



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA
KONTRAST ENHASMANI GÖSTEREN LEZYONLARIN
RADYOLOJİK DEĞİŞKENLERLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zülbiye Eda Tezel Mersinlioğlu

Antalya, 2023



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA
KONTRAST ENHASMANI GÖSTEREN LEZYONLARIN
RADYOLOJİK DEĞİŞKENLERLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zülbiye Eda Tezel Mersinlioğlu

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Abdullah Utku Şenol

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2023

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması sırasında çalışmalarına ışık tutan, tez sürecinin tüm aşamalarında yanımda olan, bilgi ve tecrübelerini aktaran, değerli hocam Prof. Dr. Abdullah Utku ŞENOL'a ,

Uzmanlık eğitimim sürecinde bilgilerini ve deneyimlerini benimle paylaştan değerli hocalarım Prof. Dr. H. Timur SİNDEL'e, Prof. Dr. CanÖZKAYNAK'a, Prof. Dr. Ali APAYDIN'a, Prof. Dr. S. Metin ÇUBUK'a, Prof. Dr. A. Gökhan ARSLAN'a, Prof. Dr. CanÇEVİKOL'a, Prof. Dr. Kamil KARAALI'ye, Dr. Öğr. Üyesi Özhan ÖZGÜR'e, Dr. Öğr. Üyesi. Kağan ÇEKEN'e, Dr. Öğr. Gör. Ayşe KEVEN'e, Dr. Öğr. Gör. Aygül KERNAK ELMALI'ya, Dr. Öğr. Gör. Emel Emir YETİM'e,

Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Ferah KIZILAY'a

Tezin istatistik aşamasında katkıda bulunan Arş. Gör. Fırat KÖSE'ye,

Birlikte çalışmakta olduğum tüm araştırma görevlisi, uzman doktor, teknisyen, hemşire, yardımcı personel ve sekreter arkadaşlarıma,

Tüm eğitim sürecimde karşılıksız sonsuz sevgi ve sabırlarını bendenesirgemeyen, bütün başarılarımda büyük katkıya sahip olan, daima varlıkları ve sevgileriyle bana güven veren annem ve babama,

Sevgisi ve desteği ile her zaman yanıbaşımdayan, bana güç veren sevgili eşim İlker MERSİNLİOĞLU'na,

En içten teşekkürlerimi sunarım ...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Çizelgeler Dizini	vi
Şekiller Dizini	vii
Grafikler Dizini	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇLAR	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Multiple Skleroz	3
2.1.1. Multiple Sklerozun Demografik Özellikleri	3
2.1.2. Multiple Skleroz Etiyolojisi	4
2.1.3. Multiple Skleroz Patofizyolojisi	5
2.2. Multiple Skleroz Tanı Yöntemleri	9
2.2.1. Paraklinik Testler	9
2.2.2. McDonalds Kriterleri ve MAGNIMS-CMSC-NAIMS Konsensus	
Önerileri	10
2.2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme	13
2.3. Multiple Skleroz Klinik Bulguları	17
2.4. Multiple Skleroz Subtipleri	20
2.4.1. Klinik İzole Sendrom (KİS)	21
2.4.2. Ataklarla Seyreden MS (RRMS)	21
2.4.3. Progresif MS	21
2.5. MS Varyantları	22
2.6. Multiple Skleroz Tedavisi	22
2.7. Kontrast Maddeler	23
2.7.1. Gadolinyum Bazlı Kontrast Maddeler	24
2.7.2. Gadolinyum Şelatlarının Yan Etkileri	25
2.7.3. Beyinde GBKM Birikimi	25

3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Hasta Seçimi	27
3.2. Görüntüleme Parametreleri	27
3.3. Hastaların Değerlendirilmesi	28
3.4. İstatistiksel Analiz	30
4. BULGULAR	32
5. OLGU ÖRNEKLERİ	42
6. TARTIŞMA	46
7. SONUÇ VE ÖNERİLER	53
8. ÖZET	55
9. ABSTRACT	57
10. KAYNAKLAR	59
11. EKLER	65
Ek 1 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	65

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

MS	Multipl Skleroz
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
GBKM	Gadolinyum Bazlı Kontrast Maddeler
NSF	Nefrojenik Sistemik Fibrozis
MAGNIMS	Multipl Sklerozda Magnetik Rezonans Görüntüleme Konsensüsü
Gd	Gadolinyum
SSS	Santral Sinir Sistemi
KBB	Kan Beyin Bariyeri
MBP	Myelin Basic Protein
MOG	Myelin Oligodendrosit Glikoprotein
MBP	Proteolipid protein
NGBC	Normal Görünen Beyaz Cevher
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
OKB	Oligoklonal Bant
KİS	Klinik İzole Sendrom
DAG	Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
RRMS	Relapsing-Remitting Multiple Skleroz
EDSS	Genişletilmiş Sakatlık Durumu Ölçeği
RİS	Radyolojik İzole Sendrom
PPMS	Primer Progresif Multiple Skleroz
SPMS	Sekonder Progresif Multiple Skleroz
BT	Bilgisayarlı Tomografi
DIR	Double Inversion Recovery

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Revize McDonald Kriterleri (2017)	10
2.2. MS takibinde MRG zamanlaması	14
3.1 MRG çekim protokolündeki sekanslar ve detayları	28
4.1. Lezyon ve kontrastlanma paternlerinin özellikleri	34
4.2. MRG’de Kontrastlanan Lezyonların T2 Karşılığı Olma Durumu	36
4.3 MRG’de Kontrastlanan Lezyonların Takibi	36
4.4. Lezyon yüklerinin hastaların bir önceki tetkiklerine göre değişimi	36
4.5. Kontrastlanan lezyonların T2/FLAIR sekanslarında önceki tetkiki ile karşılaştırılması	37
4.6. Lezyon yükündeki değişimle kontrastlanan lezyon varlığı arasındaki ilişki	38
4.7. Lezyon yüküne göre kontrastlanan lezyon varlığının karşılaştırılması	38
4.8. Klinik duruma göre yaş özellikleri	39
4.9. Başvurudaki klinik durumla lezyon yükü arasındaki ilişki	39
4.10. Kontrol hastalarında lezyon yükü ile kontrastlanan lezyon varlığı arasındaki ilişki	40
4.11. Atak kliniği olan hastalarda lezyon yüküne göre kontrastlanan lezyon olma durumu	40
4.12. Başvurudaki klinik durumla kontrastlanan lezyon varlığının karşılaştırılması	41
4.13. Lezyon yükü ile elde olunan MRG sayısının karşılaştırılması	41

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
3. 1. Lezyon yüklerinin a. hafif, b. orta ve c. şiddetli şeklinde sınıflandırılması	30
5.1. Olgu örneği 1	42
5.2. Olgu örneği 2	43
5.3. Olgu örneği 3	44
5.4. Olgu örneği 4	45

GRAFİKLER DİZİNİ

<u>GRAFİK</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Multipl Skleroz ve Hastalık Alt Tiplerinin Klinik Gidişatı	22
4.1. Hastaların cinsiyetlerine göre yaşlarının box-plot grafiği	32
4.2. Hastaların araştırma süresi boyunca yaptırdığı MRG sayısı	33
4.3. Hastaların klinik bulgularına göre yaptırdıkları tetkik sayıları	33

1. GİRİŞ VE AMAÇLAR

Multipl Skleroz (MS), santral sinir sistemini etkileyen, ağırlıklı olarak genç yetişkinlerde görülen, ataklarla seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın gerçek mekanizması henüz tam olarak bilinmemekle birlikte temel patoloji demyelinizasyondur (1).

Multiple Skleroz tanısını koymayı sağlayacak tek bir klinik veya laboratuvar bulgusu mevcut olmayıp tanı kriterlerini geliştirmeye yönelik pek çok çalışma yapılmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), MS hastalığının tanısında, aktivasyon ve progresyon ile tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde en önemli tekniktir. Aktif inflamasyon sırasında kan-beyin bariyerinin bozulması ile lezyonlarda, gadolinyum verilmesini takiben kontrast enhasmanı izlenmekte ve hastalık aktivasyonunun güçlü bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (2,3).

Manyetik Rezonans Görüntüleme, günümüzde MS'li hastalarda hastalık aktivitesini tespit etmek için en hassas yöntemdir. Klinik muayenenin, MRG ile karşılaştırıldığında hastalık aktivitesini ve yükünü saptamada duyarlılığı düşüktür. Birçok yeni lezyon, klinik olarak sessiz olabilir. Bu nedenle hastalara hayatları boyunca senede bir veya iki defa, kontrastlı rutin MRG incelemesi yapılmaktadır. Hastalığın genç yaş grubunu etkilemesi ve hayat boyu devam etmesi nedeniyle, hastalar sıklıkla kontrast madde maruziyetine uğramaktadırlar. Bununla birlikte gadolinyum bazlı kontrast maddelerin (GBKM), uzun süreli kullanımın dokularda birikebileceği yeni çalışmalarla gösterilmiştir. Ayrıca kontrast maddeler nefrojenik sistemik fibrozis ve nadiren alerjik reaksiyon gibi yan etkilerinin yanında çekim süresi ve maliyetini artırmaktadır.(4,5).

Multipl Sklerozda Magnetik Rezonans Görüntüleme konsensüsü (MAGNIMS) tanı ve takipte standart MR protokolleri, tanı kriterlerini ve takip aralıklarını açıklamıştır. Eski çalışmalara göre, lezyonların zamanda dağılımının gösterilmesi için Gadolinyum (Gd) enjeksiyonu önerilmiştir. Kliniğimiz de dahil

olmak üzere günlük pratikte, Multiple Skleroz tanılı hastaların kontrol MRG incelemelerinde, böbrek yetmezliği vekontrast madde alerjisi gibi kontrendikasyonlar haricinde rutin kontrast enjeksiyonu yapılmaktadır. Araştırmamızda, MS'te aktif lezyonların göstergesi olan kontrast tutulumunun radyolojik ve bazı klinik değişkenlerle ilişkisini araştırmayı ve kontrast tutulumunu öngören özellikleri araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multiple Skleroz

Multipl skleroz, genç erişkinlerde görülen, yaygın nörodejenerasyona neden olan, santral sinir sisteminin demyelinizan, inflamatuvar ve kronik bir hastalığıdır. Beyin ve spinal kordun beyaz cevherinde yerleşimli ‘plak’ olarak adlandırılan demyelinizasyon alanları ve değişen oranlarda aksonal zedelenme ile karakterizedir. Etiyolojisi net olarak ortaya konmamakla birlikte, genetik ve çevresel faktörlerin hastalığın ortaya çıkmasında etkili olduğu bilinmektedir (1).

Multiple Skleroz hastalarında santral sinir sistemi (SSS) hasarına bağlı tüm semptomlar değişen oranlarda gözlenebilir. Ekstremitelerde güçsüzlük, duyuusal semptomlar, idrar tutama, diplopi ve görme bulanıklığı gibi görsel semptomlar, dizartri, kognitif gerileme, bellek ve dikkat bozukluğu gibi sık görülen semptomlarla karşılaşılmaktadır (6).

2.1.1. Multiple Sklerozun Demografik Özellikleri

Multiple skleroz, genç erişkinlerde en sık yeti kaybına neden olan travma dışı hastalıktır. MS, dünya çapında günümüzde yaklaşık 2,5 milyon insanı etkilemektedir. MS insidans ve prevalansı hem gelişmiş hem gelişmemiş ülkelerde artmaktadır. MS 1900’lü yıllarda kadın ve erkeklerde benzer prevalanslarda görülürken günümüzde erkeklere oranla kadınlarda 3 kat daha fazla görülür. MS vakalarının yaklaşık %10’u 18 yaşından önce başlamaktadır (1, 7)

Multiple Skleroz prevalansı coğrafi olarak farklılık gösterir. Kurtzke MS’in görülme sıklığına göre bölgeleri yüksek, orta ve düşük prevalanslı olarak sınıflandırmıştır. Genel olarak, MS hastalığının prevalansı enlem derecesi ile paralel artış göstermektedir. MS prevalansındaki enleme bağlı artışın, düşük D vitamini düzeyi ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. MS beyaz ırkta daha sık görülürken Asya kökenlilerde ve siyah ırkta daha nadirdir. Farklı coğrafi bölgelerdeki prevalans farklılığı, çalışmaların göç üzerine yoğunlaşmasına neden

olmuştur. Son çalışmalarda, 15 yaş altındaki göçmenlerde prevalansı yüksek yerden düşük bölgeye göçle MS riskinin düştüğü gösterilmiş olup çevresel faktörlerin MS riskine katkısı doğrulanmıştır (8, 9).

Son zamanlarda artan kanıtlar ışığında MS' e genetik yatkınlığın da önemli olduğu bilinmektedir. Birinci derecede akrabalarında MS tanısı olan kişiler daha fazla risk altındadır. Ancak MS'in Mendelian kalıtım göstermediği bilinmektedir, karmaşık ve heterojen bir genetik temeli vardır.

2.1.2. Multiple Skleroz Etiyolojisi

Multiple Sklerozun kesin sebebi bilinmemekle birlikte çevresel ve genetik etkenlerin kümülatif bir şekilde hastalığa yatkınlığa yol açtığı ve hastalığın seyrini etkilediği öne sürülmektedir.

Multiple Skleroz etiyolojisinde çevresel faktörlerin önemini destekleyen hipotezler arasında MS insidansının ekvatordan uzaklaştıkça artması ve tek yumurta ikizlerindeki konkordans oranının yaklaşık %30 ile sınırlı kalması yer almaktadır (8).

Enfeksiyöz ajanların MS hastalarında kontrol gruplarına göre daha fazla izole edildiğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Bununla birlikte, Herpes virüs 6 (HHV 6) ve Chlamydia pneumoniae'nin otoimmün yanıtı tetikleyerek etiyolojide rol oynayabileceğine yönelik varsayımlar, sonraki çalışmalarda kanıtlanamamıştır.

Multiple Skleroz riskini artıran bilinen çevresel faktörler arasında D vitamini yetersizliği, hava kirliliği, sigara kullanımı, çocukluk çağı obezitesi, sirkadiyan ritmin bozulması, sigara içimi, Epstein Barr Virüs (EBV) ve Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonları yer almaktadır.

Bir aile grubunda MS insidansının artması, dizigotik ikizlerin aksine monozigotik ikizlerde konkordansın daha fazla olması (%5'e karşı %31), etnik yatkınlık (Kuzey Avrupalılarda daha sık görülmesi) gibi bulgular MS etiyolojisindeki genetik yatkınlığı ortaya koymaktadır (1).

Multiple Skleroz hastalarında, hastalıkla ilişkili olabilecek aday genlerin olabileceği belirtilmiştir. 6. kromozom üzerindeki Major histouyumluluk kompleksi-II (MHC-II) bölgesinde kodlanan genler, özellikle Human leukocyte antigen (HLA) HLA-DR2 haplotipi, pek çok popülasyon taramasında MS ile ilişkilendirilmiştir (1, 8).

Multiple Skleroz multifaktoriyel bir hastalık olup genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel etmenlerin tetiklemesiyle gelişen otoimmün ve kronik bir hastalıktır. MS'in etiyolojisi, patofizyolojisi ve patolojisinin aydınlatılmasıyla hastalığın verdiği nörolojik hasarı engelleyen ve onaran tedavi yöntemlerini geliştirme şansı bulabiliriz.

2.1.3. Multiple Skleroz Patofizyolojisi

Tipik olarak MS, CD8+ hücrelerin ağırlıkta olduğu otoreaktif T hücre aracılı otoimmün hastalık olarak bilinir. Myelin kılıf, aksonları halkalar şeklinde kesintili olarak sarar. Myelin kılıfı kesinti noktalarında Ranvier boğumları yer almakta olup aksiyon potansiyeli Ranvier boğumları arasında atlamalı olarak ilerler. Myelin, yalıtkan hidrofobik lipoproteinlerden oluşmuştur ve bu aksonal iletinin normalden çok daha hızlı olmasını sağlar. Myelindeki başlıca protein Myelin Basic Protein (MBP) olup MS hastalarında MBP'ye özgü otoreaktif hücrelerle daha sık karşılaşmıştır. Myelin yapımından sorumlu hücreler santral sinir sisteminde oligodendrositler, periferik sinir sisteminde Schwann hücreleridir (9).

Multiple Sklerozda inflamasyonun temel hedefi oligodendrositlerin kaybı ile giden demyelinizasyondur. Demyelinizasyon sonrası aksondaki atlamalı iletide bozulma ve yavaşlama görülür. MS, hasar ve sonrasında gelişen kısmi tamirle devam eden kronik bir hastalıktır. Histopatolojisi başlıca; inflamasyon, demyelinizasyon, oligodendrosit kaybı, sınırlı remyelinizasyon, reaktif gliozis ve kalıcı hasarın temel nedeni olan aksonal zedelenmeden oluşur. Değişen yoğunlukla da olsa, tüm süreçler hastalığın her aşamasında ve her subtipinde görülebilir (9, 10).

Multiple Sklerozun karakteristik özelliği, perivenüler inflamasyonun yol açtığı demyelinizan plaktır. MS plakları, aktif ve inaktif olarak sınıflandırılır. Aktif

dönemde myelin yıkımı ve şiddetli inflamatuvar infiltrasyonunun neden olduğu doku hasarı baskınken inaktif dönem gliotik skar oluşumlu ile karakterizedir.

Aktif plağı belirlemenin en güvenilir yöntemi, makrofajlara spesifik myelin bozulma faktörlerinin gösterilmesidir. Bunlar; myelin temel proteini (MBP), myelin oligodendrosit glikoproteini (MOG), proteolipid proteini (PLP) ve aktivasyon markerlarından (MRP 14 ve 27E10) oluşmaktadır. Aktif lezyonlar genellikle hiperselülerdir. Makrofajlar, myelin yıkımının olduğu aktif lezyonlarda bol miktarda bulunur. Aktif lezyonlardaki lenfositlerin çoğu CD8+ (sitotoksik) ve CD4+ (yardımcı) T hücreleridir. Reaktif astrositler ise, genelde lezyonların periferinde yerleşimlidir (9, 10).

Kronik MS hastalarında az sayıda aktif plak bulunur. Kronik plaklarda, myelin kaybı, kısmi aksonal korunma ve reaktif gliosis izlenir. Değişik oranlarda aksonal kayıp eşlik edebilir ve genellikle lezyonun merkezinde aksonal kayıp daha belirgindir. Genelde birkaç perivasküler lenfositin olduğu, zayıf ancak kalıcı bir inflamatuvar yanıt mevcuttur. Oligodendrositler ya az miktarda bulunur ya hiç bulunmaz . İlerleyen süreçlerde gri ve beyaz cevher atrofisi gelişir. Hastaların özellikle ilerleyen evrelerinde subpial kortikal demyelinizasyon izlenebilir ve leptomeningeal inflamasyona, dolayısıyla kontrast sonrası T1 sekansta leptomeningeal kontrastlanmaya neden olabilir (11).

Progenitör hücre havuzundan üretilen yeni oligodendrositler tarafından remyelinizasyon süreci başlatılır. Bu sınırlı remiyelinizasyon progresif hastalıkta daha fazla görülmekle birlikte hastalığın tüm subtiplerinde olabilir. Remyelinizasyona uğrayan plaklardaki aksonlar daha ince myelin kılıflara sahip olup daha az efektifirler. Remyelinizasyon oranı büyük farklılıklar gösterebilir ve kısmen lezyonun lokalizasyonuna bağlıdır. Subkortikal alanda remyelinizasyona daha sık rastlanılır. Remyelinizasyon nadiren Schwann hücreleri tarafından da gerçekleştirilebilir (10, 12).

