



T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş.Grv.Dr. Ahmet KATIRAĞ

DANIŞMAN

Yard. Doç. Dr. Mehtap BEKER ACAY

**RADYODİAGNOSTİK
ANABİLİMDALI**

AFYONKARAHİSAR 2015



TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş.Grv.Dr. Ahmet KATIRAĞ

DANIŞMAN

Yard. Doç. Dr. Mehtap BEKER ACAY

RADYODİAGNOSTİK

ANABİLİMDALI

AFYONKARAHİSAR 2015

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYODİAGNOSTİK ANABİLİM DALI

ENSEFALİTİNGÖRÜNÜR DİFFÜZYON
KATSAYI DEĞERLERİNİN TOPOGRAFIK ANALİZ
VE KONVANSİYONEL MANYETİK REZONANS
GÖRÜNTÜLEME İLE KARŞILAŞTIRMALI
DEĞERLENDİRMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Arş. Grv. Dr. Ahmet KATIRAĞ

DANIŞMAN

Yard. Doç. Dr. Mehtap BEKER ACAY

AFYONKARAHİSAR 2015

T.C
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYODİAGNOSTİK ANABİLİM DALI

Tez başlığı : Ensefalit hastalarında diffüzyon ağırlıklı görüntülemenin önemi ve lezyon yaygınlığının manyetik rezonans görüntüleme ile topografik analizi

Tezi Hazırlayan : Dr. Ahmet KATIRAĞ

Tez Savunma Tarihi :

Tez Kabul Tarihi :

Tez Danışmanı : Yard. Doç. Dr. Mehtap BEKER ACAY

İş bu çalışma, jürimiz tarafından RADYODİAGNOSTİK
ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul
edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

ONAY

DEKAN

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tezimin hazırlanması sırasında her konuda yol gösterici olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan eski ve yeni tez danışman hocalarım Yard. Doç. Dr. Ebru ÜNLÜ'ye ve Yard. Doç. Dr. Mehtap BEKER ACAY'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime büyük katkıları olan değerli hocalarım Prof. Dr. Aylin YÜCEL, Prof. Dr. Alpay HAKTANIR, Yard. Doç. Dr. Nazan OKUR, Yard. Doç. Dr. Emre KAÇAR ve Yard. Doç. Dr. Çınar BALÇIK'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince dostluklarını esirgemeyen, birlikte çalışmaktan ve aynı ortamı paylaşmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarıma ve AKÜTF Radyoloji Anabilim dalında özveri ile çalışan iş arkadaşlarıma sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Yaşamım boyunca sevgi ve destekleriyle her zaman yanımda olan ablam Sakine ve abilerim Aytaç, Ertaç ve Gültaç'a, benim bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan annem ve babam Meral ve Kurbanî KATIRAĞ'a ve biricik eşim Özge'ye çok büyük minnet duyar, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLolar ÇİZELGESİ.....	V
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ.....	VI
SEMBOLLER ve KISALTMALAR.....	VII
I-GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
II-GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Santral Sinir Sistemi (SSS) Enfeksiyonlarına Genel Bakış.....	3
2.2. SSS Enfeksiyonlarında Epidemiyolojik Özellikler ve Risk Faktörleri.....	4
2.2.1. Konak Faktörleri.....	4
2.2.2. Mikroorganizmaların SSS'ye Geçişi.....	6
2.3. SSS Enfeksiyonlarında Klinik Belirti ve Bulgular.....	7
2.4. SSS Enfeksiyonlarında Klinik Sendromlar.....	8
2.4.1. Akut Menenjit Sendromu.....	8
2.4.2. Subakut veya Kronik Menenjit Sendromu.....	9
2.4.3. Ensefalit Sendromları.....	9
2.5. Ensefalomyelitler.....	10
2.5.1. Epidemiyoloji.....	10
2.5.2. Patogenez ve Patoloji.....	11
2.5.3. Özel Sendromlar.....	12
2.5.3.1. SSS'nin Akut Epidemik Viral Enfeksiyonları.....	12
2.5.3.2. SSS'nin Sporadik Viral Enfeksiyonları.....	15
2.5.3.2.1. Herpes Simpleks Virüs Ensefaliti.....	15
2.5.3.2.2. Diğer Sporadik Viral Ensefalitler.....	19
2.5.3.3. Akut Postvaksinal ve Postenfeksiyöz Ensefalomyelit.....	19
2.5.3.4. Subakut Sklerozan Panensefalit.....	21

2.5.3.5. Progresif Rubella Panensefaliti.....	23
2.6. SSS Enfeksiyonlarında Görüntüleme.....	23
2.7. Manyetik Rezonans Görüntülemeye (MRG) Yaklaşım.....	24
2.7.1. MRG Tarihçe.....	25
2.7.2. MRG Temel Fizik Prensipleri.....	27
2.7.3. Doku Manyetizasyon Ölçümü.....	29
2.7.4. T1, T2, T2* Relaksasyon Zamanları.....	31
2.7.5. Temel Pulse Sekanslar.....	32
a. Partial Saturation/Saturation Recovery Sekans.....	33
b. Spin Eko (SE) Sekans.....	33
c. Inversion Recovery (IR) Sekanslar.....	34
d. Gradyent Eko (GRE) Sekanslar.....	35
2.7.6. Hızlı Görüntüleme Sekansları.....	36
a. Hızlı GE Sekanslar.....	36
b. Hızlı SE Sekans.....	37
c. Turbo IR Sekanslar.....	37
d. Diğer Hızlı Görüntüleme Sekansları.....	38
1) Ekoplanar Görüntüleme.....	38
2) Gradyent ve Spin Eko (GRASE).....	38
3) Manyetizasyon Transfer (MT).....	38
2.7.7. Diffüzyon Ağırlıklı Görüntüleme ile İlgili Genel Bilgiler.....	38
2.7.7.1. Diffüzyon Ağırlıklı Görüntüleme.....	38
2.7.7.2. Diffüzyon Ağırlıklı İnceleme.....	43
2.7.7.3. Apparent Diffusion Coefficients (ADC).....	44
III. GEREÇ ve YÖNTEM.....	47
IV. BULGULAR.....	53
V. OLGU ÖRNEKLERİ.....	63
VI. TARTIŞMA.....	67
VII. SONUÇ.....	75

VIII. ÖZET.....	76
IX. İNGİLİZCE ÖZET.....	79
X. KAYNAKLAR.....	82



TABLÖLAR

Tablo I: Rutin beyin MR sekansları ve parametreleri.....	48
Tablo II: Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı.....	53
Tablo III: Gruplara düşen hastaların temsili numaraları ve gruplardaki hasta sayıları.....	54
Tablo IV: Hastaların geliş süreleri, geliş ADC ölçüm değerleri ve tutulan alanın ADC seride ölçülen topografik analiz skoru.....	54
Tablo V: Grupların, ortalama ADC değerleri ve topografik analiz skoru ile ilişkisi.....	56
Tablo VI: Hastaların ortalama ADC değerleri ile ortalama topografik analiz skoru arasındaki ilişki.....	57
Tablo VII: Grupların, beyin derin gri madde tutulum sayıları ve yüzdeleri....	59
Tablo VIII: Hastaların klinik durumu ile derin gri madde tutulumu arasındaki ilişki.....	59
Tablo IX: Hastaların klinik durum ile ortalama ADC değerleri arasındaki ilişki.....	60
Tablo X: Hastaların ortalama topografik analiz puan skoru ile klinik durum arasındaki ilişki.....	61
Tablo XI: Hastaların geliş süresini ve derin gri madde tutulum durumunu gösteren bulgularla beraber, FLAIR A seride ve DAG'ta topografik analiz puanı.....	62

ŞEKİLLER

Şekil 1: Pozitif yüklü protonların kendi etraflarında yaptıkları dönme hareketi sonucunda çevrelerinde oluşturdıkları manyetik alan.....	28
Şekil 2: (a) Spinlerin ortamda rastgele dizilimi, (b) B_0 manyetik alanına konulduğunda manyetik alan yönüne paralel ve antiparalel dizilimi.....	29
Şekil 3: Transvers manyetizasyon.....	31
Şekil 4: Stejskal-Tanner gradyent şeması.....	40
Şekil 5: Difüzyona duyarlı gradyentin sabit ve hareketli protonlara etkisi.....	40
Şekil 6: ADC haritası üzerinde yaptığımız ölçümün örneği.....	49
Şekil 7: Topografik analiz şeması.....	51
Şekil 8: Hastaların ilk geliş ve takip ADC değerleri.....	55
Şekil 9: Hastaların geliş ortalama ADC değerleri ile topografik analiz skoru korelasyon ilişki grafiği.....	58
Şekil 10: Olgu örneği.....	63
Şekil 11: Olgu örneği.....	63
Şekil 12: Olgu örneği.....	64
Şekil 13: Olgu örneği.....	65
Şekil 14: Olgu örneği.....	66

SEMBOLLER ve KISALTMALAR

HSV	: Herpes simpleks virüs
HSE	: Herpes simpleks ensefaliti
İV	: İntravenöz
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
A	: Ağırlıklı
FLAIR	: Fluid attenuated inversion recovery
DAG	: Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme
SSS	: Santral sinir sistemi
HIV	: Human immunodeficiency virüs
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
VZV	: Varisella zoster virüsü
CMV	: Sitomegalovirüs
EBV	: Epstein barr virüs
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
EEG	: Elektroensefalografi
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyon
DNA	: Deoksiribo Nükleik asit
GKS	: Glaskow koma skalası
SSPE	: Subakut sklerozan panensefalit
BT	: Bilgisayarlı tomografi
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
EPI	: Ekoplanar görüntüleme

Bo	: Manyetik alan
RF	: Radyofrekans
W	: Salınım frekansı
Mo	: Vektöryel manyetizasyon
FID	: Free induction decay (serbest indüksiyon kayboluşu)
GE	: Gradyent eko
SNR	: Sinyal gürültü oranı
TR	: RF dalgalarının tekrarlanma zamanı
TE	: dokulardan gelen sinyallerin dinleme zamanı
SE	: Spin eko
IR	: Inversion recovery
STIR	: Short tau inversion recovery
FSE	: Fast spin eko
TSE	: Turbo spin eko
RARE	: Rapid acquisition relaxation enhancement
ADC	: Apparent diffusion coefficients(görünür diff. Kat.)
RF	: Radio-frekans
ROI	: Region of interest
PACS	: Picture archiving and communication system
FOV	: Field of view
Cut off	: Eşik değeri

I. GİRİŞ ve AMAÇ

Ensefalit, her yaşta oluşabilecek ve yaşamı tehdit edici inflamatuvar bir beyin hastalığıdır ve en sık da virüsler olmak üzere, çeşitli ajanlar bu hastalığa sebep olur (1-3). Virüslerden ise, Herpes Simpleks Virüs (HSV), dünya çapında görülen sporadik akut ensefalitin en sık rastlanılan nedenidir (4). Erken tanısı ve asiklovirin erken uygulanması ölüm oranını azaltmak için çok önemlidir (5). Tedavi edilmeyen Herpes Simpleks ensefalitinde (HSE) ölüm oranı %70'lere ulaşır, ancak intravenöz (İV) asiklovir kullanımı 6 aylık mortalite ve morbidite oranını anlamlı ölçüde azaltır (4).

Ensefalit yönetiminde görüntüleme yönteminin rolü, şu ana kadar teşhisin doğrulanması ve komplikasyonların takibi ile sınırlı kalmıştır (6).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), ensefalitteki erken değişimlerin saptanmasında kullanılan hassas bir görüntüleme tekniği olarak geniş çapta kabul görmektedir. Rutin MR sekansları, viral ensefalit ile ilgili anormal bölgeleri tanımlamak için uygulanan T1 ağırlıklı (A), T2 ağırlıklı ve FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) görüntüleri kapsar. FLAIR A serinin ensefalitik lezyonları tetkik etmede T2A sekanslardan daha hassas özellikte olduğu rapor edilmiştir, ancak yine de çok erken safhada ensefalitik lezyonları göstermede yetersiz kalabilmektedir (7, 8).

Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), beyin ve omurga da dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda gittikçe artan bir şekilde kullanılmaktadır (9). DAG, başta erken dönem serebral iskemi tanısında olmak üzere çeşitli hastalıklarda gittikçe artan şekilde kullanılmaktadır; ancak, son zamanlarda, bunun enfeksiyonlar gibi diğer durumlardaki rolü keşfedilme

aşamasındadır(10, 11). Viral ensefalit ile ilgili artan DAG hassasiyeti, sınırlı sayıda hastaların dahil edildiği birkaç çalışmada ortaya konmuştur (12, 13).

Bu çalışmada, departmanımızda beyin MR tetkiki içerisinde rutin olarak yer alan beyin diffüzyon görüntülemesinin, ensefalitik lezyonların erken safhada saptanmasındaki etkinliğini araştırmayı amaçladık. Bu sayede hastanın mortalite ve morbiditesini önemli derecede etkileyecek olan tedavi başlama süresini en aza indirebilmeyi amaçladık.



II. GENEL BİLGİLER

2.1. Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonlarına Genel Bakış

Santral sinir sistemi(SSS)enfeksiyonları; menenjit, ensefalit, ensefalomyelitten beyin apselerine, subdural ampiyem, epidural apse, nörit ve intrakranial flebitlerden prion hastalıklarına kadar geniş bir klinik dağılım içerir. Virüs, bakteri, mantar, protozoa, diğer parazitler olarak birçok etken SSS'de hastalık yapabilir. Bazıları daha yaygın, bazıları sporadik, bazıları da salgın şeklinde görülebilirler. En sık görülenleri viral ve bakteriyel menenjitlerdir. Klinik seyir enfeksiyonun tipine göre akut, subakut, kronik olabilir. Kendini sınırlayan enfeksiyonlardan, hızla ilerleyip ölümcül olanlara dek farklılık gösterebilir. Ayrıca nörolojik sekeller, işitme kaybı, zeka ve motor fonksiyon bozuklukları, yaşam kalitesinin bozulması gibi birçok olumsuz sonuca yol açabilirler. Hızla ilerleme potansiyeli ve kalıcı nörolojik hasar olasılığı nedeniyle çoğunda acil tanı ve tedavi yaklaşımı gerekir. Erken tanı ve uygun tedavi ile SSS enfeksiyonlarının birçoğu tedavi edilip, hastalar sekelsiz iyileşebilir.

Klinik olarak en tanımlayıcı bulguları ateş, baş ağrısı, bilinç değişikliği bazen de fokal nörolojik bulgulardır. Bu bulgular enfeksiyöz olmayan koşullarda da görülebilir. Neoplazi, kollojen doku hastalıkları, kist, sistemik hastalıklargibi birçok hastalık ya da ilaçlar SSS'yi etkileyerek enfeksiyonları taklit edebilir. Başlangıçta iyi bir öykü alınarak, enfeksiyöz etkenlerle temas ve altta yata hastalıkların, risk faktörlerinin bilinmesi, tedavi yaklaşımı ve hastalığın seyrinin tesbiti için çok önem kazanır. Fizik inceleme hastalığın anatomik yerleşimini ve sistemik enfeksiyon bulgularını araştırmaya yöneliktir. Anatomik yerleşimi tespit etmek, ayırıcı tanıyı daraltmaya, uygun

tedaviyi belirlemeye ve klinik seyri öngörmeye yardımcıdır. Tanıda beyin omurilik sıvısının incelenmesi çok önem kazanır, gerekirse görüntüleme yöntemleri ve diğer testlerden yararlanılır (14).

2.2. SSS Enfeksiyonlarında Epidemiyolojik Özellikler ve Risk Faktörleri

Santral sinir sistemi enfeksiyonlarının ayırıcı tanısında hastalığın başlangıç zamanı, süresi, hayvancılık, yolculuk öyküsü ve yaşam biçimi önemlidir. Çevrede salgın hastalık varlığı sorgulanmalıdır. Askeri birlikler ve yatılı okullar gibi ortam koşulları meningokoksik menenjit salgınlarında olduğu gibi SSS enfeksiyonlarının geçişini artırır. Bazı SSS enfeksiyonları coğrafik veya mevsimsel dağılım özelliği gösterebilir. Vektörlerinin olduğu yerlerde ve aktif olduğu dönemde ayırıcı tanıda antropod kaynaklı enfeksiyonlar düşünülmelidir. Örneğin, kene kaynaklı ensefalit, Lyme hastalığı, ilkbahar ve yaz başlarında, sivrisinek kaynaklı enfeksiyonlar (arbovirüsler; Batı Nil virüsü gibi) genelde yaz ve sonbahar başlarında görülür. Viral menenjit ve ensefalitlerin en önemli nedenlerinden olan enterovirüsler yaz sonu ve yağışlı aylarda sık görülür. Kreş ve bakım evleri enterovirüs yayılımını artırır (15-19).

2.2.1. Konak Faktörleri

SSS enfeksiyonlarına yatkınlıkta konak faktörleri önemlidir. Bu nedenle ayrıntılı öykü alınmalıdır. Birlikte olan diğer hastalıkların, örneğin; HIV enfeksiyonları, diyabet, alkolizm, immün yetmezlik ve kanser kemoterapisi gibi immün sistemi baskılayan koşulların bazı özel enfeksiyonlara zemin

hazırlaması nedeniyle sorgulanması gerekir. Yakında bir açık travma, cerrahi girişim, şiddetli yanık öyküsü varlığında öncelikle deri veya çevreden stafilokoklar veya gram negatif mikroorganizmalar ile olan bir enfeksiyon olasılığını, kafa kaide kırığı ve ardından BOS kaçağında pnömokoksik menenjit düşünmek gerekir. Beyin apseleri sıklıkla kronik sinüzit, otit, konjenital kapak hastası veya yakında özefagusta cerrahi veya işlem yapılanlarda ya da diğer bakteriyemi oluşturan koşullarda oluşur. BOS şant ve rezervuarları, kateterleri sıklıkla stafilokok enfeksiyonlarına yol açarlar. Hücresel immün yetmezliği, kompleman eksikliği, antikor üretiminde yetersizlik, fagositoz bozukluğu olan kişilerde, kan akımı ile gelen enfeksiyonlara karşı immün savunma baskılanmıştır. Farklı immün savunma bozukluklarına göre farklı mikroorganizmaların etken olduğu enfeksiyonlar görülür. Genetik veya kazanılmış fagositoz bozuklukları (örneğin Fc reseptör yetmezliği, travmatik veya cerrahi splenektomi), antikor sentezinde sorun, dolaşımdaki kompleman eksiklikleri, kapsüllü bakterilerle enfeksiyonlara zemin hazırlar. Hipogamaglobulinemide kronik retroviral enfeksiyonlar görülebilir. Genetik veya kazanılmış hücresel immünite eksikliği ve bozukluğunda fungal, hücre içi virüs, *Nocardia* spp., *Listeria* spp., mikobakteri ve paraziter enfeksiyonlara yatkınlık görülür.

Yaş, SSS enfeksiyonlarında etken ve prognoz açısından önemli bir konak faktördür. Bakteriyel, viral menenjit ve ensefalit çocukluk çağında daha siktir. Yeni doğanlar olasılıkla immün sistemin yeterli gelişmemesinden dolayı *Listeria*, gram negatif bakteriler, grup B streptokok, enterovirüs ve herpes virüs (HSV) enfeksiyonlarına daha duyarlıdır. Bebekler bakteri polisakkaritlerine karşı anneden geçen antikorların azalması ve kendi üretimlerinin henüz yeterli seviyeye ulaşmaması durumunda *Haemophilus* spp., pnömokok, *Neisseria meningitidis* enfeksiyonlarına duyarlı hale gelir.

İleri yaşla birlikte gram negatif enfeksiyonlara duyarlılık artar ve 65 yaş üstünde neredeyse dörtte birini bu etkenler oluşturur(20-24).

2.2.2. Mikroorganizmaların SSS'ye Geçişi

Enfeksiyon etkenlerinin çoğu beyin, beyin sapı ve meninkslere damarlar aracılığıyla ulaşmaktadır, venler içindeki enfekte trombüslerden geriye doğru yayılımı da olabilir. Kan yoluyla gelen bakteri ve virüslerin SSS'ye ulaşabileceği yerler, koroid pleksus, meninks ve beyin parankim damarlarıdır. Tüberküloz bakterisi subependimal veya submeninjiyal granülomdan doğrudan BOS' a geçebilir. Nörotropik virüsler, sinirler aracılığıyla beyine ulaşabilir. En tipik örnekleri herpes, varisella zoster ve kuduz virüsleridir. Parameninjiyal yerleşimli enfeksiyonlar genellikle travma, kateter, beyin cerrahi girişimleri sonrası doğrudan mikroorganizmanın invazyonu veya komşuluk yoluyla gelişir. Beynin alt yüzeyi ön, orta ve arka kafatası çukurlarının içine yerleşmiş durumdadır. Frontal ve etmoid paranazal sinüsler ön kafatası boşluğunun altında yer alır, buradaki enfeksiyonlar komşuluk yoluyla yayılıp frontal lob ve çevresinde enfeksiyonlara yol açar. Sfenoid sinüs sellatursika, temporal lob ve kavernöz sinüs ile komşudur, buradaki enfeksiyonlar da frontal lob, temporal lob, hipofiz bezinde enfeksiyonlara ve kavernöz sinüs trombozuna yol açabilir. Orta kulak iltihabı veya mastoidit orta çukura uzanarak temporal lobu arka çukura ilerleyerek, serebellum ve beyin sapını tutabilir. Maksiller sinüs enfeksiyonu da nadiren temporal lob apselerine neden olabilir. Beyin apseleri arteriyel ya da venöz kaynaklı olabilir. Lokal yayılımlarda genellikle tek lezyon, kan yoluyla yayılımda birden fazla lezyon ile sonuçlanır. Spinal

subdural ve epidural enfeksiyonlar beraberinde osteomyelit olsa da genellikle bakteriyemi sonucu oluşur (15, 20, 25-29).

2.3. SSS Enfeksiyonlarında Klinik Belirti ve Bulgular

Enfeksiyöz etkenin SSS'ye geçişine, virülansına ve yerleştiği yere göre klinik belirti-bulgular değişmektedir. En sık ateş, baş ağrısı, bilinç değişimi veya fokal nörolojik bulgular görülür. Bununla birlikte bu bulgular özgül değildir ve her hastada görülmeyebilir. Ateş, akut enfeksiyonlarda çok sık olmakla birlikte kronik enfeksiyonlarda olmayabilir. Meninkslerin enflamasyonu refleks paraspinal kas spazmlarına neden olur. Spazmlara bağlı olarak ense sertliği, Kernig bulgusu (hastanın kalça ve diz fleksiyondayken dizi pasif ekstensiyona getirmeyi ağrı nedeniyle engellemeye çalışması), Brudzinski bulgusu (ense fleksiyona getirildiğinde bacağın da fleksiyona gelmesi), özellikle çocuklarda opistotonik postur gelişebilir.

Beyin parankiminin enfeksiyonlarında yaygın veya fokal kortikal enflamasyon olabilir; nöbetlere, bilinç bozukluğu, kişilik veya davranış değişikliği veya fokal nörolojik bulgulara yol açabilir. Sık görülen fokal nörolojik bulgular; afazi, hemiparezi, hemisensorial kayıp ve görme alanı defisitleridir. Viral ensefalitte tipik olarak letarjiden konfüzyon, stupor ve komaya ilerleme görülür. Menengial enfeksiyon bulguları olabilir ya da olmayabilir. Hipotalamik-hipofizer aks tutulabilir, hipertermi, hipotermi ve diabetes insipitusa yol açabilir. Herpes simpleks ensefalitinde temporal ve inferior temporal lobda tutulumun yoğunluğuna bağlı olarak sıklıkla davranış değişikliği, halusinasyonlar ve afazi görülür. Beyin apselerinde genellikle baş ağrısı ve bulantı kusma, yerleşim yerine göre fokal nörolojik

bulgular görülür. Özellikle yaşlılarda ve temporal lob apsesi olanlarda ateş olmayabilir. Enflamasyon, hemoraji, hidrosefali ve ödem, beyin ve beyin sapının birlikte değiştirmesine neden olabilir. Herniasyon, koma ve solunum arresti gelişebilir. SSS enfeksiyon bulguları yaşlılarda daha fazla olmak üzere diğer hastalık tabloları nedeniyle gizlenebilir. Ateş, sinüzit, otit, pnömoni, selülit gibi bir görünen tabloya bağlanabilir. Ense sertliği yanlılıkla servikal omurun dejeneratif hastalık olarak yorumlanabilir. SSS fonksiyonlarında bozulma, zehirlenme, kafa travması, inme, beyin tümörü, subaraknoid kanama veya çeşitli metabolik anormalliklere atfedilebilir (15, 16, 20, 24-33).

