



**T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**MULTİPLE SKLEROZ TANILI HASTALARDA
AKTİF LEZYON SAPTAMADA RUTİN
GÖRÜNTÜLEME PROTOKOLÜ İLE ÜÇ
BOYUTLU KONTRASTLI FLAIR VE ÜÇ
BOYUTLU T1 SİYAH KAN SEKANSLARININ
TANISAL PERFORMANSLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Arş. Gör. Dr. Gizem ÇALIŞKAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Çiğdem ÖZER GÖKASLAN**

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

AFYONKARAHİSAR 2025

T.C.
AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Radyoloji Anabilim Dalı

**MULTİPLE SKLEROZ TANILI HASTALARDA AKTİF
LEZYON SAPTAMADA RUTİN GÖRÜNTÜLEME
PROTOKOLÜ İLE ÜÇ BOYUTLU KONTRASTLI FLAIR VE ÜÇ
BOYUTLU T1 SİYAH KAN SEKANSLARININ TANISAL
PERFORMANSLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş. Gör. Dr. Gizem ÇALIŞKAN

Danışman
Doç. Dr. Çiğdem ÖZER GÖKASLAN

AFYONKARAHİSAR 2025

BİLİMSEL UYGUNLUK SAYFASI

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Tezi Hazırlayanın

Danışmanın

Adı Soyadı: Gizem ÇALIŞKAN

Ünvanı Adı Soyadı: Doç. Dr. Çiğdem ÖZER GÖKASLAN

İmza :

İmza :

KABUL ONAY SAYFASI

T.C.

AFYONKARAHİSAR SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : Multiple Skleroz Tanılı Hastalarda Aktif Lezyon Saptamada Rutin Görüntüleme Protokolü İle Üç Boyutlu Kontrastlı Flair Ve Üç Boyutlu T1 Siyah Kan Sekanslarının Tanısal Performanslarının Karşılaştırılması

Tezi Hazırlayan : Arş. Gör. Dr. Gizem ÇALIŞKAN

Tez Savunma Tarihi: 05.05.2025

Tez Kabul Tarihi :

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Çiğdem ÖZER GÖKASLAN

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

Başkan
Prof. Dr. Aylin YÜCEL
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Radyoloji A.D.

Üye
Doç.Dr.Çiğdem ÖZER GÖKASLAN
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri
Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Radyoloji A.D.

Üye
Doç.Dr.Furkan KAYA
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri
Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Radyoloji A.D.

ONAY
DEKAN
Prof. Dr. Necip BECİT

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin hazırlanmasında bilgisi ve desteği ile yanımda olan, çalışmalarımda yol gösteren değerli hocam Doç.Dr. Çiğdem Özer Gökaslan' a en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda asistanlık eğitim sürecimde yetişmemde büyük emekleri olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan saygıdeğer hocalarım; Radyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Aylin Yücel'e, Doç. Dr. Furkan Kaya'ya, Doç. Dr. Esra Özgül'e, Doç. Dr. İlker Özgür Koska'ya, Dr. Öğr. Üyesi Yasin Sarıkaya' ya, Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Coşkun'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamı planlama aşamasında değerli katkılarda bulunan Dr. Öğr. Üyesi Emin Demirel'e, istatistik aşamasında değerli katkılarından dolayı Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı'ndan Dr. Öğr. Üyesi Gülcan Gencer'e teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmakta olduğum tüm araştırma görevlisi, uzman doktor, teknisyen, hemşire, yardımcı personel ve sekreter arkadaşlarıma, üzerimde emeği olan kıdemlilerime ve radyoloji ailemizin diğer mensuplarına sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Sevgi ve emekleriyle beni bu günlere getiren, vefatının ardından dahi desteğini kalben hissettiğim, canımın içi biricik anneme sonsuz minnettarlığımı sunarım.

Daima yanımda olan, beni hep destekleyen, çoğu zaman akıl hocam olan, şefkatini ve desteğini esirgemeyen kıymetli babama sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Gizem ÇALIŞKAN
Afyonkarahisar, Mayıs 2025

**MULTİPLE SKLEROZ TANILI HASTALARDA AKTİF LEZYON
SAPTAMADA RUTİN GÖRÜNTÜLEME PROTOKOLÜ İLE ÜÇ BOYUTLU
KONTRASTLI FLAIR VE ÜÇ BOYUTLU T1 SİYAH KAN
SEKANSLARININ TANISAL PERFORMANSLARININ
KARŞILAŞTIRILMASI**

Arş. Grv. Dr. Gizem ÇALIŞKAN

**Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı
Tıpta Uzmanlık Tezi**

Mayıs 2025

Danışman: Doç. Dr. Çiğdem Özer Gökaslan

ÖZET

Amaç: Multipl skleroz (MS), dünya genelinde yaklaşık 2,8 milyon kişiyi etkilediği düşünülen demiyelinizan, otoimmün, nörodejeneratif santral sinir sistemi (SSS) hastalığıdır. Kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) standart klinik protokollerinde üç boyutlu (3D) T1- ağırlıklı(T1A) Magnetization Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo (MPRAGE) sekansı sıklıkla uygulanmaktadır. Standart protokoller MS seyrinde sınırlı tahmin gücüne sahiptir. Klinik izole sendromlu (KİS) hastalarda görüntüleme tanısal performans artışı ve buna bağlı erken tanı uzun vadede tedavi değerlendirmesi açısından faydalı olabilir. Bu çalışmanın amacı, relapslar ve remisyonlarla seyreden tip (RRMS) multiple skleroz hastalarında akut atakta aktif MS lezyonlarının tespiti için üç boyutlu T1 MPRAGE ile üç boyutlu T1 ağırlıklı siyah kan ve üç boyutlu kontrastlı Fluid Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) sekanslarının tanısal performanslarının karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi'nde tek merkezli ve prospektif olarak yapılmıştır. Çalışmada Ağustos 2024-Nisan 2025 tarihleri arasında Nöroloji polikliniğine başvuran RRMS tanısı ile takip edilen, 18 yaş üstü, akut atak düşünülen hastalar prospektif olarak taranarak PACS (Picture Archiving and Communication Systems) üzerinden görüntüleri incelendi. Belirtilen tarih aralığında, uygun yaş aralığı içinde ve dahil edilme kriterlerine sahip 48 hastada tanısal performansın kantitatif analizi için SNR (Signal to Noise Ratio) ve CNR (Contrast to Noise Ratio) hesaplamaları ile lezyon boyutu, kontrastlanma paterni, lezyon lokalizasyonu, aktif lezyon ROI (Region of Interest), normal görünümlü beyaz cevher ROI, arka plan gürültü ROI parametrelerinin ölçümleri yapıldı. İstatistiksel analiz için SPSS 26.0 programı kullanıldı. Bland Altman analizleri, Friedman ve Wilcoxon Signed Ranks testleri, Spearman korelasyon analizleri, Ki-kare hesaplamaları yapıldı ve $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya katılan kadınların yaş ortalaması 30.64 ± 9.25 yıl iken, erkek katılımcıların yaş ortalaması 38.00 ± 9.38 yıl olarak hesaplanmıştır. Farklı protokollerdeki aynı ölçüm türleri arasındaki uyumu değerlendirmek için yapılan Bland-Altman analizlerinde ölçümlerin büyük bir kısmının %95 güven aralığı içerisinde kaldığı gözlemlenmiştir. Lezyon yerleşimi ve kontrastlanma paterni arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Çalışmamızda 4 tip kontrastlanma paterni tanımlanmış olup en sık nodüler (%45.8) ve açık halka (open ring) (%35.4) paternleri gözlemlenmiştir.

Periferal (halka benzeri) kontrastlanma (%16.7) daha az sıklıkta olup, heterojen (%2.1) kontrastlanma en az görülen patern olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda incelenen üç farklı görüntüleme protokolü arasında AL (Aktif lezyon) ROI, NGBC (Normal görünümlü beyaz cevher) ROI ve SNR değerleri açısından anlamlı farklılık bulundu ($p < 0.001$). T1 BB protokolü en iyi kontrast-gürültü oranını sağlamakta olup T1 MPRAGE ve FLAIR CE arasında belirgin bir fark saptanmamıştır ($p = 0.083$). SNR ve CNR arasında tüm protokollerde çok güçlü pozitif korelasyon izlenmiştir. AL ROI üç protokolde de CNR ve SNR ile güçlü pozitif korelasyon göstermektedir. APG (Arka plan gürültü) ROI ile SNR ve CNR değerleri arasında ise negatif korelasyon izlenmiştir.

Sonuç: SNR ve CNR açısından üç boyutlu T1 BB protokolümüz en başarılı protokol olarak değerlendirilmiştir. Ancak değerlendirmenin tek gözlemci tarafından az sayıda hasta üzerinde ve tek merkezli yapılması kısıtlılıkları arasındadır. Konu ile ilgili geniş örneklem büyüklüğü ile çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: FLAIR, Manyetik Rezonans Görüntüleme, MPRAGE, Multiple Skleroz, T1 Siyah Kan

COMPARISON OF THE DIAGNOSTIC PERFORMANCES OF ROUTINE IMAGING PROTOCOL, THREE-DIMENSIONAL CONTRAST-ENHANCED FLAIR AND THREE-DIMENSIONAL T1 BLACK-BLOOD SEQUENCES IN DETECTING ACTIVE LESIONS IN PATIENTS DIAGNOSED WITH MULTIPLE SCLEROSIS

Arş. Grv. Dr. Gizem ÇALIŞKAN

Afyonkarahisar Health Sciences University
Faculty of Medicine Department of Radiology Medical Specialization Thesis
May 2025

Supervisor: Doç. Dr. Çiğdem Özer Gökaslan

ABSTRACT

Background and purpose: Multiple sclerosis (MS) is a demyelinating, autoimmune, neurodegenerative central nervous system (CNS) disease that is estimated to affect approximately 2.8 million people worldwide. In standard clinical protocols, contrast-enhanced MRI frequently uses the three-dimensional (3D) T1-weighted (T1W) MPRAGE sequence. Standard protocols have limited predictive power in the course of MS. Increased diagnostic performance in imaging of patients with clinically isolated syndrome (CIS) and consequently early diagnosis may be beneficial in long-term treatment evaluation. The aim of this study is to compare the diagnostic performances of three-dimensional T1 MPRAGE, three-dimensional T1-weighted black-blood, and three-dimensional contrast-enhanced FLAIR sequences for the detection of active MS lesions during acute attacks in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS).

Materials and Methods: This single-center, prospective study was conducted at Afyonkarahisar Health Sciences University Hospital. Between August 2024 and April 2025, RRMS patients over 18 years old who presented to the neurology outpatient clinic and were suspected of having an acute attack were prospectively screened, and their images in the PACS system were examined. For the 48 patients who met the inclusion criteria and were within the appropriate age range during the specified period, measurements were taken for quantitative analysis of diagnostic performance, including calculations of SNR and CNR, lesion size, contrast enhancement pattern, lesion localization, active lesion ROI, normal-appearing white matter ROI, and background noise ROI. Statistical analysis was performed using SPSS 26.0. Bland-Altman analyses, Friedman and Wilcoxon Signed Ranks tests, Spearman correlation analyses, and Chi-square tests were conducted, with $p < 0.05$ considered statistically significant.

Results: The mean age of the female participants was 30.64 ± 9.25 years, while the mean age for male participants was 38.00 ± 9.38 years. Bland-Altman analyses evaluating the agreement between the same measurement types in different protocols showed that most measurements fell within the 95% confidence interval. No significant association was found between lesion location and contrast enhancement pattern. Four types of contrast enhancement patterns were defined in the study, with nodular (45.8%) and open ring (35.4%) being the most common. Peripheral (ring-like)

enhancement was less frequent (16.7%), and heterogeneous enhancement was the least observed pattern (2.1%). Significant differences were found among the three imaging protocols in terms of AL ROI, NGBC ROI, and SNR values ($p < 0.001$). The T1 BB protocol provided the best contrast-to-noise ratio, and no significant difference was found between T1 MPAGE and FLAIR CE ($p = 0.083$). A very strong positive correlation was observed between SNR and CNR across all protocols. AL ROI showed a strong positive correlation with both CNR and SNR in all three protocols. A negative correlation was observed between APG ROI and SNR and CNR values.

Conclusion: In terms of SNR and CNR, the 3D T1 BB protocol was evaluated as the most successful. However, limitations include the single-observer design, the small number of patients, and the single-center nature of the study. There is a need for multi-center studies with larger sample sizes on the subject.

Keywords: FLAIR, Magnetic Resonance Imaging, MPAGE, Multiple Sclerosis, T1 Dark Blood



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
BİLİMSEL UYGUNLUK SAYFASI.....	ii
KABUL ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR	xi
TABLolar DİZİNİ	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.MULTİPLE SKLEROZ.....	3
2.1.1. Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	4
2.1.3. Patoloji.....	6
2.1.4. Patogenez ve İmmünopatoloji	9
2.1.5. Tanı	11
2.1.6. Klinik Seyir.....	14
2.2. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME	15
2.2.1. MRG’ de Sinyal Oluşumu	16
2.2.2. Relaksasyon, Görüntü Kontrastı ve Ağırlığı.....	17
2.2.3. MRG’ de Kesit Eldesi	19
2.2.4. Temel Puls Sekansları.....	20
2.2.4.1. Spin Eko.....	20
2.2.4.2. Gradient Eko	24
2.2.5. Donanım	26
2.2.6. SNR ve CNR	27
2.2.6.1. Sinyal Gürültü Oranı (SNR)	27
2.2.6.2. Kontrast Gürültü Oranı (CNR)	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. HASTA SEÇİMİ.....	30

3.2. MRG PROTOKOLÜ	30
3.3. GÖRÜNTÜ ANALİZİ	31
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	32
4. BULGULAR.....	34
5. OLGULAR.....	55
6. TARTIŞMA	58
7. SONUÇ	65
8. KAYNAKÇA	66



KISALTMALAR

3B	: Üç boyutlu
AAL	: Akut aktif lezyon
AL	: Aktif lezyon
APG	: Arka plan gürültü
BC/ WM	: Beyaz cevher
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
CNR	: Contrast to noise ratio
FID	: Free induction decay
FLAIR CE	: Contrast enhanced fluid attenuation inversion recovery
FSE	: Fast spin eko
GC/GM	: Gri cevher
GE/GRE	: Gradient echo
KAL	: Kronik aktif lezyon
KBB	: Kan beyin bariyeri
KİS	: Klinik izole sendrom
KKG	: Kesit kodlama gradienti
MMPs	: Matriks metalloproteinazlar
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MS	: Multiple skleroz
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NGBC	: Normal görünümlü beyaz cevher
OKB	: Oligoklonal bant
OPCs	: Oligodendrosit progenitör hücreler
PPMS	: Primer progresif Multiple Skleroz
RF	: Radyofrekans
RİS	: Radyolojik izole sendrom
ROI	: Region of interest
ROS	: Reaktif oksijen ürünleri
RRMS	: Relapsing remitting Multiple Skleroz
SE	: Spin echo
SI	: Sinyal intensitesi
SNR	: Signal to noise ratio

SPMS	: Sekonder progresif Multiple skleroz
SSS	: Santral sinir sistemi
T1 BB	: T1 black blood
TE	: Time to echo
TR	: Time to repetition
ADEM	: Acute disseminate ensefalomyelitis
NMOSD	: Neuromyelitis optica spectrum
MOGAD	: Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease
FMF	: Familial Mediterranean fever
STIR	: Short tau inversion recovery
GRASE	: Gradient and spin echo
PD	: Proton density
FOV	: Field of view
NSA	: Numbers of signal averages

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1.	Multiple sklerozda görülen patolojik değişiklikler ve daha sık izlendiği MS formu.	9
Tablo 2.	Başlangıcı atak veya progresyon ile olan hastalarda MS tanısında kullanılan 2017 McDonald kriterleri.....	12
Tablo 3.	MS ayırıcı tanısına giren hastalıklar	13
Tablo 4.	MS klinik fenotipleri	15
Tablo 5.	1,5T MR’ da, T1 ve T2 zamanının dokulara göre değişen milisaniye cinsinden değerleri	18
Tablo 6.	Görüntü kontrastı oluşumunda rol alan ana parametreler	18
Tablo 7.	Temel puls sekansları sınıflandırması.	20
Tablo 8.	FLAIRCE, T1MPRAGE ve T1BB sekansları için MRG parametreleri. .	31
Tablo 9.	Kontrastlı FLAIR (FLAIR CE) Protokolüne Ait Tanımlayıcı İstatistikler	37
Tablo 10.	T1 Siyah Kan (T1BB) Protokolüne Ait ROI, SNR ve CNR Değerlerinin İstatistiksel Dağılımı	38
Tablo 11.	T1MPRAGE Protokolüne Ait ROI, SNR ve CNR Değerlerinin İstatistiksel Dağılımı.....	38
Tablo 12.	Lezyon yerleşimi ve kontrastlanma paterni dağılımı	39
Tablo 13.	Lezyon Yerleşimi ile Kontrastlanma Paterni Analizi	40
Tablo 14.	FLAIRCE, T1BB ve T1MPRAGE protokolleri arasındaki aktif lezyon ROI değerlerinin ROI (Region of Interest) Karşılaştırması.....	41
Tablo 15.	Aktif Lezyon (AL) ROI Değerlerinin İkili Karşılaştırma Testleri	42
Tablo 16.	FLAIRCE, T1BB ve T1MPRAGE protokolleri arasındaki NGBCROI (Normal Görünümlü Beyaz Cevher) ROI (Region of Interest) Karşılaştırması.....	42
Tablo 17.	NGBC ROI (Normal Görünümlü Beyaz Cevher ROI) Değerlerinin İkili Karşılaştırma Testleri	43
Tablo 18.	FLAIRCE, T1BB ve T1MPRAGE protokolleri arasındaki Arka Plan Gürültüsü Değerlerinin Karşılaştırması	44
Tablo 19.	Arka Plan Gürültüsü (APG) Değerlerinin İkili Karşılaştırma Testleri.....	45

Tablo 20. FLAIRCE, T1BB ve T1MPRAGE protokolleri arasındaki SNR (Signal-to-Noise Ratio) Değerlerinin Karşılaştırması	46
Tablo 21. SNR (Signal-to-Noise Ratio) Değerlerinin İkili Karşılaştırma Testleri ..	46
Tablo 22. FLAIRCE, T1BB ve T1MPRAGE protokolleri arasındaki CNR (Contrast-to-Noise Ratio) Değerlerinin Karşılaştırması.....	47
Tablo 23. CNR (Contrast-to-Noise Ratio) Değerlerinin İkili Karşılaştırma Testleri	48
Tablo 24. FLAIRCE Protokolü İçin Değişkenler Arasındaki Korelasyon Analizi ..	49
Tablo 25. T1BB Protokolü İçin Değişkenler Arasındaki Korelasyon Analizi	50
Tablo 26. T1MPRAGE Protokolü İçin Değişkenler Arasındaki Korelasyon Analizi	52



ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1. MS prevalansının coğrafi olarak değişimi	4
Şekil 2. Multiple skleroz seyrinde hastalık süresi ve alt tipe göre daha baskın olan mekanizmalar ve neden olduğu yapısal hasarın değişimi.	11
Şekil 3. Spin hareketi ve manyetik alana yerleştirilen protonların paralel- antiparalel dizilimi	16
Şekil 4. Protonların manyetik alanda dairesel salınımı (presesyon)..	16
Şekil 5. MR sinyalinin oluşumunda manyetik alan vektöründe izlenen değişimler	17
Şekil 6. Spin ekoda T1 ağırlıklı görüntü eldesi.	21
Şekil 7. Dual spin eko PD ve T2 ağırlıklı görüntü eldesi.	21
Şekil 8. FLAIR VE DIR (siyah kan) sekansları hazırlık şeması.	24
Şekil 9. Basit GE sekans şeması.....	25
Şekil 10. MRG cihazı mıknatıs bloğunun kesiti.	26
Şekil 11. Görüntü değerlendirmesi. A ölçümü standart arka plan ROI değeri, B ölçümü averaj arka plan ROI değeri, C ölçümü ise aktif lezyondan elde olunan ROI değerini göstermektedir.	32
Şekil 12. Farklı MRG Protokollerinde Aynı Ölçüm Türleri Arasındaki Bland-Altman Uyum Grafikleri -1.....	35
Şekil 13. Farklı MRG Protokollerinde Aynı Ölçüm Türleri Arasındaki Bland-Altman Uyum Grafikleri -2.....	36
Şekil 14. FLAIRCE Protokolüne Ait Korelasyon Isı Haritası.....	49
Şekil 15. T1BB Protokolüne Ait Korelasyon Isı Haritası	51
Şekil 16. T1MPRAGE Protokolüne Ait Korelasyon Isı Haritası	52
Şekil 17. Lezyon Boyutu ile Protokol Değişkenleri Arasındaki Korelasyonlar	54
Şekil 18. Spinal kordu tutan nodüler kontrastlanma paterni gösteren lezyon.	55
Şekil 19: Derin beyaz cevher yerleşimli, halkasal/periferal kontrastlanan aktif plak.	56
Şekil 20. Korpus kallosum gövde kesiminde open ring tarzda kontrastlanan lezyon.	56
Şekil 21. Sol optik sinir kranial segmentinde asimetrik kalınlaşma ve heterojen kontrastlanma	57

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl skleroz (MS), dünya genelinde yaklaşık 2,8 milyon kişiyi etkilediği düşünülen demiyelinizan, otoimmün, nörodejeneratif santral sinir sistemi(SSS) hastalığıdır (1,2).

MS alt tipleri; klinik izole sendrom (KİS), radyolojik izole sendrom (RİS), relapslar ve remisyonla seyreden tip (RRMS), primer progresif tip (PPMS), sekonder progresif tip (SPMS) olarak sınıflanabilir. RRMS ve SPMS en sık görülen MS alt tipleridir (1,2).

MS lezyonları SSS' nin diğer inflamatuvar hastalıklarından farklı olarak birleşme eğilimindedir ve perivenöz yerleşim gösteren oligodendrosit kaybının izlendiği primer demiyelinizasyon gerçekleşir (3). Patoloji, inflamasyonun hastalığın tüm aşamalarında doku hasarına neden olduğunu göstermektedir (4,3). Akut aktif lezyonların (AAL) merkezinde makrofaj, periferinde mikrogliyal aktivasyon izlenirken kronik aktif lezyonlarda (KAL) demiyelinize olmuş çekirdek kısım ile periferinde aktive mikroglialar bulunur. AAL ağırlıklı olarak RRMS hastalarında izlenirken KAL en sık PMS' te izlenir. İnaktif plaklarda ise aktive mikrogliya bulunmayıp birkaç adet makrofaj bulunabilir. Plakların görüntüleme özellikleri inflamasyonun aşamasına göre değişkenlik gösterir (5).

Kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme(MRG), MS tanısında ve aktif lezyon tayininde güncel kılavuzlara göre standart kriter olarak kabul edilmiştir (6–8). MS tanılı hastalarda kontrastlanan ya da T2 ağırlıklı görüntülerde yeni ortaya çıkan veya boyutu artan lezyon aktif hastalık lehine değerlendirilir (7). Takip manyetik rezonans görüntülemelerde FLAIR görüntülerinde yeni lezyonu bulunmayan MS hastalarında kontrastlanan yeni lezyon bulunma ihtimali oldukça düşük olduğundan rutin takibin kontrastsız MR ile yapılabileceği ortaya konmuştur (9,10). Ancak hastanın son bir yıl içerisinde alınmış görüntülemesinin bulunmaması, kronik yoğun lezyon yüküne bağlı yeni gelişen T2 lezyonu ayırt etmenin güçlüğü, yeni tedaviye başlama-değiştirme kararının ve hastalık aktivitesinin kontrastlanan lezyonların varlığı üzerinden değerlendirilmesi gibi durumlarda takip görüntülemede kontrast madde kullanımı önerilmektedir (7). T2-FLAIR görüntülerde yeni lezyonu bulunmayan hastalarda önceki manyetik rezonans görüntülemede kontrastlanan bir lezyonda

kontrastlanmanın devam etmesi veya daha önceden kontrastlanması olmayan bir lezyonda kontrastlanma ortaya çıkması da hastalık aktivitesi açısından önemli bulgulardır (11). Yine aktif lezyon boyutu küçüldükçe T2 ağırlıklı görüntülerde karşılığı seçilemeyebilir (9).

Kontrastlı MRG standart klinik protokollerinde üç boyutlu (3D) T1-ağırlıklı(T1A) MPRAGE sekansı sıklıkla uygulanmaktadır(12). Standart protokoller MS seyrinde sınırlı tahmin gücüne sahiptir. Klinik izole sendromlu(KİS) hastalarda görüntülemeye tanısallık performans artışı ve buna bağlı erken tanı uzun vadede tedavi değerlendirmesi açısından faydalı olabilir (6).

Kontrastlı FLAIR sekansının beyin omurilik sıvısı(BOS) içerisindeki düşük gadolinyum konsantrasyonlarına duyarlı olduğu bilinmektedir (13). Buna bağlı olarak leptomeningeal patolojileri saptamada T1 MPRAGE sekansına üstünlüğü geçmiş çalışmalarda gösterilmiştir(14–16). FLAIR sekansı ağır T2 ağırlıklı bir sekans olmakla birlikte uzun TI (inversiyon zamanı) sayesinde T1 ağırlıklı görüntülerde olduğu gibi lezyon kontrastlanmasına izin verir. BOS sinyalini baskılar. Ayrıca geleneksel kontrastlı T1A görüntülemenin aksine normal vasküler ve meningeal yapılarda kontrastlanma izlenmez (17,18). FLAIR sekansı uzun yıllardır geniş çeşitlilikte intrakranial patolojilerin kontrastlı görüntülemesine dahil edilmektedir (18).

Kontrastlı T1 ağırlıklı(T1A) üç boyutlu (3D) siyah kan sekansı modifiye bir turbo spin eko sekansı olup arteriyel ve venöz kan akımından kaynaklanan dikkat dağıtıcı sinyal artışını baskılar. Gri ve beyaz cevher arasındaki kontrastın azalması ve bu sayede daha homojen bir arka plan elde edilmesi ve artan sinyal gürültü oranı ile de kontrastlanan lezyon tespitini standart protokole kıyasla iyileştirebilir (19,20).

Bu çalışmanın amacı, relapslar ve remisyonlarla seyreden tip (RRMS) multiple skleroz hastalarında akut atakta aktif MS lezyonlarının tespiti için üç boyutlu T1 MPRAGE ile üç boyutlu T1ağırlıklı siyah kan ve üç boyutlu kontrastlı FLAIR sekanslarının tanısallık performanslarının karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.MULTİPLE SKLEROZ

Multiple skleroz (MS), ağırlıklı olarak genç erişkin dönemde görülen, çevresel faktörler ve genetik faktörlerin birlikte rol oynadığı, immün aracılı ve kronik demiyelinizan santral sinir sistemi (SSS) hastalığıdır. MS, santral sinir sisteminin en yaygın görülen demiyelinizan hastalığı olup yine genç erişkinlerde nörolojik sekele en sık neden olan hastalıktır (1).