Normalde kan beyin bariyeri (KBB) T lenfositlerin SSS'ye geçişini sınırlandırır. T hücreleri, hücre adezyon faktörleri selektinlerin yardımıyla KBB'ini

geçebilir, ancak herhangi bir enfeksiyon varlığında KBB' deki tight junction tipi bağlantıların gevşemesiyle bu geçiş artar. Enfeksiyonun bitmesinin ardından, KBB bütünlüğü yeniden sağlanırken T lenfositler merkezi sinir sisteminde hapsolurlar. T lenfositlerin SSS'ye girişi ile dolaşıma yüksek miktarda sitokin salgılanır. Bu sitokinler perivasküler makrofajları uyarır ve mikroglial hücreler aktive olur. İntegrin ve kemokinlerin rol oynadığı hücre apoptozu ve demyelinizasyon süreci başlar. Yıkılan myelin fragmanları makrofajlar tarafından fagosite edilerek inflamatuvar yanıt tetiklenir. Mikroglialar bir yandan serbest radikal, nitrik oksit ve proteaz üreterek doku hasarına neden olurken salgıladıkları interlökin ile T hücre aktivasyonunu artırır. Otoreaktif T ve B hücreleri ile aktive mikroglial hücreler güçlü bir inflamatuvar aktivite ile demyelinizasyona yol açarken oksidatif ve mitokondrial hasar nörodejenerasyona neden olmaktadır (12).

Çalışmalar, MS'te aktif lezyonlarda KBB'nin bozulduğunu göstermiştir. KBB'deki bozulma daha zayıf olarak kronik lezyonlarda gözlemlenebilir. KBB bozan faktörler net olarak bilinmemekle birlikte, MS plaklarından salgılanan sitokinlerin, viral enfeksiyonların, bakteriyel antijenlerin, reaktif metabolitlerin ve metabolik sistemin bu geçirgenliği tetiklediği öne sürülmektedir (12).

Uzun süredir, MS'in özellikle beyaz cevheri etkilediği düşünülmüştü. Ancak ilerleyen çalışmalarla MS lezyonlarının korteks, bazal ganglia, beyin sapı ve spinal kord dahil gri cevheri de etkilediği ortaya konuldu. Gri cevherde demyelinizasyon, yaygın sinaps kaybı ile karakterizedir (10).

Kortikal Lezyon Tipleri:

Multipl Sklerozda farklı tiplerde kortikal lezyonlar mevcut olup insidansları MS tipleri arasında farklılık arz eder. Tip 1 lezyonlar gri-beyaz cevher sınırında olup ikisini birden etkiler. Tip 2 lezyonlar küçük perivenöz kortikal lezyonlardır. Tip 3 lezyonlar, korteksin subpial tabakasını etkileyip progresyon ve meningeal inflamasyonla ilişkilidir (13).

Normal görünen beyaz ve gri cevherdeki diffüz değişiklikler:

Normal görünen beyaz (NGBC) ve gri cevherde perivasküler inflamasyon, ılımlı beyin ödemi, diffüz mikrogliyal aktivasyon, aksonal hasar ve gliozisi içeren diffüz patolojik değişiklikler izlenebilir. NGBC’de diffüz değişiklikler hastalığın erken aşamalarında gözlenmezken ilerleyen evrelerde yaygındır. Bu değişiklikler, global beyin atrofisine yol açmaktadır (11).

Aksonal Zedelenme

MS’te hastalığın erken dönemlerinde aksonların nispeten korunduğu bilinmektedir. Bununla birlikte, son çalışmalar, hastalığın seyri boyunca aksonal zedelenmeyi göstermektedir. Hatta, kronik dönem servikal plaklarda akson kaybı %50-80 seviyesine ulaşmaktadır. Demyelinizasyon süreci aksonal iletinin bozulmasına yol açmakta olup laboratuvar şartlarında yapılan çalışmalarla demyelinizasyon sonrası aksonal iletideki blokaj gösterilmiştir (14).

B-amyloid öncü proteinin (B-APP) birikimi, aktif MS lezyonlarındaki aksonal hasarın göstergesidir. Aksonal zedelenme geri dönüşümsüz olup MS’teki progresif nörolojik sakatlığın altta yatan nedenidir.

Progresif MS’te inflamasyon:

Progresif MS hastalarında klasik aktif plaklar seyrek, bunun yerine MS lezyonları yavaş ve sürekli büyüme eğilimindedirler. Literatürde, progresif MS’te inflamatuvar yanıt nispeten korunmuş KBB’nin eşlik ettiğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Bu nedenle patolojide inflamatuvar yanıt güçlü olmasına rağmen MRG’de kontrast enhasmanın saptanması bu hasta grubunda nadirdir (14).

Aktif lezyonlardaki T ve B hücreleri aktif inflamatuvar yanıtın bir göstergesidir. Bununla birlikte inaktif lezyonlarda, normal görünen beyaz ve gri cevherde, meninkslerde daha düşük seviyede inflamasyon mevcuttur. Progresif MS’teki T ve B lenfosit miktarı, inaktif lezyon ve meninkslerdeki inflamatuvar hücre sayısı ile benzer olup aynı yaş grubundaki kontrol gruba göre 10-100 kat fazladır (14, 15).

Relapsing remitting MS'in erken evrelerinde demyelinizasyon ve inflamasyon hakimken, progresif MS'te ise beyin atrofisi hakimiyeti, NGBC'de diffüz hasar ve plak periferinde düşük dereceli inflamasyon izlenir (16, 17).

2.2. Multiple Skleroz Tanı Yöntemleri

MS tanısı temelde klinikle konulmaktadır. Kapsamlı bir anamnez ve fizik muayeneye ek olarak, MS tanısına yardımcı yöntemler arasında; Manyetik rezonans görüntüleme, Beyin omurilik sıvısı (BOS) analizi ve uyarılmış potansiyel test yer almaktadır (17).

2.2.1 Paraklinik Testler

Beyin-omurilik sıvısı incelemesi, klinik ve radyolojik bulguları tanı için yeterli olmayan olgularda tanıyı desteklemek için kullanılır. BOS analizi, ayrıca enfeksiyon veya vaskülit gibi patolojileri ekarte etmede yardımcıdır.

BOS analizinde protein miktarı ve beyaz cevher hücre sayısında ılımlı yükselme izlenir. Akut ataklar sırasında myelin basic protein (MBP) miktarı artmaktadır. MS'te en önemli BOS bulguları; oligoklonal bandının (OKB) varlığı ve immünoglobulin 2 oranının artmasıdır. MS hastalığının erken safhalarında OKB negatif bulunabilirken, ilerleyen dönemlerde pozitifleşir (18).

IgG indeksi, BOS ve serum IgG düzeyleri oranının, BOS ve serumdaki albümin düzeyi oranına bölünmesi ile elde edilir. İndeks 0,66'dan fazla ise artmış kabul edilir. MS hastalarında artmış IgG indeksi görülmekle birlikte bulgu, MS'e spesifik değildir (19, 20).

Laboratuara dair destekleyici bulgular, atipik klinik ve radyolojik bulgulara sahip hastalarda tanı konulmasını kolaylaştırır. BOS oligoklonal IgG seviyesi, sadece tanıya yardımcı olmayıp aynı zamanda klinik izole sendromdan (KIS) MS'e geçiş riskinin değerlendirilmesinde prognostik faktör olarak rol oynar (20).

Elektrofizyolojik çalışmalarda görsel, somatosensoriyel ve işitsel uyarılmış potansiyellerin merkezi iletimlerinin gecikmesi demyelinizasyonun göstergesidir. Uyarılmış potansiyeller, SSS afferent ve efferent yollarında subklinik tutulumu (yavaşlamış iletim) göstermek için kullanılır. Uyarılmış potansiyeller, afferent görsel yolları, işitsel yolları, median sinir (üst ekstremité) veya posterior tibial sinir (alt ekstremité) stimülasyonu ile dorsal kolon duyuşal yollarını değerlendirmek için kullanılır. İletimin yavaşlaması, özellikle asimetrik olduğunda MS tanısını destekler (21).

2.2.2 McDonalds Kriterleri ve MAGNIMS-CMSC-NAIMS Konsensus Önerileri

MS tanısı temelde klinik olarak konmaktadır. İki atakta objektif klinik bulgular ile tanı koymak en güvenilir yöntemdir. MS tanısı koyarken göz önünde tutulması gereken temel noktalar; tanı kriterlerini karşılamak, tetkikler ile tanıyı desteklemek, zamanda ve alanda yayılımı tespit edebilmek ve ayırıcı tanıya giren diğer hastalıkları dışlamaktır. Multipl skleroz tanısını koymayı kolaylaştırmak için tanı kriterleri geliştirilmiştir. 2010 McDonald kriterlerine yapılan 2017 revizyonları ile radyoloji bulguları daha kapsamlı değerlendirerek MRG incelemelerinin tanı ve takipteki önemini güçlendirmiştir. MS tanısı konulurken revize McDonald tanı kriterlerinden yararlanır. Tablo 2.1’de revize McDonald kriterleri listelenmiştir (2).

Eski ve yeni lezyonların veya aktif ve inaktif plakların mevcudiyeti ‘zamanda yayılımı’ gösterirken, farklı anatomik lokalizasyonlarda lezyonların varlığı ‘mekanda yayılımı’ kanıtlar.

Tablo 2.1: 2017 Revize McDonald Kriterleri

Atak	Objektif klinik bulgulu lezyon sayısı	MS tanısı için gerekli ek veri
≥2 atak	≥2	Yok (a)
≥2 atak	1+öyküde başka bir alandaki lezyona ait atak (b)	Yok (a)

≥ 2 atak	1	SSS'de farklı bir lezyona ait yeni bir atak veya MRG ile mekanda yayılımın gösterilmesi (c)
1 atak	≥ 2	Ek bir klinik atak veya MRG ile zamanda yayılımın gösterilmesi (d) veya BOS-spesifik OKB varlığı (c)
1 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	SSS'de farklı bir lezyona ait yeni bir atak veya MRG ile zamanda yayılımın gösterilmesi (d) ve ek bir klinik atak veya BOS-spesifik OKB varlığı (c) veya MRG ile zamanda yayılımın gösterilmesi (d)
Sinsi progresyon	1 yıl klinik progresyon (retrospektif veya prospektif, ataktan bağımsız olarak)	Aşağıdakilerden 2'si • MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal veya infratentoryal alanlarda ≥ 1 lezyon • Spinal korda ≥ 2 lezyon • BOS-spesifik OKB varlığı

- a. Mekanda ve zamanda yayılımı göstermek için ek bir teste gerek yoktur. Ancak beyin MRG tüm hastalara yapılmalıdır. Tanıyı destekleyecek yetersiz klinik ve MR bulguları olanlarda, tipik KİS olmayanlarda, atipik özellikleri olan hastalarda ek olarak spinal kord MRG ve BOS tetkiki yapılmalıdır. Bu tetkikler yapılamadıysa ya da negatifse MS tanısı koymadan önce dikkat edilmeli ve alternatif tanılar göz önünde bulundurulmalıdır.
- b. Atak için objektif nörolojik bulgular temelinde konulmuş klinik tanı en güveniliridir. Öyküdeki atağa ait dökümente edilmiş objektif nörolojik bulgular yoksa, öykü enflamatuvar demyelinizan olaya ait tipik semptom ve klinik gelişim özelliklerini içermelidir. Ancak en az bir atak objektif bulgularla desteklenmelidir. Objektif kanıtların yokluğunda dikkatli olunmalıdır.
- c. MRG'de mekanda yayılım; MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentoryal ve spinal kord) 4 alanın ≥ 2 'sinde ≥ 1 lezyon olması

- d. MRG’de zamanda yayılım; herhangi bir zamanda çekilen MRG’de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların aynı anda bulunması veya takip MRG’sinde ilk MRG (çekildiği zamandan bağımsız olarak) referans alındığında yeni bir T2 hiperintens lezyonun ya da kontrast tutan lezyonun olması
- e. BOS-spesifik OKB varlığı zamanda yayılımı göstermez; ama tanıda onun yerine geçer.

MS: Multipl skleroz, SSS: Santral sinir sistemi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, BOS: Beyin omurilik sıvısı, OKB: Oligoklonal band

2017 McDonald kriterlerinin karşılanması ve kliniği açıklayacak başka bir hastalığın yokluğunda, MS tanısı doğrulanır. MS açısından şüpheli bulguların varlığında, kriterler tam olarak karşılanmıyorsa tanı ‘olası MS’ tir. Kliniği daha iyi açıklayacak başka bir tanının varlığında, MS tanısı ortadan kalkar. MR kontraendikasyonu olmadıkça MS ön tanılı tüm hastalara kranial MRG alınmalıdır. Ayrıca MS’i destekleyen klinik ve radyolojik bulgular yetersizse veya atipik bulgular mevcutsa spinal kord MRG ve BOS analizi yapılmalıdır (2, 6).

Multipl sklerozda MRG kullanımı ve Multipl skleroz merkezleri konsorsiyumu (MAGNIMS-CMSC-NAIMS) MS’te MRG kullanımının standartlaştırılmasına ilişkin önceki kılavuzlarda 2021 yılında revizyona gitmiştir. MS’li hastalarda MRG’ye ilişkin 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS uluslararası fikir birliği önerileri, standartlaştırılmış MRG protokollerine odaklanarak MRG’nin nasıl ve ne zaman kullanılacağına ilişkin güncel bir rehberdir. Bu kılavuza göre Gadolinyum kullanılmasının önerildiği ve önerilmediği durumlar aşağıdaki gibidir (22):

GBKM kullanımı önerilir:

- MRG tanısında zaman içinde yayılımı göstermek için
- Teşhis sırasında ayırıcı tanıya katkıda bulunmak için
- Tedaviye başlanan ilk 1 yılda, özellikle interferon beta veya glatiramer asetat kullanan hastalarda

- 1 sene içerisinde MRG'si olmayan progresif hastalıklarda, hastalık aktivasyonunun tespitini göstermek tedavi planını etkileyecekse
- Yakın zamanda kranial MRG'si olmayan hastalarda hastalık aktivitesinden klinik olarak şüpheleniliyorsa
- Hastalık aktivitesinin saptanmasının gerekli olduğu, ancak yeni veya genişlemiş T2 lezyonlara dayanarak aktivitenin saptanmasının güçlü olduğu, yaygın ve konfluens gösteren lezyonları olan (lezyon yükü ağır olan) kronik MS hastalarında

GBKM kullanımı önerilmez:

- Seri MRG taramalarında zaman içinde yayılmayı göstermek için (hastanın 1 sene içerisinde önceki MRG tetkiki mevcutsa)
- Subklinik aktivitenin tespiti için rutin takip hastalarında (hastanın 1 sene içerisinde benzer teknik parametrelerle alınmış MRG tetkiki mevcutsa)
- RIS olan hastalarda hastalık aktivitesini doğrulamak için 6 ay aralıklarla alınan takip MRG'sinde
- Progresif multifokal lökoensefalopati taramasında

2.2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), hastalığın tanısında, MS lezyonlarını saptamada ve takip görüntülemeye en önemli görüntüleme yöntemidir. Ayrıca MRG, hastalık aktivitesini ve hastalık modifiye edici ilaçlara yanıtı izlemeye yararlıdır. MRG, zamanda ve mekanda yayılmayı göstererek tanıyı desteklediği gibi taklitçi hastalıkların dışlanmasına da yardımcı olur (2,23).

Demiyelinizan plakları saptamada konvansiyonel MRG kullanılır. MRG, klinik olarak sessiz lezyonları saptayabildiği için hastalık aktivitesini değerlendirmede klinik muayeneden üstündür. Bu nedenle MS hastalarına, yılda bir

rutin MRG tetkiki önerilmektedir. Tedavilerin terapötik potansiyellerine ulaşabilmeleri için yeterli süreyi sağlamak için, tedavilerin başlatılması veya değiştirilmesinden yaklaşık 6 ay sonra kranial MRG önerilir. Tedavi altındayken hastanın MRG'sinde süregiden veya progresyon gösteren hastalık aktivitesi, yetersiz bir terapötik yanıtın göstergesi olduğundan tedavi planını değiştirir. Tedavi monitarizasyonu için görüntüleme takibi bu nedenle önemlidir Klinik olarak daha agresif seyirli veya yüksek riskli hastalarda görüntüleme her altı ayda bir elde olmalıdır (24).

Tablo 2.2: MS takibinde MRG zamanlaması

İlk tarama	Tedavi sonrası ilk temel görüntüleme	İlk takip görüntüleme	Takip görüntüleme
Tedavi öncesi, MS tanı şüphesi	Tedavi başlangıcından 6 ay sonra	Tedavi başlangıcından 12 ay sonra	Tedavi boyunca senede bir kere
Gadolinyum önerilir.	Gd enjeksiyonu gerekli değildir.	Gd kullanımı opsiyonel	Gd kullanımı opsiyonel
Spinal korda yönelik MRG önerilir.			Klinik gereklilik halinde spinal korda yönelik MRG önerilir.

Multiple Sklerozda inflamasyon, ilk aşamalarda öncelikle venüller çevresinde başlar. Bu nedenle, ilk aşamalarda öncelikle perivenöz demyelinizasyon görülür. MS plakları, periventriküler beyaz cevher haricinde korpus kallozum, jukstakortikal beyaz cevher, beyin sapı, internal kapsül, optik sinir ve vizüel yollar plakların bulunduğu tipik lokalizasyonlardır. Gri cevher lezyonları genellikle küçük boyutta olup güçlkle ayırt edilirler (23). Tanıda kullanılan konvansiyonel MRG sekansları; T2 ağırlıklı spin-eko (SE) imajlar, 3D sagittal FLAIR sekansı ve kontrast sonrası T1 ağırlıklı görüntülerdir. T2A imajlar infratentorial ve talamus lezyonların tespitinde, FLAIR sekansı ise periventriküler ve jukstakortikal lezyonların tayininde daha duyarlıdır (24). Sagittal FLAIR, korpus kallozumdaki lezyonların

tespiti için idealdir. 3D olması ile küçük boyutlu ve jukstakortikal lezyonlar daha iyi tespit edilebilir. Kontrast enhasmanı gösteren lezyonların optimum tespiti için, T1A görüntülerin minimum 5 dakika sonra alınması önerilir. Ancak 20 dakikaya uzayan çekimlerde daha fazla kontrastlanan lezyon saptanabilir (22).

Multipl skleroz plakları, MRG'de karakteristik görünüm ve lokalizasyona sahiptirler. MRG, plakların yerleşimini, boyut ve morfolojisi ile kontrastlanmasını gösterebilmektedir. MS plakları, karakteristik olarak T1 ağırlıklı sekanslarda hipointens, T2 ağırlıklı ve FLAIR sekanslarda hiperintens, oval şekilli lezyonlar olarak görülmektedirler. MS plaklarının en sık tutulum yeri periventriküler beyaz cevherdir. Plaklar başlangıçta ventriküle dik oval şekilli, parmaklı projeksiyonlar şeklinde olup bu görünüm 'Dawson parmakları' olarak tanımlanmaktadır. Özellikle sagittal FLAIR imajlarda bu karakteristik görünüm izlenebilir (22,25).

Korpus kallozum ile optik sinir tutulumu, U liflerini içeren jukstakortikal lezyonlar MS'e yüksek özgüllükte olup diğer beyaz cevher hastalıklarından ayırımında faydalıdır. Optik sinir tutulumu, erken dönem MS'in ilk semptomları arasındadır (11).