Fizik incelemenin üç temel amacı vardır: SSS enfeksiyonunun yerleşim yerini tespit etmek, etyolojiyi belirlemede yardımcı olabilecek diğer enfeksiyon bölgeleri ya da patolojiyi tespit etmek ve lomber ponksiyon için uygun koşullar ya da kontrendikasyon olup olmadığını tespit etmek. Fizik inceleme, kraniyal travma olup olmadığı, bilinç ve mental durum değerlendirmesini kapsamalıdır. Kraniyal sinir paralizi, fokal motor ya da duysal kayıp, meningismus ve kafa içi basınç artışı bulgularının olup olmadığına bakılmalıdır. SSS enfeksiyonu düşünüldüğünde başlangıç değerlendirme anatomik olarak enfeksiyon bölgesini tespit etmeye yönelik olmalıdır. Bu yaklaşım ayırıcı tanıyı daraltmaya, gerekli tedaviyi belirlemeye ve klinik seyri tahmine yarayacaktır. Bazı enfeksiyonlar birden fazla anatomik bölgeyi tutabilse de genellikle bir bölge ya da kompartmanı tutarlar. Nörolojik bulgular, meninksler, beyin, spinal kord tutulumu gibi sendromik tanımlamada yardımcı olur (14).

2.4. SSS Enfeksiyonlarında Klinik Sendromlar

2.4.1. Akut Menenjit Sendromu

2.4.2. Subakut veya Kronik Menenjit Sendromu

2.4.3. Ensefalit Sendromları

Akut ensefalit, serebral korteksin enflamasyonu ile karakterizedir, çoğunlukla viraldir, bazen otoimmün olarak da oluşabilir. Bazı bulguları ile akut menenjitte benzer. Her iki tabloda da ateş, baş ağrısı ve şuur değişikliği benzer. Diğer bulguları, kişilik veya konuşma değişikliği, nöbet, hemiparezi, koma gibi nörolojik belirtilerdir. İkisi birlikte olursa meningoensefalit tablosunu oluşturur. Ensefalitlerde beyin korteksinde enflamasyon yaygın veya fokal olabilir. Yaygın tutulumda mental durum değişikliği ve nöbetler akut menenjitte göre daha erken dönemde oluşur. Bazı virüsler SSS'de belirli bölgelere tropizm gösterir ve tanıda yardımcı olabilecek özgün belirtiler ortaya çıkar. Örneğin HSV tip 1 ensefalitinde temporal lob tutulur; kişilik değişimi, mental değişim, bilinçte bozulma, nöbetler ve fokal nörolojik bulgular ile karakterize klinik tabloya yol açar. Akut ensefalite neden olan diğer virüsler; Varisella-Zoster virüs (VZV), Sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüs (EBV) gibi diğer herpes virüsleri, arbovirüsler (Batı Nil gibi), HIV, Rabies ve enterovirüsler olarak sayılabilir. Rickettsia spp., L.monocytogenes ve Bartonella spp., Mycoplasma spp gibi viral olmayan etkenler sistemik enfeksiyonları esnasında akut ensefalit yapabilir. Bağışıklığı baskılanmış konakta T. gondii enfeksiyonu yaygın veya fokal ensefalite neden olabilir. Kronik ensefalit de akut ensefalite benzer ama klinik ortaya çıkış daha yavaştır ve daha az gürültülüdür, yinelemeler olabilir.

Enfektif endokardit, tifo, sıtma ve Whipple hastalığı gibi sistemik enfeksiyonlarda SSS tutulumu olabilir, hastalar bazen SSS bulgularıyla

gelebilirler. Genel ilke olarak tanı konulamayan SSS enfeksiyonlarında altta yatan sistemik bir enfeksiyon her zaman göz önünde bulundurulmalıdır (15, 18, 22, 31, 32, 34, 35).

2.5. Ensefalomyelitler

SSS parankiminin enfeksiyonu sonucu oluşan hastalıklar ensefalomyelitler adı altında incelenir. Ensefalomyelit ve menenjit arasında kesin bir sınır çizmek olası değildir, çünkü her ensefalomyelitte bir miktar menenjit olduğu gibi, her türlü menenjitte de bir miktar parankim tutulumu söz konusudur. Adlandırma primer olarak tutulan yere göre yapılır. Ancak bazı durumlarda her iki tablo birbiri içine öylesine girmiştir ki, ayırt etmek mümkün olmaz ve bu durumu tanımlamak için meningoensefalomyelit terimi kullanılır. Bazı durumlarda beyin ve medulla spinalis tutulumu eşit olmaz. Beynin daha ağırlıklı olarak tutulduğu durum ensefalit, medulla spinalisin daha ağırlıklı tutulduğu durum myelit olarak alınır (36).

Santral sinir sisteminin enfeksiyon ajanlarına bağlı hasarlanması için, her zaman söz konusu ajanın beynidirekt olarak invaze etmesi gerekmez. Vücudun farklı bir yerindeki enfeksiyon sırasında veya sonrasında ve bazı aşı uygulamalarından sonra da SSS parankiminde enflamasyona bağlı hasarlanma olabilir (37, 38).

2.5.1. Epidemiyoloji

Akut viral ensefalomyelit etkenlerinden bir bölümü tüm dünyada saptanan sporadik enfeksiyonlara yol açarken, diğer bir grup epidemilere yol

açmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ensefalomyelit epidemilerinin en sık nedeni St. Louis, California ensefaliti ve West Nile virüsleridir. Sosyoekonomik düzeyin düşük olduğu bölgelerde polio, kuduz, kabakulak ve kızamık virüslerine bağlı ensefalomyelitler daha sıktır. Viral menenjitte sıklıkla yol açan enterovirüsler, ensefalomyelitlerin sadece %2'sinden sorumludur. Epidemik ensefalomyelit etkenlerinin büyük çoğunluğu için rezervuar kuşlar ve kemirgenler, vektör ise sivrisinek ve kenelerdir. Epidemiler genellikle yaz-sonbahar aylarında oluşur ve genç yetişkinlerde saptanır (37, 38).

2.5.2. Patogenez ve Patoloji

Ensefalomyelite yol açan her ajan önce deri ve mukoza engellerini aşmak durumundadır. Daha sonra kan ve SSS arasındaki bariyeri aşp beyin ve medulla spinalisteki duyarlı hücrelere ulaşmalıdır. Polio virüsü barsak mukozasından girerken, kızamık, kabakulak ve influenza virüsleri kana ulaşma yolu olarak solunum mukozasını tercih ederler. Arbovirüsler ve kuduz virüsü ise enfekte hayvanın deriden ısırması yoluyla girer ya da uyuşturucu kullanımı veya kan transfüzyonu sırasında doğrudan kana inoküle olabilir.

Etkenlerin çoğu SSS'ye kan yoluyla ulaşmaktadır. Giriş koroid pleksus ya da parankim kapillerlerinden olabilir. Bir grup viral ajan ise SSS'ye nörotropik yoldan ulaşır. Kuduz virüsü, inokülasyon yerindeki kastan periferik sinirin içine girer ve retrograd aksoplazmik transport ile medulla spinalise taşınır. Herpes simpleks ve herpes zoster virüsleri de solunum mukozasından SSS'ye benzer biçimde taşınırlar.

Nörona giren virüs, hücrenin genetik materyalini ve protein sentez sistemlerini kullanarak çoğalır ve sonunda hücrenin ölümüne yol açarak çevreye yayılır. Bazı virüsler, enfekte ettiği hücrenin DNA'sına (deoksiribonükleik asit) entegre olup yıllarca orada kalabilme özelliğine sahiptir.

Sinir hücrelerinde, ışık mikroskopu ile etkene göre değişen inklüzyon cisimleri saptanır. Başlıca lenfosit ve plazma hücrelerinden oluşan iltihabi infiltrasyon en sık saptanan mikroskopik bulgudur. İnfiltrasyon sıklıkla sadece gri cevherdedir (37, 38).

2.5.3. Özel Sendromlar

2.5.3.1. Santral Sinir Sisteminin Akut Epidemik Viral Enfeksiyonları

Parankimal beyin dokusu tutulumunu gösteren konvulsif nöbetler, bilinç değişiklikleri ve fokal nörolojik bulgular ile ortaya çıkar. Buna baş ağrısı, fotofobi ve ense sertliği gibi meningeal irritasyon bulguları da sıklıkla eşlik eder; bu durum meningoensefalit olarak da isimlendirilebilir. SSS enfeksiyonlarının epidemik formları genellikle enterovirüs ve arbovirüsler (Togavirüs, flavivirüs, bunyavirüs) ile gelişir. Enterovirüsler daha çok yılın sıcak aylarında fekal-el-oral yolla yayılır. Oral olarak alınan virüs, farinks ve ileumda ve bademciklerdeki lenfoid dokuda çoğalır, mezenterik ve servikal lenf nodları ile kana karışır. Virüsün daha sonra nöral veya hematojen yolla SSS'ye ulaştığı düşünülmektedir. Arbovirüsler ise insanları enfekte etmeden önce sivrisinek veya kene gibi vektörlerde çoğalırlar ve bunların sık bulunduğu bölge ve iklimlerde epidemilere yol açar. St. Louis, California ve West Nile virüsleri ABD'de en sık görülen arboviral ensefalitlerdir.

Arbovirüsler de sıklıkla yaz sonu-sonbahar başında epidemilere yol açarlar. Kabakulak virüsü ise kış sonu ve ilkbaharda sık görülür. Epidemik viral ensefalitlerde klinik tablo çok silik olabileceği gibi ölümcül de olabilir (39).

Klinik bulgular: Tablo akut olarak başlayabileceği gibi 2-3 gün süren soğuk algınlığı semptomları gösteren bir prodromdan sonra da ortaya çıkabilir. Menink irritasyon bulguları sıklıkla vardır, ancak beyin parankim tutulumuna bağlı bilinç düzeyi değişiklikleri nedeniyle gölgelenebilir. Psikoz ve ajitasyon seyrek olarak saptanabilir. Yüksek entelektüel işlevlerde global bir azalma saptanır. Piramidal sistem bulguları genellikle vardır. Diğer fokal nörolojik bulgular seyrekler. Hastalığın başlangıcında ve seyri sırasında epileptik nöbetler saptanabilir.

Poliovirüs, spinal kord ve beyinsapı motor nöronlarının destrüksiyonuna yol açarak etkilenen nöronların inerve ettiği kaslarda akut flask paraliziye neden olur. Özellikle ön boynuz ve bulbustaki motor hücrelerde dejeneratif değişiklikler oluşur ve bununla ilişkili klinik bulgular ortaya çıkar. Poliyomyelitin erken bulguları nonspesifik bir enfeksiyon ile aynıdır. Bu bulgular birkaç günde düzelir, ancak 2-3 gün sonra ateş tekrar yükselir ve meningeal irritasyon bulguları gelişir. Baş, boyun ve sırt ağrısı ortaya çıkar. Paralizi genellikle SSS tutulumunun 2-5. günlerinde gelişir ve giderek artar. Ekstremitte kaslarının yanı sıra ciddi olgularda solunum ve kalp kasları da etkilenebilir. Cocksackie virüsü de ensefalit veya nadiren paralitik hastalık ve akut serebellar ataksi etkeni olabilir. Echovirüsün, çocuklarda birkaç hafta içinde remisyonla sonuçlanan akut ataksi yaptığı bildirilmiştir (39).

Kabakulak virüsü nadiren hafif menenjit veya ensefalit yapar. Kabakulak menenjiti sırasında virüs koroidal ve epandimal hücrelerde çoğalır. Ancak ensefalitin virüsün direkt etkisi sonucu mu yoksa

postenfeksiyöz ensefalit şeklinde mi geliştiği kesinlik kazanmamıştır. SSS enfeksiyonu gelişen kabakulak hastalarının %50'sinde parotitis öyküsü bulunur. Semptomlar genellikle parotitisin başlangıcından 2-10 gün sonra başlar. Bu semptomlar sıklıkla benignedir ve birkaç gün içinde düzelir.

Kızamık virüsü, subklinik tutulum ve akut kızamık ensefalitinden kronik subakut sklerozan panensefalite kadar değişen nörolojik tutulumu spektrumu gösterebilir. Subakut kızamık ensefaliti immün yetmezliği olanlarda gelişen fırsatçı enfeksiyonlardan biridir. Hastaların özgeçmişinde son 1-6 ay içinde geçirilmiş kızamık öyküsü vardır (39).

Arbovirüs enfeksiyonları viral menenjit veya daha sık olarak orta veya şiddetli ensefalite yol açar (39).

Tanı: Kanda hafif-orta derecede lökositoz olur. BOS bulguları viral menenjit, ensefalit ve myelit için aynıdır; BOS basıncı artmıştır, pleositoz (genellikle lenfositik) ve hafif protein artışı olur, glukoz normaldir. Erken dönemde (ilk 48 saat) BOS'da polimorfonükleer lökositler saptanabilir, ancak tekrarlanan incelemelerde lenfositik pleositoz hakim olur. Kabakulak, herpes zoster ve lenfositik koriomenenjit virüslerine bağlı tablolarda hipoglukoraji saptanabilir.

EEG'de yaygın yavaşlama saptanır. Nadiren fokal nöbet aktivitesi görülebilir. Serebral manyetik rezonans görüntüleme (MRG) fokal enfeksiyonu saptamada en duyarlı yöntemdir. Arboviral ensefalitlerinde en sık lezyonlokalizasyonu bazal gangliyonlar, talamus ve beyin sapıdır. Yaygın ödem ve meninkslerde veya SSS parenkiminde kontrast tutulumu görüntüleme yöntemlerinde saptanabilen diğer bulgulardır.

Tanı, virüsün izolasyonu, serolojik testler veya viral nükleik asidin gösterilmesiyle konur. Virüs izolasyonu için alınan dokular ve sıvılar hemen

laboratuvar incelemesi yapılmadığı sürece dondurularak saklanmalıdır. Spesifik etkeni izole etmek her zaman olası olmadığından, sonradan yükselen antikor titrelerini saptamak için tablonun başlangıcında kan ve BOS'da antikor titreleri bakılmalıdır. Hastalığın akut döneminde görülmeyen veya düşük titrede pozitif olan antikor titrelerinin 3-5 hafta sonra tekrarlandığında ortaya çıkması veya yüksek titreye ulaşması tanıya yardımcıdır. Antikor titresinde değişiklik yoksa bu o ajanla daha önce karşılaşmış olduğunu ancak mevcut enfeksiyonun nedeni olmadığını gösterir. Antikor titresi için alınan kanlar inceleme yapılana kadar dondurulmalı ve düşük ısıda tutulmalıdır. Son yıllarda polimeraz zincir reaksiyonu yönteminin geliştirilmiş olması spesifik ajanın saptanmasını çok kolaylaştırmıştır (39).

Tedavi sıklıkla semptomatiktir. Kuduz, poliomyelit, hepatit A ve B, kabakulak, rubella ve kızamık için aşılar vardır. Arbovirüslere karşı aşılama sadece askeri personel ve laboratuvar çalışanlarında endikedir. Vektör kontrolü ve aşılama özellikle epidemik enfeksiyonların kontrolünde önemlidir.

Prognoz: Etkene göre değişkenlik gösterir. Mortalite doğu at ensefalitinde (Eastern equine ensefaliti) %80 iken, California ensefalitinde %2 kadardır (40). Kabakulak virüsü ensefalomyelitinden sonra sağırılık ve aquadukt stenozu oluşabilir.

2.5.3.2. Santral Sinir Sisteminin Sporadik Viral Enfeksiyonları

2.5.3.2.1. Herpes Simpleks Virüs Ensefaliti

Herpes simpleks virüs ensefaliti (HSVE), akut sporadik ensefalitlerin en sık olanıdır. İnsanda fatal ensefalitin en sık nedenidir. Birleşik Devletler'de, İngiltere'de yıllık insidans hızı milyonda 2,3'dür. Hastalık mevsimsel değişkenlik göstermez. Yaş dağılımı bifazik olup 5-30 yaşları arasında ve 50 yaşından sonra olmak üzere iki defa pik yapar. Tüm olguların %95'inde etken Herpes simpleks (HSV) tip 1 virüsüdür. HSV tip 2 genital enfeksiyona yol açar ve doğum sırasında anneden bebeğe geçerek neonatal dönemde yaygın bir enfeksiyonun komponenti olarak görülebilir. Yetişkinlerde ise cinsel yolla bulaşır ve aseptik menenjit etkenidir. Herpes ensefalitinin etkili bir antiviral tedavisi olduğu için erken tanısı ve tedavisi çok önemlidir.

Patogenez: HSVE'nin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Virüs vücuda orofarengeal mukoza, konjonktiva veya hasarlanmış deriden girer. Giriş yerinde çoğalır ve ve serbest duyu siniri uçlarına girer. Buradan duyu sinirlerinin gangliyonlarında bulunan gövdelerine taşınır. Çok büyük oranda trigeminal gangliyona gelen virüs partikülleri burada çoğalır ya da latent olarak kalır. Primer enfeksiyon genellikle çocukluk veya ergenlik döneminde subklinikolarak geçirilir; nadiren stomatit, farenjit veya solunum yolu hastalığına neden olabilir. Popülasyonun %50'sinde 15 yaşına kadar antikor gelişmektedir; yetişkinlerin ise %50-%90'ında antikor bulunmaktadır. HSVE her yaşta görülebilir; ancak olguların %50'den fazlası 20 yaşın üzerindedir. Bu nedenle; ensefalitin primer enfeksiyondan çok virüsün endojen reaktivasyonunun nadir bir sonucu olduğu düşünülmektedir. Primer enfeksiyon sırasında virüs trigeminal gangliyonda latent kalmaktadır. Yıllar sonra nonspesifik bir stimulusle reaktif olabilen virüs sıklıkla herpes labialis ile ortaya çıkar. Virüsün trigeminal sinir dallarını kullanarak bazal meninkslere ulaştığı ve bu nedenle de ensefalitin temporal ve orbital frontal loblara lokalize olduğu düşünülmektedir. Deneysel çalışmalara göre, virüs

olfaktör bulbustan geçerek orbital frontal ve sonra temporal loblara yayılmaktadır (39).

Patoloji: Bilateral asimetrik temporal lob enflamasyonu temel bulgudur. Amigdaloid çekirdekler, hipokampus ve insulalar mutlaka tutulur. Nekrotik, enflamatuar veya hemorajik lezyonlar bulunabilir. Nekrotik lezyonlara genellikle serebral ödemeşlik eder ve buna bağlı unkal herniasyon gelişebilir. Karakteristik mikroskopik bulgular nöronofaji, perivasküler enflamatuar hücre infiltrasyonu, glial nodüllerdir. Çekirdek içinde, homojen eozinofilik boyanan ve "Cowdry tip A" adı verilen inklüzyon cisimcikleri vardır. İmmünperoksidaz yöntemiyle HSV antijenlerinin gösterilmesi tanı için spesifiktir. Olguların %50'sinde virüs partikülleri elektron mikroskopunda gösterilebilir.

Klinik bulgular: Hastalık halsizlik, ateş, baş ağrısı, davranış ve bilinç değişiklikleri ile başlar. Bazen nörolojik tablo oluşmadan psikotik davranış bozuklukları ortaya çıkabilir. Başlangıç genellikle anidir ve ilk bulguları majör motor veya fokal nöbetler de olabilir. Hastalık saatler veya birkaç gün boyunca ilerlemeye devam eder ve fokal bulgular, epileptik nöbetler, lisan bozuklukları, amnezi ve komaya varan bilinç bozuklukları ile seyreder. Ateş genellikle 38.4 ile 40.0 derece arasında değişir. Ense sertliği ve diğer meningeal irritasyon bulguları genellikle bulunur. HSVE nadiren subakut veya kronik seyredebilir ve birkaç ay boyunca devam edebilir. Herpetik cilt lezyonları nadirdir ve spesifik bir bulgu değildir. Herpes labialis sıklığı genel popülasyondakinden farklı değildir (39, 41).

Tanı: Klinik tablo genellikle nonspesifiktir. Yine de, erken tedavi yaşamsal önem taşıdığından temporal lob tutulumu ile ilişkili semptom ve bulgular ısrarla aranmalıdır. Fokal bulgular ve nöbetler başvuruda hastaların %50'sinden azında bulunur.

Kanda hafif lökositoz vardır. BOS basıncı orta derecede veya belirgin olarak artmıştır. BOS incelemesinde, genellikle 50-200 hücre/mm³’lük lenfosit ağırlıklı pleositoz, protein seviyesinde orta derecede yükselme ve normal glikoz düzeyleri saptanır. Enfeksiyonun erken döneminde BOS’da polimorf nüveli lökositler daha çok bulunsa bile daha sonra lenfositler hakimiyet sağlar. Etken hemorajik ensefalite yol açtığından, eritrosit görülmesi ayırıcı tanıyı destekler, ama HSVE için spesifik bir bulgu değildir. Virüs nadiren BOS’dan elde edilebilir. Hastaların %5-10 kadarında ilk BOS incelemesi normaldir; birkaç gün sonra tekrarlandığında patolojik bulgular elde edilir.

Biyopsi ile tanısı doğrulanmış hastaların %80’inde EEG’de fokal anormallikler gözlenmiştir. Bu anormallikler, anterior temporal alanlarda anormal yavaşlama, fokal değişiklikler veya yavaş dalga zemininde periyodik diken-dalga kompleksleri şeklindedir.

Beyin tomografisi ilk bir hafta içerisinde büyük oranda normaldir. Daha sonra inferior frontal ve medial temporal bölgelerde hipodansite, kitle etkisi ve lineer kontrastlanma saptanır. Manyetik rezonans görüntüleme bulguları çok daha erken pozitifleşir ve tomografide söz edilen bölgelerin tutulumu gözlenir.

Subklinik veya HSV’nin tekrarlayan kütanöz lezyonları ile herpes virüs antikor titresi artış gösterebilir; bu nedenle antikor titresindeki dört kat artış HSVE’ye spesifik değildir. Beyin biyopsisi ile kesin tanı konur. Polimeraz zincir reaksiyon (PCR) tekniği yaygınlaştıkça kesin tanı için biyopsiye duyulan ihtiyaç azalmaktadır. BOS’da veya beyinde viral DNA’nın PCR ile gösterilmesi ile kesin tanı konabilir. Ayırıcı tanıda diğer viral ve postenfeksiyöz ensefalitler, bakteriyel, fungal ve parazitik enfeksiyonlar, tümör ve beyin apsesi düşünülmelidir.

Tedavi ve prognoz: Klinik bulgular tanıyı destekliyorsa; BOS, MRG ve EEG incelemelerinin tamamlanması beklenmez ve tedavi hemen başlanır. Tedavide en seçkin ilaç asiklovirdir. 30 mg/kg/gün'lük doz üçe bölünerek intravenöz infüzyonla uygulanır. Asiklovir, herpes simpleks virüsünün timidinkinaz enzimine gerek duyar. Bu nedenle sadece virüsün bulunduğu hücrelerde aktif durumdadır. Semptomların başlangıç döneminde en etkindir (Glasgow koma skalası puanı >10 iken). Kullanım sırasında böbrek fonksiyon testleri izlenmeli ve hastanın dehidrate kalmamasına dikkat edilmelidir. Tedaviye rağmen 48-72 saat sonra nörolojik durumu kötüleşen hastalarda beyin biyopsisi düşünülmelidir. 10 gün tedavi sonrası gelişen nöksler bildirildiği için tedavinin en az 14 güne tamamlanması önerilmektedir. Tedavisiz kalanlarda hastalık %70-80 fatal seyreder ve hayatta kalanlarda ciddi sekel nörolojik bulgular olur. Asiklovirin uygun kullanımıyla mortalite %20-30'lara düşmüştür. Hastanın yaşı, bilinç durumu ve tedaviye başlama zamanı prognozu etkileyen kriterlerdir (36).

