariyeri

ve glimfatik sistem yoluyla taşınır. Glimfatik sistem subaraknoid ve perivasküler alanlarda BOS ve interstisyel sıvı arası madde geçişlerinin kontrol eden sistemdir. Bir çalışmada gadolinyum verildikten dört saat sonra parankimal sinyal artışı görüldüğü saptanmıştır. Bu süre BOS incelemesinde bir aya kadar uzayabilir (108).

Yüksek doz kontrast uygulamalarında lezyonlar daha kolay, daha çok saptanmakta ancak rutin beyin görüntülemelerde 0,1 mmol/kg dozun uygulanması yeterli bulunmuştur. Lezyonların değerlendirilmesinde kontrast madde etkinlikleri hemen hemen benzerdir. Santral sinir sistemi çalışmalarında gadoterat ve gadopentetat bileşiklerinde benzer etkinlik gösterilmiş ve gadobenat'ta bu etki daha düşük konsantrasyonlarda elde edilmiştir (109).

Kontrast maddeler ilerleyen dönemde beyin, kemik gibi dokularda birikebilir. Deneysel ve otopsi bazlı çalışmalarda kontrastsız T1 sekanslarda dentat çekirdekler, derin gri cevher çekirdekleri ve beyin sapında saptanan hiperintensitenin gadolinyum birikimine bağlı olduğu doğrulanmıştır (110).

Çeşitli yan etkileri vardır. Nonrenal nedenler arasında ürtiker, anafaksi benzeri reaksiyon, hipotansiyon, larinks ödemi, renal nedenler arasında kontrast nefropati ve nefrojenik sistemik fibrozis gibi yan etkiler sayılabilir. Nefrojenik sistemik fibrozis, kontrast maddenin deri eklem, iç organ ve böbreklerde birikimine bağlı fibrozis ile karakterize ciddi geç dönem yan etkisidir. Yan etki nedeni ile kontrast maddenin tekrarlayan kullanımı kısıtlılık yaratmakta ve hasta özelinde yarar ve risk oranına göre karar verilmelidir (105). Klinik izole semptomlarla başvuran, hastalık aktivitesi yüksek olan, ani beklenmeyen klinik kötüleşmesi olan, diğer karışabilecek olası tanıları dışlamak için MS hastalarında kullanımı gerekir. Klinik bulgu vermeyen, standart protokolde, kliniği durağan hastalarda ve gebelerde rutin kullanımları önerilmez (78).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hastaların Tanımlanması

Bu klinik çalışma ileriye dönük bir çalışma olarak tasarlanmış olup, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan b.30.2 ODM.20.80/244-299 sayılı karar ile onaylandı. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayımlanması için izin alındı. (Ek 1'de gösterilmiştir.)

Çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı ve Radyoloji Ana Bilim Dalı ile birlikte gerçekleştirildi. Atak kliniği ile Multipl Skleroz Polikliniği ve nöroloji servisine başvuran 34 relapsing remitting MS hastası incelendi. Bir günden fazla süren bir önceki semptomundan farklı ve ateş, enfeksiyonun eşlik etmediği nörolojik defisit atak olarak tanımlandı. Nöroloji uzmanı tarafından nörolojik muayeneleri ve genişletilmiş özürüllük durum ölçeği ile değerlendirildi. Hastanın yaşı, cinsiyeti, hastalık süresi, tanıya yardımcı biyobelirteçleri, atak sayısı, atak semptomlarının meydana gelme zamanları ve başlangıç şekli (monosemptomatik ya da polisemptomatik), MS'e özgü kullandığı son ilaç kaydedildi. Bu klinik ve demografik veriler MS polikliniğinde kullanılan Imed MS veri tabanından ve dosya taraması yapılarak alındı. Rutin kontrastlı ve kontrastsız konvansiyonel MR sekanslarına ek olarak IVIM DAG MR tetkiki yapıldı.

Dahil edilme kriterleri:

- 1) McDonald 2017 kriterlerine göre MS tanısı alan RRMS ile takip edilen hastalar
- 2) Başvurusu atak kliniği olarak değerlendirilen ve tetkik öncesi steroid tedavisi almayan hastalar
- 3) MR çekilmesinde ve kontrast madde verilmesinde sakınca olmamak
- 4) Çalışmaya katılmaya ve sürdürmeye rıza göstermek

Dışlama kriterleri:

- 1) 18 yaşından küçük olmak
- 2) MR tetkiki yapılmasının sakıncalı durumlara sahip olan hastalar (kalp pili, MRG ile uyumlu olmayan protez, diş teli vb.)

- 3) Kontrast madde verilmesinin kontrendike olduğu durumlar (gebe, postpartum, böbrek yetmezliği, herhangi bir kontrast maddeye alerji)
- 4) Yalancı atak nedeni sayılabilecek enfeksiyon, ateş, menstruasyon döneminde ve muayeneyi yanıltıcı sistemik hastalığı olan hastalar
- 5) Çalışmaya katılmaya rıza göstermemek

3.2. Görüntüleme Protokolü

Tüm hastaların MR incelemesi tek bir merkezde, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılmıştır. Taramalar 3 T gücünde MR sistemi (Philips, Ingenia, Hollanda) kullanılarak gerçekleştirildi. Rutin uygulamaya ek olarak aksiyal T1 ağırlıklı spin eko, sagittal T2 ağırlıklı turbo spin eko, DAG ve ADC ve sagittal planda T2 ağırlıklı FLAIR konvansiyonel MR görüntülerine ek IVIM sekansları uygulandı. Antekubital fossadan damar yolu açılarak intravenöz 0.1 mmol/kg Gd-DTPA gadobutrol (Gadovist) ve meglumin gadoterat (Clariscan) bolus olarak enjekte edildikten en az 5 dakika sonra aksiyel ve koronal kontrastlı spin eko T1A görüntüler alındı. Kontrast tutan plaklar aktif, kontrast tutmayan T1 sekansta hipointens lezyon kronik lezyon olarak değerlendirildi. MRG ve IVIM parametreleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Hastalara eko-planar görüntüleme ile x,y,z yönlerinde 0, 50, 250 ve 800 s/mm² olmak üzere 4 farklı b değeri kullanılarak IVIM ve ADC haritaları otomatik olarak hesaplandı.

Tablo 4. MRG ve IVIM parametreleri.

	Aksiyal T2 TSE	Sagittal T2-FLAIR	Aksiyal ADC	Gd+Aksiyal T1	Aksiyal DTI/IVIM
Görüntüleme Alanı (FOV)	238	210	230	230	190
Kesit Kalınlığı (mm)	5	5	5	5	2
Kesit Arası Boşluk	1	0	1	1	0
TR	3000	4800	3868.7	600	4270
TE	80	403.3	86.4	10	90
Sapma Açısı (FA)	90	40	90	70	90
Matrix (frekansxfaz)	576x576	352x352	224x224	512x512	96x94
NEX (number of excitations)	2	2	1	1	1

3.3. Görüntüleme Değerlendirmesi

Hastaların MR bulgularını uzman bir nöroradyolog ve nörolog birlikte değerlendirildi. Kontrast tutan plakların en uzun çapı, T2, T2 ağırlıklı FLAIR, ADC, IVIM sekansı sinyal özellikleri ve kontrastlanma paternleri belirlendi. IVIM, ADC haritaları dahil MR parametrelerinin işlenmesi otomatik bir program (Osirix Lite iş istasyonunda (<https://www.osirix-viewer.com>)) kullanılarak hesaplandı. Tüm hastalardaki bütün (toplam 181 plak) plakların merkezine dairesel ilgi alanı (ROI) şekillendirmesi yapıldı ve intensite değerleri ölçüldü. ROI'ler; DAG, T2 ağırlıklı, FLAIR görüntülemelerde ve kontrast sonrası T1 ağırlıklı görüntüler ayrıntılı değerlendirildikten sonra, manuel olarak oluşturuldu. Kontrast tutan lezyonlarda ve kronik T1 hipointens lezyonlarda ölçümler yapılırken lezyona yakın alanlar, damarsal yapı ve subaraknoid aralık, beyaz cevher gibi komşu dokulara dikkat edildi. Dahil edilen lezyonlar ROI'ların merkezi olarak yerleştirilebildiği ve yanlış hizalanması duyarlılıkları etkilenmemesi için yer ve büyüklüğüne göre uygun seçildi.

Lezyonlar sagittal, aksiyal ve koronal kesitlerde doğrulandı. Kontrol grubu olarak belirlenen T1 de hipointens kontrast oluşturmeyan yeni lezyonlara ve beyaz cevhere benzer ölçümler yapıldı. Sentrum semiovale düzleminde normal görünen beyaz cevher (NGBC) alanından referans ölçüm gerçekleştirildi. Ardından plaklarda ölçülen intensiteler NGBC alanlarında ölçülen intensitelere oranlanmış olup, kontrastlı T1 görüntüler kullanılarak bu plaklar aktif ve kronik plaklar olarak 2 gruba ayrılmıştır. Bu değerlendirme sonucunda 30 aktif 151 kronik plak çalışmaya dahil edildi.

IVIM sekansı için hem aktif hem de kronik lezyonlardan 4 farklı b değerine ait sinyal değerleri ile biexponential model çeşitli stabilizasyon problemleri içermesi nedeniyle basitleştirilmiş IVIM modeli kullanıldı (115).

Aşağıdaki formüller kullanılarak 4 farklı b değerlerinden f, D değerleri hesaplandı.

(S_0 = b0'daki sinyal yoğunluğu, b1, b2, b3 = belirli bir b değeri için sinyal yoğunluğunu ifade etmektedir. b0 = 0, b1 = 50, b2 = 400 b3 = 1000 s / mm² olarak alındı.

D: gerçek difüzyon katsayısı

f: perfüzyon fraksiyonu

D*: psödodifüzyon katsayısı

$$\ln\left(\frac{S(b)}{S(0)}\right) = (-bD) + \ln(1 - f)$$

$$D_1 = ADC(b_1, b_3) = \frac{\ln(S(b_1)) - \ln(S(b_3))}{b_3 - b_1}$$

$$D_2 = ADC(b_2, b_3) = \frac{\ln(S(b_2)) - \ln(S(b_3))}{b_3 - b_2}$$

$$f_1 = f(b_0, b_1, b_3) = 1 - \frac{S(b_1)}{S(0)} \cdot \exp^{D_1 \cdot b_1}$$

$$f_2 = f(b_0, b_2, b_3) = 1 - \frac{S(b_2)}{S(0)} \cdot \exp^{D_2 \cdot b_2}$$

$$D^* = D^*(b_0, b_1, b_2, b_3) = 1 - \frac{1}{b_1} \cdot \ln\left[\frac{1}{f_2} \cdot \left(\frac{S(b_1)}{S(0)} - (1 - f_2) \cdot \exp^{-D_2 \cdot b_1}\right)\right]$$

Perfüzyona duyarlı parametrelerden ADC_{low} ve ADC_{diff} ve geleneksel ADC aşağıdaki formüller kullanılarak hesaplandı.

$$ADC_{low} = ADC(b_0, b_1) = \frac{\ln(S(b_0)) - \ln(S(b_1))}{b_1 - b_0}$$

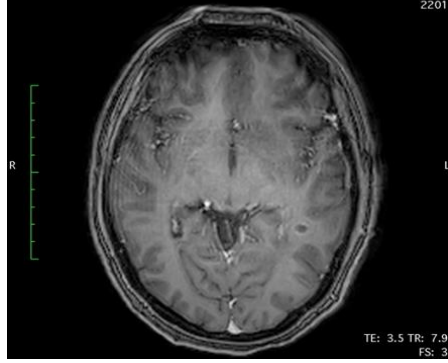
$$ADC_{diff} = ADC_{low} - D_2$$

$$ADC = ADC(b_0, b_3) = \frac{\ln(S(b_0)) - \ln(S(b_3))}{b_3 - b_0}$$

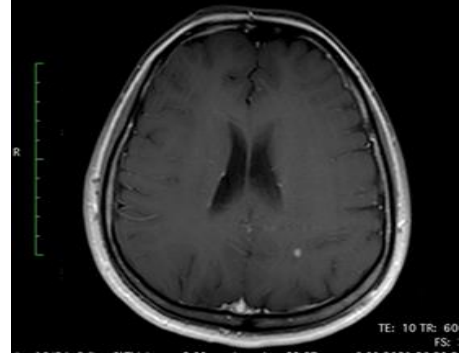
Bu denklemler üzerinden ADC, f1, f2, Dtar, ADCdiff, ADClow, D1, D2 haritaları oluşturulmuştur ve literatür ile benzer şekilde perfüzyon fraksiyonu 0'ın altında ve 0,3 ün üzerindeki vokseller fizyolojik olmadığı için görüntülerden çıkarılmıştır. Daha sonra FSL-FLIRT kullanılarak b=0 ve 3D-T1 kontrastlı görüntüler ve T2-FLAIR görüntüler hizalanmıştır.