2.1.1. Tarihçe

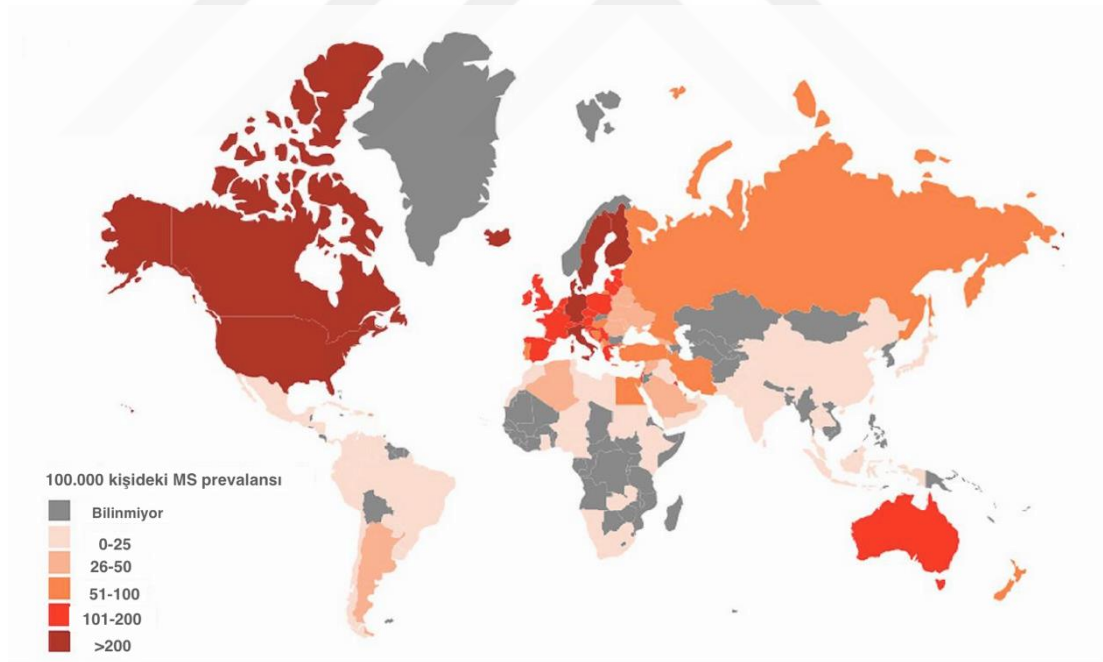
Bilinen yazılı kaynaklara göre ilk MS vakası olabileceği düşünülen kişi 1380-1433 yılları arasında yaşamış olan Lidwina van Schiedam' dır. İngiltere kralı III. George' un torunu Augustus d'Esté'nin (1794-1848) optik nörit atağı ile başlayan ve yıllar içerisinde gelişen nörolojik fonksiyon bozulmaları, yürümede zorlanma ve depresyon tablosunu anlattığı günlüğü 1847-1848 kraliyet almanağında yayınlanmış olup hastalık seyri açısından önemli bir kaynaktır. B.F. Cummings'in (1889-1919) hastalığın ilerleyici formunu anlattığı eseri “ Hayalkırıklığına Uğramış Bir Adamın Günlüğü” kamuoyu farkındalığını artırarak MS destek kuruluşlarının önünü açmıştır (21).

Tıp literatüründe ise ilk MS vakası Charles-Prosper Ollivier' in 1824' te yayımladığı “ Omurilik Hastalıkları Üzerine İnceleme” isimli ders kitabında yer almaktadır(22,23). Robert Carswell 1838' de yayımladığı SSS illüstrasyonlarının olduğu atlasında MS patolojisine yer vermiştir. Patolog Jean Cruveilhier, 1842'de yayımladığı “Spinal Kord Hastalıkları” isimli atlasında MS için kordun gri dejenerasyonu terimini kullanmıştır. Friedrich Theodor von Frerich hastalığın klinik özelliklerini tariflemiş, Moritz Heinrich Romberg ise dorsal kolon ve medial lemniskal yolak tutulumunu gösteren Romberg işaretini tanımlamıştır. Edmé Vulpian ve Jean Martin Charcot 1866' da MS'i “sclérose en plaque disseminé” terimini kullanarak tariflemiştir. Özellikle Charcot hastalarını tanımlarken günümüzde de kullanılmakta olan kavramları kullanmış ve verdiği dünyaca ünlü derslerle hastalığın tanınmasını sağlamıştır (22,24).

2.1.2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Multiple Skleroz, genç erişkin yaş grubunda kalıcı sakatlığa neden olan en sık travma dışı neden olup dünya genelinde yaklaşık 2,8 milyon kişiyi etkilemektedir(1,25). Kadınlarda MS sıklığı erkeklerden yaklaşık 2 kat daha fazladır(1,26). Tanı yaşı aralığı 15 ile 45 olup ortalama tanı yaşı çeşitli çalışmalarda 28 ile 32 arasında değişmektedir. RRMS ortalama tanı yaşı 25 ile 29 arasında olup diğer MS tiplerine göre daha erken başlangıçlıdır. RRMS ortalama 40 ile 49 yaşları arasında sekonder progresif forma (SPMS) dönebilir. Primer progresif formun ise(PPMS) ortalama başlangıcı 39 ile 41 yaşları arasındadır (1,25,27).

Multiple Skleroz insidans ve prevalansı coğrafi olarak değişiklik gösterir. MS prevalansı ekvatordan uzaklaştıkça artma eğilimindedir. Prevalans artışı daha uzun yaşam süresi ile de açıklanabilir fakat yapılan meta analizlerde Avustralya ve Yeni Zelanda örneğinde izlenen insidans artışı özellikle önemlidir (28).



Şekil 1. MS prevalansının coğrafi olarak değişimi (1).

Türkiye'deki MS prevalansı ise yapılan güncel geniş çaplı epidemiyolojik araştırmada 100.000 kişide 96,4 olarak belirlenmiştir. MS görülme sıklığı ise kadınlarda erkeklere oranla 2,1 kat fazladır. 2022 yılındaki MS insidansının 100.000 kişide 6,2 ve ortalama tanı yaşının $34,0 \pm 13,0$ olduğu görülmüştür (29).

İkizi MS tanısı almış çift yumurta ikizlerinde sağlıklı ikizde MS görülme olasılığı %3-5 arasında değişmekte olup ikiz olmayan kardeşler ile aynıdır. Ancak tek yumurta ikizlerinde risk %20-39 arasında değişmektedir (30).

2021 yılında yaklaşık 16.000 vaka üzerinden yapılan meta-analiz çalışmasında ailesel MS sıklığı %11,8 olarak ölçülmüştür. Danimarka’ da yapılan geniş çaplı kohortta MS tanılı hastaların birinci derece yakınlarında yaşam boyu MS riskinde kayda değer artış dikkati çekmektedir (31,32).

Tip 1 diyabet ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi otoimmün rahatsızlıkları olan hastalarda normal popülasyona göre MS görülme sıklığının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalar MS’ in otoimmün yönünü desteklemek açısından önemlidir(33,34). MS ve lupus görülme sıklığının yüksek olduğu Sardunya (İtalya) popülasyonunda yapılan genom çapında ilişkilendirme çalışmasında, B hücresi aktivasyon faktörünü (BAFF) kodlayan bir TNFSF13B gen varyantı iki hastalıkla da ilişkili bulunmuştur. Artmış BAFF üretimi, humoral bağışıklığı ve buna bağlı olarak otoimmünite riskini artırır (35).

Yapılan geniş ölçekli genomik haritalamalar, artmış MS riski ile ilişkili 200’ ün üzerinde genetik varyant olduğunu göstermektedir(36,37). MS için en güçlü genetik yatkınlık HLA kompleksinde bulunmaktadır. HLA sınıf II alelleri (özellikle HLA-DRB1 ve HLA DQB1) hastalık gelişme riskini etkilerken, HLA sınıf I alelleri büyük olasılıkla işlevini tek nükleotid polimorfizmleri sağlayarak aktive bağışıklık hücreleri ile gösterir (38–40).

D vitamini yanıt elemanı (VDRE), HLA-DRB1 alellerinin birçoğunda promotor alanda yerleşim gösterir. Bu durum D vitamini düzeyindeki çevresel değişimlerin HLA-DRB1 etkileşimiyle MS riskini etkileyebileceğini düşündürmektedir(41). Ancak VDRE varyasyonunun bağımsız bir risk faktörü olmadığı ve D vitamininin VDRE aracılı HLA-DR1 ekspresyonu üzerindeki etkisinin düşük olduğunu söyleyen araştırmalar da mevcuttur (42,43).

Klinik izole sendrom olarak takip edilen ve interferon tedavisi alan yaklaşık 450 hastanın dahil edildiği araştırmada, ilk 12 ayda ölçülen 25(OH)D seviyeleri ile hastalık progresyonu, nüks ve yeni lezyon gelişme olasılığı araştırılmıştır. Daha

yüksek serum 25(OH)D seviyelerinin takip eden 4 yıllık süreçte hastalık progresyonu ile ters orantılı olduğu gözlenmiştir (44).

Viral enfeksiyonların bağışıklık sistemini uyararak MS açısından tetikleyici olabilecekleri düşünülmüştür. Çalışmalar özellikle EBV üzerine yoğunlaşmıştır. Amerikan ordusunda aktif görev yapan 10 milyonu aşkın kişi ile yapılan kohort çalışmasından, çalışma süresi içinde MS tanısı almış ve önceki serum örnekleri mevcut olan 801 vaka ile kontrol grubu belirlenmiştir. Çalışma başlangıcında EBV açısından seronegatif olan 35 MS hastasından 34'ü MS tanısı öncesi serokonversiyona uğramıştır. Ayrıca, çocuk yaş grubunda yapılan bir vaka kontrol çalışmasında da MS tanısı almış hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre EBV seropozitifliği önemli ölçüde yüksek bulunmuştur (45–47).

Çocukluk ve ergenlik çağı obezitesinin de MS gelişiminde önemli bir risk faktörü olabileceğini söyleyen çok sayıda çalışma mevcuttur (48–51).

2.1.3. Patoloji

Multiple sklerozun karakteristik lezyonu “plak” olarak isimlendirilir. Plaklar gross patolojide çevreleyen beyaz cevhere göre iyi sınırlı, hafif deprese, camsı görünümde ve kahve- gri renkte izlenir. Demiyelinizan plaklarda miyelin kaybının yanı sıra değişken derecelerde inflamasyon ve gliosis izlenir. Aksonlar görece korunmuştur ancak sayılarında azalma olabilir (5,52,53).

MS' in tipik niteliksel patolojik özellikleri ve plaklar çevresinde inflamasyonun devam etmesi hastalığın tüm evrelerinde ve alt tiplerinde aynıdır. Ancak alt tiplerde erken ve kronik evrelerde patolojik yolakların etkisi niteliksel olarak farklılık gösterir (3).

MS lezyonları özellikle optik sinir, periventriküler ve jukstakortikal beyaz cevher, serebellum, spinal kord ve beyin sapını tutma eğiliminde olmakla birlikte korpus kallosum ve gri cevher de dahil olmak üzere SSS' nin her bölgesinde görülebilir (54–56).

MS lezyonları gri ve beyaz cevher lezyonları olarak iki ana gruba ayrılır. Gri cevherin neokortikal lezyonları aktivite ve yerleşimine göre lökokortikal, intrakortikal ve subpial olmak üzere üç grupta; beyaz cevher lezyonları ise akut aktif, kronik/miks

aktif, kronik inaktif ve remiyelinizasyonun sağlandığı gölge plaklar olmak üzere 4 grupta toplanabilir. Bunların dışında neokorteks dışı gri cevher ve normal görünen beyaz cevherde de MS tutulumu izlenebilir (57,58).

Lezyon oluşumu, T ve B lenfositler ile plazma hücrelerinin de rol aldığı inflamasyon zemininde postkapiller venüller ve venler çevresinde demiyelinizasyonun başlamasıyla gerçekleşir (3,59,60).

Akut aktif lezyonların (AAL) demiyelinize santral kesimi myelin kalıntılarını içeren makrofajlarca zengin olup hipersellüler lezyonlardır. Mikroglial aktivasyon, daha çok lezyon kenarlarında izlenir. AAL en sık RRMS hastalarında görülür. Kronik aktif lezyonlar (KAL) ise en sık hastalığın progresif tipinde izlenir. KAL, lezyon çekirdeğinde inaktif demiyelinize kısım ile lezyon kenarlarında aktive olmuş makrofaj fenotipinde mikroglialardan oluşur. Buradaki mikroglialar myelin yıkım ürünlerini içerir. KAL, yavaşça büyüyen lezyonlar olup lezyon kenarlarında akut/klasik aktif lezyonlarda olduğu gibi aksonal hasar gerçekleşir (3,59,60).

Kronik inaktif lezyonlar (KİL) MS hastalarında en yaygın görülen lezyon tipi olup primer demiyelinizasyon ve reaktif gliosis izlenir. İnaktif lezyonlar iyi sınırlı olup lezyon komşuluğundaki beyaz cevherde mikroglia aktivasyonu olabilir. KİL 'da demiyelinize aksonların arasında kalan alanları fibriller gliosis doldurur. Aksonal hasar, daha düşük hızda olmakla birlikte inaktif lezyonlarda da devam eder (61).

Remiyelinizasyon hastalığın her fazında görülebilen, oligodendrosit progenitör hücrelerin (OPCs) miyelin üreten olgun oligodendrositlere dönüşümü sayesinde gerçekleşen karmaşık bir süreçtir. Bu süreç mikroçevrenin özelliklerine, OPC' lerin farklılaşma yeteneğine, aksonların korunumuna ve remiyelinizasyonu kabul edip etmediğine göre değişmektedir. Remiyelinizasyon lezyonun tamamında veya bir kesiminde olabilir, kortikal-subkortikal lezyonlarda periventriküler lezyonlara nazaran daha sık ve etkindir. Tamamen remiyelinize olmuş plak gölge plak olarak adlandırılır ve çevresindeki normal görünümlü beyaz cevherden iyi sınırlı olarak ayrılır (62–64).

Neokorteksin Tip 1 lezyonu olan lökokortikal lezyonlar gri ve beyaz cevher sınırında yerleşir ve ikisini de etkiler. Tip 2 lezyonlar perivenöz yerleşim gösteren küçük intrakortikal lezyonlardır. Tip 3 lezyonlar ise neokorteksin subpial katmanlarında yerleşim gösterir. Subpial (Tip 3) ve lökokortikal (Tip 1) lezyonlar,

intrakortikal (Tip 2) lezyonlara göre daha yaygındır. Neokortikal lezyonlarda glial hücre ve aksonal kayıp görülmekle birlikte daha baskın olarak sinaptik kayıp izlenir ve bu lezyonlar progresif MS 'te daha sık görülür (58,65,66).

Nöronal ve aksonal kaybın, lezyon komşuluğunda olmayan, normal görünümlü gri cevherde de görülebildiği üzerine çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda, devam eden inflamatuvar reaksiyonun myelin kaybına neden olmadan sinaptik fonksiyon bozulmasına ve buna sekonder hasara yol açabileceği söylenmektedir. Bir diğer olası mekanizma da ilişkili olduğu beyaz cevher yolaklarının tutulumuna bağlı akson bağlantısının ortadan kalkması ve buna sekonder gelişen dejenerasyondur (67–69).

Derin gri cevher tutulumu, kortikal lezyonların aksine, MS'in erken aşamalarında da görülebilir. Hipotalamus ve kaudat nükleus en sık tutulan alanlardır. Üçüncü sıklıkta talamus etkilenmektedir. Hem kortikal hem de subkortikal yapılarla resiprokal bağlantıları olduğundan talamus transsinaptik hasara ve nöron kaybına açıktır (58,70,71).

Normal görünümlü beyaz cevherdeki (NGBC) değişikliklere progresif MS'de daha sık rastlanır. Myelin yoğunluğunda patolojik yaymalarda izlenen azalma primer demiyelinizasyondan çok azalmış lif yoğunluğundan kaynaklanmaktadır. Ancak, NGBC'deki global hasarda diffüz inflamatuvar cevabın birikiminin ve yavaş ilerleyen aksonal hasarın da rolü bulunmaktadır (58,72).

Tablo 1. Multiple sklerozda görülen patolojik değişiklikler ve daha sık izlendiği MS formu.

Patolojik özellik/ hasar mekanizması	Çoğunlukla izlendiği MS fenotipi
Kronik aktif lezyon	PMS>RRMS
Meningeal inflamasyon	PMS>RRMS
Kortikal demiyelinizasyon	PMS>RRMS
Korteks ve derin gri cevherde nöron kaybı	PMS>RRMS
Aktif lezyon	RRMS>PMS
Serebral atrofi	PMS>RRMS
Preaktif lezyon	RRMS>PMS
Geniş çaplı mikrogial aktivasyon	PMS>RRMS
Diffüz nöroaksonal hasar ve myelin kaybı	PMS>RRMS
Yetersiz remiyelinasyon	PMS>RRMS
Bölümlenmiş inflamasyon	PMS>RRMS
Kan beyin bariyerinde bozulma	RRMS>PMS

* PPMS ve SPMS benzer patolojik özellikleri paylaştığından PMS olarak tek grupta toplandı (66).

2.1.4. Patogenez ve İmmünopatoloji

Kan beyin bariyeri (KBB), serebral mikrovasküler yapıları kaplayan hücresel bariyerdir. Bazal membran, astrosit ayakları ve endotel sıkı bağlantılarının etkileşimi sayesinde fiziksel bir bariyer gibi işlev görür (73).

MS hastalarında hastalık seyri boyunca KBB’nde geçici değişiklikler izlenebilmekte olup özellikle RRMS formunda aktif lezyonlardaki vasküler yapıların endotelial sıkı bağlantılarında bozulma görülebilir (74,75). Bu bozulma diferansiye olmuş T hücrelerinden salınan proinflamatuvar sitokinler ve aktif makrofajların endotel ile etkileşerek ürettiği reaktif oksijen ürünlerinin (ROS) KBB’ini inflamasyona daha duyarlı hale getirmesiyle gerçekleşir. Üretilen ROS, daha fazla inflamatuvar hücrenin SSS’ ne göç etmesine yol açar (76).

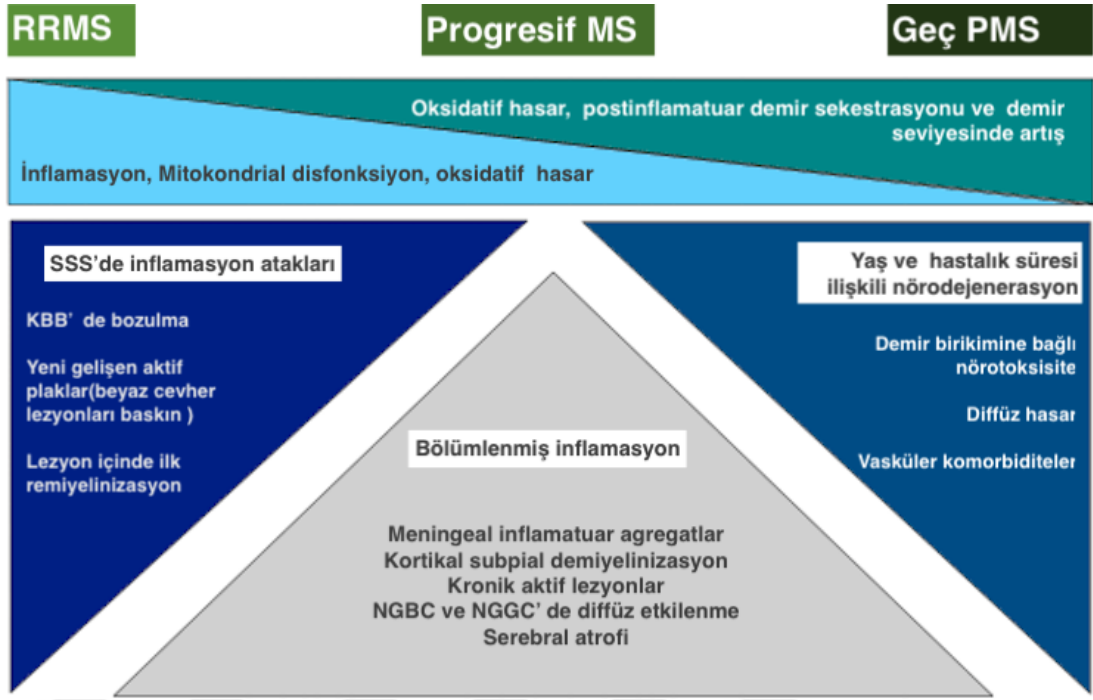
Ekstrasellüler alanda patogenezde rol alan bir diğer faktör matriks metalloproteinazlardır (MMPs). MMPs, postkapiller venüllerin etrafında biriken lökositler tarafından transmigasyonu kolaylaştırmak amacıyla salgılanır (77).

Diferansiye T lenfositlerce salgılanan TNF- α ve IL17' nin deneysel MS modellerinde MMP9 ve MMP2 aktivitesini uyarak ekstrasellüler matriks yıkımında rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur (78). Ayrıca, RRMS hastaları ile yapılan bir çalışmada, hastalığın alevlenme döneminde serum MMP3 seviyelerinde remisyon dönemine göre artış izlenmiştir (79). Aktif MS' te lezyon oluşumu sırasında demiyelinizan makrofajlarda MMP1, 2, 3, 7, 9 salınımında disregülasyon mevcutken kronik dönemde düzelmektedir (80,81).

Th17 polarize CD4+ T lenfositler ve bu lenfositler tarafından eksprese edilen DICAM, fareler üzerinde yapılan deneysel modellerde proinflamatuvar T hücrelerin SSS' e girişinden sorumlu tutulmuştur. Bu modellerde hastalığın aktif evresinde KBB endotelinde DICAM ligandlarının, kan dolaşımında ise CD4+ T lenfositlerde DICAM ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir. Yapılan çalışmada DICAM nötralizasyonunun Th17 lenfositlerin SSS' e geçişini azaltıp semptomlarda düzelme sağladığı belirtilmiştir (82).

“Dıştan içe” ve “içten dışa” hipotezleri temelde birbirlerine karşıt olsalar da MS etyopatogenezini bütüncül olarak anlamada yardımcı olabilir. “Dıştan içe” hipotezinde dolaşımdaki reaktif lenfositler SSS' e sızar. Myelini hedef alır, oligodendrositleri dejenere eder ve myelin kalıntıları açığa çıkarır. Bu kalıntıları mikroglialar fagosite eder ve T hücrelerine antijen olarak sunar. Bu durum demiyelinizasyonu daha da şiddetlendirir. “İçten dışa” hipotezinde ise oksidatif stres, mitokondrial hasar, intrasellüler kalsiyum artışı gibi nedenlerle tetiklenen oligodendrosit dejenerasyonu süreci başlatır. Demiyelinizasyon gerçekleşir, sonrasında inflamatuvar mediatörler salınır. KBB' nin bozulması ve dolaşımdaki lenfositlerin SSS' e geçişi bu aşamada olur. SSS' e geçen T hücreleri antijen sunumu sonrasında aktive olarak NO, glutamat gibi dejenerasyon ve demiyelinizasyonu artıran maddeler salgılar (83,84).

Magliozzi ve ark. yaptığı postmortem çalışmada, SPMS hastalarının yaklaşık yarısında, meninkslerde subpial lezyonlar komşuluğunda B lenfosit dominant lenfoid foliküller izlenmiştir. Bu foliküllerin izlendiği MS hastalarında klinik seyrin izlenmeyenlere kıyasla daha şiddetli olduğu tespit edilmiş olup lenfoid foliküllerden salınan sitokin ve antikorların nörotoksisiteyi artırdığı düşünülmüştür (85).



Şekil 2. Multiple skleroz seyrinde hastalık süresi ve alt tipe göre daha baskın olan mekanizmalar ve neden olduğu yapısal hasarın değişimi (86,66).

2.1.5. Tanı

Multiple skleroz tanısı klinik bir tanıdır. Optik nörit, Lhermitte bulgusu, internükleer oftalmopleji, yorgunluk, Uhthoff fenomeni MS lehine klinik bulgular olarak kabul edilirken; nöbet, distoni, demans, kortikal defisitler, nörolojik defisit çok hızlı gelişmesi(dakikalar içinde) tanıdan uzaklaştırır (87,88). Hastalığa spesifik kesin tanı testinin olmaması ve klinik bulguların MS ayırıcı tanısındaki diğer hastalıklarda da görülebilmesi tanıyı zorlaştırmaktadır (89). Bu nedenle tanı kriterlerine ihtiyaç duyulmuştur. Güncel olarak 2017 McDonald kriterleri kullanılmakta olup Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. Başlangıcı atak veya progresyon ile olan hastalarda MS tanısında kullanılan 2017 McDonald kriterleri (8).

Klinik atak sayısı	Objektif klinik bulgusu olan lezyonların sayısı	Tanı için ek veri gerekliliği
≥ 2	≥ 2	Gerekmiyor
≥ 2	1+ başka bir lokalizasyondaki lezyona ait geçirilmiş atak öyküsü	Gerekmiyor
≥ 2	1	Uzayda yayılımın, farklı bir lokalizasyondaki lezyona bağlı olduğunu düşündürür klinik atak ile veya MRG ile gösterilmesi
1	≥ 2	Zamanda yayılımın ek klinik atak veya MRG ile gösterilmesi ya da BOS'a spesifik OKB varlığı
1	1	Uzayda yayılımın, farklı bir lokalizasyondaki lezyona bağlı olduğunu düşündürür klinik atak ile veya MRG ile gösterilmesi Ve Zamanda yayılımın ek klinik atak veya MRG ile gösterilmesi ya da BOS'a spesifik OKB varlığı
Progresif olarak başlayan hastalık	Ataktan bağımsız 1 yıllık klinik progresyon	Aşağıdaki 3 kriterden 2'si; - MS için karakteristik (periventriküler, kortikal, jukstakortikal, infratentorial) alanlarda ≥ 1 lezyon - Spinal kordda ≥ 2 lezyon - BOS'a spesifik OKB varlığı
- Uzayda yayılım (DIS): SSS içinde farklı anatomik bölgelerde (periventriküler, kortikal, jukstakortikal, infratentorial alanlardan en az ikisinde) lezyon gelişmesidir. Sürecin multifokal olduğuna işaret eder. - Zamanda yayılım (DIT): Zaman içerisinde yeni SSS lezyonlarının ortaya çıkmasıdır. MRG' de kontrastlanan ve kontrastlanmayan lezyonların bir arada bulunması veya takip MRG'de yeni eklenen lezyon zamanda yayılım anlamına gelir. - BOS'a spesifik OKB varlığı DIT anlamına gelmez ama tanıda onun yerine geçebilir.		

Mcdonald kriterlerini karşılayan hastalarda, kliniklerini daha iyi açıklayan bir tablo yoksa tanı MS' tir. Klinik izole sendromu (KİS) olan ancak tanı kriterlerini tam karşılamayan hastada tanı muhtemel MS' tir. Zaman içerisinde kliniği daha iyi açıklayan bir tablo ortaya çıkabilir (8).

Tanıda MS düşünülen tüm hastalarda beyin MRG yapılmalıdır. Ayrıca, KİS için tipik özellikleri taşımayan, MS şüphesi olan atipik hastalarda spinal MRG ve BOS incelemesi önerilir. Bu testler de negatif ise başka ayırıcı tanılara yönelinmelidir (8). MS ayırıcı tanısına giren hastalıklar Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. MS ayırıcı tanısına giren hastalıklar(90).

Neoplastik& Lenfoproliferatif	- Metastatik tümörler - Multifokal gliomlar/ gliomatozis serebri - SSS lenfoması
SSS'nin inflamatuvar/otoinflamatuvar sendromları	- Primer SSS vaskülit - Sistemik vaskülitlerin SSS tutulumu - FMF vb sistemik otoinflamatuvar hastalıkların SSS tutulumu
Enfeksiyöz hastalıklar	- SSS toksoplazmoz - Nöroborelyoz - SSS tuberkülozu - Nörosistiserkoz - Progresif multifokal lökoensefalopati - Diğer SSS enfeksiyonları
İdiopatik granülomatöz hastalıklar	Nörosarkoidoz
İdiopatik inflamatuvar hastalıklar	CLIPPERS
Atipik MS varyantları	- Balo' nun konsantrik sklerozu - Marburg MS - Tümeaktif MS
SSS'nin diğer inflamatuvar demyelinizan hastalıkları	- Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM) - Akut hemorajik lökoensefalit - Nöromyelitis optika spektrumu (NMOSD) - Anti- MOG ilişkili demiyelinizan sendrom (MOGAD)
Küçük damar hastalıkları	- CADASIL - Susac sendromu - Serebral amiloid anjiopati

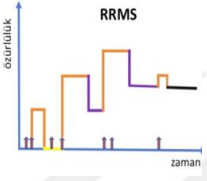
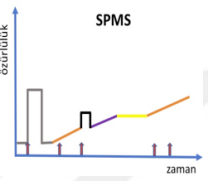
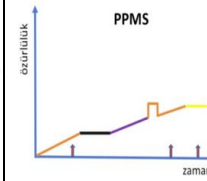
2.1.6. Klinik Seyir

MS seyrinin tahmininde, klinisyenler arası iletişimde ve klinik araştırmalarda ortak dilin kullanılması ihtiyacı dolayısıyla MS klinik fenotipleri tanımlanmıştır. 2013'te Lublin ve ark. tarafından yapılan revizyonda 4 temel klinik fenotip tariflenmiştir: RRMS, PPMS, SPMS, KİS (Tablo 4).

