



**T.C.SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ RADYOLOJİ ANA BİLİM DALI
VE GÜLHANE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
RADYOLOJİ KLİNİĞİ**

**DİFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEMENİN MULTİPL
SKLEROZ TANISINDAKİ YERİ**

Dr. Alakbar İMANLI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2019



**T.C.SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ RADYOLOJİ ANA BİLİM DALI VE
GÜLHANE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
RADYOLOJİ KLİNİĞİ**

**DİFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEMENİN MULTİPL
SKLEROZ TANISINDAKİ YERİ**

Dr. Alakbar İMANLI

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Kemal Niyazi ARDA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2019

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile yolumu aydınlatan değerli hocam Prof. Dr. Mustafa TAŐAR'a, uzmanlık eğitimimde ve bu tezin oluşum sürecinde bana büyük destek olan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Kemal Niyazi ARDA'ya, akademik katkı ve yardımlarından dolayı değerli hocalarım Prof. Dr. Uğur BOZLAR'a, Prof. Dr. Hatice Tuba SANAL'a, kliniğimizin öğretim görevlileri Dr. Öğr. Üyesi Sinan AKAY'a ve Dr. Öğr. Üyesi Ferhat CÜCE'ye şükran ve saygılarımı sunarım.

Birlikte çalıştığım meslektaşlarım olan asistan arkadaşlarıma ve tüm Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği personeline teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde büyük paya sahip olan, her zaman sevgi ve desteklerini benden esirgemeyen aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Alakbar İMANLI

KISALTMALAR

MS	: Multipl Skleroz
MR	: Manyetik Rezonans
DTG	: Difüzyon Tensör Görüntüleme
FA	: Fraksiyone Anizotropi
ADC	: Görünür Difüzyon Katsayısı
SSS	: Santral Sinir Sistemi
RR MS	: Relaps-Remisyonla giden MS
SP MS	: Sekonder Progresif MS
PP MS	: Primer Progresif MS
PR MS	: Progresif-Relapslarla giden MS
RİS	: Radyolojik İzole Sendrom
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
FLAIR	: Fluid Attenuation Inversion Recovery
PD	: Proton Dansite
MRS	: Manyetik Rezonans Spektroskopi
MTG	: Manyetizasyon Transfer Görüntüleme
MTR	: Manyetizasyon Transfer Oranı
EPI	: Eko-Planar Görüntüleme
GRE	: Gradient Eko
RF	: Radyofrekans
DAG	: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
SNR	: Sinyal Gürültü Oranı
MD	: Ortalama Difüzivite
AD	: Aksial Difüzivite
RD	: Radial Difüzivite
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
ADEM	: Akut Dissemine Ensefalomyelit
TSE	: Turbo Spin Eko
DIR	: Double Inversion Recovery

- IV** : İntravenöz
PKNGBC : Plak Karşısındaki Normal Görünen Beyaz Cevher
KBB : Kan Beyin Bariyeri
NGBC : Normal Görünen Beyaz Cevher
ROI : Region Of Interest



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
KISALTMALAR	iii
İÇİNDEKİLER	v
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. MS'İN TANIMI VE TARİHÇESİ	2
2.2. MS'İN PATOFİZYOLOJİSİ	2
2.3. MS'İN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ	4
2.4. MS'İN KLİNİK BULGULARI	4
2.5. MS'İN KLİNİK ALT TİPLERİ	5
2.6. MS VARYANTLARI	6
2.7. MS TANISINDA MR GÖRÜNTÜLEME	7
2.7.1. Konvansiyonel MR Bulguları	7
2.7.2. İleri MR Uygulamaları	9
2.7.2.1. Manyetik rezonans spektroskopisi	9
2.7.2.2. Manyetizasyon transfer görüntüleme	9
2.7.2.3. MS'te difüzyon görüntüleme	10

2.7.2.3.1. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme.....	10
2.7.2.3.2. Difüzyon tensör görüntüleme	12
2.8. MS'TE BOS BULGULARI.....	16
2.9. MS'İN TANI KRİTERLERİ	16
2.10. MS'İN AYIRICI TANISI	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. OLGU SEÇİMİ.....	26
3.2. ÇEKİM PROTOKOLÜ.....	26
3.3. GÖRÜNTÜ ANALİZİ.....	27
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	29
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇ	39
7. KAYNAKLAR.....	40

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1.** 2010 McDonald MR kriterlerine göre primer progresif MS (PP MS) tanısı: 17
- Tablo 2.** MS Tanısı için 2010 McDonald kriterleri: 18
- Tablo 3.** Başlangıçta atak geçiren hastalarda MS tanısı için 2017 McDonald kriterleri: 22
- Tablo 4.** Primer progresif MS (PP MS) tanısı için 2017 McDonald kriterleri: . 23
- Tablo 5.** MS hastalarında farklı lokalizasyonlardan elde olunan ortalama FA ve ADC değerleri: 30
- Tablo 6.** Farklı lokalizasyonlardan elde olunan FA ve ADC değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması ve Pearson korelasyon katsayıları:..... 31
- Tablo 7.** Aktivite ve T1A görüntülerdeki intensite özelliklerine göre plakların ortalama FA ve ADC değerleri ile bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması: 32
- Tablo 8.** Yerleşim yerlerine göre plakların ortalama FA ve ADC değerleri ile bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması: 33

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme.....	11
Şekil 2. Difüzyon tensörün matriks üzerinde görünümü	12
Şekil 3. Difüzyon tensör elipsoidinin şematik çizimi.....	13
Şekil 4. Kontrast sonrası elde olunan T1A görüntülerde aktif ve kronik plaklar .	28
Şekil 5. Aksial T1A görüntülerde hipointens ve izointens plaklar	28
Şekil 6. Kronik plaktan, periplak alanından ve PKNGBC alanından DTG ile elde olunan FA ve ADC ölçümleri.	29

ÖZET

DİFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEMENİN MULTİPL SKLEROZ TANISINDAKİ YERİ

Amaç: Multipl skleroz (MS) hastalarında Difüzyon tensor görüntülemenin (DTG) etkinliğinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve yöntem: Prospektif olarak ele alınan bu çalışma, Aralık 2018 ile Temmuz 2019 tarihleri arasında yapıldı. MS tanısı ile takipte olan ve klinik-radyolojik bulguları ile ilk kez MS tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Toplamda 30 hastada 55 farklı plaktan, ayrıca 55 periplak alanından ve 34 plağın simetriğindeki normal görünen beyaz cevher alanından (PKNGBC) fraksiyone anizotropi (FA) ve görünür difüzyon katsayısı (ADC) ölçümleri yapıldı.

Plak, periplak, PKNGBC ortalama FA ve ADC değerleri karşılaştırıldı. MS plakları T1'deki özelliğine ve aktivite durumlarına göre alt gruplara ayrılarak bu gruplar arasında FA ve ADC değerleri istatistiksel olarak kıyaslandı. Ayrıca plaklar yerleşim yerlerine göre gruplandırılmış olup bu gruplar arasında da istatistiksel karşılaştırma yapıldı.

Bulgular: Plak-periplak, plak-PKNGBC, periplak-PKNGBC ortalama FA ve ortalama ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Ortalama FA değeri plaklarda en düşük, PKNGBC alanlarında en yüksek, ortalama ADC değeri ise PKNGBC alanlarında en düşük, plaklarda ise en yüksek olarak bulundu.

Aktif plakların ortalama FA değeri kronik plaklara kıyasla daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,092$). Kronik ve aktif plakların ADC ($p=0,492$) değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

T1A sekanstaki intensitelerine göre gri cevhere kıyasla hipointens plakların ortalama FA değerinin izointens plaklara kıyasla daha düşük olduğu ve bu farkın

istatistiksel olarak da anlamlı olduğu saptandı ($p < 0,001$). Hipointens plakların ADC değeri ise izointens plaklara göre daha yüksek olmakla birlikte izointens ve hipointens plakların ADC değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0,193$).

Supratentorial plaklara kıyasla infratentorial plakların ortalama FA değerinin daha yüksek, ortalama ADC değerinin daha düşük olduğu görüldü. İstatistiksel olarak da supratentorial ve infratentorial plakların FA ($p < 0,001$) ve ADC ($p = 0,010$) değerlerinin arasındaki farkın anlamlı olduğu ortaya konuldu.

Sonuç: Çalışmamızdan DTG'nin MS plaklarının sınırlarının belirlenmesinde konvansiyonel MR sekanslarına kıyasla daha duyarlı olduğu ve doku hasarının derecesi ile ilgili önemli bilgiler verdiği sonucu elde edildi. Ayrıca DTG ile yapılan kantitatif ölçümlerin plak lokalizasyonuna göre farklılıklar gösterdiği, aktif-kronik plak ayırımında ise yeterli olmadığı tespit edildi.

Anahtar kelimeler: Multipl Skleroz, Difüzyon Tensör Görüntüleme, FA, ADC.

ABSTRACT

THE ROLE OF DIFFUSION TENSOR IMAGING IN THE DIAGNOSIS OF MULTIPLE SCLEROSIS

Aim: The aim of this study was to evaluate the effectiveness of diffusion tensor imaging (DTI) in patients with multiple sclerosis (MS).

Materials and Methods: This prospective study was performed between December 2018 and July 2019. Patients who were followed-up with the diagnosis of MS and diagnosed with MS for the first time based on their clinical-radiological findings were included in the study. Fractional anisotropy (FA) and apparent diffusion coefficient (ADC) value measurements were performed in 30 patients from 55 different plaques, as well as from 55 periplaque areas and from the normal-appearing white matter (NAWM) area symmetrical to 34 plaques.

Mean FA and ADC values of plaque, periplaque area, and NAWM were compared. MS plaques were divided into subgroups according to their characteristics and activity status on T1-weighted images and FA and ADC values were compared statistically between these groups. In addition, plaques were grouped according to their location and statistical comparisons were made between those groups.

Result: There were statistically significant differences between mean FA and mean ADC values of plaque-periplaque, plaque-NAWM, periplaque-NAWM. The mean FA value was found to be the lowest in plaques, highest in NAWM, and the lowest ADC value in NAWM and highest in plaques.

Although the mean FA value of active plaques was lower than chronic plaques, it was not statistically significant ($p=0.092$). There was no statistically significant difference between the ADC values of chronic and active plaques ($p=0.492$).

According to the intensities on T1-weighted sequence, the mean FA values of the hypointense plaques was lower than that of the gray matter and this difference was statistically significant ($p<0.001$). Although the ADC value of the hypointense plaques was higher than the isointense plaques, there was no statistically significant difference between the ADC values of those plaques ($p = 0.193$).

The mean FA value of the infratentorial plaques was higher and the mean ADC value was lower compared to supratentorial plaques. The difference between FA ($p < 0.001$) and ADC ($p = 0.010$) values of the supratentorial and infratentorial plaques was statistically significant.

Conclusion: It was concluded from the present study that DTI was more sensitive than conventional MR sequences in determining the borders of MS plaques and provided important information about the degree of tissue damage. In addition, it was found that quantitative measurements obtained in DTI showed differences according to the plaque localization and were not sufficient for active-chronic plaque differentiation.

Key words: Multiple Sclerosis, Diffusion Tensor Imaging, FA, ADC.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl skleroz (MS) genç hastalarda santral sinir sistemini etkileyen en sık görülen kronik inflamatuvar demyelinizan hastalıktır (1).

Multipl skleroz sıklıkla genç yetişkinlerde ortaya çıkar. Prevalansı coğrafi özelliklere bağlı olarak 100.000’de 2 ile 200 arasında değişmektedir.

Multipl skleroz kronik bir hastalık olup bir kısmı ataklarla seyrederken bir bölümü progresif kliniğe sahiptir. MS hastalarında SSS hasarına bağlı tüm belirti ve bulgular ortaya çıkabilmekte olup bazıları çok sık, bazıları da seyrek görülür. Ekstremitelerde güçsüzlük, duyuşsal belirtiler, ataksi, mesane problemleri, yorgunluk, diplopi, görme bulanıklığı gibi görsel belirtiler, dizartri, bellek-konsantrasyon-dikkat bozukluğu gibi kognitif yakınmalar sık görülen belirtilerdir (2).

Manyetik rezonans görüntüleme, MS’in tanısında, aktivasyon ve progresyonunun değerlendirilmesinde, takip görüntülemeye ve tedaviye yanıtı değerlendirmede en önemli görüntüleme metodudur. Konvansiyonel MR sekansları (özellikle T2 ve FLAIR) fokal beyaz cevher lezyonlarını ortaya koyabilmektedir. Difüzyon tensor görüntüleme (DTG)’nin MS lezyonlarında hasar derecesini değerlendirmek için konvansiyonel MR’a kıyasla daha fazla patolojik özgüllük sağladığı görülmüştür. DTG’nin kantitatif yapısı bu tür lezyonların dışında ortaya çıkan daha yaygın doku hasarının değerlendirilmesine izin vermektedir (3).