2.5.3.2.2. Diğer Sporadik Viral Ensefalitler

Varicella-zoster enfeksiyonu için asiklovir, famsiklovir veya foskarnet, sitomegalovirüs enfeksiyonu için gansiklovir ve foskarnet, HIV için de reverse transkriptaz ve proteaz inhibitörleri kullanılabilir (36).

2.5.3.3. Akut Postvaksinal ve Postenfeksiyöz Ensefalomyelit

Etyoloji ve patogenezi: Akut ensefalomyelit başlıca çocukluk çağının döküntülü hastalıklarından ve aşılamalardan sonra gelişir. Koyun beyninden hazırlanan kuduz aşısı ile yapılan her 600 uygulamadan sonra ve her 1000

çiçek aşısından sonra bu tablo ortaya çıkabilir. Viral enfeksiyonların sonrasında gelişen ensefalomyelit tablosunun, SSS'nin virüs tarafından direkt invazyonu ile ilişkili olmadığı düşünülmektedir. Virüsün SSS'den izole edilmemiş olması da alerjik veya otoimmün reaksiyonun patogeneizde rol oynadığını düşündürmektedir. Viral ajanın SSS miyelinine karşı bir immün aracılı reaksiyonu tetiklediği ve deneysel alerjik ensefalomyelite benzer klinik tablo ortaya çıkardığı bugün için en olası mekanizmadır. Nonspesifik üst solunum yolu enfeksiyonları en sık neden olarak görünmektedir.

Patoloji: Sıklıkla saptanan bulgu SSS'de yaygın demiyelinize alanlardır. Bu alanlar genellikle bir bölgeyi daha yoğun olarak tutarlar (hemisferler, beyin sapı, medulla spinalis gibi). Demiyelinizasyonla birlikte steril perivenüler lenfositik ve mononükleer hücre infiltrasyonu saptanır. Lezyonlar genellikle beyaz maddede lokalize olmakla birlikte gri maddede de birkaç lezyon görülebilir.

Klinik: Klinik tablo aşılama ya da enfeksiyondan üç hafta sonra ortaya çıkar ve SSS'nin tutulum yerine göre değişkenlik gösterir. En sık klinik şekil torakal medulla spinalis tutulumu sonucu ortaya çıkar. Tablo akut transvers myelit olarak adlandırılır ve akut başlangıçlı flask paraparezi ve seviye veren duyu defisiti şeklinde gözlenir. Sfinkter bozuklukları sıklıkla saptanır. İki-üç hafta süren spinal şok döneminden sonra alt ekstremitelerdeki kuvvet kaybına derin tendon reflekslerinde artmave patolojik refleksler eşlik eder. Diğer klinik formlar çeşitli düzeylerdeki bilinç bozuklukları, kranial sinir felçleri (sıklıkla optik nörit) ve serebellar bozukluk şeklindedir. Varisella sonrası gelişen ensefalomyelit olgularının %50'sinde klinik tablo akut serebellar ataksidir. Kızamık sonrası gelişende ise daha çok serebral ve spinal

tutulum görülür. Postenfeksiyöz ensefalomyelitin fulminan seyreden formu akut hemorajik lökoensefalit olarak isimlendirilir (39).

Laboratuvar bulgular ve tanı: Akut ekzantem, üst solunum yolu enfeksiyonu veya aşılamaı takiben 4-21 gün sonra gelişen nörolojik bulgular akla postenfeksiyöz veya postvaksinal ensefalomyeliti getirmelidir. BOS incelemesi sonuçları akut viral ensefalitlerin BOS bulgularıyla benzeşir. Bilgisayarlı tomografi sıklıkla tanıya yardımcı bulgu vermez. Manyetik rezonansta demiyelinizasyonla ilgili bulgular saptanır.

Tedavi ve prognoz: Her ne kadar etkinlikleri kesin olarak kanıtlanmamışsa da steroidler yüksek dozda kullanılır. Steroide yanıt vermeyen olgularda intravenöz immünglobulin veya plazmaferez uygulanabilir. Tutulumun fazla olduğu olgularda (kızamık ve kızamıkçık sonrası gelişenlerde) mortalite %30'lara kadar çıkar. Ölüm akut dönemdeki serebral hasara veya gelişen komplikasyonlara (enfeksiyon, sepsis, yatak yaraları gibi) bağıdır. Hayatta kalanların %90'ında tama yakın iyileşme gözlenir. Kızamık enfeksiyonu sonrası görülende farklı olarak sekel oranı yüksektir. Nöbetler, mental sendromlar, hemiparezi olası sekel bulgularıdır. Transvers myelit tablosundan sonra sıklıkla sekel paraparezi kalır (36).

2.5.3.4. Subakut Sklerozan Panensefalit

Etyoloji ve patogeneiz: Subakut sklerozan panensefalitin (SSPE) etkeni kızamık virüsüdür. SSPE'ye yol açan kızamık virüsü normal kızamık virüsünden farklı olarak M (membran) proteini adı verilen bir proteini kodlayamaz. M proteini, hücre içinde olgunlaşmış virüsün, hücre zarının iç kısmına tutunarak hücre dışına salınmasını sağlar. SSPE'de ekstrasellüler virüs salınımı yoktur. M proteinini kodlayamayan virüsün nükleokapsitleri

hücre içinde birikir ve virüs yayılımı ancak hücre füzyonu ile mümkün olur. Ayrıca virüs hücre dışına çıkamadığından bağışıklık sisteminden korunmuş olur. SSPE'li hastaların %50'den fazlası, akut kızamık enfeksiyonunun maternal antikorların hala korunduğu ilk iki yaş içinde geçirmiş olan çocuklardır.

Patoloji: Hastalığın patolojik özellikleri, meningeal ve perivasküler lenfositik infiltrasyon, astrositik hipertrofi, mikrogial hücrelerin proliferasyonu ve astrosit, oligodendrosit ve nöronlarda intranükleer inklüzyonların saptanmasıdır.

Klinik: Hastalık, kızamık geçiren her bir milyon çocuktan birinde görülür. Sıklıkla iki yaşından önce kızamık geçirmiş çocuklarda saptanır. İlk semptomlar 6-20 yaş arasında ortaya çıkar. Başlangıçta davranış değişiklikleri ve okul başarısında azalma görülür. Daha sonra hastalığın temel bulgularından olan yaygın miyoklinik kasılmalar gelişir. Bu kasılmalar, başlangıçta aile tarafından becerisizlik olarak nitelendirilebilir. Retinal ve oksipital lob tutulumuna bağlı görme bozuklukları olguların %50'sinde vardır. Entellektüel kötüleşme, sapastisite ve ağır demans tablosunun gelişmesiyle, ölümle sonlanır.

Laboratuvar bulguları: EEG bulguları tipik olup, yüksek voltajlı keskin ya da diken dalga burst'leri saptanır. Bunlar miyoklonik kasılmalarla senkron olabilir. Hastalığın ileri dönemlerinde yüksek voltajlı diken dalgaları zemin aktivitesinin baskılanması izler (burst-supresyon paterni).

BOS hücre, protein ve şeker içeriği sıklıkla normaldir. BOS Ig G miktarı çok artmıştır. İmmünelektroforezde oligoklonal band saptanır. Kızamık virüsüne karşı olan antikorlar yüksek düzeydedir.

Tedavi ve prognoz: İntraventriküler interferon alfa ile antiviral bir ajan olan izoprinozinin bazı hastalarda klinik iyileşme sağladığı veya kötüleşmeyi

durdurduğu bildirilmiştir, ancak bu konuda henüz kontrollü bir çalışma yoktur. Mortalite çok yüksektir. Hastaların %80'i üç yıl içinde kaybedilir. Yaklaşık %10 hastada hastalık fulminan seyirli olup, olgular 2-3 haftada kaybedilir. Hastaların %10'unda hastalık stabil seyredebilir veya spontan iyileşme görülebilir (36).

2.5.3.5. Progresif Rubella Panensefaliti

Genellikle konjenital rubella sendromu olanlarda görülmekle birlikte postnazal kızamıkçık enfeksiyonunu takiben gelişen olgular da bildirilmiştir. Vasküler endotelyumda biriken immün komplekslerin vaskülite neden olduğu düşünülmektedir. Enflamasyon ve demiyelinizasyonla seyreder, gri ve beyaz maddede perivasküler alanlarda ve meninkslerde lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu olur. Beyaz maddede yaygın demiyelinizasyon, atrofi ve gliosis görülür.

Genellikle ikinci dekatta ortaya çıkar. Serebellar ataksi, piramidal bulgular, optik atrofi, retinopati ve demans olabilir. Nöbetler ve myoklonus ön planda değildir. Sistemik enfeksiyon bulguları beklenmez. EEG'de diffüz yavaşlama vardır. BOS'da lenfositik pleositoz görülür, ancak asellüler de olabilir. Artmış Ig G fraksiyonuna bağlı olarak protein miktarı hafif artar (36).

2.6. SSS Enfeksiyonlarında Görüntüleme

Düz radyografik inceleme, anjiyografi ve nükleer tıp tekniklerinin kullanımı oldukça sınırlıdır. Kafatası ve vertebranın düz grafileri, sadece

travma durumunda yararlıdır. Bakteriyel menenjit tanısında görüntüleme yöntemleri çok yararlı değildir. Ancak tedaviye yanıt vermeyen, kafa içi basınç artışı, fokal nörolojik bulgular, nöbetler, uzamış nörolojik disfonksiyon, uzamış BOS bulguları ve uzamış kültür pozitifliği varlığında görüntüleme yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir. Radyolojik seçim beklenen patolojiye, nasıl görüntü verebileceğine, hastanın tetkiki tolere edip edememesine bağlıdır. Beyin ve beyin etrafını saran yapılardaki enfeksiyonlara bağlı değişiklikler bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri ile gösterilebilir. BT hızlıdır, kafa içi patolojileri ayırt etmekte ilk seçenektir, kitle, lokalizasyonu ve kitlenin BOS dolaşımına etkisi görülebilir ve ventriküler sistemler için bilgi verebilir. Kemik ile ilgili ayrıntıları ve kalsifikasyonu göstermede üstünlüğü vardır. BT'de kemik ve kan (hematom) yüksek dansiteli alanlar olarak görülürken (beyaz), beyin dokusu, BOS ve hava daha düşük dansiteli olarak (gri ve siyah) görülür. Kontrastlı çekimde, kan beyin bariyerindeki anormallikler biriken kontrast maddeye bağlı olarak beyazımsı olarak görülür. Böylece beyin apseleri, enfarktlar, beyin tümörleri ve başka birçok anormallikler daha iyi görülür. Menengial enflamasyonu özellikle de kronik menenjitlerde göstermeyebilir. Kraniyal MRG, parankim ve meninkslere etkileyen enfeksiyonları ve beyin sapını göstermede daha duyarlıdır ve daha erken safhada gösterir. Olumsuz yönü, BT'ye göre daha zaman alması ve kemik yapıdaki anormalliklerin iyi değerlendirilmemesidir. Hastanın kooperasyonu gereklidir(25, 42-44).

2.7. Manyetik Rezonans Görüntülemeye (MRG) Yaklaşım

2.7.1. MRG Tarihçe

MR inceleme, nörolojik hastalıklara ait belirti ve bulguları olan hastalarda primer görüntüleme metodudur. MR görüntüleme, çoğu diğer nörolojik görüntüleme yöntemlerinin (konvansiyonel anjiyografi ve myelografi gibi) yerini almıştır. Özellikle batin, pelvis, kardiyovasküler sistem ve kas-iskelet sistemini ilgilendiren MR görüntüleme, sürekli gelişen bir inceleme modalitesidir. MR incelemenin modern tıpta büyük bir etkisi olduğu şüphesizdir (45). İlk başarılı nükleer manyetik rezonans (NMR) deneyimi, 1946' da, ABD' de iki bilim adamı tarafından yapılmıştır. Stanford Üniversitesi' nde çalışan Felix Bloch ve Harvard Üniversitesi' nde çalışan Edward Purcell, elektromanyetik spektrumda radyo frekans aralığında, nükleusların bir manyetik alan içine yerleştirildiğinde enerji absorbe ettiğini ve tekrar orijinal durumlarına döndüğünde enerji açığa çıkardıklarını bulmuşlardır. Manyetik alan ve radyo frekans gücünün birbirine uygunluğu ilk Sır Joseph Larmor tarafından bulunmuştur ve Larmor ilişkisi olarak adlandırılmıştır (nükleer spinlerin presesyon/titreşim frekansları, magnetik alan gücü ile orantılıdır). NMR' de yer alan nükleer kelimesi bu yolla reaksiyona giren bazı atomların sadece nükleuslarını ifade etmektedir. Manyetik kelimesi, manyetik alan gereksinimi gösterirken, rezonans kelimesi, radyo frekans ve manyetik alanların doğrudan frekans bağımlılığını yansıtır (46, 47).

Illinois Üniversitesi'nde görevli Prof. Dr. Paul Lauterbur, 1940' lı yıllarda keşfedilen NMR'nin kullanım özelliklerini göstermiştir (48). Büyük statik manyetik alan altında manyetik alan gradyenti eklenerek obje bağımlı rezonans frekansı ile objenin görüntüsünün elde edilebileceğini belirtmiştir (45). Uzayda bir noktadaki nükleer MR gücü, uygun frekanstaki sinyal intensitesinin ölçülmesi ile tanımlanabilir. Uzaysal pozisyon ve frekans arasındaki ilişki, tüm MR inceleme metotlarının temelini oluşturur (48). 1944'

de atomik spektrumu inceleyen manyetik rezonans metodu ile fizik alanında Nobel ödülü kazanan Amerikalı fizikçi Dr. Isidor Rabi' nin, NMR ile ilk deneyimi 1930' ların sonlarında olmuştur. Fakat cihazın artefaktlı olduğunu düşünerek, önemini göz ardı etmiştir. 1950 ve 1960' larda, NMR spektroskopi küçük alanların non-destrüktif analizi ile yaygın kullanılmaya başlanmıştır. Bu uygulamaların çoğu, mikroskobik seviyede bir kaç santimetre boyutlarında bölgelerde, yüksek manyetik alanlar kullanılarak yapılmıştır. Bu keşif ile NMR spektroskopi doğmuştur ve kimyasal bileşiklerin içeriği için yapılan çalışmada önemli bir analitik metot haline gelmiştir. 1952' de bu keşif, Bloch ve Purcell' e fizik alanında Nobel ödülü kazandırmıştır . 1960 sonlarında ve 1970 başlarında, Brooklyn' de New York State Üniversitesi'nde tıp doktoru olarak çalışan Amerikalı Raymond Damadian, tümör örneklerinde NMR doku parametrelerinin (T1 relaksasyon zamanı) normal dokudan belirgin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Damadian, NMR doku parametrelerini doku karakterizasyonu için, örneğin malign dokuyu benignenden ayırt etmek için kullanmıştır (49). 1973 yılında Lauterbur tarafından ilk NMR görüntüsü elde edilmiştir. 1975 yılında Ernst faz ve frekans kodlama yöntemi ile MR görüntülemeyi önererek modern MRG'nin temelini oluşturmuştur. 1977' de Mansfield çok hızlı görüntüleme yöntemi olan Echoplanar Imaging (EPI) tekniğini geliştirmiştir. 1980' de Hawkens multiplanar görüntü alabilme özelliğini ortaya çıkarmış ve ilk lezyonu tanımlamıştır. 1980' li yılların başında kontrast madde kullanılmaya başlanmıştır. 1993' de fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) tekniği geliştirilmiştir. Ülkemizde ilk MRG cihazı 1989 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde kurulmuştur. Bunu takip eden yıllarda MR cihazlarının sayısı hızla artmıştır (50).

2.7.2. MRG Temel Fizik Prensipleri

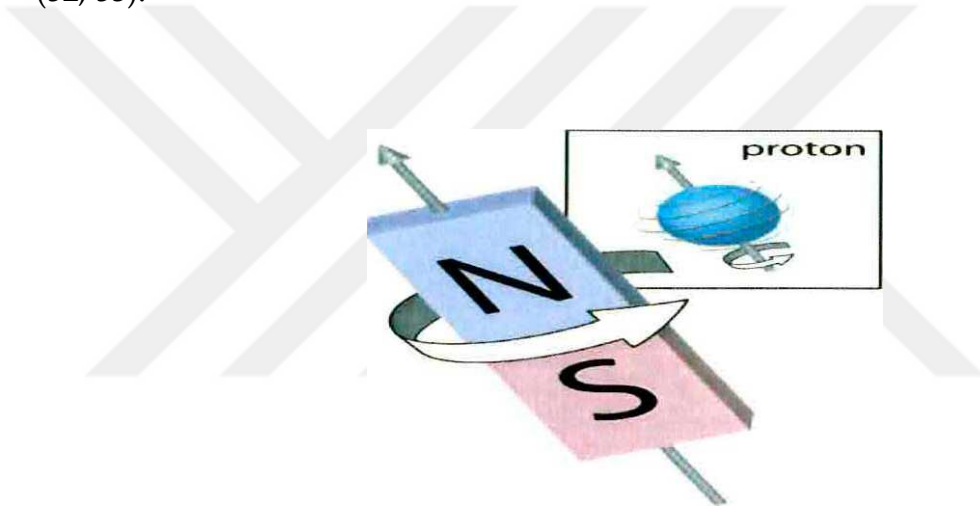
MRG yöntemi, sadece en yüksek doku kontrastına sahip olması ile değil, çok düzlemde kesit alınabilmesi, kemik artefaktının olmaması, akımı doğrudan görüntüleyebilmesi ve canlı içinde (in vivo) biyokimyasal anatomik yapıların yanı sıra fizyolojik, fizyopatolojik ve biyokimyasal değişikliklerin de gösterilebilmesi ile kısa sürede en ilgi çekici radyolojik tanı yöntemi konumuna gelmiştir. X-ışını gibi zararlı etkilerinin olmaması da yöntemin değerini artıran önemli bir özelliğidir (51).

MRG, kuvvetli bir manyetik alan (B_0), radyofrekans (RF) pulse (darbe) ve gradyent alanların kullanıldığı, manyetik bir alanda elektromanyetik radyo dalgalarının vücuda gönderilmesi ve geri dönen sinyallerin görüntüye dönüştürülmesi temeline dayanan bir görüntüleme yöntemidir (52).

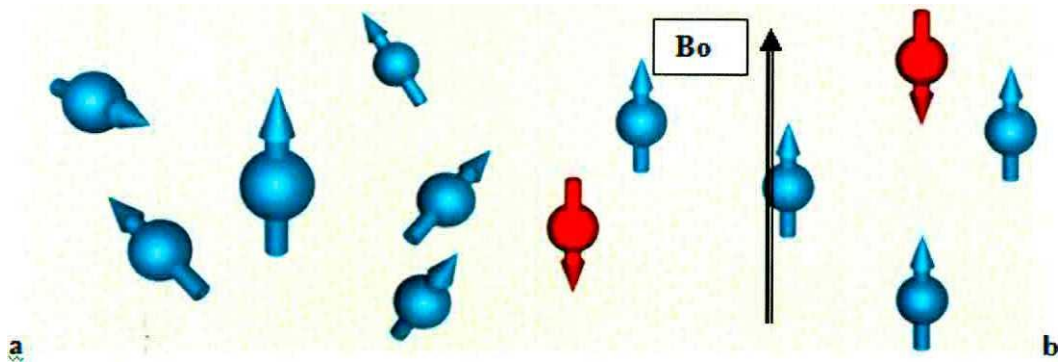
Atomların çekirdek yapısını proton ve nötron adı verilen nükleonlar oluşturur. Manyetizma elektrik yüklü parçacıkların hareketi sonucu oluşur. Nötronlar yüksüz olarak bilinse dahi bunlara bağlı olarak da manyetizma oluşabilmektedir. Çünkü bunlar daha küçük elektrik yüklü parçacıklar içerirler. Bütün nükleonlar kendi etrafında devamlı olarak spin hareketi denilen dönüşler yaparlar. Bu spin hareketleri sayesinde nükleonlar doğal bir manyetik alan oluştururlar. Dış manyetik alanların yokluğunda bu momentler rastgele dağılmıştır. Çekirdekteki nükleonlar eğer çift sayıda ise birbirlerinin spin hareketlerini ortadan kaldıracak şekilde dizilim gösterirler. Ancak tek sayıda nükleon içeren atomlarda doğal manyetizasyon veya başka deyişle net bir manyetik dipol hareketi bulunur. MRG' de manyetik dipol hareketine sahip çekirdeklerden yararlanılır. Hidrojen atomu tek bir protondan ibaret çekirdek yapısı ile en güçlü manyetik dipol hareketine sahip olması ve insan vücudunda (özellikle su ve yağ dokusunda) çok

miktarlarda bulunduğundan dolayı (tüm atomların % 80' i) MRG' de sinyal kaynağı olarak tercih edilmektedir (şekil 1) (52).

Normalde dokularda rastgele dağılmış ve net manyetizasyonu sıfır olan H^+ çekirdeklerinin dipolleri, güçlü bir manyetik alan içine yerleştirildiğinde (B_0), dış manyetik alana paralel ve antiparalel dizilim gösterirler. Paralel dizilim daha az enerji gerektirdiği için, atomlardan biraz fazlası bu dizilimi antiparalel dizilime tercih eder ve böylelikle net manyetik vektör ana manyetik alana paralel olur. Buna longitudinal manyetizasyon denir (şekil 2) (52, 53).



Şekil 1: Pozitif yüklü protonların kendi etraflarında yaptıkları dönme hareketi sonucunda çevrelerinde oluşturdukları manyetik alan.



Şekil 2: (a) Spinlerin ortamda rastgele dizilimi, (b) B_0 manyetik alanına konulduğunda manyetik alan yönüne paralel ve antiparalel dizilimi.

Protonlar kendi etraflarındaki spin hareketine devam ederken, bir yandan da dış manyetik alanın gücü ile orantılı olarak bu manyetik vektörün aksı etrafında salınım (precession) hareketi yaparlar. Protonların güçlü manyetik alan etkisi altında yaptıkları bu salınım hareketi belli bir düzen göstermez. Bu konuma out-of-phase denir (Şekil 2a). Salınım hareketinin frekansı Larmour denklemi ile belirtilmiştir.

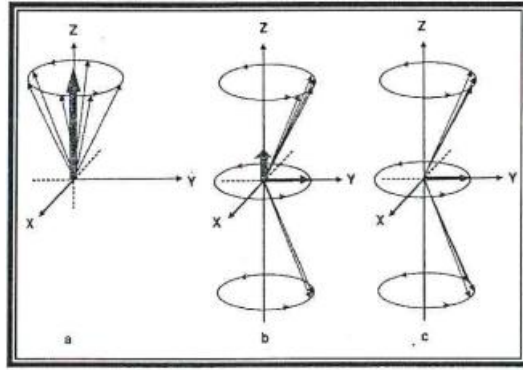
W (salınım frekansı) = g (gyromanyetik katsayı - sabite) $\times$ B_0 (manyetik alan gücü) Formülüne edilen bu değer hidrojen atomu (H^+) için 42,6 MHz / Tesla' dır (51, 54).

2.7.3 Doku Manyetizasyon Ölçümü

B_0 'a paralel ortaya çıkan net vektöryel manyetizasyon (M_0) longitudinal manyetizasyon olarak ifade edilir. Bu vektörlerin gösterdikleri longitudinal yön z aksı olarak adlandırılır. Sinyal yani görüntü oluşturmak için kullanılan vektör budur. M_0 dış manyetik alanla aynı yönde olduğu için direkt olarak ölçülemez. Bu manyetik alanının ölçülebilmesi için, yönünün değiştirilmesi gerekmektedir ve bu işlem de RF darbesi ile gerçekleştirilir. İncelenen bölgedeki hidrojen çekirdekleri ancak kendi frekanslarındaki bir RF darbe ile uyarılabilirler. Dokunun manyetizasyonu (M_0) ancak B_0 yönüne dik bir düzlemde (x - y düzlemi) ölçülebilir. Uyguladığımız RF pulsun 2 önemli etkisi vardır. İlki protona enerji transferi olması, buna bağlı olarak düşük enerji seviyesindeki bazı protonların yüksek enerji seviyesine ulaşmasıdır. İkincisi ise aynı frekansta ancak düzensiz biçimde salınım hareketi yapan protonların in-phase konumuna ulaşmasıdır.