Lezyonlar uzun T2 relaksasyon zamanı nedeniyle hiperintens görülürler ancak T2 hiperintensite; plağın yaşı, inflamasyonun derecesi, myelin ve aksonal hasarı göstermez. Yeni oluşan T2 hiperintens lezyon, gelişen inflamasyonu gösterir ve lezyon boyutu akut dönemde en büyük çapa ulaşır. İnflamasyonun kendini sınırlamasıyla ve remyelinizasyonun gelişmesiyle lezyon boyutları küçülür. Sonuçta çoğu lezyon küçük de olsa T2 hiperintens odak bırakır(26).

Spinal kord lezyonlarına MS'te sıklıkla karşılaşılr. En sık servikal bölge etkilenmekte olup spinal kordun sıklıkla lateral ve posterioru tutulmaktadır. Spinal kord lezyonları genellikle 3 vertebra segmentinden kısa olup transvers kesitlerde kord çapının yarısından azını etkilerler.

Kontrastlanmayan ve T1 ağırlıklı sekanslarda hipointens izlenen 'black hole' lezyonlar ciddi demyelinizasyon ve aksonal kaybı düşündürür ve uzun süre takipli

veya progresif hastalığı olan olgularda bulunur. Bu nedenle, KIS hastalarının taramalarında ‘black hole’ varlığı zamanda yayılma için bir kriter olabilir (27).

İnflamasyonunun neden olduğu KBB bozulması sonucu gadolinyum bazlı kontrast madde SSS’e geçer ve akut plaklarda kontrast enhasmanı gözlenir. Böylece Gd aktif inflamasyonun doğrudan bir göstergesi olur. Kontrastlı T1A sekanslar, günlük pratikte rutin olarak kullanılır ve progresyonu göstermede klinik değerlendirmeye göre üstün bulunmuştur. Klinik sessiz hastalarda, kontrastlı MRG tetkikinde aktif plak izlenebilir (20).

Kontrastlanan MS plakları aktif inflamatuvar hastalığın göstergesi iken, prekontrast görüntüler lezyon yükünün tayininde kullanılır. Aktif plaklardaki kontrastlanma akut inflamasyonu takiben 2-8. haftalar arasında ve tipik olarak 4 haftadan yeni lezyonlarda izlenir, bu nedenle yeni lezyonların eskilerinden ayırır. Lezyonlarkontrastlanmayı bırakmalarının ardından kronik olarak tanımlanırlar. Aktif plağın kontrastlanması haftalarca sürebilir; ancak 3 aydan uzun süren kontrastlanmada MS harici patolojiler ayırıcı tanılar içerisinde düşünülmelidir. Kronik lezyonlar, KBB’nin sağlam veya çok az hasarlı olması nedeniyle, kontrast enhasmanı göstermezler (7, 28).

Aktif plak, Gd verilmesini takiben en az 5 dakika sonra alınan, T1A görüntülerde hiperintens izlenen, en az 3 mm boyutlu lezyon olarak tanımlanır (29). Aktif plaklarda iki tip kontrastlanma paterni izlenebilir. Genellikle homojen kontrast enhasmanı izlenirken, halkasal kontrastlanma ile daha az sıklıkla karşılaşılır. ‘Açık halka işareti’ olarak da tanımlanan inkomplet rim şeklinde kontrastlanmanın izlenmesi MS tanısı lehine olup, komplet periferale kontrastlanmanın izlendiği primer beyin tümörleri ve metastaz gibi lezyonlardan ayırımına yardımcı olur (6, 29).

Kontrast enjeksiyonu sonrası leptomeningeal kontrastlanma nadiren ortaya çıkabilir. Leptomeningeal kontrastlanmanın kortikal hacim kaybı ile ilişkili olmakla beraber beyaz cevher yükü ve kontrastlanan plaklarla ilişkisiz olduğu gösterilmiştir. Kortikal hacim kaybı ve leptomeningeal enhasman, progresif hastalığı telkin etmekle beraber modifiye edici tedavilerin leptomeningeal

kontrastlanma üzerinde etkisi yoktur ve kortikal volüm ölçümü günümüzde rutin olarak elde olunmamaktadır (30).

MS'in tedavi ve araştırmasından sorumlu Avrupa komisyonunun (ECTRIMS) önerisine göre tedavi monitarizasyonunda boyut veya sayıca artış gösteren T2-hiperintens lezyonlar ve kontrast enhasmanı gösteren plaklar göz önünde bulundurulur (31). Yeni bir T2/FLAIR lezyon, hastalık aktivitesinin ve zamanda yayılımın tek başına bir göstergesidir. MS lezyonlarının T2 hiperintens karakteri uzun dönem devam etmekle birlikte, kontrast enhasmanı yeni gelişen lezyonun akut karakterini gösterir. Kontrastlanan lezyon yaklaşık 1-10 haftalıktır. 6 ya da 12 ay aralıklarla elde olunan postkontrast sekanslar, bu süre zarfında oluşan tüm yeni lezyonları yakalayamaz. Bu nedenle kontrast enhasmanı gösteren plaklar, hastalık aktivitesinin tek başına yeterince güçlü bir ölçüsü olmayıp T2 lezyon yükü göz önünde bulundurulmalıdır (32).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), beyindeki serbest su moleküllerinin gradiyent boyunca yaptıkları hareketi ölçer. Difüzyon ağırlıklı sekanslar, sadece infarkt tanısında değil diğer pek çok patolojinin tespitinde de önemlidir. MS taramalarında, difüzyon sekansları MRG tetkikinin ayrılmaz bir parçasıdır. Aktif MS lezyonlarında muhtemelen inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile düşük ADC değerleri, yani difüzyon kısıtlaması görülebilir. Kronik dönemde ise, azalmış selüleriteye bağlı kolaylaşmış difüzyon izlenir (33).

2.3. Multiple Skleroz Klinik Bulguları

MS'in klinik prezentasyonu heterojendir. MS'in klinik seyrinde temel olarak 'atac (relaps)' ve 'progresyondan' söz edilir.

Atac, epizodlar halinde, enfeksiyon ve ateş olmaksızın 24 saatten uzun süren, SSS'deki akut demyelinizasyonun tipik olarak hasta tarafından tariflenen semptomları veya objektif olarak değerlendirilen belirtileridir. Hastaların %85'ini etkileyen tekrarlayan-düzelen hastalık paterninin (relapsing remitting MS, RRMS) erken evrelerinde ataklar birkaç gün veya birkaç hafta içerisinde gelişir, plato

döneminin ardından haftalar içerisinde semptomlar kademli olarak iyileşir. Ataklar döneminde izlenen semptomlar sıklıkla şunlardır: Lhermitte belirtisi (boynun eğilmesiyle birlikte ortaya çıkan parestezi), ekstremitte zayıflığı, beyin sapı semptomları (ataksi, diplopi), Uhthoff semptomu (vücut sıcaklığının artmasıyla kliniğin kötüleşmesi), sirkadiyen yorgunluk paterni (yorgunluğun vücut sıcaklığının artması ile öğleden sonra artması). Klinik alevlenmelere santral sinir sistemindeki inflamatuvar süreçler ve demyelinizasyon eşlik eder (34, 35).

Ataklar arasında tam veya tama yakın klinik iyileşmenin görüldüğü remisyonlar izlenebilir, remisyonların süresi değişkenlik gösterip birkaç yıla uzayabilir. Remisyon döneminde hastada progresyon olmamalıdır. İlerleyen dönemlerde, atak sonrası kalıcı yeti yitimine neden olan nörolojik hasarların görülme sıklığı artar.

Progresyon, en az 6 ayda gelişen ve ilerleyici nörolojik gerileme ile karakterize bir süreçtir. Plato süreçleri yer yer eşlik etmekle birlikte hastalık ilerleme eğilimindedir ve ilerleyici nörodejenerasyonla paralellik gösterir. Hastaların klinik bulgularını derecelendirmek için çeşitli ölçme skalaları önerilmiştir. MS hastalarının klinik takibinde en çok kabul edilmiş olan değerlendirme, genişletilmiş sakatlık durumu ölçeğidir (EDSS) (36).

MS hastalarında değişik sıklıklarda SSS hasarına bağlı tüm belirti ve bulgular ortaya çıkabilir. Ekstremitelerde güçsüzlük, duyuşal belirtiler, ataksi, mesane disfonksiyonu, bağırsak şikayetleri, yorgunluk, çift görme, görme bulanıklığı, tek taraflı ağrısız görme kaybı gibi görsel belirtiler, dizatri, konsantrasyon ve bellek bozukluğu gibi kognitif yakınmalar sık görülen semptomlardır. MS hastalığının kliniğinde, hastalığın süresi, alt tipi ve plakların lokalizasyonlarına göre farklılık gösteren birçok semptom bulunabilir. Bununla birlikte MS plaklar ile semptomlar arasında %100 korelasyon yoktur. Motor, somatosensoriyel, vizüel, ürogenital, serebellar ve beyin sapı bulguları ortaya çıkabilir (7, 36).

MS'te motor semptomlar %30-40 oranında ilk belirtidir. Kortikospinal yolların etkilenmesine sekonder patolojik refleksler, hiperrefleksi, spastisite ve klonus izlenebilir. Ekstremitte güçsüzlüğü, sık görülen bir bulgudur. İlerlemiş

vakaların neredeyse tamamında bulunabilir (9). Beyin sapı ve serebellar sistem tutulumuna bağlı nistagmus, ataksi, dizatri, fasyal paralizi, trigeminal nevralji, koordinasyon bozuklukları ve internükleer oftalmopleji ortaya çıkar.

Somatosensoriyel bulgular hastaların %40'ında başlangıç belirtisi olarak ortaya çıkar. Semptomlar, myelit ve beyin sapı lezyonları ile ilişkilidir. Uyuşukluk, hissizlik, karıncalanma, yanma, kaşıntı, ağrı, elektriklenme hissi, semptomlardan bazılarıdır. Lhermitte bulgusu, boyun fleksiyonu sonrası ekstremitelere ve omurgaya yayılan elektriklenme hissidir ve MS için patognomonik bulgu olarak sayılabilir (42). Somatosensoriyel belirtiler vücut sıcaklığının artmasıyla kötüleşir ve bu bulgu, Uhthoff fenomeni olarak bilinir. Bu nedenle, birçok hasta öğleden sonra vücut sıcaklığındaki fizyolojik artışla şikayetlerinin kötüleştiğini ifade eder. Ağrı da sıklıkla karşılaşılan semptomlardandır. En sık görülen formu trigeminal nevraljidir (35, 36). Kronik ağrı 12 haftadan uzun süren ağrı ve kronik nöropatik ağrı sinir sistemindeki çeşitli hasarların neden olduğu ağrı olarak tanımlanır. Nöropatik ağrı daha kalıcı olup klasik ağrı tedavilerine dirençlidir (37) .

Hastaların %25'inde başlangıç semptomu olarak optik nörit izlenir. Optik nörit sıklıkla tek taraflı veya asimetrik görülür. Optik nöritte göz hareketleriyle ağrıda artış ve birkaç günde gelişen santral görme kaybı görülür. Renkli görmede bozulma, görme keskinliğinde azalma, santral skotom, görme alanı kaybı, optik disk bulguları, diplopi veya osilopsiye yol açan oküler motor bozuklukları ve pupil anomalileri de gelişebilir (34, 38)

Sfinkter, bağırsak ve seksüel bozukluk otonom sendromlar arasında yer alıp hastalığın ilerleyen aşamalarında ortaya çıkar. İdrar yapmada zorluk, sık idrara çıkma, yetişememe, idrar kaçırma ve inkontinans görülebilir. İmpotans ve libido kaybı sık görülmektedir. Ayrıca MS'de kabızlık da sıklıkla karşımıza çıkar. Kognitif kayıp, yorgunluk, uyku bozuklukları görülebilen diğer bulgular arasındadır. Hastaların %95'i dinlenmekle geçmeyen kronik yorgunluktan (fatigue) şikayetçidir. Yorgunluk genellikle ataklarla ilişkili olmakla birlikte kronikleşip

senelerce devam edebilir. İmsonia, obstruktif uyku apnesi, huzursuz bacak sendromu gibi uyku problemleri hastaların %54'inde izlenebilir (39).

2.4. Multiple Skleroz Subtipleri

Multipl Skleroz klinik alt tipleri 2013 yılında MS Avrupa Tedavi ve Araştırma Komitesi ile ABD Ulusal MS Derneği Multiple Sklerozda Klinik Araştırmalar Danışma Komitesi tarafından Klinik İzole Sendrom (KİS), relapsing (ataklı) ve progresif (kötüleşen) MS olarak üç başlık altında sınıflandırılmıştır (40).

Radyolojik izole sendrom (RİS), insidental olarak saptanır. Tipik semptomları ve anlamlı nörolojik belirtisi olmayan kişilerde MS'i telkin edecek radyolojik görüntüleme bulgularının olmasıyla karakterizedir. RIS, MS'in subklinik dönemini düşündürmekle birlikte MS fenotiplerinden biri olarak değerlendirilmemektedir. Bu erken dönemde bile hastalarda, kontrol gruplarına göre beyin volümünde kayıp ve kognitif bozulma saptanmıştır. Bu bilgi, başlangıçtan itibaren nörodejenerasyonun eşlik ettiğini göstermektedir. RIS hastalarının yaklaşık %30'ı 5 yıl içinde MS tanısı alır. Bu nedenle, bu hastalara klinik ve radyolojik takip önerilmektedir (40).

Hastalığın hızlı seyri ve RIS'tan MS'e dönüşümü öngören çeşitli prognostik faktörler bildirilmiştir. Bunlar arasında şunlar yer almaktadır: Hastalığın başlangıcının 40 yaşından sonra olması, erkek cinsiyet, etnik köken, motor, serebellar ve sfinktor disfonksiyonla ortaya çıkan ilk belirtiler, ilk atak sonrası tam olmayan klinik düzelme, hastalığın ilk yıllarında sık ataklar, ilk iki atak arasındaki remisyon döneminin kısa olması, PPRM subtipi, hastalık başlangıcında kognitif gerilemenin varlığı, BOS'ta oligoklonal immünoglobulin artışı ile hastanın ilk MRG tetkikinde lezyon yükünün yüksekliği ve kontrast enhasmanı gösteren lezyon varlığı sayılmaktadır (39, 40).

2.4.1. Klinik İzole Sendrom (KİS)

2017 McDonald Multipl skleroz kriteriyle MS fenotiplerinden biri olarak kabul edilmiştir. MS'i düşündüren ancak monofazik klinik atağı betimlemektedir. Aslında MS'in ilk atağı olarak tanımlanabilir. Tipik klinik bulguları, unilateral optik nörit, beyin sapı sendromları ve transvers myelittir. MRG'de MS plaklarına benzeyen ancak sayıca daha az lezyonlar tespit edilir (20).

Bu hasta grubu MS'e ilerleyebileceği gibi monofazik de kalabilir. MRG ve BOS bulguları normale MS geliştirme riski düşüktür. Bu hastaların radyolojik ve klinik olarak takip edilmesi gereklidir.

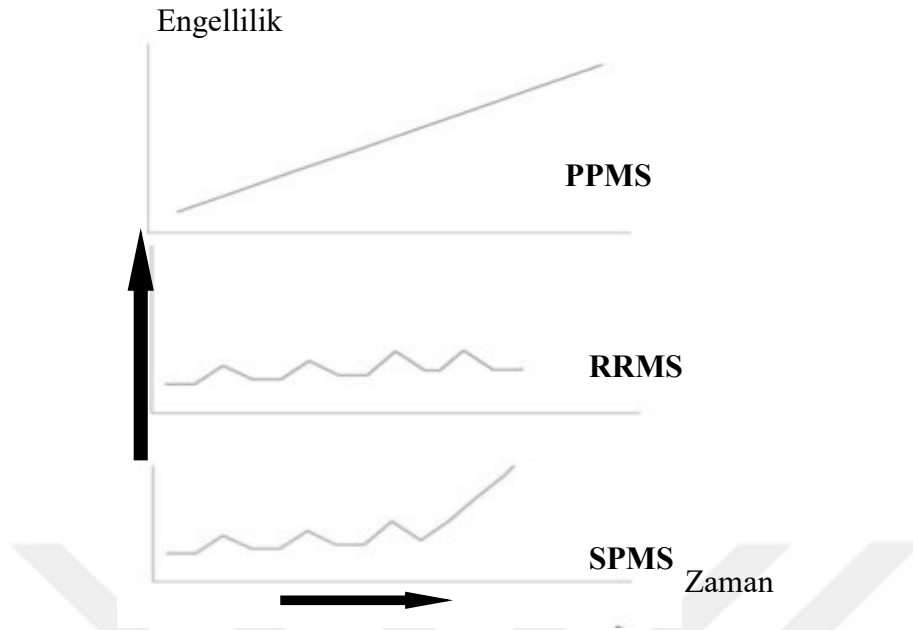
2.4.2. Ataklarla Seyreden MS (RRMS)

Tamamen veya tama yakın iyileşmenin olduğu remisyon dönemleri ile yeni nörolojik semptomlarla izlenen MS ataklarından oluşur. Akut atakları izleyen tam ya da tama yakın düzelme dönemleri mevcuttur, ataklar arasında hastalıkta ilerleme gözlenmez. MS hastalarının %85'ini etkileyen klasik formdur. Tipik olarak 20-35 yaş arasında başlar (41).

2.4.3. Progresif MS

Başlangıçtan itibaren ilerleyici bir kötüleşme varsa, bu durum primer progresif MS (PPMS) olarak adlandırılmaktadır (51). PPMS, MS hastalarının yaklaşık %10'unda izlenmekte olup semptomların hiçbir gerileme dönemi olmaksızın sinsice kötüleştiği MS formuna karşılık gelir. MS'in bu formu kadın cinsiyet prevalansı göstermez ve daha geç başlangıçlı olup genelde 40 yaş civarlarında başlar (35).

RRMS hastalarının yaklaşık 2/3'ü benzer bir son izleyerek sekonder progresif multipl skleroza (SPMS)'e evrilir. SPMS, tekrarlayan relaps ve remisyonlar sonrası nörolojik fonksiyonun devamlı kötüleşmesi ile karakterizedir. Tedaviye yanıt RRMS'den farklı olarak progresif hastalıklarda oldukça zayıftır (35).



Grafik 2.1 : Multipl Skleroz ve hastalık alt tiplerinin klinik gidişatı

2.5. MS varyantları

Santral sinir sistemi demyelinizan hastalıkları; transvers myelit, nöromyelitis optika (Devic sendromu), Balo'nun konsantrik sklerozu ve fulminan Marburg olmak üzere MS varyantlarını içermektedir. Bu hastalıklarda, MS'te izlenen klasik inflamasyon ve demyelinizasyon patolojisi izlenmekle birlikte MS'den farklı olarak ani ve ciddi klinik prezentasyonlar, sınırlı lezyon topografisi gibi karakteristik özellikler mevcuttur. Örneğin; Devic sendromunun optik sinir ve omurilik lezyonları ile sınırlı kalması, Balo ve Marburg varyantlarında aksonal yıkım ve nekrozun izlenmesi MS'den ayıran özellikleridir. Ayrıca Devic sendromunda, aquaporin 4'e karşı oluşan spesifik antikorlar tarafından öncülük edilen primer astrosit hasarı ve ciddi aksonal hasar izlenir. Progresif multifokal lökoensefalopatide, oligodendrositlerin viral enfeksiyonu ile demyelinizasyon süreç başlar (35).

2.6. Multipl Sklerozis Tedavisi

Multipl Skleroz tedavi endikasyonu esas olarak hastalık klinik seyrine bağlıdır. MS tedavisi, hastalığı modifiye edici ve nörolojik disfonksiyondan

kaynaklanan semptomlara yönelik semptomatik tedavi olarak ikiye ayrılır. Hastalık tedavi edici ilaçlar immün süprese edici (fingolimod, natalizumab, ocrelizumab) veya immün modölatörlerden (interferon beta, glatiramer asetat, teriflunomid gibi) oluşmaktadır (31).