Nörolojik belirtiler olmadığından MS fenotipi olarak ele alınmayan radyolojik izole sendromda (RİS) ise MS kuşkulu görüntüleme bulguları rastlantısal olarak saptanır. RİS takipli kişilerin yaklaşık yarısında klinik MS gelişir (91).

Klinik fenotip olarak sınıflandırılmamakla birlikte hastalığın zaman içerisindeki şiddetini tariflemeye benign ve malign MS tanımları kullanılmıştır. Retrospektif bir tanım olan benign MS, hastanın 15 yıl ve üstü hastalık süresinde tam işlevselliğinin devam ettiği anlamına gelir (92,93). Hastalık başlangıcından sonraki 5 yıl içerisinde yardımsız yürüyemeyen hastalarda ise klinik tablo malign MS olarak tanımlanmaktadır (94).

Tablo 4. MS klinik fenotipleri (95,92,8,96).

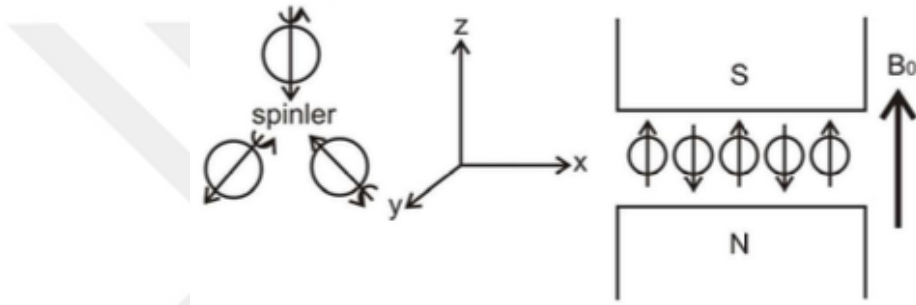
Klinik Fenotip	Klinik İzole Sendrom	RRMS	SPMS	PPMS
Tanım	En az 24 saat süreli, MS' e benzeyen ama tanı kriterlerini tam karşılamayan ilk epizod	Ataklar arasında progresyonun izlenmediği, atak sonrası tam/ tama yakın iyileşme olan SPMS ile birlikte en yaygın alt tip	RRMS' te atak sayısının azaldığı ve özürllülük halinin sürekli hale geldiği tablo	Hastalık başlangıcında n itibaren progresyon ve özürllülük hali izlenen yaklaşık %15'ini etkileyen alt tip
İzlediği patern				
Progresyon	Yok	Yavaş, progresyonu değişken	Stabil dönemler olmakla birlikte kötüye gidiş devam eder	Stabil dönemler olmakla birlikte kötüye gidiş devam eder
Relaps	Görülür	Görülür	Yok (aktif ve/veya progresif dönemler izlenir)	Yok (aktif ve/veya progresif dönemler izlenir)
Başlangıç yaş grubu	20-40	25-29	40-49(RRMS başlangıcından yaklaşık 20 yıl sonra)	39-41

2.2. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (MRG)

MRG; iyonize edici radyasyonun olmaması, multiplanar görüntüleme alınması, yumuşak doku kontrastının diğer yöntemlere üstün olması, akımın izlenebilmesini sağlaması yönleriyle öne çıkan, 1980' lerde klinik kullanımda yerini almış kesitsel incelemedir. Manyetik alanı ve radyo dalgalarını kullanarak hidrojen çekirdeklerinin magnetizasyonu sonucu çıkan sinyaller ölçülür ve görüntüler oluşturulur (97,98).

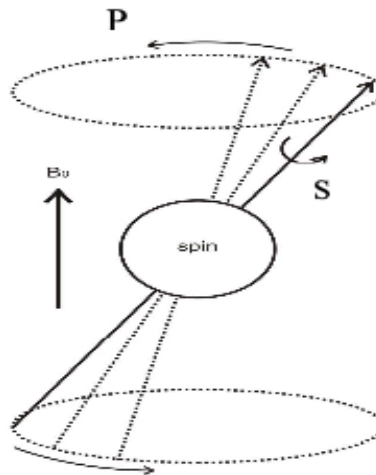
2.2.1. MRG' de Sinyal Oluşumu

Atom altı parçacıklar kendi etrafında dönüş hareketi yapar. Bu spin hareketi, eğer parçacık yüklü ise manyetik vektör oluşturur. Normal şartlar altında rastlantısal dizilim olduğundan bu vektörler birbirini nötrleyecek şekilde dizilir ve total manyetizasyon sıfırlanır. Ancak, incelenen vücut bölümü güçlü bir harici manyetik alana yerleştirildiğinde protonlar manyetik alana göre paralel veya antiparalel olarak dizilir. Manyetik alan vektörüne paralel dizilen proton sayısı her zaman daha fazla olduğundan incelenen kesitte oluşan manyetik alan, harici manyetik alan vektörüne(B_0) paraleldir (97).



Şekil 3. Spin hareketi ve manyetik alana yerleştirilen protonların paralel- antiparalel dizilimi (97).

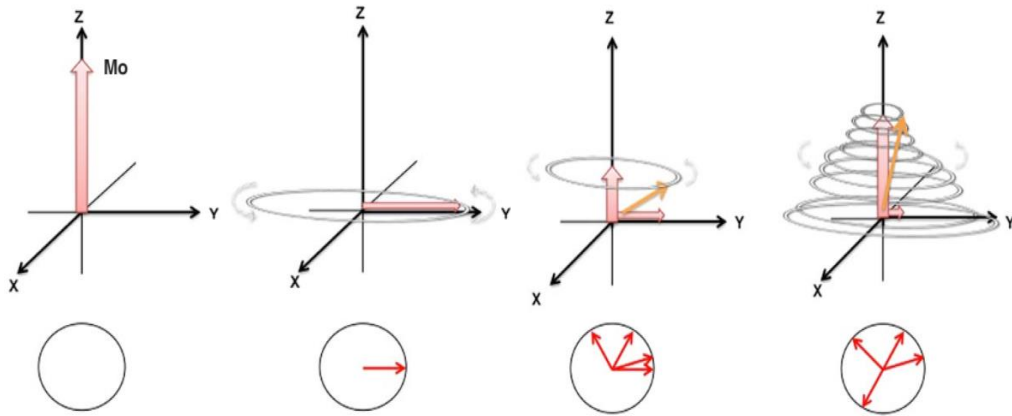
Protonlar, manyetik alana göre hareketsiz bir diziliş göstermezler, aksine manyetik alan vektörü yönünde salınımlarını sürdürürler. Bu harekete presesyon adı verilir.



Şekil 4. Protonların manyetik alanda dairesel salınımı(presesyon). B_0 : manyetik alan vektörü, S: spin hareketi, P: Presesyon hareketi.

Protonların birim zamanda yaptığı dairesel hareketin sayısı (presesyon frekansı), harici manyetik alanın gücüne bağlıdır. Ancak, H çekirdeklerinin manyetik alan içinde kazandığı B_0 yönündeki longitudinal manyetizasyon çok küçüktür ve ölçmek için yönünün saptırılması gerekir. Protonlar ile radyo dalgalarının etkileşebilmesi için radyo dalgasının frekansının presesyon frekansında olması gerekir. Etkileşim rezonans olarak, etkileşen eş frekanstaki radyo dalgası da RF (radyofrekans) olarak isimlendirilir. Larmor denkleminde göre 1,5T MR cihazı için presesyon frekansı 63,84 MHz olup rezonans için bu frekansta RF dalgası kullanılmalıdır (97,98).

Longitudinal manyetizasyonu (M_0) sıfırlayan ve xy transvers aksındaki izdüşümünü maksimuma ulaştıran RF pulsu doyumluk veya 90° pulsu olarak adlandırılır. Daha düşük enerjili RF pulsları da M_0 vektörünü konumundan saptırabilir. Sapmanın transvers düzlemdeki vektörel izdüşümü transvers magnetizasyonu oluşturur. RF pulsunun arkasından, RF pulsu nedeniyle sapmış protonlar eski konumuna gelir ve longitudinal magnetizasyon toparlanırken transvers magnetizasyon düşer. Bu durum manyetik alanda vektörün spiral şeklinde hareket etmesine neden olur (Şekil5). Faraday elektromanyetik indüksiyon kanununa göre hareketli manyetik alan alternatif akım üretir. MR sinyalleri, dokularda xy düzleminde oluşan hareketli manyetik vektörün MRG cihazının koillerinde oluşturduğu akımdır (99,98).



Şekil 5. MR sinyalinin oluşumunda manyetik alan vektöründe izlenen değişimler (99)

2.2.2. Relaksasyon, Görüntü Kontrastı ve Ağırlığı

Relaksasyon enerjinin kaybı anlamına gelir. RF pulsu ortadan kalkınca yüksek enerjili proton sayısı azalır ve net magnetizasyon B_0 'a döner. Buna longitudinal veya T1 relaksasyon adı verilir. Vektörün RF pulsu öncesi büyüklüğüne ulaşana dek geçecek

zamanın %63' ü ise T1 zamanı olarak tanımlanır. 90°'lik RF pulsundan sonra transvers magnetizasyon vektörünün ulaştığı maksimum değerin %37' sine düşmesi için geçen süre ise T2 zamanı olarak isimlendirilir (98,100).

T2 relaksasyona protonlar arasındaki enerji transferi ve incelenen dokunun faz kaybı neden olurken, T2* relaksasyona bunlara ek olarak manyetik alan içerisindeki inhomojenite neden olur ve T2 relaksasyona kıyasla çok hızlı gerçekleşir. RF pulsu kesildikten sonra, T1 ve T2 relaksasyon aynı anda gerçekleşirken bileşke manyetik vektör yönü sürekli değişir. Bu vektörün sinyali serbest bozunma sinyali olarak adlandırılır (FID) ve puls sekansları ile görüntü eldesi sağlanır (Şekil5) (98,100).

Tablo 5. 1,5T MR' da, T1 ve T2 zamanının dokulara göre değişen milisaniye cinsinden değerleri (101).

	T1 relaksasyon	T2 relaksasyon
Gri cevher	950	100
Beyaz cevher	600	80
BOS	4500	2200
Yağ	250	60

Bir MR görüntüsünde dokunun veya içeriğinin tipine göre hiperintens veya hipointens alanların bulunması görüntü kontrastıdır. Görüntü kontrastının oluşumunda rol oynayan intrinsik (içsel) ve ekstrinsik (dışsal) parametreler bulunmaktadır. İçsel parametreler vücut dokularının özelliklerine bağlıdır ve değiştirilemez, dışsal parametreler kullanıcıya bağlıdır ve değiştirilebilir (100).

Tablo 6. Görüntü kontrastı oluşumunda rol alan ana parametreler (100). TE: The echo time, TR: The repetition time, TI: The inversion time.

İçsel kontrast parametreleri	Dışsal kontrast parametreleri
T1 relaksasyon zamanı	TR
T2 relaksasyon zamanı	TE
Proton dansite	Uyarıcı RF' nin açısı (Flip Angle- FA)
Akım	TI
ADC	Turbo faktörü/eko uzunluğu
	b değeri

Yukarıda tanımlanan görüntü kontrast parametreleri dışında da spesifik görüntü kontrastı oluşturmak için difüzyon ağırlıklı veya duyarlılık ağırlıklı teknikler, MTC

(manyetizasyon transfer kontrast), fMRI (fonksiyonel MR) kullanılabilir. Yine kontrast maddeler kullanılarak patolojilerin daha iyi vurgulanması sağlanabilir (100).

T1 kontrastı, ağırlıklı olarak dokuların longitudinal (T1) relaksasyon zamanlarındaki farklılıktan kaynaklanır. İki RF pulsu arasındaki süre longitudinal manyetizasyonun eski haline dönmesi için yeterli olmazsa T1 kontrastı sağlanabilir. Bu nedenle bu aralık (TR) kısa tutulur. TR, incelenen dokuların T1 relaksasyonundan uzunsa tüm dokular RF pulsu öncesi haline döner ve T1 ağırlıklı (T1A) görüntü eldesi sağlanamaz. Ayrıca transvers relaksasyona bağlı sinyal kaybından korunmak için TE de kısa tutulmalıdır (98).

T2 kontrastı, dokular arasındaki T2 relaksasyon zamanı farklılıklarından kaynaklanır. T2 ağırlıklı görüntü eldesinde T1 relaksasyonun etkisini azaltmak için TR uzun tutulur. T2 relaksasyon zamanı uzun olan dokularda protonlar transvers düzlemde “in phase” konumunda kalacak, kısa olan dokularda ise faz bozulması olacaktır. Bu farkın daha belirgin izlenebilmesi TE süresini uzun tutarak olur. T2 ağırlıklı görüntüler (T2A) TE ve TR süreleri uzun tutularak alınır (98).

Proton dansite ağırlıklı görüntülemeye ise T1 ve T2 relaksasyonun etkisini en aza indirmek için TR süresi uzun, TE süresi kısa tutulur. Bu sayede kontrast farkını yaratan faktörün hidrojen protonlarının dokular arasındaki yoğunluk farkı olması sağlanır (98,100).

2.2.3. MRG’ de Kesit Eldesi

MRG’ de kesit eldesi kesit kodlama, faz kodlama ve frekans kodlama gradientleri kullanılarak gerçekleştirilir. Kesit kodlama gradienti (KKG) oluşumu, MR cihazının gantri boşluğunda, z ekseninde seçilen alanda B_0 ’ ın gücünün değişmesi için gradient koiller kullanılarak sağlanır. Bu durum farklı lokalizasyonlardaki protonlarda Larmor frekans farklılıklarına sebep olur ve RF pulsu ile sadece seçilen alandan rezonans alınmasını sağlar. RF pulsu seçilen kesiti uyarırken tek frekans olarak değil bant genişliği olarak tanımlanan frekans aralığında uygulanır. Kesit kalınlığı uygulanan RF pulsunun bant genişliği ile doğru, KKG alanının gücü ve eğimi ile ters orantılıdır. Z eksenindeki sinyalin uzamsal olarak diğer eksenlerde kodlanması faz ve frekans gradientleri ile yapılır (99,100).

Faz kodlama gradienti, kesitin daha kısa olan ekseninde uygulanan manyetik alandır. Gradient içindeki protonlar arasında konumlarına bağlı faz farkı yaratır. Frekans kodlama gradienti, faz kodlamaya dik şekilde kesitin daha uzun olan eksenine uygulanarak protonların gradient boyunca farklı frekanslarda dönmelerini sağlar. Sonuçta her vokselde diğer voksellerden frekans ya da faz farkı olan protonlardan gelen kompleks sinyal Fourier transformasyonu algoritmasıyla k uzayına aktarılır. K uzayı, kesitteki sinyalin frekansını ve konum bilgisini depolar. Görüntüleme yapılırken seçtiğimiz parametreler ve sekanslar, verilerle k uzayının nasıl doldurulacağını belirleyen modifikasyonlardır (98–100).

2.2.4. Temel Puls Sekansları

Puls sekansları gradientleri ve RF pulslarını çeşitli varyasyonlarla kullanarak görüntü ağırlığını belirler. Protonların faz kaybını engelleyerek eko sinyali üretir. Bunu 180° yeniden fazlama pulsu ile yapıyorsa spin eko, gradient kullanarak yapıyorsa gradient eko olarak isimlendirilir (102).

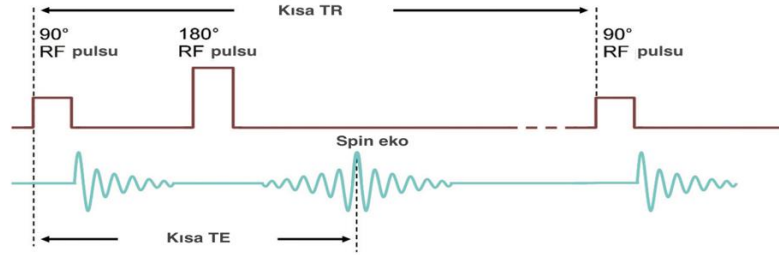
Tablo 7. Temel puls sekansları sınıflandırması (102).

Temel Puls Sekansları		
Spin Eko (SE) Sekanslar	Gradient Eko (GE) Sekanslar	Hibrid Sekanslar
▪ Klasik spin eko (T1A, T2A, PD) ▪ Hızlı/Turbo spin eko ▪ Dual/çoklu SE ▪ Inversion recovery (STIR, FLAIR)	▪ Steady state sekanslar ▪ Hızlı/Ultra hızlı gradient eko ▪ Çoklu eko	▪ GE ve SE sinyal özelliklerinin ikisini de taşıyan ara sinyal (GRASE, turbo GSE, hybrid EPI/ekoplanar görüntüleme)

2.2.4.1. Spin Eko

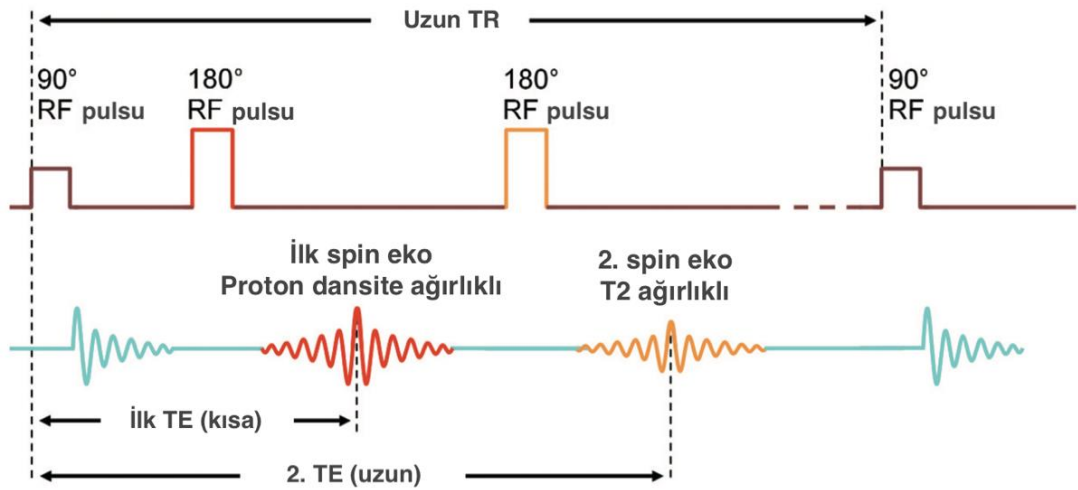
Spin eko sekanslarda başlangıçtaki 90° RF pulsu ile net manyetik vektörün yönü transvers plana gelir. RF pulsu sonlandığında FID oluşur ve $T2^*$ faz kaybına bağlı olarak eko zamanının (TE) ilk yarısında sinyal sıfıra düşer. İkinci 90° RF pulsu için longitudinal manyetizasyonun geri kazanımı beklenir. Bu da $T2^*$ faz kaybına göre uzun zaman alır. $T2^*$ faz kaybı, 180° RF pulsu ile ortadan kaldırılarak sinyal maksimize edilir (100).

Tek eko ile kısa TR ve TE süreleri kullanıldığında T1 ağırlıklı görüntü elde ederiz.



Şekil 6. Spin ekoda T1 ağırlıklı görüntü eldesi.

Uzun TR ve TE süreleri kullanarak T2 ağırlıklı görüntü, uzun TR kısa TE süresi ile de proton dansite (PD) ağırlıklı görüntüler elde ederiz. 90° RF pulsunu tekrar göndermek için longitudinal manyetizasyonun eski haline dönmesi beklendiği sürede iki 180° RF pulsusu kullanılarak PD ve T2A görüntüler aynı TR süresi içerisinde elde olunabilir (98-102).



Şekil 7. Dual spin eko PD ve T2 ağırlıklı görüntü eldesi.

Konvansiyonel spin eko görüntüleme görüntü kontrastı ve ağırlığı açısından altın standart olmakla birlikte tarama süresi uzun olduğundan özellikle PD ve T2A görüntülerin eldesinde fast spin eko (FSE) ve turbo spin eko (TSE) kullanılır. Turbo spin ekoda TR süresindeki faz kodlama sayısı artırılarak k uzayını daha efektif şekilde doldurur. Bu da tarama süresini kısaltır (98-102).

Inversion recovery (IR) görüntüler seçici doku baskılamaya izin verir. Sekans 180° RF pulsuyla başlar. Bu da net manyetik vektörü tersine çevirir. 180° pulsu ortadan kalktığında net manyetik vektör T1 relaksasyona bağlı olarak ilk haline doğru döner. 180° RF pulsu ile 90° RF pulsu arasındaki süre inversiyon zamanı/inversiyondan gelen süre olarak tanımlanır ve görüntü kontrastının bu sekanstaki ana unsurudur. 90° pulsu ile FID elde edilir ve bu da yeni bir 180° pulsu ile yeniden fazlanarak eko üretir (98-102).

IR sekanslarda 180° RF pulsu ile TR zamanının başında satürasyon sağlandığından dokular arası T1 relaksasyon farklılıklarının belirginleşmesine zaman tanınır. Dolayısıyla konvansiyonel SE 'den daha ağır bir T1 sekans elde olunur. Gadolinyum bazlı kontrast maddeler de T1 süresini kısalttığından IR sekanslar kontrastlanan lezyonlardan gelen sinyali artırır (98-102).

TR süresi IR sekanslarda her zaman uzun tutulduğundan T1 kontrastında belirleyici değildir. Uzun TI süresi ile proton dansite, orta TI süreleri ile T1 ağırlıklı görüntüler elde edilir. TE süresi ise konvansiyonel SE' deki gibi T2 kontrastında ana parametredir. Uzun T2 relaksasyon süresi olan dokularda patolojinin parladığı görüntüler elde edilecekse TE süresi de uzun tutulur. Bir dokunun sinyalini baskılayarak görüntü eldesi isteniyorsa T1 relaksasyon zamanının 0,69 katı olacak şekilde TI süresi belirlenir (98-102).

STIR sekansında yağ dokusunun manyetik vektörünün transvers planda olduğu zamana denk getirilen bir TI zamanlaması kullanılır. Bu sayede 90° RF pulsu uygulandığında yağ sinyali baskılanır. STIR sekansında kontrast madde uygulaması yapılmamalıdır. Görüntü alanındaki diğer yapıların T1 zamanının kontrast madde ile kısalması yağ dokuya yaklaştırarak diğer dokuların da sinyalinin sıfırlanmasına neden olabilir (98-102).

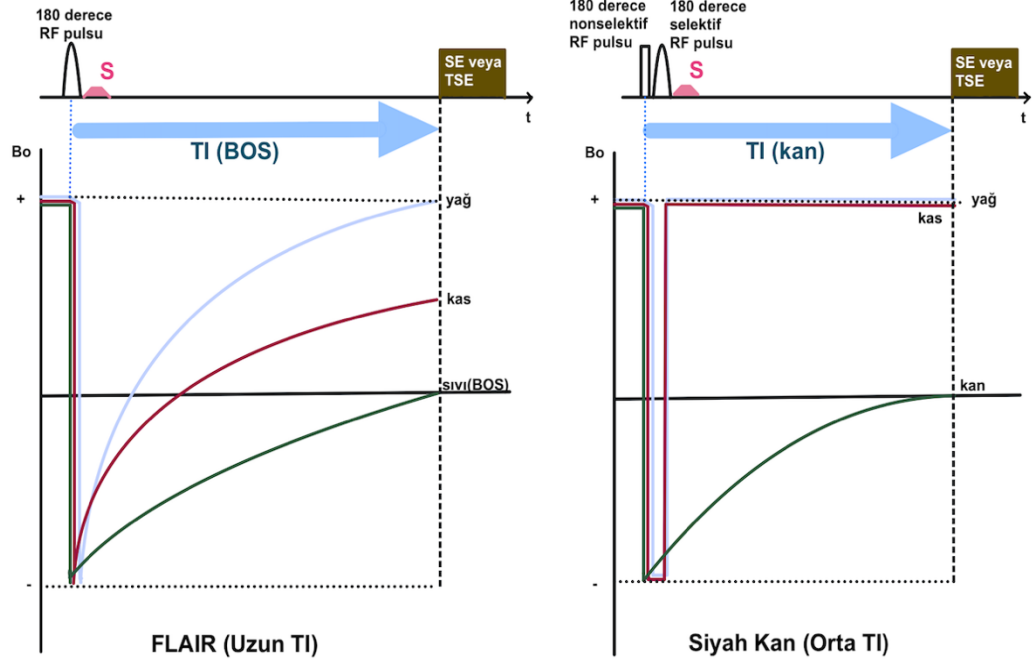
FLAIR sekansında ise BOS sinyalini baskılamak amaçlanır. Bunun için de BOS manyetik vektörünün 180° RF pulsu sonrası tam inversiyondan sıfır noktasına geldiği süreye denk bir TI seçilir. FLAIR görüntüleme, özellikle parsiyel volüm etkisi ve BOS artefaktlarının tanıyı zorlaştırabileceği alanlarda daha net bir görüntüleme sağlar. Akut subaraknoid kanama, BOS sınırındaki metastazlar, menenjit, MS plakları komşuluğundaki BOS sinyali baskılandığından daha kolay seçilebilir. Rutinde hızlı

spin eko ile kombine edilerek sekans süresi kısaltılır ve T2A FLAIR kullanılır. T1, TE ve TR zamanları kısa tutulursa T1A, uzun tutulursa T2A FLAIR görüntüler alınır (100,102).

T2A FLAIR sekansında kontrast madde kullanılabilir. T2 ağırlıklı bu görüntülemelerde patolojinin kontrastla daha iyi görüntülenebilmesinde birden fazla mekanizma öne sürülmektedir. Sekansın düşük gadolinyum konsantrasyonlarında T1 kısalmasına, yüksek konsantrasyonlarda ise T2 etkisine duyarlı oluşu nedeniyle izlenen hiperintensite bu iki etkiden birine bağlı olabilir. Bu nedenle postkontrast FLAIR görüntüler alınmadan prekontrast görüntüler alınmalıdır (100,102,103).

IR görüntülemelerde rekonstrüksiyon 2 şekilde yapılır: faz düzeltmeli, büyüklük (magnitüd) düzeltmeli. SE ve IR sekanslarda rutin olarak magnitüd düzeltmeli rekonstrüksiyon yapılır. Faz duyarlı IR rekonstrüksiyon (PSIR) ise miyokard görüntülemesi yapılırken kullanılır (102).

Kardiyak görüntülemelerde ve MS' te kullanılan double inversion recovery (DIR) görüntülerin eldesinde sekansın başında birbirine ters olarak ve yakın zamanlamayla uygulanan iki adet 180° pulsu kullanılır. MS görüntülemesinde BOS ve beyaz cevheri, kardiyak görüntülemelerde akan kana ait sinyali baskılar (siyah kan). Vertebral arter gibi simetriği ile kıyasın mümkün olduğu yapılarda diseksiyon tespitinde faydalı olabilir. Perikardiyal yağ baskılanmak isteniyorsa üçüncü 180° RF pulsu uygulanarak TIR (triple inversion recovery) görüntü alınabilir (102).