Hizalanan b0 görüntüler ile kontrastlı T1 ve T2-FLAIR görüntüler ITKsnap programı ile üstüste getirilmiştir. Daha sonra bu plakların volum of interest (VOI) yöntemi ile tüm hacmi maske imajlar olarak uzman radyolog tarafından işaretlenmiştir. Difüzyon ağırlıklı görüntülerin çözünürlüğü T1-3D görüntülerin çözünürlüğüne göre daha düşüktür. Bu nedenle parsiyel volüm etkisinden kaçınmak için normal görünen beyaz cevher ile sınır vokseller ve 5 mm çaptan küçük plaklarda b0 görüntülerde maske imaj oluşturulmamıştır. Böylece 181 plaktan 38 plak (22 kronik, 16 aktif) için b0 görüntülerde plak maske imajlar oluşturulmuştur. Konvansiyonel MRG'deki ölçüme benzer şekilde sentrum semiovale düzleminde beyaz cevherdenDaha sonra tam

otomatik yöntem ile "fslmaths" komutu kullanılarak bu maske imajlardaki ortalama ADC, f1, f2, Dstar, ADCdiff, ADClow değerleri hesaplanmıştır.

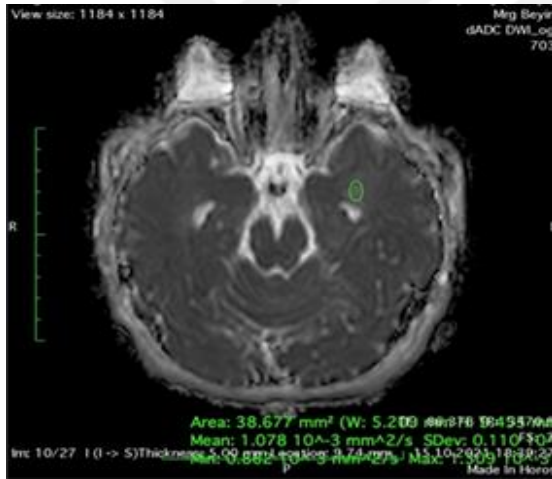


A.



B.

Şekil 3. T1 G+ aksiyel MR görüntülerinde hastalara ait kontrastlanma paternleri. A) Halkasal B) Nodüler

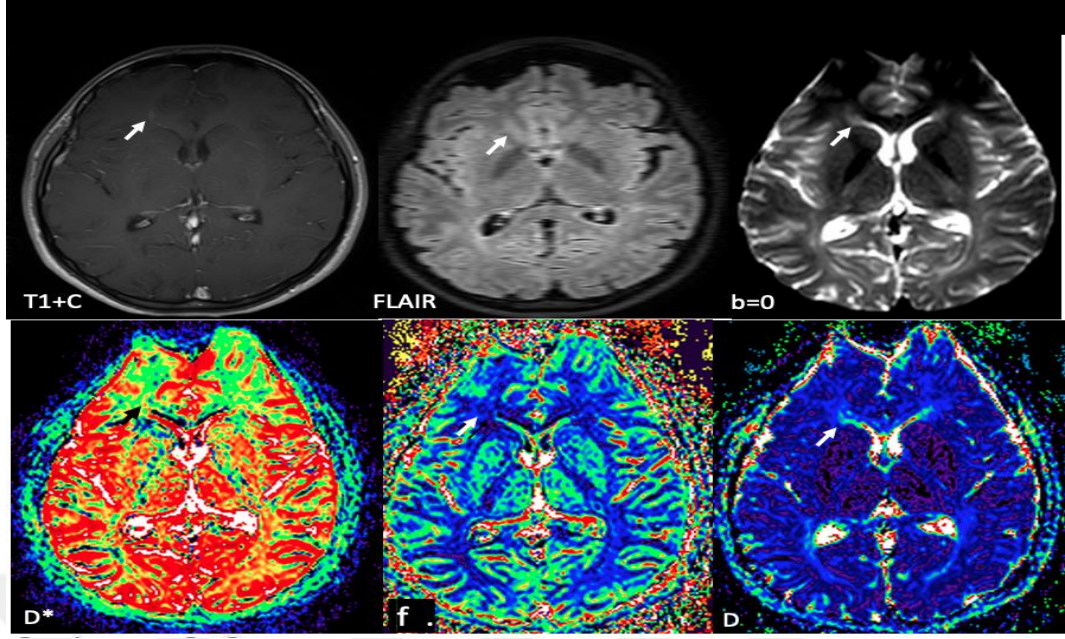


A.



B.

Şekil 4. Lateral ventrikül temporal horn seviyesinde aktif plağa ait ovoid MS lezyonun manuel olarak çizilen ROI görüntüsü. A) Aksiyel ADC görüntüsünde mean ADC değeri $1.078 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. B) Aynı seviyede karşılık gelen sagittal FLAIR görüntüsünde ortalama mean sinyal değeri 1874.057.



Şekil 5. RRMS tanılı hastanın aktif MS plağına ait aksiyel konvansiyel ve IVIM parametresi harita görüntüsü.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, oran, minimum, maksimum) yanı sıra nicel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Student's t test, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon analizi ve Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Parametreler için cut off belirlemede tanı tarama testleri (duyarlılık, özgüllük) ve ROC Curve analizi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeylerinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 34 hasta dahil edildi. 4 hasta MR çekim öncesi steroid tedavisi almış olması veya MR çekim protokolünü tamamlayamadığı için çalışma dışı bırakıldı. Yedi hastanın MR görüntüsü analiz ve ölçüm için yetersiz olduğu için analize dahil edilmedi. Çalışma 23 hasta ile tamamlandı. Hastalara yapılan standart kontrastlı T1 MR incelemesinde 13 hastanın kontrast tutan lezyonu varken, 10 hastanın kontrast tutulumu gösteren aktif lezyonu değerlendirilemedi. Atak dönemindeki MS hastaları için kontrast tutan lezyon saptanma oranı (13/23) %56,5 olarak bulundu. Kontrast tutulumu gösteren lezyonu olan 13 hastanın toplamda 30 aktif plağı saptandı. Ayrıntılı T1 kontrastlı ve IVIM sekans analizleri bu 30 lezyon üzerinden yapıldı.

Çalışmaya dahil edilen 23 hastanın 15'i kadın, 8'i erkek hasta idi. Kadın/erkek oranı 1.88 olarak bulundu. Hastaların yaşları 19,6 ile 53,8 arasında değişmekle birlikte ortalama yaş $29,64 \pm 8,53$ olarak bulundu. Hastalık süresi 0,67 ile 15,75 yıl arasında değişmekle birlikte ortalama hastalık süresi $6,23 \pm 4,85$ yıl olarak bulundu. Tüm hastalar RRMS hastalık formuna sahipti. Hastaların EDSS değerleri 0 ile 5 arasında değişmekle birlikte ortalama EDSS $1,87 \pm 1,1$ olarak bulundu. Toplam atak sayıları 2 ile 14 arasında değişmekle birlikte ortalama toplam atak sayısı $4,78 \pm 2,91$ idi. Atak semptomu olarak değerlendirildiğinde 8 hastada motor atak, 5 duysal, 3 beyin sapı ve serebellum, 4 optik nörit ve 3 hastada ise polisemptomatik atak bulgusu mevcuttu. Atığın ilk semptom başlangıç zamanı ile MR yapılma günü arası için geçen süre değerlendirildi. MR çekim zamanı atak semptomunun başlamasından sonra 2 gün ile 14 gün arasında değişmekle birlikte ortalama MR çekim süresi atak başlangıcından sonra $6,7 \pm 4,1$ gün olarak bulundu. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar immünmodülatör tedavi kullanmakta idi. Atığın geliştiği ve MR çekiminin yapıldığı tarihte 13 hasta ikinci basamak, 10 hasta da birinci basamak immünmodülatör tedavi almakta idi. Hastalara ait klinik ve demografik veriler Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5. Hastaların klinik ve demografik özellikleri.

		Sayı (%)
Cinsiyet	Kadın	15 (%65,2)
	Erkek	8 (%34,8)
Atak semptomu	Motor	8 (%34,7)
	Duyu	5 (%21,7)
	İnfratentoryal	3 (%13,1)
	Optik sinir	4 (%17,4)
	Polisemptomatik	3 (%13,1)
	Min-Mak	Ort±Ss
Yaş	19,6-53,8	29,64 ±8,53
Hastalık süresi	0,67-15,75	6,23±4,85
EDSS skoru	0-5	1,87±1,1
Toplam atak sayısı	2-14	4,78 ± 2,31

Kontrast tutulumu mevcut olan 13 hastanın toplamda 30 kontrast tutan lezyon vardı. Hastaların 9'u kadın 4'ü erkek idi. Bu hastaların yaş ortalaması $24,7 \pm 5,8$ yıl idi. Hastaların ortalama atak sayısı $3,2 \pm 0,9$ 'du. Hastaların ortalama EDSS skoru $1,4 \pm 0,6$ idi. Veriler Tablo 6'da sunulmuştur.

Tablo 6. Kontrast tutan ve tutmayan lezyonu olan hastaların klinik ve demografik verileri.

Atak Hastaları	Kontrast pozitif n(%)		Kontrast negatif n(%)	
Cinsiyet	Kadın	9 (%69,3)	5 (%50)	
	Erkek	4 (%30,7)	5 (%50)	
	Min-Maks	Ort±Ss	Min-Maks	Ort±Ss
Yaş	19,6-38,2	24,7 ±5,8	26,5-53,8	31,7 ±9,8
EDSS süresi	0-2,5	1,4 ± 0,6	1-5	1,8 ± 0,9
Atak sayısı	2-5	3,2 ± 0,9	2-14	4,2 ± 1,6

Kontrast tutan 13 hastanın 30 lezyonun özellikleri değerlendirildi. Lezyon sayıları 1 ile 6 arasında değişmekte idi. Ortalama kontrast tutulumu gösteren lezyon sayısı 2,3 idi. Bu lezyonların 16'sı periventriküler, 11'i kortikal-jukstakortikal ve 3'ü beyin sapı-serebellum lezyonu idi. Aktif ve kronik lezyonların yapısal özellikleri Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Aktif ve kronik lezyonların özellikleri.

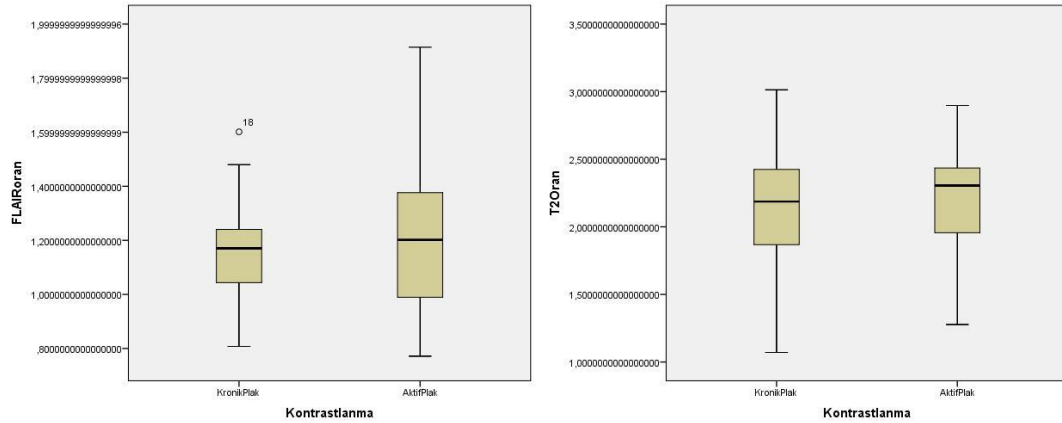
	Aktif lezyonlar		Kronik lezyonlar	
	Min-Maks	Ort±Ss	Min-Maks	Ort±Ss
Plakların boyutu	1,7-9 mm	4,3±1,9 mm	3,0-13,9	5,7 ±2,1 mm
	n=30 (%)		n= 151(%)	
Lezyon yerleşimi	Periventriküler	16 (%53,3)	74 (%49,0)	
	Kortikal-jukstakortikal	3 (%10)	67 (%44,4)	
	İnfratentoriyal	3 (%10)	10 (%6,6)	

Kronik plakların ortalama boyutu $5,7 \pm 2,1$ mm iken aktif plakların boyutu $4,3 \pm 1,9$ mm idi. Bu özellikleri açısından gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı. Aktif ve kronik plakların T2 ve Flair oranları Tablo 8 ve Şekil 6’de verilmiştir.