Semptomatik tedaviler, SSS harabiyetinin bir sonucu olarak ortaya çıkan belirtileri hedefleyen ilaç ve fizik tedavilerden oluşur. Bu tedaviler, MS'e spesifik olmayıp diğer nörolojik disfonksiyonlarda da kullanılmaktadır. Bunlar arasında mesane disfonksiyonuna yönelik antikolinerjik ilaçlar ve nöropatik ağrı için trisiklik antidepresanlar ve gabapentin türevleri yer almaktadır (31).

2.7. Kontrast Maddeler

Kontrast maddeler, MRG'de görüntü kontrastını artırmak ve lezyonların görünebilirliğini kolaylaştırmak amacıyla kullanılır. Günlük pratikte kontrast madde kullanım oranı %25 düzeyine ulaşmaktadır. Kontrast maddeler; neoplazi, enfeksiyon ve inflamasyon gibi patolojilerden şüphelenildiğinde ve anjiyografi tetkiklerinde standart olarak kullanılmaktadır. MRG incelemesinde kullanılan kontrast maddelerin çoğunluğu Gadolinyum içeren ajanlardır (42).

Manyetik rezonans görüntülemede kullanılan kontrast maddeler temelde iki şekilde sınıflandırılmaktadır:

Kullanılan sekanslara göre sınıflandırma:

- T1 ajanlar: Gadolinyum ve mangan tuzlarını içermektedir. T1 relaksasyon süresini kısaltarak dokuların beyaz (parlak) görünmesini sağlarlar.
- T2 ajanlar: Demir oksit içerirler. T2 relaksasyon süresini kısaltarak dokuların siyah görünmesini sağlarlar.

Etki edilen dokuya göre sınıflandırma:

- Nonspesifik (ekstraselüler) ajanlar: MRG incelemelerinde rutin olarak kullanılan gadolinyum bazlı kontrast maddelerdir (GBKM). Bu

gruptaki kontrast maddeler KBB'ini geçemez ve çoğunlukla böbreklerden atılır.

- Organ spesifik ajanlar: Hedeflenen organa yönelik üretilmiş MRG kontrast maddeleridir. Bunlar hepatositlere yönelik ve retiküloendotelial sisteme yönelik ajanları içermektedir.

2.7.1. Gadolinyum Bazlı Kontrast Maddeler

Gadolinyum (Gd) tek başına kullanıldığında insanlar için toksiktir. Bu nedenle kontrast madde içerisinde gadolinyum şelatları oluşturularak gadolinyumun böbreklerden atılması ve toksik etkilerinin minimize edilmesi amaçlanmıştır.

Gadolinyum iyonik formda (Gd^{+3}) eşleşmemiş 7 elektronu olan ve paramanyetik etkilere sahip nadir bir elemendir. Gadolinyumun eşleşmemiş elektronları, protonların daha hızlı relaksasyonunu sağlayarak görüntü kontrastını artırır. GBKM, farklı yan grupları nedeniyle farklı farmakokinetik ve moleküler özellikler gösterirler. Gadolinyum şelatları, kuvvetli paramanyetik özellikleri nedeniyle MRG'de kullanılmaktadır. Mevcut FDA onaylı gadolinyum şelatları arasında gadobenat, gadoteridol, gadoversetamide, gadoxetate, gadofosveset, gadobutrol, gadopentat, gadodiamid ve gadoterik asit sayılabilir (42).

Gadolinyum bazlı kontrast maddeler biyokimyasal yapılarına göre lineer veya makrosiklik olarak sınıflandırılır ve yüklerine göre iyonik veya noniyonik olarak alt bölümlere ayrılabilir. Stabiliteleri lineer veya makrosiklik olmalarına göre farklılık gösterir. Makrosiklik ajanlar Gd^{+3} iyonuna daha sıkı bağlanıp daha stabil bir yapıya sahiptirler. Özellikle iyonik formdaki siklik ajanlar en uzun yarı ömre sahiptirler ve serbest Gd^{+3} salınımına en az eğilimli ajanlardır. Serbest gadolinyum (Gd^{+3}) toksik olduğundan, ajanların stabilitesi gadolinyum toksisitesinde kritik bir faktördür (5). Bilinen yan etkileri nedeniyle lineer ajanların kullanımı Avrupa İlaç Ajansı tarafından 7 Temmuz 2017 tarihi itibarıyla büyük orada sınırlandırılmış, sadece gereklilik halinde karaciğer lezyonlarının değerlendirilmesinde ve eklem için enjeksiyonda kullanılması önerilmiştir (5).

Son araştırmalarda, gadolinyumun nefrotoksisite dışında da etkileri olabileceği ve böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan sağlıklı insanlarda dahi kemik ve diğer dokularda birikebileceği gösterilmiştir. Kanda ve ark. tarafından yürütülen alışma, GBKM'nin insan beyinde de biriktiğini göstermiştir. Gd şelatlarındaki Gd+3 iyonunun serbestleşmesiyle KBB'ni aşabildiği alanlarda beyinde biriktiği ne srlmştr. GBKM'lerin dokularda birikebileceğine dair kanıtlar göz önüne alındığında, Gd kullanımının klinik ihtiyaç ve ek tanısal fayda göz önünde bulundurularak sınırlandırılması gerekmektedir (5).

2.7.2 Gadolinyum şelatlarının Yan Etkileri

Gd şelatlarının akut yan etkileri; ürtiker, kusma, hipotansiyon, vagal reaksiyon, anafaksi benzeri reaksiyon ve larinks ödemi gibi alerjik reaksiyonlar ile kontrast nefropatisinden oluşmaktadır.

Geç dönem yan etkisi ise nefrojenik sistemik fibrosizdir. Nefrojenik sistemik fibrozis (NSF); cilt ve bağ dokularda fibrosiz ile karakterize nadir ancak ciddi bir sistemik hastalıktır. NSF, ekstremilerde ve daha az sıklıkla gövdede ciltte kalınlık artışı ve sertleşme ile kendini gösterir. Etkilenen alanlarda kaşınma, yanma ve ağrı hissedilir. Cildin kalınlaşması eklem hareketlerini kısıtlar ve eklemlerde kontraktrle yürüme güçlüğüne yol açar. Yaklaşık hastaların %5'inde hastalık progresyon gösterir. Progresif formunda, iç organlarda fibrozis, organ fonksiyonlarında bozulma ve hatta ölüme neden olabilir. Böbrek yetmezliği, NSF için bilinen bir risk faktörüdür (43).

2.7.3. Beyinde GBKM Birikimi

2014 yılında Kanda ve ark. tarafından yürütülen araştırma ile böbrek fonksiyonları normal hastalarda, tekrarlayan kümülatif dozlarda, gadolinyumun dentat nükleus ve globus pallidusta birikerek T1 görüntülerde sinyal artışına yol açtığını göstermiştir. Lineer gadolinyum ajanları, daha yüksek doku birikimi ile işkilidir (5, 43).

Gadolinyumun beyinde sadece dentat nükleus ve globus pallidusta değil serebellar pedinkül, red nükleus, substantia nigra, posterior talamus ve kollikulusta da biriktiği ortaya konmuştur. Bu anatomik lokalizasyonların ortak yanı, yüksek kontrasyonda demir içermelidir. Gadolinyum birikmesi ve toksistesini açıklamaya

yönelik; gadolinyumun endojen demirle yer değiştirmesi, demir ve endojen metallerle aynı yolakları kullanarak beyne geçişi, demirin GBKM toksisite mekanizmalarına katkıda bulunduğu gibi hipotezler öne sürölmüştür (44).

Gadolinyum birikiminin uzun vadeli ve kümülatif etkileri henüz anlaşılmamıştır. FDA, ALARA prensipleri göz önünde tutularak, makrosiklik ajanların tanısal doğruluğu etkilemeyecek en düşük dozda kullanılmasını önermektedir. Ayrıca kümülatif etkinin minimize edilmesi için tekrarlayan dozların mümkün olduğunca en az düzeye indirilmesinin uygun olduğunu bildirmiştir. Kontrastlı her MRG incelemesinde, kullanılan ajanın içeriği ve dozu kaydedilmelidir (5, 44).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulu tarafından 16.03.2022 tarih ve KAEK-145 no' lu karar ile onay verilmiştir (Ek-1).

3.1. Hasta Seçimi

Araştırmada Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda Şubat 2021 ve Aralık 2022 tarihleri arasında kranial MRG çekimleri yapılan hastalar görüntü arşiv sisteminden (Sectra Workstation IDS7; Sectra AB, Linköping, SWEDEN) retrospektif olarak taranmıştır. Çalışma grubumuzu, hastanemiz Nöroloji kliniğinde doğrulanmış MS tanısı alan hastalar oluşturdu. Çalışmamıza, MS protokolümüzle görüntülenen en az 1 kranial MRG'si bulunan ve 18 yaşından büyük 312 ardışık hasta dahil edilmiştir. Kontraendikasyon veya kendi istemleri nedeniyle kontrast madde almayan ve tetkikleri tanısal olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. MRG tetkikinde ek serebral patolojisi (inme, vaskülit, tümör vb) bulunan olgular çalışmadan dışlandı. Geriye kalan toplam 300 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen toplam 300 hastanın MR görüntüleri hastanemiz görüntü arşiv sistemi (Sectra Workstation) kullanılarak retrospektif şekilde elde olunmuştur. Olgulara ait klinik bilgilere retrospektif olarak hastane bilgi sistemi (MIA-MED, 1.01.3295) üzerinden ulaşılmıştır.

3.2. Görüntüleme Parametreleri

Tüm MR görüntüleri 3 Tesla (MAGNETOM Spectra, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) ve 1.5 Tesla MRG cihazları (MAGNETOM Avanto, Siemens Healthcare, Germany ve MAGNETOM Area, Siemens Healthcare, Germany) kullanılarak elde edilmiştir. Hasta dağılımında makine tipi açısından fark yoktur. Protokolümüz; aksiyel düzlemde T1A, aksiyel T2A, transvers FLAIR, sagittal 3D FLAIR, SWI (Susceptibility weighted imaging), difüzyon ağırlıklı görüntüleme

(DAG, b1000 sn/mm²), ADC haritası ve kontrast sonrası aksiyel düzlemde yağ baskısız T1A sekansları içermektedir. Kontrast madde dozu, kişi başına 0,1 mmol/kg olarak hesaplandı. MAGNIMS konsensüs kılavuzuna göre akut lezyon tespitinin duyarlılığını artırmak için, kontrast madde enjeksiyonunu takiben minimum 5 dakika sonra T1 ağırlıklı sekansların elde olunması önerilmektedir (22). Bu öneri ışığında, kliniğimizde rutin olarak kontrast enjeksiyonunu takiben sırasıyla difüzyon ağırlıklı sekanslar, transvers düzlemde FLAIR, transvers düzlemde T2 ve transvers T1 sekanslar elde olundu. Böylece kontrast sonrası sekansların enjeksiyondan yaklaşık 7,5 dakika sonra elde olunması sağlandı.

Tablo 3.1: MRG çekim protokolündeki sekanslar ve detayları

<i>Parametreler</i>	Axial T2A	Sagittal 3D FLAIR	Axial T1A postkontrast	Axial FLAIR	DAG
TR (ms)	4930	5000	528	9000	3700
TE (ms)	83	355	15	90	96
FOV (mm)	186x290	227x260	192x280	206x280	200x200
Kesit kalınlığı (mm)	5	1	5	5	5

3.3. Hastaların değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların kranial MRG'leri retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya dahil edilen hastalar, önyargılı değerlendirmeyi ortadan kaldırmak için araştırmacı tarafından (5 yıllık deneyimi olan radyolog), hastanın sistemde kayıtlı raporlarından bağımsız olarak değerlendirildi. Araştırmanın bağımsız değerlendirmeleri bir Excel tablosuna kaydedildi ve hastanın ilk raporu ile uyumsuz bulgu sunan 3 hasta tespit edildi. Uyumsuz bulgular, kıdemli araştırmacı tarafından tekrar değerlendirilerek farklılıklar giderildi.

MRG incelemesinde, kontrast enjeksiyonu öncesi T2 ve 3D FLAIR sekansları elde oldu. Çalışma grubunda yer alan hastalara, FLAIR incelemede herhangi bir değişikliğin eşlik ettiği veya etmediği kontrastlanan her lezyon, araştırmacılar tarafından kaydedildi. Kontrastlanan lezyonların seyri, hastaların bir sonraki kontrol tetkiklerinde ‘tamamen regresyonu, parsiyel regresyonu ve stabil seyretmesi’ olarak 3 sınıfta değerlendirildi. Kaçırılan lezyon, kontrast enhasmanı gösteren; ancak T2/FLAIR sekanslarda karşılığı olmayan lezyon olarak tanımlandı.

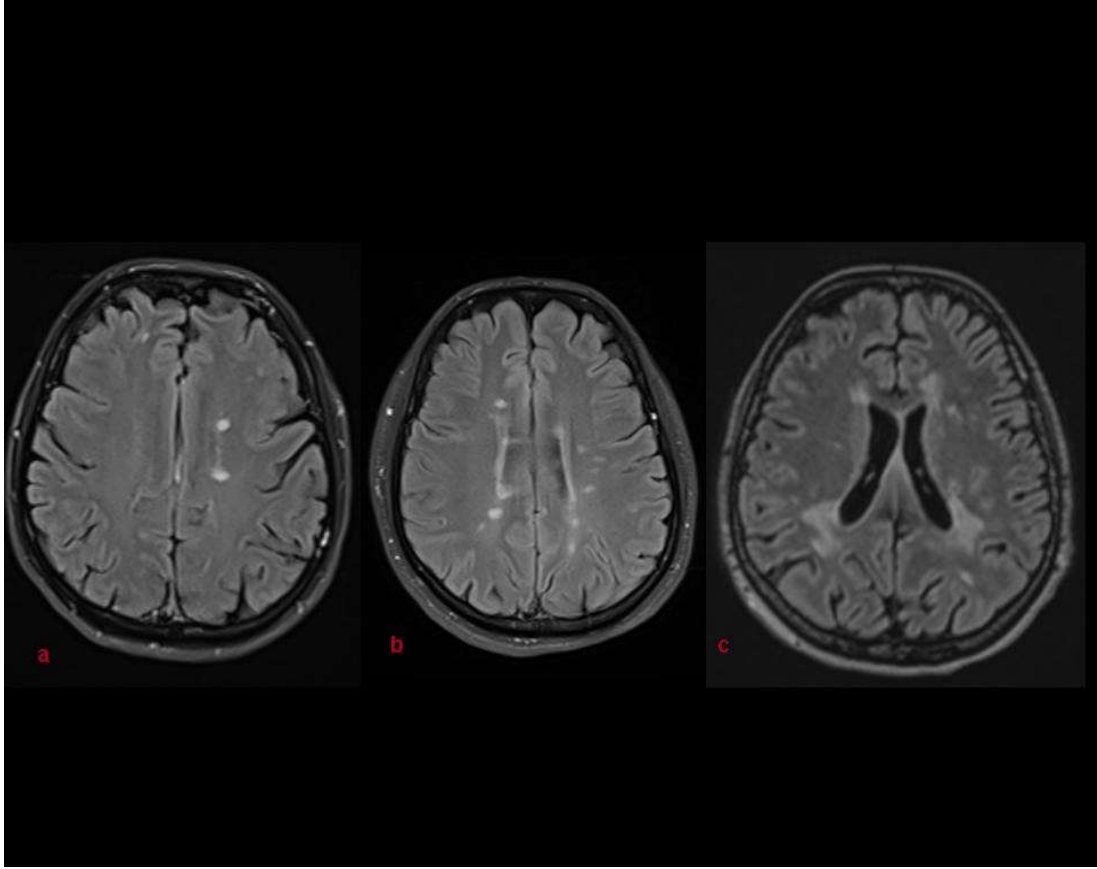
Hasta çalışma süresi boyunca birden fazla MRG kontrolü tamamlamışsa her kontrol için yeni lezyon gelişimi açısından 3D FLAIR sekanslarda değerlendirildi. Hastaların lezyon yüklerinde artış, ‘lezyon sayısı’ göz önünde bulundurularak ‘progresyon’ ve ‘stabil olarak’ değerlendirildi. T2/FLAIR sekanslarda yeni lezyon ortaya çıkması ‘lezyon yükünde progresyon’ olarak isimlendirildi. Lezyon yükündeki progresyonun kaynağının kontrastlanmayan yeni T2 lezyon ve/veya kontrastlanan lezyon olup olmadığı değerlendirildi.

Kontrast enhasmanı gösteren lezyonların T2/FLAIR özellikleri, varsa önceki tetkiki ile karşılaştırıldı. Kontrastlanan lezyonların T2 sekansta yeni ortaya çıkıp çıkmadığı veya önceden varsa boyutundaki değişim değerlendirildi. Bir lezyonun reenhasmanı, T2/FLAIR sekansta boyut artışı göstermeksizin önceden var olan bir lezyonun kontrast enhasmanı göstermeye başlaması olarak tanımlandı.

3D-FLAIR ve T2 sekanslardaki toplam lezyon yükü hafif (10’dan az), orta (11-20) ve şiddetli (20’den fazla) olarak sınıflandırıldı. G. Sadigh ve ark.’ları 2019 yılında yaptıkları çalışmada benzer sınıflandırmayı kullanmışlardır (45). Hastaların anamnez bulgularına sistematik şekilde ulaşılabilmesi nedeniyle değerlendirmeye alınmamıştır. Elektronik hasta kayıt sistemimiz Miamed’de hastalara ait belirli bir MS subtipinin tanısı özel olarak belirtilmemiştir.

Hastaların klinik başvuru nedenleri hastane bilgi sisteminde araştırılarak her tetkik için kaydedildi. Akut atak, yeni semptomların ortaya çıkması veya eski lezyonların alevlenmesi şeklinde izlenen objektif nörolojik bulguların varlığı olarak tanımlandı. Akut atak tanısı, Akdeniz Üniversitesi Nöroloji bölümü tarafından klinik bulgulara göre konuldu. Klinik prezentasyonlar; görme kaybı, motor güçsüzlük, dengesizlik ve mesane disfonksiyonu gibi şikayetlerden oluşuyordu.

Akut atak kliniğine sahip olan hastalara, yakın zamanlı (en geç 3 hafta içerisinde) MRG tetkiki elde oldu.