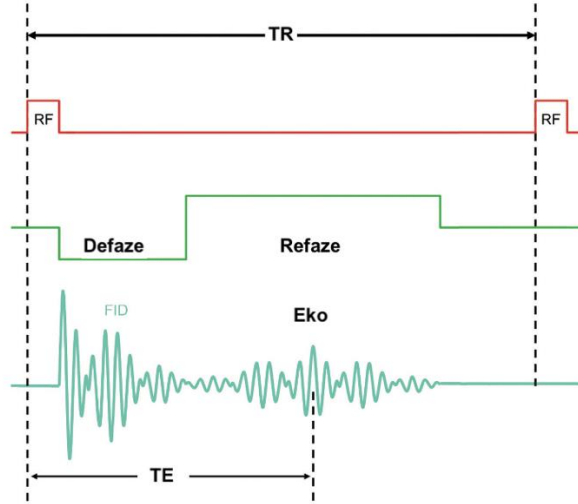


Şekil 8. FLAIR VE DIR (siyah kan) sekansları hazırlık şeması (104).

Şekil 8’de FLAIR ve DIR serilerinin inversiyon aşamasında TI süresindeki uygulama diagramı verilmiştir. Spoiler gradient uygulaması (S) hazırlık pulslarında doğabilecek transvers manyetizasyonu engellemek için yapılır. DIR için ikinci 180° pulsu baskılanması istenmeyen dokulara selektif seçilerek sonuçta inversiyonun kana yönelik olmasını sağlarken, iki RF pulsunun ortak etkisi görüntülenen kesit harici dokulardan gelen sinyalin engellenmesidir (104).

2.2.4.2. Gradient Eko

Gradient eko (GE) sekanslar, flip angle kullanarak 90°’den küçük RF dalgası ile transvers manyetizasyonu oluşturur. Spinler defaze olduğunda 180° RF pulsunun yerine zıt yönlü gradiyentler kullanılır. 180° pulsu kullanılmadığından manyetik alanın inhomojenitesine duyarlı ve hızlı sekanslardır.



Şekil 9 .Basit GE sekans şeması (100).

GE görüntülemelerde tek RF pulsu ile aynı TR içerisinde faz içi ve faz dışı görüntü eldesi mümkündür. Aynı noktadaki yağ ve su faz dışı görüntülerde birbirini silerek siyah görünür. Bu sayede yağ içeren kitlelerin (özellikle renal ve hepatik) ayrımında sık tercih edilen incelemelerdir (102).

GE görüntüleme, manyetik alan inhomojenitesine duyarlı olduğundan manyetik duyarlılık artefaktları izlenir. Bu sayede kan yıkım ürünlerinin tespitinde kullanılabilir (SWI). Akıma da duyarlı olduğundan anjiyografi görüntüleri ağırlıklı olarak GE sekansları ile alınır (102).

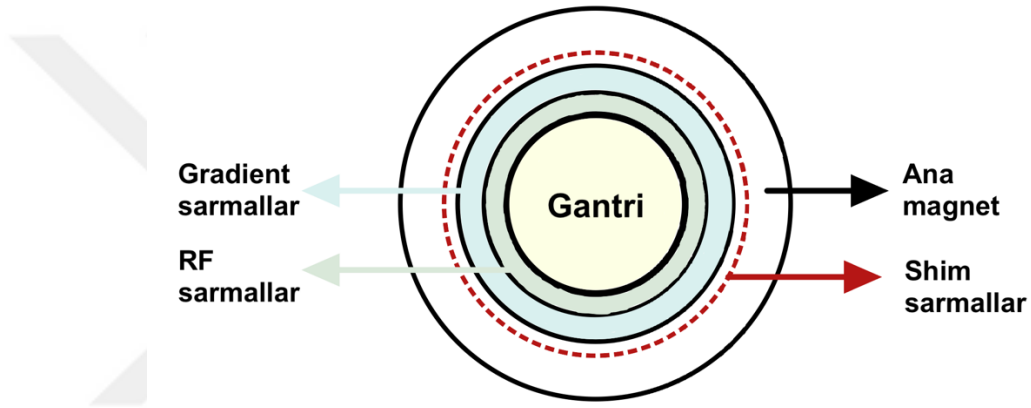
GE görüntü ağırlığında ekstrinsik parametreler, steady state (denge durumu) ve rezidü transvers manyetizasyon belirleyici olmaktadır. Ekstrinsik parametrelerde SE sekanslardakine ek olarak flip angle faktörü devreye girer. Ayrıca GE' de manyetik alan inhomojenitesi kompanse edilmediğinden T2 ağırlığının T2* şeklinde isimlendirilmesi tercih edilir. Kısa TR, kısa TE, büyük flip angle kullanıldıysa T1A; uzun TR, uzun TE, küçük flip angle kullanıldıysa T2*; uzun TR, kısa TE, küçük flip angle kullanılarak PD ağırlığı elde edileceği söylenebilir (100).

3 boyutlu (3B) görüntülemeler çoğunlukla kısa TR'li GE ya da yüksek turbo faktörlü TSE'ler ile alınır. 3B ultra hızlı GE sekans (Siemens için 3B MPRAGE) rutin nöroradyoloji pratiğinde sıklıkla kullanılmaktadır (12).

MPRAGE sekansı inversiyon pulsuyla başlar, takip eden TI boyunca relaksasyona izin verilir ve bu sayede görüntü T1 ağırlıklı elde olunur. Ardından kısa TE ve küçük flip angle kullanılarak hızlı ve multiple gradient ekolar uygulanır (105).

2.2.5. Donanım

MRG cihazı taramanın yapıldığı bir ünite ile yapılacak incelemenin programlandığı ve görüntülerin meydana geldiği kontrol ünitesinden oluşur. Taramanın yapıldığı ünite hastanın uzandığı masa ve gantri boşluğudur. Tarama sonucu veriler işlenmek ve görüntülenmek üzere bilgisayar sistemine aktarılır (97).



Şekil 10. MRG cihazı mıknatıs bloğunun kesiti.

Ana magnetin görevi düzenli, homojen ve güçlü manyetik alan (B_0) sağlamaktır. Bunun sağlanabilmesi için de süperiletken magnetler kullanılır. Manyetik alan gücünün ölçü birimi Tesla (T)' dir. Rutin kullanımda 1,5 T ve 3 T cihazlar yaygın olarak kullanılmakla birlikte 2017 yılında 7 T cihazlar da kullanıma girmiştir. Ekim 2024' te yayınlanan çalışmada 11,7 T manyetik alan gücüne ulaşılmış ve 20 sağlıklı yetişkinden görüntülemeler alınabilmektedir (106,107).

Gradient sarmallar 3 ana ekseninde yerleştirilmiş olup üzerlerinden akım geçtikçe ana manyetik alanı belirli miktarlarda distorsiyona uğratar. Z aksında kesit kodlama, y aksında faz kodlama ve x aksında frekans kodlama gradientleri oluşur. Tarama esnasında bu sarmalların tekraren hızlı bir şekilde açılıp kapanması inceleme boyunca duyulan sesin esas nedenidir.

Shimming, B_0 manyetik alanının daha homojen hale getirilmesi işlemidir. MRG kurulumu sonrası boş manyetik alanın kalibrasyonu pasif shimming, hasta kaynaklı manyetik alan bozulmasının düzeltilmesi ise aktif shimming olarak adlandırılır (106).

RF sarmallar verici (RF pulsunu yollayan) veya alıcı (uyarılan dokudan gelen sinyali toplayan) fonksiyonda olabilir. Yüzey sarmalları, volüm sarmalları, faz diziliimli sarmallar olarak çeşitlendirilebilir. Yüzey sarmalları en sık kullanılan alıcı sarmallardandır. Volüm sarmalları farklı anatomik bölgelerde kullanılmak üzere tasarlanmış hem alıcı hem verici fonksiyon görür. Faz diziliimli olanlar ise üzerinde fazla sayıda alıcının sıralandığı sarmallar olup paralel görüntülemeye kullanılabilir (106).

Bilgisayar sisteminde ise gradient, RF pulsuları, alıcı fonksiyonu kontrolünü donanım kontrol bilgisayarları; son görüntü ana bilgisayara yollanmadan önce Fourier transformasyonu ve birleştirilmesini imaj rekonstrüksiyon bilgisayarları yapar. Ana bilgisayar diğer tüm görüntü işlemleri, servis, arıza bulma gibi birçok işlemi aynı anda gerçekleştirebilmektedir (106).

2.2.6. SNR ve CNR

MR görüntüsü, MR sinyalleri ile arka plan gürültüsünün kombinasyonundan oluşur. Gürültü kaçınılmaz bir bileşendir ancak optimize edilebilir. İdealde görüntü yüksek uzamsal/ mekânsal çözünürlüğe, yüksek SNR ve yüksek CNR' ye sahip olmalı ve kısa tarama sürelerinde elde olunmalıdır. Gerçekte ise hepsi aynı anda mükemmelen sağlanamaz ve hastanın ihtiyacına göre bu parametreler arasında denge gözetilir (100,108).

2.2.6.1. Sinyal Gürültü Oranı (SNR)

SNR, sinyal amplitüdünün arka plan gürültüsünün amplitüdüne oranıdır. Kontrast tutulumunun ve görüntü kalitesinin değerlendirilmesinde kullanılır (100,108).

Sinyal amplitüdünü etkileyen manyetik alan gücü, taranan dokunun proton yoğunluğu, koil tipi ve yerleşimi, NSA (NEX), bant genişliği ve voksel hacmi gibi değişkenler SNR' ı etkiler. Gürültü ise ana olarak hastadaki yüklü parçacıkların

rastgele moleküler hareketi ve MR cihazının elektronik bileşenlerinden kaynaklanır. Görüntü oluşumunda sinyalin katkısının gürültünün katkısından daha çok olmasını sağlamak için SNR yüksek tutulmak istenir (100,108).

Kesit kalınlığı, FOV, NSA ile doğru; bant genişliği ve matriks ile ters orantılıdır. Ayrıca 90° flip angle, uygun koillerin kullanımı, TR süresinin uzun, TE süresinin kısa tutulması da SNR' ı optimize etmeyi sağlayan tarama parametreleridir (100).

SNR ölçümünde ilk ROI en yüksek sinyalli ve homojen alana (denklemin payı), ikinci ROI ise görüntünün arka planına (denklemin paydası- gürültü) mümkün olan en geniş şekilde yerleştirilir ve SNR aşağıdaki formül ile hesaplanır:

$$SNR = \frac{\text{Ortalama(ort/mean) piksel sinyal ROI değeri}}{\text{Standart arka plan ROI değeri}}$$

2.2.6.2. Kontrast Gürültü Oranı (CNR)

Kontrast gürültü oranı, birbirine komşu ya da karşılaştırılan iki alan arasındaki sinyal gürültü oranının farkı olarak tanımlanabilir. Yüksek CNR, dokuların ya da patolojilerin arka plana göre daha iyi ayırt edilmesini sağlar. Kontrast maddeler dokuların sinyal yoğunluğu arasındaki farkı artırır ve bu sayede CNR' yi iyileştirir. Bunun dışında sinyal amplitüdünü etkileyen parametrelerden SNR ile benzer şekilde etkilenir (100).

T2A görüntülerde uzun TE nedeniyle T1A görüntülere kıyasla SNR düşük olmakla birlikte patoloji normal dokuya göre parlak görüldüğünden CNR daha yüksektir (100).

Faz kontrast MRA gibi akım ilişkili tekniklerde akan spinler (damar içi) sinyal üretirken hareketsiz spinlerden (çevre doku) sinyal gelmez. Bu sayede damar ve çevresindeki doku arasında ciddi bir CNR olur (100).

CNR ölçümünde hedef dokuya ilk ROI, karşılaştırma için diğer dokuya ikinci ROI yerleştirilir. Arka plan gürültüsünün standart sapma değeri ise paydaya yerleştirilerek aşağıdaki formül ile CNR hesaplaması yapılır(100):

$$CNR = \frac{\text{Hedef doku ort ROI değeri} - \text{Karşılaştırılan doku ort ROI değeri}}{\text{Standart arka plan ROI değeri}}$$



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Müdahale Olmayan Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 06.09.2024 tarihinde 2024/314 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

3.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışmamız Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi'nde tek merkezli ve prospektif olarak yapılmıştır. Çalışmada Ağustos 2024- Nisan 2025 tarihleri arasında Nöroloji polikliniğine başvuran RRMS tanısı ile takip edilen akut atak düşünülen hastalar prospektif olarak tarandı ve PACS sistemindeki görüntüleri değerlendirildi. Çekim öncesi hastalar uygulanacak protokol hakkında bilgilendirilerek onam formu alındı.

Çalışmamıza dahil etme kriterleri:

- Deneyimli bir nörolog tarafından McDonald kriterlerine göre MS tanısı almış
- Relaps ve remisyonla seyreden tipte
- Atak kliniği başlangıcından itibaren ilk 7 günde çekimleri alınan
- 18 yaşından büyük hastalar

Dışlama kriterleri:

- Tipik MR kontrendikasyonu olan hastalar
- Son 4 hafta içerisinde kortikosteroid tedavisi almış hastalar
- MS dışı lezyonları olan hastalar
- Belirgin artefaktlı ve yetersiz çekim kalitesi olan görüntüler

Dahil etme kriterlerine uyan 48 lezyon bulundu.

3.2. MRG PROTOKOLÜ

Çekimler 1.5 Tesla Siemens Aera (Siemens, Erlangen,Germany) cihazı ile gerçekleştirildi.

Tüm hastalara aynı GBKM (Gadovist) 0.1 mg/kg olacak şekilde uygulanmıştır. GBKM enjeksiyonunu takiben 10. dakikada postkontrast T1BB, 17. dakikada T1 MPAGE ve 20. dakikada FLAIRCE görüntüler alınmaktadır.

Üç protokol için de gerekli MRG parametreleri Tablo 8’ de detaylı olarak açıklanmaktadır.

Tablo 8. FLAIRCE, T1MPAGE ve T1BB sekansları için MRG parametreleri.

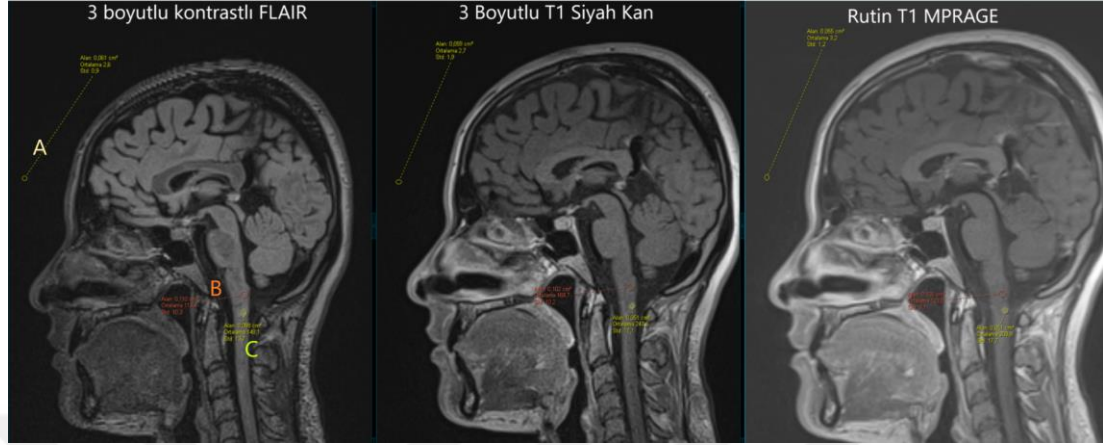
	FLAIR CE	T1 MPAGE	T1BB
TR/TE	5000/389	420/7,2	700/3,6
NEX	1,0	1,0	1,4
Flip angle	150	150	150
FOV	260 mm	256 mm	250 mm
Matrix	220x256	256x256	256x256
Kesit kalınlığı	1 mm	1 mm	1 mm
Kesit boşluğu	0	0	0
Kesit sayısı	160	160	160
Half Fourier factor	+	-	-
Hızlandırma faktörü	2	2	2
Bant genişliği	592	630	630
Turbo faktör	242	36	42
Oversampling	0	0	0

3.3. GÖRÜNTÜ ANALİZİ

Elde olunan görüntüler radyoloji uzmanlık eğitiminin 5. yılındaki araştırma görevlisi tarafından kalitatif ve kantitatif olarak danışman gözetiminde değerlendirildi. Kalitatif analizde görüntü kalitesi değerlendirildi ve görüntüler aşağıdaki gibi sınıflandırıldı:

- 0: görüntü kalitesi düşük ve yoğun artefaklı
- 1: görüntü kalitesi orta ve orta- ılımlı artefaklı
- 2: iyi görüntü kalitesi ve minimal artefaklı
- 3: artefaksız ve ideal görüntü kalitesi

Görüntü kalitesi ≥ 2 olan hastalar üzerinden kantitatif analize geçildi. Kantitatif analizde ise sinyal gürültü oranı (SNR) ve kontrast gürültü oranı (CNR) ölçümleri kullanıldı.



Şekil 11. Görüntü değerlendirmesi. A ölçümü standart arka plan ROI değeri, B ölçümü averaj arka plan ROI değeri, C ölçümü ise aktif lezyondan elde edilen ROI değerini göstermektedir.

Aktif lezyon alanına lezyon dairesel ise dairesel ROI, poligonal ise poligonal ROI yerleştirilerek sinyal intensitesi ölçümü yapıldı. APG ROI ve standart arka plan ROI ölçümleri dairesel ROI kullanılarak yapıldı.

CNR ve SNR değerleri arttıkça lezyonlar arka plana göre daha kolay gözlemlenebilir hale gelir. SNR değeri ise sinyal ROI' deki averaj piksel değeri standart arka plan ROI değerine bölünerek elde olunmaktadır. CNR hesaplaması ise sinyal ROI' deki averaj piksel değeri ile averaj arkaplan ROI değeri farkının standart arkaplan ROI değerine bölünmesi ile elde olunmaktadır.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu çalışmada, üç farklı manyetik rezonans (MR) görüntüleme protokolü (FLAIR, T1 Siyah Kan ve T1 MPRAGE) ile elde edilen nicel ölçümlerin karşılaştırılabilirliği ve istatistiksel farklılıkları değerlendirilmiştir. Ölçümler, aynı bireylerden alınan aktif lezyon bölgesi (ROI), normal görünümlü beyaz cevher (NGBCROI), arka plan gürültüsü (background noise), sinyal-gürültü oranı (SNR) ve kontrast-gürültü oranı (CNR) olmak üzere beş farklı görüntüleme parametresi üzerinden yapılmıştır.

Öncelikle, protokoller arası aynı ölçüm türlerine ait değerler arasındaki uyumu değerlendirmek amacıyla Bland-Altman analizi uygulanmıştır. Bu analizde, her bir ölçüm türü için farklı protokollerden elde edilen veriler ikili olarak karşılaştırılmış ve aralarındaki ortalama fark ile %95 güven aralıkları hesaplanarak grafiksel olarak sunulmuştur.

Bland-Altman analizlerinde, tüm ölçümler aynı birimde ifade edilmesine rağmen, farklı protokollerle elde edilen ölçümlerin ortalama ve standart sapma değerlerinin birbirinden belirgin şekilde farklılık göstermesi nedeniyle, yöntemler arasında anlamlı karşılaştırma yapılabilmesi amacıyla veriler z-puanı yöntemiyle standartlaştırılmıştır. Uyum analizinin ardından, ölçüm değerlerinin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Ölçümlerin normal dağılım göstermemesi nedeniyle, protokoller arası ölçümler arasındaki istatistiksel farkların test edilmesinde Friedman testi kullanılmıştır. Friedman testi sonucunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanan ölçüm türleri için, hangi protokol çiftleri arasında fark bulunduğunu belirlemek amacıyla çiftli karşılaştırmalar Wilcoxon Signed Ranks testi ile yapılmıştır.

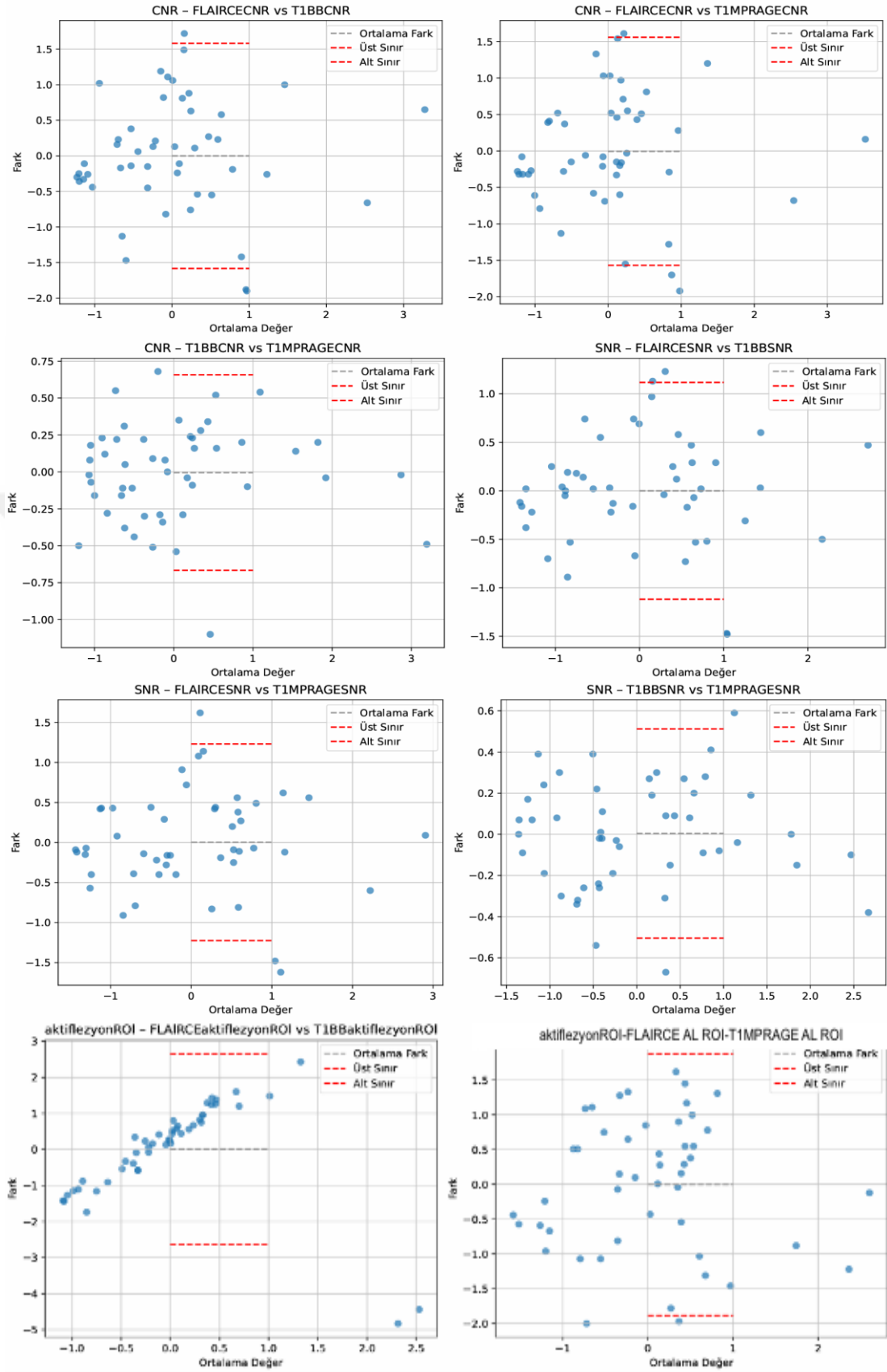
Kategorik değişkenler frekans (yüzde) ile gösterilmiş ve Ki-Kare testi ile analiz edilmiştir. Nicel değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon analizi ile yapılmıştır. Tüm analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics for Windows sürüm 26.0 (IBM Corp., NY, USA) programı ile Python 3.10 (pandas, scipy, matplotlib) ortamında gerçekleştirilmiştir.

GPower 3.1.9.4 yazılımı kullanılarak yapılan örneklem büyüklüğü analizinde, 0.05 anlamlılık düzeyi (α), 0.95 test gücü ($1-\beta$) ve 0.25 etki büyüklüğü kabulleriyle minimum katılımcı gerekliliği hesaplanmış, 48 katılımcı ile çalışma tamamlanmıştır.

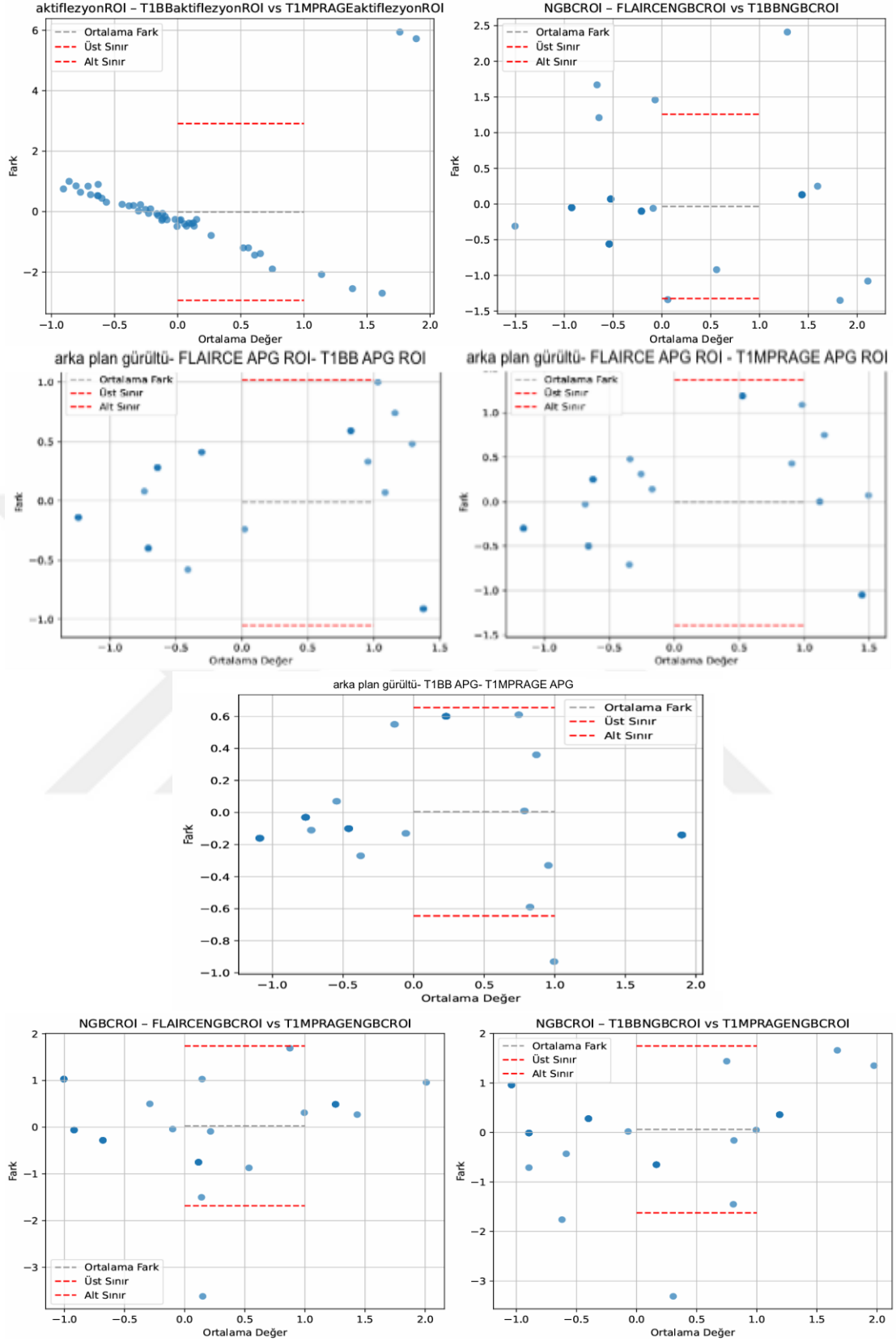
4. BULGULAR

Çalışmaya katılan kadınların yaş ortalaması 30.64 ± 9.25 yıl iken, erkek katılımcıların yaş ortalaması 38.00 ± 9.38 yıl olarak hesaplanmıştır.