Bu çalışmada MS tanısı ile takipte olan ve klinik-radyolojik olarak ilk kez MS tanısı alan olgularda plak sınırlarının belirlenmesinde, plakların intensite, aktivite ve yerleşim yeri gibi özelliklerine göre farklılıkların ortaya konmasında DTG’nin etkinliğinin araştırılması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MS'İN TANIMI VE TARİHÇESİ

Multipl skleroz "plak" olarak adlandırılan multipl inflamatuvar demyelinizan odaklarla karakterize progresif nörodejeneratif bir hastalıktır (4).

Multipl skleroz genç hastaların santral sinir sistemini en sık etkileyen kronik inflamatuvar demyelinizan hastalık olarak da bilinmektedir (1). Etiyolojisi net olarak bilinmese de genetik ve çevresel faktörlerin hastalığın gelişiminde etkili olduğu söylenmektedir (5).

Multipl skleroz klinik ve patofizyolojik özellikleriyle ilk olarak 1868 yılında Jean-Martin Charcot tarafından tanımlanmıştır (6). Charcot, bu hastalığı spastik parapleji, dizatri, ataksi, intansiyonel tremor ve okuler anormalliklerle karakterize bir hastalık olarak tanımlamıştır. Aynı zamanda postmortem çalışmalarda beyindeki plakları tariflemiş ve temel histopatolojik bulguların inflamasyon ile myelin kaybı olduğunu belirtmiştir (6). İlk MS tanı kriterleri 1965 yılında Schumacher tarafından belirlenmiştir (2).

2.2. MS'İN PATOFİZYOLOJİSİ

Myelin kılıfı aksonal yapıları halkalar şeklinde kesintili olarak saran bir yapıdır. Kesinti noktalarında Ranvier boğumları yer almakta olup myelin iyi bir yalıtkan olduğu için aksiyon potansiyeli Ranvier boğumları arasında atlamalı olarak hızlı bir şekilde ilerlemektedir. Myelinin %40'ı su, %70-85'i yağ ve %15-30'u proteinlerden oluşmaktadır. Myelin yapımında rol alan hücreler santral sinir sisteminde (SSS) oligodendrositler, periferik sinir sisteminde ise Schwann hücreleridir. MS'te inflamasyonun etkilediği temel yapı oligodendrositlerdir.

Multipl sklerozun başlıca histopatolojik özellikleri önemli ölçüde çeşitlilik göstermektedir. Histopatolojisinde inflamasyon, demyelinizasyon, remyelinizasyon,

reaktif gliozis ve akson hasarı yer almaktadır (7). Her biri farklı hastalarda değişebilmekte ve aynı hastada lezyon evolüsyonunun farklı evrelerinde bulunabilmektedir (7).

Fokal inflamatuvar plaklar akson demyelinizasyonu, oligodendrosit sayısında azalma, astrosit proliferasyonu ve takip eden gliozis, akson transeksiyonu, lenfosit ve makrofajların perivenüler ve parankimal infiltrasyonu gibi patolojik süreçleri içermektedir (8). İlerleyen süreçte difüz gri ve beyaz cevher atrofisi hakim olup plak sınırlarında düşük dereceli inflamasyon ve mikroglial aktivasyon ile birlikte plak dışındaki normal görünen beyaz cevher (NGBC)'de difüz hasar ile karakterize seyir gösterir (9). Bu seyir sırasında ortaya çıkan inflamasyon, mikroglial aktivasyon, akson ve myelin hasarını sekonder demyelinizasyon takip eder. Myelin kılıfları, aktive edilmiş makrofajlar ve mikroglia tarafından salınan sitotoksik sitokinler, eksitotoksinler, reaktif oksijen veya nitrik oksit türleri gibi spesifik olmayan ürünlere karşı özellikle hassastır (10). Bununla birlikte, en yaygın görülen demyelinizasyon paternleri antikor ve kompleman ilişkili değişiklikler yanısıra hipoksi benzeri değişikliklerdir.

Klasik olarak MS, diğer T hücre alt grupları, B hücreleri veya plazma hücreleri ile karşılaştırıldığında, CD8+ hücrelerinin baskın olduğu bir T hücre aracılı otoimmün hastalık olarak kabul edilir. Bu hastalığın başlıca CD8+ ve CD4+ T hücrelerini içeren inflamatuvar kaynaklı lezyonlarda başladığı ve mikroglia/makrofajları aktive ettiği düşünülmektedir (8,11). Aksonal patolojiyle birlikte CD4+ T-hücre yanıtlarını ve CD8+ T hücrelerinin doku hasarı yapmasını kısıtlayan fonksiyonların baskılandığına dair kanıtlar gözlenmiştir (8).

MS plak sınıflandırmasında üç tip tanımlanmıştır: akut, kronik aktif ve kronik sessiz plaklar. Hepsi bir süreç içinde oluşur ve zamanla gelişir. Akut MS plakları myelin yıkımı özellikleri ile birlikte şiddetli inflamatuvar infiltrasyon ile karakterizedir. Akut lezyonlar çok sayıda köpüksü makrofajlar ve belirgin perivasküler T hücre lenfositik hakimiyet ile birlikte sıklıkla hipersellülerdir. Kronik plaklar kronik aktif lezyonlardan kronik sessiz lezyonlara kadar çeşitlilik gösterir. Kronik aktif lezyonların dış kenarları çevresinde devam eden inflamasyon bulunur.

Kronik sessiz delik şeklindeki lezyonlar hiposellüler bölgeler, myelin kaybı, aktif inflamasyon yokluğu ve glial skar oluşumu ile karakterizedir (4).

2.3. MS'İN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Multipl skleroz, sıklıkla 20-40 yaşlarında ortaya çıkmakta olup 30 yaş civarında pik yapmaktadır. Olguların %3-5'ini çocuklar ve adolesanlar, %9'unu 50 yaşın üzerindeki erişkinler oluşturmaktadır (12). Genel olarak K/E oranı 1.8-2.1'dir, ancak çocuklarda bu oran daha yüksek olmaktadır (5-10:1). Dünyada yaklaşık 2,5 milyon kişinin MS hastası olduğu bildirilmektedir. MS en sık beyazlarda (%90'dan fazla) ve özellikle ılıman bölgelerde yaşayanlarda görülmektedir (13). Tropikal bölgelerde ise nadiren görülür. MS'te genetik yatkınlığın da olduğu bildirilmiştir.

2.4. MS'İN KLİNİK BULGULARI

Klinik prezentasyon heterojen spektrum göstermekte olup klinikteki bu çeşitlilik hastalığın başlangıç yaşına, atakların sıklığı ve şiddetine, progresyonuna bağlı değişiklik göstermektedir. Klinik olarak nörolojik bulgular oluşmadan yorgunluk, halsizlik, myalji, kilo kaybı gibi nonspesifik semptomlar görülebilir.

Multipl sklerozda kortikospinal yol tutulumuna bağlı monopareziden kuadriplejiye kadar değişken şiddette motor fonksiyon bozukluğu görülebilmektedir. Duyu kaybı, parestezi, hiperestezi ve dizestezi gibi duyu fonksiyon bozuklukları da sık görülmektedir.

Multipl sklerozda en sık vizüel tutulum optik nörit şeklinde olmaktadır. Optik nörit sıklıkla tek taraflı olup bilateral olduğunda asimetric olma eğilimindedir (14). Optik nöritte göz hareketleriyle ağrı artışı ve takipte santral görme kaybı görülebilir. İnternükleer oftalmopleji ve horizontal nistagmus MS için patognomonik olmamakla birlikte karakteristik bulgular olarak bilinmektedir.

Multipl sklerozda serebellar yolakların tutulumuna bağlı tremor, ataksi, dizartri, vertigo, baş dönmesi gibi bulgular ortaya çıkabilir. Erken serebellar ataksi kötü prognoz belirtisidir. Kranial sinir tutulumu sıklıkla nistagmus ve oftalmopleji Őekinde olmaktadır. Genç erişkinlerde MS'in erken bulgusu olarak trigeminal nevralji ve geçici tek taraflı fasial paralizi gelişebilir. MS hastalarının yaklaşık yarısında kognitif bozukluklar görülmektedir.

Ayrıca anksiyete, depresyon gibi duygulanım bozuklukları, epilepsi ve spinal kord tutulumuna bağlı sfinkter ve seksüel işlev bozuklukları MS hastalarında normal populasyona göre daha sık ortaya çıkmaktadır.

MS'in ilk atağı (en sık optik nörit, transvers myelit veya beyin sapı sendromu) klinik izole sendrom olarak bilinir. Optik nörit hastalarının yarısında zamanla MS gelişir.

2.5. MS'İN KLİNİK ALT TİPLERİ

Başlıca MS alt tipleri bunlardır: Relaps-remisyonla giden, sekonder progresif, primer progresif, progresif-relapsla giden MS ve radyolojik izole sendrom (4).

Relaps-remisyonla giden MS (RR MS): %85-90 oranda görülen klasik formdur. Değişken sıklık ve Şiddette tekrarlayan ataklar ve takip eden remisyon fazları görülür. Ataklar arasında hastalık stabil seyrederek. Ataklar tam iyileşebileceği gibi kalıcı sekel de bırakabilir (4,15).

Sekonder progresif MS (SP MS): Relapslarla giden progresif MS olarak da adlandırılır. SP MS en az bir nüksün ardından zaman içerisinde progresif klinik kötüleşme ile karakterizedir. Hastalığın seyri genellikle progresiftir, ancak bazı hastalarda göreceli olarak stabil dönemler olabilir. RR MS hastalarının ilk tanıyı takip eden on yıllık dönemde yaklaşık yarısı, 25 yıl içerisinde ise yaklaşık %90'ı SP MS alt tipi haline gelir (4,15).

Primer progresif MS (PP MS): Başlangıçtan itibaren progresif olup remisyon periyodları eşlik etmez. MS hastalarının yaklaşık %10-15'ini bu subtip

oluşturmaktadır. Çoğu hastada progresif myelopati veya progresif serebellar disfonksiyon görülmektedir. McDonald kriterlerine göre PP MS tanısının klinik kısmında 1 yıllık progresif güçsüzlük bulunmaktadır. PP MS sıklıkla erkeklerde ve daha yaşlı hastalarda yaygındır (4,15).

Progresif-relapslarla giden MS (PR MS): MS'in nadir formu olup (%5 'ten daha az) değişken iyileşme dönemleri arasında görülen relapslarla giden progresif hastalıkla karakterizedir.

Radyolojik izole sendrom (RİS): RİS, tipik MS semptomları olmayan ve nörolojik muayenesi normal olan kişilerde MS'i düşündüren MR görüntüleme bulgularının olmasıyla karakterizedir. Hastaların yaklaşık yarısı ilk olarak baş ağrısı nedeniyle görüntülenmektedir. Bazılarında MS'tekine benzer subklinik bilişsel bozukluk görülmektedir (4).

Benign MS: Tüm MS hastalarının %20'sini oluşturmaktadır. RR MS'in alt tipi şeklinde tanımlanabilir. Hastalığın başlangıcından itibaren 15 yıl boyunca hastalar nörolojik olarak tam fonksiyonel olmaktadır. Takip beyin MR'larında birkaç adet yeni/büyüyen lezyonlar olarak izlenmekte olup kontrastlanma daha az oranda görülebilir (1,16).

2.6. MS VARYANLARI

Marburg hastalığı: Malign-fulminan MS varyantı olarak bilinmektedir. Hızlı progresyon gösteren, şiddetli relapslara sahip, başlangıcından sonra haftalar-aylar içerisinde önemli nörolojik bozukluklara, hatta ölüme götürebilen hastalıktır. Beyin MR'ında sıklıkla bir araya gelerek birleşen ve büyük lezyonlar oluşturan multipl plaklar izlenmektedir. Lezyonlar halkasal veya inkomplet halka tarzında kontrastlanma göstermektedirler (1,16).

Schilder hastalığı: Myelinoklastik difüz skleroz olarak da bilinmektedir. Genellikle çocukları ve genç erişkinleri etkileyen ve nadir görülen progresif demyelinizan hastalıktır. Afazi, demans, kişilik değişikliği, denge bozukluğu, nöbet,

başığrısı, görme bozukluğu gibi klinik bulgular ortaya çıkar. MR'da büyük, halkasal kontrastlanan lezyonlar olarak görülür (1,17).

Balo Konsantrik skleroz: Hastalığın başlangıcından itibaren haftalar-aylar içerisinde ölüme götürebilen agresif seyirli demyelinizan hastalıktır. Patolojik olarak myelinin yıkıldığı ve korunduğu halkalardan oluşan büyük demyelinizan lezyonlarla karakterizedir (1,18). T2A görüntülerde hipointens halkalar demyelinize alanlara, izointens halkalar normal myelinize beyaz cevhere işaret etmektedir. Postkontrast T1A görüntülerde aktif demyelinizasyonu düşündürür halkasal kontrastlanma izlenmektedir (1).

Devic hastalığı (nöromyelitis optika): Primer olarak optik sinirleri ve spinal kordu etkileyen şiddetli demyelinizan hastalıktır. Sıklıkla bilateral optik nörit ve myelit şeklinde ortaya çıkmaktadır. Spinal MR görüntülemeye kordda 3 veya daha fazla vertebral segmentin etkilendiği myelit olarak görülür (1,19). Beyin MR görüntülemeye bilateral optik sinirlerde şişkinlik, T2'de hiperintensite ve kontrastlanma izlenir. MS'ten farklı olarak beyaz cevher lezyonları yoktur veya az sayıda ve nonspesifiktir (1,20).