Şekil 3.1: Lezyon yüklerinin a. hafif, b. orta ve c. şiddetli şeklinde sınıflandırılması

3.4. İstatistiksel Analiz

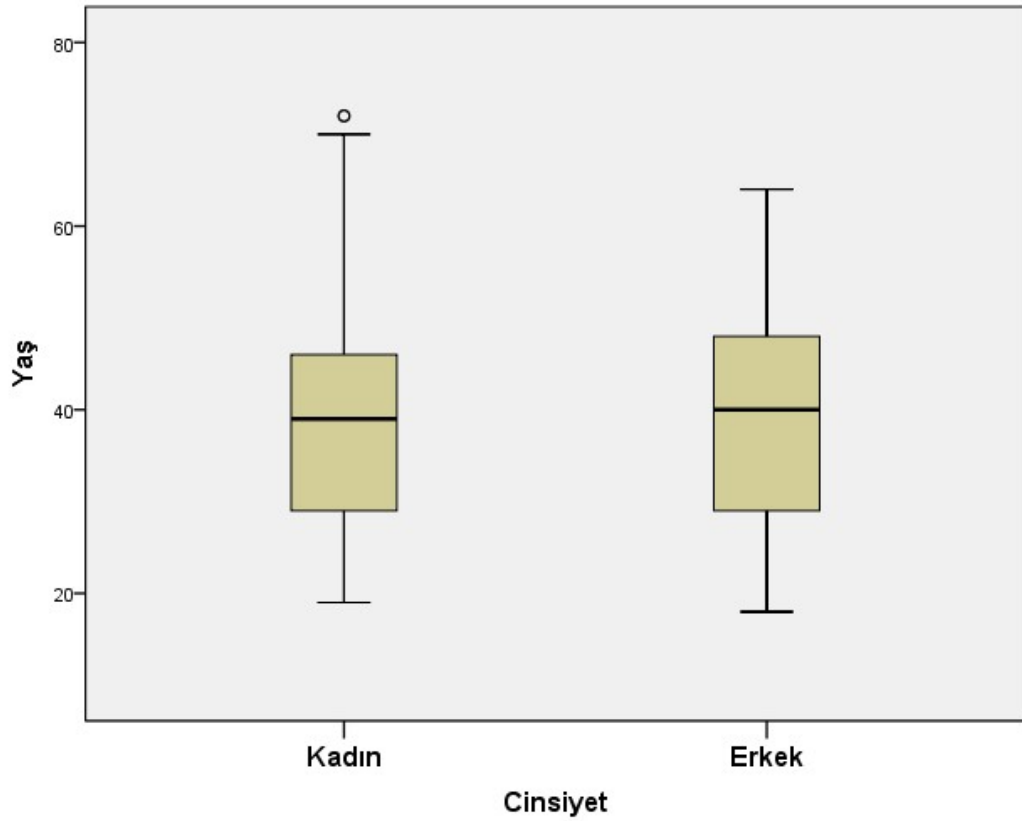
İstatiksel analiz SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) v23.0 yazılımı yardımı ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler için kategorik değişkenlerde sayı ve yüzde değerler, sürekli değişkenlerde ortalama, standart sapma, medyan ve minimum-maksimum değerler kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk Testi ile kontrol edilmiştir. Parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda iki bağımsız grubun sürekli değişkenlerinin karşılaştırılmasında T Testi, parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda ise Mann-Whitney U Testi

uygulanmıştır. Parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda ikiden fazla bağımsız grubun sürekli değişkenlerinin karşılaştırılmasında ANOVA testi, parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda ise Kruskal-Wallis Testi uygulanmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.



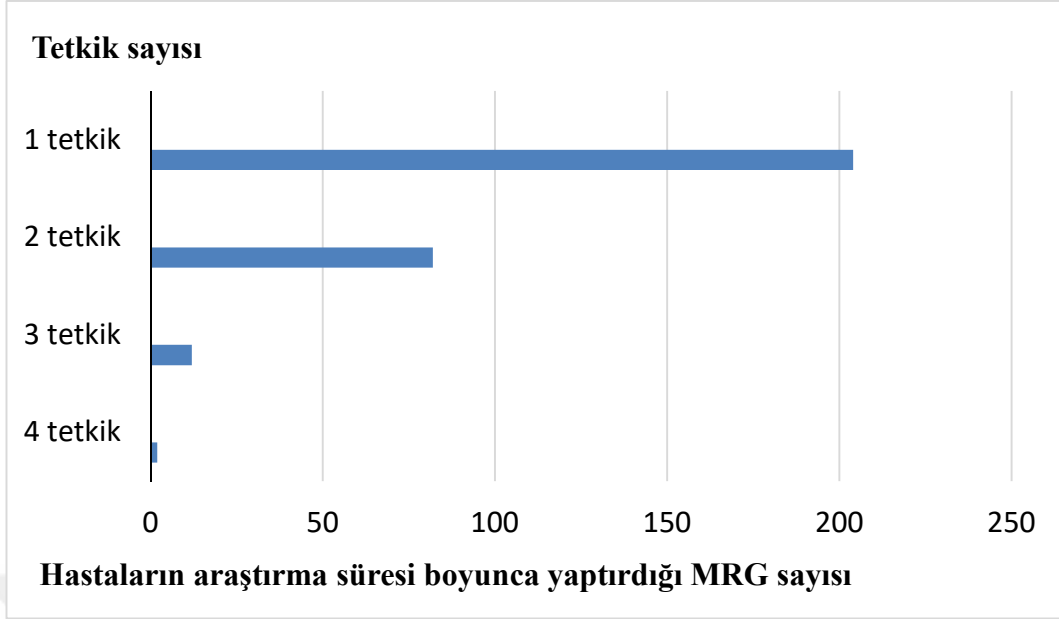
4. BULGULAR

Çalışmamızda MS tanılı ve kliniğimizde MS protokolüne uygun görüntüleri elde olunan 300 olgunun radyolojik bulgularının ortaya çıkmasını sağlayan parametreler değerlendirilmiştir.



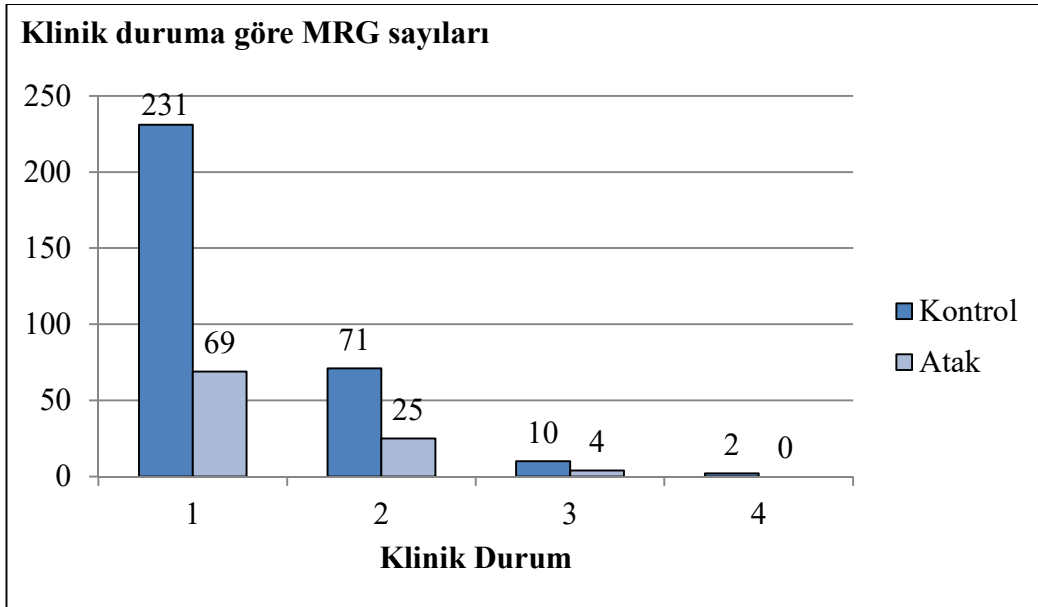
Grafik 4.1: Hastaların Cinsiyete Göre Yaşlarının Box-Plot Grafiği

Araştırmaya dahil edilen 300 hastanın 217'si (%72,3) kadın ve 83'ü (%27,7) erkektir. Tüm hastaların yaş ortalaması $39,0 \pm 11,9$ (yaş aralığı 18-72) bulundu. Kadınların yaş ortalaması $38,9 \pm 11,8$, erkeklerin yaş ortalaması ise $39,2 \pm 12,4$ bulundu.



Grafik 4.2: Hastaların araştırma süresi boyunca yaptırdığı MRG sayısı

Toplam 300 hastanın 204'ü (%68,0) sadece 1 MRG tetkikine sahipken, 82 (%27,3) hastanın 2, 12 (%4,0) hastanın 3 ve 2 (%0,7) hastanın 4 MRG tetkiki mevcuttur. Bulgular toplam 412 MRG görüntülerinin incelenmesiyle elde olunmuştur.



Grafik 4.3: Hastaların klinik bulgularına göre yaptırdıkları tetkik sayıları

Elde olunan 412 MRG tetkiki sırasında 314 başvuruda (%76,2) pozitif nörolojik muayene bulgusu mevcut değilken 98 başvuruda akut atak kliniği mevcuttu (%23,8).

Tablo 4.1: Lezyon ve kontrastlanma paternlerinin özellikleri

Değişken	Sayı	Yüzde					
Hastaların Lezyon Yüğü							
Hafif	142	47,3					
Orta	82	27,3					
Yüksek	76	25,3					
Hastaların İlk MRG tetkiklerinde Kontrastlanan Lezyonları Olma Durumu							
Kontrastlanan lezyon yok	251	83,7					
Kontrastlanan lezyon var	49	16,3					
İlk MR'da Kontrastlanan Lezyonu Olan Hastaların Toplam Kontrastlanan Lezyon Sayılarına Göre Dağılımı (n=49)							
1	2	3	4	5	6	7	9
23 (%46,9)	11 (%22,4)	7 (%14,3)	3 (%6,1)	1 (%2,0)	1 (%2,0)	2 (%4,1)	1 (%2,0)
İlk MR'da Kontrastlanan Lezyonların T2 Karşılığı Olma Durumu (n=112)							
T2 karşılığı var				111		99,1	
T2 karşılığı yok				1		0,9	
İlk MRG'de Kontrastlanan Lezyonların Takibi (n=112)							
Kontrol tetkiki mevcut değil				82		73,2	
Parsiyel Regresyon				1		0,9	
Tamamen regresyon				29		25,9	
Hastaların İkinci MR'da Kontrastlanan Lezyonları Olma Durumu (n=96)							
Kontrastlanan lezyon var				9		9,4	
Kontrastlanan lezyon yok				87		90,6	
İkinci MR'da Kontrastlanan Lezyonu Olan Hastaların Toplam Kontrastlanan Lezyon Sayılarına Göre Dağılımı (n=9)							
1		2		5			
6 (%66,7)		2 (%22,2)		1 (%11,1)			
İkinci MR'da Kontrastlanan Lezyonlarda T2 Karşılığı Olma Durumu (n=15)							
T2 karşılığı var				15		100,0	
T2 karşılığı yok				-		-	
İkinci MR'da Kontrastlanan Lezyonların Takibi (n=15)							
Kontrol tetkiki mevcut değil				14		93,3	
Tamamen regresyon				1		6,7	
İkinci MR'da lezyon yüklerinin bir önceki tetkike göre değişimi (n=96)							
Lezyon yükü stabil				82		85,4	

Lezyon yükü artmış (kontrastlanmayan yeni T2 lezyon)	6	6,3
Lezyon yükü artmış (yeni kontrastlanan lezyon ve kontrastlanmayan yeni T2 lezyon)	1	1,0
Lezyon yükü artmış (yeni kontrastlanan lezyon)	7	7,3
İkinci MR’da Kontrastlanan Lezyonların T2/FLAIR sekanslardaki değişimi (n=15)		
Reenhasman	2	13,3
Boyutu büyüyen lezyon	1	6,7
Yeni lezyon	12	80,0
Hastaların Üçüncü MR’da Kontrastlanan Lezyonları Olma Durumu (n=14)		
Kontrastlanan lezyon yok	12	85,7
Kontrastlanan lezyon var	2	14,3
Üçüncü MR’da Kontrastlanan Lezyonu Olan Hastaların Toplam Kontrastlanan Lezyon Sayılarına Göre Dağılımı (n=2)		
1	13	
1 (%50)	1 (%50)	
Üçüncü MR’da Kontrastlanan Lezyonların T2 Karşılığı Olma Durumu (n=14)		
T2 karşılığı var	14	100,0
T2 karşılığı mevcut değil	-	-
Üçüncü MR’da Kontrastlanan Lezyonların Takibi (n=14)		
Kontrol görüntüsü mevcut değil	1	7,1
Tamamen Regresyon	13	92,9
Üçüncü MR’da lezyon yüklerinin bir önceki tetkike göre değişimi (n=14)		
Lezyon yükü stabil	11	78,6
Lezyon yükü artmış (kontrastlanmayan yeni T2 lezyon)	1	7,1
Lezyon yükü artmış (yeni kontrastlanan lezyon ve kontrastlanmayan yeni T2 lezyon)	2	14,3
Üçüncü MR’da Kontrastlanan Lezyonların T2/FLAIR sekanslardaki değişimi (n=14)		
Reenhasman	0	0
Boyutu büyüyen lezyon	3	21,4
Yeni lezyon	11	78,6
Hastaların Dördüncü MR’da Kontrastlanan Lezyonları Olma Durumu (n=2)		
Kontrastlanan lezyon yok	2	100,0
Kontrastlanan lezyon var	-	-
Dördüncü MR’da lezyon yüklerinin bir önceki tetkike göre değişimi (n=2)		
Lezyon yükü stabil	2	100,0

300 hastanın toplam 412 MRG tetkikinin 60 tanesinde (%14,6) toplam 141 yeni kontrastlanan lezyon saptandı. Kontrastlanan lezyonların 1 tanesinin T2/FLAIR karşılığı saptanmadı. Bununla birlikte, kaçırılan ‘tek lezyonu’ olan hastanın başka kontrastlanan lezyonu mevcuttu. Kontrastlanan lezyonları olan hastaların yaklaşık %43’ünde klinik agrevasyon bulguları mevcuttu.

Tablo 4.2: MRG’de kontrastlanan lezyonların T2 karşılığı olma durumu (n=141)

Değişken	Sayı	Yüzde
T2 karşılığı var	140	99,3
T2 karşılığı yok	1	0,7

Tablo 4.3: MRG’de kontrastlanan lezyonların takibi (n=141)

Değişken	Sayı	Yüzde
Kontrol görüntüsü mevcut değil	97	68,8
Parsiyel Regresyon	1	0,7
Tamamen regresyon	43	30,5

Tablo 4.4: Lezyon yüklerinin hastaların bir önceki tetkiklerine göre değişimi (n=112)

Değişken	Sayı	Yüzde
Lezyon yükü stabil	95	84,8
Lezyon yükü artmış (kontrastlanmayan yeni T2 lezyon)	7	6,3
Lezyon yükü artmış (yeni kontrastlanan lezyon ve kontrastlanmayan yeni T2 lezyon)	3	2,7
Lezyon yükü artmış (yeni kontrastlanan lezyon)	7	6,3

Tablo 4.5: Kontrastlanan lezyonların T2/FLAIR sekanslarında önceki tetkiki ile karşılaştırılması (n=29)

Değişken	Sayı	Yüzde
Reenhasman	2	6,9
Boyutu büyüyen lezyon	4	13,8
Yeni lezyon	23	79,3

412 tetkikin 60 tanesinde (%14,6) kontrastlanan lezyon bulunmaktadır ve bu tetkiklerin 30'unda (%50,0) kontrastlanan lezyon sayısı 1, 13'ünde (%21,7) ise kontrastlanan lezyon sayısı 2'dir. Tüm tetkiklerde kontrastlanan toplam lezyon sayısı 141'dir. MR'da kontrastlanan toplam 141 lezyonunun takibinde %30,5'inin kaybolduğu görülmüştür. Sadece 1 lezyonun takip görüntüsünde mevcut olduğu görülmüştür.

112 tane takip MRG görüntüsü elde olunmuştur. Lezyon yükünün değişimi incelendiğinde %84,8'inde lezyon yükü stabil olup %15,2'sinde lezyon yükünde artış izlenmiştir. Kontrastlanan lezyonların 29 tanesinin eski MRG tetkiki mevcuttur. Lezyonların ise %79,3'ünün yeni T2/FLAIR lezyon olduğu saptanmıştır. Lezyonların 4 tanesinde (%13,8) önceden var olan lezyonun büyüdüğü saptanmıştır. Bu lezyonlardan 3 tanesi aynı hastada olup hastada eşlik eden başka kontrastlanan plaklar mevcuttu. Lezyonların sadece 2 tanesi (%6,9) T2 sekanslarda eski tetkiklerine göre boyut artışı göstermeyip reenhasman şeklinde izlendi. 2 hastanın aktif klinik şikayeti mevcut olmayıp lezyon yükleri orta olarak değerlendirilmiştir. Hastanın bir tanesinin reenhasman şeklinde prezente olan lezyonu yanı sıra toplam lezyon yükünde artış saptandı. Önceden var olan ve boyut artışı göstererek yeniden kontrastlanan lezyonu olan 5 hastada, MS'in belirli bir subtipine ait bilgiye hastanın amamnezinde ulaşılamamıştır.

Tablo 4.6: Lezyon yükündeki değişimle kontrastlanan lezyon varlığı arasındaki ilişki

Lezyon yükü değişimi	Kontrastlanan Lezyon yok	Kontrastlanan Lezyon var	Toplam
Lezyon yükü artmış	7 (6%)	10 (9%)	17 (15%)
Lezyon yükü stabil	94 (84%)	1 (1%)	95 (85%)
Toplam	101 (90%)	11 (10%)	112

Toplam 112 kontrol tetkiki incelendiğinde, hastaların sadece %15,2’inde progresyon izlenmiştir. Bu grubun yaklaşık %41’ini yeni T2/FLAIR lezyonları bulunan hasta grubu oluşturmaktadır. Toplam 10 tetkikte (%9) T2 lezyon yükü artmış olup ve kontrastlanan lezyon bulunmaktadır. Tetkiklerden 94 tanesinin ise (%84) lezyon yükü stabil ve kontrastlanan lezyonu bulunmamaktadır. 7 hastada lezyon yükü artmışken kontrastlanan lezyon saptanmamıştır.

Tablo 4.7: Lezyon yüküne göre kontrastlanan lezyon varlığının karşılaştırılması

Lezyon Yüğü	Kontrastlanan Lezyon				Toplam	
	Yok		Var			
	n	%	n	%	n	%
Hafif	188	90,8	19	9,2	207	100,0
Orta	90	80,4	22	19,6	112	100,0
Yüksek	74	79,6	19	20,4	93	100,0
Toplam	352	85,4	60	14,6	412	100,0

Ki-kare: 9,719 p: 0,008

Hastaların 142’sinde (%47,3) hafif T2 lezyon yükü, 82 (%27,3) hastada orta ve 76 (%25,3) hastada yüksek T2 lezyon yükü izlendi. Lezyon yükü ile kontrastlanan lezyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Lezyon yükü arttıkça kontrastlanan lezyon olma sıklığı artmıştır.

Tablo 4.8: Klinik duruma göre yaş özellikleri

Yaş	N	Ort.	SS	Minimum	Maximum	Medyan	P
Rutin Kontrol	314	39,29	11,4	19	72	39,0	0,001
MS Atak	98	34,92	11,2	18	62	33,5	
Toplam	412	38,25	11,5	18	72	38,0	

MS Atak kliniği ile başvuran hastaların yaş ortalaması 34,9, pozitif nörolojik bulgusu olmayan hastalarının ise 39,3'tür. Bu iki grubun yaş ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklılık göstermektedir ($p<0,05$).