Şekil 11 ve Şekil 12’de yapılan karşılaştırmalar sonucunda tüm grafiklerde, ölçümlerin büyük bir kısmının %95 güven aralığı içerisinde kaldığı ve farkların ortalamaya göre rastlantısal şekilde dağıldığı görülmektedir. Bu durum, genel anlamda protokoller arası yüksek düzeyde uyum olduğunu göstermektedir. Özellikle CNR ve SNR ölçümleri için farkların dar bir aralıkta yer alması, bu ölçüm türlerinin farklı protokollerle benzer sonuçlar verdiğini desteklemektedir. Bununla birlikte, bazı karşılaştırmalarda (örneğin aktif lezyon ROI ve arka plan gürültüsü ölçümlerinde), bazı sapmalar görülmesine rağmen protokollere bakıldığında genel bir uyum olduğu söylenebilir.



Şekil 12. Farklı MRG Protokollerinde Aynı Ölçüm Türleri Arasındaki Bland-Altman Uyum Grafikleri -1.



Şekil 13. Farklı MRG Protokollerinde Aynı Ölçüm Türleri Arasındaki Bland-Altman Uyum Grafikleri -2

Yapılan Bland-Altman analizlerinde, farklı protokoller arasında bireysel düzeyde yüksek düzeyde uyum gözlemlenmiştir. FLAIRCE, T1BB ve T1MPRAGE protokollerine ait tüm parametrelere ilişkin ölçümler arasında yapılan Friedman testi sonucunda, ortalama sıralamalar dikkate alındığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0.001$).

Tablo 8’de FLAIRCE Aktif Lezyon ROI değeri ortalama 166.90 iken, SNR ve CNR değerleri sırasıyla 179.57 ve 97.04 olarak hesaplanmıştır. En büyük değişkenlik SNR (71.8) ve CNR (53.11) değerlerinde gözlemlenmiştir. FLAIRCE Arka Plan Gürültü ROI değeri en düşük varyansa sahipken (min: 0.70, maks: 1.40), FLAIRCE SNR değeri en yüksek varyansı göstermektedir (min: 67.85, max: 390.00). FLAIRCE Aktif Lezyon ROI için 50. yüzdeler (medyan) değeri 170.5, FLAIRCE CNR için 97.14 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 9. Kontrastlı FLAIR (FLAIR CE) Protokolüne Ait Tanımlayıcı İstatistikler

	FLAIR CE aktif lezyonROI	FLAIR CE NGBC ROI	FLAIR CE arka plan gürültü std ROI	FLAIR CE SNR	FLAIR CE CNR
Mean	166.90	75.53	1.02	179.57	97.04
Std. Deviasyon	42.20	14.33	.25	71.88	53.11
Minimum	90.00	52.00	.70	67.85	22.24
Maksimum	273.00	111.00	1.40	390.00	287.14
25	140.00	64.00	.80	117.25	64.13
Persentiller50	170.50	72.00	.90	194.56	97.14
75	195.75	90.25	1.30	228.44	125.34

Tablo 9’ da T1 Siyah Kan Aktif Lezyon ROI değeri ortalama 293.39 iken, SNR ve CNR değerleri sırasıyla 248.56 ve 113.99 olarak hesaplanmıştır. En büyük değişkenlik SNR (100.59) ve CNR (67.48) değerlerinde gözlemlenmiştir. T1 Siyah Kan Arka Plan Gürültü ROI değeri en düşük varyansa sahipken (min: 0.85, maks: 2.00), T1 Siyah Kan SNR değeri en yüksek varyansı göstermektedir (min: 110.00, maks: 495.29). T1 Siyah Kan Aktif Lezyon ROI için 50. yüzdeler (medyan) değeri 294.00, T1 Siyah Kan CNR için 96.89 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 10. T1 Siyah Kan (T1BB) Protokolüne Ait ROI, SNR ve CNR Değerlerinin İstatistiksel Dağılımı

	T1BB Aktif Lezyon ROI	T1BB NGBC ROI	T1BB Arka Plan Gürültü ROI	T1BB SNR	T1BB CNR
Mean	293.39	159.75	1.30	248.56	113.99
Std. Deviation	63.24	20.21	.39	100.59	67.48
Minimum	159.00	129.00	.85	110.00	14.54
Maksimum	487.00	213.00	2.00	495.29	311.76
Persentiller	25 246.38	148.00	1.00	164.99	64.36
	50 294.00	154.00	1.10	218.33	96.89
	75 331.50	178.50	1.50	317.97	142.61

Tablo 10’da T1 MPRAGE Aktif Lezyon ROI değeri ortalama 233.40 iken, SNR ve CNR değerleri sırasıyla 210.45 ve 87.31 olarak hesaplanmıştır. En büyük değişkenlik SNR (106.15) ve CNR (66.02) değerlerinde gözlemlenmiştir. T1 MPRAGE Arka Plan Gürültü ROI değeri en düşük varyansa sahipken (min: 0.75, maks: 2.50), T1 MPRAGE SNR değeri en yüksek varyansı göstermektedir (min: 61.80, maks: 511.33). T1 MPRAGE Aktif Lezyon ROI için 50. yüzdelerlik (medyan) değeri 229.15, T1 MPRAGE CNR için 79.17 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 11. T1MPRAGE Protokolüne Ait ROI, SNR ve CNR Değerlerinin İstatistiksel Dağılımı

	T1MPRAGE Aktif Lezyon ROI	T1MPRAGE NGBC ROI	T1MPRAGE Arka Plan Gürültü ROI	T1MPRAGE SNR	T1MPRAGE CNR
Mean	233.40	138.77	1.34	210.45	87.31
Std. Deviation	56.86	16.94	.59	106.15	66.02
Minimum	154.50	113.00	.75	61.80	9.72
Maksimum	401.00	173.50	2.50	511.33	314.00
Persentiller	25 186.88	124.00	.90	138.41	39.93
	50 229.15	139.00	1.10	189.00	79.17
	75 249.90	155.98	1.71	275.27	103.71

Tablo 11’de, lezyon yerleşimi ve kontrastlanma paterni dağılımı gösterilmektedir. Çalışmamızda lezyonların en sık beyaz madde (White Matter) içinde

bulunduğu görülmektedir (%35.4). Bunu periventriküler bölge (%18.8) ve subkortikal bölge (%16.7) izlemektedir. En az görülen lezyon yerleşimleri ise kortikal (%2.1) ve spinal kord (%2.1) bölgelerindedir. Optik sinir (%14.6) ve korpus kallosum (%6.3) bölgelerinde de lezyon tespit edilmiştir. Kontrastlanma paternleri incelendiğinde en sık nodüler (%45.8) ve ring (%35.4) paternleri gözlemlenmiştir. Periferik kontrastlanma (%16.7) daha az sıklıkta olup, heterojen (%2.1) kontrastlanma en az görülen patern olarak belirlenmiştir.

Tablo 12. Lezyon yerleşimi ve kontrastlanma paterni dağılımı

Değişkenler		Frekans (n)	Yüzde (%)
Lezyon Yerleşimi	Beyaz Cevher (WM)	17	35.4
	Jukstakortikal	2	4.2
	Kortikal	1	2.1
	Subkortikal	8	16.7
	Periventriküler	9	18.8
	Korpus Kallosum	3	6.3
	Spinal Kord	1	2.1
	Optik Sinir	7	14.6
Kontrastlanma Paterni	Nodüler	22	45.8
	Periferal(ring)	8	16.7
	Açık halka (open ring)	17	35.4
	Heterojen	1	2.1
Toplam		48	100.0

Tablo 12’de her yerleşim tipi için kontrastlanma desenleri ilişkisi analiz edilmiştir. Çalışmamızda en fazla lezyon beyaz cevherde (white matter- WM) izlenmiş olup bu bölgedeki lezyonların %47.1’i nodüler, %35.3’ü open ring tarzında ve %17.6’sı periferik kontrastlanma paterni göstermiştir. Heterojen kontrastlanma paterni bu bölgede gözlenmemiştir. Juktakortikal yerleşimli lezyonların ise %50’si nodüler, %50’si open ring paternindedir. Kortikal yerleşimli yalnızca bir lezyon bulunmuş ve bu lezyon nodüler kontrastlanma göstermiştir. Subkortikal lezyonların %62.5’i nodüler, %37.5’i ise open ring kontrastlanma paternindedir. Periventriküler bölgede yerleşen lezyonların %44.4’ü nodüler, %44.4’ü open ring, %11.1’i ise periferik olarak değerlendirilmiştir.

Korpus kallosum yerleşimli lezyonların %66.7'si periferel, %33.3'ü nodüler patern göstermiştir. Spinal kord bölgesinde yalnızca bir lezyon gözlenmiş olup bu lezyon %100 oranında nodüler kontrastlanma göstermiştir. Optik sinirdeki lezyonların %42.9'u open ring, %28.6'sı periferel, %14.3'ü nodüler ve %14.3'ü heterojen kontrastlanma paterninde saptanmıştır.

Genel olarak, tüm yerleşim bölgeleri dikkate alındığında lezyonların %45.8'i nodüler, %35.4'ü open ring, %16.7'si periferel ve %2.1'i heterojen kontrastlanma paterni göstermektedir. Ancak, p değeri 0.601>0.05 olduğundan, lezyon yerleşimi ile kontrastlanma paterni arasında istatistiksel olarak anlamlı bir bağımlılık saptanmamıştır.

Tablo 13. Lezyon Yerleşimi ile Kontrastlanma Paterni Analizi

Lezyon Yerleşimi	Nodüler	Periferel	Open Ring	Heterojen	Toplam	p değeri
Beyaz Cevher	8 (47.1%)	3 (17.6%)	6 (35.3%)	0 (0.0%)	17	0.601
Jukstakortikal	1 (50.0%)	0 (0.0%)	1 (50.0%)	0 (0.0%)	2	
Kortikal	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1	
Subkortikal	5 (62.5%)	0 (0.0%)	3 (37.5%)	0 (0.0%)	8	
Periventriküler	4 (44.4%)	1 (11.1%)	4 (44.4%)	0 (0.0%)	9	
Korpus Kallosum	1 (33.3%)	2 (66.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3	
Spinal Kord	1 (100.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1	
Optik sinir	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (42.9%)	1 (14.3%)	7	
Toplam	22 (45.8%)	8 (16.7%)	17 (35.4%)	1 (2.1%)	48	

*Ki-kare analizi, p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 13'te FLAIR CE, T1 BB ve T1 MPRAGE protokollerinin aktif lezyon ROI değerlerinin değerleri karşılaştırılmaktadır. Yapılan istatistiksel test sonucunda, protokoller arasında anlamlı bir fark olduğu görülmektedir (p <0.001). T1 BB protokolü, ortalama sıralama değeri en yüksek olan protokol (2.96) olarak belirlenmiştir ve ortalama aktif lezyon ROI değeri 293.39 ± 63.24 olarak hesaplanmıştır, bu da diğer protokollere kıyasla aktif lezyon ROI değerlerinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. FLAIRCE protokolü en düşük ortalama sıralama değerine sahiptir (1.06) ve ortalama aktif lezyon ROI değeri 166.90 ± 42.20 olarak hesaplanmıştır, bu da bu protokolde aktif lezyon ROI değerlerinin diğerlerine kıyasla daha düşük olduğunu göstermektedir. T1MPRAGE protokolü ise ortalama sıralama açısından FLAIR CE'den yüksek, ancak T1BB'den düşük bir değer almıştır (1.98) ve

ortalama aktif lezyon ROI değeri 233.40 ± 56.86 olarak hesaplanmıştır. Bu bulgular, T1BB protokolünün hem ortalama aktif lezyon ROI değeri hem de sıralama açısından en yüksek değerlere sahip olduğunu ve lezyonları diğer protokollere kıyasla daha iyi belirlediğini göstermektedir. Buna karşılık, FLAIRCE protokolü en düşük aktif lezyon ROI değerine sahip olup, lezyon tespitinde diğer protokollere kıyasla daha düşük bir performans sergileyebilir. T1MPRAGE protokolü ise orta düzeyde bir performans göstermektedir.

Tablo 14. FLAIRCE, T1BB ve T1MPRAGE protokolleri arasındaki aktif lezyon ROI değerlerinin ROI (Region of Interest) Karşılaştırması

	Ortalama (Mean $\pm$ SD)	Medyan (50. Percentile)	Min- Max	Ortalama Sıralama (Mean Rank)	p değeri
FLAIRCE	166.90 $\pm$ 42.20	170.50	90 - 273	1.06	<0.001
T1BB	293.39 $\pm$ 63.24	294.00	159 - 487	2.96	
T1MPRAGE	233.40 $\pm$ 56.86	229.15	154.50 - 401	1.98	

*Friedman testi, $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 14'te yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda T1BB, FLAIRCE'ye kıyasla anlamlı şekilde daha büyük Aktif Lezyon ROI değerine sahiptir. 48 hastanın tamamında T1BB, FLAIRCE'den daha yüksek değer vermiştir (pozitif sıralama: 48) ve $p < 0.001$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlıdır. T1MPRAGE'de FLAIRCE'ye kıyasla daha yüksek Aktif Lezyon ROI değeri göstermektedir. Üç hastada FLAIRCE daha yüksek çıkarken, 45 hastada T1MPRAGE daha yüksek çıkmıştır ve bu fark $p < 0.001$ ile istatistiksel olarak anlamlıdır. T1BB ve T1MPRAGE arasında anlamlı bir fark vardır ve T1BB daha yüksek Aktif Lezyon ROI sağlamaktadır. 46 hastada T1BB > T1MPRAGE çıkmıştır, yalnızca 2 hastada tersi sonuç görülmektedir ve bu fark $p < 0.001$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlıdır. Aktif Lezyon ROI açısından en büyük değerleri sağlayan protokol T1BB'dir. T1MPRAGE de FLAIRCE'den daha iyi sonuç verse de T1BB kadar büyük lezyon ROI sağlamamaktadır.

Tablo 15. Aktif Lezyon (AL) ROI Değerlerinin İkili Karşılaştırma Testleri

Karşılaştırma	Negatif Ranks (N, Mean Rank, Sum of Ranks)	Pozitif Ranks (N, Mean Rank, Sum of Ranks)	Z Değeri	p-Değeri (2-tailed)
T1BB AL ROI – FLAIRCE AL ROI	0, 0.00, 0.00	48, 24.50, 1176.00	-6.031	<0.001
T1MPRAGE AL ROI – FLAIRCE AL ROI	3, 5.00, 15.00	45, 25.80, 1161.00	-5.877	<0.001
T1MPRAGE AL ROI- T1BB AL ROI	46, 25.35, 1166.00	2, 5.00, 10.00	-5.929	<0.001

* **Wilcoxon Signed Ranks testi**, $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 15’te FLAIRCE, T1BB ve T1MPRAGE protokollerinin normal görünümlü beyaz cevher ROI (NGBCROI) değerleri karşılaştırılmaktadır. Yapılan istatistiksel test sonucunda, protokoller arasında anlamlı bir fark olduğu görülmektedir ($p < 0.001$). T1BB protokolü, 159.75 ± 20.21 ortalama değeri ve 2.94 ortalama sıralama değeri ile en yüksek NGBCROI değerlerine sahiptir. T1MPRAGE protokolü, 138.77 ± 16.94 ortalama değeri ve 2.06 ortalama sıralama değeri ile T1BB’ye kıyasla daha düşük ancak FLAIR CE’ye göre daha yüksek NGBCROI değerlerine sahiptir. FLAIR CE protokolü, 75.53 ± 14.33 ortalama NGBCROI değeri ile en düşük kontrastı sunmaktadır ve ortalama sıralama değeri 1.00 olarak hesaplanmıştır. Bu bulgu, FLAIRCE protokolünün NGBCROI açısından diğer iki protokole kıyasla en düşük performansı gösterdiğini göstermektedir. Bu sonuçlar, T1BB protokolünün NGBCROI açısından en iyi performansı sunduğunu ve en yüksek kontrastı sağladığını, FLAIRCE protokolünün ise en düşük kontrastı sunduğunu göstermektedir. T1MPRAGE ise bu iki protokol arasında orta seviyede bir performans göstermektedir.

Tablo 16. FLAIRCE, T1BB ve T1MPRAGE protokolleri arasındaki NGBCROI (Normal Görünümlü Beyaz Cevher) ROI (Region of Interest) Karşılaştırması

Protokol	Ortalama (Mean $\pm$ SD)	Medyan (50. Persentil)	Min- Max	Ortalama Sıralama (Mean Rank)	p değeri
FLAIRCE	75.53 ± 14.33	72	52 - 111	1.00	
T1BB	159.75 ± 20.21	154	129 - 213	2.94	<0.001
T1MPRAGE	138.77 ± 16.94	139	113 - 173.50	2.06	

*Friedman testi, $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 16’da yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda T1BB, FLAIR CE’ ye kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek NGBCROI değerine sahiptir. 48 hastanın tamamında T1BB, FLAIR CE’den daha yüksek değer vermiştir (pozitif sıralama: 48). $p < 0.001$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlıdır. T1MPRAGE de FLAIR CE’ ye kıyasla daha yüksek NGBCROI değeri göstermektedir. Tüm hastalarda (48/48) T1 MPRAGE > FLAIR CE çıkmıştır ve $p < 0.001$ ile istatistiksel olarak anlamlıdır. T1 BB ve T1 MPRAGE arasında anlamlı bir fark vardır, ancak T1 BB daha yüksek NGBCROI sağlamaktadır. 45 hastada T1 BB > T1 MPRAGE çıkmıştır, yalnızca 3 hastada tersi olduğu görülmüş ve bu farkın $p < 0.001$ düzeyinde anlamlı olduğu saptanmıştır. NGBCROI açısından en iyi kontrastı sağlayan protokol T1BB’dir. T1MPRAGE de FLAIR CE’den daha iyi sonuç verse de T1BB kadar yüksek kontrast sağlamamaktadır.

Tablo 17. NGBC ROI (Normal Görünümlü Beyaz Cevher ROI) Değerlerinin İkili Karşılaştırma Testleri

Karşılaştırma	Negatif Ranks (N, Mean Rank, Sum of Ranks)	Pozitif Ranks (N, Mean Rank, Sum of Ranks)	Z Değeri	p-Değeri (2-tailed)
T1BB NGBC ROI – FLAIR CE NGBC ROI	0, 0.00, 0.00	48, 24.50, 1176.00	-6.063	<0.001
T1 MPRAGE NGBC ROI- FLAIR CE NGBC ROI	0, 0.00, 0.00	48, 24.50, 1176.00	-6.045	<0.001
T1 MPRAGE NGBC ROI- T1BB NGBC ROI	45, 24.82, 1117.00	3, 19.67, 59.00	-5.438	<0.001

* **Wilcoxon Signed Ranks testi**, $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 17, FLAIRCE, T1 BB ve T1 MPRAGE protokollerinin arka plan gürültüsü (background noise) değerlerini karşılaştırmaktadır. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, protokoller arasında anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.001$). T1 MPRAGE protokolü, 1.34 ± 0.59 ortalama değeri ve 2.20 ortalama sıralama değeri ile en yüksek arka plan gürültüsüne sahiptir. Bu, T1 MPRAGE protokolünün diğer protokollere kıyasla daha fazla arka plan gürültüsü içerdiğini göstermektedir. T1 BB protokolü, 1.30 ± 0.39 ortalama değeri ve 2.64 ortalama sıralama değeri ile ikinci en yüksek arka plan gürültüsünü sunmaktadır. Ancak, istatistiksel olarak en yüksek sıralama değerine sahip olduğu için (2.64), FLAIR CE’ye kıyasla anlamlı derecede yüksek bir arka plan gürültüsü içerdiği görülmektedir. FLAIR CE protokolü, 1.02 ± 0.25 ortalama değeri ve 1.17 ortalama sıralama değeri ile en

düşük arka plan gürültüsüne sahip protokol olarak belirlenmiştir. Bu bulgu, FLAIRCE protokolünün diğerlerine kıyasla en düşük arka plan gürültüsünü sunduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar, FLAIR CE' nin arka plan gürültüsünü en düşük seviyede tutan protokol olduğunu, T1MPRAGE ve T1BB protokollerinin ise daha yüksek arka plan gürültüsü içerdiğini göstermektedir. Özellikle, T1BB protokolünün FLAIR CE'ye kıyasla anlamlı derecede yüksek arka plan gürültüsü içerdiği tespit edilmiştir.

Tablo 18. FLAIRCE, T1BB ve T1MPRAGE protokolleri arasındaki Arka Plan Gürültüsü Değerlerinin Karşılaştırması

Protokol	Ortalama (Mean $\pm$ SD)	Medyan (50. Percentile)	Min- Max	Ortalama Sıralama (Mean Rank)	p değeri
FLAIRCE	1.02 $\pm$ 0.25	0.9	0.70 - 1.40	1.17	<0.001
T1BB	1.30 $\pm$ 0.39	1.1	0.85 - 2.00	2.64	
T1MPRAGE	1.34 $\pm$ 0.59	1.1	0.75 - 2.50	2.20	

*Friedman testi, $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 18'de yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda FLAIR CE, T1 BB'ye kıyasla anlamlı şekilde daha düşük arka plan gürültüsüne sahiptir. FLAIR CE'nin arka plan gürültüsü, 48 hastanın tamamında T1 BB'den daha düşük çıkmıştır ve $p < 0.001$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlıdır. FLAIR CE, T1MPRAGE 'ye kıyasla da daha düşük arka plan gürültüsü sağlamaktadır. T1MPRAGE'in 32 hastada daha büyük olduğu, 16 hastada fark olmadığı görülmüş ve bu farkın $p < 0.001$ ile istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. T1BB ve T1MPRAGE arasında anlamlı bir fark yoktur. T1BB 27 hastada daha iyi, 14 hastada T1MPRAGE daha iyi çıkmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0.869 > 0.05$). Arka plan gürültüsü açısından en yüksek değeri sağlayan protokoller T1BB ve T1MPRAGE'dir. FLAIRCE, üç protokol içinde en düşük arka plan gürültüsüne sahiptir. Ancak, T1BB ve T1MPRAGE arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

Tablo 19. Arka Plan Gürültüsü (APG) Değerlerinin İkili Karşılaştırma Testleri

Karşılaştırma	Negatif Ranks (N, Mean Rank, Sum of Ranks)	Pozitif Ranks (N, Mean Rank, Sum of Ranks)	Z Değeri	p-Değeri (2-tailed)
T1BB APG ROI – FLAIR CE APG stdROI	0, 0.00, 0.00	48, 24.50, 1176.00	-6.056	<0.001
T1 MPRAGE APG ROI – FLAIR CE APG stdROI	0, 0.00, 0.00	32, 16.50, 528.00	-4.958	<0.001
T1 MPRAGE APG ROI- T1BB APG ROI	27, 16.41, 443.00	14, 29.86, 418.00	-1.165	0.869

* **Wilcoxon Signed Ranks testi**, $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 19’da FLAIR CE, T1 BB ve T1 MPRAGE protokollerinin sinyal-gürültü oranı (SNR- Signal-to-Noise Ratio) değerlerini karşılaştırmaktadır. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, protokoller arasında anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.001$). T1 BB protokolü, 248.56 ± 100.59 ortalama değeri ve 2.85 ortalama sıralama değeri ile en yüksek SNR değerine sahiptir. Bu, T1BB protokolünün diğer protokollere kıyasla daha yüksek sinyal-gürültü oranı sunduğunu ve görüntü kalitesi açısından avantaj sağladığını göstermektedir. T1 MPRAGE protokolü, 210.45 ± 106.15 ortalama değeri ve 1.75 ortalama sıralama değeri ile T1BB’den düşük, ancak FLAIR CE’den yüksek bir SNR değerine sahiptir. FLAIR CE protokolü, 179.57 ± 71.88 ortalama değeri ve 1.40 ortalama sıralama değeri ile en düşük SNR değerine sahip protokol olarak belirlenmiştir. Bu, FLAIRCE protokolünün diğerlerine kıyasla daha düşük bir sinyal-gürültü oranı sunduğunu ve dolayısıyla görüntü kalitesinin daha düşük olabileceğini göstermektedir. Bu sonuçlar, T1BB protokolünün en iyi sinyal-gürültü oranını sunduğunu, dolayısıyla görüntü kalitesi açısından en avantajlı protokol olduğunu ortaya koymaktadır. FLAIRCE protokolü ise en düşük SNR değerine sahip olduğu için, bu protokoldeki görüntü kalitesinin diğerlerine kıyasla daha düşük olduğu söylenebilir.

Tablo 20. FLAIRCE, T1BB ve T1MPRAGE protokolleri arasındaki SNR (Signal-to-Noise Ratio) Değerlerinin Karşılaştırması

Protokol	Ortalama (Mean $\pm$ SD)	Medyan (50. Persentil)	Min- Max	Ortalama Sıralama (Mean Rank)	p değeri
FLAIRCE	179.57 $\pm$ 71.88	194.60	67.85 - 390.00	1.40	
T1BB	248.56 $\pm$ 100.59	218.33	110.00 - 495.29	2.85	<0.001
T1MPRAGE	210.45 $\pm$ 106.15	189	61.80 - 511.33	1.75	

*Friedman testi, $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 20’de yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda T1BB, FLAIR CE’ye kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek SNR sağlamaktadır. Hastaların tamamında T1BB’nin SNR değeri, FLAIR CE’den daha yüksek çıkmıştır ve $p < 0.001$ olduğu için istatistiksel olarak anlamlıdır. T1MPRAGE de FLAIR CE’ye kıyasla daha yüksek SNR sağlamaktadır. T1MPRAGE 33 hastada daha yüksek, 15 hastada FLAIRCE daha yüksek çıkmıştır ve bu fark $p = 0.003$ ile istatistiksel olarak anlamlıdır. T1BB ve T1MPRAGE arasında anlamlı bir fark vardır ve T1BB daha yüksek SNR sağlamaktadır. T1BB 45 hastada daha iyi, yalnızca 3 hastada T1MPRAGE daha iyi çıkmıştır ve bu fark da $p < 0.001$ düzeyinde anlamlıdır. SNR açısından en yüksek değeri sağlayan protokol T1BB’dir. T1MPRAGE de FLAIRCE’den daha iyi sonuç verse de T1BB kadar yüksek SNR sağlamamaktadır. Bu sonuçlar, MS hastalarında T1BB protokolünün en iyi sinyal-gürültü oranını sağladığını göstermektedir.