2.7. MS TANISINDA MR GÖRÜNTÜLEME

2.7.1. Konvansiyonel MR Bulguları

Manyetik rezonans görüntüleme, MS'in tanısında, aktivasyon ve progresyonunun değerlendirilmesinde, takip görüntülemeye ve tedaviye yanıtı değerlendirmede en önemli görüntüleme metodudur. MS klinik tanı olmakla birlikte MR görüntüleme klinik tanıyı doğrulamada yardımcıdır. Klinik olarak kesin MS tanısı alan olguların yaklaşık %95'inde konvansiyonel MR incelemede pozitif bulgular görülmektedir. MR, BT gibi diğer görüntüleme yöntemlerine kıyasla özellikle daha küçük lezyonların saptanmasında değerlidir (21). Tanıda kullanılan konvansiyonel MR sekansları T1 ve T2 ağırlıklı spin-eko sekansı, FLAIR sekansı ve kontrastlı T1A imajlardır.

Manyetik rezonans görüntüleme MS plakları yerleşimine, morfolojisine, sinyal intensitesine ve kontrastlanmasına göre karakterize edilebilmektedir (21). MS plakları tipik olarak T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde ve FLAIR sekansında hiperintens sinyalde görülmektedirler. Lezyonlar SSS boyunca periventriküler beyaz cevherde, subkortikal U liflerinde, bazal ganglionlarda, korpus kallozumda, beyin sapı, serebellum veya spinal kordda ortaya çıkabilmektedir. En sık tutulum yeri periventriküler bölge olup MS hastalarının yaklaşık %85'inden fazlasında periventriküler plaklar görülmektedir. Korpus kallozum, optik sinir ve U liflerinin tutulduğu jukstakortikal lokalizasyondaki plaklar MS'in diğer serebrovasküler hastalıklardan ayırımında önem arz etmektedir. Periventriküler ovoid lezyonlar parmaklı projeksiyonlar şeklinde lateral ventriküllere dik yerleşim göstermekte olup "Dawson parmakları" olarak tanımlanmakta ve en iyi sagittal görüntülerde izlenmektedirler. Temel olarak beyaz cevheri etkileyen MS hastalığında gri cevher de tutulabilmektedir. Gri cevher lezyonları genellikle daha küçük ve zor seçilen plaklar olup en iyi FLAIR sekansında görülmektedir. Jukstakortikal ve periventriküler lezyonların tespitinde FLAIR sekansı T2 ağırlıklı görüntülere kıyasla daha sensitif iken infratentorial lezyonların tespitinde T2 ağırlıklı görüntüler daha duyarlıdır (4).

Optik sinir tutulumu erken dönem MS'in ilk bulgusu olarak da ortaya çıkabilir. En iyi ince kesit koronal yağ baskılı T2A sekansında görülmektedir. Akut optik nörit kontrastlı yağ baskılı T1A sekansı ile görüntülenebilir. Spinal kord lezyonları en sık servikal bölgeyi etkilemekte ve kordun sıklıkla posterior ve lateral bölümünü tutmaktadır. Servikal plakların MS hastalarında %50-90 oranda ortaya çıktığı bildirilmektedir (22). Spinal kord lezyonları en iyi proton dansite (PD) sekansında izlenirler.

Gadolinium aktif inflamasyonun ortaya konmasında kullanışlı olan kontrast maddedir. Akut faz plaklar T2A görüntülerde yuvarlak hiperintens yapı olarak görülmekte olup, gadolinium içeren kontrast madde verildikten sonra inflamasyonun neden olduğu kan-beyin bariyeri (KBB) hasarına bağlı olarak kontrast tutulumu göstermektedirler. İki tipte kontrastlanma paterni görülebilmektedir. Genellikle uniform kontrastlanma yeni lezyonu yansıtmakta olup, halkasal kontrastlanma eski

lezyonun reaktivasyonuna işaret etmektedir (21,23). Aktif lezyonlarda sıklıkla "açık halka işareti" olarak tanımlanan inkomplet periferel kontrastlanma görülmektedir.

2.7.2. İleri MR Uygulamaları

2.7.2.1. Manyetik rezonans spektroskopisi

Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS) ile MS lezyonları ve normal görünen beyin dokularındaki N-asetil aspartat (NAA), kolin (Cho), kreatin (Cr), myoinozitol gibi metabolitler ölçülmektedir. NAA düşüklüğü aksonal hasar ile ilişkilidir. Myelin hasarı ve inflamasyon ile birlikte Cho sıklıkla artmaktadır. MS plaklarında Cr ve myoinozitolde de artış görülebilmektedir. Aktif kontrastlanan MS plaklarında Cho, Cr, myoinozitol, glutamat artışı ve NAA düşüklüğü izlenmektedir. Kronik plaklarda ise NAA değerlerinde belirgin düşüklük izlenirken, myoinozitolde artış ve normal glutamat değerleri görülmektedir (24). MS lezyonlarında ve normal görünen beyin dokularındaki azalmış NAA/Cr oranı MS'teki fiziksel ve bilişsel bozulma ile korele olup tedavi ile birlikte bu oranda iyileşmenin olduğu gösterilmiştir (25).

2.7.2.2. Manyetizasyon transfer görüntüleme

Manyetizasyon Transfer Görüntüleme (MTG)'nin temelini serbest ve bağlı protonlar arasında manyetizasyonun transferi oluşturmaktadır. MTG ile manyetizasyon transfer oranı (MTR) ölçülmektedir. MTR değerleri myelinin ve aksonal membranların kaybına bağlı olarak azalmaktadır. MTR T2 lezyonu ve atrofi ile korelidir (26). Normal görünümlü gri ve beyaz cevherde de MTR düşüklüğü gösterilmiş olup bu durum MS'in progresif formlarında daha belirgindir (27).

2.7.2.3. MS'te difüzyon görüntüleme

2.7.2.3.1. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme

Difüzyon, moleküllerin termal enerjisiyle yaptığı rastgele hareketidir. Brownian hareketi olarak da adlandırılan bu hareket molekülün boyutu, ortamın yoğunluğu ve ısısına bağlı değişkenlik göstermektedir. İdeal ortamda ısı kaybı olmadığında bu hareket spontan başlamakta, tüm yönlerde eşit olarak devam etmektedir. Bu şekilde olan hareket izotropik difüzyon olarak bilinmektedir. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) beyindeki serbest su moleküllerinin uygulanan gradient boyunca yaptığı hareket ölçülmektedir. Bu hareket makroskopik olduğundan görünür difüzyon olarak adlandırılır ve ADC (görünür difüzyon katsayısı) ile ölçülür.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleri elde etmek için çok hızlı sekanslar kullanmak gerekmektedir. Bu amaçla echo-planar imaging (EPI) veya hızlı gradient echo (GRE) sekanslar kullanılmaktadır. Dokudaki difüzyonu ölçebilmek için sekansa 180° radyofrekans (RF) dalgasından öncesi ve sonrasında güçlü gradiyentler eklenmektedir. Eksite edilen protonlar birinci gradiyentle defaze, ikinci gradiyentle refaze edilirler. Bu süreçte protonlar hareket etmemişse defaze ve refaze olan miktar aynı olduğundan güçlü bir sinyal elde olunur. İki gradiyent arasında ortamdaki protonlar hareket nedeniyle faz farkları oluşturmuş ise refaze olan miktarda azalma görülür ve sinyal azalır. Difüzyonun neden olduğu bu sinyal kaybı eksponansiyeldir ve bu şekilde ifade edilebilir.

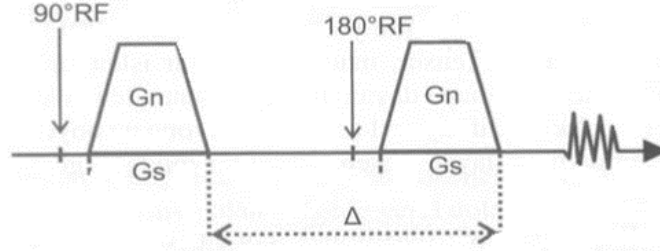
$$\text{Sinyal} = S_0 \exp(-b \times D)$$

b= difüzyon ağırlık faktörü

D= dokunun difüzyon katsayısı

Difüzyon ağırlık faktörü (b) difüzyonu ölçmek için puls sekansında uygulanan gradiyentlerin gücü ve uygulama süresi gibi tüm etkilerinin toplamıdır ve sekansın difüzyona duyarlılık derecesini göstermektedir. Beynin T2A görüntüsünde

b değeri sıfırdır. Dokudaki difüzyon ve kullanılan yöntemin difüzyon ağırlığı arttıkça sinyal hızla azalmaktadır (28).



Şekil 1. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme.

EPI sekansında 180°'lik RF pulsunun önüne ve arkasına eşit şiddette (G_n) ve sürede (G_s) aynı polaritede 2 güçlü gradient eklenir. Hareketin defaze etkisi nedeniyle difüzyonun belirgin olduğu kesimlerde sinyal düşer (28).

Büyük difüzyon ağırlıklı gradientler DAG'i harekete daha duyarlı kılmaktadır (29,30). Çok az miktarda hareket bile elde edilen verilerde faz ve amplitüd modülasyonlarına ve rekonstrükte görüntülerde önemli gölgelenme artefaktlarına neden olabilir. Hızlı olması, küçük hareketlere duyarsız olması ve çoğu cihazda bulunması nedeniyle en yaygın kullanılan DAG yöntemi single-shot EPI sekansıdır (29,31). EPI ile tek bir kesit için görüntü verileri ≤ 100 ms'de toplanabilir. EPI'nin hızlı çekim özelliği, görüntünün sinyal-gürültü oranını (SNR) ve difüzyon ölçümlerinin doğruluğunu artırarak bu sekansın verimliliğinin daha fazla olmasını sağlamaktadır. Single-shot EPI'nin dezavantajları da bulunmaktadır. Hem manyetik alan homojensizliği, hem de girdap akımları görüntüyü bozabilir ve böylece uzaysal çözünürlük azalır. Belirli bir dereceye kadar girdap akımları bipolar difüzyon ağırlıklı gradientler kullanılarak azaltılabilir (29,32). Ayrıca distorsiyonlar görüntü kayıt yöntemleri kullanılarak retrospektif olarak da düzeltilebilir (29,33). Manyetik alan homojensizliğinden kaynaklanan görüntüdeki bozulma beyin anatomisinin faz kodlama yönünde doğrusal olmayan bir şekilde distorsiyone görünmesine neden olur. Bu etkiler, kafa tabanı, prefrontal alanlar ve işitme kanalı komşuluğundaki inferior temporal lob gibi kemik-hava-beyin arayüzleri yakınındaki bölgelerde özellikle şiddetli olabilir. Bu görüntü distorsiyonları manyetik alan gücüyle orantılı olup 3T'da distorsiyonlar daha belirgin olabilir.

Difüzyon ağırlıklı görüntüler beyinde sıklıkla akut infarkt tanısında kullanılmakla birlikte diğer birçok patolojilerin gösterilmesinde yeri vardır. MS’te MR görüntülemeye DAG’ler sıklıkla kullanılmaktadır. Akut MS plaklarında olasılıkla inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve myelin yıkım ürünlerinin birikimi ile birlikte intramyelinik ödem nedeniyle düşük ADC değeri, yani difüzyon kısıtlaması görülebilir (34). ADC düşüklüğü plak periferinde de izlenebilir. Kronik plaklarda demyelinizasyona bağlı olarak difüzyon artışı görülmektedir.

2.7.2.3.2. Difüzyon tensör görüntüleme

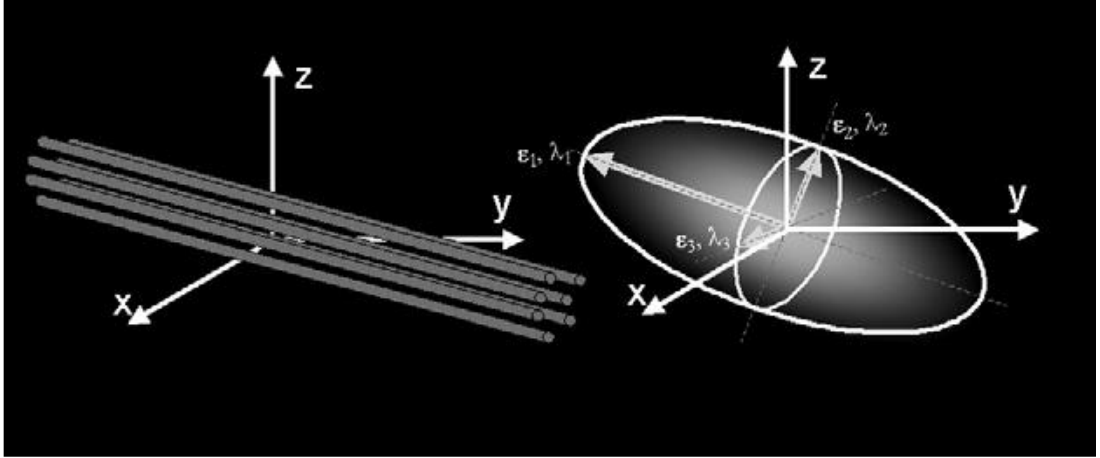
Moleküllerin Brownian hareketi her zaman her yönde eşit olmayabilir. Ortamdaki anatomik ve fizyolojik engeller nedeniyle serbest su protonlarının hareketinin yön bağımlı değişikliklerine anizotropi denmektedir. İzotropik dokularda ADC ölçümü dokunun difüzyon özelliğini tam yansıtabilmekteyken, beyin gibi anizotropik dokularda yetersiz olmaktadır. Beyin dokusunda difüzyon myelin kılıfları, hücre zarları, makromoleküller ve sinir yolakları tarafından sınırlandırılabilir. Su moleküllerinin difüzyonu yolaklara dik olan yönlerde yolaklara paralel olan yönlerden daha fazla kısıtlanmaktadır. Difüzyon ağırlıklı görüntülemeye sadece uygulanan gradientin yönündeki difüzyon değeri ölçülmektedir. DTG ile DAG’dan farklı olarak moleküllerin hızı dışında yönü hakkında da bilgi elde edilir.