Uyguladığımız RF darbe ile M_0 ortadan kalkar. Her iki yöndeki spinler aynı fazda olacakları için bunların x - y düzlemlerindeki izdüşümleri bir

vektör oluşturur. Bu izdüşüm vektör, transvers manyetizasyondur (M_{x-y}). Bu vektör M_0 vektörüne dik olduğu için, bunu sağlayan güç ve süredeki radyo dalgası atımına 90° RF darbe denir (Şekil 3). Bu içindeki net manyetik vektörü ana manyetik vektör ile paralel olan dokuya 90° RF darbe uygulandığında, dokunun net manyetik vektörü z ekseninden 90° saparak x-y düzleminde dönmeye başlamaktadır. Bu anda sisteme alıcı sargı (receiver coil) eklenirse belli frekansda devamlı dönmekte olan bu manyetik vektör, alıcı sargıda elektrik akımına (sinyal) neden olmaktadır. Ancak bu sinyalin amplitütü ana manyetik alanın homojen olmaması ve doku içindeki mikroskobik manyetik çevre farklılıkları nedeni ile çok hızlı bir biçimde azalmaktadır. Bu olaya serbest indüksiyon kayboluşu (free induction decay=FID) denmektedir. FID sinyali, transvers manyetizasyonun tamamlandığı sırada maksimum düzeyde iken zamanla giderek azalmaktadır (51, 52).



Şekil 3: Z ekseninde görülen longitudinal manyetizasyona dik oluşan y eksenindeki transvers manyetizasyon

2.7.4. T1, T2, T2* Relaksasyon Zamanları

Verilen RF darbe kesildiğinde longitudinal manyetizasyonun geri kazanılması ile eş zamanlı transvers manyetizasyon azalır ve yok olur. Bu

süre transvers relaksasyon zamanı olarak bilinir (54). İki tür relaksasyon vardır:

T1 relaksasyon (spin-lattice relaksasyon): Dokudaki protonlar ile aynı frekansta RF darbe gönderildiğinde, bazı protonlar gönderilen bu enerjiyi alarak dış manyetik alana antiparalel hale geçerler. Bu sürede longitudinal manyetizasyon giderek azalarak transvers manyetizasyona döner. RF darbe kesildiğinde ise yüksek enerjideki protonlar yüklenmiş oldukları enerjilerini geriye, sinyal şeklinde vererek başlangıç durumlarına geri dönerler. Transvers manyetizasyon hızla kaybolurken, longitudinal manyetizasyon yeniden kazanılır. İşte, 90° RF darbe verildikten sonra, dış manyetik alan yönündeki longitudinal manyetizasyonun, %63' ünün yeniden kazanılması için gereken süre T1 relaksasyon zamanı olarak bilinir. T1 relaksasyon zamanı ana manyetik alanın gücüne ve dokuların içyapı özelliklerine bağlı olarak değişiklik göstermektedir.

T2 relaksasyonu (spin-spin relaksasyon): 90° RF darbe verilmesinden hemen sonra transvers manyetizasyon gücü, 90° darbeden önceki longitudinal manyetizasyonun gücüne eşittir. Yanı sıra, protonların spin hareketi ana manyetik alan yönündeki gibi aynı fazda (in-phase) oluşmaktadır. RF darbenin kesilmesini takip eden zamanda, in-phase konumunda salınım yapan protonların mikroskopik manyetik çevre farklılığına bağlı olarak, bazılarının daha hızlı, bazılarının daha yavaş salınım yapmaları nedeniyle, zamanla protonlar arasındaki uyum bozulmakta (out-of-phase) ve transvers manyetizasyon ortadan kalkmaktadır. 90° RF darbe verildikten sonra maksimum düzeye ulaşan transvers manyetizasyonun %37 seviyesine inmesine kadar geçen süreye "T2 relaksasyon zamanı" denir (51, 52).

Hem mikroskobik manyetik çevre farklılıklarından hem de eksternal manyetik alan inhomojenitelerinden kaynaklanan relaksasyona $T2^*$ ($T2$ star) relaksasyon denmektedir. Gerçek $T2$ ise sadece mikroskobik manyetik çevre farklılıklarından etkilenmektedir. $T2$ star GE sekansındaki, transvers manyetizasyon azalışının süresini belirtir (52).

2.7.5. Temel Pulse Sekansları

MRG' nin $T1A$, $T2A$ ya da Proton dansite ağırlıklı olmaları, görüntülerin kontrast ve boyutsal rezolüsyonlarının belirlenmesi ve sinyal gürültü oranı (SNR) gibi özellikleri çeşitli parametreler kullanılarak elde edilir. Bu görüntü özellikleri, RF darbelerinin tekrarlanma zamanı (repetition time= TR), dokulardan gelen sinyallerin dinleme zamanı (echo time= TE), uygulanan gradyentlerin gücü ve zamanlaması gibi faktörlerin parametreleri değiştirilerek görüntü özellikleri farklılaştırılabilir. Bu değişikliklerle belirli uygulama ve zamanlama parametrelerine sahip pulse sekansları oluşturulur (55). 4 temel pulse sekansı vardır:

a. Partial Saturation /Saturation Recovery Sekans

Ard arda 90° RF darbelerin verilmesi ve FID sinyallerinin toplanması şeklinde uygulanan sekans şeklidir. TR uzun seçilirse görüntü proton ağırlıklı (saturation recovery), TR kısa seçilirse görüntü $T1A$ oluşacaktır (partial saturation) (51).

b. Spin Eko (SE) Sekans

90° RF darbe verilip kesildikten sonra longitudinal manyetizasyon yeniden oluşmaya, transvers manyetizasyon ise azalmaya başlar. Protonlar çevre inhomojenitelerine bağlı olarak dephase olur. Sonuçta protonların bir

kısmı hızlı, bir kısmı daha yavaş spin hareketi yapmaya başlarlar. Hızlı hareket edenler öne, yavaş hareket edenler arkaya düşer. Bu farklılığı gidermek için spin eko sekansta 90° RF darbeden sonra 180° ikinci bir darbe verilir (TIP nin yarısı süresinde), tüm protonlar saat kadranı yönünde ters yöne çevrilir. Sonuçta 180° pulse öncesi hızlı olmaları nedeniyle önde yer alan protonlar bu kez en arkaya düşer, arkada olan yavaş protonlar ise öne geçmiş olur. Yine TE/2 süresince vakit geçtiğinde arkadaki hızlı protonlar öndeki yavaş protonları yakalamış olur. Sonuçta protonların çoğu tekrar aynı fazda spin hareketi yapmaya başlarlar. TE süresi tamamlandığında dokunun sinyalleri ölçülür. Bu teknik ile eksternal inhomojeniteler giderilerek dokuya özgü gerçek T2 relaksasyon zamanı ölçülmüş olur. SE sekansta T1A, T2A ve proton dansite görüntü almak için TR ve TE olarak iki parametre kullanılır:

Uzun TR (2000 msn ve üzeri) / kısa TE (25 msn ve altı): TR uzun seçildiğinde dokuların longitudinal relaksasyonunun oluşması için yeterli süre verilmiş olur. Bu durumda dokuların T1 sinyalleri eşit oranda kaydedilir. TE süresi kısa seçildiğinden dokular arası sinyal farklılığını kaydedecek zaman kalmayacaktır. Elde edilen sinyal dokudaki proton miktarına bağlı olacaktır. Bu şekilde elde edilen görüntülere proton dansite imajlar denir.

Uzun TR (2000 msn ve üzeri) / uzun TE (60 msn ve üzeri): TR uzun olduğu için dokular arası T1 farklılıkları olmayacaktır. Ancak TE uzun seçildiğinden dokular arası T2 farklılıklarının oluşması için yeterli süre geçecektir ve T2A görüntüler elde edilecektir.

Kısa TR (700 msn ve altı) / kısa TE (25 msn ve altı): TR kısa seçildiği için dokular arası manyetizasyon farklı değerlerde olacaktır. Kısa TE ile T2 sinyal farklılıkları henüz oluşmadığından görüntüler T1 A olacaktır.

SE sekanslar ile mükemmel anatomik detay elde edilmektedir, ancak bu sekansın bazı dokuların fizyolojik özelliklerini tam olarak yansıtmaması ve inceleme süresinin uzun olması gibi dezavantajları vardır (51, 52, 56, 57).

c. Inversion recovery (IR) Sekanslar

Bu grupta IR, STIR, Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) sekansları bulunmakta olup konvansiyonel SE sekanstan üretilmiştir. Sekansın en başında 180° bir RF darbe uygulanır. RF darbe sonrasında ters dönen longitudinal vektör eski konumuna dönmeye başlar. Bu süreç içerisinde bir noktada "0" değerine (null point) ulaşır ki bu süre her doku komponenti için farklıdır. 90° RF darbe tam bu sıfır noktasında uygulanırsa transvers düzleme yatırılacak manyetizasyon olmayacağı için o dokudan sinyal alınamayacaktır. Bu özellik kullanılarak bazı dokulardan gelen sinyaller baskılanır. 180° pulse ile 90° pulse arası geçen süre inversion time (TI) olarak adlandırılır.

STIR sekansta TI çok kısa seçilir (180 ms) ve yağ dokularından gelen sinyal baskılanır. FLAIR sekansta ise daha uzun TI değerleri seçilerek (2400 ms) BOS ve TI relaksasyon zamanları uzun olan dokuların sinyalleri baskılanır (52, 54).

d. Gradyent Eko (GE) Sekanslar

Hızlı imaj elde etmek için geliştirilen bir tekniktir. Bir imaj sekansında en çok vakit alan parametre TR faktörüdür. SE sekansta 180° pulse ile yapılan dephasing-rephasing işlemi kısa TR ile mümkün değildir. GE tekniğinde bu sorunları çözmek spinleri dephase etmek için;

180° pulse yerine manyetik alan gradyentleri kullanılır. GE sekanslarda 180° pulse olmadığı için manyetik alanın inhomojenitesi etkisizleştirilemez. Dephase ve rephase olayı ayrı yönde yapıldığı için alan inhomojenitesi

tersine artar. Dolayısıyla GRE sekanslarda ölçülen dokunun T2 değeri değil T2 star değeridir (52).

TR kısa ise Longitudinal manyetizasyon azdır. 90° den az pulse vererek Longitudinal manyetizasyonun tamamı yok edilmeden bir kısmı korunur. Sonuçta kısa TR sonrası pulse tekrarlandığında transvers plana döndürülecek Longitudinal manyetizasyon sağlanmış olur.

İmajın özelliğini flip angle (FA) ve TE belirler. FA, x-y ekseninde oluşturulacak olan net manyetizasyonun derecesini verir. Genellikle $1-90^\circ$ arasında seçilir. Yüksek FA (45° üzeri) ve kısa TE (5 ms altı) T1 A görüntü, düşük FA (20° altı) ve uzun TE (10 ms üstü) T2A görüntüyü temsil eder. Düşük FA (20° altı) ve kısa TE görüntüler ile de Proton dansite görüntüler elde edilmesini sağlar. GE ile manyetik inhomojeniteler saptanır ve en önemli avantajı hızlı çekim tekniği olmasıdır (51, 52, 56).

2.7.6. Hızlı Görüntüleme Sekansları

Konvansiyonel SE sekanslarında tetkik süresinin uzun olması nedeniyle hareket artefaktlarının ortaya çıkması ve bu tekniğin fonksiyonel incelemelerde yetersiz kalması, hızlı ve yeni tetkiklerin geliştirilmesini gündeme getirmiştir. Hızlı MR görüntülemeye olanak sağlayan sekansları 4 ana grupta toplamak mümkündür:

a. Hızlı GE Sekanslar

Standart GE sekansların modifikasyonu ile elde edilmekte ve Steady State Coherent ve Steady State İncoherent teknikler iki ana grupta toplanmaktadır.

Steady State Coherent teknikler sinyal oluşumunda hem Longitudinal hem de transvers manyetizasyonu kullanırlar. Bunun için de steady state etkisinden faydalanılır. Kısa TR değerleri kullanıldığında dokuda transvers relaksasyon tamamlanamaz ve ortamda Longitudinal manyetizasyon ile birlikte sürekli bir halde transvers manyetizasyon da bulunur. Bu durum steady state etkisi olarak bilinir ve bu sayede T2 süresi uzun yapıların daha fazla sinyal vermesi sağlanmış olur. GE T2A görüntüler elde etmek için kullanırlar ve TR süresi genelde 50 ms civarındadır.

Steady State İncoherent teknikler görüntü oluşumunda, ardışık RF darbeleri arasında oluşan Longitudinal manyetizasyondan faydalanılır. Bu teknikte steady state gelişimi engellenerek hızlı T1A GE görüntüler elde edilir. Her RF darbesinden önce baskılayıcı (spoiling) gradyent uygulanarak rezidüel transvers manyetizasyonlar elimine edilir.

Hızlı GE sekanslarda doku kontrastı düşük seviyelerde olduğu için sekans öncesinde hazırlayıcı darbelerin eklenmesi düşünölmüştür. Bu şekilde T1 ve T2 kontrastları arttırılmış olur. T1 kontrastının arttırılması için 180° nonselektif hazırlayıcı pulse ile doku manyetizasyonu tersine çevrilir (inversiyon). İnversiyon süresi kadar sonra GE sekansı uygulanır. T2 kontrastı için ise 90/ 180/ 90° pulse kombinasyonları uygulanır (52).

b. Hızlı SE Sekans

Konvansiyonel SE'den temel farkı, 90° lik RF darbesinden sonra k- alanına birden fazla faz çizgisi doldurulmasıdır. Fast spin eko (FSE), turbo spin eko (TSE) ve rapid acquisition relaxation enhancement (RARE) adları ile tanımlanan bu teknik temelde SE sekansıdır, ancak k- alanının matematiksel analizi bakımından farklılık gösterir. Konvansiyonel SE' de her TR süresi kadar satır taranırken faz kodlama matriksi kadar da TR tekrar

edilir, böylece gerekli süre $TR \times \text{faz kodlama matriksi} \times NEX$ olarak belirlenir. Hızlı SE' de ise echo train lenght (ETL=Turbo faktör) olarak isimlendirilen bir parametre vardır ve her TR süresinde k-alanında taranan satır sayısını gösterir. Bu sayı 2-32 arasında değişir. Hızlı SE' de ETL değeri uzun tutuldukça tetkik süresi kısalır ve T2 kontrastı artar, ancak SNR, görüntü netliği ve kesit sayısı azalır. Diğer bir problem ise çok sayıda 180° pulse uygulamasından kaynaklanan artmış RE birikimi ve manyetizasyon transfer etkisidir (52).

c. Turbo IR Sekanslar

Bu sekansta bir inversiyon darbesinden sonra uygun bir T1 kadar bekledikten sonra 90° eksitasyon darbe uygulanır ve bunu 180° RF darbe serisi takip eder. Hızlı STIR tekniği elde edilmiş olur. Kas-iskelet sistemi görüntülemesinde yaygın olarak kullanılır. Uzun TE ve uzun T1 kullanıldığında ise BOS sinyali baskılanır ve FLAIR sekansı elde edilmiş olur (52).

d. Diğer Hızlı Görüntüleme Sekansları

1) Ekoplanar Görüntüleme (Echoplanar Imaging=EPI)

Klinik olarak kullanışlı, en hızlı MR görüntüleme tekniğidir. Diğer tekniklerden en önemli farkı kesit görüntüsünün tek RF darbe ile oluşturulmasıdır. Görüntüleme süresi birkaç saniye düzeyindedir. En önemli dezavantajı geometrik rezolüsyonunun ve SNR' ın düşük olmasıdır. EFE de SE ve GE teknikleri mevcuttur. SE-EPE de RF darbesinden sonra 180° pulse uygulamasının ardından, frekans kodlama gradyentinin hızlı bir biçimde açılıp kapanması ile k-alanı doldurulmakta, her gradyent eko ayrı ayrı faz eksenine şifrelenmektedir. GE-EPI ise ilk RF darbesinden sonra, gradyent kullanılarak spinlerin tekrar odaklanıp sinyal elde edilmesi temeline dayanır.

Görüntü kontrastı T2 star ağırlıklıdır. Manyetik alan inhomojenitelerine duyarlıdır. Hızlı MRG tekniği olan EPI, endojen ve ekzojen kontrast maddeler verilerek gerçekleştirilen ultra hızlı çekimlerle fonksiyonel incelemelere olanak sağlamıştır. Perfüzyon ve difüzyon çalışmaları başta olmak üzere MR floroskopi ve sine kardiyak incelemeler EPI sayesinde yapılabilmektedir (52).

2) GRASE (Gradyent ve Spin Eko)

3) Manyetizasyon Transfer (MT)

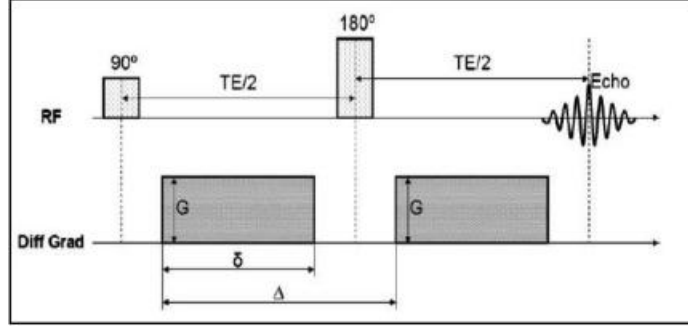
2.7.7. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme ile İlgili Genel Bilgiler

2.7.7.1. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

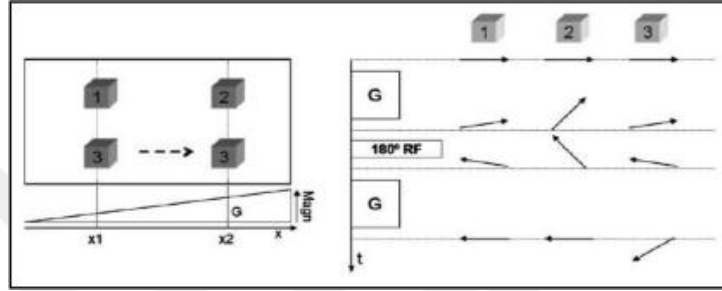
Moleküllerin üç boyutlu ortamda yaptıkları ısı bağımlı serbest devinime "Brownian hareket" denir. Oluşan bu devinim molekülün boyutuna, ortamın ısı ve yoğunluğuna bağlıdır (58). İdeal ortamda ısı kaybı olmadıkça bu hareket tetiklemesiz başlar ve her yönde birbirine eşit olacak şekilde sonsuza dek sürebilir. Bu şekilde oluşan serbest devinime "izotropik hareket" denir. Serbest su protonlarının yaptıkları bu Brownian hareketin her üç yöndeki bileşenlerinden bir ya da daha fazlasının, dokudaki birtakım anatomik ya da fizyolojik engeller nedeniyle kısıtlanmasına, diğer bir deyişle Brownian hareketin yön bağımlı değişikliklerine ise; "anizotropi" denir. Doku içindeki farklı hücre ve yapıların, farklı dizilim, zar geçirgenliği, homojenite, mikroyapı ve mikrodinamiklere sahip olması bu anizotropinin temel kaynağı olmakla birlikte, tam bir açıklaması henüz yoktur. Hücre dışı ve hücre içi sıvı dinamikleri, dokuda izlenen anizotropinin temel kaynağını

oluşturur. Beyin parankiminde fokal lezyonlar içerisindeki su protonlarının hareket yönü de bu kitlelerinin karakterizasyonu açısından faydalı olmaktadır. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme ile herhangi bir alan içerisindeki serbest su protonlarının, uygulanan difüzyon gradyenti boyunca yaptığı hareket ölçülür. Bu hareket daha makroskopik düzeyde olduğundan "görünür difüzyon" olarak da tanımlanır ve bir katsayı (ADC) ile ölçülebilir (59). Difüzyonun manyetizasyonun aktarımı (Bloch) eşitliğindeki etkisi ilk kez 1956'da Torrey tarafından elde edilen MR sinyalindeki artışa neden olan bir MR artefaktı olarak tanımlanmıştır. Oysa MR görüntüleme, uygun manyetik alan gradyentleri uygulandığında, uygulanan gradyentin yönündeki su moleküllerinin ısı bağımlı serbest hareketlerine (difüzyon) duyarlı hale gelebilir. İlk kez 1965'te Stejskal ve Tanner serbest anizotropik difüzyonun etkisini normal spin ekodan ayırmış ve bunun ayrı bir sekans olarak uygulanabileceğini göstermişlerdir (58). Bu sekansta temel olarak faz kodlama gradyenti boyunca, 180 derecelik geri çevirme pulsu öncesi ve sonrası, aynı güç ve yönde uygulanan iki büyük difüzyon gradyenti ile dokudaki serbest protonlar, gradyentlerin uygulama süreci boyunca difüzyon yapmaya zorlanır (Şekil 4).

Herhangi bir dokudaki protonlara önce 90 derece radio-frekans (RF) pulsu uygulanır ve protonlar transvers düzlemde in-faz hale geçerler. Sağ taraftaki protonlar daha yavaş, soldaki protonlar daha hızlı spin hareketi yaparlar. Tekrar 180 derece RF pulsu uygulanır ve protonlar vertikal düzlemde tekrar infaz hale geçerler (Şekil 5). Bu sırada hareketli olan moleküller önce x1 konumundayken ikinci gradyent uygulandığında x2 konumuna geçerler ve out of-faz hale gelirler. Out-of faz konumundaki protonlardan daha az sinyal alınacağından, böylece hareketli ve sabit protonlar arasında bir sinyal farklılığı oluşturulmuş olur (60).



Şekil 4: Stejskal-Tanner gradyent şeması



Şekil 5: Difüzyona duyarlı gradyentin sabit ve hareketli protonlara etkisi

Gradyent uygulaması ne kadar kısa süreli ve geniş amplitüdlü olursa sonuç o kadar iyi olur. Ancak hızlı gradyent çevrimleri eddy akımlarında artışa neden olur. Bu şekilde dokudaki serbest protonların görünür difüzyonları hakkında bir bilgi edinilebilir. Uygulanan bu gradyentlerin güç, süre ve uygulama aralıkları kullanılarak hesaplanan "b değeri", elde edilen sekansın difüzyon ağırlığını gösterirken aynı zamanda dokuda oluşan görünür difüzyon katsayısının da sayısal olarak ölçülmesine olanak tanır. b değeri difüzyon sekansında elde edilen sinyal (Denklem 1a) (60);

Denklem 1a

$$b = \gamma^2 * G^2 * \delta^2 * \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right)$$

Denklem 1b

$$|S_i| = S_0 * e^{-b_i * ADC}$$

şeklinde ölçülebilir. Burada y giromanyetik oranı, δ uygulanan difüzyon gradyentinin süresini, G uygulanan difüzyon gradyentinin gücü, A ise iki gradyent arasındaki süredir. Denklem 1a' da tanımlandığı gibi, difüzyon gradyentinin gücü ve süresi b değeri şeklinde tanımlanabilir. Elde edilen b değeri direkt uygulanan difüzyon gradyentinin gücü ve süresi ile doğru orantılı olduğundan, bize görüntünün difüzyon ağırlığını gösterir. Bu denklemden (1a) de anlaşılabileceği gibi, daha yüksek manyetik alan gücü (y) ve daha güçlü gradyente (G) sahip sistemlerde daha fazla difüzyon ağırlığı elde edilebilir. Başka bir deyişle daha yüksek manyetik alan gücüne sahip sistemlerde daha kaliteli görüntüler ve daha fazla difüzyon bilgisi elde edilebilir. Protonların serbest Brownian hareketi sonucu oluşan faz kayması denklem 1b'de de tanımlandığı gibi sinyal kaybına neden olur. Sonuçta, difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde, difüzyona uğrayan serbest protonlar intravoksel faz değişikliği yaparak tersinir sinyal kaybına yol açarken, serbest difüzyonun herhangi bir nedenle (enfarkt, kitle, parankimal hastalık vs.) kısıtlandığı voksel içinde bu faz değişikliği olmayacağından ya da daha az olacağından zemine göre göreceli bir sinyal artışı izlenir. Ancak süregelen klinik MR uygulamaları sonrası, bu tekniğin dokunun tüm difüzyon özelliklerini göstermede yetersiz kaldığı ortaya konulmuştur.

Difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde hızlı difüzyon gösteren protonlar T2 sinyalindeki kayıp nedeniyle düşük sinyalli (koyu), yavaş difüzyon gösteren ya da hareketsiz protonlar ise T2 sinyalinde fazla değişiklik olmaması nedeniyle yüksek sinyallidir. Difüzyon ölçümünde uygulanan gradyent

şiddeti (b değeri) arttıkça hareketli protonlardaki faz dağılımı ve dolayısıyla sinyal kaybı artar (61).

Difüzyon ağırlıklı görüntülerde (DAG), dokuların dizilimine bağlı olarak difüzyon değişik yönlerde farklı olarak; örneğin superior-inferior doğrultuda yapılan incelemede, ölçüm eksenine paralel seyreden lifler boyunca difüzyon hızlıdır (düşük sinyal). Ölçüm eksenine dik seyreden lifler boyunca ise difüzyon yavaştır (yüksek sinyal). Doku dizilimine bağlı difüzyon hızındaki farklılıklar (difüzyonel anizotropi) doku striktürü ile ilgili bilgi vermesi açısından yararlıdır; ancak dikkatli yorumlanmazsa hatalı tanılara yol açabilir. DAG' de kontrastı oluşturan difüzyonun yönü, büyüklüğü ve T2 sinyalidir.

DAG' de, kısıtlanmış (yavaş) difüzyon yüksek sinyal, hızlı difüzyon ise düşük sinyal olarak izlenir. Ancak DAG' de, kontrastı oluşturan difüzyon sinyalinin yanı sıra T2 sinyalidir. Yani T2 hiperintens lezyonlar, kısıtlanmış difüzyon olmasa bile DAG' de yüksek sinyalli görünür ve kısıtlanmış difüzyonu taklit eder. Buna 'T2 parlaması'(T2 shine- through) denir (61, 62).

2.7.7.2. Difüzyon Ağırlıklı İnceleme

Difüzyon katsayısı "D" moleküllerin fiziksel özelliklerine ve ısıya bağlıdır. Su gibi küçük moleküllerde yüksek iken, protein gibi büyük moleküllerde difüzyon katsayısı düşüktür. İn vivo olarak difüzyon katsayısının ölçümü biyolojik dokularda birçok faktör tarafından etkilenmektedir. Kapiller perfüzyon, ısı, dokudaki manyetik duyarlılık ve hareket gerçek difüzyonu etkilemekte, o nedenle difüzyon katsayısı yerine, yalnızca Brownian hareketi gösteren görünen difüzyon katsayısı (apparent diffusion coefficients = ADC) terimi kullanılmaktadır (63).

Yüksek b değeri (500-1200 s/mm²), uzun TE gerektirir, sinyal gürültü oranı da daha düşük olur. 5-50 s/mm² gibi düşük b değerleri kullanıldığında sekansın difüzyon ağırlığı az olmakta, ancak sinyal gürültü oranı artmaktadır. Difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde en çok kullanılan spin eko (SE), single-shot (SS), eko-planar görüntüleme (EPI) sekansıdır. EPI sekansı ile optimum kantitatif değerlendirmeyi engelleyen dokudaki büyük fizyolojik hareketlilikler durdurulabilmektedir, çünkü görüntü için gerekli ekolar tek bir RF pulsu ile ve çok kısa bir sürede elde edilir. Ayrıca EPI sekansı, uzun TR süresi nedeniyle saf T2 ağırlıklı görüntü oluşumunu da sağlamaktadır (58-69). Paralel görüntülemenin kullanıma girmesiyle sekansın sinyal-gürültü oranı artmıştır (66). Son zamanlarda solunum tetiklemeli yapılan difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde, sinyal-gürültü oranı ve uzaysal rezolüsyon daha yüksektir (58-63, 68-70). Gd-DTPA öncesi ve sonrası yapılan difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde, sinyal-gürültü ve kontrast-gürültü oranlarında belirgin farklılık saptanmamıştır (69).

2.7.7.3. ADC

Biyolojik dokularda difüzyon katsayısı yerine görünüşteki difüzyon katsayısı (ADC) terimi kullanılır; çünkü in vivo ortamda ölçülen sinyal kaybı in vitro ortamdan farklı olarak yalnızca su difüzyonuna değil, damar içi akım, beyin-omurilik sıvısı (BOS) akımı ve kardiyak pulsasyonlar gibi faktörlere bağlıdır.

Ekoplanar difüzyon MR ya da "izotropik difüzyon" görüntüleme için kullanılan farklı yöntemlerden biri de, "trace 50-400-800-ADC" veya kısaca "trace difüzyon" protokolüdür. Trace difüzyon genellikle TR=5700 ve TE=139 msn olarak uygulanıp, 22 saniyede difüzyon görüntülerini ortaya

çıkarmaktadır. Trace difüzyonun esası x, y, z eksenlerindeki üç gradyentin izdüşümlerinin çarpımlarının küp köküdür. Her voksel için difüzyon vektörünün izdüşümü; x, y, z yönlerinde ölçülen sinyal intensiteleri çarpımının küp kökü alınarak hesaplanır. Böylece elde edilen trace DAG' de yöne bağlı sinyal değişikliği ortadan kalkmıştır. Bu görüntülerde kontrastı oluşturan difüzyonun büyüklüğü ve T2 sinyalidir. B değeri arttıkça difüzyon ağırlığı artar, T2' ye bağımlılık azalır (71). Trace difüzyon tekniğinde yüksek kalitede otomatik ADC haritaları bulunmaktadır (72, 73).

T2 parlaması sorununu önlemek için DAG' deki T2 etkisini ortadan kaldırmak gerekir. Her voksel için T2 etkisini ortadan kaldıran matematiksel hesaplamalar yapılır ve ADC haritası elde edilir. ADC haritası sinyalini oluşturan yalnızca difüzyon büyüklüğüdür; bu harita difüzyon yönü ve T2 etkisinden bağımsızdır. ADC haritası, ölçülen difüzyon büyüklüğünün mutlak değerini gösterir; yani kısıtlanmış difüzyon=düşük ADC değeri=düşük sinyal; hızlı difüzyon=yüksek ADC değeri=yüksek sinyal olarak izlenir (74).

Ekoplanar difüzyon MR da matematiksel ADC değerleri, otomatik olarak oluşturulan ADC haritaları üzerinden ölçülmektedir. ADC haritaları üzerinde, öncelikle istenilen bölge veya bölgelerde ROI (region of interest) ölçümleri alınır. ROI istenildiği kadar geniş olabilir ve dairesel, oval, üçgen şekillerinde uygulanabilir. ADC haritası üzerinden ROI değerlerinin hesaplanması oldukça güvenilir bir yöntemdir. Örneğin bir ortalama ROI değeri 84,35 olarak ölçülmüşse, ADC değeri 0.84 olarak ifade edilip, $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ile çarpılır.

Sonuç olarak ADC değeri ölçümleriyle birlikte difüzyon MR bir fonksiyonel görüntüleme yöntemi olarak tanı ve ayırıcı tanıda önemli katkılar sağlayabilmektedir. Kontrast madde kullanımına gerek olmaması,

uygulamanın kolay olup görüntülerin saniyeler içinde alınması belli başlı avantajlarıdır. Özellikle "trace difüzyon" protokolü yüksek kalitede difüzyon görüntüleriyle birlikte ADC haritasını 22 saniye gibi kısa bir sürede vermektedir.

Bir dokudaki su moleküllerinin hareketi kısıtlandıkça ADC değerleri azalır. Sıvılardaki ADC değerleri arasındaki fark, sıvının içeriğindeki protonların hareket yeteneklerine bağlı olarak farklılıklar göstermektedir. Solid dokularda ADC değerleri arasındaki fark, ekstraselüler ve intraselüler alanlar arasındaki su protonlarının dengesinden ve doku sitolojisinden kaynaklanmaktadır. Tümörlerdeki ADC değerleri, tümör morfolojisi, nükleus-sitoplazma oranı, viskozite ve selüleriteden etkilenmektedir (75, 76) .

DAG ve ADC ölçümleri beyinde genellikle fokal lezyonların saptanması ve karakterizasyonu ve serebrovasküler olay (SVO) tanısı amacıyla kullanılmaktadır.

III. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda, Kasım 2009 – Nisan 2015 tarihleri arasında ensefalit ön tanısı ile başvurmuş ve standart sekansları içeren beyin MR çekimi uygulanmış hastaların, aynı ünite, hastalara ait görüntülerin depolanmasını ve tekrar değerlendirilebilmesini sağlayan, "Picture archiving and communication system-PACS" (Enlil Eroğlu PACS, Eskişehir) sistemi üzerinden MR görüntülerinin tekrar değerlendirilmesi ile yapılmıştır.

Ensefalit tanısına hastanemiz enfeksiyon hastalıkları kliniği tarafından, hastaların kan ve BOS laboratuvar analizleri, kültür sonuçları, klinik ve görüntüleme bulguları birlikte değerlendirilerek ulaşılmıştır. Standart beyin MR sekanslarına uyulmayıp ADC ve FLAIR seri görüntüleri eksik hastalar ve uygun teknikle elde edilmemiş görüntülere sahip olgular araştırma dışı bırakılmıştır.

Çalışmada Kasım 2009 – Nisan 2015 tarihleri arasında ensefalit tanısı almış, yaşları 0-85 arasında değişen ve yaş ortalaması 37 olan 15'i erkek (%88,2), 2'si kadın (%11,8) cinsiyette 17 hasta değerlendirilmiştir.

Hastaların MR incelemesi, 1,5 Tesla MRG cihazında (Philips Intera Pulsar, Philips Medical Systems, Hollanda) yapılmıştır. Tüm hastalarda supin pozisyonda, beyin koili kullanılarak, rutin MRG protokolü ile inceleme gerçekleştirilmiştir. Rutin beyin MRG protokolü çerçevesinde, hastalardan sagittal planda T1 ağırlıklı Spin Echo (sagittal T1A SE), aksiyel planda T2 ağırlıklı Turbo Spin Echo (Aksiyel T2A TSE), aksiyel planda T2 ağırlıklı FLAIR (aksiyel T2A FLAIR), diffüzyon ağırlıklı görüntü (DAG) sekanslar ile görüntü alınmıştır. Sekanslardaki field of view (FOV), time echo (TE), time repetetion (TR) ve matriks değerleri gibi parametreler aşağıdaki tabloda sunulmuştur (Tablo I).

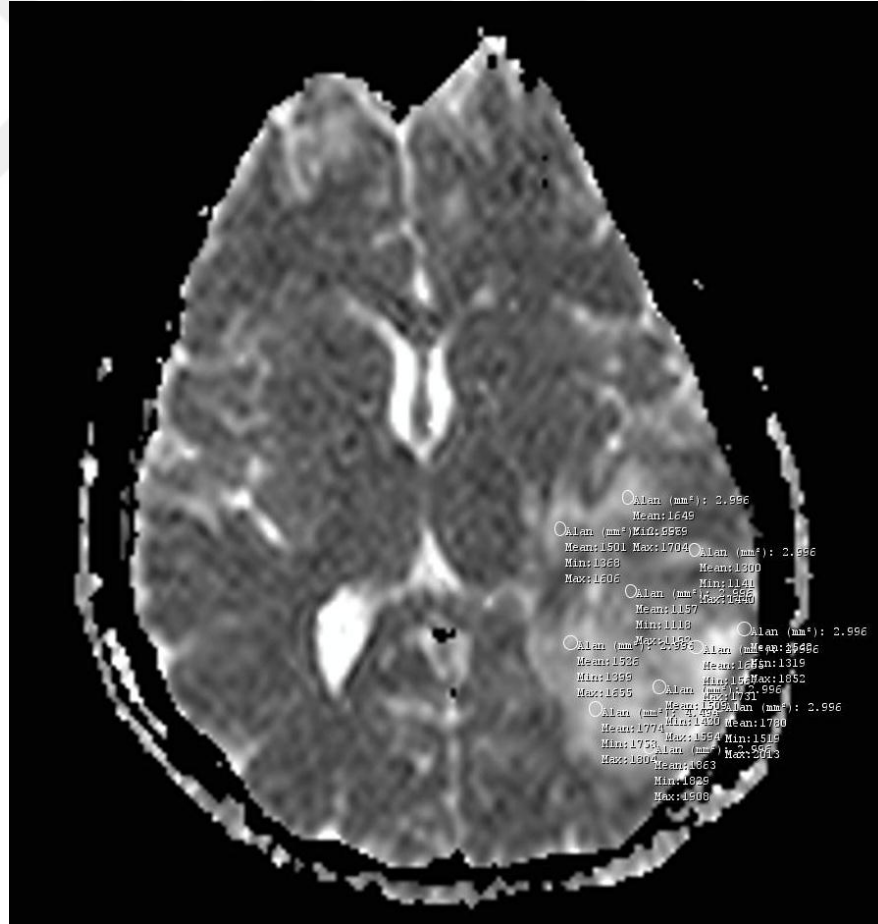
Tablo I: Rutin beyin MR sekansları ve parametreleri.

Sekanslar	FOV "cm"	Matriks	TE "ms"	TR "ms"	Kesit kalınlığı "mm"
T1A SE sagittal	25	256x400	15	400	5
T2A TSE aksiyel	25	256x400	100	5230	5
T2A FLAIR aksiyel	25	256x400	90	8000	5
Diffüzyon	25	256x400	100	4990	5

Hastaların isim, yaş, cinsiyet gibi demografik verileri kaydedildi.

Hastanemize başvuran ensefalit tanısı almış hastaların MR görüntüleri retrospektif olarak tekrar değerlendirildi. Rutin beyin MR çekim protokolünde olan, MR ünitesinin otomatik olarak oluşturduğu ADC harita görüntüleri, gerçek diffüzyon kısıtlamasını anlamak ve diffüzyon kısıtlama

miktarını hesaplamak amacıyla kullanıldı. Ölçüm, sinyal değişikliği olan alanlara, beyaz ve gri cevher ayrımı yapılmaksızın homojen bir şekilde, yaklaşık 1 cm²'lik alana 2-3 mm²'lik Region of Interest (ROI) denk gelecek şekilde koyularak yapıldı (Şekil 6). Beyin parankim tutulum alan yaygınlığı ile orantılı olarak her bir hastada ortalama 3-50 adet sayı arasında değişen ROI kullanıldı. ADC değerleri, ADCx10⁻³mm²/s cinsinden değerler verilmesi amacıyla çıkan her bir sinyal yoğunluğu 1000'e bölünerek not edildi. Her bir ROI değeri toplanarak aritmetik ortalaması hesaplandı. Aritmetik ortalamadan çıkan sonuçlar not edildi. Bu değerler ile; hastanın geliş süresi, parankim tutulum yaygınlığı, derin beyin yapıları tutulumu ve klinik bulguları arasındaki ilişkiye bakılmıştır.



Şekil 6: ADC haritası üzerinde yaptığımız ölçümün örneği.

Hastaların semptom başlangıcından itibaren beyin MR çekimine dek olan süre göz önüne alınarak hastalar gruplandırılmıştır. Bu süre 0-2 gün arasında olanlar Grup I, 3-7 gün arasında olanlar Grup II, 8 ve üzeri olanlar Grup III olarak sınıflandırıldı (77). Grup I'de 5, grup II ve III'de ise 6'şar hastabulundu.

Tutulan beyin parankim alanı yaygınlığını hesaplamak için Renard ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada tanımladıkları topografik analiz puanlama skoru kullanılmıştır(Şekil 7).

Bu skorlamada, beyinin farklı yapılarını analiz etmek amacıyla her hemisfer için 25 puan olmak üzere toplam 50 puanlık radyolojik skorlamageliştirilmiştir. Her puan, genellikle HSE'ye maruz kalan alanları dikkate alarak bir beyin alanına karşılık gelmektedir. HSE genellikle temporal ve frontal lobları tutar, bu nedenle, göreceli olarak bu loblara daha çok puan atfedilmiş. Her bir hemisferde aksiyal kesitlerde, temporal lob için 9 puan, frontal lob için 9 puan, pariyetal lob için 3 puan, oksipital lob için 2 puan ve derin gri madde yapıları için 2 puan atfedilmiştir.

Temporal lob için tariflenen alanlar: aksiyel kesitte pontin düzeyde, temporal polün inferior alanı (1 puan). Aksiyel kesitte mezensefalonun en üst kesimi düzeyinde, mezial temporal bölgenin anterior kesimi (1 puan), mezial temporal bölgenin posterior kesimi (1 puan), unkus ve limen insula arasındaki alan (1 puan), lateral temporal lobun anterior kesimi (1 puan), lateral temporal lobun posterior kesimi (1 puan). Aksiyel kesitte subtalamik düzeyde, limbik alan (1 puan). Aksiyel kesitte insular düzeyde, lateral temporal lobun anterior kesimi (1 puan), lateral temporal lobun posterior kesimi (1 puan).

Frontal lob için tariflenen alanlar: aksiyel kesitte mezensefalonun en üst kesimi ve orbitofrontal korteks düzeyinde, girus rektusun posterior alanı (1

puan), girus rektusun anterior alanı (1 puan), orbitofrontal alanın posterior kesimi (1 puan), orbitofrontal alanın anterior kesimi (1 puan). Aksiyel kesitte korpus kallozumun anterior kesimi düzeyinde, anterior singulat alan (1 puan), polus frontalis (1 puan), lateral frontal alan inferior kesimi (1 puan) ve insula (1 puan). Aksiyel kesitte lateral ventriküllerin en üst kesiminin süperioru düzeyinde, lateral ve mezial frontal alan üst kesimi (1 puan).

Pariyetal lob için tariflenen alanlar: prekuneus ve posterior singulat alanın en alt kesimi (1 puan), lateral pariyetal alan (1 puan) ve mezial pariyetal alan (1 puan).

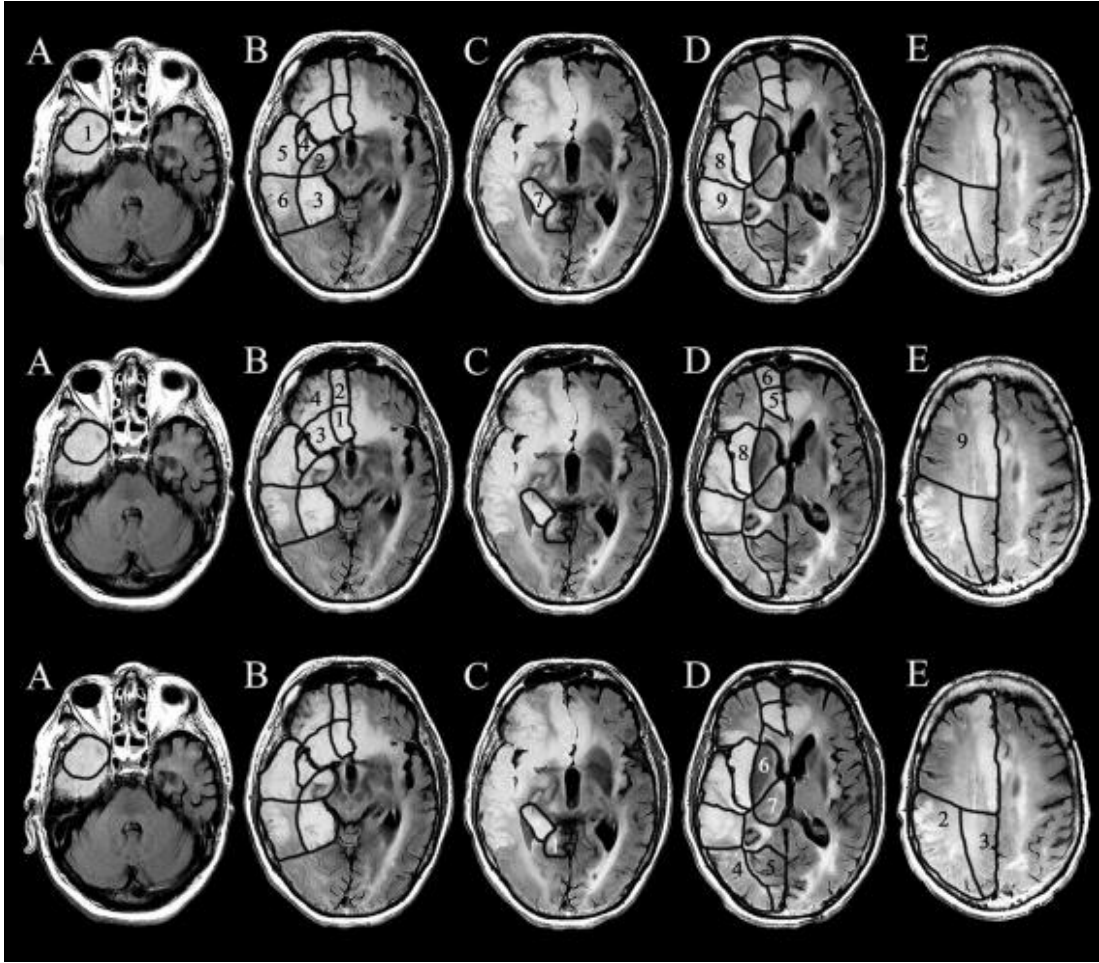
Oksipital lob için tariflenen alanlar: lateral oksipital alan (1 puan), mezial oksipital alan (1 puan).

Derin gri madde için tariflenen alanlar: lentiform ve kaudat nükleus (1 puan), talamus (1 puan).

Şekil 7: FLAIR seri görüntüde topografik analiz skorlama. İlk sıra temporal lob için skorlamayı göstermektedir (1-9). İkinci sıra frontal lob için skorlamayı göstermektedir (1-9). Üçüncü sıra ise pariyetal lob (1-3), oksipital lob (4 ve 5) ve derin gri madde (6ve 7) skorlamasını göstermektedir.

Hemorajik değişimler gösteren lezyon kesimi düzeyine, ADC değerleri hesaplanırken ROI koyulmamış dikkatlice kapsamdan çıkartılmıştır.

Beyin derin yapı tutulumları ayrı olarak not edilmiştir.



Hastanın kliniklerinin değerlendirilmesinde bilinç durumu baz alınmıştır. Bilinç durumunda değişikliği olmayan hastaların kliniği "iyi" olarak, bilinç durumunda değişiklik olan hastaların kliniği ise "orta-kötü" şeklinde sınıflandırılmıştır.

Hastaların takip MR görüntüleri de değerlendirilmiş olup ADC değerleri not edilmiştir. Dört hastanın takip MR görüntüleri sistemimizde mevcut değildir.

Elde edilen verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler, Kruskal Wallis testi, Iman-Conover çoklu karşılaştırma testi, Man Whitney U testi, Ki-kare testi, Fisher Exact testi ve Spearman's Rho korelasyon testi kullanıldı. İstatiksel analizler SPSS 18 programında yapılmış olup $p<0.05$ düzeyi anlamlı kabul edilmiştir.



IV. BULGULAR

Çalışma dahilinde 17 hastaya ait, takip çekimleri de dahil olmak üzere 39 beyin MR görüntüsü yeniden incelenmiştir. Yaşları 0-85 arasında değişen ve yaş ortalaması 37,4 olan 15 erkek ve 2 kadın cinsiyette 17 hasta beyin MR görüntüleri değerlendirilmiştir (Tablo II).

Tablo II: Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Hasta sayısı (Yüzde)	Yaş ortalaması ±Standart sapma(SS)
Erkek	15 (88,2)	42 ± 57,98
Kadın	2 (11,8)	36,53 (21,91)
Toplam	17	37,17 (25,17)

Hastaların 11'inde temporal lob ağırlıklı tutulum var olması ve klinik ve BOS bulgularının da desteklemesi nedeniyle bu hastalar ilk planda HSV ensefaliti lehine değerlendirilmiştir. Bir hastada BOS'da Moraxelle Speciet, bir hastada da gram negatif bakteri üremesi oldu. Diğer 4 hasta ise, beyinin spesifik alanı dışında sinyal değişikliği olan, klinik, radyolojik ve BOS bulgularına göre ensefalit düşünülen hastalardan oluşmaktadır.

Klinik açıdan bakıldığında; 17 hastadan 8'inin klinik durumu iyi sınıfında iken, geriye kalan 9 hastanın da klinik durumu orta-kötü sınıfında yer almıştır.