Tablo 21. SNR (Signal-to-Noise Ratio) Değerlerinin İkili Karşılaştırma Testleri

Karşılaştırma	Negatif Ranks (N, Mean Rank, Sum of Ranks)	Pozitif Ranks (N, Mean Rank, Sum of Ranks)	Z Değeri	p-Değeri (2- tailed)
T1BB SNR- FLAIRCESNR	4, 6.50, 26.00	44, 26.14, 1150.00	-5.764	<0.001
T1MPRAGE SNR- FLAIRCESNR	15, 19.67, 295.00	33, 26.70, 881.00	-3.005	0.003
T1MPRAGE SNR- T1BB SNR	45, 25.22, 1135.00	3, 13.67, 41.00	-5.610	<0.001

* **Wilcoxon Signed Ranks testi**, $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 21, FLAIR CE, T1 BB ve T1 MPRAGE protokollerinin kontrast-gürültü oranı (CNR- Contrast-to-Noise Ratio) değerlerini karşılaştırmaktadır. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, protokoller arasında anlamlı bir farklılık olduğu

belirlenmiştir ($p < 0.001$). T1BB protokolü, 113.99 ± 67.48 ortalama CNR değeri ve 2.56 ortalama sıralama değeri ile en yüksek kontrast-gürültü oranına sahip protokol olarak belirlenmiştir. Bu, T1BB'nin diğer protokollere kıyasla daha iyi bir kontrast sunarak lezyonları daha belirgin hale getirdiğini göstermektedir. FLAIR CE protokolü, 97.03 ± 53.11 ortalama değeri ve 1.94 ortalama sıralama değeri ile T1BB'den düşük, ancak T1MPRAGE'den yüksek bir değere sahiptir. Bu, FLAIR CE'nin orta düzeyde bir kontrast-gürültü oranına sahip olduğunu göstermektedir. T1 MPRAGE protokolü, 87.31 ± 66.02 ortalama değeri ve 1.50 ortalama sıralama değeri ile en düşük CNR değerine sahiptir. Bu, T1 MPRAGE protokolünün diğerlerine kıyasla daha düşük kontrast sunduğunu ve lezyon tespiti açısından dezavantajlı olabileceğini göstermektedir. Bu sonuçlar, T1 BB protokolünün en iyi kontrast-gürültü oranını sunduğunu ve dolayısıyla lezyonları daha belirgin hale getirmede en başarılı protokol olduğunu ortaya koymaktadır. T1 MPRAGE protokolü ise en düşük CNR değerine sahip olduğu için, bu protokolde lezyon-kontrast ayrımının diğerlerine kıyasla daha zor olabileceği söylenebilir.

Tablo 22. FLAIRCE, T1BB ve T1MPRAGE protokolleri arasındaki CNR (Contrast-to-Noise Ratio) Değerlerinin Karşılaştırması

Protokol	Ortalama (Mean $\pm$ SD)	Medyan (50. Persentil)	Min- Max	Ortalama Sıralama (Mean Rank)	p değeri
FLAIRCE	97.03 ± 53.11	97.14	22.24 - 287.14	1.94	
T1BB	113.99 ± 67.48	96.88	14.54 - 311.76	2.56	<0.001
T1MPRAGE	87.31 ± 66.02	79.17	9.72 - 314.00	1.50	

*Friedman testi, $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 22'de yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda T1 BB, FLAIR CE'ye kıyasla daha yüksek CNR sağlamaktadır. T1BB 33 hastada daha yüksek, 15 hastada FLAIRCE daha yüksek çıkmıştır ve $p = 0.029 < 0.05$ olduğundan istatistiksel olarak anlamlıdır. T1 MPRAGE ve FLAIRCE arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır. T1 MPRAGE 30 hastada daha yüksek, 18 hastada FLAIR CE daha yüksek çıkmıştır, $p = 0.083 > 0.05$ olduğundan bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. T1 BB ve T1 MPRAGE arasında anlamlı bir fark vardır ve T1 BB daha yüksek CNR sağlamaktadır. T1 BB 42 hastada daha iyi, yalnızca 6 hastada T1 MPRAGE daha iyi çıkmıştır ve bu fark $p < 0.001$ düzeyinde anlamlıdır. CNR açısından en yüksek değeri sağlayan protokol T1 BB'dir. T1 MPRAGE ve FLAIR CE arasında belirgin bir fark

bulunmamaktadır. Bu sonuçlar, MS hastalarında T1 BB protokolünün en iyi kontrast-gürültü oranını sağladığını göstermektedir.

Tablo 23. CNR (Contrast-to-Noise Ratio) Değerlerinin İkili Karşılaştırma Testleri

Karşılaştırma	Negatif Ranks (N, Mean Rank, Sum of Ranks)	Pozitif Ranks (N, Mean Rank, Sum of Ranks)	Z Değeri	p-Değeri (2-tailed)
T1BB CNR – FLAIRCE CNR	15, 25.00, 375.00	33, 24.27, 801.00	-2.185	0.029
T1MPRAGE CNR-FLAIRCE CNR	30, 25.23, 757.00	18, 23.28, 419.00	-1.733	0.083
T1MPRAGE CNR-T1BB CNR	42, 26.26, 1103.00	6, 12.17, 73.00	-5.282	<0.001

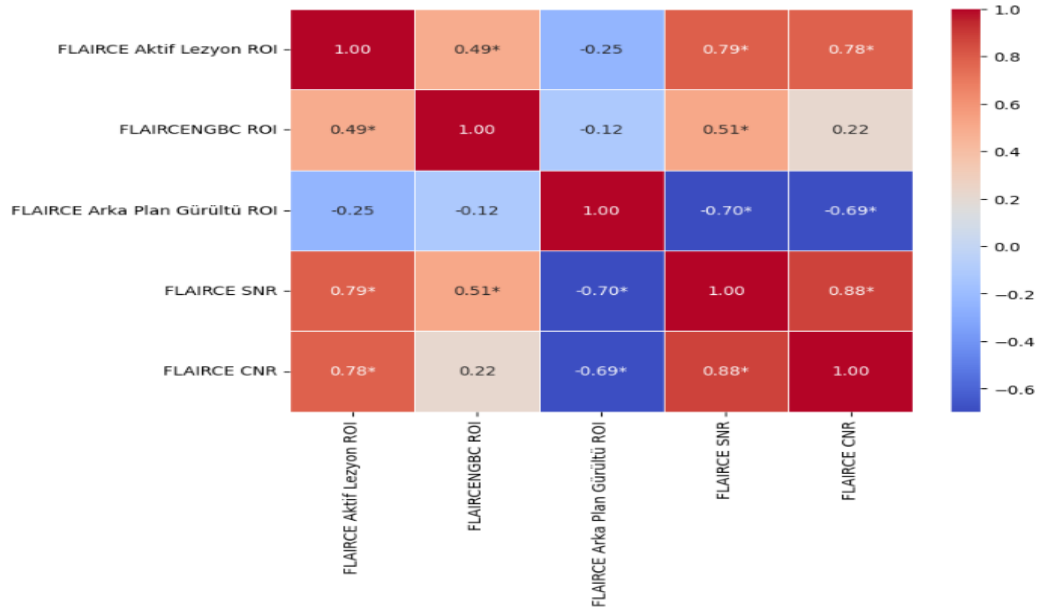
* **Wilcoxon Signed Ranks testi**, $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı

Tablo 23’te FLAIR CE protokolüne ait değişkenler arasındaki korelasyon katsayıları verilmiştir. FLAIR CE Aktif Lezyon ROI ile FLAIR CE SNR ve FLAIR CE CNR arasında güçlü ve pozitif korelasyon bulunmaktadır ($r = 0.78$, $p < 0.01$). Bu, aktif lezyon bölgesinin daha iyi tanımlanmasıyla sinyal-gürültü oranı ve kontrast-gürültü oranının arttığını gösterebilir. FLAIR CE SNR ve FLAIRCE CNR arasında çok güçlü bir pozitif korelasyon bulunmaktadır ($r = 0.88$, $p < 0.01$). Bu, görüntü kalitesinin artışında hem SNR hem de CNR’nin birlikte yükseldiğini gösterir. FLAIR CE Arka Plan Gürültü ROI değişkeni, SNR ($r = -0.69$, $p < 0.01$) ve CNR ($r = -0.68$, $p < 0.01$) ile negatif korelasyon göstermektedir. Bu, arka plan gürültüsünün artmasının görüntü kalitesini olumsuz yönde etkileyebileceğini düşündürmektedir. FLAIR CE NGBC ROI, FLAIRCE Aktif Lezyon ROI ile orta derecede pozitif korelasyon göstermektedir ($r = 0.49$, $p < 0.01$). Bu bulgular, FLAIRCE protokolünde aktif lezyon bölgelerinin tespiti açısından SNR ve CNR değerlerinin önemli belirleyiciler olabileceğini ve arka plan gürültüsünün görüntü kalitesini etkileyebileceğini göstermektedir.

Tablo 24. FLAIRCE Protokolü İçin Değişkenler Arasındaki Korelasyon Analizi

Değişkenler	FLAIRCE AL ROI2	FLAIRCE NGBC ROI2	FLAIRCE APG stdROI2	FLAIRC E SNR2	FLAIRC E CNR2
FLAIRCE AL ROI2	1.000	.49**	-0.24	.78**	.78**
FLAIRCE NGBC ROI2	.49**	1.00	-0.11	.51**	0.22
FLAIRCE APG stdROI2	-0.24	-0.11	1.00	-.69**	-.68**
FLAIRCE SNR2	.78**	.51**	-.69**	1.00	.88**
FLAIRCE CNR2	.78**	0.22	-.68**	.88**	1.00

Şekil 13'te FLAIR CE protokolüne ait değişkenler arasındaki ilişki ısı haritası ile görselleştirilmiştir. Anlamlı korelasyonlar (*) işareti ile belirtilmiştir ($p < 0.05$). FLAIRCE protokolünde lezyon bölgelerinin tespitinde SNR ve CNR'nin önemli belirleyiciler olduğu ve arka plan gürültüsünün görüntü kalitesini olumsuz yönde etkileyebileceği görülmüştür. Özellikle sinyal-gürültü ve kontrast-gürültü oranları arasındaki yüksek korelasyon, görüntü kalitesinin bu iki değişken tarafından belirlendiğini düşündürmektedir.

**Şekil 14.** FLAIRCE Protokolüne Ait Korelasyon Isı Haritası.

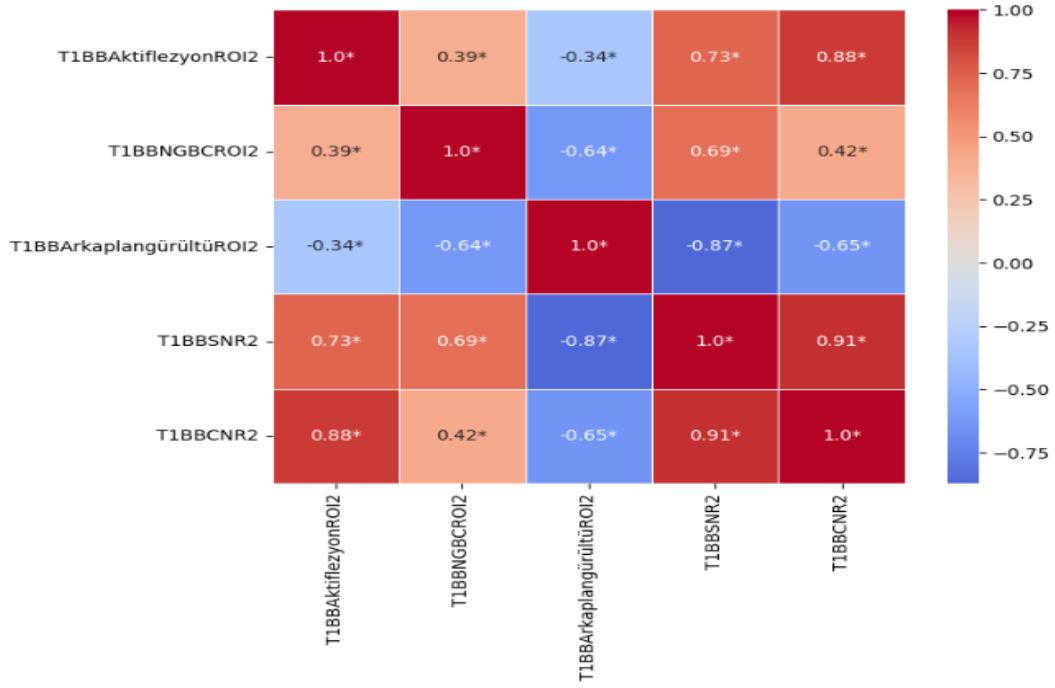
Tablo 24'te T1BB protokolüne ait değişkenler arasındaki korelasyon katsayıları verilmiştir. T1BB Aktif Lezyon ROI ile T1BB SNR ve T1BB CNR arasında güçlü ve pozitif korelasyon bulunmaktadır ($r = 0.73$, $p < 0.01$ ve $r = 0.88$, $p < 0.01$). Bu, aktif lezyon bölgesinin daha iyi tanımlanmasıyla sinyal-gürültü oranı ve kontrast-gürültü oranının arttığını gösterebilir. T1BB SNR ve T1BB CNR arasında çok güçlü

bir pozitif korelasyon bulunmaktadır ($r = 0.91$, $p < 0.01$). Bu, görüntü kalitesinin artışında hem SNR hem de CNR'nin birlikte yükseldiğini gösterir. T1BB Arka Plan Gürültü ROI değişkeni, SNR ($r = -0.87$, $p < 0.01$) ve CNR ($r = -0.65$, $p < 0.01$) ile negatif korelasyon göstermektedir. Bu, arka plan gürültüsünün artmasının görüntü kalitesini olumsuz yönde etkileyebileceğini düşündürmektedir. T1BB NGBC ROI, T1BB Aktif Lezyon ROI ile orta derecede pozitif korelasyon göstermektedir ($r = 0.39$, $p < 0.01$). T1BB Arka Plan Gürültü ROI, NGBC ROI ile negatif korelasyon göstermektedir ($r = -0.64$, $p < 0.01$), bu da gürültünün NGBC üzerinde olumsuz bir etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, T1BB protokolünde aktif lezyon bölgelerinin tespiti açısından SNR ve CNR değerlerinin önemli belirleyiciler olabileceğini ve arka plan gürültüsünün görüntü kalitesini etkileyebileceğini göstermektedir.

Tablo 25. T1BB Protokolü İçin Değişkenler Arasındaki Korelasyon Analizi

	T1BB AL ROI2	T1BB NGBC ROI2	T1BB APG ROI2	T1BB SNR2	T1BB CNR2
T1BB AL ROI2	1.00	.39**	-.34*	.73**	.88**
T1BB NGBC ROI2	.39**	1.00	-.64**	.69**	.42**
T1BB APG ROI2	-.34*	-.64**	1.00	-.87**	-.65**
T1BB SNR2	.73**	.69**	-.87**	1.00	.91**
T1BB CNR2	.88**	.42**	-.65**	.91**	1.00

Şekil 14'te ısı haritası, T1BB protokolüne ait değişkenler arasındaki korelasyonlar görselleştirilmiştir. T1BB protokolünün lezyon belirlemedeki etkinliğini gösterirken, SNR ve CNR'nin önemli belirleyiciler olduğunu ve arka plan gürültüsünün görüntü kalitesine olumsuz etki edebileceğini göstermektedir.



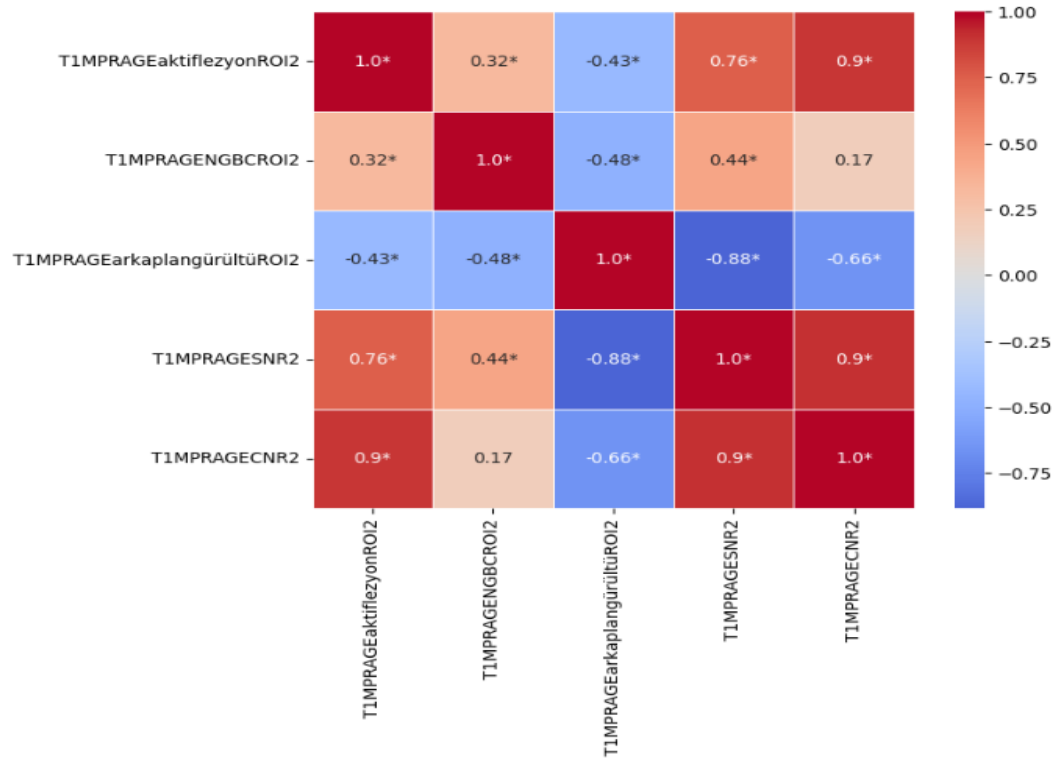
Şekil 15. T1BB Protokolüne Ait Korelasyon Isı Haritası

Tablo 25’te T1 MPRAGE protokolüne ait değişkenler arasındaki korelasyon katsayıları verilmiştir. T1 MPRAGE Aktif Lezyon ROI ile T1 MPRAGE SNR ve T1 MPRAGE CNR arasında güçlü ve pozitif korelasyonlar gözlemlenmiştir ($r = 0.76$, $p < 0.01$ ve $r = 0.90$, $p < 0.01$). Bu, aktif lezyon bölgesinin daha iyi tanımlanmasının sinyal-gürültü ve kontrast-gürültü oranlarını artırabileceğini göstermektedir. T1MPRAGE SNR ve T1MPRAGE CNR arasında çok güçlü bir pozitif korelasyon bulunmaktadır ($r = 0.90$, $p < 0.01$). Bu, görüntü kalitesinin artışında her iki değişkenin birlikte yükseldiğini göstermektedir. T1MPRAGE Arka Plan Gürültü ROI, SNR ($r = -0.88$, $p < 0.01$) ve CNR ($r = -0.66$, $p < 0.01$) ile negatif korelasyon göstermektedir. Bu, arka plan gürültüsünün artmasının görüntü kalitesini olumsuz yönde etkileyebileceğini düşündürmektedir. T1MPRAGE NGBC ROI, T1MPRAGE Aktif Lezyon ROI ile orta derecede pozitif korelasyon göstermektedir ($r = 0.32$, $p < 0.05$), ancak korelasyon seviyesi düşük ila orta düzeydedir. T1MPRAGE Arka Plan Gürültü ROI, NGBC ROI ile negatif korelasyon göstermektedir ($r = -0.48$, $p < 0.01$), bu da gürültünün NGBC üzerindeki olumsuz etkisini desteklemektedir. Bu bulgular, T1MPRAGE protokolünde lezyon belirleme sürecinde SNR ve CNR’nin önemli belirleyiciler olduğunu ve arka plan gürültüsünün görüntü kalitesine olumsuz etki edebileceğini göstermektedir.

Tablo 26. T1MPRAGE Protokolü İçin Değişkenler Arasındaki Korelasyon Analizi

Değişkenler	T1MPRAGE AL ROI2	T1MPRAGE NGBC ROI2	T1MPRAGE APG ROI2	T1MPRAGE SNR2	T1MPRAGE CNR2
T1MPRAGE AL ROI2	1.000	0.32*	-0.43**	0.756**	0.90**
T1MPRAGE NGBC ROI2	0.32*	1.00	-0.48**	0.44**	0.17
T1MPRAGE APG ROI2	-0.43**	-0.48**	1.00	-0.88*	-0.66**
T1MPRAGE SNR2	0.76**	0.44**	-0.88**	1.00	0.90**
T1MPRAGE CNR2	0.90**	0.17	-0.66**	0.90**	1.00

Şekil 16’da verilen ısı haritasında, T1 MPRAGE protokolüne ait değişkenler arasındaki korelasyonlar gösterilmektedir. T1MPRAGE protokolünde lezyon belirleme sürecinde SNR ve CNR’nin önemli belirleyiciler olduğunu ve arka plan gürültüsünün görüntü kalitesine olumsuz etki edebileceği anlaşılmaktadır.

**Şekil 16.** T1MPRAGE Protokolüne Ait Korelasyon Isı Haritası

Şekil17’de lezyon boyutu ile farklı görüntüleme protokollerinden elde edilen parametreler arasındaki ilişki Spearman korelasyonu ile değerlendirilmiştir. Elde edilen bulgulara göre, FLAIRCE Aktif Lezyon ROI ile lezyon boyutu arasında yüksek düzeyde pozitif ve anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($r = 0,703$, $p < 0,001$). Lezyon boyutu arttıkça FLAIRCE protokolündeki aktif lezyon ROI değerleri de artmaktadır.

FLAIR CE SNR (Signal-to-Noise Ratio) ($r = 0,513$, $p < 0,001$) ve FLAIRCE CNR (Contrast-to-Noise Ratio) ($r = 0,515$, $p < 0,001$) ile lezyon boyutu arasında orta düzeyde pozitif ve anlamlı korelasyonlar bulunmuştur. Lezyon büyüklüğü arttıkça görüntüdeki sinyal-gürültü ve kontrast-gürültü oranları da artmaktadır.

FLAIR CE NGBC ROI ve FLAIR CE Arka Plan Gürültüsü ile lezyon boyutu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0,05$).

T1BB Protokolü için, T1BB Aktif Lezyon ROI ($r = 0,439$, $p = 0,002$) ve T1BB SNR ($r = 0,442$, $p = 0,002$) ile lezyon boyutu arasında orta düzeyde pozitif ve anlamlı korelasyonlar bulunmuştur. T1BB CNR ile de anlamlı bir pozitif ilişki vardır ($r = 0,390$, $p = 0,006$).

T1BB NGBC ROI zayıf-orta bir korelasyon göstermektedir ($r = 0,387$, $p = 0,007$). T1BB Arka Plan Gürültüsü ile ilişki bulunmamıştır ($p = 0,085$).

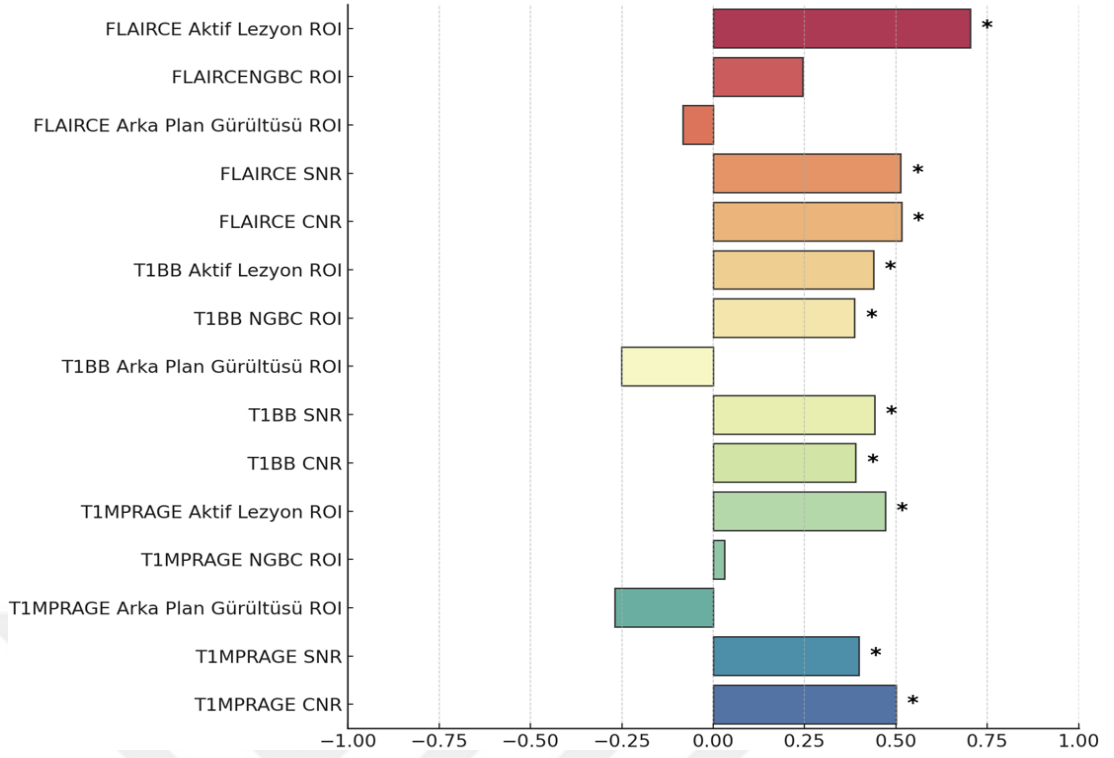
T1MPRAGE Aktif Lezyon ROI ile lezyon boyutu arasında orta düzeyde anlamlı bir pozitif ilişki bulunmuştur ($r = 0,471$, $p = 0,001$). T1MPRAGE SNR ($r = 0,399$, $p = 0,005$) ve T1MPRAGE CNR ($r = 0,500$, $p = 0,000$) ile de anlamlı korelasyonlar mevcuttur.

T1MPRAGE NGBC ROI ve T1MPRAGE Arka Plan Gürültüsü parametreleri ile lezyon boyutu arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p > 0,05$).

Sonuç olarak, özellikle Aktif Lezyon ROI, SNR ve CNR değerleri lezyon boyutunu anlamlı bir şekilde yansıtmaktadır. Arka plan gürültüsü ve NGBC değerleri lezyon boyutu ile doğrudan ilişkili değildir.

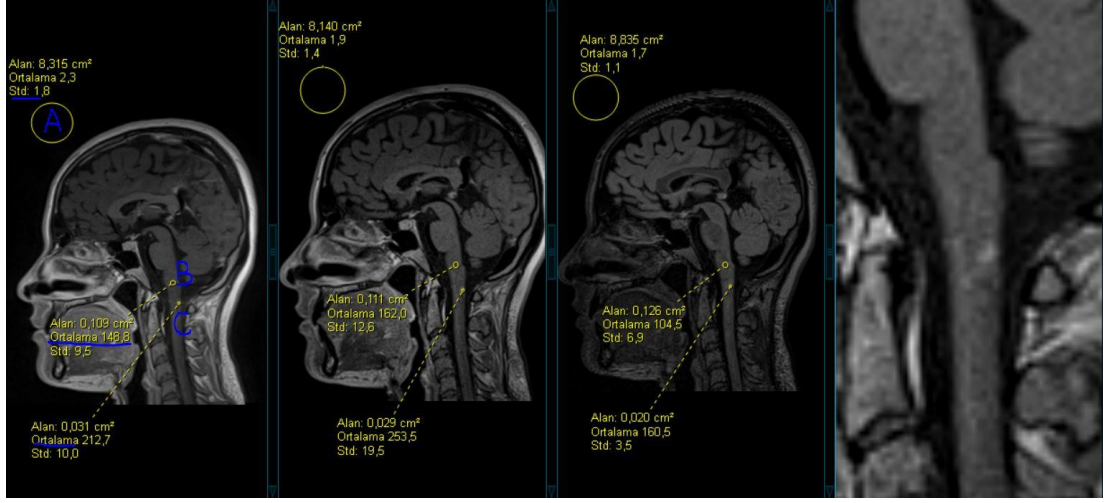
En güçlü ilişki FLAIRCE Aktif Lezyon ROI değişkeninde gözlemlenmiştir. Bu değişken ile lezyon boyutu arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak yüksek derecede anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ($r = 0.703$, $p < 0.001$).

Lezyon boyutundaki değişimler FLAIRCE Aktif Lezyon ROI ile hem T1BB hem de T1MPRAGE protokollerinden daha güçlü ve güvenilir bir şekilde etkileşmektedir.