Tablo 8. Aktif ve kronik plakların T2, Flair oranları.

	Aktif n=30	Kronik n=151	p değeri
T2-Oran*	$2,1 \pm 0,6$	$2,1 \pm 0,4$	0,63
FLAIR-Oran*	$1,3 \pm 0,5$	$1,2 \pm 0,2$	0,67

*Bağımsız gruplar t testi kullanılmıştır.



Şekil 6. Aktif ve kronik plakların T2, Flair oranları.

IVIM sekansında 181 plaktan 38 plak (22 kronik, 16 aktif) için b0 görüntülerde plak maske imajlar oluşturularak değerlendirilmiştir. Tablo 9’da özelliklerinden bahsedilmiştir.

Tablo 9. IVIM sekansı ile değerlendirilen lezyonların özellikleri

Lezyonlar	Aktif n=16		Kronik n=22
Lezyon yerleşimi	Periventriküler	7 (%43,7)	17 (%77,3)
	Kortikal-jukstakortikal	9 (%56,3)	5 (%22,7)

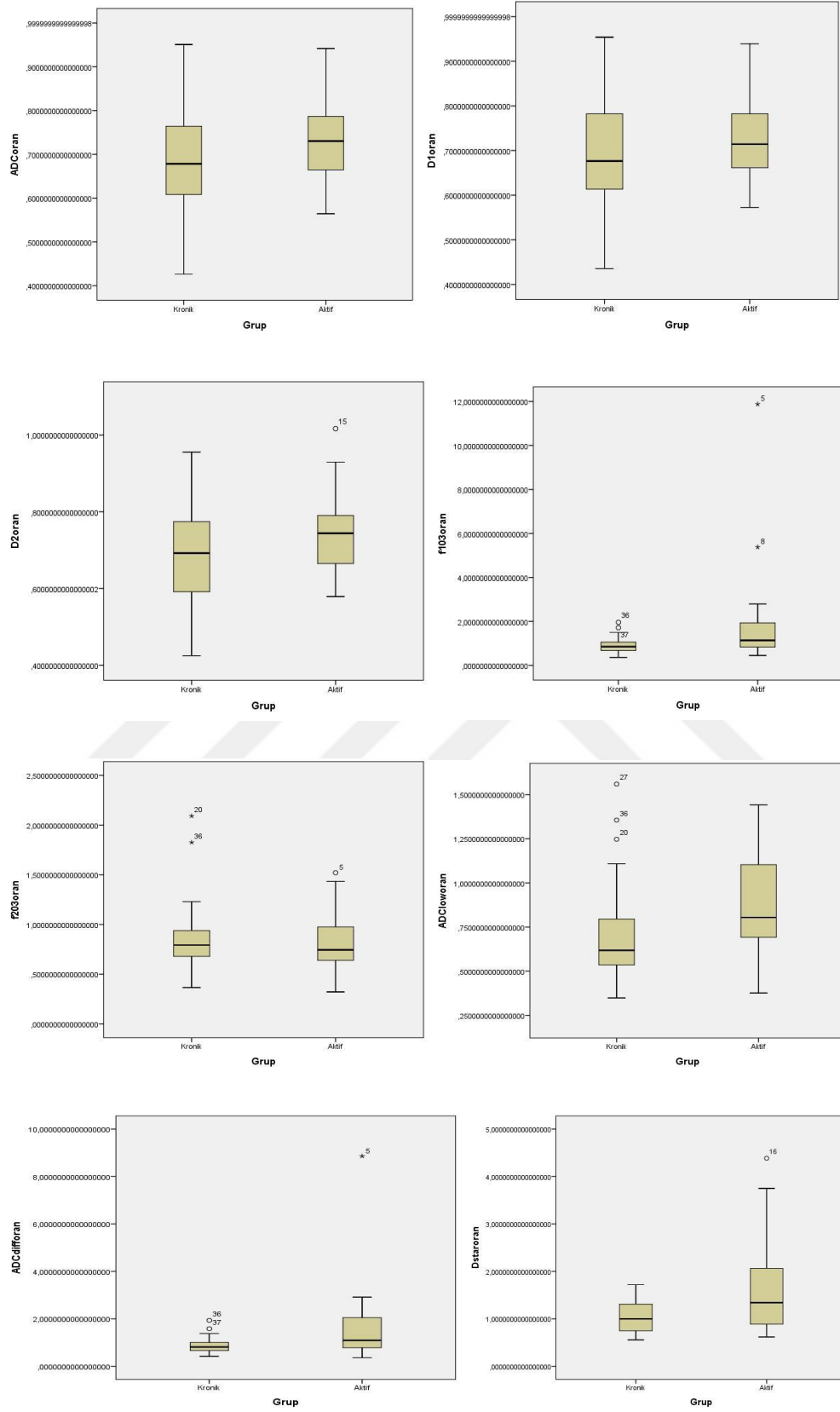
Aktif ve kronik plakların özellikleri ve lezyonların ayırt edilebilme durumları IVIM sekans incelemeler ile değerlendirildi. ADC-oran, ADClow-oran, ADCdiff-oran, f1-oran, f2-oran, D1-oran, D2-oran parametreleri açısından, lezyonların saptanması için standart konvansiyonel MR yöntemlerinin bulguları ile IVIM bulguları açısından farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Tablo 10. Dstar-oran parametresinde aktif ve kronik plakların ayrımı için; kontrastlı seride aktif plak olarak değerlendirilen lezyonların bu

yöntem ile de aktif plak şeklinde tanımlandığı ve bulguların istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,037$). Şekil 7.

Tablo 10. Aktif ve kronik plakların IVIM sekans özellikleri

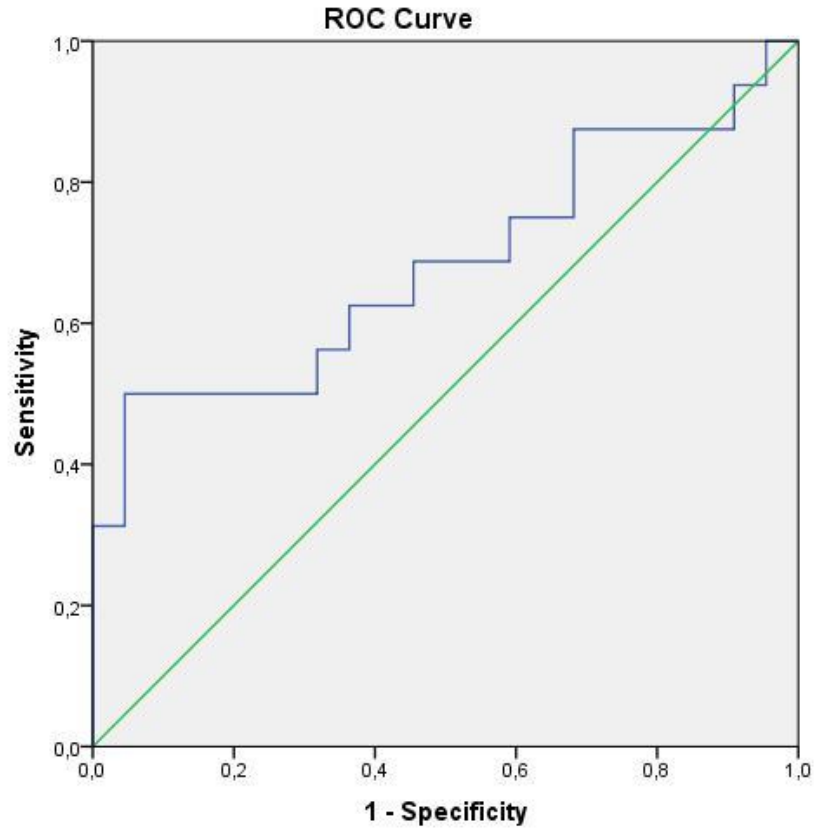
	Aktif n=16	Kronik n=22	p değeri
ADC-oran	$0,74 \pm 0,11$	$0,68 \pm 0,13$	0,166*
Dstar-oran	$1,66 \pm 1,08$	$1,03 \pm 0,31$	<u>0,037*</u>
ADClow-oran	$0,87 \pm 0,29$	$0,73 \pm 0,32$	0,175*
ADCdiff-oran	$1,75 \pm 2,0$	$0,90 \pm 0,37$	0,069**
f1-oran	$2,13 \pm 2,86$	$0,94 \pm 0,38$	0,173**
f2-oran	$0,84 \pm 0,33$	$0,88 \pm 0,41$	0,737*
D1-oran	$0,73 \pm 0,11$	$0,68 \pm 0,13$	0,223*
D2-oran	$0,75 \pm 0,13$	$0,68 \pm 0,13$	0,124*

*Bağımsız gruplar t testi kullanılmıştır. **Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.



Şekil 7. Aktif ve kronik plakların IVIM sekans özellikleri.

Dstar-Oran değerinin aktif ve kronik plakları ayırt etme performansını araştırmak için ROC eğrisi analizi yapılmıştır. ROC eğrisi analizinde Dstar-oran değeri için eğri altında kalan alan (EAA) 0,682 (0,497-0,867 %95 gúven aralığı) saptanmış olup 1,16 eşik değerinde aktif ve kronik plakları birbirinden ayırt etmek için Dstar-oran değerinin hassasiyeti 0,625 duyarlılığı 0,626 hesaplanmıştır.



şekil 8. Dstar-oran değerinin aktif ve kronik plakları ayırt edebilme özelliği.

Hastaların atak döneminde yapılan MR incelemesinde kontrast tutan lezyona sahip olma durumları için yapılan değerlendirmede; kontrast tutan lezyonu olan hastalar ile kontrast tutan lezyonu olmayan hastalar arasında yaş, cinsiyet, hastalık süresi, EDSS ve atak bulgusu açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. ($p>0,05$). Benzer şekilde aynı klinik ve demografik veriler ile IVIM sekans incelemede elde edilen tüm sonuçlarla da anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Multiple Skleroz, SSS'nin demiyelinizan ve aksonal hasarı ile seyreden hastalığıdır. MS hastaların büyük bir kısmı atak ve iyileşmelerle seyreden RRMS formundadır. Ataklar tedavi edilmediğinde kalıcı fonksiyonel kısıtlılık yaratabilirler. Etiyolojisi halen net olarak bilinmemekle birlikte hastalığın temelinde immün disorganizasyon ve KBB hasarı öne çıkmaktadır. İmmünopatogenez dışında genetik faktörler, oksidatif stres, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, beslenme, iklim gibi çevresel koşullar da suçlanmaktadır (111).

Relapsing Remitting MS hastalığının genel olarak 20 ila 40 yaşları arasında başladığı bilinir (1). Prevalansı, diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi kadınlarda daha fazladır. MS hastalığına yönelik yapılan epidemiyolojik çalışmalar kadınların en az iki kat daha sık etkilendiğini göstermektedir. Kadınlarda hastalık yanında yıllık atak sayısı ortalamaya göre daha fazladır. Bu duruma yol açan sebepler arasında genetik duyarlılık ve çevresel faktörlere karşı kadın ve erkeklerde farklı cevaplar oluşması, hormonlarının doku, hücresel düzeydeki ve sitokinler üzerindeki etkilerine bağlı mekanizmalar suçlanmaktadır. Kadınların erkeklere göre daha yüksek CD4+ lenfosit miktarına sahip olduğu bilinir. Gold ve Voskuhl aynı koşullara sahip olan dişi ratlarda EAE deneyleri ile daha fazla atak saptamışlardır (111). Bu durumun bağışıklığın indüklenmesiyle gelişebilecek yanıtlara bağlı olduğu düşünülmüştür. Hücre bazlı çalışmalarda östrojen hormon seviyelerine bağlı olarak interferon- γ (IFN- γ), interlökin 1 (IL-1) ve IL-10 gibi sitokinleri arttırdığı, IFN- γ , IL-4 ve IL-5 ise azalttığı saptanmıştır (112). Çalışmamızda ortalama MS başlangıç yaşı 19,6 ile 53,8 arasında değişmekle birlikte ortalama yaş $29,64 \pm 8,53$, hastalık başlangıç yaşı ortalama $23,37 \pm 6,25$ ve K/E oranı açısından 1,88 olarak bulunmuştur. Bu değerler daha önceki çalışmalar ile kısmen uyumludur. Lucia Romero-Pinel ve arkadaşlarının yaptığı ve son 50 yılda inceledikleri RRMS hastalarının başlangıç yaşının $31,11 \pm 9,82$ olduğunu ve son 10 yılda başlangıç yaşının arttığını saptamışlardır (113). Bu durumdan değişen çevre koşullarına ve sosyoekonomik koşulların gelişmesi nedeniyle olduğu ifade edilmiştir. Alroughani ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları bir başka çalışmada RRMS hastalarında ortalama başlangıç yaşı $26,7 \pm 8,7$, K/E oranı 2,2 bulunmuştur (114). Ülkemiz Orta Karadeniz ili çevresinde 1584 MS hastası alınarak yapılan prevelans çalışmasında başlangıç yaşı $29,3 \pm 7,6$ olarak saptanmıştır (115). Çalışmamızda elde

edilen yaş ve cinsiyet dağılımları önceki yıllarda yayımlanan birçok çalışmadaki yaş ve cinsiyet dağılımları ile benzer ve literatürü desteklemektedir.