Hastaların semptom başlangıcından itibaren geçen süre baz alındığında hastalar 3 grupta sınıflandı. 0-2 gün içinde MR'ı çekilen hastalar Grup I, 3-7 gün içinde MR'ı çekilen hastalar Grup II, 8 ve üzeri gün içinde MR'ı çekilen hastalar Grup III olarak sınıflandırıldı (Tablo III).

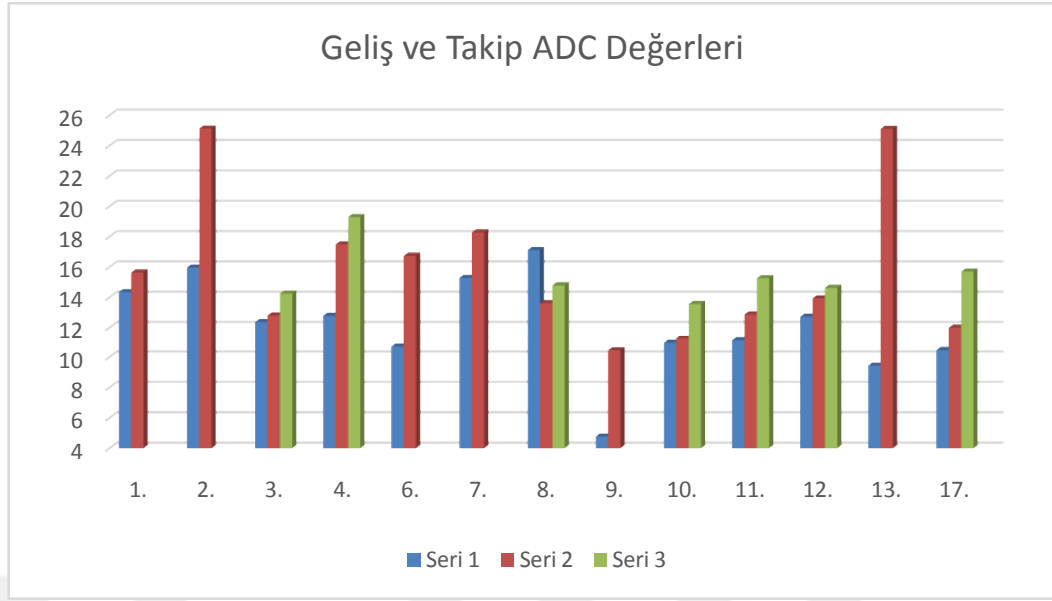
Tablo III: Gruplara düşen hastaların temsili numaraları ve gruplardaki hasta sayıları

	Hasta numaraları	Toplam
Grup I	4., 6., 10., 15., 16. hastalar	5
Grup II	3., 5., 7., 9., 13., 17. hastalar	6
Grup III	1., 2., 8., 11., 12., 14. hastalar	6

Tablo IV: Hastaların geliş süreleri, geliş ADC ölçüm değerleri ve tutulan alanın ADC seride ölçülen topografik analiz skoru (tutulan alan yaygınlığı)

Hastalar	Başvuru süresi(grup)	Geliş ADC değeri	Tutulan alan yaygınlığı
1.Hasta	8. gün (3)	1,435	6
2.Hasta	11. gün (3)	1,597	2
3.Hasta	7. gün (2)	1,236	13
4.Hasta	2. gün (1)	1,279	5
5.Hasta	4. gün (2)	1,040	21
6.Hasta	1. gün (1)	1,069	8
7.Hasta	3. gün (2)	1,529	1
8.Hasta	22. gün (3)	1,711	1
9.Hasta	4. gün (2)	0,477	15
10.Hasta	1. gün (1)	1,094	14
11.Hasta	15. gün (3)	1,111	15
12.Hasta	9. gün (3)	1,272	3
13.Hasta	5. gün (2)	0,944	16
14.Hasta	56. gün (3)	1,580	11
15.Hasta	1. gün (1)	0,408	7
16.Hasta	2. gün (1)	1,093	10
17.Hasta	3. gün (2)	1,046	6

Hastaların 17'sinden 13'ünün farklı zaman aralıklarında takip MR görüntüleri mevcuttu. Takip MR görüntüleri üzerinde ADC değerleri ölçüldü ve hesaplandı (Şekil 8).



Şekil 8: Hastaların ilk geliş ve takip ADC değerleri (yatay sıradakiler hasta numaralarını göstermektedir.).

Hastaların geliş süreleri ile ilk ADC değerleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; her bir hastanın çıkan ADC değerleri toplanıp ortalaması alındıktan sonra ortalama ADC değerleri gruplara göre toplanıp aritmetik ortalaması ve standart sapma değeri hesaplandı. Grup I'de bu değer $0,988 \pm 0,335$ olarak, Grup II'de $1,045 \pm 0,347$ olarak, Grup III'te $1,451 \pm 0,225$ olarak hesaplandı. Bu ADC değerleri ile hastaların geliş süreleri (gruplar) arasındaki ilişki Kruskal Wallis testi ile analiz edildiğinde, aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$). Gruplar arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı çıkmasından dolayı yapılan post hoc (Iman-Conover çoklu karşılaştırma testi) test ile grupların kendi aralarındaki ilişkiye bakıldığında; grup 1-2 ($p=1.000$) arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmazken, grup 2-3 ($p=0.042$) arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Grup 1-3 arasında da ADC değerlerinde sayısal olarak belirgin fark olmasına rağmen hasta sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır ($p=0.085$)(Tablo V).

Tablo V: Grupların ortalama ADC değerleri ile ilişkisi ve grupların topografik analiz skoru ile ilişkisi.

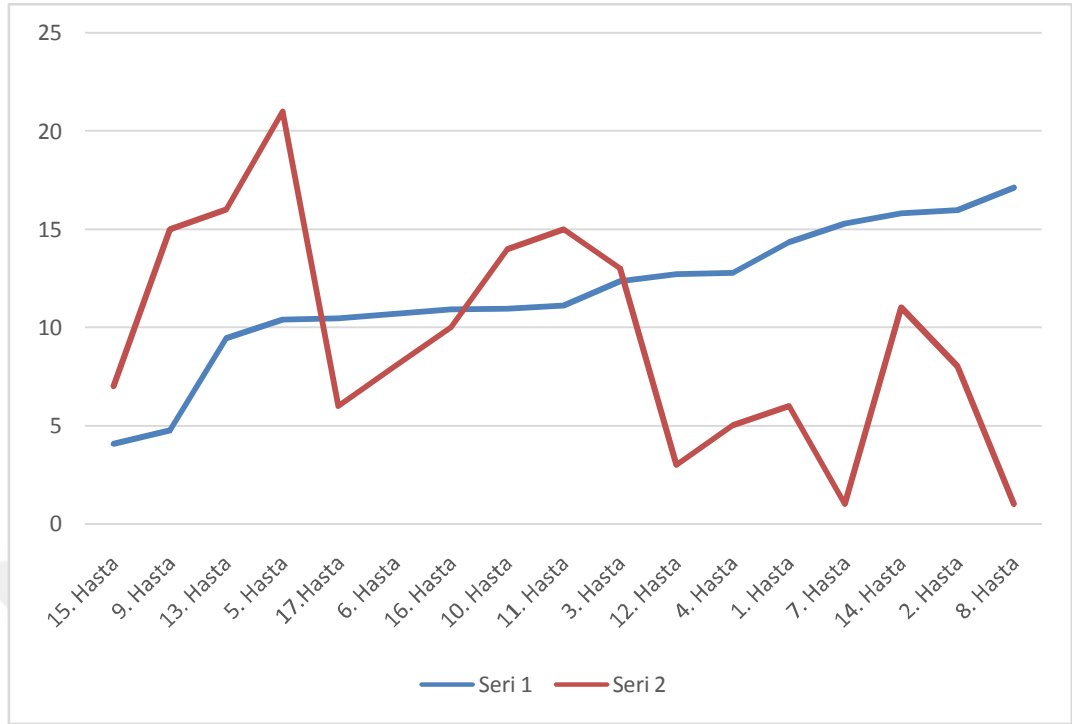
	Grup I	Grup II	Grup III	P değeri
Ortalama ADC değeri $\pm$ SS	0,988 $\pm$ 0,335	1,045 $\pm$ 0,347	1,451 $\pm$ 0,225	0.025
Ortalama topografik analiz değeri $\pm$ SS	9,83 $\pm$ 3,42	11,4 $\pm$ 7,26	7,3 $\pm$ 5,16	0.421

Hastaların geliş süreleri ile beyin parankim tutulum yaygınlığı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; topografik analiz ile çıkan sonuçlar tek tek not edildi, ve gruplara göre toplanıp ortalaması hesaplandı. Grup I’de topografik analiz sonucunda çıkan toplam puan ortalaması ve standart sapma değeri 9,83 $\pm$ 3,35 olarak, Grup II’de topografik analiz sonucunda çıkan toplam puan ortalaması ve standart sapma değeri 11,4 $\pm$ 7,26 olarak, Grup III’te topografik analiz sonucunda çıkan toplam puan ortalaması ve standart sapma değeri 7,3 $\pm$ 5,16 olarak hesaplanmış olup Man Whitney U testi kullanılarak yapılan analizde, istatiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo V).

Hastaların ilk geliş ADC değerleri ile tutulan beyin parankim alan genişliği arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; aralarındaki ilişki Spearman’s Rho korelasyon testi kullanılarak analiz edildi. Aralarında orta düzeyde negatif yönlü korelasyon bulunmuştur ($p<0.05$, $r= - 0.545$) (Tablo VI)(şekil 9).

Tablo VI: Hastaların ortalama ADC değerleri ve ortalama topografik analiz skoru arasındaki ilişki.

	Ortalama ADC değeri	Ortalama topografik analiz puanı
1. Hasta	1,435	6
2. Hasta	1,597	8
3. Hasta	1,236	13
4. Hasta	1,279	5
5. Hasta	1,040	21
6. Hasta	1,069	8
7. Hasta	1,529	1
8. Hasta	1,711	1
9. Hasta	0,477	15
10. Hasta	1,094	14
11. Hasta	1,111	15
12. Hasta	1,272	3
13. Hasta	0,944	16
14. Hasta	1,580	11
15. Hasta	0,408	7
16. Hasta	1,093	10
17. Hasta	1,046	6
P değeri	0.024	



Şekil 9: Geliş ortalama ADC değerleri ile topografik analiz skoru grafiği (hastalar ortalama ADC değerlerine göre sıralanmıştır.).

Hastaların geliş süreleri ile derin tutulum arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; Grup I'de 5 hastadan 3'ünde, Grup II'de 6 hastadan 1'inde, Grup III'te 6 hastadan 2 sinde derin tutulum lehine sinyal değişikliği izlenmiş olup gruplar arasındaki istatistiksel analiz ki-kare testi kullanılarak yapılmıştır. Aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo VII).

Tablo VII: Grupların, beyin derin gri madde tutulum sayıları ve yüzdeleri.

	Grup I		Grup II		Grup III		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Derin Tutulum								
Var	3	50	1	16,6	2	33,3	6	100
Yok	2	18,1	5	45,4	4	36,3	11	100
Toplam	5	29,4	6	35,2	6	35,2	17	100

Hastaların klinikleri ile derin tutulumları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; kliniği iyi olan 8 hastadan hiçbirinde derin tutulum izlenmezken, klinik durumu orta-kötü olan 9 hastadan 6'sında derin tutulum mevcuttur. Fisher exact test kullanılarak yapılan analizde, aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo VIII).

Tablo VIII: Klinik durum ile derin gri madde tutulumu arasındaki ilişki.

	n	Klinik		P değeri
		İyi n %	Orta-kötü n %	
Derin Tutulum				
Var	6	0 0	6 100	< 0.01 (0.009)
Yok	11	8 72,7	3 27,3	

Hastaların ortalama geliş ADC değerleri ile klinik durumları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; klinik durumu iyi olan 8 hastanın ortalama ADC

değeri ve standart sapma değeri $1,243 \pm 0,231$ olarak, klinik durumu orta-kötü olan 9 hastanın ortalama ADC değeri ve standart sapma değeri $1,108 \pm 0,445$ olarak hesaplandı. Kruskal Wallis testi kullanılarak yapılan analizde aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (Tablo IX).

Tablo IX: Klinik durum ile ortalama ADC değerleri arasındaki ilişki.

	n	Ortalama geliş ADC değerleri $\pm$ SS	P değeri
Klinik			
iyi	8	$1,243 \pm 0,231$	0.700
orta-kötü	9	$1,108 \pm 0,445$	

Hastaların ADC serideki beyin parankim alanının tutulum yaygınlığı ile klinik arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; kliniği iyi olan 8 hastanın ortalama topografik analiz puanı ve standart sapma değeri $9,37 \pm 6,69$ olarak, kliniği orta-kötü olan 9 hastanın ortalama topografik analiz puanı ve standart sapma değeri $9,44 \pm 4,97$ olarak hesaplandı. Aralarındaki ilişki Kruskal Wallis testi ile analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo X).

Tablo X: Hastaların ortalama topografik analiz puan skoru ile klinik durum arasındaki ilişki

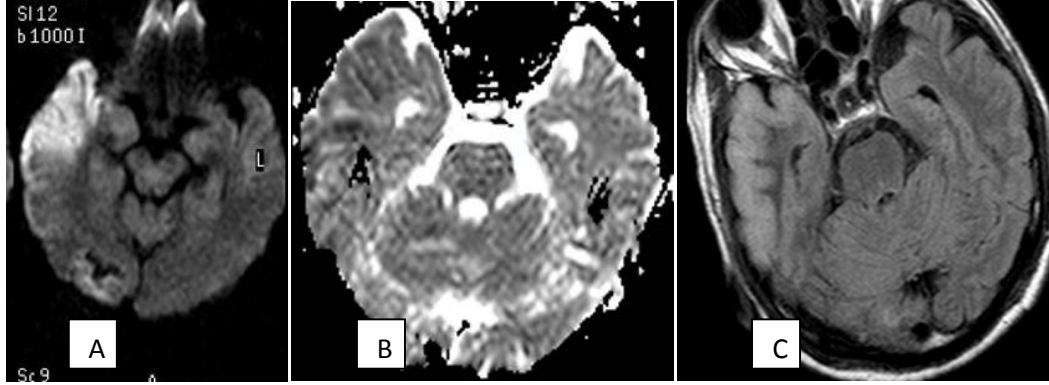
	n	Ortalama topografik analiz puanı	P değeri
Klinik			
iyi	8	9,37 ± 6,69	0.772
orta-kötü	9	9,44 ± 4,97	

Hastaların DAG ve FLAİR serilerine topografik analiz ile skorlama yapıldığında lezyon yaygınlığı açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir (talamus tutulumunda FLAİR A serinin üstünlüğü nedeniyle bazı hastalarda 1 fark oluşmuştur) (Tablo XI). Ancak lezyonların netliği açısından, zamana göre, DAG ve FLAİR serilerde farklı izlenmekteydi. Grup I'de 1 hastanın FLAİR sekansı bulunmadığından bu hasta değerlendirme dışı bırakılmıştır. Grup I'de geri kalan 4 hastadan 1'inde DAG, 1'inde FLAİR seride sinyal değişikliği daha net gözükürken diğer kalan 2 hastada DAG ve FLAİR seride lezyon aynı netlikte izlenmekteydi. Grup II'de 6 hastadan 2'sinde DAG seride, kalan 4 hastada FLAİR seride lezyon netliği daha fazlaydı. Grup III'te 6 hastanın hepsinde de FLAİR seride lezyon daha net gözükmekteydi. Bu sonuçlara göre, erken dönemde sitotoksik ödem nedeniyle olduğu düşünülen DAG'ın yer yer üstünlüğü varken, geç döneme doğru yerini vazojenik ödeme bıraktığından FLAİR serinin belirgin üstünlüğü söz konusudur. Bulgular literatür ile paraleldir.

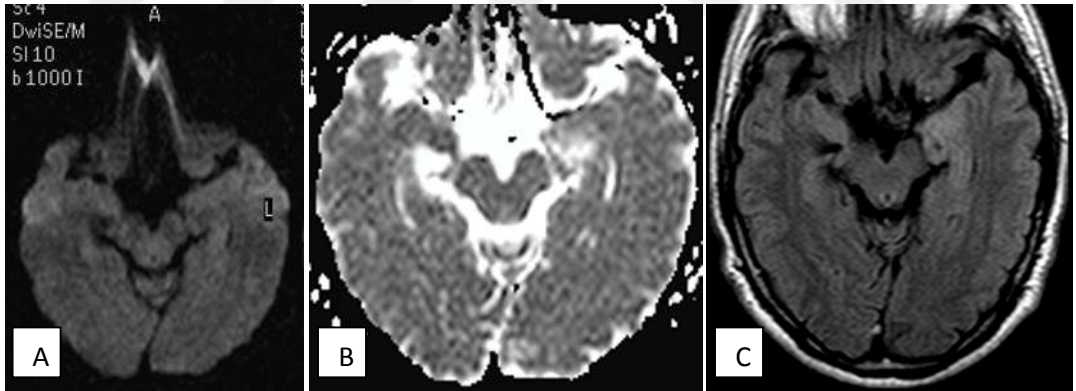
Tablo XI: Hastaların geliş süresini ve derin gri madde tutulum durumunu gösteren bulgularla beraber, FLAİR A seride ve DAG'ta topografik analiz puanı.

Hasta numarası	Geliş süresi	Derin gri madde tutulum varlığı	FLAİR skor (=ipsi + kontralateral)	DAG skor (=ipsi + kontralateral)
1. Hasta	8	-	6/50 (=6+0)	6/50 (=6+0)
2. Hasta	11	+	8/50 (=8+0)	8/50 (=8+0)
3. Hasta	7	-	13/50 (=13+0)	13/50 (=13+0)
4. Hasta	2	+	6/50 (=5+1)	5/50 (=4+1)
5. Hasta	4	-	21/50 (=14+7)	21/50 (=14+7)
6. Hasta	1	-	8/50 (=4+4)	8/50 (=4+4)
7. Hasta	3	-	1/50 (=1+0)	1/50 (=1+0)
8. Hasta	22	-	1/50 (=1+0)	1/50 (=1+0)
9. Hasta	4	+	17/50 (=11+6)	15/50 (=10+5)
10. Hasta	1	+	15/50 (=8+7)	14/50 (=7+7)
11. Hasta	15	-	15/50 (=13+2)	15/50 (=13+2)
12. Hasta	9	-	3/50 (=2+1)	3/50 (=2+1)
13. Hasta	5	-	16/50 (=15+1)	16/50 (=15+1)
14. Hasta	56	+	12/50 (=12+0)	11/50 (=11+0)
15. Hasta	1	+	-	7/50 (=7+0)
16. Hasta	2	-	10/50 (=10+0)	10/50 (=10+0)
17. Hasta	3	-	5/50 (=5+0)	6/50 (=6+0)

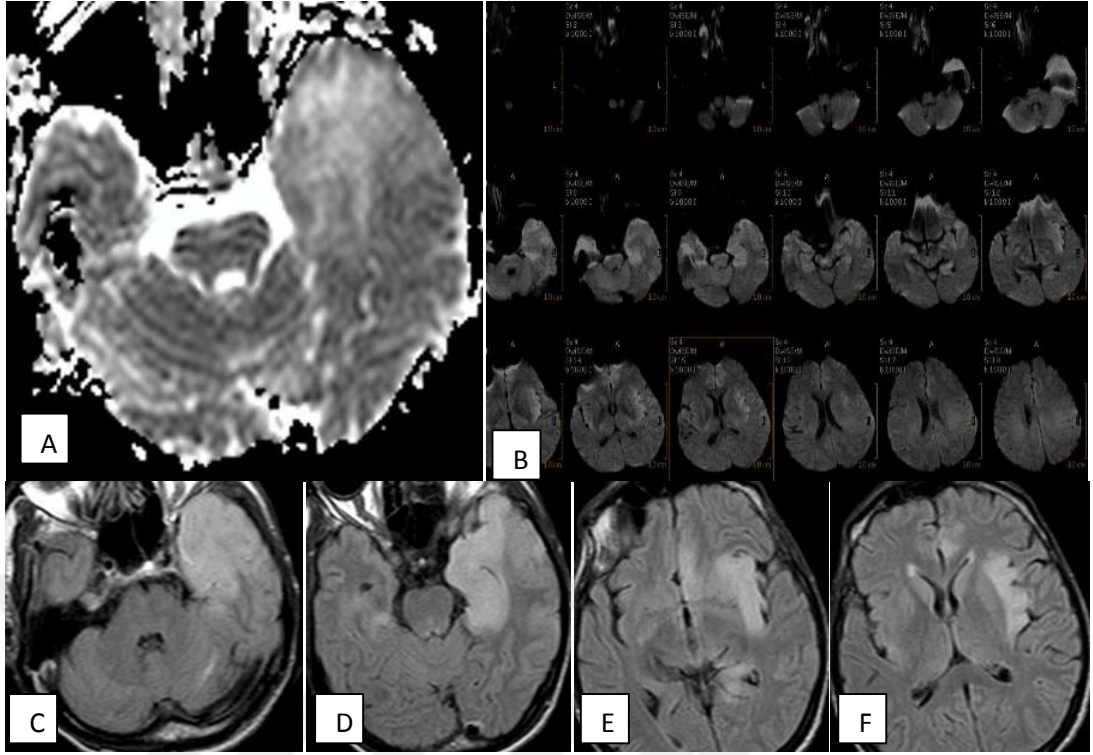
V. OLGU ÖRNEKLERİ



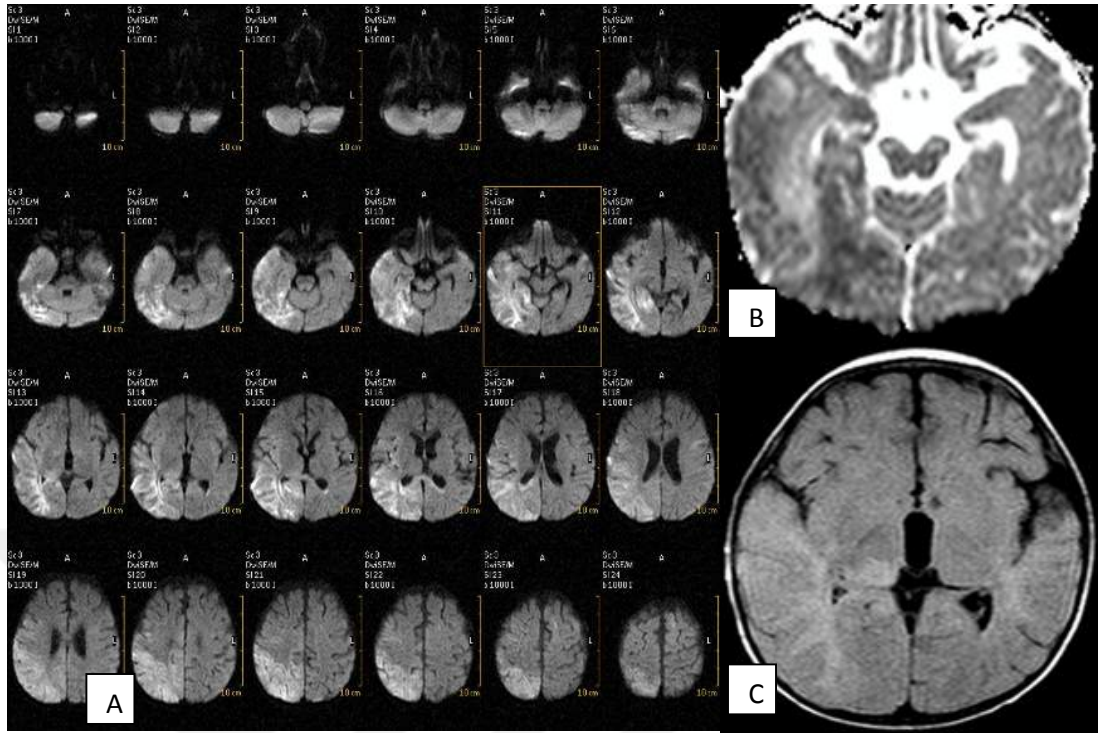
Şekil 10: 57 yaşında erkek hasta, semptom başlangıcından 7 gün sonra MR çekilmiş. A'daki görüntü DAG'a, B'deki görüntü ADC haritasına, C'deki görüntü FLAIR A aksiyel seriye aittir. Sağ temporal lobda diffüzyon kısıtlanması gösteren alan, FLAIR A seride kortikal sinyal artışı ve ekspansiyon olarak izleniyor.