Tablo 4.9:Başvuru durumundaki klinik durumla lezyon yükü arasındaki ilişki

Klinik	Lezyon Yükü						Toplam	
	Hafif		Orta		Yüksek			
	n	%*	n	%*	n	%*	n	%*
Rutin Kontrol	162	51,6	84	26,8	68	21,7	314	100,0
MS Atak	45	45,9	28	28,6	25	25,5	98	100,0
Toplam	207	50,2	112	27,2	93	22,6	412	100,0

Ki-kare: 1,061 p: 0,588

MS Atak kliniği ile başvuran hastaların %45,9'unun lezyon yükü hafif, %28,6'sının orta ve %25,5'inin yüksektir. Kliniği mevcut olmayan kontrol hastalarında ise bu oranlar sırasıyla %51,6, %26,8 ve %21,7'dir. Klinik başvuru ile lezyon yükü arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.10: Kontrol hastalarında lezyon yükü ile kontrastlanan lezyon varlığı arasındaki ilişki

KONTROL	Lezyon Yükü	Kontrastlanan Lezyon				Toplam	
		Yok		Var			
		n	%	n	%	n	%
	Hafif	149	92,0	13	8,0	162	100,0
	Orta	74	88,1	10	11,9	84	100,0
Yüksek	57	83,8	11	16,2	68	100,0	
Toplam	280	89,2	34	10,8	314	100,0	

Ki-kare: 3,434 p: 0,180

Aktif nörolojik bulgusu olmayan kontrol hastalarında lezyon yükü yüksek olanların %16,2'sinde kontrastlanan lezyon bulunmaktadır. Rutin takip hastalarında lezyon yükü ile kontrastlanan lezyon olma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.11: Atak kliniği olan hastalarda lezyon yüküne göre kontrastlanan lezyon olma durumu

MS ATAK	Lezyon Yükü	Kontrastlanan Lezyon				Toplam	
		Yok		Var			
		n	%	n	%	n	%
	Hafif	39	86,7	6	13,3	45	100,0
Orta	16	57,1	12	42,9	28	100,0	
Yüksek	17	68,0	8	32,0	25	100,0	
Toplam	72	73,5	26	26,5	98	100,0	

Ki-kare: 8,234 p: 0,016

Atak kliniğine sahip MS hastalarında lezyon yükü orta olanların %42,9'unda, yüksek olanların %32,0'ında kontrastlanan lezyon bulunmaktadır. MS atak hastalarında lezyon yükü ile kontrastlanan lezyon olma durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). MS Atak hastalarında lezyon yükü daha fazla olanların hafif olanlara göre kontrastlanan lezyon olma sıklığı daha fazladır.

Tablo 4.12: Başvurudaki klinik durumla kontrastlanan lezyon varlığının karşılaştırılması

Klinik	Kontrastlanan Lezyon				Toplam	
	Yok		Var			
	n	%	n	%	n	%
Rutin Kontrol	280	89,2	34	10,8	314	100,0
MS Atak	72	73,5	26	26,5	98	100,0
Toplam	352	85,4	60	14,6	412	100,0

Ki-kare: 14,801 p: <0,001

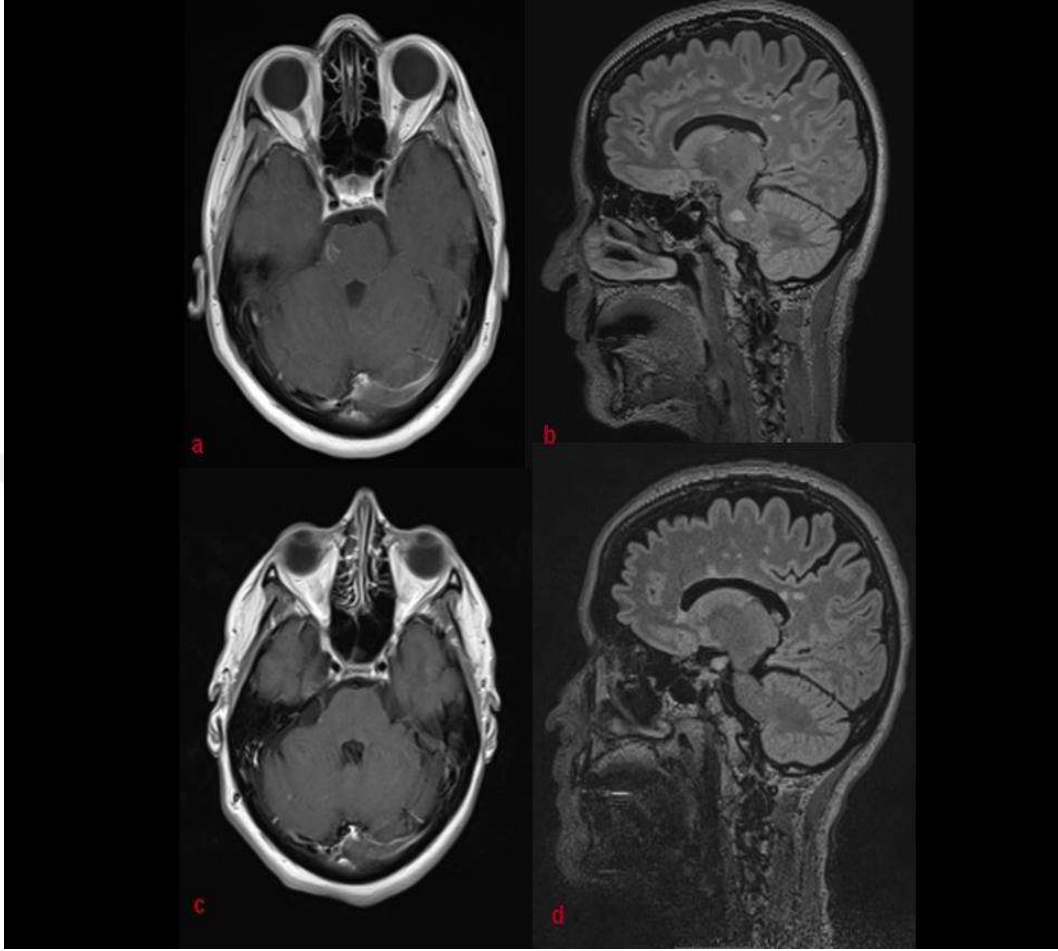
Klinik ile kontrastlanan lezyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,001$). Atak klinikli grupta %26,5, kontrol hastalarında ise %10,8 kontrastlanan lezyon vardır. Klinik belirti varken kontrastlanan lezyon olma sıklığı artmıştır. Bununla birlikte atak kliniği mevcut hastaların %73,5’inde kontrastlanan lezyon saptanmamıştır.

Tablo 4.13: Lezyon yükü ile elde olunan MRG sayısının karşılaştırılması

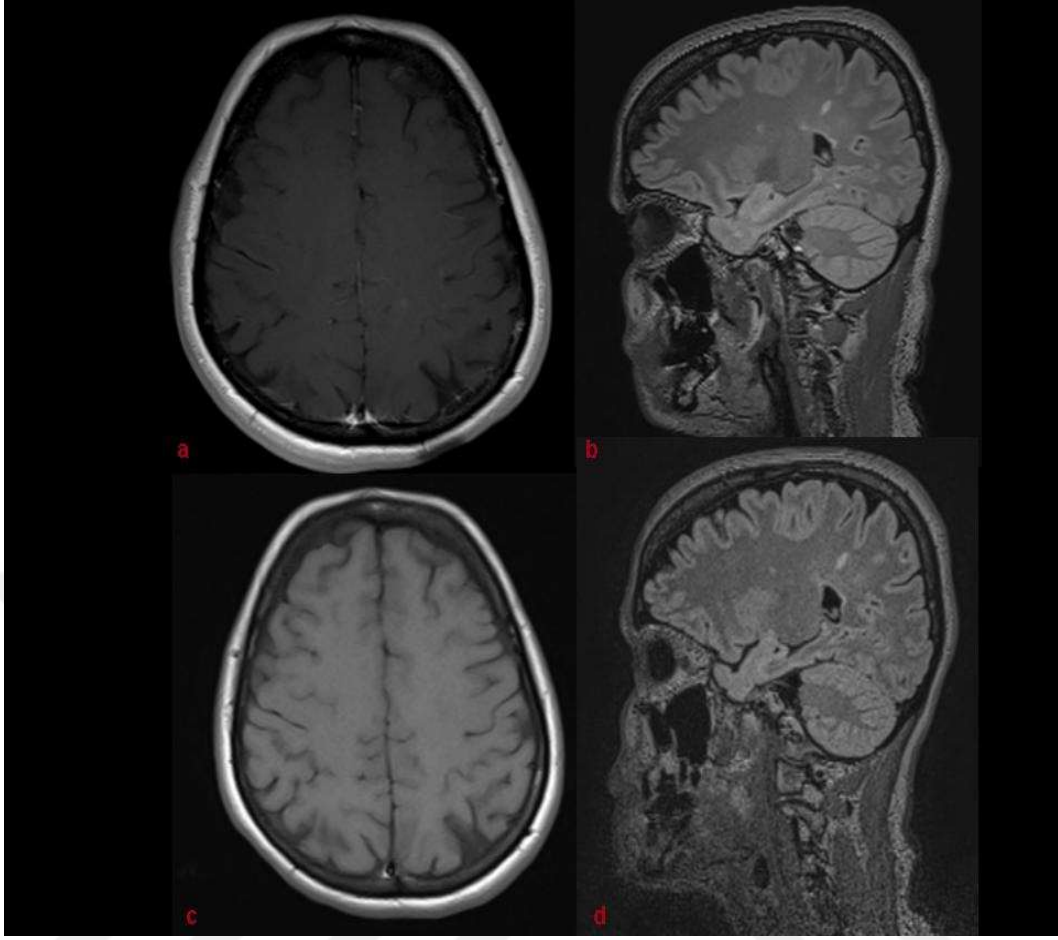
MR Sayısı		N	Ort.	SS	Medyan	p
	Lezyon Yükü					
Hafif		142	1,5	0,6	1,0	0,012
Orta		82	1,4	0,6	1,0	
Yüksek		76	1,2	0,5	1,0	
Toplam		300	1,4	0,6	1,0	
	Cinsiyet					
Kadın		217	1,4	0,6	1,0	0,021
Erkek		83	1,3	0,6	1,0	
Toplam		300	1,4	0,6	1,0	

Lezyon yükü ve cinsiyet ile çekilen MR sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Kadınların erkeklere göre ve lezyon yükü hafif olanların yüksek olanlara göre elde olunan MRG sayısı daha fazladır.

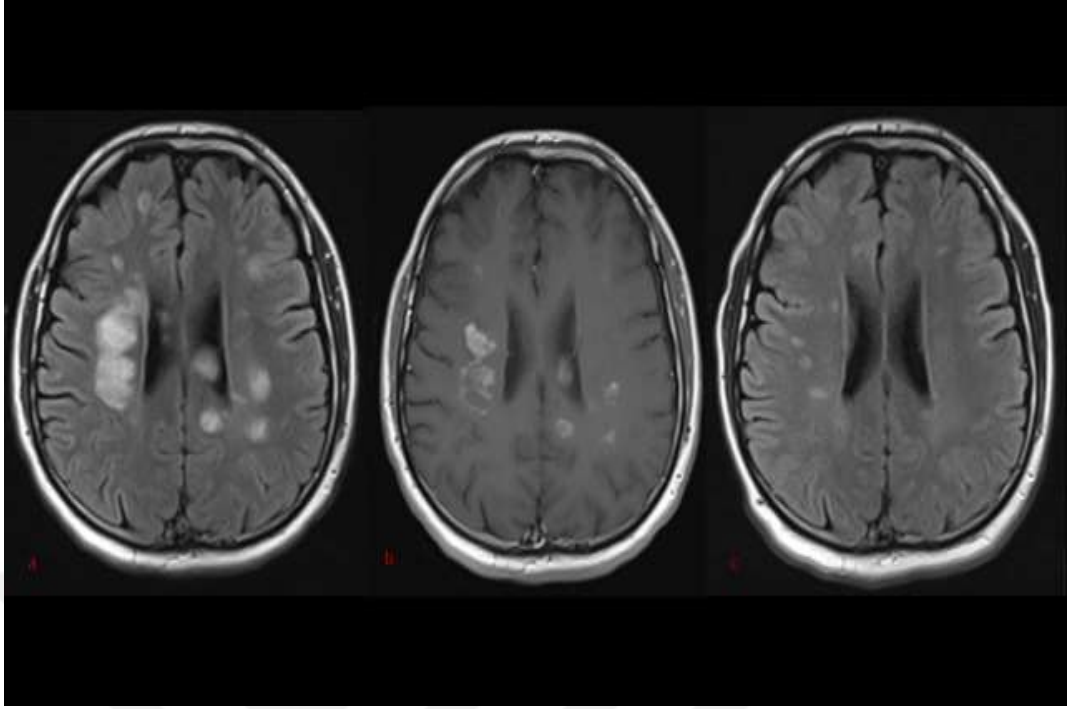
5. OLGU ÖRNEKLERİ



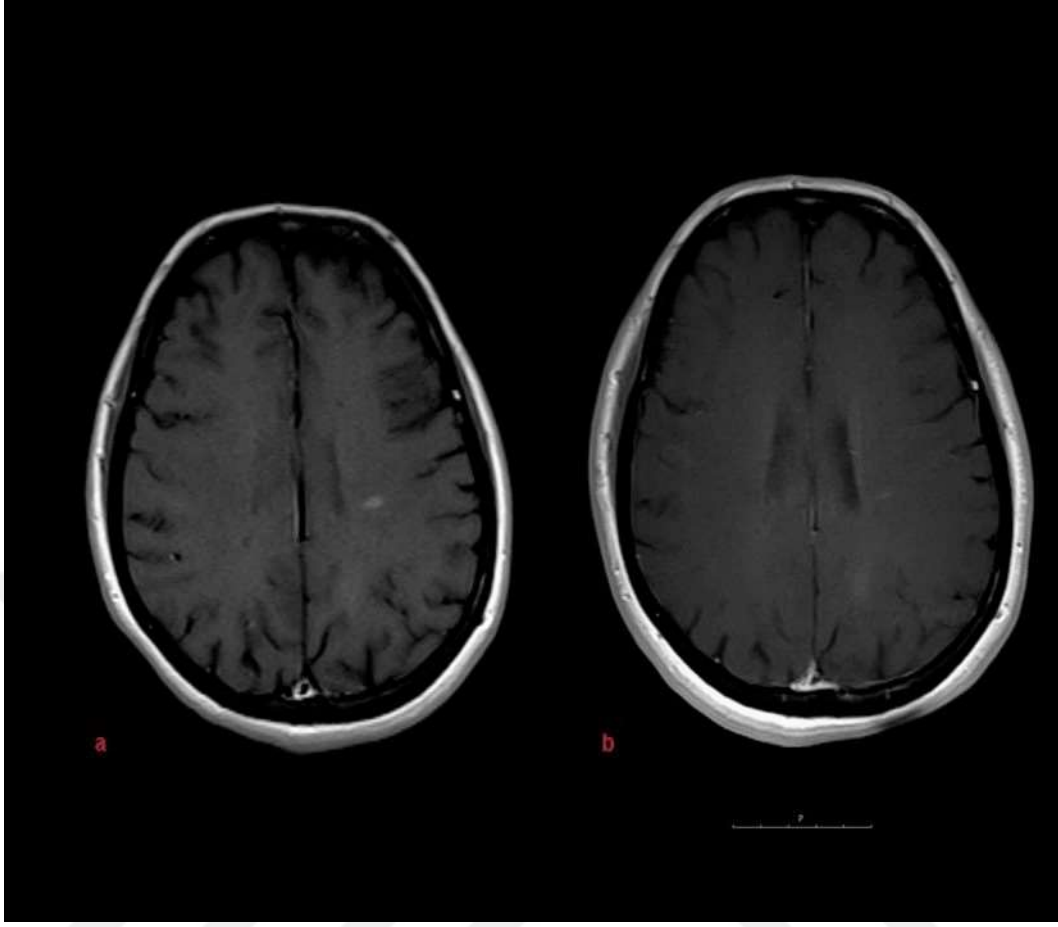
Şekil 5.1: a ve b. MRG’de aksiyel düzlemde, kontrast sonrası T1 ve sagittal 3D FLAIR imajlarında pons sağ kesiminde FLAIR hiperintens izlenen ve rim şeklinde kontrast enhasmanı gösteren lezyon, aktif lezyon olarak kaydedilmiştir. c ve d. Hastanın bir önceki MRG tetkikinde postkontrast T1 ve FLAIR sekansta lezyon izlenmemiş olup yeni plak olduğu anlaşılmıştır.



Şekil 5.2. a ve b. MRG’de aksiyel düzlemde, kontrast sonrası T1 ve sagittal 3D FLAIR imajlarında sol presantral girusta yerleşimli kontrast enhasmanı gösteren FLAIR hiperintens aktif lezyon saptanmıştır. c. Hastanın bir önceki MRG tetkikinde postkontrast T1 sekanslarda kontrast enhasmanı saptanmamaktadır. d. Bununla birlikte, hastanın önceki sagittal 3D FLAIR sekansında hastanın lezyonu eskisi ile benzer boyutta izlenmiş olup önceden var olan lezyonun reaktivasyonu olduğu anlaşılmıştır.



Şekil 5.3: a ve b. Hastanın transvers düzlemde FLAIR ve kontrast sonrası T1 imajlarında, sağ frontal lobda periventriküler yerleşimli kontrast enhasmanı gösteren FLAIR hiperintens aktif plaklar izlenmektedir. c. Hastanın önceki MRG'sine ait transvers FLAIR sekansında lezyonlar daha küçük boyutta seçilmektedir.



Şekil 5.4: a. Kontrast sonrası alınan T1 imajda, sol frontal lobda periventriküler beyaz cevherde yerleşimli kontrast enhasmanı gösteren aktif plak olarak kaydedilmiştir. b. Aynı hastanın 3 ay sonra alınan kontrol MRG'sine ait postkontrast T1 sekansta, lezyon kontrastlanmasının gerilemekle birlikte sebat ettiği izlenmektedir.

6. TARTIŞMA

MS, tıp literatüründe en çok çalışılan hastalıklardan biridir. Multiple sklerozun, 20-40 arası genç erişkinlerde başlaması ve hastalığın hayat boyu radyolojik takip gerektirmesi nedeniyle MS hastaları yaşamları boyunca 60'dan fazla kontrastlı MRG tetkikine tabi tutulurlar. Günlük pratikte ve kliniğimizde MS tanılı hastaların takiplerinde GBKM rutin olarak kullanılmaktadır. Gadolinyumun, böbrek fonksiyonlarından bağımsız olarak beyin ve kemik gibi dokularda birikebileceği literatürde gösterilmiştir. Uzun dönem sonuçları ve klinik etkileri net olarak bilinmemekle birlikte, bu durum Gadolinyumun sanıldığı gibi masum bir ajan olmadığını göstermiş ve uzun vadeli kullanımının güvenilirliğini sorgulamıştır. FDA, 2000 yılında tekrarlayan MRG çekimlerinde, kontrast madde kullanımının sınırlandırılması ile ilgili uyarı önlemleri yayınlamıştır (5, 42). Bundan önceki çalışmalarda, zamanda yayılımın ve hastalık aktivitesinin tespiti ile kliniği sessiz olan akut lezyonların belirlenmesi için kontrast madde enjeksiyonu sonrası MRG elde edilmesi gerekliliği öne sürülmüştür. Ancak genç erişkinlerde tekrarlayan kontrast madde kullanımının gerekliliği, FDA'nın uyarıları göz önünde bulundurularak tekrar sorgulanmalıdır.