Multipl Skleroz atağını yaş, cinsiyet, enfeksiyöz, D vitamini ve çevresel ve genetik birçok neden etkiler. Bunun yanı sıra atak sıklığı kullanılan ilaçlara bağlı olarak da değişebilir. (111) Birinci ve ikinci basamak immünmodülatör tedavi, hastalarda atak sıklığını ve hastalık progresyon riskini azaltır. Çalışmamızda hastaların toplam hastalık süresi ortalama $6,23 \pm 4,85$ yıl olup ortalama atak sayısı $4,78 \pm 2,91$ ve ortalama EDSS skoru $1,87 \pm 1,1$ idi. 13 hasta ikinci basamak, 10 hastada birinci basamak immünmodülatör tedavi almakta idi.

Çalışmamız atak semptomu olarak değerlendirildiğinde; 8 (%34,8) hastada motor atak, 5 (%21,7) duyuşal, 3 (%13) beyin sapı ve serebellum, 4 (%17,4) optik nörit ve 3 (%13) hastada ise polisemptomatik atak bulgusu mevcuttu. Atağı değerlendiren birçok çalışmada semptomların görülme sıklığı farklılıklar göstermektedir. Atak semptomları yaşa, cinsiyete, MS seyrine ve MS süresine göre değişebilir. Kalincik ve arkadaşlarını yaptığı yaklaşık 1500 hastanın MsBase çalışmasında atak semptomları sırasıyla duyuşal (%48), piramidal (%34), beyin sapı (%22), görme (%20), serebellar (%7), sfinkter (%3) ve bilişsel işlev bozukluğu (%1,4) olarak saptanmıştır. Cossburn ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada atak semptomu görsel %18, pramidal %47, serebellar %10, beyin sapı %10, serebral %1 ve polisemptomatik %11 oranında saptanmıştır. Atak sırasında daha önceden başlanan immünmodülatör tedavinin atak fenotipi üzerinde önemli bir etkiye sahip olmadığı, duyuşal atağın MS süresi ile azaldığı, serebellar ve spinal atakların erkeklerde ve ileri yaşlarda artış gösterdiği bulunmuştur (117). Bizim çalışmamızın diğer yapılan çalışmalarla farklılık göstermesi MS'in farklı coğrafyalarda ve farklı toplumlarda farklı klinik özellikler göstermesi ve az sayıda hasta popülasyonunun değerlendirilmesi ile açıklanabilir.

Multipl Skleroz'da klinik, laboratuvar, elektrofizyolojik tanı yöntemleri yanında radyolojik görüntüleme tanı, ayırıcı tanı, atak, hastalık aktivitesi ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde önemli yer tutmaktadır. Aktif MS lezyonlarının değerlendirilmesi için kontrastlı beyin MR en önemli tetkiklerdendir. MS lezyonlarının gadolinyum tutması, inflamasyonuna sekonder KBB'nin bozulması ve kontrast maddenin dışarı sızmasıdır. Her lezyonda farklı derecelerde inflamasyon

olduğu yapılan immünohistokimyasal çalışmalarla desteklenmiştir (118). Lezyonun kontrast tutması maddenin enjeksiyonundan görüntülemeye kadar geçen süre, kontrast maddenin dozu, inflamasyon şiddeti, etkilenen alanın hacmi, MR tesla gücü gibi birçok faktörden etkilenir. Filippi ve arkadaşları tarafından benign multipl sklerozlu hastalarında üç doz (0,3 mmol/kg) gadolinyum ve gecikmeli görüntüler alınarak kontrast oluşturan lezyonların sayısının (0,1 mmol/kg) standart doza göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Kontrast artışı genellikle 2-6 hafta devam eder (118, 119). Yüksek doz kontrast madde kullanımı aktif lezyonları daha fazla göstermekle birlikte fayda/zarar oranı göz önüne alındığında 0,1 mmol/kg dozu standart olarak kabul edilmektedir. Çalışmamız da buna göre yapılmıştır. Kontrastlı MR çekimlerinde kontrast madde miktarından daha önemli olan durum kontrast madde verildikten sonra çekim yapılması için en az 5 dakika, tercihen daha uzun süre beklenmesidir.

Martín-Aguilar ve arkadaşları atak kliniği bulunan 90 MS hastasının beyin MR'sini ilk 15 gün içinde değerlendirmiş ve sadece 56 hastada (%62,2) Gd +beyin lezyonu saptamışlardır. Beyin semptomları olan hastaların %50'den azında atak semptomlarını açıklayabilecek semptomatik Gd+ lezyonu vardı ve hastaların %37,7'sinde beyin Gd+ lezyonlar yoktu. Gd+ lezyonlarının en sık lokalizasyonu subkortikal (%41,4) bölgede olup, juktakortikal (%23,2), periventriküler (%20,7), beyin sapı (%8,8) ve serebellum (%5,9) olarak izlenmiştir. Hastaların %41'inde 2 veya daha fazla Gd+ lezyon bulunurken spinal bulgusu olan hastaların %57,1 ve optik nöriti olan %55,6 hastada beyin MRG'de Gd+ lezyon saptanmıştır (118). Bu çalışmada hasta yaşı ile kontrast lezyonları arasında negatif bir ilişki varken hastalık süresi ve EDSS, relaps şiddeti ve tedavi arasında anlamlı ilişki saptanamamış, Tortorella ve arkadaşlarının 200 RRMS ve SPMS hastasını incelediği çalışmada 35 yaşından küçük hastalarda kontrast oluşturan lezyon sayısı yüksek saptanmıştır (120). Hastalık modifiye edici tedaviler (DMT) tedavisi altında olan hastaların (kladribin tabletleri, fingolimod ve natalizumab) T1 Gd+ ve aktif T2 lezyonlarında azalmalar olduğu bilinmekte beraber bazı çalışmalarda kontrast tutulması ve tedavi arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (121).

Çalışmamızda kontrast tutan lezyon sayıları 1 ile 6 arasında ortalama 2,3 olup 13 hastanın 8'inde (%61,53) 2 ve daha fazla lezyon saptanmıştır. Bu durumundaki hastalarda klinik bulgu omurilikte veya optik sinirde olduğunda bile beyin MR'sinde

birkaç Gd⁺ lezyonu göstermesi olarak ifade edilen klinik-radyolojik paradoksu ile açıklanabilir (118). Bunun yanı sıra çalışmamızın önemli bir kısıtlılığı da sıra hastalara spinal MR yapılmamış olmasıdır.

Çalışmaya alınan RRMS hastaları için kontrast tutulumu mevcut olan 13 hasta, atak kliniği olmasına rağmen MR’da kontrast seçilemeyen 10 hasta vardı. Kontrast tutan lezyon standart dozla uygulaması ile saptanma oranı (13/23) % 56,5 olarak bulunmuş olup literatürden daha az bulunmuştur. Bu duruma örneklem sayısının düşüklüğü yanında çekim süresinin 2-14 gün kadar kısa olması, düşük doz (0,1 mmol/kg) gadolinyum ile değerlendirilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Hastaların atak şiddetleri genel olarak hafif ve orta şiddettedir. Bu durum tüm hastaların etkin bir immünomodülatör tedavi alması ile ilişkili olabilir. Benzer şiddette atak durumuna sahip olmaları nedeni ile atak şiddeti ile MR bulgularının ayrıntılı korelasyonu yapılamamıştır.

Kontrast tutan lezyonu olan hastaların yaş ortalaması $24,7 \pm 5,8$ yıl, ortalama EDSS skoru $1,4 \pm 0,6$ olup, kontrast tutmayan hastalarının yaş ortalaması $31,7 \pm 9,8$, ortalama EDSS değerleri $1,8 \pm 0,9$ olarak bulundu. Atak sayıları ise kontrast tutan lezyonu olan hastalarda ortalama $3,2 \pm 0,9$ kontrast tutmayan hastalarda $4,2 \pm 1,6$ olarak bulundu. Kontrast tutan lezyonu olan atak dönemindeki MS hastaları daha genç, düşük yaşta ve düşük EDSS puanına sahipti. Gruplar arasında istatistiksel anlamlılık açısından farklılık bulunmadı. Bunun en temel sebebi grupları oluşturan hasta sayılarının düşük olması ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. Bu durum yeni tanı aşamasında olan, düşük engellilikli hastalarda hastalığın nöroinflamasyonun fazının daha ön planda olması ile açıklanabilir. Multipl Skleroz’un doğası gereği hastalığın başlangıcında inflamasyon daha belirgin, nörodejenerasyon daha az ilerleyen yıllarda ise nörodejenerasyon daha ön plandadır. Bulguları bu gözle baktığımızda daha iyi yorumlayabiliriz. Gelecekte yapılacak çalışmalarda daha fazla hasta sayının dahil edilmesi ile bu durum daha iyi izah edilebilir. Çalışmamız bu açıdan kısıtlıdır.

Uzun yıllardır MS için konvansiyonel MR sekansları kullanılmaktadır. Son zamanlarda gadolinyum içeren kontrast maddelerin yan etkilerine yönelik çalışmalar artmış ve beyin dahil çeşitli dokularda biriktiğinin gösterilmesi kullanımını tartışmalı hale getirmiştir. Kontrast madde kullanmadan lezyonun tanısallı duyarlılığını artırmaya

yönelik çalışmalar hız kazanmıştır Son zamanlarda ise mikroyapısal değişikliklere daha duyarlı ileri MR tetkiklerinin kullanımı çalışmalarla desteklenmiştir. Bu yöntemlerden biri olan DAG, MS akut, kronik lezyonlarının değerlendirilmesinde ümit verici noninvaziv MR tekniğidir. IVIM görüntüleme suyun difüzyon ve mikrovasküler perfüzyon hareketini yansıtan lezyonları kontrast madde kullanmadan değerlendiren bir diğer ileri tetkiktir. 1980'lerin ikinci yarısında ortaya çıkmış, başta onkoloji ve nöroradyoloji, cerrahi alanlarda popülerlik kazanmıştır. Tümör teşhisi, derecelendirilmesi, inme ve beyin ölümü gibi SSS'ni ilgilendiren birçok hastalıkta kullanım alanı bulmuştur (100). Bu çalışmada atak semptomu ile gelen RRMS hastalarında kontrast tutan aktif lezyonları hem konvansiyonel (FLAIR, T2) hem de ADC, IVIM gibi difüzyon ağırlıklı görüntüleme sekansları kullanarak değerlendirdik.

IVIM temelde suyun hareketini kapiller düzeyde ektravasküler ve intravasküler alan da değerlendirir. IVIM tekniği için dokulara özgül olarak henüz standartize edilmemiştir. Farklı b değerleri ile elde edilen sinyaller kullanılarak fizyolojik, uyarlanmış modeller ile dokuya özgü D ve f, D* değerleri elde edilir. Le Bihan, IVIM parametrelerinin elde edilmesi için üç -b değerinin yeterli olduğunu ifade etmiştir. Ancak doku bazlı çalışmalarda duyarlılığın artması için bu b değerlerinin beyinde daha fazla olması gerektiği bilinmektedir. IVIM görüntülemeye dokular için kullanılan standart bir b değerleri olmasa da genellikle 0-900 s/mm² ve 4 ile 16 arasında b değerleri kullanılmaktadır (100). <100 s/mm²'den daha az b-değerleri mikrovaskülatür miktarı, kan akış hızı ve damar mimarisi hakkında bilgi verirken, 100 s/mm²'den daha yüksek b-değerlerindeki sinyal zayıflaması gerçek difüzyon katsayısı (moleküler difüzyon) hakkında bilgi verir (110). Biz çalışmamızda 4 adet b değeri (0,50,400,1000) kullanarak değerlendirme yaptık.