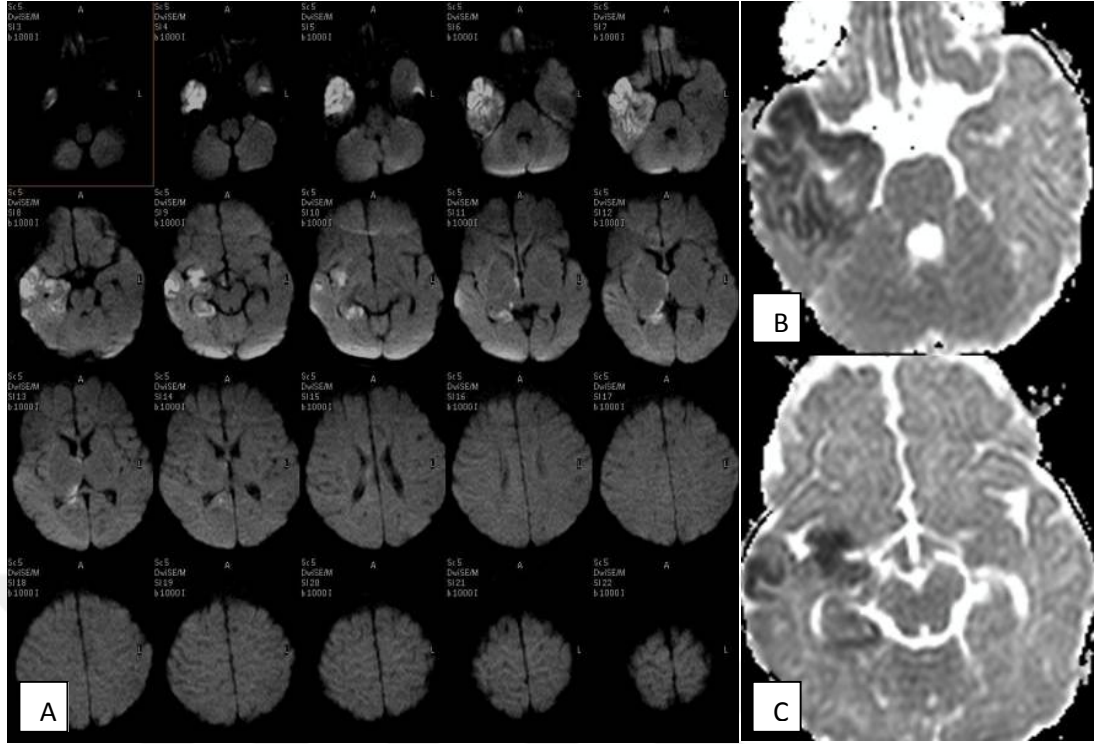
Şekil 11: 55 yaşında erkek hasta, semptom başlangıcından 22 gün sonra MR çekilmiş. A'daki görüntü DAG'a, B'deki görüntü ADC haritasına, C'deki görüntü FLAIR A aksiyel seriye aittir. Sol mezial temporal alan anterior kesimde FLAIR A seride hiperintens izlenen, DAG seride belirgin sinyal değişikliğinin izlenmediği sinyal kaydı gözükmemektedir (vazojenik ödem baskınlığına sekonder).



Şekil 12: 53 yaşında erkek hasta, semptom başlangıcından 15 gün sonra MR çekilmiş. A'daki görüntü ADC haritasına, B'deki görüntüDAG'a, C-F'deki görüntüler FLAİR A aksiyel seriye aittir. Sol temporal lobdan insular korteks ve sol frontal lob parasagital alana dek uzanan sinyal kaydı izlenmektedir. ADC haritasında, DAG'ta ve FLAİR A serilerde hiperintens olarak izlenmekte ancak FLAİR A serideki görüntü barizliği daha fazladır.



Şekil 13: 3 yaşında erkek hasta, semptom başlangıcından 5 gün sonra MR çekilmiş. A'daki görüntü DAG'a, B'deki görüntü ADC haritasına, C'deki görüntü FLAİR A aksiyel seriye aittir. Sağ frontoparietotemporookipital lobu tutan, kortikosubkortikal ve derin beyaz cevher alanı ilgilendiren, diffüzyon kısıtlanması ile uyumlu ADC haritasında hipointens-DAG'ta hiperintens sinyal değişiklikleri izlenmektedir. Bu alanlarda FLAİR A seride de hafif hiperintensite gözükmemektedir. DAG'ın lezyonu göstermesindeki üstünlüğü hastanın erken sürede MR çekimine bağlıdır (sitotoksik ödem baskınlığına sekonder).



Şekil 14: 1 yaşında kadın hasta, semptom başlangıcından 1 gün sonra MR çekilmiş. A'daki görüntü DAG'a, B ve C'deki görüntü ADC haritasına aittir. Sağ temporal lob bazaldan başlayarak süperiorda subinsular alana uzanan, sağda limbik alanı ve talamus medialini de ilgilendiren diffüzyon kısıtlanması ile uyumlu sinyal değişiklikleri izlenmektedir. DAG'ın bu denli bariz olması hastanın birinci gün MR çekimiyle ilişkilendirilebilir.

VI. TARTIŞMA

Ensefalit, her yaşta oluşabilecek ve yaşamı tehdit edici inflamatuvar bir beyin hastalığıdır ve en sık virüsler olmak üzere, çeşitli ajanlar bu hastalığa sebep olur (1-3). Herpes simpleks ensefaliti (HSE), dünya çapında görülen, sporadik akut ensefalitin en sık rastlanılan nedenidir. HSV tip 1, yetişkinlerde görülen herpetik ensefalitin yaklaşık %95'inden sorumludur (4). Histopatolojik olarak herpes enfeksiyonu ödem, nekroz, hemoraji ve ensefalomalazi ile bağlantılı fulminan nekrotizan meningoensefalittir (78, 79). Tedavi edilmeyen HSE'in ölüm oranı %70'lere ulaşır, ancak intravenöz (İV) asiklovir kullanımı 6 aylık mortalite ve morbidite oranını anlamlı ölçüde azaltır (4).

Ensefalit yönetiminde görüntüleme yönteminin rolü, şu ana kadar teşhisin doğrulanması ve komplikasyonların takibi ile sınırlı kalmıştır. Görüntüleme paternleri, lezyon yerleşimini, ödem tipini ve genişliğini gösterir ve sıklıkla altta yatan enfeksiyon türünü bulmaya yardımcı olur; ancak klinik ve laboratuvar analizleri kesin enfektif ajanların belirlenmesi açısından gereklidir (6).

MRG, ensefalitin teşhisinde hassas bir teknik olarak geniş çapta kabul görmekte olup, enfeksiyonun neden olduğu erken değişimlerin saptanmasında da oldukça faydalıdır. Rutin uygulamada kullanılan geleneksel MR sekansları, viral ensefalit ile ilgili anormal bölgelerin tanımlanması için söz konusu olan T1A, T2A ve FLAIR sekanslarını kapsar. HSE lezyonları T1A görüntülerde hipointens, T2A ve FLAIR görüntülerde hiperintens sinyal özelliğinde izlenir (12).

FLAIR A sekansın, ensefalitik lezyonları tetkik etmede T2A spin-eko sekanslarından daha hassas özellikte olduğu rapor edilmektedir (7, 8). FLAIR

sekans, dokudaki ekstrasellüler su artışlarına karşı hassastır ki bu da tipik olarak vazojenik ödem ya da gliozisi ifade etmektedir (80, 81).

Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), beyin ve omurga dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda gittikçe artan bir şekilde kullanılmaktadır (9). Söz konusu görüntüleme, özellikle de çok erken serebral iskemi tanısı koymak için beyin de dahil çeşitli hastalıklarda gittikçe artan şekilde kullanılmaktadır; ancak, son zamanlarda, bunun enfeksiyonlar gibi diğer durumlardaki rolü araştırılmaktadır (10, 11). Viral ensefalit ile ilgili artan DAG hassasiyeti, sınırlı sayıda hastaların dahil edildiği birkaç çalışmada ortaya konmuştur (12, 13).

DAG'ta MR görüntüsü, viral invazyonun ardından oluşan patolojik değişimler ile bağlantılı olabilir. Akut evrede, patolojik açıdan konjesyon, perivasküler hücre infiltrasyonu "perivascular cuffing" ve trombüs formasyonları söz konusudur (82). Bu değişimlerin, diffüzyon kısıtlanması ve düşük ADC'ye yol açan sitotoksik ödemden sorumlu olması mümkündür (2). DAG'ta ensefalitik lezyonlarda görülen artan sinyale ilişkin olası mekanizma, birincil olarak etkilenmiş gri madde nöronlarındaki sitotoksik ödemin varlığıdır (83, 84). Geç akut ve erken subakut evrelerde, vaskülitin ve perivasküler hücre infiltrasyonunun bileşenleri azalır, böylece diffüzyon kısıtlanma oranı azalır ve ADC artmaya başlar (13). Bu evre aynı zamanda T2A görüntülemesinde görülebilir hale gelen lezyonu açıklayan vazojenik ödemin eşlik ettiği bir süreçtir. Kronik evrede, nekroz ve demyelinizasyon başlar, ve bu durum da daha yüksek ADC değerleri ile birlikte T2A görüntülemesindeki hiperintensiteden sorumlu tutulabilir (12).

Sitotoksik ödem iskemi, travma, toksik metabolik hastalıklar, demyelinizasyon ve ensefalit gibi hücrelere hasar veren çeşitli süreçlere eşlik edebilir (85).

DAG'ta sinyal yoğunluğu, su diffüzyon gücünden ve incelenmekte olan dokunun özgün T2 özelliklerinden etkilenir, dolayısıyla ensefalitte lezyonların hiperintens görünümü bu faktörlerin kombinasyonundan kaynaklanabilir (86). Etkilenen dokunun özgün T2 sinyal karakteristikleri "shine through effect" şeklinde ifade bulmuştur, ki bu da DAG'ta hiperintensitesinin değerlendirilmesinde dikkate alınması gereken bir durumdur (87). Anormal difüzyonun görece katkısı ile özgün T2 özelliklerini, tek başına DAG görüntülerinde belirlemek zordur. T2 "shine through" etkisinin ortadan kaldırılabilceği bir yöntemde, T2 sinyalinin karakteristiğini değil, sadece suyun diffüzyon özelliklerini yansıtan bir ADC haritası oluşturmaktır (87, 88). ADC, su moleküllerinin diffüzyon gücünün derecesini ifade eder (89, 90).

Kiroglu ve ark. 10 erkek ve 8 kadından oluşan toplam 18 hastada ensefalitik lezyonların evresini belirlemede DAG ve konvansiyonel MR sekanslarını değerlendirdikleri çalışmalarında, semptom başlangıcından MR çekilinceye dek olan süreye göre 3 gruba ayrılan hastalar, 1-5 güngrup I, 3-8 güngrup II, 20-35 günise grup III olarak belirlenmiştir. Konvansiyonel MR ve DAG'dalezyonların kalitatif analizine göre grup I'de (n=11) lezyonu göstermede DAG, konvansiyonel MR görüntülerine göre daha üstün, grup II'de (n=4) lezyonu göstermede DAG ve konvansiyonel MR görüntüleri eşit, grup III'te (n=3) ise lezyonu göstermede konvansiyonel MR sekansları DAG'a göre üstün bulunmuştur. Yapılan ADC ölçüm analizinde, grup I'de tutlan bölgede ortalama ADC değeri $0,46 \pm 0,16$, grup II'detutulan bölgede ortalama ADC değeri $0,67 \pm 0,14$, grup III'detutlan bölgede ortalama ADC değeri $1,41 \pm 0,21$ olarak ölçülmüş. İstatiksel olarak grup I ve grup II'de ADC değerleri anlamlı derecede düşük, grup III'te ADC değeri anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. Gruplar ile geliş süreleri arasında da yüksek düzeyde

pozitif yönlü korelasyon bulunmuştur (12). Bizim çalışmamızda geç dönemde lezyonu göstermede FLAIR A seri üstünlüğü bu çalışma ile benzerdir, ancak erken dönemdeki DAG üstünlüğü bariz değildir. ADC değerlerine bakıldığında erken dönemdeki ADC değerleri bu çalışmaya göre yüksek çıkmış (0,988-1,045), geç dönemdeki ölçümler ile benzer çıkmıştır. Çalışmamızda, akut dönemde, bu çalışmada olduğu kadar diffüzyon kısıtlanmasına sekonder düşük ADC değerleri izlenmemekle birlikte geç dönemde vazojenik ödeme sekonder yüksek ADC değerleri benzer bulunmuştur.

Prakash ve ark. nörolojik semptomları belirgin hale geldikten sonraki 3-7 haftada görüntüleri alınan ensefalitli 2 hastada, T2A görüntülemenin DAG'tan üstün olduğunu raporlamışlar (13). Bizim çalışmamızda T2A serilere bakılmamış, FLAIR A seriler incelenmiştir. Ancak yapılan araştırmalarda, FLAIR ve T2A serilerin benzer sinyal özellikleri gösterdiği, FLAIR A serinin üstün olduğu belirtilmektedir (6). Bu nedenle DAG görüntüler, FLAIR A seri ile kıyaslandığında, bu çalışma ile benzer şekilde, geç dönemde FLAIRA ve T2A serinin DAG'tan üstün olduğuna dair sonuç benzer çıkmıştır.

Tsuchiya ve ark. ensefalitli bazı hastaların akut dönemde aşırı derecede vazojenik ödem sergilediği ve FLAIR görüntülemenin bu hastalarda DAG'tan üstün ya da DAG'a eşit olduğunu bildirmişler (2).Bizim çalışmamızda da bazı hastalarımızda bu çalışma ile benzer şekilde vazojenik ödem üstünlüğü söz konusudur.Akut dönemde (ilk 7 gün) 11 hastadan 5 hastada belirgin FLAIR seri üstünlüğü-vazojenik ödem baskınlığı izlenmiştir. 2 hastada da azımsanmayacak derecede vazojenik ödem ile uyumlu sinyal değişiklikleri vardı.

Sawlani ve ark.yapmış oldukları çalışmada, DAG ve ADC'nin, nekrotizan HSE ve non-nekrotizan Japon ensefaliti (JE) ayrımındaki rolünü değerlendirmek ve ADC değerlerinin hastalığın süresiyle ilişkilendirmeyi amaçlamışlardır. Kırk beş ensefalitli hastanın dahil edildiği araştırmada 38 olguda JE, 7 olguda HSE bulunuyordu. Hastalar klinik başlangıcından MR çekilinceye dek olan süreye göre 5 gruba ayrılmıştır (grup I 1-5 gün, grup II 6-10, grup III 11-15, grup IV 16-30, grup V 31-100). Çalışmaya göre; akut HSE hastalarda DAG'ta lezyon barizliği T2A görüntülere göre anlamlı derecede daha iyi, FLAIR serilere göre istatistiksel olarak anlamlı değil ama nispeten daha iyi göstermiş. Kronik gruptaki hastalarda ise T2A ve FLAIR serideki ensefalitik lezyon barizliği DAG seriden anlamlı derecede daha iyi çıkmış. FLAIR serinin akut ve subakut evrelerde lezyonu göstermede, T2A görüntüden daha iyi olduğu görülmüş. Akut JE'de ise DAG'taki lezyon barizliği FLAIR ve T2A seridekinden anlamlı derecede daha düşük olduğu görülmüş. Akut evredeki HSE lezyonlarında diffüzyon kısıtlaması gözlenmiş (1-10 gün, ortalama ADC değeri=0,491). On gün sonra gözlenen ortalama ADC değerinde anlamlı artış olmuş ($p<0,05$, ortalama ADC=1,152). Akut JE lezyonlarında ortalama ADC değeri HSE lezyonlarındaki kadar düşük değil ve ADC değerinde artışının ancak 4 hafta sonra gerçekleştiği bulunmuş. Sonuçlara göre akut dönemde ve geç dönemde ADC değerlerine bakarak JE ve HSE ayrımı yapılabileceğini ileri sürmüşler (6). Bu çalışmadaki ADC değerleri de Kiroglu ve ark.'nın çalışmasıyla benzer izlenmekte ve bizim çalışmamızdaki geç dönem ADC değerleri ile uyushmaktadır. Erken dönemde, bizim çalışmamızda, ADC değerleri, belirgin diffüzyon kısıtlaması ile uyumlu düşük çıkmamıştır.

Chung ve ark.'nın olgu sunumunda HSE şüphesi olan hastanın değerlendirilmesinde diffüzyon MR çektilmesini ve HSE'nin tipik MR

bulgularına acil hekiminin aşına olmasını savunmuşlardır. Böylece hastanın mortalite ve morbiditesini önemli derecede etkileyecek olan tedavi başlama süresini en aza indirebilmeyi ileri sürmüşlerdir (5).

Sener RN.çalışmasında, ensefalit hastalarında DAG ve ADC serilerde vazojenik ve sitotoksik ödem olmak üzere 2 belirgin desen olduğunu belirtmiş ve bu ödem desenlerinin prognoz üzerine etkisini araştırmıştır. Çalışmaya akut enfarkt hastalarında ölçülen ADC değerleri ve tümör hastalarında peritümoral alandan ölçülen ADC değerlerini dahil edip kaydetmiş. Ensefalit hastalarında sitotoksik ödem olan hastaların ADC değerlerinin akut enfarkt hastaları ile, vazojenik ödem olan hastaların ADC değerleri ise peritümoral ADC değerleri ile benzerlik gösterdiklerini bulmuş. Çalışmaya dahil edilen 5 hastanın 2'sinde vazojenik ve sitotoksik ödem beraber, 1'inde sitotoksik ödem ve diğer 2'sinde vazojenik ödem ile uyumlu ADC değerleri bulunmuştur. Sitotoksik ödem ile uyumlu ADC değerleri olan hastaların klinik durumları ağır iken, vazojenik ödem ile uyumlu ADC değerleri olan 2 hasta hızlı tedavi sonrası iyileşme göstermişlerdir. HSE'de sitotoksik ödemin, hastanın prognozunuyla belirgin şekilde ilişkili olduğunu ileri sürmektedir (91). Sitotoksik ödem baskınlığı olan hastanın ADC değerlerinin de belirgin düşük olmasını bekleriz, bizim çalışmamızda ADC değerleri belirgin sitotoksik ödem ile uyumlu olacak şekilde çok düşük olan 2 hasta mevcuttu ve bu hastaların klinik durumları orta-kötü idi. Ancak klinik durumu orta-kötü olan diğer hastaların ADC değerleri bu çalışmadaki ile uyumlu olacak şekilde düşük değildi.

Renard ve ark. neonatal olmayan HSE bulunan 11 hastanın semptomların başlangıcından sonra 60 gün içerisinde çekilen, farklı beyin yapılarının tutulumunu DAG ve FLAIR serilerde analiz etmeyi amaçladıkları çalışmalarında hastaların 9 tanesi ilk 2 hafta içerisinde diğer 2

hastaya 56. günde MR çekilmiş. Gereç ve yöntem bölümünde ayrıntılı olarak bahsedilen topografik analiz puanlama sistemi ile yapılan skorlamada 11 hastadan 4'ünde DAG skoru FLAIR seriden fazla çıkmış ve bu hastaların geliş süresine bakıldığında 8 gün içinde MR çekilmiş hastalardan oluşmaktadır. On bir hastadan 3'ünde puan olarak FLAIR seri, DAG'tan daha fazla çıkmış ve bu hastaların geliş sürelerine bakıldığında 11 gün ve üzerinden oluşmaktadır. On bir hastadan kalan diğer 4 hastada ise puan olarak FLAIR seri ve DAG eşit çıkmış ve bu hastaların geliş sürelerine bakıldığında 2-12 gün arasında değişmektedir. İki hafta içinde MR çekilen hastalarda DAG ve FLAIR seri puanı sırasıyla 146 ve 132 çıkmış. MR'ın geç çekildiği 2 hastada ise FLAIR seri ve DAG puanı sırasıyla 38 ve 15 çıkmış. Çalışmada HSE hastalarının tümünde MR sinyal değişikliklerinin zamana bağlı olarak benzer bir şekilde ilerlediğini öngören bir varsayım da araştırılmıştır. Hastalarda HSE lezyonlarının dağılımına bakmış ve HSE lezyonu ilerlemesine anatomik patern önermeye çalışılmıştır. FLAIR seride ve DAG 'ta skorlar sırasıyla $<8/50$ ve $<9/50$ olduğunda tutulumun kesinlikle tek taraflı olduğunu bulmuşlar. İlişkili kontralateral tutulum, FLAIR skoru $>8/50$ ve DAG skoru $>9/50$ olan tüm hastalarda görülmüştür. Erken MR çekilen hastalardan DAG ve FLAIR seri skoru eşit olanlarda, lezyonlar DAG'ta FLAIR seriden daha net görülmüştür. Diğer beyin bölgelerinin aksine erken dönem de dahil olmak üzere talamus tutulumunu göstermede FLAIR seri DAG'tan üstün bulunmuştur ve 6 talamus tutulumu olan hastadan yalnızca 1 tanesinde DAG'ta sinyal değişikliği izlenmiştir (92). Bizim çalışmamızda da hastaların HSE lezyonları topografik analiz ile hesaplandı. FLAIR ve DAG serilerde lezyon yaygınlığı açısından belirgin puan farkı izlenmedi. Ancak, geç dönemde lezyon netiliği açısından belirgin FLAIR üstünlüğü vardı. Çalışmamızda 17 hastadan 6'sında beyin derin gri

madde yapılarında tutulum izlenmiş olup, grup ayrımı olmaksızın tutulumu göstermede FLAIR serinin DAG'a belirgin üstünlüğü mevcuttu, ve sonuçlarımız bu çalışma ile benzerdir. Bu çalışmada bilateral tutulum için tek hemisfer "cut off" puan değeri FLAIR seri için >8/50, DAG için >9/50 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise bilateral tutulumu olan bir hastanın tek hemisfer puanı 2 diğer hemisfer puanı 1 olarak not edilmiş olup bu çalışmada söylenen bilateralite "cut off" puanı ile uyuşmamaktadır.

Çalışmamızın limitasyonları; hasta sayısının az olması veretrospektif çalışma olması nedeniyle ensefalit tanısının klinik, laboratuvar, BOS ve radyolojik bulgularına dayanılarak konmasıdır. Ayrıca, bu bulguların tam olarak desteklemediği bir grup hastada tanı medikal tedaviye pozitif yanıt vermesi ile konulabilmektedir. Bu nedenle etkenin beyin hasarı oluşturma mekanizması ile yaptığımız ölçümler karşılaştırmalı olarak değerlendirilememiştir. Ülkemiz koşullarında PCR analizi gibi ileri mikrobiyolojik değerlendirmeler her merkezde mümkün olmamaktadır.

Burada bahsi geçen çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda; hastaların geliş ADC değerleri ile tutulan alan yaygınlığı arasında ters bir ilişki olduğu bulunmuştur. Ayrıca beyin derin gri madde tutulumunun, klinik durumu anlamlı şekilde kötüleştirdiği kanısına varılmıştır.

VII. SONUÇ

Akut ensefalit, serebral korteksin enflamasyonu ile karakterizedir, çoğunlukla viraldir (14). Nörolojik belirtilerle başvuran bir hastanın diğer klinik bulgular ile de beraber değerlendirildikten sonra intrakranial patoloji ekartasyonu açısından radyolojik görüntülemeye başvurmak gerekmektedir. MRG'nın beyin parankimini göstermede diğer radyolojik modalitelere göre bariz üstünlüğü mevcuttur. Bizim çalışmamızda da, istatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da DAG'ın erken safhadaki ensefalitik lezyonu göstermede, konvansiyonel sekanslara göre üstün olduğu görülmüştür. Konvansiyonel MR sekansları ensefalitin erken safhasında tutulumugöstermede yetersiz kalabilmektedir. Erken tanı ve tedavinin mortalite ve morbidite üzerindeki etkisinin bu denli fazla olduğu bir hastalığın tanısının en erken şekilde konulması ve tedavisinin başlanması gerekmektedir. Diffüzyon ağırlıklı MR görüntüleri ensefalitin erken tanısında oldukça etkilidir ve çekim süresi son jenerasyon beyin BT çekim süresinden çok fazla değildir. Ensefalit şüphesi bulunan olgularda ilk yaklaşımda görüntüleme modalitelerine DAG'ın da eklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

VIII. ÖZET

Amaç: Çalışmamızda, ensefalit hastalarında lezyonu göstermede diffüzyon görüntülemenin etkinliğini, ADC değerleri ile klinik tablonun başlangıç süresi, hastanın kliniği ve lezyon yaygınlığı arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçladık.