Difüzyon tensör ölçümü için en az 6 farklı yönde difüzyon ölçümlerinin yapılması gerekmektedir. Ölçümlerin sonucunda elde olunan vektöre difüzyon tensör adı verilmektedir. Difüzyon tensör aşağıdaki şekilde 3x3’lük matriks olarak tanımlanabilir.

$$\begin{matrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{matrix}$$

Şekil 2. Difüzyon tensörün matriks üzerinde görünümü

Bu matriks difüzyon zamanı ile normalize edilen 3 boyutlu difüzyonun kovaryansını tanımlamaktadır. Diagonal elemanlar (D_{xx} , D_{yy} , D_{zz}), ana eksenler olan x , y ve z eksenleri boyunca uygulanan gradientler ile ölçülen difüzyon katsayılarını göstermektedir ($D_{ii}>0$). Diğer elemanlar ise simetrik olup ($D_{ji}=D_{ij}$) diğer akslardaki difüzyona işaret etmektedir. Bu matrikste ana eksenlerdeki (D_{xx} , D_{yy} , D_{zz}) difüzyon değerlerine eigen değerleri (λ_1 , λ_2 , λ_3) adı verilmekte olup her değer “eigen vektör” (ϵ_1 , ϵ_2 , ϵ_3) olarak tanımlanan bir vektörü vardır. En büyük eigen değer ve vektör o vokseldeki ana difüzyon yönünü belirler. Difüzyon tensör verileri, eigen değerleri ve vektörleri ile belirlenen elipsoidler şeklinde de görselleştirilebilir. Eigen değerleri neredeyse eşit olduğunda ($\lambda_1 \approx \lambda_2 \approx \lambda_3$) difüzyon izotropik olarak kabul edilir ve sferik bir biçim elde olunur. Bunun aksine, eigen değerleri önemli farklılık gösterdiğinde ($\lambda_1 > \lambda_2 > \lambda_3$) difüzyon anizotropiktir ve elipsoid şeklindedir (29). Elipsoidin basıklığı difüzyonun anizotropisiyle doğru orantılıdır. Elipsoidin uzun aksı eigen vektörlerinden en büyük olana paraleldir.



Şekil 3. Difüzyon tensör elipsoidinin şematik çizimi

DTG için çok kesitli single-shot EPI sekansı kullanılmaktadır. Difüzyon anizotropisinin ölçümleri görüntüdeki gürültüye karşı duyarlı olma eğiliminde olup bu durum anizotropi ölçümlerinde yanlışlığa yol açabilir (29,35). DTG ölçümlerinin doğruluğu, kodlama yönlerinin sayısı artırılarak geliştirilebilir. Ancak bu görüntüleme süresini uzamasına neden olur. Görüntünün sinyal gürültü oranı (SNR)

ayrıca daha büyük vokseller kullanılarak da geliştirilebilir. Ancak bu dokuların parsiyel volum ortalamasını artırarak hatalara neden olabilir (29,36).

Difüzyon tensör ölçümler ile ortalama difüzivite (MD), difüzyonun ana yönü ve anizotropi derecesi belirlenmektedir.

MD, görünür difüzyon katsayısı (ADC) olarak da tanımlanmakta olup izotropik difüzyonu en iyi tanımlayan veridir. Anizotropinin derecesini belirlemek için birçok ölçümler tanımlanmıştır. Bunlardan en sık kullanılanı fraksiyone anizotropi (FA) değeridir.

$$MD = (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3) / 3$$
$$FA = \sqrt{\frac{1}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2}}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

Aksial difüzivite (AD, λ^\perp) nöral traktuslara paralel difüzyonu, radial difüzivite (RD, $\lambda//$) ise nöral traktuslara dik yöndeki difüzyonu temsil etmektedir. AD ve RD eigen değerleri ile aşağıdaki şekilde ifade edilmektedir.

$$AD (\lambda^\perp) = \lambda_1$$

$$RD (\lambda//) = (\lambda_2 + \lambda_3) / 2$$

FA değeri 0 ile 1 arasında değişmekte olup izotropik difüzyonda 0'a yaklaşmaktadır. FA değeri kompakt beyaz cevher yolaklarında en yüksek olup gri cevherde azalmakta ve BOS'ta 0'a yaklaşmaktadır. Birçok uygulamalar için yeterli olmakla ve geniş patoloji spektrumunda difüzyon tensör değerlendirmede sensitivitesi yüksek olmakla birlikte FA değeri tensörün şeklini tam yansıtamamaktadır. Çünkü farklı eigen değerlerinin kombinasyonu aynı FA değerini ortaya çıkarabilir (37). FA'nın spesifitesi yüksek olmayıp ödem, inflamasyon, demyelinasyon, lökoareozis gibi patolojik süreçlerin ayırımında yetersizdir (38). Son zamanlarda yapılan bir çok çalışma eigen değerlerinin kombinasyonlarının, örneğin RD'nin beyaz cevher patolojileri ile ilişkisinin daha spesifik olduğunu ortaya

koymuştur (39). RD ölçümleri myelin kaybını göstermekle birlikte genel doku bütünlüğünün belirteci olarak da kullanılabilir (40,41). AD ölçümü aksonal değişikliklerle ilişkilendirilir. Şu ana kadarki veriler, RD ölçümünün myelin kaybını tahmin etmek için yararlı olabileceğini düşündürmekte olup, AD ölçümü hastalığın evresine bağlı gibi görünmektedir (42,43). MS'in erken evrelerinde normal görünümlü beyaz cevherde AD azalmakta iken, ileri evrede ise AD'de artış gözlenmiştir (42,43).

Difüzyon tensör ana eigen vektörünün oryantasyonunun genellikle beyaz cevher yolaklarına paralel olduğu varsayılır. Bu yön paternleri ana eigen vektör yönünü temsil eden renk haritaları kullanılarak görüntülenebilir. Bu renk haritaları iki boyutlu görüntülerde beyindeki beyaz cevher yapısını araştırmak ve ana beyaz cevher yolaklarını tanımlamak için çok kullanışlıdır (29).

Beyaz cevher ağını üç boyutlu görüntüler ile değerlendirmek için ise beyaz cevher traktografisi kullanılmaktadır. Traktografi ile ana projeksiyon yolakları (örn, kortikospinal trakt, korona radiata), komisural yolaklar (örn, korpus kallozum, anterior komisur) ve assosiasyon yolaklarının (örn, arkuat fasikül, inferior longitudinal fasikül, uncinat fasikül) anatomik trakt rekonstruksiyonları yapılabilmektedir (44,45). Traktografinin de bazı sınırlılıkları mevcuttur. Eigen vektörlerin ve dolayısıyla yolakların yön tahmini termal gürültüye, fizyolojik dalgalanmalara ve görüntü artefaktlarına duyarlıdır. Ana eigen vektöre dayalı algoritmalar, beyaz cevher yolaklarının kesişme bölgelerini çözememektedir. QBI (q ball imaging), HARDI (high angular diffusion imaging), CHARMED (combined hindered and restricted diffusion) ve DSI (diffusion spectrum imaging) gibi yeni difüzyon görüntüleme yöntemleri bu anlamda daha başarılıdır.

MS plakları konvansiyonel MR görüntüleme ile tanımlanabilse de erken evre lezyonlar ve gizli lezyonların tespiti zor olmaktadır. DTG 'nin erken MS plaklarını tanımlamada rolü olduğu gösterilmiştir. DTG beyaz cevher hastalığını T2A fast spin-echo sekansına kıyasla daha erken ortaya koyabilmekte ve beyaz cevher hastalığının derecesini ölçebilmektedir (46). DTG parametreleri olan FA, MD, AD ve RD nöron yapılarının ve MS olgularında nöron kaybının önemli belirteci olabilmektedir (46).

2.8. MS'TE BOS BULGULARI

2010 McDonald kriterlerinde BOS'un tanıda yeri sadece progresif formda mevcut olsa da, klinik ve MR bulguları tanı için yeterli olmayan olgularda tanıyı desteklemek için kullanılmaktadır. Spesifik tanısal BOS analizi bulunmamaktadır. BOS'taki protein miktarı sıklıkla yükselir, ancak serum proteini normal sınırlarda olduğu sürece 100 mg/dl'yi genellikle aşmaz. Akut ataklar sırasında özellikle beyin sapı ve spinal kord etkilendiğinde, myelin basic protein (MBP) miktarı artmaktadır. Çocuk MS hastalarında BOS'ta hafif pleositoz sık görülmekte olup genellikle 61 hücre/ μ l 'nin altında olur. BOS/serum albumin oranında artış kan-BOS baryerinin bozulduğuna işaret etmektedir (47). MS'te en önemli BOS bulguları oligoklonal IgG bantının pozitifliği ve IgG indeksinin artışıdır. İntratekal IgG sentezi MS için tipik olmayıp diğer inflamatuvar hastalıklarda da görülebilir. IgG indeksi bu şekilde hesaplanmaktadır.

$$\text{IgG İndeksi} = \frac{\text{BOS IgG/Serum IgG}}{\text{BOS albümin/Serum albümin}}$$

IgG indeksi değerinin 0,7'nin üzerinde olması artmış oranı göstermektedir. Oligoklonal bant intratekal IgG sentezinin kalitatif göstergesi olup duyarlılığı ve özgüllüğü IgG indeksinden daha fazladır. BOS ve serumda izoelektrik fokuslama ile oligoklonal bantlar incelenir. Klinik kesin MS olgularının %90'dan fazlasında oligoklonal bant varlığı gösterilir.

2.9. MS'İN TANI KRİTERLERİ

MS tanısı klinik olarak konabilse de santral sinir sisteminin MR görüntülemesi klinik tanıyı desteklemekte ve tamamlamaktadır (19). MR görüntüleme ile klinik değerlendirme ve diğer tanısal yöntemleri entegre etmek için bazı kriterler geliştirilmiştir (21). 1965 yılında Schumacher tanı kriterlerini ortaya koymuştur. Günümüzde tanıda en sık McDonald kriterleri kullanılmaktadır.

2010 McDonald MR kriterlerine göre alanda yayılım:

Aşağıdaki yerleşimlerin en az 2'sinde 1 veya daha fazla T2A'da hiperintens lezyon olması:

- Periventriküler
- Jukstakortikal
- İnfratentorial
- Spinal kord

2010 McDonald MR kriterlerine göre zamanda yayılım:

- Takip MR'da baseline MR'a göre yeni T2 hiperintens ve/veya gadolinyum (Gd) ile kontrastlanan lezyon olması,
- Asemptomatik, Gd ile kontrastlanan ve kontrastlanmayan lezyonların eş zamanlı varlığı.

Tablo 1. 2010 McDonald MR kriterlerine göre primer progresif MS (PP MS) tanısı:

Bir yıllık hastalık progresyonu (Retrospektif ya da prospektif olarak tespit olunmuş) olması	Aşağıdaki Kriterlerden 2'sinin olması
	Beyinde MS için karakteristik alanlardan (periventriküler, jukstakortikal veya infratentorial) en az birinde 1 veya daha fazla T2 hiperintens lezyon olması
	Spinal kordda 2 veya daha fazla T2 hiperintens lezyon olması
	Pozitif BOS bulguları (izoelektrik fokuslama ile oligoklonal bant varlığı ve/veya İgG indeksinde artış)

* Eğer beyin sapı veya spinal kord sendromu var ise semptomatik lezyonlar kriterlerden hariç tutulmaktadır.

* Lezyonların Gadolinyum ile kontrastlanması gerekli değildir.