Biexponential model düşük IVIM etkili ve tekrarlana bilirliliği zor bir modeldir. Hesaplanması 10 dakika kadar daha fazla zaman almaktadır. Basitleştirilmiş bir IVIM yaklaşımı ise daha düşük sayıda b değerleri ile 3 dakika kadar kısa sürede az sayıda difüzyon katsayısı D' ve perfüzyon fraksiyonu fnin belirlenmesini sağlar (110). Concia ve arkadaşları 3b değeri kullanılarak yapılan basitleştirilmiş IVIM modeli ile pankreas kitlelerini sağlıklı dokudan ayırt edilebilirliğini göstermişlerdir (122). Aynı şekilde duyarlılığı karaciğer lezyonlarını değerlendirmede Penner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarla desteklenmiştir (123). Bizde çalışmamızda beyin için belirlenen

standart bir IVIM modelinin olmaması, IVIM modelinde biexponential modelinin stabilizasyon problemleri içermesi nedeniyle simplified IVIM modeli kullandık.

Litaratürde SSS lezyonlarının IVIM ile değerlendirildiği birçok çalışma vardır. Wirestam ve arkadaşları iskemik inme olgularında lezyona ait azalan perfüzyon fraksiyonun olduğunu göstermişlerdir (104). Benzer şekilde Bisdas ve diğer araştırmacılar beyin gliomlarının derecelendirilmesinde düşük f değerinin anlamlı ve yüksek dereceli gliomlarda daha yüksek ADC ve D değerlerinin daha olduğunu bulmuşlardır. Yüksek dereceli gliomlarda fazla hücresel yoğunluk, neovaskülarizasyon bulunur (124). İntraorbital enflamatuvar lezyonların değerlendirildiği bir başka çalışmada enflamatuvar lenfositik inflamasyonun olduğu grupta kollojen liflerden dolayı düşük D ve f değerleri olduğu saptanmıştır (125). Çalışmamızda yapıldığı gibi aktif MS plaklarının belirlenmesini sağlayan bir MS-IVIM çalışması henüz mevcut değildir. Çalışmamız bu açıdan bir ilk olma özelliği taşımaktadır.

MS'de vasküler bir disfonksiyonun olduğu perfüzyon bazlı çalışmalarla değerlendirilmiştir. MS lezyonlarında inflamasyonun perivenüler santral ven çevresinde başladığı bilinir. Wuerfel ve arkadaşları tarafından perfüzyon artışının kontrast tutulumu meydana gelmeden önce başladığı gösterilmiştir. Yapılan birçok çalışma MS hastalarında beyaz cevher, talamus ve korteks gibi gri cevher alanlarının da düşük perfüzyon gösterdiği görülmüştür. Lian Li ve arkadaşları tarafından 2014 yılında yedi RRMS hastasının MR lezyonlarının değerlendirildiği çalışmada aktif lezyonlarının perfüzyon değerlerinin (CBV, CBF) yüksek T1 hipointens lezyonlarda düşük, T1 izointens lezyonların normal beyaz cevher ile aynı olduğu gösterilmiştir. Bu duruma hipointens lezyonlardaki diffüz aksonal, nöronal fonksiyon kaybına sekonder hipometabolizmanın, aktif lezyonlarda inflamasyon ve vasküler dilatasyonun etkisinin olduğu öne ileri sürülmüştür. T1 izointens lezyonlarda ise devam eden demiyelizasyon yanında remiyelinizasyona eşlik etmesi suçlanmıştır. Wuerfel ve arkadaşları MS plaklarını incelediklerinde kan beyin bariyeri bozulmadan 3 hafta öncesine kadar perfüzyonun CBF ve CBV değerlerinde artış olduğu ve bu artışın kontrast geliştirdiğinde daha da arttığı sonraki 20 haftaya kadar azaldığı gösterilmiştir (126).

Ge ve arkadaşlarının 17 MS hastasının lezyonlarını ile sağlıklı beyaz cevher perfüzyon değerleri arasında fark olmadığı ve kontrast tutmayan lezyonlarda perfüzyonda azalma yanında artış olduğu da olduğu gösterilmiştir. MS hastalığının dinamik özelliği göz önüne alınarak kontrast tutmayan plakların yakınında yeni enflamatuvar aktivite olabileceği düşünülmüştür. Çalışmada sağlıklı beyaz cevherde periventriküler beyaz cevherin daha az perfüzyon değeri gösterdiği MS hastalarında ise bölgesel anlamlı farklılık elde edilmemiştir. Bu durum bu bölgenin vaskülaritesi ile ilişkili olabilir (127). Bizim çalışmamızda kronik lezyonların %45'i periventriküler yerleşimliydi.

IVIM sekansı perfüzyon ve difüzyon parametreleri hiperkapni kaynaklı vazodilatasyona ve hiperoksi kaynaklı vazokonstriksiyona duyarlı olup kalp ve solunum hareketi ile seçilen b değeri sayısı ve büyüklüğü MR'ın manyetik çekim gücüne bağlı değişmektedir. Aynı zamanda difüzyon sinyali BOS titreşimlerinin de etkilenebilir. Hastalarımızın aktif plaklarının bir kısmı periventriküler yerleşimliydi (100).

Perfüzyon fraksiyonundan etkilenen parametreler f_1' , f_2' , ADC düşük ve ADC diff olarak değerlendirilir. D^* mikrosirkülasyon etkisini yansıtan kanın ortalama akış hızına ve mikrodamar uzunluğuna bağlıdır. D^* karaciğerin malign ve benign lezyonlarını ayırt etmede kullanılabileceği gösterilmiştir. Hem perfüzyon hem de kanın difüzyon katsayısından etkilenir. Çok düşük kan akışına sahip lezyonlar perfüzyon fraksiyonu yerine difüzyon fraksiyonu tarafından saptanarak daha düşük f değerlerine saptanmasına yol açacaktır. ADC_{low} parametresi D^* , f ve D'den etkilenmektedir. IVIM parametrelerinin değerlendirildiği birçok çalışmada sonuçlar çelişkilidir. İyi huylu ve kötü huylu tümörler arasında perfüzyonla ilişkili difüzyon katsayısı D^* ve perfüzyon fraksiyonu f açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (122). Sabrina ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 76 hastanın 117 lezyon için karaciğer değerlendirmeye alınmış iyi ve kötü huylu lezyonların ayırımında f ve D^* değerleri arasında anlamlı fark bulunmamış (128). Massimo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pankreas lezyonların değerlendirilmiş olup sağlıklı pankreasta ADC, D^* değerleri anlamlı derecede yüksekti, f için anlamlı fark olmadığı pankreas adeno karsinomlarında diğer lezyonlardan daha düşük düşük f değerleri gösterdiği saptanmıştır. Bu durum lezyonun mikrovaskülaritesi ile ilişkilendirilmiştir (129).

When Fei ve arkadaşları yüksek ve düşük derece gliomları inceledikleri çalışmada D^* değerinin yüksek dereceli gliomlarda daha yüksek ve anlamlı, düşük dereceleri tümör ile karşılaştırıldığında f değerlerinin anlamlı olmadığı ifade edilmiştir (130).

Bizim çalışmamız MS plaklarında IVIM sekansı ile f ve D parametrelerini değerlendiren ilk olma özelliği göstermektedir. Çalışmamızda basit IVIM denklemi ile ADC, f_1 , f_2 , D_{tar} , ADC_{diff} , ADC_{low} , D_1 , D_2 haritaları oluşturuldu. Önceki literatür ile benzer şekilde perfüzyon fraksiyonu 0'ın altında ve 0,3 ün üzerindeki vokseller fizyolojik olmadığı için görüntülerden çıkarılmış ve haritalara dahil edilmemişlerdir. ADC, f_1 , f_2 , ADC_{diff} , ADC_{low} , D_1 , D_2 değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. $D_{starOran}$ (D^*) değerinin aktif ve kronik plakları ayırt etme performansını araştırmak için ROC eğrisi analizi ile değerlendirilmiştir. ROC eğrisi analizinde $D_{star-oran}$ değeri için eğri altında kalan alan (EAA) 0,682 (0,497-0,867 %95 güven aralığı) saptanmış olup 1,16 eşik değerinde aktif ve kronik plakları birbirinden ayırt etmek için $D_{star-oran}$ değerinin hassasiyeti 0,625 duyarlılığı 0,626 hesaplanmıştır. Litaratürle benzer ve farklı yönler vardır. D^* değeri aktif lezyonlarda daha yüksek saptanması inflamasyona sekonder mikrosirkülasyone ve kan akışının artmasına bağlı olabilir. Diğer IVIM parametrelerinin litaratür ile çelişen sonuçları ise f dahil ADC, ADC_{diff} , ADC_{low} , D_1 , D_2 leri b değerinden etkilenmesi çalışmalarda farklı b değerleri kullanılması olduğu düşünülebilir. Bu durum küçük çaplı lezyonların ROI alanlarını belirlenmesinde zorluk yanında, örneklem sayısının ve plaklardaki enflamatuvar hücrelerin az olmasından kaynaklanabilir. Daha spesifik ve daha geniş hasta grupları üzerinde araştırma yapılması gerektiği görüşündeyiz.

6. SONUÇLAR

Atak dönemindeki MS hastaları için kontrast tutan lezyon saptanma oranı (13/23) %56,5 olarak bulundu. Kontrast tutan lezyonu olan hastalardaki aktif lezyon sayısı 1 ile 6 arasında değişmekle birlikte ortalama 2,3 kontrast tutan lezyon sayısına ulaşılmıştır. Kontrast tutan lezyon lokalizasyonu sıklıkla periventriküler (16/30) alandadır. Aktif plakların ortalama boyutu kronik plaklara göre daha düşük bulunmuştur. Aktif ve kronik plakların IVIM değerlendirmesinde ADC-oran, ADClow-oran, ADCdiff-oran, f1-oran, f2-oran, D1-oran, D2-oran parametreleri açısından anlamlılık saptanmayıp, Dstar-oran parametresinde aktif ve kronik plakların ayrımı için; kontrastlı seride aktif plak olarak değerlendirilen lezyonların bu yöntem ile de aktif plak şeklinde tanımlandığı ve bulguların istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Dstar-Oran değerinin aktif ve kronik plakları birbirinden ayırt etmek için hassasiyeti 0,625 duyarlılığı 0,626'dır. Kontrast tutan lezyonu olan atak dönemi hastaları ile kontrast tutmayan lezyonları olan atak dönemi hastaları açısından yaş, EDSS, hastalık süresi açısından farklılık saptanmamıştır.