Gereç-yöntem: Kasım 2009-Nisan 2015 tarihleri arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Bölümü'nde ensefalit ön tanısı ile standart protokolde beyin manyetik rezonans (MR) tetkiki yapılan ve ensefalit lehine lezyon saptanan, yaşları 0-85 yaşları arasında değişen, 15 erkek ve 2 kadın hasta olmak üzere toplam 17 hasta çalışmaya dahil edildi. İnceleme 1,5 Tesla Philips Intera Pulsar (Philips Intera Pulsar, Philips Medical Systems, Hollanda) MR cihazı ile yapıldı.

Hastaların semptomları başlangıcından itibaren beyin MR çekimine dek olan süre göz önüne alınarak hastalar gruplandırıldı. Bu süre 0-2 gün arasında olanlar Grup I, 3-7 gün arasında olanlar Grup II, 8 ve üzeri olanlar Grup III olarak sınıflandırıldı. Grup I 5 hasta, grup II ve III 6 hastadan oluşmaktaydı.

Her hastanın ensefalit lezyonundan ADC haritasında ölçümler yapıldı ve kaydedildi. Ayrıca, hastaların topografik analiz skorlama ile lezyon yaygınlığı hesaplandı ve sonuçların hem birbiriyle hem de hastanın derin gri cevher tutulumu, kliniği ve geliş süresi ile aralarındaki ilişkiye bakıldı.

Bulgular: Klinik, beyin omurilik sıvısı (BOS) bulguları ve radyolojik olarak ensefalit tanısı alan ve süreye göre gruplandırılan hastaların ADC ölçümlerinde; Grup I ortalama ADC değeri $0,988 \pm 0,335 \text{ mm}^2/\text{sn}$, grup II ortalama ADC değeri $1,045 \pm 0,347 \text{ mm}^2/\text{sn}$, grup III ortalama ADC değeri $1,451 \pm 0,225 \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak bulundu.

ADC değerlerinin geliş süresiyle arasındaki ilişki ve hastaların klinikleri ile derin gri cevher tutulumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hastaların ilk geliş ADC değerleri ile lezyonun tutulum yaygınlığı arasında orta düzeyde negatif yönlü korelasyon bulundu.

Hastaların geliş süreleri ile lezyonun yaygınlığı arasındaki ilişkiye bakıldığında, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Hastaların geliş süresi ve ADC değerleri ile derin gri cevher tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Hastaların geliş ADC değerleri ve ADC serideki beyin parankim tutulum yaygınlıkları ile hastaların klinikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

Diffüzyon ve FLAIR A seride lezyon tutulumuna bakıldığında; iki sekans arasında, tutulan alan boyutu olarak anlamlı farklılık izlenmezken, erken dönemde diffüzyon ağırlıklı görüntülerin (DAG) lezyonu göstermede FLAIR A seriden, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha değerli olduğu bulundu. Geç dönemde lezyonu net göstermede FLAIR A serinin DAG'a göre bariz üstünlüğünün olduğunu gördük. Süre gözetmeksizin derin gri cevher tutulumunu FLAIR A serinin DAG'a göre daha net gösterdiği bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da DAG'ın erken safhadaki ensefalitik lezyonu göstermede konvansiyonel sekanslara göre üstün olduğu görüldü. Konvansiyonel MR sekansları ensefalitin erken

safhasında ensefalitik lezyonu göstermede yetersiz kalabilmektedir. Erken tanı ve tedavinin mortalite ve morbidite üzerindeki etkisinin bu denli fazla olduğu bir hastalığın tanısının en erken şekilde konulması ve tedavisinin başlanması gerekmektedir. Ensefalit şüphesi bulunan olgularda ilk yaklaşımda görüntüleme modalitelerine DAG'ın da eklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.



IX. SUMMARY

Purpose: In our study, our purpose is revealing the efficiency of diffusionimaging in showing the lesion in encephalitispatients, and determine the relation between the ADC Values, the onset of the clinical symptoms, and the lesion density.

Material-Method: 17 patients were included in the study, 15 of whom were male and 2 were female, with the ages varying between 0 and 85 having lesion in favor of encephalitis with Magnetic Resonance (MR) of the brain in standard protocol with the pre-diagnosis of encephalitis in AfyonKocatepe University, Faculty of Medicine, Radiology Department, between the dates November 2009 and April 2015. The examination was conducted with 1,5 Tesla Philips Intera Pulsar (Philips Intera Pulsar, Philips Medical Systems, Holland) MR device.

The patients were grouped by considering the duration between the onset of the symptoms and the MR imaging of the brain. The patients who had this duration as 0-2 days were classified as Group I, those who had this duration as 3-7 days were classified as Group II, and those with 8 and over were classified as Group III. Group I consisted of 5 patients, Group II andGroup III of 6 patients.

Measurements ofthe encephalitis lesion were performed in ADC map and these values were recorded for each patient. In addition, the lesion density of the patients was measured with topographic analysisscore, and the relation between the results both with each other and with deep grey matter involvement, arrival at the clinic and the duration of the arrival to the clinic was examined.

Findings: The patients were grouped according to the duration, and in ADC measurements of the patients who received the diagnosis of encephalitis with clinical findings on the Cerebro-Spinal Fluid (CSF) Group I average ADC value was as $0,988 \pm 0,335 \text{ mm}^2/\text{s}$, Group II average ADC value was as $1,045 \pm 0,347 \text{ mm}^2/\text{s}$, Group III average ADC value was as $1,451 \pm 0,225 \text{ mm}^2/\text{s}$. The relation between the ADC values and the duration of the arrival, and the relation between the clinical symptoms of the patients and the deep grey matter involvement were found to be statistically significant. A medium-level negative correlation was found between the first arrival ADC values of the patients and the lesion involvement density. When the relation between the duration of the patients and the lesion density was examined, the relation was not found as being statistically significant. No statistically significant relation was found between the duration of the arrival of the patients, the ADC values and the deep grey matter involvement. No statistically significant relation was found between the arrival ADC values and brain parenchyma involvement density in the ADC series and the clinical symptoms of the patients.

When the lesion involvement in diffusion and FLAIR A series is examined, no significant differences were observed between the two sequences in terms of the involved area, and it was determined that the Diffusion-Weighted Imaging (DWI) in early periods was more valuable than the FLAIR A series in showing the lesion; however, this finding was not statistically significant.

We observed that the FLAIR A Series had an obvious superiority to DWI in showing the lesion clearly in late period. It was determined that the

deep grey matter involvement was demonstrated more clearly by FLAIR A series when compared with DWI without caring for the duration.

Result: Although there were no statistically significant results in our study, it was observed that DWI was superior in showing the encephalitis lesion in early period when compared with conventional sequences. Conventional MR sequences may be insufficient in showing encephalitis lesion in the early periods of the encephalitis. The diagnosis and treatment of such a disease on which the diagnosis has an extremely great importance in terms of mortality and morbidity must start as soon as possible and the treatment must be planned. We consider that DWI must be added to the imaging modalities in the first approach in cases with the doubt of encephalitis.

X. KAYNAKLAR

1- Heiner L, Demaerel P (2003) Diffusion-weighted MR imaging findings in a patient with herpes simplex encephalitis. *Eur J Radiology* 45:195– 198.

2- Tsuchiya K, Katase S, Yoshino A, Hachiya J (1999) Diffusion-weighted MR imaging of encephalitis. *AJR Am J Roentgenol* 173:1097– 1099.

3- Whitley RJ (1990) Viral encephalitis. *N Engl J Med* 323:242–250.

4- Skoldenberg B, Forsgren M, Alestig K, et al. Acyclovir versus vidarabine in herpes simplex encephalitis. Randomised multicentre study in consecutive Swedish patients. *Lancet* 1984;2:707 - 11.

5- Chung SP, You JS, Lee HS. Use of the diffusion-weighted magnetic resonance imaging for early diagnosis of herpes simplex encephalitis in the ED: a case report. *American Journal of Emergency Medicine* (2007) 25, 986.e5– 986.e6.

6- Sawlani V. Diffusion-weighted imaging and apparent diffusion coefficient evaluation of herpes simplex encephalitis and Japanese encephalitis. *Journal of the Neurological Sciences* 287 (2009) 221 –226.

7- White ML, Edwards-Brown MK (1995) Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) MRI of herpes encephalitis. *J Comput Assist Tomogr* 19:501–505.

8- Tsuchiya K, Inaoka S, Mizutani Y, Hachiya J (1997) Fast fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) MR of intracranial infections. *AJNR Am J Neuroradiol* 18:909–913.

9- Le Bihan D, Turner R, Douek P, Patronas N (1992) Diffusion MR imaging: clinical applications. *AJR Am J Roentgenol* 159:591–599.

10- Mueller-Mang C, Mang TG, Kalhs P, Thurnher MM (2006) Imaging characteristics of toxoplasmosis encephalitis after bonemarrow transplantation: report of two cases and review of the literature. *Neuroradiology* 48:84–89.

11- Sener RN (2002) Diffusion MRI in Rasmussen's encephalitis, herpes simplex encephalitis, and bacterial meningoencephalitis. *Comput Med Imaging Graph* 26:327–332.

12- Kiroglu Y, Calli C, Yuntun N, Kitis O, Kocaman A, Karabulut N, Isaev H, Yagci B. Diffusion-weighted MR imaging of viral encephalitis. *Neuroradiology* (2006) 48:875–880.

13- Prakash M, Kumar S, Gupta RK (2004) Diffusion-weighted MR imaging in Japanese encephalitis. *J Comput Assist Tomogr* 28:756–761.

14. Tülek N, Tanyel E. Santral sinir sistemi infeksiyonlarına genel bakış. Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (yazarlar) Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, İstanbul, Nobel Tıp Kitap Evleri, 3. baskı, 2008: 1375-81.

15- Marra CM, Whitley RJ, Scheld WM. Approach to the patient with central nervous system infection. In Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM (eds). *Infections of The Central Nervous System*. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, third edition, 2004: 1-4.

16- Roos KL, Tyler KL, Meningitis, encephalitis, brain abscess and empyema. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL,

Jameson JL (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. Newyork, 16th ed, McGraw-Hill, 2005:2471-2490.

17- Richard T, Johnson RT. Emerging viral infections of the nervous system J neurovirol 2003; 9: 140-147.

18- Whitley RJ, Gnann JW. Viral encephalitis. Familiar infections and emerging pathogens. Lancet 2002; 359: 507-513.

19- Rotbart HA, Brennan J, Fife KH, et al. Enterovirus meningitis in adults. Clin infect Dis. 1998; 27: 896-898.

20- Irani DN, Griffin DN, Approach to the patient with infection of the central nervous system. In: Gorbach SL, Barlet JG, Blacklov NR (eds) Infectious Disease. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, third edition, 2004: 1259-1263.

21- Cunha BA, Central nervous system infections in the compromised host: a diagnostic approach. Infect Dis Clin N Am. 2001; 15: 567-590.

22- Gould CV, Lautenbach E. Meningitis and encephalitis. In Loeb M, Smieja M, Smaill F (eds). Evidence-based Infectious Diseases, London, BMJ books, London, 2004; 52-70.

23- Meyer CN, Samuelsson IS, Galle M, Bangsberg JM. Adult bacterial meningitis: aetiology, penicillin susceptibility, risk factors, prognostic factors and guidelines for emprical antibiotic treatment. Clin Microbiol Infect 2004; 10: 709-717.

24- Saez-Llorens X, McCracken GH. Bacterial meningitis in children. The Lancet; 2003; 361 (9375): 2139-2148.

25- Tunkel Allan R. Approach to the patients with central nervous system infection. In: Mandel LG, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practices of Infectious Diseases. Philadelphia, sixth edition. Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 1079-1083.

26- Mathisen GE, Johnson JP. Brain abscess. Clin Infect Dis 1997; 25: 763-79.

27- Kastenbauer S, Pfister HW, Wispelwey B, Scheld WM. Brain Abscess. In Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM (eds). Infectons of The Central Nervous System. Philadelphia, Lipincott Williams and Wilkins, third edition, 2014: 479-507.

28- Calfee DP, Wispelwey B. Brain abscess. Semin Neurol 2000; 20(3): 353-60.

29- Gregory C Townsend. Brain abscess and other focal piogenic infections. In Armstrong D, Cohen J (eds). Infectious Diseases. Barcelona, Mosby, 1999: 2.17. 1-2.17.8.

30- Karakatal G. Santral sinir sistemi infeksiyonlarına genel bakış. Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (yazarlar) İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, İstanbul, Nobel Tıp Kitap Evleri 2002: 985-991.

31- Spanos A, Harrel FH, Durack DH. Differantial Diagnosis of acute meningitis. An analysis of the predictive value of initial observations. JAMA 1989;17;262(19): 2700-2707.

32- Chaudhuri A, Kennedy PG. Diagnosis and treatment of viral encephalitis. Postgrad Med J 2002;78: 575-583.

33- Rotbart HA. Viral meningitis. Semin Neurol 2000;20: 277-292.

34- Romero JR. Diagnosis and management of enteroviral infections of the central nervous system. *Curr Infect Dis Rep* 2002;4: 309-316.

35- Kennedy PG, Chaudhuri A. Herpes simplex encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73: 237-238.

36- Mutluer N, Işııkay CT. Ensefalomyelitler ve nöritler. Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (yazarlar) Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi, İstanbul, Nobel Tıp Kitap Evleri, 3. baskı, 2008: 1440-45

37- Büke M, Altan NH, Falakalı S, Cireli E, Yüce G. Kuduz. Ayın kitabı, İzmir: E. Ü. Tıp Fakültesi Yayını No:53, 1985.

38- Bleck TP, Rupprecht CE. Rhabdoviruses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. (eds) *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Elsevier Churchill Livingstone. 2005: 2047-2056.

39- Zhen Fang F. Kuduz ve Kuduz araştırması. Geçmiş günümüz ve gelecek, Rapel Pasteur Merieux Connaught, Mayıs 1999: 20.

40- Erim H. Kuduzda risk almayın Pasteur Merieux Connaught, Serum ve aşı San. A.Ş.

41- Conzelman KK. Nonsegmented negative-stranded RNA viruses: Genetics and manipulation of viral genomes. *Ann. Rev. Genet.* 1998 32: 123-162.

42- Hasbun R, Abrahams J, Jekel J, Quagliarello VJ. Computed tomography of the head before lumbar puncture in adults with suspected meningitis. *N Engl J Med.* 2001; 345(24): 1727-1733.

43- Mckeown B, Verka B. Neuroradiology-what and when. In: Cohen J, Powderly W (eds). Infectious Diseases, Mosby, Spain, Second edition. 2004, 329-331.

44- Zimmerman RA, Wong AM, Girard N. Imaging of intracranial infections. In Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM (eds). Infections of The Central Nervous System Lippincott Williams and Wilkins, third edition Philadelphia, 2004, 31-35.

45- Kim AI, Saab S. Treatment of hepatitis C. Am J Med 2005; 118:808–815

46- Kim T, Murakami T, Takahashi S, Hori M, Tsuda K, Nakamura H. Diffusion weighted single-shot echoplanar MR imaging for liver disease. AJR Am J Roentgenol 1999; 173:393–398.

47- Kim YJ, Chang KH, Song IC: Brain abscess and necrotic or cystic brain tumor: Discrimination with signal intensity on diffusion-weighted MR imaging. AJR Am J Roentgenol 171:1487-1490, 1998.

48- Koinuma M, Ohashi İ, Hanafusa K, Shibuya H et al. Apparent Diffusion Coefficient Measurements with Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging for Evaluation of Hepatic Fibrosis. J. Magn. Reson. İmaging 2005;22:80-85.

49- Koyama T, Tamaki K, Togashi K. Current status of body MR imagings: Fast MR imaging and diffusion-weighted imaging. Int. J Clin Oncol 2006; 11:278–285.

50- 112. Balcı P, Pabuşçu Y. Temel radyoloji fiziği (genişletilmiş II. baskı). Türk Radyoloji Derneği İzmir Şubesi 2008; 135-185.

51- Konez o. Manyetik Rezonans Görüntüleme: Temel Bilgiler. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi. 1995; 17-67.

52- Oyar O, Gülsoy UK. Tıbbi Görüntüleme Fiziği. Ankara, Rekamay Basım. 2003; 281-360.

53- Grossman CB. Physical principles of computed tomography and magnetic resonance imaging in: Grossman CB. Magnetic resonance imaging and computed tomography of the head and spine. 2nd edition. Williams&Wilkins. 1996; 10-58.

54- Dinçer A. Temel klinik sekanslar, doku kontrastı ve görüntü kalitesi. MR görüntüleme fiziği. Türk Rad. 2005; 161-170.

55- Balcı P, Pabuşcu Y. Temel Radyoloji Fiziği. 2. Baskı, İzmir, Türk Radyoloji Derneği İzmir Şubesi. 2008; 135-185.

56- Goldfarb SW, Holland AE. Paralel magnetic resonance imaging using coils with localized sensitivities J Magn Reson Imag. 2004; 22: 1025-1027.

57- Bitar R, Leung G, Perng R, et al. MR pulse Sequences: what every radiologist wants to know but is afraid to ask. RadioGraphics. 2006; 26: 513-537.

58- Le Bihan D, van zijl P. From the diffusion coefficient to the diffusion tensor NMR. Biomed.2002; 15:431-434.

59- Le Bihan D, Breton E, Lallemanol D,et al. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. Radiology 1986; 161:401-407.

60- Thoeny HC, Keyzer DF. Extracranial applications of diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Eur Radiology* 2007; 17:1385-1393.

61- Grant PE. Diffusion imaging in clinical practice. in: *Diagnostic radiology postgraduate course*. UCSF, San Francisco 1998.

62- Warach S, Gaa J, Sievert B, Wielepolski P, Edelman RR. Acute human stroke studied by whole brain echo planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1995; 37:231-241).

63- Le Bihan D. Molecular diffusion nuclear magnetic resonance imaging. *Magn Reson Q*. 1991;7:1-30.

64- Lutsep HL, Albers GW, De Crespigny A, Marks MP, Moseley ME. Clinical utility of diffusion-weighted Magnetic resonance imaging in the assessment of ischemic stroke. *Am. Neurol.* 1997;41:574-580.

65- Muller MF, Prasad P, Sievert B, Nissen Baum MA, Raptopoulos V, Edelman RR. Abdominal diffusion mapping with use of a whole-body echo-planar system. *Radiology* 1994; 190:475-483.

66- Yoshikawa T, Kawamitsu H, Mitchell DG, Yoshiharu O. ADC measurements of abdominal organs and lesions using parallel imaging technique. *AJR* 2006; 187:1521-1530.

67- Demir Ö, Obuz F, Sagol Ö, Dicle O. Contribution of diffusion-weighted MRI to the differential diagnosis of hepatic masses. *Diagn. Interv Radiology* 2007; 13:81-86.

68- Bruegel M, Holzapfel K, Gaa J, Woertler K, Waldt S. Characterization of focal liver lesions by ADC measurements using

a respiratory triggered diffusion-weighted single-shot echo-planar MR imaging technique. *Eur Radiol* 2008; 18:477-485.

69- Nagawana S, Kawai H, Fukatsu H, et al. Diffusion weighted images of the liver: technical challenges and prospects for the future *Magnetic Resonance in medical sciences* 2005; 4:175-186.

70- Gourtsoyianni S, Papanikolaou N, et al. Respiratory gated diffusion-weighted imaging of the liver: value of apparent diffusion coefficient measurements in the differentiation between most commonly encountered benign and malignant focal liver lesions. *Eur Radiol* 2008; 3:486-492.

71- Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Di Chiro G. Diffusion tensor imaging of the human brain. *Radiology* 1996; 201:637-648.

72- Williams ED, Siebenmann RE, Sobin LH: Histological typing of endocrine tumors, *International Histological Classification of Tumours*, No: 23, World Health Organization, Geneva, 1980.

73- Dehner LP: *Pediatric Surgical Pathology*. Ed.2, The Williams and Wilkins Co, Baltimore, 1987.

74- Patel MR, Sievert B, Warach S, Edelman RR. Diffusion and perfusion imaging techniques. *MRI Clin North Am* 1995; 3:425-438

75- Lyng H, Haraldseth O, Rofstad EK (2000). Measurement of cell density and necrotic fraction in human melanoma xenografts by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 43:828-836.

76- Nonomura Y, Yasumoto M, Yoshimura R, et al. (2001) Relationship between bone marrow cellularity and apparent diffusion coefficient. *J Magn Reson imaging* 13:757-760.

77- Okanishi T, Yamamoto H, Hosokawa T, Ando N, Nagayama Y, Hashimoto Y, Maihara T, Goto T, Kubota T, Kawaguchi C, Yoshida H, Sugiura K, Itomi S, Ohno K, Takanashi J, Hayakawa M, Otsubo H, Okumura A. *Brain & Development* 37 (2015) 423-431.

78- Barkovich AJ. *Pediatric neuroimaging*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

79- Osborn AG. *Diagnostic neuroradiology*. St. Louis: Mosby, 1994.

80- Thurnher MM, Thurnher SA, Fleischmann D, Steuter A, Rieger A, Helbich T, et al. Comparison of T2-weighted and fluid-attenuated inversion-recovery fast spin echo MR sequences in intra cerebral AIDS-associated disease. *AJNR* 1997;18:1601–9.

81- Tsuchiya K, Inaoka S, Mizutani Y, Hachiya J. Fast fluid-attenuated inversion-recovery MR of intracranial infections. *AJNR* 1997;18:909–13.

82- Miyake M (1964) The pathology of Japanese encephalitis. A review. *Bull World Health Organ* 30:153–160.

83- Küker W, Nagele T, Schmidt F, Heckl S, Herrlinger U (2004) Diffusion-weighted MRI in herpes simplex encephalitis: a report of three cases. *Neuroradiology* 46:122–125.

84- Jorens PG, Parizel PM, Demey HE, Smets K, Jadoul K, Verbeek MM, Wevers RA, Cras P (2005) Meningoencephalitis caused by *Streptococcus pneumoniae*: a diagnostic and therapeutic challenge. Diagnosis with diffusion-weighted MRI leading to treatment with corticosteroids. *Neuroradiology* 47:758–764.

85- Ehisu T, Narsue S, Horikawa Y, Tanaka C, Uto M, Umeda M, et al. Discrimination between different types of white matter oedema with diffusion-weighted MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1993;3:863 – 8.

86- Provenzale JM, Sorensen AG (1999) Diffusion-weighted MR imaging in acute stroke: theoretic consideration and clinical applications. *AJR Am J Roentgenol* 173:1459 – 1467.

87- Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M (1986) MR imaging of intravoxel incoherent motions: application of diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 161:401 – 407.

88- Provenzale JM, Engelters ST, Petrella JR, Smith JS, MacFall JR (1999) Use of MR exponential diffusion-weighted images to eradicate T2 "shine-through" effect. *AJR Am J Roentgenol* 172:537– 539.

89- Ehisu T, Narsue S, Horikawa Y, Tanaka C, Uto M, Umeda M, et al. Discrimination between different types of white matter oedema with diffusion-weighted MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1993;3:863 – 8.

90- Teixeira J, Zimmerman RA, Haselgrove JC, Bilaniuk LT, Hunter JV. Diffusion in paediatric central nervous system infections. *Neuroradiology* 2001;43:1031–9.

91- Sener RN. Herpes simplex encephalitis: diffusion MR imaging findings. *Computerized Medical Imaging and Graphics* 25 (2001) 391-397.

92- Renard D, Nerrant E, Lechiche C. DWI and FLAIR imaging in herpes simplex encephalitis: a comparative and topographical analysis. *J Neurol* (2015) 262:2101–2105.