Tablo 2. MS Tanısı için 2010 McDonald kriterleri:

Klinik prezentasyon	MS tanısı için gerekli ek veri
≥ 2 atak; objektif klinik bulgusu olan ≥ 2 lezyon, veya objektif klinik bulgusu olan 1 lezyon ve tespit edilmiş atak öyküsü	gerek yok
≥ 2 atak; objektif klinik bulgusu olan 1 lezyon	MR’da alanda yayılım kriterleri; veya farklı SSS bölgelerinin etkilendiği sonraki klinik atağı bekle
1 atak; objektif klinik bulgusu olan ≥ 2 lezyon	MR’da zamanda yayılım kriterleri; veya ikinci klinik atağı bekle
1 atak; objektif klinik bulgusu olan 1 lezyon (klinik izole sendrom)	MR’da alanda ve zamanda yayılım kriterleri
MS’i destekleyen sinsi nörolojik progresyon (PPMS)	PPMS kriterleri

*Eğer kriterler ve klinik tam desteklemekte ise tanı: "MS"

*Klinik şüpheli ve kriterler tam karşılanmamakta ise tanı "muhtemel MS"

*Eğer kliniği açıklayan başka bir tanı ortaya çıkıyor ise tanı "MS değil" şeklinde olmaktadır.

2010 McDonald kriterlerinin değişken populasyonlarda performans farklılığı, Nöromyelitis optika spektrum hastalıkları gibi MS ile örtüşen klinik ve görüntüleme bulgularına sahip hastalıkların ayırımı, tipik “klinik izole sendrom”dan farklı şekilde prezente olan hastalarda tanıda zorluklar, yanlış tanı sıklığı ve sonuçları, MS tanısı için BOS ve diğer kullanılabilir paraklinik parametrelerin olması gibi durumlar bu kriterlerin revize edilmesini gerektirmekteydi.

2016 yılında MAGNIMS tarafından MS tanısında 2010 McDonald kriterlerindeki MR bulgularına modifikasyonlar önerilmiştir (48).

Önerilen düzenlemeler:

- Alanda yayılım kriterlerinden olan periventriküler tutulum için 3 veya daha fazla lezyon gerekir (uzman fikir birliği);

- Optik sinir tutulumu SSS'de alanda yayılım kriterlerine eklenmelidir (uzman fikir birliği);
- Alanda yayılım kriterlerinden olan jukstakortikal tutulum yerine daha geniş kavram olan kortikal/jukstakortikal tutulum önerilmektedir (uzman fikir birliği);
- Alanda veya zamanda yayılım açısından semptomatik ve asemptomatik MR lezyonları arasında ayırım yapılması gerekmez (48,49)
- Alanda yayılımı tanımlamak için tüm spinal kordun görüntülenmesi önerilir (özellikle alanda yayılım için beyin MR kriterlerininin karşılanmadığı hastalarda); Spinal kord görüntülenmenin zamanda yayılımın tanımlanmasında sınırlı rolü vardır (48,50);
- Primer progresif multipl skleroz ve relaps-remisyonla giden multipl skleroz tanısı için aynı alanda yayılım kriterleri kullanılmalıdır (uzman fikir birliği); Klinik olarak belirsiz primer progresif multipl skleroz vakaları için BOS bulguları düşünölmelidir (48,51);
- Akut dissemine ensefalomyelite (ADEM) benzemeyen 11 yaş üzeri çocuklarda da erişkinlerdeki zamanda ve alanda yayılım için kullanılan MR kriterleri uygulanmalıdır (48,52,53);
- 11 yaş altı çocuklarda (ADEM'e benzemeyen kliniği olan hastalarda bile) 2010 kriterleri uygulandığında dikkati olmak gerekir (48,54);
- Nöromyelitis optika gibi alternatif nörolojik hastalıklar dışlandıktan sonra MR kriterleri Asya veya Latin Amerikalı MS hastalarına Avrupa ve Kuzey Amerikalı hastalarla eşit derecede uygulanabilir (48,55,56);
- Radyolojik izole sendromlu hastalarda klinik atak olduğunda MR'da zamanda ve alanda yayılım kriterleri uygulanabilir (uzman fikir birliği);

Ek açıklamalar ve özet:

- Zamanda yayılım kriterleri değişmeden kalabilir;
- Kontrastlanmayan “kara delik” lezyonlar zamanda yayılım için alternatif kriter olarak kullanışlı olmayıp, MS’li çocukların özellikle ADEM gibi monofazik demyelinizasyonlu çocuklardan ayrımında daha yararlıdır;
- Atipik görüntüleme bulgularının varlığında, diğer kazanılmış ve kalıtsal beyaz cevher hastalıkları her zaman ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır;
- Yüksek veya çok yüksek manyetik alana sahip cihazlar kullanıldığında MS’in erken teşhisini destekleyen yeterli kanıt bulunmamaktadır.

2017 yılında McDonald kriterlerinde bazı revizyonlar yapıldı (57). T2A görüntülerde veya PD sekansta hiperintens alanın lezyon olarak kabul edilmesi için uzun aksının en az 3 mm olması gerekmektedir (57,58). Periventriküler lezyon, korpus kallozum da dahil olmak üzere lateral ventriküller ile bitişik olan ve arada beyaz cevherin bulunmadığı lezyon olarak tanımlanmaktadır. 2016 yılında MAGNIMS tarafından periventriküler tutulum kriterine spesifiteyi arttırmak için en az 3 lezyon kabul edilmesi önerilse de 2017 McDonald kriterlerinde en az bir lezyon gerekliliği korundu. 2016’da MAGNIMS MR’da MS’in alanda yayılım kriterlerine optik sinir tutulumunun 5’ci lokalizasyon olarak eklenmesini önerdi. 2017 Panel müzakerelerinde, MR görüntülemenin, görsel uyarılmış potansiyellerin ve optik koherens tomografinin optik sinir tutulumunu göstermek ve mevcut veya önceki optik nörit klinik şüphesini desteklemesi hakkında önemli tartışmalar yapıldı. Optik sinir tutulumunun MS’in önemli bir özelliği olarak kabul edilmesine rağmen, panel, kesin bir öyküsü veya kliniği olmayan hastalarda optik sinir lezyonlarını göstermek için tanısal sensitivite ve spesifiteleri ile ilgili veriler yetersiz olduğundan MR, görsel uyarılmış potansiyeller veya optik koherens tomografisini bu aşamada McDonald kriterlerine dahil etmedi.

MS'in McDonald tanısal kriterlerinde 2017 yılında yapılan düzenlemeler:

Tipik klinik olarak izole edilmiş bir sendromu olan, kliniği ile birlikte MR görüntülemeye alanda yayılım kriterlerinin yerine getirildiği ve kliniği açıklayacak başka bir durum bulunmayan hastada, MS için atipik BOS bulgularının yokluğunda BOS spesifik oligoklonal bantlar da var ise MS tanısı konabilir.

Semptomatik ve asemptomatik MR lezyonları alanda ve zamanda yayılımın belirlenmesinde kullanılabilir. Optik nörit ile başvuran hastada MR'daki optik sinir lezyonları bir istisna olmaya devam etmektedir ve yetersiz kanıtlar nedeniyle McDonald kriterlerini yerine getirmede kullanılmamaktadır.

Alanda yayılım kriterlerine jukstakortikal tutulum yerine kortikal/jukstakortikal tutulum dahil edilmiştir.

2017 McDonald kriterlerinde PP MS için tanısal kriterler, semptomatik ve asemptomatik MR lezyonları arasındaki ayrımın kaldırılması ve kortikal lezyonların dahil edilmesi dışında, 2010 McDonald kriterlerinde belirtilenlerle aynı kalmaktadır.

Tanı anında öyküsü sorularak aktif ya da progresif olup olmaması ve kesin olmamakla birlikte hastalığın seyri (relaps-remisyonla giden, primer progresif veya sekonder progresif) belirlenmelidir.

2017 McDonald MR kriterlerine göre Klinik izole sendromlu hastalarda alanda ve zamanda yayılım:

- Alanda yayılım: Periventriküler, kortikal veya jukstakortikal, infratentorial, spinal kord alanlarından 2 veya daha fazlasında 1 veya daha fazla MS için karakteristik T2 hiperintens lezyon olması.
- Zamanda yayılım: Herhangi bir zamanda gadolinyum ile kontrastlanan ve kontrastlanmayan lezyonların eş zamanlı varlığı veya takip MR'da baseline MR'a göre yeni T2 hiperintens veya gadolinyum ile kontrastlanan lezyon olması.

Tablo 3. Başlangıçta atak geçiren hastalarda MS tanısı için 2017 McDonald kriterleri:

Klinik atak sayısı	Objektif klinik bulgusu olan lezyon sayısı	MS tanısı için gerekli ek veri
≥ 2	≥ 2	Gerek yok
≥ 2	1 (Farklı anatomik yerleşimdeki bir lezyonun neden olduğu önceki atağın kesin kanıtı yanı sıra)	Gerek yok
≥ 2	1	Alanda yayılımın farklı SSS bölgesini ilgilendiren ek bir klinik atak ile veya MR ile gösterilmiş olması.
1	≥ 2	Zamanda yayılımın ek bir klinik atak veya MR ile gösterilmiş olması; veya BOS-spesifik oligoklonal bantların gösterilmiş olması
1	1	Alanda yayılımın farklı SSS bölgesini ilgilendiren ek bir klinik atak ile veya MR ile gösterilmiş olması; ve zamanda yayılımın ek bir klinik atak veya MR ile gösterilmiş olması; veya BOS-spesifik oligoklonal bantların gösterilmiş olması

2017 McDonald Kriterleri yerine getirilmişse ve kliniği daha iyi açıklayacak bir durum yoksa, tanı MS'tir. Klinik izole sendrom nedeniyle MS'ten şüpheleniliyorsa, ancak 2017 McDonald kriterleri tam olarak karşılanmıyorsa, tanı "muhtemel MS"tir. Değerlendirme sırasında klinik tabloyu daha iyi açıklayan başka bir tanı ortaya çıkarsa, tanı MS değildir. MR'a engel bir durum olmadıkça MS tanısı düşünülen tüm hastalarda beyin MR elde olunmalıdır. Ayrıca, MS'i destekleyen klinik ve MR bulguları yetersiz ise, veya tipik klinik izole sendromdan farklı şekilde prezente olan hastalarda, atipik bulgular varlığında hastalarda spinal kord MR ve BOS incelemesi düşünülmelidir. Görüntüleme veya diğer testler (örn. BOS) yapılmış

ve negatif ise, MS teşhisi koymadan önce dikkatli olunmalı ve alternatif tanılar göz önünde bulundurulmalıdır. İki atakta objektif klinik bulgulara dayanan klinik tanı en güvenli olanıdır. BOS'a özgü oligoklonal bantların varlığı zamanda yayılımı göstermez, ancak zamanda yayılımın gösterilmesi şartının yerine geçebilir (57).

Tablo 4. Primer progresif MS (PP MS) tanısı için 2017 McDonald kriterleri:

Klinik relapstan bağımsız olarak retrospektif ya da prospektif olarak tespit edilen 1 yıllık progresif güçsüzlük	Ek olarak aşağıdaki kriterlerden ikisi
	MS için karakteristik olan beyin bölgelerinden (periventriküler, kortikal veya juskortikal, infratentorial) 1 veya daha fazlasında 1 veya daha fazla T2 hiperintens lezyon
	Spinal kordda 2 veya daha fazla T2 hiperintens lezyon
	BOS spesifik oligoklonal bant varlığı

2.10. MS'İN AYIRICI TANISI

MS kliniği ile benzer bulgularla prezente olan bazı hastalıklarda da MR'da T2 hiperintensiteleri görülebilmektedir.

İnsidental veya mikroanjiopati ile ilişkili hiperintensiteler: Beyin MR'da en sık insidental bulgu küçük damar hastalığına bağlı beyaz cevherde görülen T2 hiperintensiteleridir. Yaş ve serebrovasküler risk faktörleri ile birlikte artış göstermektedir. Görüntülemeye “periventriküler bant ve şapka” tarzında tutulumdan demans ile ilişkili difüz infarkta kadar değişken spektrumda karşımıza çıkabilir.

Nöromyelitis optika (NMO): Ağrılıkla spinal kordu ve optik sinirleri tutan ve MS'in subtipi olarak da tanımlanan bu hastalıkta kord tutulumu 3 veya daha fazla vertebral segmentte T2 hiperintensitesi şeklinde olup ince ependimal kontrastlanma da eşlik edebilir. MS lezyonları ise genellikle 1,5 vertebral segmentten fazla uzanım

göstermez ve kordun yarısından azını etkiler. NMO'da başlangıçta beyin MR'da bulgu olmaz veya MS'in alanda yayılım kriterlerini karşılamayan nonspesifik beyaz cevher hiperintensiteleri görülür. Geç dönemde ise 3. ventrikül etrafındaki periependimal beyaz cevher, hipotalamus, periaquaduktal gri cevher ve beyin sapının 4. ventriküle komşu dorsal kenarı gibi yüksek aquaporin-4 antikoru (AQP4) ekspresyonu gösteren bölgelerde tutulum izlenebilmektedir. Özellikle dorsal medulla oblongatada longitudinal hiperintensite NMO için spesifik olarak tanımlanmıştır (59,60). MS'in aksine NMO'da kallozoseptal tutulumdan ziyade ependimal yüzeylerde T2 hiperintensitesi görülmektedir. Optik kiazmaya uzanan bilateral optik nörit varlığı da NMO'yu desteklemektedir.

Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM): sıklıkla viral infeksiyon ya da aşı sonrasında tetiklenen akut inflamatuvar demyelinizan hastalıktır. Klasik ADEM genellikle çocuk ve genç erişkinleri monofazik atak şeklinde etkilemekte ve 1 ay içinde tamamen iyileşmektedir. ADEM lezyonlarını MS'ten ayırmak zor olmakla birlikte ADEM'de MS için tipik olmayan derin beyaz cevherde, kortikal ve derin gri cevherde simetrik ve konfluent T2 hiperintens lezyonlar görülebilmekte ve periventriküler beyaz cevher kısmen korunmaktadır. MS'in aksine ADEM nadiren korpus kallozumu tutar (59,61). ADEM'de spinal kord lezyonları uzun segmenti etkilemekte olup daha yaygındır ve sıklıkla torasik kord yerleşimlidir. ADEM lezyonları da MS plakları gibi kontrastlanabilmekte, kontrastlanan ve kontrastlanmayan lezyonlar aynı anda görülebilmektedir. Takip görüntüleme de (en az 6 ay sonra) MS'ten ayırıcı faydalı olup ADEM lezyonları takip görüntülerde kısmen ya da tamamen gerileme gösterir (59).

Susac sendromu (SS): retinokokleoserebral vaskulopati olarak da bilinen bu nadir hastalık en çok 18-40 yaş arası kadınları etkilemekte olup ensefalopati, sensorinöral işitme kaybı ve retinal arteriolar dal oklüzyonu ile karakterize klinik triada sahiptir. Susac sendromunda periventriküler T2 hiperintensitelerinin yanısıra korpus kallozumun santral kesiminde T2'de nodüler hiperintensite şeklinde tutulum görülmekte olup bu tutulum "kartopu lezyonlar" olarak da isimlendirilmektedir (59,62). MS'in aksine SS'da korpus kallozumun periferi korunur. Akut ve subakut

fazda T1A postkontrast imajlarda perilezyonel ve leptomeningeal kontrastlanma da görülebilir.

Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL): CADASIL erişkin başlangıçlı ve erken vasküler demansa götürebilen, rekürren transient iskemik atak ve multipl infarktlarla karakterize mikroanjiopatik hastalıktır. Beyinde subinsular beyaz cevher, eksternal kapsül, frontal ve anterior temporal loblarda simetrik T2 hiperintensiteleri şeklinde tutulum görülmektedir. MS'in aksine korpus kallozum ve infratentorial bölgeler genellikle korunmaktadır (59,63). Laküner infarktlar, gri-beyaz cevher bileşkesinde ve bazal ganglionlarda kistik boşluklar CADASIL'de sık görülür. Hastalığın ilerleyen döneminde mikrokanamalar da izlenebilir. Bu bulgu da MS'te nadirdir.

Lyme hastalığı: kene ile yayılan ve etkeni Borrelia olan sistemik inflamatuvar hastalıktır. Hedef benzeri döküntü ve grip benzeri semptomlarla prezente olmaktadır. Nörolojik tutulum triadı menenjit, kranial sinir tutulumu (özellikle bilateral fasial sinir felci) ve radikulonöritten oluşmaktadır. Sinir köklerinde, meninkslerde, torasik kord ve konus medullarisin pial yüzeylerinde kontrastlanma görülebilir. MS'in aksine Lyme hastalığında myelit nadirdir. Serebral beyaz cevherde görülen T2 hiperintensiteleri frontal lob ağırlıklıdır (59,64).

Nörosarkoidoz: Sarkoidoz histolojisinde nonkazeifiye granulomun yer aldığı idiopatik inflamatuvar hastalıktır. İzole nörosarkoidoz nadirdir. En sık görülen beyin MR bulguları leptomeningeal kalınlaşma ile birlikte difüz ya da nodüler kontrastlanmadır. Parankimal tutulumu periventriküler T2 hiperintensiteleri ve kontrastlanan kitle şeklinde olmaktadır. Parankimal lezyonların küçük bir kısmı yüksek sellülariteye bağlı T2'de düşük sinyalde görülebilir ve MS'ten ayırırda yardımcı olabilir. MS'e kıyasla intrameduller spinal kord sinyal anormalliği nadirdir (59,65).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. OLGU SEÇİMİ

Prospektif olarak ele alınan bu tez çalışmasına Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan 25 Eylül 2018 tarih ve 215 no ile alınan karar sonrası başlandı.

Çalışmaya Aralık 2018 ile Temmuz 2019 tarihleri arasında Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesinde MS tanısı ile takipte olan veya klinik ve radyolojik bulguları ile ilk kez MS tanısı alan hastalar dahil edildi. Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalarda 2017 McDonald kriterlerine göre MS'in alanda yayılım kriterleri karşılanmaktaydı. Hastalar tetkik ve çalışma konusunda bilgilendirildikten sonra yazılı ve sözlü olarak onamları alındı.

MS hastalarından kontrast madde alerji hikayesi olan ve böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalara kontrast madde veremediğimizden çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar cihaza alınmadan önce MR güvenliği kurallarına dikkat edildi. Vücudunda MR ile uyumsuz olan metalik cisimler veya kalp pili gibi tıbbi cihaz bulunan hastalar çekime alınmadı.

Çalışmaya 19-63 yaş arasında (ortalama: 38,7), 20'si (%66,7) kadın ve 10'u (%33,3) erkek olmak üzere toplam 30 hasta dahil edildi.

3.2. ÇEKİM PROTOKOLÜ

İnceleme supin pozisyonda nörovasküler koil kullanılarak, 3.0 T MR cihazında (Achieva; Philips Medical Systems, Best, Hollanda) yapıldı. İncelemeye alınan hastalara antekübital venden damar yolu açıldı. Hastalardan bölümümüzün rutin MS MR protokolü ve DTG elde olundu. Rutin MS MR protokolünde Turbo Spin Eko (TSE) T1 ve T2 ağırlıklı aksial, 3D FLAIR ve Double Inversion Recovery (DIR) sekansları yer almaktadır. Rutin sekanslar ve DTG çekildikten sonra

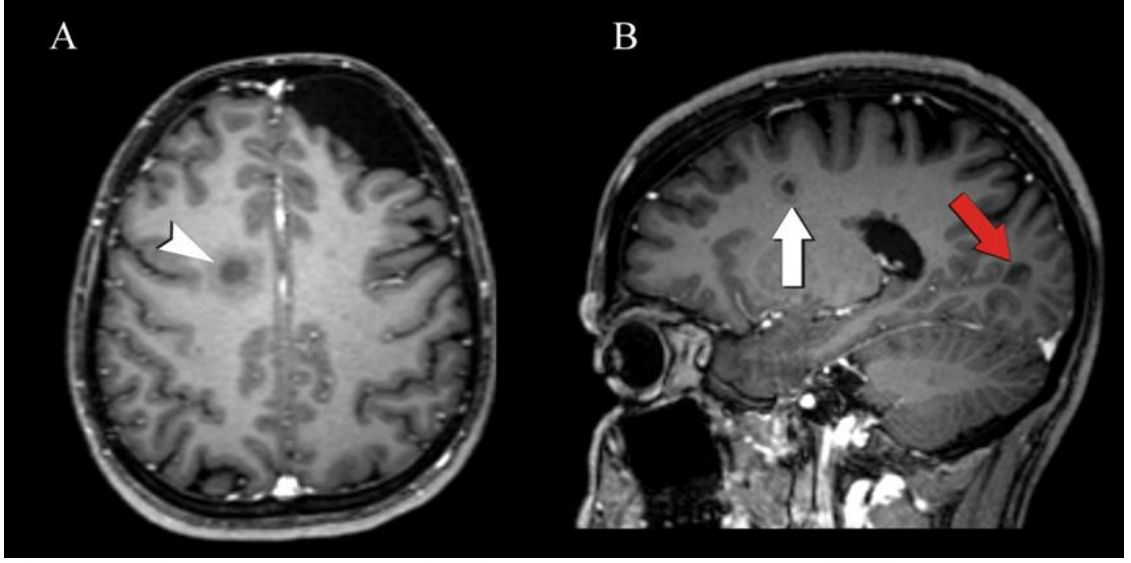
gadolinium içeren kontrast madde intravenöz (IV) olarak, 0.1 mmol/kg dozda verildi ve kontrastlı 3D T1 görüntüler elde olundu.

Rutin MS protokolünde kullanılan parametreler; TSE T2 sekansta TR: 3000 ms, TE: 80 ms, flip angle: 90°, FOV: 230x183x158 mm, rekonstruksiyon matrisi 296x186; TSE T1 sekansta TR: 2000 ms, TE: 20 ms, FOV 230x183x147 mm, rekonstruksiyon matrisi 296x152, 3D FLAIR sekansta TR:4800 ms, TE: 328 ms, FOV: 250x250x192 mm, rekonstruksiyon matrisi: 224x225; DIR sekansta TR: 16000 ms, TE: 25 ms, FOV: 240x188x125 mm, rekonstrüksiyon matrisi: 240x129 idi.

DTG, hızlı görüntüleme özelliği bulunan EPI sekansı kullanılarak elde olundu. Görüntü parametreleri; TR: 8861 ms, TE: 79 ms, flip angle: 90°, FOV: 224x224x140 mm, rekonstruksiyon matrisi: 128x128, kesit kalınlığı: 2 mm, kesit aralığı: 0 mm idi. Tensör görüntüler elde edilmesi için 15 yön kullanıldı. En yüksek b değeri 800 mm²/sn idi.

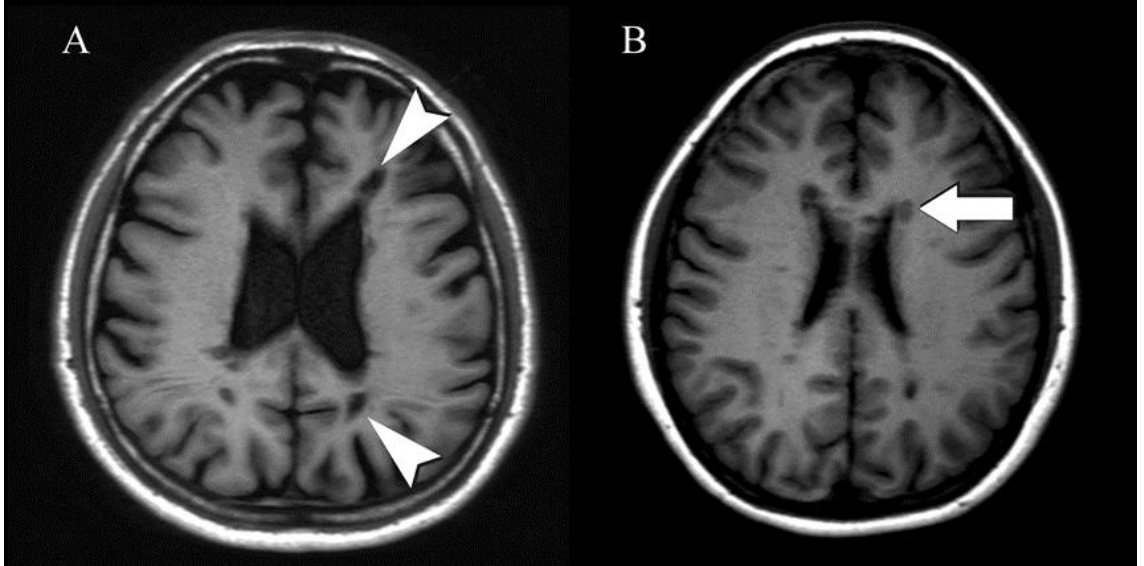
3.3. GÖRÜNTÜ ANALİZİ

MR görüntüleri Extended MR Workspace 2.6.3.2 HF3 iş istasyonunda işlenerek incelendi. Olgularda plaklardan, periplak alanlardan ve bazı plakların karşısındaki normal görünen beyaz cevher (PKNGBC) alanlarından FA ve ADC ölçümleri yapıldı. 5 mm'den küçük plaklar çalışmaya dahil edilmedi. Plagın hemen bitişiğindeki T2-FLAIR'de normal sinyalli beyaz cevher alanı periplak alan olarak kabul edildi. Plaklar kontrast madde tutulumu özelliğine göre aktif ve kronik olarak kategorize edilmiş olup kontrast tutan plaklar aktif plak, kontrast tutmayan plaklar kronik plak olarak değerlendirildi (Şekil 4). T1 özelliğine göre ise gri cevhere göre daha düşük intensitede olanlar hipointens, gri cevher ile benzer intensitede olanlar izointens plak olarak değerlendirildi (Şekil 5). T2 veya FLAIR sekansında plakların yeri tespit edilip ROI (region of interest) ile ölçümler gerçekleştirildi. MS olgularında yaptığımız ölçümler Şekil 6'da gösterilmiştir. Plagın karşısında değerlendirilecek olan alan normal değil ise bu alandan ölçüm yapılmadı.