7. KAYNAKLAR

- 1) Huang WJ, Chen WW and Zhang X. Multiple sclerosis: Pathology, diagnosis and treatments. *Exp Ther Med*, 2017 Jun; 13(6): 3163–3166.
- 2) Sevim S, Relapses in Multiple Sclerosis: Definition, Pathophysiology, Features, Imitators and Treatment. *Turk J Neurol*, 2016; 22:99-108.
- 3) Reich DS, Lucchinetti CF and Calabresi AP. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*, 2018; 378(2): 169–180.
- 4) Ge Y. Multiple Sclerosis: The Role of MR Imaging. *Am J Neuroradiol* 2006; 27(6): 1165–1176.
- 5) Grover VP, Tognarelli JM, Crossey MM, Cox JI, Taylor-Robinson SD and McPhail MJ. Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques: Lessons for Clinicians. *J Clin Exp Hepatol* 2015 Sep; 5(3): 246–255.
- 6) Hemond CC and Bakshi R. Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018 May; 8(5): a028969
- 7) Rovira A, Auger C and Juli Alonso J. Magnetic resonance monitoring of lesion evolution in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2013 Sep; 6(5): 298–310.
- 8) Le Bihan D. What can we see with IVIM MRI? *NeuroImage*. 2019; 187: 56-67.
- 9) Efendi H, Bünül SD. Multiple Skleroz Tanım, Tarihçe ve Epidemiyolojisi. In Multiple Skleroz. Ed. Bechmann Y, Uzunköprü C. Birinci baskı. İstanbul, *Ema Kitapevi* 2021;1-13 -16
- 10) Subaşıoğlu A. Multiple Skleroz ve Genetik. In Multiple Skleroz. Ed1. Bechmann Y, Uzunköprü C Birinci baskı. İstanbul, *Ema Kitapevi* 2021;41-53.
- 11) Orrell RW. Multiple Sclerosis: The History of a Disease. *J R Soc Med* 2005 Jun; 98(6): 289.
- 12) Murray TJ. History of Multiple Sclerosis. In Multiple Sclerosis and Related Disorders. Ed. Fox RJ, Rae-Grant AD and Betoux F. 2. Baskı. New York, *Springer Publishing Company* 2018;1-10.
- 13) Constantinescu CS, Farooqi N, O'Brien K and Gran B. Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) as a model for multiple sclerosis (MS). *Br J Pharmacol* 2011; 164(4): 1079–1106.
- 14) Ömerhoca S, Yazıcı Akkaş S and Kale İçen N. Multiple Sclerosis: Diagnosis and Differential Diagnosis. *Noro Psikiyatr Ars* 2018; 55 (1): 1–9.
- 15) Rachel King, Peer Baneke, Nick Rijke. Atlas of MS, 3rd Edition. <http://www.atlasofms.org>. adresinden 07/08/2022 tarihinde indirilmiştir.
- 16) Rotstein DL, Marrie RA, Maxwell C, et al. MS risk in immigrants in the McDonald era. *Neurology* 2019; 93(24): 2203–2215.
- 17) Patsopoulos NA. Genetics of Multiple Sclerosis: An Overview and New Directions. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018; 8(7): a028951.
- 18) Mirza M. Multiple Sklerozun Etiyoloji ve Epidemiyolojisi. *Erciyes Tıp Dergisi*, 2002; 24(1): 15-24.

- 19) Tüzün E. Multiple Skleroz Etiyolojisi. In. Multiple Skleroz Bechmann Y, Uzunköprü C. Birinci baskı. İstanbul, *Ema Kitapevi* 2021; 15-24.
- 20) Wade BJ. Spatial Analysis of Global Prevalence of Multiple Sclerosis Suggests Need for an Updated Prevalence Scale. *Mult Scler Int* 2014;2014; 124578.
- 21) Öztürk S, Aytaç G, Kızılay F and Sindel M. Multipl Skleroz. *Akd Tıp D* 2017; 3: 137-147.
- 22) Dudani SJ, Kalhan S and Sharma SP. Vitamin D and multiple sclerosis: Potential pathophysiological role and clinical implication. *Int J Appl Basic Med Res* 2011; 1(2): 71-74.
- 23) Waubant E, Lucas R, Mowry E, Graves J, et al. Environmental and genetic risk factors for MS: an integrated review. *Ann Neurol* 2019;6(9): 1905-1922.
- 24) Bjornevik K, Cortese M, Heal BC, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science* 2022; 375(6578): 296-301.
- 25) Langelaar JV, Rijvers L, Smolders J and Luijn MM. B and T Cells Driving Multiple Sclerosis: Identity, Mechanisms and Potential Triggers. *Front. Immunol* 2020;11:760.
- 26) Psenicka MW, Smith BC, Tinkey RA and Williams JL. Connecting Neuroinflammation and Neurodegeneration in Multiple Sclerosis: Are Oligodendrocyte Precursor Cells a Nexus of Disease?. *Front Cell Neurosci* 2021;15:654284.
- 27) Tanuja Chitnis. The Role of CD4 T Cells in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Int Rev Neurobiol* 2007;79: 0074-7742.
- 28) Popescu BF, Pirko I and Lucchinetti CF. Pathology of Multiple Sclerosis: Where Do We Stand? *Continuum (Minneapolis)* 2013;19(4): 901–921.
- 29) Vural A, Kurne AT and Karabudak R. Multipl Sklerozisin İmmünpatogenezi Kısım 1: Her plak aynı mıdır? *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2016;69 (2):75-80.
- 30) Filippi M, Preziosa P, Banwel BL, et al. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain* 2019; 142(7): 1858–1875.
- 31) Lassmann H. Multiple Sclerosis Pathology. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018; 8(3): a028936.
- 32) Doğan İG and Demir S. Multiple Skleroz Klinik Özellikler ve Seyir. In. Multiple Skleroz Bechmann Y, Uzunköprü C. Birinci baskı. İstanbul, *Ema Kitapevi* 2021; 15-24.
- 33) Cavenaghi VB, Dobrianskyj MF, Olival GS, Carneiro RPC and Tilbery CP. Characterization of the first symptoms of multiple sclerosis in a Brazilian center: cross-sectional study Sao Paulo Med. *Sao Paulo Med J* 2017;135(3):222-5
- 34) Christogianni A, Bibb R, Davis SL, et al. Temperature sensitivity in multiple sclerosis: An overview of its impact on sensory and cognitive symptoms. *Temperature (Austin)* 2018; 5(3): 208–223.

- 35) Shields S, Lyer V, Zhang YP and Shields CB. Useless hand syndrome: Diagnostic role of electromyography and nerve conduction studies. *Mult Scler Relat Disord* 2021;49: 102792.
- 36) Drulovic J, Vanja Basic-Kes V, Grgic S, et al. The Prevalence of Pain in Adults with Multiple Sclerosis: A Multicenter Cross-Sectional Survey. *Pain Medicine* 2015;16(8): Pages 1597–1602.
- 37) Yang Y, Wang M, Xu L, et al. Cerebellar and/or Brainstem Lesions Indicate Poor Prognosis in Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Frontiers in Neurology* 2022;13:874388.
- 38) Freiha J, Riachi N, Chalah M, et al. Paroxysmal Symptoms in Multiple Sclerosis- A Review of the Literature. *J Clin Med* 2020;9(10):3100.
- 39) Ghersi-Egea, JF, Strazielle N, Catala M, Silva-Vargas V, Doetsch F and Engelhardt B. Acta Molecular anatomy and functions of the choroidal blood-cerebrospinal fluid barrier in health and disease. *Acta Neuropathol* 2018;135:337–361.
- 40) Deisenhammer F, Zetterberg H, Fitzner B, and Zettl UK. The Cerebrospinal Fluid in Multiple Sclerosis. *Front Immunol* 2019; 10: 726.
- 41) Ziemssen T, Akgün K and Brück W. Molecular biomarkers in multiple sclerosis. *J Neuroinflammation* 2019; 16:272.
- 42) Toscano S and Patti F. CSF biomarkers in multiple sclerosis: beyond neuroinflammation. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021; 8:14-41.
- 43) Schwenkenbecher P, Wurster U, Konen FF, et al. Impact of the McDonald Criteria 2017 on Early Diagnosis of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Front Neurol* 2019; 10: 188.
- 44) Carroll WM. 2017 McDonald MS diagnostic criteria: Evidence-based revisions. *Mult Scler* 2018; 24(2) 92–95.
- 45) Efendi H. Clinically Isolated Syndromes: Clinical Characteristics, Differential Diagnosis, and Management. *Noro Psikiyatr Ars* 2015; 52(1): 1–11.
- 46) Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A and Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol* 2005; 4: 281–88.
- 47) Marcus JF, MD and Waubant ML. Updates on Clinically Isolated Syndrome and Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis. *Neurohospitalist* 2013; 3(2):65–80.
- 48) Akçay A and Altıntaş A. Multipl skleroz spektrumu. Duman T, editör. Multipl Skleroz. 1. Baskı. Ankara: *Türkiye Klinikleri* 2020. p.48-56.
- 49) Yücesan C. Primer progressif multipl skleroz ve sekonder progressif multipl skleroz. Duman T, editör. Multipl Skleroz. 1. Baskı. Ankara: *Türkiye Klinikleri*; 2020. p.13-6.
- 50) Kappos L, Butzkueven H, Wiendl H, et al. Greater sensitivity to multiple sclerosis disability worsening and progression events using a roving versus a fixed reference value in a prospective cohort study. *Mult Scler* 2018;24(7): 963–973.

- 51) Karabudak R, Maurice Dahdaleh M, Aljumah M, et al. Functional clinical outcomes in multiplesclerosis: Current status and future prospects. *Mult Scler Relat Disord* 2015;4:192-201.
- 52) Lorscheider J, Buzzard K, Jokubaitis V, et al. Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 2016; 139(9):2395–2405.
- 53) Macaron G and Ontaneda D. Diagnosis and Management of Progressive Multiple Sclerosis. *Biomedicines* 2019; 7(3):56.
- 54) Ellenbergera D, Flachenecker P, Haas J, et al. Is benign MS really benign? What a meaningful classification beyond the EDSS must take into consideration. *Multiple Sklerosis and Related Disorder* 2020;46:102485.
- 55) Reynders T, D'haeseleer M, Keyser J, Nagels G and D'hooghe MB. Definition, prevalence and predictive factors of benign multiple sclerosis. *ENeurological Sci* 2017;7: 37–43.
- 56) Kaunzner UW, Kumar G, Askin G, et al. A study of patients with aggressive multiple sclerosis at disease onset. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:1907–1912.
- 57) Iacobaeus E, Arrambide G, Amato MP, et al. Aggressive multiple sclerosis (1): Towards a definitio. *Mult Scler* 2020; 26(9):1031–1044.
- 58) Lublin FD. New Multiple Sclerosis Phenotypic Classification. *Eur Neurol* 2014;72(1):1-5.
- 59) Meca-Lallana V, Berenguer-Ruiz L and Carreres-Polo J. Deciphering Multiple Sclerosis Progression. *Front. Neurol* 2021;12:608491.
- 60) Sintzel MB, Rametta M and Reder AT. Vitamin D and Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. *Neurol Ther* 2018;7:59–85.
- 61) B Kalincik T. Multiple Sclerosis Relapses, Epidemiology, Outcomes and Management. A Systematic Review. *Neuroepidemiology* 2015;44:199–214.
- 62) Novotna, M, Paz Soldan, MM. Abou Zeid N, et al. Poor early relapse recovery affects onset of progressive disease course in multiple sclerosis. *Neurology* 2015; 85:722-729.
- 63) Vollmer T. The natural history of relapses in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2007;256(1):5-13.
- 64) Mitre-Aguilar IB, Cabrera-Quintero AJ and Zentella-Dehesa A. Genomic and non-genomic effects of glucocorticoids: implications for breast cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(1):1–10.
- 65) Salvador E, Shityakov S and Carola Förster F. Glucocorticoids and endothelial cell barrier function. *Cell Tissue Res* 2014;355(3):597–605.
- 66) Oliveri RT, Valentino P, Russo C, et al. Randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS A clinical and MRI study. *Neurology* 1998;50 (6):1833-6.
- 67) Berkovich R. Treatment of Acute Relapses in Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics* 2013;10(1):97–105.

- 68) He J, Grossman RI, Ge Y and Mannon L. Enhancing Patterns in Multiple Sclerosis: Evolution and Persistence. *Am J Neuroradiol* 2001;22:664–669.
- 69) L. Mads AJ Madsen MAJ, Wiggermann V, Bramow S, Christensen JR, Sellebjerg F and Siebner HR. Imaging cortical multiple sclerosis lesions with ultra-high field MRI. *Neuroimage Clin* 2021;32:102847.
- 70) Martín-Aguilara L, Presas-Rodriguez S, Rovirac A, et al. Gadolinium-enhanced brain lesions in multiple sclerosis relapse. *Neurologi* 2022;37(7):557-563.
- 71) Dupuy SL, Tauhid S, Kim G, et al. MRI detection of hypointense brain lesions in patients with multiple sclerosis: T1 spin-echo vs. gradient-echo. *Eur J Radiol* 2015;84(8):1564-1568.
- 72) Treaba CA, Balasa R, Podeanu DM, Simu PL and Buruian MM. Cerebral lesions of multiple sclerosis: is gadolinium always irreplaceable in assessing lesion activity?. *Diagn Interv Radiol* 2014;20:178–184.
- 73) Gelal F. Multiple Skleroz Tanım, Tarihçe ve Epidemiyolojisi. In Multiple Skleroz. Ed. Bechmann Y, Uzunköprü C. Birinci baskı. İstanbul, *Ema Kitapevi* 2021;115-178.
- 74) Unal S, Peker E, Erdogan S and Erden Mİ. Is It Possible to Discriminate Active MS Lesions with Diffusion Weighted Imaging? *Eurasian J Med* 2019;51(3):219–223.
- 75) Tievsky AL, Ptak T and Farkasa J. Investigation of Apparent Diffusion Coefficient and Diffusion Tensor Anisotropy in Acute and Chronic Multiple Sclerosis Lesions. *Am J Neuroradiol*. 1999; 20(8):1491–1499.
- 76) Abdolia M, Chakraborty S, MacLean HJ. Freedman MS. The evaluation of MRI diffusion values of active demyelinating lesions in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2016;10:97-102.
- 77) Ramo-Tello C, Blanco Y, Brieva L, et al. Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis Relapses. *J. Pers. Med* 2022;12(1): 6.
- 78) Wattjes MP, Ciccarelli O, SReich SD, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2021;20(8):653-670.
- 79) Pajouhan-Far H, Qaemian N, Hajian-Tilaki K, Nabahati M, Payam Saadat P and Raheleh Mehraein R. Delayed phases of contrast MRI, can it be valuable in multiple sclerosis active phase diagnosis? *Caspian J Intern Med* 2020; 11(4): 432–436.
- 80) Lisanti CJ, Asbach P and Bradley WG. The Ependymal “Dot-Dash” Sign: An MR Imaging Finding of Early Multiple Sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2005;26:2033–2036.
- 81) Haacke EM, Makki M, Yulin Ge Y, et al. Characterizing iron deposition in multiple sclerosis lesions using susceptibility weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2009; 29(3):537–544.