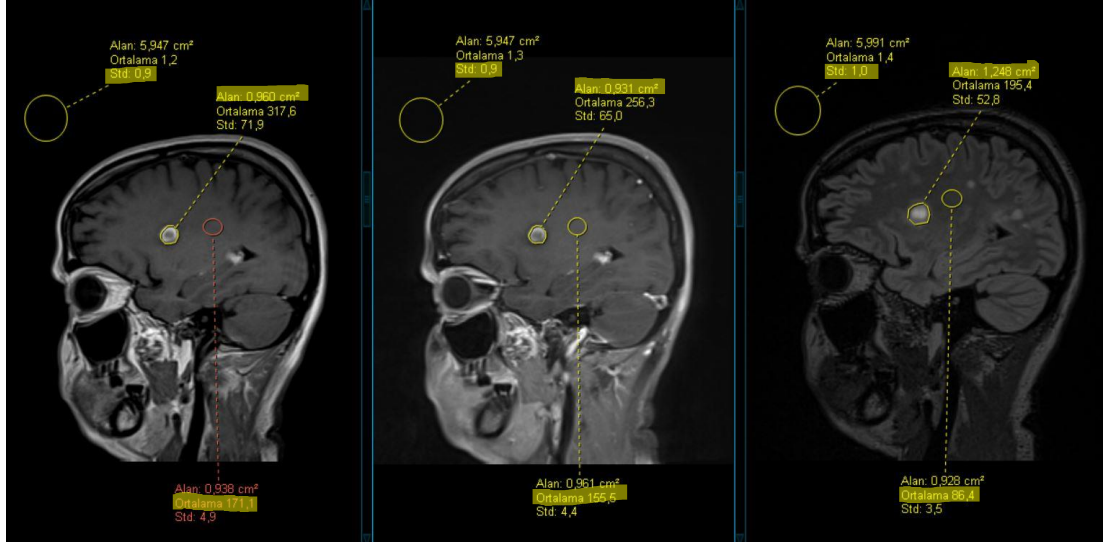
Şekil 17. Lezyon Boyutu ile Protokol Değişkenleri Arasındaki Korelasyonlar (*İstatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar ($p < 0.05$))

5. OLGULAR



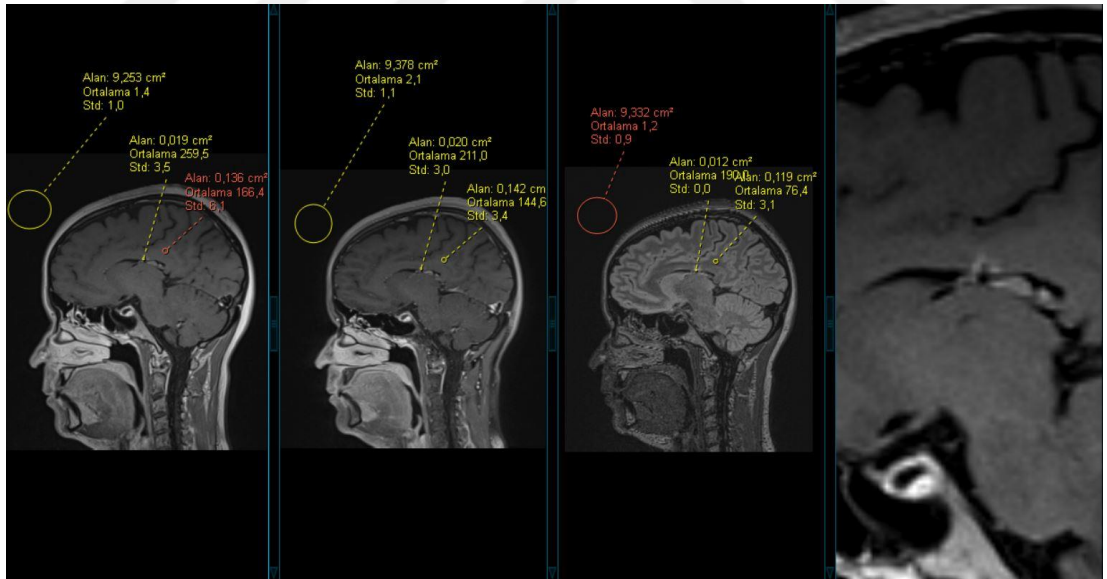
Şekil 18. Spinal kordu tutan nodüler kontrastlanma paterni gösteren lezyon izlenmektedir.

Spinal kordu tutan nodüler kontrastlanma paterni gösteren lezyon sırasıyla T1BB, T1MPRAGE ve FLAIR CE serilerinde izlenmektedir. Lezyon boyutu ölçümü manuel poligonal ROI ile 3 sekanstan da yapılarak aritmetik ortalaması lezyon boyutu değeri olarak kabul edildi. Aktif lezyon ROI (şekilde C harfine karşılık gelmektedir), APG ROI(şekilde A harfine karşılık gelmektedir), lezyon komşuluğundaki patolojik kontrastlanma saptanmayan doku (şekilde B harfine karşılık gelmektedir, istatistiksel analizde NGBC ROI başlığı altında toplandı) ölçümleri her sekans için ayrı ayrı alınarak CNR ve SNR değerleri hesaplandı. Bu örnekte lezyon boyutu küçük olduğundan en sağdaki görüntüde kontrastlanan lezyon işaretçiler silinerek gösterilmiştir.



Şekil 19: Derin beyaz cevher yerleşimli, halkasal/periferal kontrastlanan aktif plak gösterilmektedir.

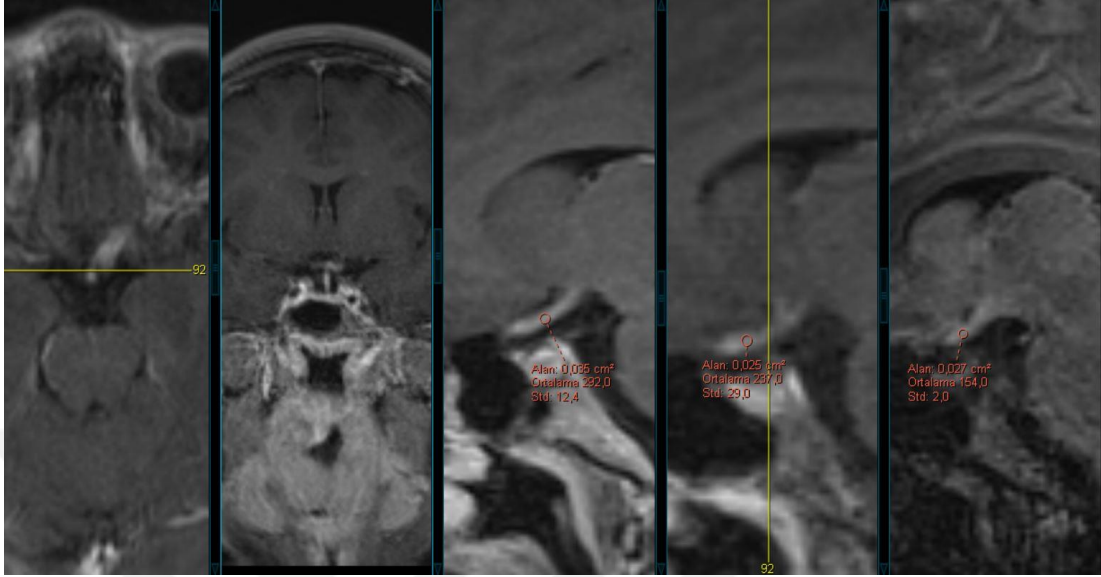
Derin beyaz cevher yerleşimli, halkasal/periferal kontrastlanan aktif plak sırasıyla T1BB, T1MPRAGE ve FLAIR CE serilerinde izlenmektedir. Aktif lezyon ROI, APG ROI, NGBC ROI ölçümleri her sekans için ayrı ayrı alınarak CNR ve SNR değerleri hesaplandı.



Şekil 20. Korus kallosum gövde kesiminde open ring tarzda kontrastlanan lezyon gösterilmiştir.

Korus kallosum gövde kesiminde yerleşim gösteren, open ring tarzda kontrastlanan MS lezyonu sırasıyla T1BB, T1MPRAGE ve FLAIR CE serilerinde izlenmektedir. Aktif lezyon ROI, APG ROI, NGBC ROI ölçümleri her sekans için ayrı

ayrı alınarak CNR ve SNR değerleri hesaplandı. Lezyon boyutu küçük olduğundan en sağdaki görüntüde kontrastlanan lezyon işaretçiler silinerek gösterilmiştir.



Şekil 21. Sol optik sinir kranial segmentinde asimetric kalınlaşma ve heterojen kontrastlanma izlenmektedir.

Sol gözde görme kaybı gelişen takipli hastada sol optik sinir kranial segmentinde asimetric kalınlaşma ve heterojen kontrastlanma izlendi. Yapılan vizüel UP'de de VEP latansında uzama ve amplitüdde düşme izlenmiştir. Soldan sağa sırasıyla T1BB aksiyel reformat, koronal reformat görüntüleri, T1BB, T1 MPRAGE ve FLAIR CE görüntüleri izlenmektedir. CNR ölçümünde ortalama arkaplan ROI değeri ölçümü optik sinirin etkilenmeyen taraftaki izdüşümünden yapılmış olup APG ROI ölçümü üstteki örneklerle benzer şekilde elde olunmuştur.

6. TARTIŞMA

Multipl skleroz (MS), yaklaşık 2,8 milyon kişiyi etkileyen, hayat boyu radyolojik takip gerektirmesi nedeniyle de radyoloji literatüründe üzerinde sık çalışılan kronik bir hastalıktır. Manyetik rezonans görüntüleme MS tanısında önemli yere sahip olup tanıda güncel olarak 2017 McDonald kriterleri kullanılmaktadır. Takiplerde ise 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS konsensusunun önerileri dikkate alınmaktadır.

Günlük pratikte MS tanılı hasta takiplerinde gadolinyum bazlı kontrast maddeler yaygın olarak kullanılmaktadır. Uzun dönem etkileri net olmamakla birlikte kullanılan kontrast maddelerin beyinde birikebileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (109). Tanısal performansı konvansiyonel görüntülemeye üstün protokollerin uygulanması rutinde gereken kontrast madde dozunun azaltılması yönünden de yardımcı olabilir.

En sık görülen MS alt tipleri ise RRMS ve SPMS' tir. Çalışmamızda RRMS hastalarında aktif lezyon saptanmasında T1BB ve FLAIRCE sekanslarının tanısal performanslarının konvansiyonel görüntüleme ile kıyaslaması amaçlandı.

Çalışmaya dahil edilen kadın katılımcıların yaş ortalaması 30.64 ± 9.25 yıl, erkek yaş ortalaması 38.00 ± 9.38 yıl olarak hesaplanmış olup literatürle benzerdir (110).

Pongratz ve ark. 330 erken dönem MS tanılı hasta ile yaptıkları kohort çalışmasında, hastaların kontrastlı ve kontrastsız görüntüleri üzerinden başlangıçtaki lezyonları ve 2 yıllık süreçteki yeni eklenen lezyonları mekânsal olarak tanımlanarak sınıflandırıldı. Bu çalışmaya göre, başlangıçta ve takipte en sık izlenen lezyon tipi subkortikal olup yeni lezyon gelişiminin rastgele olmadığı (özellikle periventriküler alandaki lezyonlar ile pozitif ilişki izlendiği) belirtilmektedir (111). Çalışmamızda en fazla lezyon derin beyaz cevherde, sonrasında sırasıyla periventriküler ve subkortikal alanlarda izlenmiştir. Ancak değerlendirme total lezyon yükü üzerinden yapılmamış olup kontrast sonrası seriler üzerinden aktif plak lokalizasyonları değerlendirilmiştir.

He ve ark. kesin MS tanılı 25 hasta üzerinden retrospektif olarak yaptığı kohort çalışmasında yeni kontrast tutulumu gösteren lezyonların kontrastlanma paternleri ve

kontrastlanma periyodu araştırılmıştır. Kontrastlanan lezyonlar halka benzeri, nodüler ve diğer olmak üzere üç paternde toplandı. Yeni eklenen ve kontrastlanan 301 lezyonun %68' i nodüler, %23'ü halka benzeri ve %9'u ise diğer grup (ne nodüler ne de halka benzeri) olarak kontrastlanma gösterdi. Nodüler kontrastlanma paterninin yeni lezyonlar için baskın olduğu ve genellikle kontrast tutulumunun altı aydan kısa sürdüğü belirtilmiştir (112). Bizim çalışmamızın sonuçları da literatür ile uyumludur. Çalışmamızda 4 tip kontrastlanma paterni tanımlanmış olup en sık nodüler (%45.8) ve açık halka (open ring) (%35.4) paternleri gözlemlenmiştir. Periferik (halka benzeri) kontrastlanma (%16.7) daha az sıklıkta olup, heterojen (%2.1) kontrastlanma en az görülen patern olarak belirlenmiştir. Yine bizim çalışmamızda kontrastlanma paterni ile lezyon lokalizasyonu ilişkisi değerlendirilmiş ancak istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Kontrastlı MRG, MS tanısı ve aktif lezyon saptanması konusunda güncel kılavuzlara göre standart kriter olarak kabul edilmiştir (6–8). Kontrastlı MRG standart klinik protokollerinde üç boyutlu T1MPRAGE sekansı sıklıkla uygulanmaktadır (12). Standart protokollerin MS seyrinde sınırlı tahmin gücüne sahip olması nedeniyle KİS hastaları gibi gruplarda görüntülemeye tanısal performans artışı ve erken tanı uzun vadede tedavinin değerlendirilmesi açısından faydalı olabilir (6).

Mamorian ve ark. yaptığı in vitro çalışmada T2 FLAIR sekansının BOS içerisindeki daha düşük kontrast madde konsantrasyonlarında da (özellikle geç faz görüntülerde) duyarlı olduğu gösterilmiştir (13). T2 FLAIR sekansı uzun inversiyon zamanı sayesinde T1A görüntülerde olduğu gibi lezyon kontrastlanmasına izin verir. BOS sinyalini de baskılar ve normal vasküler yapılarda kontrast tutulumu izlenmez. T1 BB sekansı ise arteriyel ve venöz vasküler yapılardan gelen dikkat dağınıcı sinyal artışını engeller. Ayrıca gri-beyaz cevher arasındaki kontrast farkını azaltarak hem homojen bir arka plan elde edilerek hem de artan SNR ile lezyon tespitini iyileştireceği söylenebilir.

Danieli ve ark. 232 MS tanılı hasta ile yapılan çalışmada T1BB sekansında aktif lezyon dışı kontrastlanma nedenleri ve intraparakinkal ven kaynaklı kontrastlanmanın MPRAGE sekansına kıyasla yanlış pozitif /gerçek pozitif bulgulara etkisi araştırılmıştır. Yanlış pozitif tanı oranı ve intraparakinkal ven CNR değeri T1BB görüntülerde daha yüksek saptandı. Bizim çalışmamızda yanlış pozitiflikten kaçınmak

için SWI sekansından yararlanıldı ve prekontrast T2FLAIR görüntülerde lezyon kanıtı arandı.

Danieli ve ark. çalışmasında lezyon boyutunun CNR üzerindeki etkisini değerlendirmek için lezyon volüm dağılımı median değerine göre $\leq 14 \text{ mm}^3$ olan lezyonlar küçük, $>14 \text{ mm}^3$ olan lezyonlar büyük olarak sınıflandı. Venöz kaynaklı yanlış pozitif lezyonlar gerçek pozitif lezyonlara göre daha küçük olup daha düşük CNR değerlerine sahipti. Daha yüksek CNR değerleri gerçek pozitiflerde daha büyük lezyon boyutu ile ilişkiliyken bu ilişki venöz kaynaklı yanlış pozitif lezyonlar için saptanmadı (113).

Bizim çalışmamızda da lezyon boyutu ile T1BB sekansı için CNR ile anlamlı bir pozitif ilişki vardır ($r = 0,390$, $p = 0,006$). T1MPRAGE sekansı için ise CNR ($r = 0,500$, $p = 0,000$) ile anlamlı korelasyon mevcuttur. FLAIRCE CNR (Contrast-to-Noise Ratio) ($r = 0,515$, $p < 0,001$) ile lezyon boyutu arasında orta düzeyde pozitif ve anlamlı korelasyon bulunmuştur.

Baek ve ark. 3T MR ile 20 kişilik kranial nöritli hasta grubu ve 20 kişilik kontrol grubunda yaptıkları çalışmada, çalışmamızda yer verdiğimiz 3 sekansın tanısal performansı karşılaştırılmıştır. T1BB diğer 2 sekansla kıyas edildiğinde, görüntüleri değerlendiren deneyimli ve deneyimsiz 2 radyolog için de kranial nörit değerlendirmesinde üstün bulundu (114). Bulgular bizim çalışmamızla paralel olmakla birlikte çalışmamızda optik sinir tutulumu olan hasta sayısının görece azlığı ve diğer kranial sinir tutulumlarının çalışmamızda yer almaması ayrışan yönleridir.

Gad ve ark. FLAIRCE ve konvansiyonel T1A görüntüleri karşılaştırdıkları 45 MS tanılı, 13 menenjit tanılı ve 2 abse tanılı toplamda 60 kişilik hasta grubu ile yaptıkları prospektif çalışmada demiyelinizan ve enfeksiyöz olarak 2 grup belirlenmiştir. Demiyelinizan grupta 45 MS hastasının 36'sında aktif plak lokalizasyonunda FLAIRCE görüntülerinde çıkartma görüntüler ile de doğrulanan kontrastlanma tespit edilmiş olup konvansiyonel T1A görüntülerinde kontrastlanma izlenmedi. Gad ve ark çalışmasında kontrast madde enjeksiyonunu takiben 1. Dakikadan itibaren T1A, 4. dakikadan itibaren ise FLAIRCE görüntüler elde olunmuştur. Sekanslar arası kantitatif değerlendirme için lezyon/arka plan kontrast oranı kullanılmıştır (115).

Bagheri ve ark. 1,5 T MR ile 87 kontrastlanan lezyonu bulunan 30 MS hastasıyla yaptığı çalışmada, kontrast sonrası erken ve geç fazlarda T1A ve FLAIR görüntüler elde olunmuştur. Kontrast madde enjeksiyonunun arkasından 5. Dakikada sırasıyla T1A ve FLAIR olacak şekilde erken faz imajlar, 1. Saatte ise geç faz imajlar alınmıştır. Lezyon saptama performansı açısından geç faz T1A ile erken faz FLAIRCE diğer iki görüntülemeden daha başarılı olmakla birlikte klinik uygulama pratiği açısından FLAIRCE daha kullanışlı olarak değerlendirilmiştir. T1A görüntülemeler spin eko olarak çalışılmıştır (116).

Çalışmamızda FLAIRCE ve MPRAGE sekansları arasında yapılan ikili karşılaştırmalarda CNR açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır. CNR, T1 MPRAGE görüntülerde 30 hastada daha yüksek, 18 hastada FLAIR CE görüntülerde daha yüksek çıkmıştır, $p = 0.083 > 0.05$ olduğundan bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Uysal ve ark. MS tanılı 30 hasta ile yaptığı çalışmada aktif lezyon saptamada kontrast madde enjeksiyonunu takiben 5-10. Dakikalarda görüntü eldesinin T1A görüntüleme açısından yeterli olduğu belirtilmiştir. Bahsi geçen çalışmada daha geç faz görüntüleme yapılmamıştır. Bizim çalışmamızda ise kontrast madde enjeksiyonunu takiben 10. Dakikada T1A görüntüler elde olunduktan sonra 20. dakikada FLAIRCE görüntüler alınmaktadır. Literatür ile sonuçlarımız arasındaki fark kontrast madde uygulama zamanı ve Bagheri ve ark. çalışmasında T1A görüntülemenin SE (spin eko) olarak elde olunmasından kaynaklanıyor olabilir. Daha geniş örneklem büyüklüğü ile yapılacak çalışmalar aydınlatıcı olacaktır.

N.Sommer ve ark. yaptığı, RRMS tanılı, 11' inde kontrastlanan toplamda 39 lezyon tespit edilen 22 hasta üzerinde yapılan tek merkezli prospektif kohort çalışmasında; 3B T1BB ve 3B T1MPRAGE sekanslarının MS hastalarında aktif lezyon tespitindeki performansları kıyaslanmış ve T1BB sekansı konvansiyonel sekansa göre CNR, vizüel değerlendirme ve diagnostik güven açısından istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde üstün bulunmuştur (117).

N.Sommer ve ark. çalışmasında T1MPRAGE protokolünde seçilemeyip T1BB protokolünde izlenen lezyonlar bildirilmiş olmakla birlikte bizim çalışmamızda tüm lezyonlar iki sekansta da gözlemlenebilmiştir.

Thaler ve ark. 3T MR ile 16'sında en az bir tane kontrastlanan lezyon bulunan 37 RRMS hastası üzerinde yaptıkları prospektif çalışmada görüntü eldesi 0.2 ml/kg GBKM kullanılarak yapılmıştır. IVKM enjeksiyonunu takiben 4. dakikada T1BB görüntüler, 7. Dakikada ise T1 MPRAGE görüntüler elde olunmuştur. İlk okumada görüntüler MS alanında deneyimli ve daha az deneyimli bağımsız 2 radyolog tarafından ayrı ayrı değerlendirilerek aktif lezyonlar işaretlendi. İkinci bakıda T1BB protokolünde seçilebilen ancak T1 MPRAGE karşılığı seçilemeyen lezyonlar için çıkartma görüntüler alınarak yanlış pozitif sonuçların önüne geçildi. İlk bakıda her iki radyolog tarafından ortak olarak seçilebilen lezyonlar üzerinden lezyon hacmi ve sayısı ölçümlerine geçilmiştir. T1 BB protokolünde total aktif lezyon volümü & lezyon sayısı ve median lezyon volümü T1 MPRAGE' e göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Sonuçlar T1BB tekniğinin T1MPRAGE' e göre lezyon tespitinde daha hassas olduğunu desteklemektedir (118).

Bizim çalışmamızda da bahsi geçen çalışmalarla uyumlu olarak T1BB ve T1MPRAGE sekansları ikili karşılaştırmalarında CNR açısından T1BB sekansı 42 hastada daha iyi, 6 hastada T1 MPRAGE sekansı daha iyi sonuç vermektedir ve bu fark $p < 0.001$ düzeyinde anlamlıdır. Çalışmamızda lezyonların farklı protokollerde elde olunan volümleri kıyaslanmamış olup lezyon boyutunun diğer parametreler ile ilişkisini değerlendirmek için 3 sekans ortalaması baz alınmıştır. Lezyon boyutunun 3 sekans ortalaması üzerinden korelasyon analizlerinin yapılması çalışmamızın zayıf yönleri arasında söylenebilir.

Literatürde FLAIR CE sekansı ile T1BB sekanslarının MS hastalarında lezyon tespiti ikili karşılaştırmasının ve çalışmamızda elde olunan üç sekansın tanısal etkinliğinin kıyaslandığı çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda T1 BB sekansı, FLAIR CE'ye nazaran daha yüksek CNR sağlamakta olup T1BB CNR 33 hastada daha yüksek, FLAIR CE CNR 15 hastada daha yüksek çıkmıştır. $p = 0.029 < 0.05$ olduğundan istatistiksel olarak anlamlıdır.

Çalışmamızda CNR açısından T1 MPRAGE ve FLAIR CE arasında anlamlı bir fark bulunmamaktadır. T1 MPRAGE CNR 30 hastada daha yüksek, 18 hastada ise FLAIR CE CNR daha yüksek çıkmıştır, $p = 0.083 > 0.05$ olduğundan bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Çalışmamızda üç protokol arasında da T1 BB

protokolü en iyi kontrast-gürültü oranını sağlamaktadır. T1 MPRAGE ve FLAIR CE arasında belirgin bir fark bulunmamaktadır.

CNR değeri hesaplanmasında kullandığımız karşılaştırılan doku ortalama ROI değeri parametresi NGBC ROI olarak ifade edilmekte olup çalışmamızda normal görünümlü beyaz cevher üzerinden ölçülmüştür. NGBC ROI değeri açısından protokoller arası sıralama T1BB>T1MPRAGE>FLAIR CE olarak bulunmuştur. T1MPRAGE ve T1BB protokollerinde NGBC ROI değeri APG ROI değeri ile negatif korelasyon göstermekte olup arka plan gürültüsünün lezyon dışı parankim görüntülemesi üzerinde olumsuz etkisini desteklemektedir.

Çalışmamızda en yüksek SNR T1 BB protokolüne ait olup 248.56 ± 100.59 ortalama değeri ve 2.85 ortalama sıralama değerine sahiptir. T1 MPRAGE protokolü için SNR, 210.45 ± 106.15 ortalama değeri ve 1.75 ortalama sıralama değeri ile T1BB'den düşük, ancak FLAIR CE'den yüksektir.

Protokollerin ikili karşılaştırmalarına göre T1BB, FLAIR CE'ye nazaran anlamlı olarak daha yüksek SNR sağlamaktadır. T1BB protokolünde SNR değeri, 44 hastanın tamamında FLAIR CE'den yüksek olup ve $p < 0.001$ olduğundan istatistiksel olarak anlamlıdır. T1MPRAGE de FLAIR CE'ye kıyasla daha yüksek SNR sağlamaktadır. T1MPRAGE SNR değeri 33 hastada daha yüksek, 15 hastada FLAIRCE SNR daha yüksek çıkmış olup aradaki fark $p = 0.003$ ile istatistiksel olarak anlamlıdır. SNR değeri 45 hastada T1BB protokolünde daha yüksek, 3 hastada ise T1MPRAGE protokolünde daha iyi çıkmış olup bu fark $p < 0.001$ düzeyinde anlamlıdır.

Ek olarak üç protokolde de yapılan korelasyon analizlerinde SNR ve CNR arasında çok güçlü pozitif korelasyon izlenmiştir. Aktif lezyondan yapılan sinyal intensitesi ölçümleri (AL ROI) bekleneceği üzere üç protokolde de CNR ve SNR ile güçlü pozitif korelasyon göstermektedir. AL ROI için ortalama ve medyan değerleri ile protokoller arasında yapılan ikili karşılaştırmalar T1BB>T1MPRAGE>FLAIR CE sıralamasını takip etmekte olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Üç protokol arasında en yüksek aktif lezyon sinyal intensite değerlerini T1BB protokolü sağlamaktadır.

Arka plan gürültüsünün (APG ROI- background noise) düşük tutulduğu protokoller görüntü kalitesi açısından avantajlı olup yapılan korelasyon analizlerinde APG ROI ile SNR ve CNR değişkenleri arasında negatif korelasyon izlenmektedir. FLAIRCE üç protokol içerisinde en düşük arka plan gürültüsü sağlayan protokol olup MPRAGE ve T1BB protokolleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmanın az sayıda hasta üzerinde ve tek merkezli yapılması kısıtlılıkları arasındadır. Değerlendirmenin tek gözlemci tarafından yapılması bir diğer zayıf yönü olarak değerlendirilmiştir. Konu ile ilgili geniş örneklem büyüklüğü ile çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. SONUÇ

Çalışmamız prospektif ve tek merkezli olarak Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde Radyoloji Anabilim Dalı MRG ünitesinde, Ağustos 2024- Nisan 2025 tarihleri arasında Nöroloji polikliniğine başvuran RRMS tanısı ile takipli akut atak kliniğinin başlangıcından itibaren ilk 7 gün içerisinde MR görüntüleri alınan 48 hasta ile yapılmıştır.

Aktif MS lezyonlarının tespiti için 3B T1 MPRAGE ile 3B T1 BB ve 3B FLAIR CE protokollerinin tanısal performanslarını kıyaslamak amacıyla yapılan bu çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

FLAIR CE protokolü uygulanan üç protokol arasından en düşük APG ROI değerini sağlayan protokol olarak izlendi. APG değerinin düşük tutulması görüntü kalitesini olumlu yönde etkilemektedir. Korelasyon analizinde SNR ve CNR değerleri APG ROI ile negatif korelasyon göstermektedir.