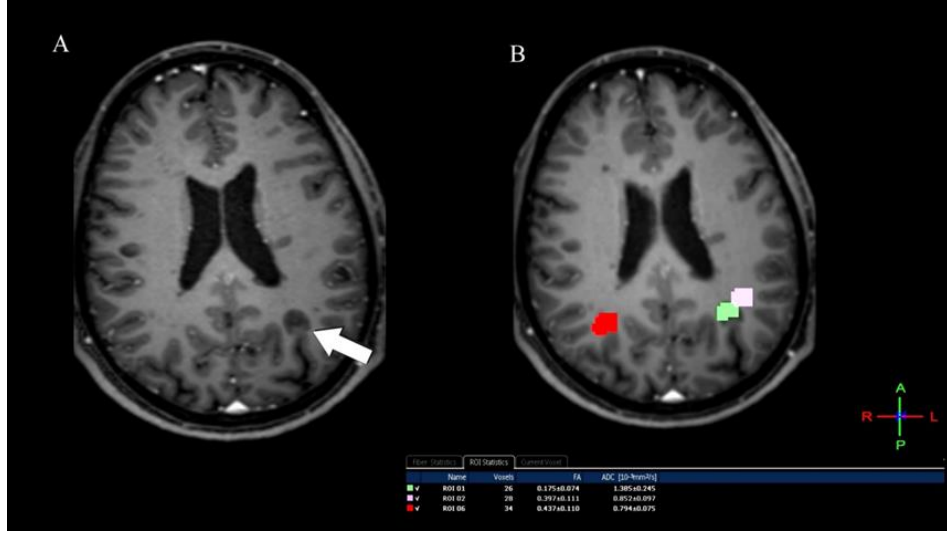
Şekil 4. Kontrast sonrası elde olunan T1A görüntülerde aktif ve kronik plaklar

(A) Aksial planda sağ sentrum semiovale düzeyinde hafif periferik kontrastlanma gösteren aktif MS plağı ile uyumlu lezyon (okbaşı) izlenmektedir. Hastanın sol frontal lob anterior komşuluğunda araknoid kisti de mevcuttur. (B) Başka bir hastada sagittal planda sol frontal derin beyaz cevherde halkasal kontrastlanan aktif MS plağı ile uyumlu lezyon (beyaz ok) görülmektedir. Aynı kesitte sol oksipital beyaz cevherde belirgin kontrastlanma göstermeyen kronik plak (kırmızı ok) da izlenmektedir.



Şekil 5. Aksial T1A görüntülerde hipointens ve izointens plaklar

(A) Sol lateral ventrikül komşuluğunda gri cevhere kıyasla hipointens sinyalde MS plakları (okbaşları) izlenmektedir. (B) Sol lateral ventrikül anterior hornu komşuluğunda periventriküler beyaz cevherde gri cevher ile izointens sinyalde MS plağı (beyaz ok) görülmektedir.



Şekil 6. Kronik plaktan, periplak alanından ve PKNGBC alanından DTG ile elde olunan FA ve ADC ölçümleri.

(A) IV kontrast madde enjeksiyonu sonrasında elde olunan aksial T1A görüntü; sol parietal lobda jukstakortikal yerleşimli, belirgin kontrastlanma göstermeyen kronik MS plağı ile uyumlu lezyon mevcuttur. (B) Kontrastlı T1A görüntü üzerinde ROI çizimi ile elde olunan FA ve ADC ölçümleri gösterilmektedir. Yeşil ROI ile plaktan, pembe ROI ile periplak alanından, kırmızı ROI ile PKNGBC alanından ölçüm yapıldı. En düşük FA değeri plak alanında, en yüksek FA değeri PKNGBC alanında, en düşük ADC değeri PKNGBC’de, en yüksek ADC değeri plakta saptandı.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesi için IBM SPSS Statistics Version 23 programı kullanıldı. Verilerin tanımlanmasında ortalama, \pm standart sapma değerleri kullanıldı. Öncelikle tanımlayıcı istatistikler elde edildi. Plak FA- Periplak FA, Plak ADC- Periplak ADC, Plak FA- PKNGBC FA, Plak ADC- PKNGBC ADC, Periplak FA- PKNGBC FA, Periplak ADC- PKNGBC ADC verilerinin ikili ilişkileri ayrı ayrı Ki-kare testi ile değerlendirildi. Ayrıca bu parametreler arasındaki korelasyonu değerlendirmek için Pearson Korelasyon testi kullanıldı. Plaklar intensite özelliği ve yerleşim yerlerine göre alt gruplara ayrılarak gruplar arasında yine Ki-kare testi ile ortalama plak FA ve plak ADC verileri karşılaştırıldı.

4. BULGULAR

Toplam 30 olguda 55 farklı plaktan FA ve ADC ölçümleri yapıldı. Plakların 34 tanesi (%61,8) kadın hastalardan, 21 tanesi (%38,2) erkek hastalardan seçildi. 55 plağın 40 tanesi (%72,7) supratentorial beyaz cevher alanlarında, 15 tanesi (%27,3) infratentorial bölgede (serebellum ve beyin sapı) yerleşim göstermekteydi. Plaklardan 9 tanesini (%16,4) aktif, 46 tanesini (%83,6) kronik plaklar oluşturmaktaydı. T1A görüntülerde 26 plak (%47,3) hipointens, 29 plak (%52,7) izointens olarak değerlendirildi. Ayrıca 55 plağa komşu 55 periplak alanından ve 34 PKNGBC alanlarından FA ve ADC ölçümleri yapıldı.

Plaklardan yapılan ölçümlerde ortalama FA değeri $0,323\pm 0,107$, ortalama ADC değeri $1,120\pm 0,243$, periplak alanlardan yapılan ölçümlerde ortalama FA değeri $0,432\pm 0,112$, ortalama ADC değeri $0,867\pm 0,139$, PKNGBC alanlarından yapılan ölçümlerde ise ortalama FA değeri $0,436\pm 0,065$, ortalama ADC değeri $0,801\pm 0,045$ olarak hesaplandı.

Tablo 5. MS hastalarında farklı lokalizasyonlardan elde olunan ortalama FA ve ADC değerleri:

	Plak	Periplak	PKNGBC
Ortalama FA değeri	$0,323\pm 0,107$	$0,432\pm 0,112$	$0,436\pm 0,065$
Ortalama ADC değeri	$1,120\pm 0,243$	$0,867\pm 0,139$	$0,801\pm 0,045$

Çalışmamızda öncelikle plak, periplak ve PKNGBC alanlarından elde olunan FA ve ADC değerleri karşılaştırıldı. En düşük FA değeri plaklarda, en yüksek FA değeri PKNGBC’de, en düşük ADC değeri PKNGBC’de, en yüksek ADC değeri ise plaklarda tespit edildi. Plak ve periplak FA değerleri ($p<0,001$), plak ve periplak ADC değerleri ($p<0,001$), plak ve PKNGBC FA değerleri ($p<0,001$), plak ve PKNGBC ADC değerleri ($p<0,001$), periplak ve PKNGBC FA değerleri ($p=0,024$), periplak ve PKNGBC ADC değerleri ($p=0,005$) arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı.

Yapılan Pearson korelasyon testinde en güçlü ilişki plak FA ile periplak FA ($r=0,816$) ve plak ADC ile periplak ADC ($r=0,737$) arasında bulundu. Plak, periplak ve PKNGBC alanlarından elde olunan FA ve ADC ölçümlerin istatistiksel olarak karşılaştırılmaları ve Pearson korelasyon katsayıları Tablo 6’da özetlenmiştir.

Tablo 6. Farklı lokalizasyonlardan elde olunan FA ve ADC değerlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması ve Pearson korelasyon katsayıları:

	Anlamlı farklılık ölçütü (p değeri)	Pearson korelasyon katsayısı (r değeri)
Plak FA- Periplak FA	<0,001	0,816
Plak ADC- Periplak ADC	<0,001	0,737
Plak FA- PKNGBC FA	<0,001	0,379
Plak ADC- PKNGBC ADC	<0,001	0,359
Periplak FA- PKNGBC FA	0,024	0,363
Periplak ADC-PKNGBC ADC	0,005	0,268

Çalışmamızda aktivite durumlarına göre plakların FA ve ADC değerleri karşılaştırıldı. Kronik plakların ortalama FA değeri $0,334\pm 0,105$, ortalama ADC değeri $1,110\pm 0,218$, aktif plakların ortalama FA değeri $0,269\pm 0,103$, ortalama ADC değeri $1,171\pm 0,359$ olarak ölçüldü. Aktif plakların ortalama FA değeri kronik plaklara kıyasla daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,092$). Kronik ve aktif plakların ADC ($p=0,492$) değerlerinin karşılaştırılmasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Aynı zamanda T1A görüntülerdeki intensitelerine göre plakların FA ve ADC değerleri de karşılaştırıldı. İzointens plakların ortalama FA değeri $0,371\pm 0,101$, ortalama ADC değeri $1,079\pm 0,243$, hipointens plakların ortalama FA değeri $0,271\pm 0,089$, ortalama ADC değeri $1,165\pm 0,239$ olarak hesaplandı. Hipointens plakların ortalama FA değerinin izointens plaklara kıyasla daha düşük olduğu görülmüş olup izointens ve hipointens plakların FA değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak da anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,001$). Hipointens plakların ADC değeri ise izointens plaklara göre daha yüksek olmakla birlikte izointens ve

hipointens plakların ADC değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,193$).

Tablo 7. Aktivite ve T1A görüntülerdeki intensite özelliklerine göre plakların ortalama FA ve ADC değerleri ile bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması:

	Ortalama FA değeri	p değeri	Ortalama ADC değeri	p değeri
Aktif plak	0,269±0,103	0,092	1,171±0,359	0,492
Kronik plak	0,334±0,105		1,110±0,218	
T1 izointens plak	0,371±0,101	<0,001	1,079±0,243	0,193
T1 hipointens plak	0,271±0,089		1,165±0,239	

Son olarak çalışmamızda plaklar yerleşim yerlerine göre supratentorial ve infratentorial şeklinde gruplara ayrılarak elde olunan FA ve ADC değerleri karşılaştırıldı. Supratentorial 40 plaktan elde olunan ölçümlerde ortalama FA değeri 0,282±0,086, ortalama ADC değeri 1,170±0,184, infratentorial 15 plaktan elde olunan ölçümlerde ortalama FA değeri 0,435±0,729, ortalama ADC değeri 0,984±0,326 olarak hesaplandı. Supratentorial plaklara kıyasla infratentorial plakların ortalama FA değerinin daha yüksek, ortalama ADC değerinin daha düşük olduğu görüldü. İstatistiksel olarak da supratentorial ve infratentorial plakların FA ($p<0,001$) ve ADC ($p=0,010$) değerleri arasındaki farkların anlamlı olduğu ortaya konuldu.

Tablo 8. Yerleşim yerlerine göre plakların ortalama FA ve ADC değerleri ile bu değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması:

	Ortalama FA değeri	p değeri	Ortalama ADC değeri	p değeri
Supratentorial plaklar	0,282±0,086	<0,001	1,170±0,184	0,010
İnfratentorial plaklar	0,435±0,729		0,984±0,326	

5. TARTIŞMA

Multipl skleroz SSS'nin en yaygın kronik demyelinizan hastalıklarından birisidir. MR görüntüleme MS'in tanısında, takibi ve tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde önemli modalitedir. Konvansiyonel MR görüntüleri, özellikle T2 ve FLAIR sekansları beyaz cevher lezyonlarını ortaya koyabilmekte olup normal görünümlü beyaz ve gri cevher hasarını göstermede ise duyarlılığı düşüktür. İleri görüntüleme tekniği olan DTG ise beynin mikroyapısı ile ilgili daha detaylı bilgi sağlamakta olup aynı zamanda doku hasarı ile korelasyon gösteren FA ve ADC gibi ölçümler yapmaya da olanak tanır (66). Son yıllarda yapılan birkaç çalışma MS hastalarında DTG'nin NGBC mikroyapısı ile ilgili değişikliklerde etkinliğini göstermiştir (67). Su molekülünün biyolojik dokulardaki mikroskobik rastgele hareketi, difüzyon ağırlıklı görüntülemenin modern resminin temelini oluşturur (23). MS'teki patolojik değişiklikler su moleküllerinin direncini azaltarak plaklarda ADC, AD ve RD değerlerinde artışa ve FA değerlerinde düşüğe neden olmaktadır (68).

Bu tez çalışmasında MS hastalarında DTG ile plaklardan, plakların hemen komşuluğundaki periplak alanlardan ve PKNGBC alanlarından FA ve ADC ölçümleri yaptık. Plak FA değerlerinin periplak FA değerlerinden, periplak FA değerlerinin PKNGBC FA değerlerinden daha düşük olduğunu gözlemledik. Plak ADC değerlerinin periplak ADC değerlerinden, periplak ADC değerlerinin PKNGBC ADC değerlerinden daha yüksek olduğunu tespit ettik. Plak FA ile periplak FA ve plak ADC ile periplak ADC arasında yüksek korelasyon ilişkisi bulundu.