Kontrastlı MRG; hastalık aktivitesinde ve MS'in ayırıcı tanısında önemlidir. Öte yandan, akut atak semptomları olmayan MS hastaların kontrollerinde GBKM daha az önemli hale gelmiştir. Bu retrospektif çalışmamızın amacı, takip görüntülerinde yeni veya büyüyen MS plağı ve akut klinik semptomu olmayan hastalarda kontrast madde kullanımının gerekliliğini sorgulamaktır. Çalışmamız kontrastlanan neredeyse tüm lezyonların yeni veya büyüyen T2 hiperintens lezyonlara karşılık geldiğini göstermiştir. Reenhasman şeklinde lezyon saptanan iki olguda bu radyolojik bulgu hastaların tedavilerini değiştirmemiştir.. Ayrıca, bir adet milimetrik kaçırılan lezyon dışında kontrastlanan lezyonların T2/FLAIR sekanslarda karşılığı saptanmıştır. Ayrıca lezyon yükünde progresyonun hasta grubunun sadece %14,6'sında bulunduğu ve bunların da bir kısmı kontrastlanan lezyonu olmaksızın lezyon yükü artan hastalar olduğu (%6,2) unutulmamalıdır. Bu nedenle kontrast kullanımının, prekontrast sekanslarda önceki tetkiklerine göre

lezyon sayısı artan veya klinik olarak progresyon bulgusu olan hastalarda uygun olacağı kanısındayız.

Kappos ve ark.'larının 307 hastayı iki sene boyunca izledikleri prospektif araştırmada, kontrast enhasmanı gösteren lezyonların varlığının relaps için prediktif olmakla birlikte, kümülatif bozukluk veya yeti yıkımının ortaya çıkmasında güçlü bir gösterge olmayacağını vurgulamışlardır. Hastaların ilk tetkiklerinde kontrastlanan lezyonun varlığı, çalışma süresi boyunca relaps için öngörücü olarak değerlendirilmiştir (p:0,04). Kontrast enhasmanı gösteren lezyonlarla izlemin birinci veya ikinci yılındaki EDSS skorlarının kötüleşmesi arasında ise anlamlı bir ilişki izlenmemiştir. Değişen patogenetik mekanizmaların MS'teki uzun dönem yeti yitimine etkili olmasının bu tutarsızlığı ortaya çıkarabileceğini öne sürmüşlerdir. Yeni lezyonların sıklığından ziyade, beynin meydana gelen hasarla başa çıkabilmesinin uzun dönem nörolojik gerileme ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (46).

Barkhof F ve ark.'larının RRMS tanılı 58 MRG görüntüsünü inceledikleri çalışmada, 25 tetkikte toplam 50 adet yeni kontrastlanan ve 1 adet rekontrastlanan lezyon sağlamışlardır. Kontrastlanan lezyonların %92'sinin T2 sekansta karşılığı izlendi. 21 MRG görüntüsü, o sırada klinik olarak stabil hastalarda kontrastlanan lezyon saptamış olup hastalık aktivitesini kliniğe göre 4,2 kat daha fazla saptayabilmişlerdir. Bizim çalışmamızda MRG ile inceleme, kliniği sessiz lezyonlar tespit edilmekle birlikte duyarlılık farkı bu derecede yüksek bulunmamıştır. İlgili çalışmadaki az sayıda hasta popülasyonunun aradaki farkı doğurduğu düşünülmektedir (47).

Rovaris M. ve ark.'ları 2003 yılında yayınladıkları prospektif çalışmada RRMS tanılı 239 hastanın 9 ay boyunca radyolojik ve klinik progresyonlarını takip etmişlerdir. Çalışma süresinde izlenen klinik relaps sayısı ile kontrastlanan lezyonlar arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (p<0,05). Aktif lezyon ile relaps arasındaki pozitif korelasyonu, çalışma süresinde en az bir relapsı olan hastaların relapsı olmayan hasta grubuna göre daha fazla sayıda kontrast tutan lezyona sahip

olduklarını belirterek (sırasıyla 42,3 ve 19,7) doğrulamışlardır. Bizim çalışmamızda benzer şekilde, relaps klinikli hastalarda kontrastlanan lezyon daha fazla saptanmıştır. Ayrıca hastaların ilk alınan tetkiklerinde izlenen kontrast enhasmanı gösteren lezyon sayısının, relaps olasılığında önemli bir prediktör olduğunu ortaya koymuşlardır ($p<0,001$) (48).

Z. Campbell ve ark.'larının 2012 tarihli retrospektif çalışmalarında, 88 hastada 1., 2. ve 3. aylarda elde olunan ardışık 264 MRG görüntüsünü incelemişlerdir. Çalışmalarında toplam 376 kontrast enhasmanı gösteren lezyon saptanmıştır. Bunların 311 tanesi yeni lezyon olup 65 tanesi kronik lezyonların kontrastlanması ile ortaya çıkan reenhasmandır. Kronik lezyonlarda KBB'deki bozulmanın düşük düzeyde devam etmesinin reenhasman nedeni olabileceğini açıklamışlardır. 'Kontrast enhasmanı gösteren lezyonların yaklaşık %20'sinin kronik plakların rekontrastlanması ile oluştuğunu' belirtmişlerdir (49). Gerek tetkik başına tespit edilen kontrastlanan lezyon sayısının fazlalılığı, gerekse reenhasman şeklinde ortaya çıkan aktif plak oranının yüksekliği, görüntülerin birer ay arayla edilmiş olmasına bağlı olabilir. Tedavi altında olmayan hasta popülasyonundan yapılan seçimde, bu çalışmadaki kontrastlanan lezyon miktarındaki yüksekliği açıklayabilir.

Davoud Y ve ark.'larının 2016 yılında kliniklerine akut MS atağı ile sevk edilen, RRMS tanılı 70 hasta ile yaptıkları çalışmada, 61 hastada (%87) MRG tetkikinde kontrast enhasmanı, 53 hastada (%76) difüzyon kısıtlılığı saptanmıştır. Çalışma grubundaki tüm hastalara 2 hafta içerisinde MRG tetkiki elde olunmuş olup semptomların başlama zamanı ile MRG tetkikindeki pozitif bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bulgu saptamamışlardır. Bizim hasta grubumuzda başvuru ile tetkik zamanı arasında standart bir süre olmamasını destekler bir bulgudur. MS atak, iki ayrı nörolog tarafından en az 24 saat süren nörolojik bulgulara göre konulmuştur. MS atak kliniği ile başvuran hastalarda yüksek oranla (%91) pozitif MRG bulgusu saptanmış olup bu durum, atak tanısının 'şüpheye yer bırakmayan vakalar' için kullanılmasından kaynaklanabilir (50).

K Karimian-Jazi ve ark. 2018 tarihli araştırmalarında T2 lezyon yükü sabit olan hastalarda Gd uygulamasının tanısıl değerini değerlendirmeyi amaçlamışlardır. %90'u RRMS, %2'si PPMS, %8'i SPMS klinik tanılı 100 hastanın dahil olduğu toplam 559 takip MRG'de 152 kontrastlanan lezyon saptamışlardır. Bizim alışmamızda toplam 412 takip MRG görüntüsünde 141 kontrastlanan lezyon saptanmış olup çalışma grubu ve lezyon sayısı benzerlik göstermektedir. Kontrastlanların %95'i yeni bir T2/FLAIR lezyon olarak bulunmuştur. Prekontrast karşılığı bulunmayan 3 (%1,9) ve lezyon reaktivasyonu gösteren 4 lezyon (%2,6) bulunmuştur. T2-FLAIR/postkontrast T1 uyumsuzluğu olan hasta sayısının nadir olduğunu ($\leq 2\%$) ve yeni lezyonu olmayan düşük hastalık aktiviteli hastalarda aktif lezyon gözde kaçırma olasılığının ihmal edilebilir düzeyde olduğunu ifade etmişlerdir. Seçili hastalarda Gd uygulaması yaklaşımları ile Gd kullanımının %70 oranında azalacağını ve hastaların MRG uyumunu artıracaağını belirtmişlerdir (51). Kaçırılan lezyon ve reenhasman şeklinde ortaya çıkan kontrastlanan lezyon oranları bizim çalışmamıza benzer, ancak hafifçe daha yüksek bulunmuştur (alışmamızda sırasıyla; %0,7 ve %1,4)

RR Mattay ve ark. 2018 tarihinde ağırlıklı olarak RRMS tanılı 138 hasta ile yaptıkları çalışmada, hastalarının %10'unda kontrastlanan lezyon ve %24'nde lezyon yükünde artış tespit etmişlerdir. Sadece 1 lezyonda reenhasman saptamış olup ayrıca o hastada başka kontrastlanan lezyonların ve lezyon yükünde artışın saptandığını ifade etmişlerdir. Araştırmacılar lezyon yükünde artış olmaksızın kontrastlanan lezyonu olan tek bir vakalarının olmadıklarını belirtmişlerdir (52). Bizim hasta grubumuzun %15'inde lezyon yükünde progresyon ve %14,6'sında kontrastlanan lezyon saptanmış olup ilgili çalışmayla tutarlılık göstermektedir.

G Sadigh ve ark. MS tanılı 172 hastanın toplam 252 MRG'sini değerlendirmişlerdir. Toplam 252 MRG görüntüsünün 47 tanesi (tetkiklerin %19'u) hafif, 89 tanesi (tetkiklerin %35'i), 116 tanesi (%46'sı) ağır lezyon yüküne sahipti. Kontrast enhasmanı gösterenlerin çoğunluğu ağır ve orta derecede lezyon yüküne sahipti (hafif, orta ve ağırda sırasıyla %6, 12 ve 15 olmak üzere). Toplam 34 hastada 55 kontrastlanan lezyon izlenmiş olup lezyonların %95'i kontrastsız

“Double inversion recovery” (DIR) ve FLAIR sekanslarında saptamışlardır. Sadece 3 adet küçük (<2mm) kontrast enhasmanı gösteren lezyonların T2 ve DIR sekanslarında karşılığı saptanmamıştır. Bu lezyonların inflamasyon ya da ödem gelişmeden önce KBB’deki erken bozulmanın göstergesini olabileceğini belirtmişlerdir. Hastaların 76’sının tekrarlayan görüntüleri mevcut olup 16’sında (%21) progresyon izlenmiştir. Kontrastlanan lezyonların sadece 1 tanesinin postkontrast sekanslarda seçilen DIR ve FLAIR sekanslarda değişiklik göstermediği saptanmıştır. (45). Bizim çalışmamızda 142 hastanın (%47,3) hafif, 82 hastanın (%27,3) orta ve 76 hastanın (%25,3) lezyon yükü saptadık. Sadigh ve ark.’larının yaptığı çalışmayla benzer şekilde orta ve ağır lezyon yüküne sahip hastalarda kontrastlanan lezyon saptama oranı daha fazlaydı (hafif, orta, ağır olmak üzere sırasıyla %9,2, 19,6, 20,4). T2 karşılığı olmayan tek lezyonumuzun boyutu benzer şekilde 2 mm’den küçük ölçüldü. Ayrıca çalışmamızda 112 takip görüntüsünde 17 hastada lezyon yükünde progresyon saptanmıştır (%15,2). Reenhasman şeklinde ortaya çıkan 2 olgumuzun lezyon yükü orta’dır. Eski tetkikinde olmakla birlikte boyut artışı şeklinde ortaya çıkan 3 lezyonu olan hastamızın başka kontrastlanan plakları da mevcuttu.

Cristina Granziera ve Daniel S Reich Haziran 2020 tarihli yayınlarında, kontrast enjeksiyonun; ayırıcı tanıya yardımcı olduğu, subklinik ilerlemeyi tespit ettiği ve tedaviye verilen yanıtın izlemi için gerekli olduğunu ifade etmişlerdir. Ayrıca GBKM, yeni lezyonun akut karakterini ve progresif hastalığın bulgusu leptomeningeal enhasmanı gösterdiği için yazarlar tarafından önemli bulunmuştur. GBKM’nin olası yan etkilerinin Gd şelatlarının türleri arasında büyük farklılık gösterdiğinin, makrosiklik ajanlarda NSF riskinin %0,07 gibi düşük bir oran olduğunun ve yine düşük olasılıklı dokularda Gd birikiminin de bilinen bir yan etkisinin olmadığına altını çizmişlerdir. Özetle, kontrastlı MRG’nin hastalık aktivitesini ölçmek ve tedaviyi izlemekte hala gerekli olduğunu vurgulamışlardır. (53).

Alex Rovira ve Mike P. Wattjes Haziran 2020 tarihli makalelerinde, MRG’nin subklinik aktivitenin tespitinde en duyarlı yöntem olduğunu kabul

etmekle beraber, aktif T2 lezyonunun, yani yeni veya büyüyen T2 lezyonun, aralıklı MRG çekimi sırasında gelişen demyelinizasyonun ve böylece bu süre zarfındaki hastalık aktivitesinin yeterli bir göstergesi olduğunu savunmuşlar. Kontrastlanmanın akut lezyonun sadece ilk aşamalarında gözlemlendiği, bu nedenle tek başına kontrastlanmanın aralıklı takipte tüm yeni lezyonları yakalamayacağını belirtmişlerdir. Yeni T2 lezyonun, tek başına aktivite göstergesi için yeterli olması için iki tarama arasındaki sürenin 1 seneyi aşmaması gerektiğini ifade etmişlerdir. T2 hiperintensitesi yıllarca sürdüğü için, daha uzun aralıklarla alınan görüntülerde saptanan yeni lezyon, hastalık aktivitesinin yeni olup olmadığını göstermez. Konfluent gösteren lezyonları olan MS hastalarında küçük lezyonların tespiti zor olacağı için GBKM uygulamasını doğru bulmuşlardır. Bunun haricinde kısa aralıklarla MRG takipleri olan ve klinik aktivitesi olmaksızın takip edilen hastalarda GBKM'nin rutin kullanımdan çıkmasını önermişlerdir (54).

R. Mattay ve ark. 2022 yılında 422 hasta ile yaptıkları çalışmada, benzer yaklaşımla MRG protokolü uygulamışlardır. Toplam kontrast enjeksiyonu miktarında %60 azalma ve çekim süresinde %20 tasarruf sağlanmıştır. Bu yaklaşımın sadece hasta konforunu artırma ve gadolinyumun olası uzun dönem etkilerini önlemek için değil, aynı zamanda çekim maliyeti ve süresi açısından da verimli olacağını göstermişlerdir (55).

Çalışmamızda hastaların özellikle klinik ve muayene bulguları ile birlikte değerlendirilmesinde kısıtlılık mevcuttur. Hasta popülasyonumuzun hangi MS subtipine ait olduğu belirlenemediği için tüm MS hastalarına genellenemeyebilir. MS subtiplerinin hepsinden daha fazla vaka içeren daha geniş bir çalışma ideal olmakla birlikte incelediğimiz vaka sayısı (300) literatürde yayınlanan diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızın başka bir kısıtlılığı MRG bulgularını değerlendirmenin tek araştırmacı tarafından yapılmasıdır. Bu nedenle gözlemciler arasındaki değişkenlik değerlendirilememiştir. Bununla birlikte değerlendirilme ölçütleri subjektifliğe yer bırakmayacak düzeyde olup hastanın sistemdeki raporu ile bağımsız karşılaştırma imkanı mevcuttur.

Kaçırılan ve reenhasman şeklinde prezente olan lezyonların sayıca az olması, istatistiksel analizin gücünü ve bu grubun daha detaylı analizini sınırlandırmakla birlikte, çalışmamızın ana hipotezini doğrulamaktadır. Ayrıca konfluens gösteren beyaz cevher varlığında, bu yaklaşım yanıltıcı olabilir.

Spinal incelemeyi, kliniğimizde yaygın olarak çekilmesine rağmen çalışmamıza dahil etmedik. Kontrastlanan spinal kord lezyonlarının daha az sayıda olması ve spinal görüntüleme kalitesindeki önemli farklılıklar nedeniyle, bu çalışmamızda kranial görüntülemeye odaklanmayı tercih ettik. MS’te spinal ve beyindeki patolojilerin altta yatan mekanizmaların aynı olmasıyla benzer çalışma spinal görüntüleme için de uygulanabilir.

Çalışmamız, yeni lezyonların varlığını değerlendirmek için çekim sırasında prekontrast serilerin dikkatlice değerlendirilmesini ve yeni lezyon saptanması halinde kontrast enjeksiyonunu önermektedir. Literatürdeki çalışmalara göre, takip hastalarının yaklaşık %30’unda yeni lezyonla karşılaşmıştır. Yaklaşımımıza göre, Gd enjeksiyonu %70 oranında azalacak ve böylece zaman tasarrufu sağlanıp maliyet düşürülecektir. Bununla birlikte, çekimle birlikte eş zamanlı değerlendirme ve yeni lezyonların tespiti klinik rutinde yoğun iş yükü nedeniyle her zaman uygulanmayabilir. Yapay zeka yöntemlerine dayalı bilgisayar destekli tanı sistemleri (“computer-assisted detection”, CAD) bu yaklaşımın rutine girebilmesine yardımcı olabilir.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Multipl skleroz, genç erişkinlerde görülen, genellikle ataklar ve düzelmeler ile seyreden, genetik olarak duyarlı olan kişilerde çevresel faktörlerin tetiklediği otoimmün mekanizmalar yoluyla gelişen, santral sinir sisteminin ilerleyici demiyelinizan kronik bir hastalığıdır (1). Çalışmamızda, MS'in özellikle genç erişkinlerde ortaya çıkması ve izlemlerinin onlarca yıl devam etmesi nedeniyle, MS hastalarında kontrast kullanımı ve radyolojik değişkenlerle ilişkisine odaklanmayı karar verdik.

Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Polikliniği'nde takipli MS tanısı almış ve MS protokülüne uygun kranial MRG tetkikleri bulunan ardışıl 300 hasta dahil edilmiş olup bulgular toplam 412 MRG görüntüsünün incelenmesiyle elde olmuştur. Yapılan incelemede; toplam 60 MRG tetkikinde 141 kontrastlanan lezyon saptanmıştır. Kontrastlanan lezyonlardan sadece bir tanesinin T2/FLAIR karşılığı saptanmamış olup bu hastada eşlik eden yeni kontrastlanan lezyon ve lezyon yükünde artış mevcuttu. Kontrastlanan lezyonların dört tanesinin önceden var olan lezyonda boyut artışı şeklinde ortaya çıkmıştır. Sadece iki kontrastlanan lezyon reenhasman şeklinde izlenmiştir. Bununla birlikte bu hastaların bir tanesinde lezyon yükünde artış izlenmiştir.

Hastaların sadece %15,2'sinde lezyon yükünde artış saptanmıştır. Bu grubun yaklaşık %41'ini ise yeni, kontrastlanmayan T2/FLAIR lezyonları bulunan hasta grubu oluşturmuştur. Yapılan analizler sonucunda; “kontrastlanan lezyon varlığında”, “lezyon yüküne göre” istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$). Başka bir ifadeyle; “lezyon yükü artıkça kontrastlanan lezyon olma sıklığı artmıştır”.

Çalışmamızda “kontrastlanan lezyon varlığında”, “başvurudaki klinik duruma göre” istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$). Buna göre; “aktif şikayeti bulunan hasta grubunda” “klinik agrevasyon bulgusu olmayan hasta grubuna göre” kontrastlanan lezyon sayısı yüksek bulunarak farkı oluşturmuştur. Bu bulgu, literatürdeki diğer çalışmalar ile benzerdir. Stabil T2

lezyon yükü olan hastalarda, aktif lezyonların gözden kaçma olasılığı düşüktür. Kronik lezyonların reaktivasyonu ile nadir olarak karşılaşılmaktadır. Çalışmamız yeni T2/FLAIR lezyonu olmayan MS hastalarının kontrollerinde rutin Gd uygulamasının tanısal doğruluğu artırmadığını ortaya koymaktadır. İleride bu alanda yapılacak diğer çalışmalar izlem MRG’lerde Gd kullanım protoklnde yeni değişikliklere yol açabilir.