- 82) Sahraian MA, Radue EW, S. Haller S and Kappos L. Black holes in multiple sclerosis: definition, evolution, and clinical correlations. *Acta Neurol Scand* 2010; 122:1–8.
- 83) Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008;131(3):808–817.
- 84) Altunrende B. Multipl skleroz radyolojisi ve radyolojik ayırıcı tanı. Duman T, editör. Multipl Skleroz. 1. Baskı. Ankara, *Türkiye Klinikleri* 2020. p.22-32.
- 85) Oyar O. Magnetik Rezonans Görüntüleme (Mrg)’Nin Klinik Uygulamaları ve Endikasyonları. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2008;5(2):31-40.
- 86) Karaali K. Atomdan MR Sinyaline Temel Fizik Prensipler, Görüntü Oluşumu ve Görüntü Ağırlığı. *Trd Sem* 2020;8:155-168.
- 87) Koşar NÇ. Manyetik Rezonans Görüntülemeye Temel Sekanslar. *Trd Sem* 2020;8:169-184.
- 88) Grove VP, Tognarelli JM, Crossey MM, Cox IJ, Taylor-Robinson SD, McPhail MJ. Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques: Lessons for Clinicians. *J Clin Exp Hepatol* 2015; 5(3): 246–255
- 89) Currie S, Hoggard N, Craven IJ, Hadjivassiliou M and Wilkinson ID. Understanding MRI: basic MR physics for physicians. *Postgrad Med J* 2019;89: 209-23.
- 90) Hamed W, Fathi W, Mahmoud W and Elhawary G. Diagnostic accuracy of double inversion recovery in delineation of multiple sclerosis lesions and its clinical correlation with expanded disability scoring system. *Egypt. J. Radiol. Nucl. Med* 2019;50:114.
- 91) Ristow R, Steinbach L, Gregory Sabo G, et al. Isotropic 3D fast spin-echo imaging versus standard 2D imaging at 3.0 T of the knee—image quality and diagnostic performance. *Eur Radiol* 2009; 19:1263–1272.
- 92) Trip SA, D H Miller DH. Imaging of Multiple Sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 11–18.
- 93) Lecler A, Sanharaw I, Methni J, Gout O, Koskas and P Savatovsky J Improving Detection of Multiple Sclerosis Lesions in the Posterior Fossa Using an Optimized 3D-FLAIR Sequence at 3T. *Am J Neuroradiol.* 2019 Jul; 40(7): 1170–1176.
- 94) Teke M, Kına A, Özgür Sarıca Ö and Albayram S. Nöroradyolojide “Susceptibility Weighted Imaging sekansı” uygulamaları. *Diclemedj* 2015; 42 (2): 235-241.
- 95) Chilla GS, Tan CH, Xu C and Poh CL. Diffusion weighted magnetic resonance imaging and its recent trend—a survey. *Quant Imaging Med Surg* 2015 Jun; 5(3): 407–422.
- 96) Gaddamanugu S, Shafaat O, Sotoudeh H, et al. Clinical applications of diffusion-weighted sequence in brain imaging: beyond stroke. *Neuroradiology* 2022; 64: 15–30.

- 97) Santis S, Granberg T, Ouellette R, et al. Evidence of early microstructural white matter abnormalities in multiple sclerosis from multi-shell diffusion MRI. *Neuroimage Clin* 2019; 22: 101699.
- 98) Sbardella E, Tona F, Petsas N and Pantano P. DTI Measurements in Multiple Sclerosis: Evaluation of Brain Damage and Clinical Implications. *Mult Scler Int* 2013; 2013: 671730.
- 99) Liao YP, Urayama SĪ, Tadashi Isa T, Fukuyama H2. Optimal Model Mapping for Intravoxel Incoherent Motion MRI. *Front. Hum. Neurosci* 2021;15: 617152.
- 100) Szubert-Franczak AE, Naduk-Ostrowska FM, Pasicz K, Podgórska J, Skrzyński W and Cieszanowski A. Intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging: basic principles and clinical applications. *Pol J Radiol* 2020; 85: 624–635.
- 101) Petra Mürtz P, Pieper C.C, Reick M, et al. Is liver lesion characterisation by simplified IVIM DWI also feasible at 3.0 T? *Eur Radiol* 2019; 29: 5889–5900.
- 102) Paschoal AM, Leoni RF, Santos AC and Paiva FF. Intravoxel incoherent motion MRI in neurological and cerebrovascular diseases. *Neuroimage Clin* 2018; 20: 705–714.
- 103) Federau C, Meuli R, O'Brien K, Maeder P and Hagmann P. Perfusion Measurement in Brain Gliomas with Intravoxel Incoherent Motion MRI. *Am J Neuroradiol* 2014; 35 (2):256-262.
- 104) Vieni C, Aron BA, Contia C, et al. Effect of intravoxel incoherent motion on diffusion parameters in normal brain. *NeuroImage* 2020;204: 116-208.
- 105) Dokumacı DŞ. Manyetik rezonans görüntüleme kontrast maddeleri ve yan etkileri. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2012;9(3):119-125.
- 106) Davies J, Wolff PS, Tranquart F, Jones P and Evans P. Gadolinium: pharmacokinetics and toxicity in humans and laboratory animals following contrast agent administration. *Arch Toxicol* 2022; 96: 403–429 (2022).
- 107) Aime S and Peter Caravan P. Biodistribution of gadolinium-based contrast agents, including gadolinium deposition. *J Magn Reson Imaging* 2009; 30(6): 1259–1267.
- 108) Saade C, Bou-Fakhredin R, Yousem DM, Asmar K, Naffaa L and El-Merhi F. Gadolinium and Multiple Sclerosis: Vessels, Barriers of the Brain, and Glymphatics. *Am J Neuroradiol* 2018; 39(12): 2168–2176.
- 109) Molen AJ, Bellin MF. Extracellular gadolinium-based contrast media: differences in diagnostic efficacy. *Eur J Radiol* 2008;66(2):168-74.
- 110) Pieper CC, Sprinkart AM, Carsten Meyer C, et al. Evaluation of a Simplified Intravoxel Incoherent Motion (IVIM) Analysis of Diffusion-Weighted Imaging for Prediction of Tumor Size Changes and Imaging Response in Breast Cancer Liver Metastases Undergoing Radioembolization: A Retrospective Single Center Analysis *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(14):3275.
- 111) Harbo HF, Gold R and Tintoré M. Sex and gender issues in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord* 2013; 6(4): 237–248.

- 112) Kamel FO. Factors Involved in Relapse of Multiple Sclerosis. *J Microsc Ultrastruct* 2019; 7(3): 103–108.
- 113) Romero-Pinel L, Bau L, Matas E, et al. The age at onset of relapsing-remitting multiple sclerosis has increased over the last five decades. *Mult Scler Relat Disord* 2022;68: 104103.
- 114) Alroughani R, Ahmed SF and Al-Hashel J. Demographics and Clinical Characteristics of Multiple Sclerosis in Kuwait. *Eur Neurol* 2014;72: 181–185.
- 115) Akdemir N, Terzi M, Arslan N and Onar M. Prevalence of Multiple Sclerosis in the Middle Black Sea Region of Turkey and Demographic Characteristics of Patients. *Noro Psikiyatr Ars* 2017; 54(1): 11–14
- 116) Tara A. Nazaretha TA, Ravaa AR, Polyakov JL, et al. Relapse prevalence, symptoms, and health care engagement: patient insights from the Multiple Sclerosis in America 2017 survey. *Mult Scler Relat Disord* 2018;26: 219-234
- 117) Kalincik T, Buzzard K, Jokubaitis V, et al. Risk of relapse phenotype recurrence in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014;20(11):1511-22
- 118) Martín-Aguilara L, Presas-Rodriguez S, Rovira A, et al. Gadolinium-enhanced brain lesions in multiple sclerosis relapse. *Neurologia (Engl Ed)* 2022;37(7): 557-563.
- 119) Filippi M, Capra R, Campi A, et al. Triple dose of gadolinium-DTPA and delayed MRI in patients with benign multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60(5):526-30.
- 120) Tortorella C, Bellacosa A, Paolicelli D, et al. Age-related gadolinium-enhancement of MRI brain lesions in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2005; 239(1): 95-9.
- 121) Finkelsztejn A. Multiple Sclerosis: Overview of Disease-Modifying Agents. *Perspect Medicin Chem* 2014; 6: 65–72.
- 122) Concia M, Sprinkart AM, Penne AH, et al. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging of the Pancreas Diagnostic Benefit From an Intravoxel Incoherent Motion Model-Based 3 b-Value Analysis. *Invest Radiol* 2014; 49(2): 93-100.
- 123) Penner AH, Sprinkart AM, Kukuk GM, et al. Intravoxel incoherent motion model-based liver lesion characterisation from three b-value diffusion-weighted MRI. *Eur Radiol* 2013;23: 2773–2783.
- 124) Li W, Niu C, Shakir TM, Chen T, Zhang M, Wang Z. An evidence-based approach to assess the accuracy of intravoxel incoherent motion imaging for the grading of brain tumors. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(45): 13217.
- 125) Pu J, Liang Y, He O, Correlation Between IVIM-DWI Parameters and Pathological Classification of Idiopathic Orbital Inflammatory Pseudotumors: A Preliminary Study. *Front Oncol* 2022; 12: 809430.
- 126) Lapointe E, Li DKB, Traboulsee AL and Rauscher A. What Have We Learned from Perfusion MRI in Multiple Sclerosis? *Am J Nöroradiol* 2018 Haziran; 39(6): 994–1000.