Aktif lezyondan yapılan sinyal intensite ölçümünde en yüksek değerleri sağlayan protokol T1BB olup onu sırasıyla T1 MPRAGE ve FLAIR CE takip etmektedir. Normal görünümlü beyaz cevherde de en yüksek kontrast değerlerinin elde olduğu protokol T1BB olup aynı sıralama geçerlidir.

Aktif lezyonlarda çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak en sık nodüler kontrastlanma paterni saptandı.

Uygulanan sekanslar SNR yönünden değerlendirildiğinde ortalama ve medyan değerleri ile ikili karşılaştırmalar sonucunda sıralama T1BB>T1MPRAGE>FLAIR olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda üç protokol arasında da 3B T1 Siyah Kan (T1 BB) protokolü en iyi kontrast-gürültü oranını sağlamaktadır. T1 MPRAGE ve FLAIR CE sekansları arasında ise CNR yönünden belirgin bir fark bulunmamaktadır.

Çalışmanın etki büyüklüğü 0.25 olup hasta grubunu daha iyi temsil edecek örneklem büyüklükleri ve çok merkezli çalışmalar tanısal performansın değerlendirmesinde faydalı olabilir.

8. KAYNAKÇA

1. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, vd. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England). 11 Kasım 2020;26(14):1816.
2. Kelly K. Koeller FB. Demyelinating Diseases of the CNS (Brain and Spine). İçinde: Diseases of the Brain, Head and Neck, Spine 2024-2027 [Internet]. 1. bs Springer Cham; 2024. s. 189-202. (IDKD Springer Series). Erişim adresi: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-031-50675-8>
3. Lassmann H. Multiple Sclerosis Pathology. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. Mart 2018;8(3):a028936.
4. Matthews PM. Chronic inflammation in multiple sclerosis - seeing what was always there. Nat Rev Neurol. Ekim 2019;15(10):582-93.
5. Frischer JM, Weigand SD, Guo Y, Kale N, Parisi JE, Pirko I, vd. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. Annals of Neurology. Kasım 2015;78(5):710-21.
6. Sommer NN, Saam T, Coppenrath E, Kooijman H, Kümpfel T, Patzig M, vd. Multiple Sclerosis: Improved Detection of Active Cerebral Lesions With 3-Dimensional T1 Black-Blood Magnetic Resonance Imaging Compared With Conventional 3-Dimensional T1 GRE Imaging. Investigative Radiology. Ocak 2018;53(1):13.
7. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, De Stefano N, Enzinger C, vd. 2021 MAGNIMS–CMSC–NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. The Lancet Neurology. Ağustos 2021;20(8):653-70.
8. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, vd. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. The Lancet Neurology. Şubat 2018;17(2):162-73.
9. 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? *AJNR Am J Neuroradiol.* Eylül 2019;40(9):1476-80.
10. Zarei F, Ghaedian M, Ghaedian T. The role of contrast-enhanced and non-contrast-enhanced MRI in the follow-up of multiple sclerosis. *Acta Radiol.* Temmuz 2021;62(7):916-21.
 11. Bagnato F, Jeffries N, Richert ND, Stone RD, Ohayon JM, McFarland HF, vd. Evolution of T1 black holes in patients with multiple sclerosis imaged monthly for 4 years. *Brain.* Ağustos 2003;126(Pt 8):1782-9.
 12. Jérôme Hodel, Meike W. Vernooij, Mona K. Beyer, Mariasavina Severino, Xavier Leclerc, Alain Créange, vd. Multiple sclerosis imaging in clinical practice: a European-wide survey of 428 centers and conclusions by the ESNR Working Group. *European Radiology.* 18 Mayıs 2023;33(10):7025-33.
 13. Mamourian AC, Hoopes PJ, Lewis LD. Visualization of intravenously administered contrast material in the CSF on fluid-attenuated inversion-recovery MR images: an in vitro and animal-model investigation. *AJNR Am J Neuroradiol.* Ocak 2000;21(1):105-11.
 14. Fukuoka H, Hirai T, Okuda T, Shigematsu Y, Sasao A, Kimura E, vd. Comparison of the Added Value of Contrast-Enhanced 3D Fluid-Attenuated Inversion Recovery and Magnetization-Prepared Rapid Acquisition of Gradient Echo Sequences in Relation to Conventional Postcontrast T1-Weighted Images for the Evaluation of Leptomeningeal Diseases at 3T. *AJNR Am J Neuroradiol.* Mayıs 2010;31(5):868-73.
 15. Splendiani A, Puglielli E, De Amicis R, Necozone S, Masciocchi C, Gallucci M. Contrast-enhanced FLAIR in the early diagnosis of infectious meningitis. *Neuroradiology.* Ağustos 2005;47(8):591-8.
 16. Balaji Jeevanandham, Jeevanandham B, Tejas M Kalyanpur, Kalyanpur TM, Preeti Gupta, Gupta P, vd. Comparison of post-contrast 3D-T1-MPRAGE, 3D-T1-SPACE and 3D-T2-FLAIR MR images in evaluation of meningeal abnormalities at 3-T MRI. *British Journal of Radiology.* 26 Nisan 2017;90(1074):20160834-20160834.

17. Mathews VP, Caldemeyer KS, Lowe MJ, Greenspan SL, Weber DM, Ulmer JL. Brain: Gadolinium-enhanced Fast Fluid-attenuated Inversion-Recovery MR Imaging. *Radiology*. Nisan 1999;211(1):257-63.
18. Lee EK, Lee EJ, Kim S, Lee YS. Importance of Contrast-Enhanced Fluid-Attenuated Inversion Recovery Magnetic Resonance Imaging in Various Intracranial Pathologic Conditions. *Korean J Radiol*. 2016;17(1):127.
19. Nora N. Sommer, Sommer NN, Romina Pons Lucas, Lucas RP, Eva Coppenrath, Coppenrath E, vd. Contrast-enhanced modified 3D T1-weighted TSE black-blood imaging can improve detection of infectious and neoplastic meningitis. *European Radiology*. 01 Şubat 2020;30(2):866-76.
20. Kammer NN, Coppenrath E, Treitl KM, Kooijman H, Dietrich O, Saam T. Comparison of contrast-enhanced modified T1-weighted 3D TSE black-blood and 3D MP-RAGE sequences for the detection of cerebral metastases and brain tumours. *Eur Radiol*. Haziran 2016;26(6):1818-25.
21. Heys R. The Journal of a Disappointed Man. *BMJ : British Medical Journal*. 24 Mayıs 2008;336(7654):1195.
22. Grzegorski T, Losy J. Multiple sclerosis – the remarkable story of a baffling disease. *Reviews in the Neurosciences*. 26 Temmuz 2019;30(5):511-26.
23. Ollivier CP. De la moelle épinière et de ses maladies. Crevot; 1824. 446 s.
24. Benedict RHB. Cognition in multiple sclerosis: Charcot was right. *The Lancet Neurology*. Ekim 2020;19(10):810.
25. Sreeram Ramagopalan, Ramagopalan SV, Sadovnick AD, A. Dessa Sadovnick, Sadovnick AD. Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Neurologic Clinics*. 01 Mayıs 2011;29(2):207-17.
26. Álvaro Alonso, Alonso A, Miguel A. Hernán, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: A systematic review. *Neurology*. 08 Temmuz 2008;71(2):129-35.
27. Douglas S. Goodin, Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. *Handbook of Clinical Neurology*. 01 Ocak 2014;122:231-66.

28. Steve Simpson, Simpson S, Ke Wang, Wang W, Petr Otáhal, Otahal P, vd. Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 19 Haziran 2019;90(11):1193-200.
29. Öztürk B, Taşkiran E, Demir S, Tuncer MA, Kürtüncü M, Karabudak R, vd. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Turkey: A nationwide epidemiologic study. *Multiple Sclerosis Journal*. 14 Nisan 2024 [a.yer 19 Kasım 2024].
30. A. Dessa Sadovnick, Sadovnick AD, Holly Armstrong, Armstrong H, George P. Rice, Rice GPA, vd. A population-based study of multiple sclerosis in twins: Update. *Annals of Neurology*. 16 Ekim 2004;33(3):281-5.
31. Ehtesham N, Rafie MZ, Mosallaei M. The global prevalence of familial multiple sclerosis: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 28 Haziran 2021;21(1):246.
32. Nete Munk Nielsen, Nielsen NM, Tine Westergaard, Westergaard T, Klaus Rostgaard, Rostgaard K, vd. Familial Risk of Multiple Sclerosis: A Nationwide Cohort Study. *American Journal of Epidemiology*. 15 Ekim 2005;162(8):774-8.
33. Nete Munk Nielsen, Nielsen NM, Tine Westergaard, Westergaard T, Mørten Frisch, Frisch M, vd. Type 1 diabetes and multiple sclerosis: A Danish population-based cohort study. *JAMA Neurology*. 01 Temmuz 2006;63(7):1001-4.
34. Gauree Gupta, Gupta G, Joel M. Gelfand, Gelfand JM, James D. Lewis, Lewis JD. Increased risk for demyelinating diseases in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 01 Eylül 2005;129(3):819-26.
35. Steri M, Orrù V, Idda ML, Pitzalis M, Pala M, Zara I, vd. Overexpression of the Cytokine BAFF and Autoimmunity Risk. *N Engl J Med*. 27 Nisan 2017;376(17):1615-26.
36. Nikolas A. Patsopoulos, Patsopoulos NA, C White, Andlauer TFM, P S, Cotsapas C, vd. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. *Science*. 27 Eylül 2019;365(6460):1417.

37. An Goris, An Goris, Marijne Vandebergh, Marijne Vandebergh, Jacob L McCauley, Jacob L. McCauley, vd. Genetics of multiple sclerosis: lessons from polygenicity. *Lancet Neurology*. 01 Eylül 2022;21(9):830-42.
38. Attfield KE, Jensen LT, Kaufmann M, Friese MA, Fugger L. The immunology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. Aralık 2022;22(12):734-50.
39. Matthew R. Lincoln, Lincoln MR, Alexandre Montpetit, Montpetit A, M Z Cader, Cader MZ, vd. A predominant role for the HLA class II region in the association of the MHC region with multiple sclerosis. *Nature Genetics*. 25 Eylül 2005;37(10):1108-12.
40. Kröger N, Manuel A. Friese, Friese MA, Karen B. Jakobsen, Jakobsen KB, Lone Smidstrup Friis, vd. Opposing effects of HLA class I molecules in tuning autoreactive CD8⁺ T cells in multiple sclerosis. *Nature Medicine*. 01 Kasım 2008;14(11):1227-35.
41. Sreeram Ramagopalan, Ramagopalan SV, Narelle J. Maugeri, Maugeri NJ, Lahiru Handunnetthi, Handunnetthi L, vd. Expression of the Multiple Sclerosis-Associated MHC Class II Allele HLA-DRB1*1501 Is Regulated by Vitamin D. *PLOS Genetics*. 06 Şubat 2009;5(2).
42. David Nolan, Nolan D, Alison Castley, Castley A, M. Tschochner, Tschochner M, vd. Contributions of vitamin D response elements and HLA promoters to multiple sclerosis risk. *Neurology*. 07 Ağustos 2012;79(6):538-46.
43. Eleonora Cocco, Cocco E, Alessandra Meloni, Meloni A, Maria Rita Murru, Murru MR, vd. Vitamin D responsive elements within the HLA-DRB1 promoter region in Sardinian multiple sclerosis associated alleles. *PLOS ONE*. 25 Temmuz 2012;7(7).
44. Ascherio A, Munger KL, White R, Köchert K, Simon KC, Polman CH, vd. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol*. Mart 2014;71(3):306-14.
45. Michel Brahic, Brahic M, Michel Brahic. Multiple sclerosis and viruses. *Annals of Neurology*. 01 Temmuz 2010;68(1):6-8.
46. Alotaibi S, Kennedy J, Tellier R, Stephens D, Banwell B. Epstein-Barr virus in pediatric multiple sclerosis. *JAMA*. 21 Nisan 2004;291(15):1875-9.

47. Bjornevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, vd. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*. 21 Ocak 2022;375(6578):296-301.
48. Høglund RAA, Meyer HE, Stigum H, Torkildsen Ø, Grytten N, Holmøy T, vd. Association of Body Mass Index in Adolescence and Young Adulthood and Long-term Risk of Multiple Sclerosis: A Population-Based Study. *Neurology*. 07 Aralık 2021;97(23):e2253-61.
49. Jacobs BM, Noyce AJ, Giovannoni G, Dobson R. BMI and low vitamin D are causal factors for multiple sclerosis: A Mendelian Randomization study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. Mart 2020;7(2):e662.
50. Langer-Gould A, Brara SM, Beaber BE, Koebnick C. Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology*. 05 Şubat 2013;80(6):548-52.
51. Munger KL, Bentzen J, Laursen B, Stenager E, Koch-Henriksen N, Sørensen TIA, vd. Childhood body mass index and multiple sclerosis risk: a long-term cohort study. *Mult Scler*. Eylül 2013;19(10):1323-9.
52. Vinay Kumar AD. Robbins & Kumar Basic Pathology. Eleventh edition. Elsevier; 2022.
53. Bogdan F. Gh. Popescu, Popescu BFGh, Istvan Pirko, Pirko I, Claudia F. Lucchinetti, Lucchinetti CF. Pathology of Multiple Sclerosis: Where Do We Stand? *Continuum*. 01 Ağustos 2013;19(4):901-21.
54. Calabrese M, Filippi M, Gallo P. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. Ağustos 2010;6(8):438-44.
55. Popescu BFG, Lucchinetti CF. Pathology of demyelinating diseases. *Annu Rev Pathol*. 2012;7:185-217.
56. Claudia F. Lucchinetti, Lucchinetti CF, Bogdan Popescu, Popescu BFGh, Reem F. Bunyan, Bunyan RF, vd. Inflammatory Cortical Demyelination in Early Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine*. 08 Aralık 2011;365(23):2188-97.
57. Luchetti S, Fransen NL, Van Eden CG, Ramaglia V, Mason M, Huitinga I. Progressive multiple sclerosis patients show substantial lesion activity that

- correlates with clinical disease severity and sex: a retrospective autopsy cohort analysis. *Acta Neuropathol.* Nisan 2018;135(4):511-28.
58. Haider L, Zrzavy T, Hametner S, Höftberger R, Bagnato F, Grabner G, vd. The topography of demyelination and neurodegeneration in the multiple sclerosis brain. *Brain.* Mart 2016;139(3):807-15.
 59. Frischer JM, Weigand SD, Guo Y, Kale N, Parisi JE, Pirko I, vd. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. *Annals of Neurology.* 2015;78(5):710-21.
 60. Prineas JW, Kwon EE, Cho ES, Sharer LR, Barnett MH, Oleszak EL, vd. Immunopathology of secondary-progressive multiple sclerosis. *Annals of Neurology.* 2001;50(5):646-57.
 61. Kornek B, Storch MK, Weissert R, Wallstroem E, Stefferl A, Olsson T, vd. Multiple Sclerosis and Chronic Autoimmune Encephalomyelitis. *The American Journal of Pathology.* Temmuz 2000;157(1):267-76.
 62. Franklin RJM, ffrench-Constant C, Edgar JM, Smith KJ. Neuroprotection and repair in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* Kasım 2012;8(11):624-34.
 63. Chang A, Tourtellotte WW, Rudick R, Trapp BD. Premyelinating oligodendrocytes in chronic lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 17 Ocak 2002;346(3):165-73.
 64. Barkhof F, Brück W, De Groot CJA, Bergers E, Hulshof S, Geurts J, vd. Remyelinated Lesions in Multiple Sclerosis: Magnetic Resonance Image Appearance. *Arch Neurol.* 01 Ağustos 2003;60(8):1073.
 65. Wegner C, Esiri MM, Chance SA, Palace J, Matthews PM. Neocortical neuronal, synaptic, and glial loss in multiple sclerosis. *Neurology.* 26 Eylül 2006;67(6):960-7.
 66. Heather Y.F. Yong, Yong HYF, V. Wee Yong, Yong VW. Mechanism-based criteria to improve therapeutic outcomes in progressive multiple sclerosis. *Nature Reviews Neurology.* 03 Kasım 2021;1-16.
 67. Klaver R, Popescu V, Voorn P, Galis-de Graaf Y, Van Der Valk P, De Vries HE, vd. Neuronal and Axonal Loss in Normal-Appearing Gray Matter and Subpial Lesions in Multiple Sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol.* Mayıs 2015;74(5):453-8.

68. Gabriele C. DeLuca, DeLuca GC, Richard L. Yates, Yates RL, Harry Beale, Beale H, vd. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical, radiologic and pathologic insights. *Brain Pathology*. 01 Ocak 2015;25(1):79-98.
69. Mandolesi G, Gentile A, Musella A, Fresegna D, De Vito F, Bullitta S, vd. Synaptopathy connects inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. Aralık 2015;11(12):711-24.
70. Vercellino M, Masera S, Lorenzatti M, Condello C, Merola A, Mattioda A, vd. Demyelination, Inflammation, and Neurodegeneration in Multiple Sclerosis Deep Gray Matter. *J Neuropathol Exp Neurol*. Mayıs 2009;68(5):489-502.
71. Haider L, Simeonidou C, Steinberger G, Hametner S, Grigoriadis N, Deretzi G, vd. Multiple sclerosis deep grey matter: the relation between demyelination, neurodegeneration, inflammation and iron. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Aralık 2014;85(12):1386-95.
72. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Bergmann M, vd. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain*. 01 Kasım 2005;128(11):2705-12.
73. Abbott NJ, Rönnebeck L, Hansson E. Astrocyte–endothelial interactions at the blood–brain barrier. *Nat Rev Neurosci*. 01 Ocak 2006;7(1):41-53.
74. Kirk J, Plumb J, Mirakhur M, McQuaid S. Tight junctional abnormality in multiple sclerosis white matter affects all calibres of vessel and is associated with blood–brain barrier leakage and active demyelination. [a.yer 23 Kasım 2024].
75. Plumb J, McQuaid S, Mirakhur M, Kirk J. Abnormal Endothelial Tight Junctions in Active Lesions and Normal-appearing White Matter in Multiple Sclerosis. *Brain Pathology*. Nisan 2002;12(2):154-69.
76. A. van der Goes, van der Goes A, Dorine Wouters, Wouters D, Susanne Ma van der Pol, van der Pol SMA, vd. Reactive oxygen species enhance the migration of monocytes across the blood-brain barrier in vitro. *The FASEB Journal*. 01 Ağustos 2001;15(10):1852-4.
77. Agrawal SM, Williamson J, Sharma R, Kebir H, Patel K, Prat A, vd. Extracellular matrix metalloproteinase inducer shows active perivascular cuffs in multiple sclerosis. *Brain*. Haziran 2013;136(6):1760-77.

78. Song J, Wu C, Korpos E, Zhang X, Agrawal SM, Wang Y, vd. Focal MMP-2 and MMP-9 Activity at the Blood-Brain Barrier Promotes Chemokine-Induced Leukocyte Migration. *Cell Reports*. 24 Şubat 2015;10(7):1040-54.
79. Kanesaka T. Serum matrix metalloproteinase-3 levels correlate with disease activity in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 01 Şubat 2006;77(2):185-8.
80. Maeda A, Sobel RA. Matrix Metalloproteinases in the Normal Human Central Nervous System, Microglial Nodules, and Multiple Sclerosis Lesions: *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. Mart 1996;55(3):300-9.
81. Cossins JA, Clements JM, Ford J, Miller KM, Pigott R, Vos W, vd. Enhanced expression of MMP-7 and MMP-9 in demyelinating multiple sclerosis lesions. *Acta Neuropathologica*. 20 Aralık 1997;94(6):590-8.
82. Charabati M, Grasmuck C, Ghannam S, Bourbonnière L, Fournier AP, Lécuyer MA, vd. ICAM promotes TH17 lymphocyte trafficking across the blood-brain barrier during autoimmune neuroinflammation. *Sci Transl Med*. 05 Ocak 2022;14(626):eabj0473.
83. Sen MK, Almuslehi MSM, Shortland PJ, Coorsen JR, Mahns DA. Revisiting the Pathoetiology of Multiple Sclerosis: Has the Tail Been Wagging the Mouse? *Front Immunol* [Internet]. 29 Eylül 2020 [a.yer 23 Kasım 2024];11. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2020.572186/full>
84. Ellen O, Ye S, Nheu D, Dass M, Pagnin M, Ozturk E, vd. The Heterogeneous Multiple Sclerosis Lesion: How Can We Assess and Modify a Degenerating Lesion? *International Journal of Molecular Sciences*. Ocak 2023;24(13):11112.
85. Magliozzi R, Howell O, Vora A, Serafini B, Nicholas R, Puopolo M, vd. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain*. 01 Nisan 2007;130(4):1089-104.
86. Lommers E. Multiparameter MRI Quantification of Microstructural Brain Alteration in Multiple Sclerosis [İnternet] [Ph.D.]. 2020 [a.yer 01 Kasım 2024].

87. Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis – a review. *European Journal of Neurology*. 2019;26(1):27-40.
88. Siva A. Common Clinical and Imaging Conditions Misdiagnosed as Multiple Sclerosis. *Neurologic Clinics*. Şubat 2018;36(1):69-117.
89. Kuşcu DDY. Multiple Skleroz Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2018.
90. Siva A. Common Clinical and Imaging Conditions Misdiagnosed as Multiple Sclerosis: A Current Approach to the Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Neurologic Clinics*. 01 Şubat 2018;36(1):69-117.
91. Okuda DT, Siva A, Kantarci O, Inglese M, Katz I, Tutuncu M, vd. Radiologically Isolated Syndrome: 5-Year Risk for an Initial Clinical Event. *PLoS One*. 05 Mart 2014;9(3):e90509.
92. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, vd. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*. 15 Temmuz 2014;83(3):278-86.
93. Crielaard L, Kavaliunas A, Ramanujam R, Olsson T, Hillert J, Stridh P, vd. Factors associated with and long-term outcome of benign multiple sclerosis: a nationwide cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Temmuz 2019;90(7):761-7.
94. Gholipour T, Healy B, Baruch NF, Weiner HL, Chitnis T. Demographic and clinical characteristics of malignant multiple sclerosis. *Neurology*. 07 Haziran 2011;76(23):1996-2001.
95. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. Eylül 2018;8(9):a028928.
96. Doç. Dr. Serkan Demir. Türkiye Multiple Skleroz Derneği Bülteni. Şubat 2023;(1):6-9.
97. Tuncel E. Radyolojik Yöntemler. Uludağ Üniversitesi Ders Notları;
98. Karaali K. Atomdan MR Sinyaline Temel Fizik Prensipler, Görüntü Oluşumu ve Görüntü Ağırılığı. Trd Sem. 13 Ekim 2020;8(2):155-68.
99. Currie S, Hoggard N, Craven IJ, Hadjivassiliou M, Wilkinson ID. Understanding MRI: basic MR physics for physicians. *Postgraduate Medical Journal*. 01 Nisan 2013;89(1050):209-23.

100. Westbrook C, Talbot J. MRI in Practice [Internet]. 5th Edition. Wiley-Blackwell; [a.yer 30 Kasım 2024].
101. Brown RW, Cheng YCN, E. Mark H, Thompson MR, Venkatesan R. Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design. Second edition. Wiley Blackwell; 2014. 978 s.
102. Kosar PN. Manyetik Rezonans Görüntüleme Temel Sekanslar. Trd Sem. 13 Ekim 2020;8(2):169-84.
103. Lee EK, Lee EJ, Kim S, Lee YS. Importance of Contrast-Enhanced Fluid-Attenuated Inversion Recovery Magnetic Resonance Imaging in Various Intracranial Pathologic Conditions. Korean J Radiol. 2016;17(1):127-41.
104. Biglands JD, Radjenovic A, Ridgway JP. Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: Part II. JCMR [Internet]. 2012 [a.yer 06 Aralık 2024];(14:66).
105. Filippi M, Rocca MA, Horsfield MA, Rovaris M, Pereira C, Yousry TA, vd. Increased spatial resolution using a three-dimensional T1-weighted gradient-echo MR sequence results in greater hypointense lesion volumes in multiple sclerosis. American Journal of Neuroradiology. 01 Şubat 1998;19(2):235-8.
106. Agildere AM, Ozdemir H. Manyetik Rezonans Görüntüleme Donanim ve Güvenlik. Trd Sem. 13 Ekim 2020;8(2):338-50.
107. Boulant N, Mauconduit F, Gras V, Amadon A, Le Ster C, Luong M, vd. In vivo imaging of the human brain with the Iseult 11.7-T MRI scanner. Nat Methods. Kasım 2024;21(11):2013-6.
108. Signal-to-Noise Ratio (SNR) in MRI | Factors affecting SNR [İnternet]. Erişim adresi: <https://mrimaster.com/snr/>
109. Guo BJ, Yang ZL, Zhang LJ. Gadolinium Deposition in Brain: Current Scientific Evidence and Future Perspectives. Front Mol Neurosci. 2018;11:335.
110. Romero-Pinel L, Bau L, Matas E, León I, Muñoz-Vendrell A, Arroyo P, vd. The age at onset of relapsing-remitting multiple sclerosis has increased over the last five decades. Multiple Sclerosis and Related Disorders. 01 Aralık 2022;68:104103.

111. Pongratz V, Bussas M, Schmidt P, Grahl S, Gasperi C, El Hussein M, vd. Lesion location across diagnostic regions in multiple sclerosis. *NeuroImage: Clinical*. 01 Ocak 2023;37:103311.
112. He J, Grossman RI, Ge Y, Mannon LJ. Enhancing Patterns in Multiple Sclerosis: Evolution and Persistence. *AJNR Am J Neuroradiol*. Nisan 2001;22(4):664-9.
113. Danieli L, Roccatagliata L, Distefano D, Prodi E, Riccitelli GC, Diociasi A, vd. Nonlesional Sources of Contrast Enhancement on Postgadolinium “Black-Blood” 3D T1-SPACE Images in Patients with Multiple Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. Haziran 2022;43(6):872-80.
114. Baek TW, Kang Y, Lee HJ. Improved Lesion Conspicuity with Contrast-Enhanced 3D T1 TSE Black-Blood Imaging in Cranial Neuritis: A Comparative Study of Contrast-Enhanced 3D T1 TSE, 3D T1 Fast-Spoiled Gradient Echo, and 3D T2 FLAIR. *American Journal of Neuroradiology*. 01 Mayıs 2021;42(5):945-50.
115. Gad M, Elsorogy LG, Moustafa SAF. Diagnostic utility of contrast-enhanced FLAIR MRI in imaging of demyelinating and infectious brain lesions. *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 07 Haziran 2023;54(1):104.
116. Bagheri MH, Meshksar A, Nabavizadeh SA, Borhani-Haghighi A, Ashjazadeh N, Nikseresht AR. Diagnostic value of contrast-enhanced fluid-attenuated inversion-recovery and delayed contrast-enhanced brain MRI in multiple sclerosis. *Acad Radiol*. Ocak 2008;15(1):15-23.
117. Sommer NN, Saam T, Coppenrath E, Kooijman H, Kümpfel T, Patzig M, vd. Multiple Sclerosis: Improved Detection of Active Cerebral Lesions With 3-Dimensional T1 Black-Blood Magnetic Resonance Imaging Compared With Conventional 3-Dimensional T1 GRE Imaging. *Invest Radiol*. Ocak 2018;53(1):13-9.
118. Thaler C, Schneider T, Sedlacik J, Kutzner D, Stellmann JP, Heesen C, vd. T1w dark blood imaging improves detection of contrast enhancing lesions in multiple sclerosis. *PLoS ONE*. 10 Ağustos 2017;12(8):e0183099.