8. ÖZET

MULTİPLE SKLEROZ HASTALARINDA KONTRAST ENHASMANI GÖSTEREN LEZYONLARIN RADYOLOJİK DEĞİŞKENLERLE İLİŞKİSİ

Giriş ve Amaç: Multipl Skleroz hastalarının takiplerinde gadolinyumlu MRG rutin olarak kullanılmaktadır. Amacımız, MS'te akut atağın bir göstergesi olan kontrast enhasmanı gösteren plakların radyolojik parametrelerle ilişkisini saptamak ve lezyon yükü stabil hastaların izleminde kontrast madde kullanımının tanısallık gerekliliğini değerlendirmektir.

Materyal ve Metot: Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalında MS tanısı olan 300 yetişkin hastanın toplam 412 MRG tetkiki retrospektif olarak incelendi. Kontrastlanan her lezyon, FLAIR'de eşlik eden sinyal değişikliği ve lezyonların seyri (tamamen regresyon, parsiyel regresyon ve stabil olarak) kaydedilmiştir. Lezyon yükü; hafif (10'dan az), orta (11-20) ve şiddetli (20'den fazla) olarak sınıflandırıldı. Çalışma süresi boyunca birden fazla kontrolü tamamlamış hastalar yeni lezyon gelişimi açısından 3D FLAIR ve postkontrast sekanslarda değerlendirilmiştir. Kontrastlanan lezyonların T2/FLAIR sekansında yeni ortaya çıkıp çıkmadığı veya önceden varsa boyutundaki değişim değerlendirildi. Reenhasman, boyut artışı göstermeksizin önceden var olan bir lezyonun kontrastlanmaya başlaması olarak tanımlandı. Hastaların klinik başvuru nedenleri her tetkik için kaydedilmiş olup akut atak kliniğine sahip olan hastalara yakın zamanlı (en geç 3 hafta içerisinde) MRG tetkiki elde olundu.

Veriler SPSS (IBM SPSS for Windows, ver. 23) istatistiksel paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Çalışmadaki sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum olarak ifade edilirken; kategorik değişkenler için Sayı (n) ve Yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk Testi ile kontrol edilmiştir. Parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda iki bağımsız grubun sürekli değişkenlerinin karşılaştırılmasında T Testi, aksi takdirde ise Mann-Whitney U Testi uygulanmıştır. Parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda ikiden fazla bağımsız grubun sürekli değişkenlerinin karşılaştırılmasında Tek yönlü varyans analizi (ANOVA), parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda ise Kruskal-Wallis Testi uygulanmıştır.

Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Ki-kare testi kullanılmıştır. Hesaplamalarda istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Araştırmaya toplam 300 hasta katılmıştır. Çalışma grubunun yaş ortalaması $39,0 \pm 11,9$ 'dır. Toplam 300 hastanın 204'ü sadece bir MRG tetkikine sahipken, 82 hastanın iki, 12 hastanın üç, iki hastanın ise dört MRG tetkiki mevcuttur. 314 başvuruda (%76,2) pozitif nörolojik muayene bulgusu mevcut değilken 98 başvuruda akut atak kliniği mevcuttu (%23,8). Hastaların 142'sinde (%47,3) hafif, 82'sinde (%27,3) orta ve 76 tanesinde (%25,3) yüksek lezyon yükü saptandı. 412 MRG'nin toplam 60 tanesinde 141 kontrastlanan lezyon saptandı ve bunların 140'ında (%99,3) karşılık gelen FLAIR hiperintensitesi izlendi. Kontrastlanan lezyonların dört tanesi T2/FLAIR sekanslarda önceden var olup boyut artışı göstermektedir. Boyut artışı gösteren lezyonlardan üç tanesi aynı hastada olup yeni kontrastlanan lezyonlar ve lezyon yükünde artış eşlik etmektedir. Sadece iki kontrastlanan lezyon reenthasman şeklinde izlenmiş olup bu hastaların birinde ise toplam lezyon yükünde artış izlenmektedir. Takip 112 MRG'nin önceki tetkik ile olan karşılaştırmasında toplam 17'sinde (%15) hastalığın progresyonuna dair bulgu saptandı. Progresyon bulgusu olan bir MRG tetkikinde progresyon, sadece postkontrast T1 sekansta saptanabildi.

“Kontrastlanan lezyon varlığında”, “klinik duruma göre” istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p < 0,05$). “Kontrastlanan lezyon varlığında”, “Lezyon yüküne göre” istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p < 0,05$). Başka bir deyişle, ‘yüksek lezyon yükü olan hastalarda’, ‘düşük lezyon yükü’ olan hastalara göre kontrastlanan lezyonlarla daha sık karşılaşıldı.

Sonuç: MS hastalarında, hastalığın izlemi için rutin olarak her 6-12 ayda bir kontrastlı MRG tetkiki elde olunmaktadır. Önceki çalışmalarda, gadolinyum bazlı kontrast maddelerin dokularda birikimi ortaya konmuştur. Bu nedenle, bu maddelerin uzun vadeli kullanımının güvenilirliği sorgulanmaktadır. Literatürde, progresif olmayan MS hastalarında kontrast madde kullanımının gerekliliğini araştıran birçok çalışma mevcuttur. Çalışmamızda literatürdeki ilgili bu çalışmalarla benzer sonuçlar elde edilmiştir. Kontrastlanan lezyonların tama yakınının (%93,1), prekontrast sekanslardaki sinyal veya boyut değişikliği ile ilişkili olduğu ve lezyon yükündeki progresyonun ise hastaların sadece %15'inde olduğu görülmüştür. Bu nedenle kontrast madde kullanımının sadece prekontrast MR sekanslarında progresyon kanıtı olan hastalar ile sınırlandırılabilceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Multipl Skleroz, Gadolinyum-bazlı Kontrast Madde, Kontrastlanan Lezyon, Manyetik Rezonans Görüntüleme

8. ABSTRACT

THE RELATIONSHIP OF CONTRAST-ENHANCED LESIONS WITH RADIOLOGICAL VARIABLES IN MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS

Introduction and Aim: Gadolinium enhanced MRI is routinely used for follow-up of patients with multiple sclerosis. Our aim is to determine the relationship of 'contrast-enhanced plaques', which is an indicator of acute attack in MS, with radiological parameters and to evaluate the diagnostic necessity of using contrast media in the follow-up of patients with stable lesion burden.

Material and Method: We retrospectively a total of 412 consecutive MRIs in 300 adult patients who were diagnosed with MS at Akdeniz University, Neurology Department. Each enhancing lesion, accompanying signal change in FLAIR, and the course of the lesions (complete regression, partial regression, and stable) were recorded. The lesion burden was classified as mild (less than 10), moderate (11-20), and severe (more than 20). If the patient completed more than one control during this period, it was evaluated in 3D FLAIR and postcontrast sequences for new lesion development. It was evaluated if the enhanced lesions were newly appeared on the T2/FLAIR sequence or changed in size. Reenhancement was defined as the onset of enhancement without increasing the size of a pre-existing lesion. The clinical presentations of the patients were recorded for each examination, and MRI were obtained recently within 3 weeks for the patients with acute attack.

The data were analyzed using SPSS (IBM SPSS for Windows, ver.23) statistical package program. Descriptive statistics for continuous variables in the study; Expressed as Average, Standard Deviation, Minimum and Maximum; expressed as Number (n) and Percentage (%) for categorical variables. Kolmogorov-Smirnov and Skewness-Kurtosis tests were used to check the conformity of the data to the normal distribution. In cases where parametric test assumptions were met, the T test was used to compare the continuous variables of two independent groups. Otherwise the Mann-Whitney U test was used. "One-Way Analysis of Variance (ANOVA)" was performed to compare the continuous variables of more than two independent groups, in cases where the parametric test assumptions were met. Otherwise the Kruskal-Wallis Test was performed.

Chi-square test was used to determine the relationship between categorical variables. The statistical significance level (P) was taken as 5% in the calculations.

Results: A total of 300 patients participated in the study. The mean age of the study group was $39,0 \pm 11,9$. 204 patients had only 1 MRI, 82 patients had 2, 12 patients

had 3 and 2 patients had 4 MRI scans. There was no positive neurologic examination finding in 314 applications (76.2%), acute attack was present in 98 applications (23.8%). The lesion burden was mild in 142 (47.3%), moderate in 82 (27.3%), and high in 76 (25.3%) patients.

A total of 60 of 412 MRIs demonstrated 141 enhancing lesions, of which 140 (99.3%) had corresponding hyperintensity on FLAIR. 4 of the contrast-enhanced lesions were pre-existing and showed increased size on T2/FLAIR sequences. Three of the lesions were in the same patient, accompanied by newly enhanced lesions and an increase in lesion load. Only 2 enhanced lesions were observed as reenancement, and an increase in the total lesion burden was accompanied in one of these patients. A total of 17 (15%) of the 112 MRIs with a prior comparison had imaging evidence of disease progression. 1 MRIs with progression was detectable only on postcontrast T1 images.

A statistically significant difference was observed in the "clinical presentation" and "existence of contrast-enhanced-lesions" ($p < 0.05$). A statistically significant difference was observed in "lesion burden" and "enhancing lesions" ($p < 0.05$). In other words, enhancing lesions were frequently observed in 'patients with high-lesions burdens' als 'with low burdens'.

Conclusion: Patients with MS routinely have MR imaging with contrast every 6-12 months to assess the progression. Previously tissue deposition of gadolinium-based contrast agents is revealed in multiple studies Hence, the long-term safety of these agent is questioned. In the literature, there are many studies which questioned the necessity of use of contrast agent in nonprogressive MS patiens. In our study, we have obtained results that are correlated with other studies in the literature. Because nearly all enhancing lesions are associated with a change in signal or size on unenhanced imaging (93.1%), and progresion was only evident in 15% of patients, it is reasonable to consider reserving contrast for only those patients with evidence of progression on precontrast MR images.

Keywords: Multiple Sclerosis, Gadolinium-based Contrast Agent, Enhancing Lesions, Magnetic Resonance Imaging

9. KAYNAKLAR

1. Mirza M. Multipl sklerozun etyolojî ve epidemiyolojisi. Erciyes Tip Derg. 2002;24(1):40–7.
2. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, vd. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018;17(2):162–73.
3. Yamout B, Sahraian M, Bohlega S, Al-Jumah M, Goueider R, Dahdaleh M, vd. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: 2019 revisions to the MENACTRIMS guidelines. Mult Scler Relat Disord . 2020;37:101459.
4. McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, Jentoft ME, Murray DL, Thielen KR, vd. Intracranial gadolinium deposition after contrast-enhanced MR imaging. Radiology. 2015;275(3):772–82.
5. Guo BJ, Yang ZL, Zhang LJ. Gadolinium Deposition in Brain: Current Scientific Evidence and Future Perspectives. Front Mol Neurosci. 2018;11(September):1–12.
6. Gelfand JM. Multiple sclerosis: Diagnosis, differential diagnosis, and clinical presentation. 1. baskı. C. 122, Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V.; 2014. 269–290 s.
7. Kurtzke JF. Epidemiology in multiple sclerosis: a pilgrim’s progress. Brain. 2013;136(9):2904–17.
8. Milo R, Kahana E. Multiple sclerosis: Geoepidemiology, genetics and the environment. Autoimmun Rev. Mart 2010;9(5):A387–94.
9. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: Implications for the pathogenesis of demyelination. Ann Neurol. Haziran 2000;47(6):707–17.
10. Smith KJ, McDonald WI. The pathophysiology of multiple sclerosis: The mechanisms underlying the production of symptoms and the natural history of the disease. Philos Trans R Soc B Biol Sci. Ekim 1999;354(1390):1649–73.

11. Gh Popescu BF, Lucchinetti CF. Meningeal and cortical grey matter pathology in multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2012;12.
12. Kermode AG, Thompson AJ, Tofts P, Macmanus DG, Kendall BE, Kingsley DPE, vd. Breakdown of the blood-brain barrier precedes symptoms and other mri signs of new lesions in multiple sclerosis: Pathogenetic and clinical implications. *Brain.* 1990;113(5):1477–89.
13. McFarland HF, Martin R. Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity. *Nat Immunol.* 21 Eylül 2007;8(9):913–9.
14. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(9):545–58.
15. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The immunopathology of multiple sclerosis: An overview. *Brain Pathol.* 2007;17(2):210–8.
16. Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H, Schmidbauer M, vd. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain.* 2009;132(5):1175–89.
17. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet.* 2017;389(10076):1336–46.
18. Lo Sasso B, Agnello L, Bivona G, Bellia C, Ciaccio M. Cerebrospinal fluid analysis in multiple sclerosis diagnosis: An update. *Med.* 2019;55(6):3–7.
19. Link H, Huang YM. Oligoclonal bands in multiple sclerosis cerebrospinal fluid: An update on methodology and clinical usefulness. *J Neuroimmunol.* 2006;180(1–2):17–28.
20. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: Natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol.* 2005;4(5):281–8.
21. Hamurcu M, Orhan G, Sarıcaoğlu MS, Mungan S, Duru Z. Analysis of multiple sclerosis patients with electrophysiological and structural tests. *Int Ophthalmol.* 2017;37(3):649–53.
22. Rovira Á, Wattjes MP, Tintoré M, Tur C, Yousry TA, Sormani MP, vd. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis - Clinical implementation in the diagnostic

- process. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(8):471–82.
23. Daams M, Geurts JGG, Barkhof F. Cortical imaging in multiple sclerosis: Recent findings and “grand challenges”. *Curr Opin Neurol*. 2013;26(4):345–52.
 24. Traboulsee A, Simon JH, Stone L, Fisher E, Jones DE, Malhotra A, vd. Revised recommendations of the consortium of MS centers task force for a standardized MRI protocol and clinical guidelines for the diagnosis and follow-up of multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol*. 2016;37(3):394–401.
 25. Bastianello S. Conventional magnetic resonance sequences in multiple sclerosis. *Ital J Neurol Sci*. 1999;20(5 SUPPL.):229–31.
 26. Rudick RA, Lee J-C, Simon J, Fisher E. Significance of T2 lesions in multiple sclerosis: A 13-year longitudinal study. *Ann Neurol*. Agosto 2006;60(2):236–42.
 27. Truyen L, Van Waesberghe JHTM, Van Walderveen MAA, Van Oosten BW, Polman CH, Hommes OR, vd. Accumulation of hypointense lesions ('black holes') on T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. *Neurology*. 1996;47(6):1469–76.
 28. Magliozzi R, Howell OW, Reeves C, Roncaroli F, Nicholas R, Serafini B, vd. A Gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010;68(4):477–93.
 29. Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, Barkhof F, Ciccarelli O, De Stefano N, vd. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain*. 2019;142(7):1858–75.
 30. Absinta M, Vuolo L, Rao A, Nair G, Sati P, Cortese ICM, vd. Gadolinium-based MRI characterization of leptomeningeal inflammation in multiple sclerosis. *Neurology*. 2015;85(1):18–28.
 31. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, vd.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24(2):96–120.
 32. Guranda M, Essig M, Poulin A, Vosoughi R. Fluid-attenuated inversion recovery signal intensity as a predictor of gadolinium enhancement in relapsing- remitting multiple sclerosis. *Int J MS Care*. 2018;20(2):62–6.

33. Inglese M, Bester M. Diffusion imaging in multiple sclerosis: research and clinical implications. *NMR Biomed.* 29 Eylül 2010;23(7):865–72.
34. Ford H. Clinical presentation and diagnosis of multiple sclerosis. *Clin Med J R Coll Physicians London.* 2020;20(4):380–3.
35. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, vd. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology.* 2014;83(3):278–86.
36. Penner IK. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Nervenheilkunde.* 2014;33(7–8):505–10.
37. Murphy KL, Bethea JR, Fischer R. Neuropathic Pain in Multiple Sclerosis—Current Therapeutic Intervention and Future Treatment Perspectives. *İçinde: Multiple Sclerosis: Perspectives in Treatment and Pathogenesis;* 2017. s. 53–69.
38. Arnold AC. Evolving management of optic neuritis and multiple sclerosis. *Am J Ophthalmol.* 2005;139(6).
39. Cortez MM, Nagi Reddy SK, Goodman B, Carter JL, Wingerchuk DM. Autonomic symptom burden is associated with MS-related fatigue and quality of life. *Mult Scler Relat Disord.* 2015;4(3):258–63.
40. Hurwitz BJ. The diagnosis of multiple sclerosis and the clinical subtypes Review: Management Updates. *Ann Indian Acad Neurol.* 2009;12(December):226–56.
41. Cotton F, Weiner HL, Jolesz FA, Guttman CRG. MRI contrast uptake in new lesions in relapsing-remitting MS followed at weekly intervals. *Neurology.* 2003;60(4):640–6.
42. Hao D, Ai T, Goerner F, Hu X, Runge VM, Tweedle M. MRI contrast agents: Basic chemistry and safety. *J Magn Reson Imaging.* 2012;36(5):1060–71.
43. Sadovnick AD, Eisen K, Ebers G, Paty DW. Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology.* 1991;41(8):1193–6.
44. Olchowicz C, Cebulski K, Łasecki M, Chaber R, Olchowicz A, Kałwak K, vd. The presence of the gadolinium-based contrast agent depositions in the brain and symptoms of gadolinium neurotoxicity - A systematic review.

- Mohapatra S, editör. PLoS One. 10 Şubat 2017;12(2):e0171704.
45. Sadigh G, Saindane AM, Waldman AD, Lava NS, Hu R. Comparison of unenhanced and gadolinium-enhanced imaging in multiple sclerosis: Is contrast needed for routine follow-up MRI? *Am J Neuroradiol.* 2019;40(9):1476–80.
 46. Kappos L, Moeri D, Radue EW, Schoetzau A, Schweikert K, Barkhof F, vd. Predictive value of gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging for relapse rate and changes in disability or impairment in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Lancet.* 1999;353(9157):964–9.
 47. Barkhof F, Scheltens P, Frequin ST, Nauta JJ, Tas MW, Valk J, vd. Relapsing-remitting multiple sclerosis: sequential enhanced MR imaging vs clinical findings in determining disease activity. *Am J Roentgenol.* Kasım 1992;159(5):1041–7.
 48. Rovaris M, Comi G, Ladkani D, Wolinsky JS, Filippi M, Guillaume D, vd. Short-term correlations between clinical and MR imaging findings in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol.* 2003;24(1):75–81.
 49. Campbell Z, Donohue K, Jamison J, Davis M, Frank JA. Characterizing contrast-enhancing and re-enhancing lesions in multiple sclerosis. 2012;1493–9.
 50. Davoudi Y, Foroughipour M, Torabi R, Layegh P, Matin N, Shoeibi A. Diffusion weighted imaging in acute attacks of multiple sclerosis. *Iran J Radiol.* 2016;13(2):1–5.
 51. Karimian-Jazi K, Wildemann B, Diem R, Schwarz D, Hielscher T, Wick W, vd. Gd contrast administration is dispensable in patients with MS without new T2 lesions on follow-up MRI. *Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation.* 2018;5(5):1–7.
 52. Mattay RR, Davtyan K, Bilello M, Mamourian AC. Do all patients with multiple sclerosis benefit from the use of contrast on serial follow-Up MR imaging? a retrospective analysis. *Am J Neuroradiol.* 2018;39(11):2001–6.
 53. Granziera C, Reich DS. Gadolinium should always be used to assess disease activity in MS – Yes. *Mult Scler J.* 02 Haziran 2020;26(7):765–6.

54. Rovira À, Wattjes MP. Gadolinium should always be used to assess disease activity in MS – No. *Mult Scler J.* 2020;26(7):767–9.
55. Mattay RR, Davtyan K, Rudie JD, Mattay GS, Jacobs DA, Schindler M, vd. Economic impact of selective use of contrast for routine follow-up MRI of patients with multiple sclerosis. *J Neuroimaging.* 16 Temmuz 2022;32(4):656–66.