- 127) Ge Y, Law M, Johnson G, et al. Dynamic Susceptibility Contrast Perfusion MR Imaging of Multiple Sclerosis Lesions: Characterizing Hemodynamic Impairment and Inflammatory Activity. *Am J Neuroradio* 2005; 26(6): 1539–1547.
- 128) Mürtz P, Sprinkart AM, Reick M, et al. Accurate IVIM model-based liver lesion characterisation can be achieved with only three b-value DWI. *Eur Radiol* 2018;28(10):4418-4428.
- 129) Kim B, Lee SS, Sung YS, Cheong H, Hyunhee C. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging of the pancreas: Characterization of benign and malignant pancreatic pathologies: IVIM DWI of the Pancreas. *J Magn Reson Imaging* 2016;45(1).
- 130) Doblas S, Wagner M, Leita HS, et al. Determination of malignancy and characterization of hepatic tumor type with diffusion-weighted magnetic resonance imaging: comparison of apparent diffusion coefficient and intravoxel incoherent motion-derived measurements. *Invest Radiol* 2013;48(10):722-8

8. EKLER

8.1. EK-1: Atak Dönemindeki Multiple Skleroz Hastalarında Aktif Beyin Lezyonlarının Saptanması İçin Kontrastlı Ve Kontrastsız Beyin Manyetik Rezonans Sekanslarının Karşılaştırılması Çalışması Demografik Veriler Formu

Kurum Adı:

Araştırmacı adı, soyadı:

Hasta isim soyisim baş harfleri:

Formun doldurulduğu tarih:

Cinsiyet: ☐Erkek ☐Kadın

Yaş:

Etnisite:

☐Beyaz ırk

☐Siyahi veya Afri-amerikan

☐Asyalı

☐Diğer

Sigara kullanımı: ☐VAR ☐YOK ☐Bırakmış

Alkol kullanımı: ☐VAR ☐YOK

Madde bağımlılığı: ☐VAR ☐YOK

KOMORBİDİTELER

Eşlik eden komorbidite: ☐VAR ☐YOK

Varsa: (komorbidite adı, zamanı, kullandığı ilaçlar)

MS ÖYKÜSÜ

MS türü:

☐Relapsing remitting MS (RRMS)

☐Sekonderprogresif MS (SPMS)

MS tanı tarihi:

ATAK BELİRTİ VE SEMPTOMLARI

Atak tarihi (semptom / klinik bulguların başladığı tarih):

Atak sırasında ateş: ☐VAR ☐YOK

Vücut ısısı (°C derece):

Atak sayısı:

Son ölçülen EDSS:

Mr çekim tarihi:

Atak süresi (gün):

Atak sırasında immunomodölatör tedavi kullanıyormuydu? ☐ EVET ☐ HAYIR

EVET ise: ☐ I. BASAMAK ☐ II. BASAMAK

EVET ise molekülün adı:

İMT tedavi başlama tarihi:

İMT tedavisi sonlandırma ya da değiştirme tarihi:

İMT tedavisi değiştirildi ise sebebi / başlanan molekül

☐ Etkisizlik ☐ Hastanın kararı ☐ Gebelik veya gebelik planlama ☐ Advers olay/yan etki ☐ COVID-19 enfeksiyonu ☐ Diğer

Duyusal semptomlar:

Dizestezi –allodini: ☐ VAR ☐ YOK

Tutulan bölge (yüz/ spinal):

Hipoestezi: ☐ VAR ☐ YOK

Tutulan bölge (yüz/ spinal):

Lhermitte belirtisi: ☐ VAR ☐ YOK

Diğer:

Ağrı semptomları:

Fokal demiyelizasyona bağlı santral nöropatik ağrı (trigeminal nevralsi, dizestezi, diğer): ☐ VAR ☐ YOK

Efaptik geçişle ilişkili dizesteziler (radiküler ağrı, tonik spazmlar, Lhermitte bulgusu): ☐ VAR ☐ YOK

Diğer:

Motor semptomlar:

Kas güçsüzlüğü: ☐ VAR ☐ YOK

Varsa: ☐ Üst ekstremité ☐ Alt ekstremité

Diğer:

Görsel semptomlar:

Optik nörit: ☐ VAR ☐ YOK

Diplopi: ☐ VAR ☐ YOK

Nistagmus: ☐ VAR ☐ YOK

Interoküler oftalmopleji: ☐ VAR ☐ YOK

Afferent pupil defekti: ☐ VAR ☐ YOK

Diğer:

Serebellar semptomlar:

Dizatri: ☐ VAR ☐ YOK

Tremor: ☐VAR ☐YOK

Dismetri/ disdiokinezi: ☐VAR ☐YOK

Nistagmus: ☐VAR ☐YOK

Ataksi: ☐VAR ☐YOK

Diğer: ☐VAR ☐YOK

Mesane, bağırsak ve cinsel semptomlar

Detrusor hiperrefleksi: ☐VAR ☐YOK

Detrusor sfinkter dissinerjisi: ☐VAR ☐YOK

Detrusor hipokontraktilite: ☐VAR ☐YOK

Diğer:

BOS BULGULARI:

OKB tipi/bant sayısı:

IGG indeksi:

LABORATUAR DEĞERLERİ:

25-OH-D vitamini düzeyi (ng/mL):

WBC sayısı:

ATAK SIRASINDA MR BULGULARI:

Periventriküler bölge lezyonları: ☐VAR ☐YOK

Varsa: Dawson fingers: ☐VAR ☐YOK Ependimal dot dash bulgusu ☐VAR ☐YOK

Santral ven bulgusu: ☐VAR ☐YOK

Juktakortikal /kortikal lezyonlar: ☐VAR ☐YOK

İnfratentorial lezyonlar: ☐VAR ☐YOK

Kontrast tutulumu:

☐Homojen ☐Heterojen ☐Nodüler halka şeklinde ☐Tümeaktif patern

8.2. Ek -2. Hasta Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu Örneği

ARAŞTIRMANIN ADI (ÇALIŞMANIN AÇIK ADI): Atak dönemindeki Multipl Skleroz hastalarında aktif beyin lezyonlarının saptanması için kontrastlı ve kontrastsız MR sekanslarının karşılaştırılması

Gönüllünün Baş Harfleri:

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağını çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz.

BU ÇALIŞMAYA KATILMAK ZORUNDAMIYIM?

Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirsiniz imzalamanız için size bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu verilecektir. Katılmaya karar verirsiniz, çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Bu durum sizin aldığınız tedavinin standardını etkilemeyecektir.

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI NEDİR?

Multipl Skleroz (MS) hastalığı beyin ve omuriliği tutan ataklarla seyreden bir hastalıktır. Atak tedavisi ve immünmodülatör tedavi yönetiminde beyin MR incelemesi en değerli incelemedir. Aktif lezyonların saptanması için günümüzde kullanılan en iyi yöntem kontrastlı MR çekimleridir. Bu çalışma aktif beyin lezyonlarının tespitinde kontrastsız MR sekanslarının da duyarlılığını ortaya koymak amacı ile yapılmaktadır.

ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:

Çalışma süresince hastalarımız rutin tedavi ve takiplerine devam edeceklerdir. Çalışma için hastalara herhangi bir işlem (test, anket vb.) uygulanmayacaktır. Hastaların rutin MS takipleri yapılmaya devam edilecek olup atak döneminde çekilen kontrastlı ve kontrastsız MR sekans görüntüleri ve bu dönemdeki klinik ve demografik özellikleri kullanılacaktır.

BENİM NE YAPMAM GEREKİYOR?

Çalışma doktorunuzun talimatlarına uymaya, randevu ve vizitelere katılmaya ve yukarıda anlatılan çalışmayla ilgili tüm işlemlere uymaya istekli olmalısınız.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN NE GİBİ OLASI YAN ETKİLERİ, RİSKLERİ VE RAHATSIZLIKLARI VARDIR?

Çalışmaya katılmanız herhangi bir yan etki ya da risk durumu oluşturmamaktadır.

ÇALIŞMAYA KATILMANIN OLASI YARARLARI NELERDİR? (Varsa açıklayınız)

Çalışmaya katılarak; MS hastalığının atak döneminde kontrastlı ve kontrastsız MR sekansları kullanılarak aktif beyin lezyonları (plak) tespiti, özellikle kontrast madde kullanmadan yapılan MR sekansları ile atak döneminde takip ve tedavinin nasıl daha iyi yapılması gerektiğinin aydınlatılmasına fayda sağlayacaksınız.

GÖNÜLLÜ KATILIM

Bu araştırmaya katılma kararımı tamamen gönüllü olarak veriyorum. Bu çalışmaya katılmayı reddedebileceğim veya katıldıktan sonra istediğim zaman, bu tedavi kurumunda göreceğim bakım ve tedaviler etkilenmeksizin ve hiçbir sorumluluk almadan ayrılabilirim bilincindeyim. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılırsam, ayrılma nedenlerimi, ayrılışımın sonuçlarını ve izleyen dönemde alacağım tedavileri doktorumla tartışacağım.

ÇALIŞMAYA KATILMAMIN MALİYETİ NEDİR?

Çalışmaya katılmanızın herhangi bir maliyeti yoktur.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Bu formu imzalayarak doktorunuzun ve onun kadrosunun çalışma için sizin kişisel bilgilerinizi (“Çalışma Verileri”) toplamalarına ve kullanmalarına onay vermiş olacaksınız. Bu durum doğum tarihiniz, cinsiyetiniz, etnik kökeniniz ayrıca Çalışma verilerinizin kullanımı ile ilgili verdiğiniz onayın herhangi bir belirlenmiş birim tarihi yoktur, ancak doktorunuzu haberdar ederek bu onayınızdan herhangi bir zamanda vazgeçebilirsiniz.

Doktorunuz çalışma verilerinizi çalışma için kullanacaktır. Çalışmanın sonuçları tıbbi yayınlarda yayınlanabilir, ancak sizin kimlik bilgileriniz bu yayınlarda açıklanmayacaktır.

Doktorunuz, toplanan çalışma verileriniz hakkında bilgi isteme hakkında sahiptir. Aynı zamanda bu verilerdeki herhangi bir hatanın düzeltilmesini isteme hakkında da sahiptir.

Eğer onayınızda vazgeçerseniz, doktorunuz çalışma verilerinizi artık kullanamayacak ya da diğer kişilerle paylaşamayacaktır.

Bu formu imzalayarak, çalışma verilerinizin bu formda tanımlandığı şekilde kullanımına onay vermekteyim.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE 24 SAAT ULAŞILABİLECEK KİŞİLER:

Dr. Öğr. Üyesi Sedat Şen

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Samsun

Dr. Hatice Ayten

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Samsun

YENİ BİLGİLER ÇALIŞMADAKİ ROLÜMÜ NASIL ETKİLEYEBİLİR

Çalışma sürerken ortaya çıkmış olan bütün yeni bilgiler bana derhal iletilecektir.

Çalışmaya Katılma Onayı

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum. Doktorum saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

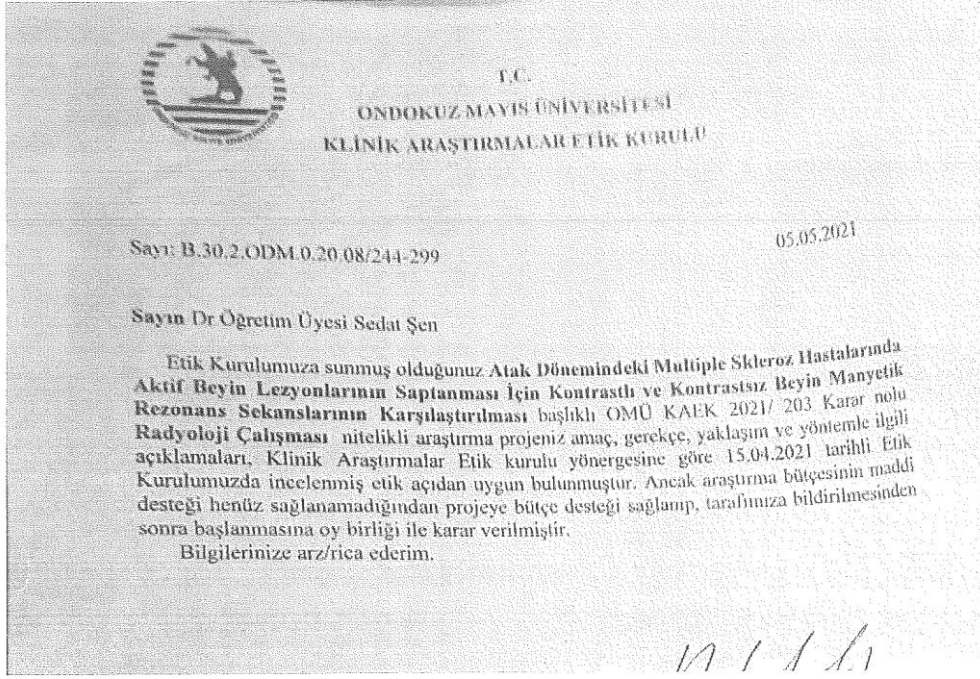
Gerekliyse Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

*** Açıklamalar katılımcının anlayabileceği açıklıkta ve teknik terimlerden uzak bir şekilde belirtilmelidir.**

8.3. Ek-3: Etik Kurul Onayı

17.10.2023 13:44

Scanner App Lite 17-10-2023 11.04_IMG_20231017110416_2788252972844637924.jpg



<https://mail.google.com/mail/u/0/#sent?projector=1>

1/1

8.4. Ek-4: Orijinallik Raporu

ATAK DÖNEMİNDEKİ MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA AKTİF
BEYİN LEZYONLARININ SAPTANMASI İÇİN KONTRASTLI VE
KONTRASTSIZ BEYİN MANYETİK REZONANS SEKANSLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI

ORJİNALLİK RAPORU

% 5	% 4	% 1	% 2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1
2	acikerisim.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
3	acikerisim.pau.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
4	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	% 1
5	hdl.handle.net İnternet Kaynağı	<% 1
6	Submitted to Istanbul Aydin University Öğrenci Ödevi	<% 1
7	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
8	SEVİM, Serhan. "Multipl Skleroz Atakları Üzerine Güncelleme: Tanım, Patofizyoloji,	<% 1