Multipl sklerozda beyaz cevher plaklarında FA değerlerinde düşüklük olması daha önceden birçok çalışmada tespit edilmiştir (69,70). FA değerindeki azalma lezyon bölgesi yanısıra normal görünümlü beyaz cevher alanlarında da görülebilmektedir (71). Demyelinizan lezyonun hemen komşuluğundaki periplak alanında FA değerinde düşüklük olması lezyonun konvansiyonel sekansta görüldüğünden daha büyük bir alanı ilgilendirdiğine işaret etmektedir. Plak

komşuluğundaki beyaz cevherde de demyelinizasyon ve akson transeksiyonu tespit eden histolojik çalışmalar DTG'deki normal görünen beyaz cevher değişikliklerinin Wallerian dejenerasyonuna bağlı olabileceğini desteklemektedir (72).

Andrade ve ark. yaptığı 40 hastalık çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde MS plaklarından yapılan ölçümlerde periplak ve PKNGBC'e kıyasla FA değerinde anlamlı düşüklük olduğunu tespit etmiştir. Bu çalışmada periplak düzeyindeki FA değerinin kontralateral beyaz cevhere göre daha düşük olduğu da gösterilmiştir. Aynı çalışmada PKNGBC FA değerleri ile kontrol grubunun normal beyaz cevherinin FA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (67). Bizim çalışmamıza ise kontrol grubu dahil edilmemiştir.

Guo ve ark.nın yaptığı çalışmada da bizim çalışmamıza benzer sonuçlar ortaya konulmuştur. Bu çalışmada plak FA değerleri periplak, periplak FA değerleri de NGBC FA değerlerinden daha düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada plak ADC değerleri periplak ADC değerlerinden, periplak ADC değerleri de NGBC ADC değerlerinden daha yüksek olarak saptanmış olup tariflenen tüm bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (73).

Multipl skleroz öncelikle myelin kaybıyla karakterize olmakla birlikte, histolojik değerlendirmeler nöron kaybı yanısıra aksonal lezyonların da hastalığın patogenezinde katkıda bulunabileceğini öne sürmüştür (74). Postmortem çalışmalar MS'te NGBC alanlarında önemli düzeyde aksonal kayıp olduğunu göstermiş olup bu özelliğin hastaların kliniğine etkisinin olduğunu savunmuştur. MS hastalarında görülen lezyonlardan perivasküler inflamasyon, astrosit proliferasyonu, myelin kaybı ve aksonal yıkımı içeren kompleks bir süreç sorumludur. Özellikle myelin kaybı ve aksonal liflerdeki kesintiler, su moleküllerinin traktlar boyunca daha fazla hareketliliğine neden olmakta ve bu durum sadece plaklarda değil, aynı zamanda NGBC'de de FA değerlerinde azalma ile sonuçlanmaktadır (67).

Histopatolojik çalışmalar MS hastalarında kortekste de fokal ve difüz patolojik değişikliklerin olduğunu göstermiştir (75). Kortikal MS plaklarında normal görünümlü gri cevhere kıyasla FA değerinde artış görülebilir (75). RRMS hastalarında normal görünümlü gri cevherde FA ve ADC değerlerinde anormallik

olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (76,77). ADC değerleri genellikle artış göstermekte olup, FA değerinde artış (76) ya da azalma (77) saptanabilir. Bu farklılık görüntüleme sırasında gri cevherdeki inflamasyonun farklı aşamalarda olması ile açıklanabilir.

MR'da plaklarda görülen kontrastlanma KBB'nin bozulması sonucu kontrast maddenin parankime ekstravazasyonuna bağlı oluşmakta olup lezyon aktivitesinin bir ölçütü olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda aktif plakların ortalama FA değerlerinin kronik plaklara kıyasla daha düşük olmakla birlikte aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi. Aktif ve kronik plakların ADC değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Kontrastlanan lezyonların FA değerlerinin kontrastlanmayan lezyonlara kıyasla daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar mevcut olmakla birlikte (69,78) kontrastlanan ve kontrastlanmayan lezyonların ADC değerleri değişkendir (79–81). Bu, ödem gibi inflamatuvar etkilerin ADC üzerinde FA'ya göre daha değişken bir etkiye sahip olduğunu ve KBB yıkımının da geçici olarak aktif olan bu dönemde değişebileceğini gösterebilir (23).

Fox ve ark. yeni kontrastlanan MS lezyonlarında FA değerlerinde ilk baştaki düşüklük sonrasında özellikle ilk iki ayda daha belirgin bir artış olduğunu gözlemlemişler. Bu artışın esasen remyelinizasyonu gösterebilecek bir özellik olan radial difüzyivitedeki değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmüştür (82). MS plakları halkasal veya nodüler tarzda kontrastlanma gösterebilir. Halkasal kontrastlanan lezyonların FA değerlerinde homojen kontrastlanan lezyonlara kıyasla anlamlı düşüklük olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (81). Bizim çalışmamızda kontrastlanma gösteren plak sayısı kısıtlı olduğundan kontrastlanma tiplerine göre karşılaştırma yapılamamıştır.

T2A görüntüler ve FLAIR sekansı MS lezyonlarını saptamada önemli role sahiptir. T1A görüntüler ise özellikle KBB'nin yıkımına ve önemli doku hasarına işaret eden aktif ve hipointens lezyonlar ile ilgili ek bilgi sağlamaktadır (83). Çalışmamızda T1A görüntülerde plaklar gri cevhere göre hipointens ve izointens olarak kategorize edildi. Hipointens lezyonların FA değerlerinin izointens plaklara kıyasla daha düşük olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.

Hipointens plakların ADC değerleri ise izointens plaklara kıyasla daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Daha önceki çalışmalarda suyun difüzyonunun en hareketli olduğu ve en az kısıtlandığı hipointens lezyonların ADC'sinin kontrastlanan lezyonlar ve izointens lezyonlarla karşılaştırmada daha yüksek olduğu gösterilmiştir (79,80).

Li L ve ark. 25 olgu ile yaptığı çalışmada DTG ve Perfüzyon MR ile T1 hipointens plakların FA ve CBV değerlerinin T1 izointens plaklara göre daha düşük olduğu ortaya konulmuştur. Aynı çalışmada T1 hipointens plaklar ile kontrast tutulumu gösteren aktif plakların ve T1 izointens plaklar ile kontrol grubunun normal beyaz cevherinin FA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (84).

T1 izointens lezyonlar patolojiden etkilenen, ancak ciddi hasarlanmayan, demyelinizasyon ve remyelinizasyon gibi devam eden hasarlanma ve kendini onarım sürecinde olan dokuları temsil etmektedir (82). T1 hipointens plakların ise geri dönüşümsüz doku hasarına işaret eden önemli hemodinamik ve yapısal bozukluklara karşılık geldiği düşünülebilir.

Son olarak çalışmamızda supratentorial plaklara kıyasla infratentorial plakların ortalama FA değerinin daha yüksek, ortalama ADC değerinin ise daha düşük olduğu ve bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu ortaya konuldu.

Temel ve ark.'nın yaptığı 30 hastalık çalışmada periventriküler bölgedeki plak, periplak ve NGBC alanlarında kontrol grubu ile karşılaştırmada FA değerlerinde düşüklük, ADC değerlerinde yükseklik görülmüştür. Bu çalışmada infratentorial bölgedeki ölçümlerde farklılıklar bulunmuştur. Kontrol grubu ile kıyaslamada serebellar plak, periplak ve NGBC FA değerleri daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Serebellar plak ADC değeri de kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bu paradoksal bulguların az sayıdaki bölgenin incelenmesine, kontrol grubundaki ROI'lerin hasta grubuyla tam olarak simetrik olmamasına ve serebellumdaki beyaz cevher liflerinin homojen olmayan dağılımına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmada serebellar pedinkül plaklarında supratentorial periventriküler plaklar ile benzer şekilde kontrol grubuna göre daha düşük FA ve

daha yüksek ADC değeri tespit edilmiştir. Beyin sapı plaklarında ise kontrol grubu ile karşılaştırmada FA ve ADC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (85).

Bizim çalışmamızda incelenen infratentorial plak sayısı az olduğundan alt gruplara ayrılmamış ve supratentorial plaklarla karşılaştırma yapılmıştır. Supratentorial ve infratentorial plaklar arasında belirgin mikroyapısal farklılık olmadığı bilinmektedir. Bizim DTG ölçümlerinde ise yukarıda belirtildiği gibi infratentorial plakların ortalama FA değerinin daha yüksek, ortalama ADC değerinin ise daha düşük olduğu saptandı. Bu farklılıklar aksonal liflerdeki oryantasyon farklılığından ve demyelinizasyonun derecesindeki farklılıklardan kaynaklanabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları da vardır. Aktif plak sayısı az olup incelenen toplam 55 plağın sadece 9'unu aktif plaklar oluşturmaktaydı. Çalışmamıza kontrol grubu dahil edilmemiş olup özellikle PKNGBC alanlarından elde olunan ölçümlerin kontrol grubunun normal beyaz cevheri ile karşılaştırılması yapılamamıştır. DTG ile elde olunan güncel çalışmalarda AD ve RD haritalarının da elde olunarak istatistiksel analizler yapılabildiğini görmekteyiz. Ancak bizim çalışma istasyonunda DTG ile sadece FA ve ADC değerleri ölçülebilmştir. Yine çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların ölçümlerinin klinik bulguları ile korele edilmemesi çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı olarak gösterilebilir.

6. SONUÇ

Multipl skleroz SSS'nin en yaygın demyelinizan hastalıklarından birisi olup özellikle son yıllarda DTG gibi ileri MR görüntüleme yöntemleri ile çalışmalar yapılmaktadır. Çalışmamızda MS hastalarında plak ve periplak alanlarında PKNGBC'e kıyasla anormal bulgular saptandı. Anizotropinin derecesini gösteren FA değeri plaklarda en düşük iken artan sırayla periplak alanında ve PKNGBC'de izlendi. ADC değeri ise plaklarda en yüksek iken periplak alanda daha düşük, PKNGBC'de ise en düşük olarak saptandı. Bu bulgular demyelinizasyonun plak komşuluğundaki beyaz cevhere de uzandığını göstermektedir. Sonuç olarak DTG'nin MS plaklarının tanımlanması ve sınırlarının belirlenmesinde konvansiyonel MR sekanslarına kıyasla daha duyarlı olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda aktif plakların ortalama FA değeri kronik plaklara kıyasla daha düşük bulunmakla birlikte bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir. Aktif plak sayısının az olması bu sonucu etkileyebilecek sınırlılığımız olarak kabul edilebilir. Aktif ve kronik plakların ADC değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bu noktada aktif ve kronik plak ayırımında DTG ile yapılan kantitatif ölçümlerin kontrastlanma özelliği kadar etkin olmadığını düşünmekteyiz. T1A görüntülerde gri cevhere göre hipointens plakların ortalama FA değerinin izointens plaklara kıyasla daha düşük olduğu saptandı. Hipointens plakların ADC değeri ise izointens plaklara göre daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. Bu bulgulara dayanarak FA değerinin demyelinizasyon ve doku hasarının derecesi ile ilgili önemli sonuçlar verdiğini düşünebiliriz.

Çalışmamızda supratentorial plaklara kıyasla infratentorial plakların ortalama FA değerinin daha yüksek, ortalama ADC değerinin daha düşük olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Bu konuda özellikle beyin sapı, serebellar beyaz cevher ve serebellar pedinküldeki plakların ayrı ayrı ele alınarak daha fazla sayıda hasta ile çalışmalar yapılmasına ve bulguların histopatolojik çalışmalarla korele edilmesine ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Sah SK, Shah SK, Silin Du PY, Shi X, Li Y. Multiple Sclerosis: Conventional and Advanced MRI Techniques. 2016;
2. Efendi H. Multipl Skleroz tanı ve tedavi kılavuzu. Galenos Yayınevi, İstanbul. 2018;
3. Pagani E, Bammer R, Horsfield MA, Rovaris M, Gass A, Ciccarelli O, et al. Diffusion MR imaging in multiple sclerosis: technical aspects and challenges. *Am J Neuroradiol.* 2007;28 (3):411–20.
4. Osborn AG, Gary LH, Karen LS. Osborn ' s Brain Imaging. 2nd Editio. 2017. 449–464 p.
5. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Medical progress. Mult sclerosis N Eng J Med. 2000;343 (13):938–52.
6. Caramia F, Pantano P, Di Legge S, Piattella MC, Lenzi D, Paolillo A, et al. A longitudinal study of MR diffusion changes in normal appearing white matter of patients with early multiple sclerosis. *Magn Reson Imaging.* 2002;20 (5):383–8.
7. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol Off J Am Neurol Assoc Child Neurol Soc.* 2000;47 (6):707–17.
8. Huang W, Chen W, Zhang X. Multiple sclerosis: pathology, diagnosis and treatments. *Exp Ther Med.* 2017;13 (6):3163–6.
9. Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H. Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2015;14 (2):183–93.
10. Lassmann H, Van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol.* 2012;8 (11):647.
11. Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. *Brain a J Neurol.* 1997;120 (3):393–9.
12. Grossman RI, McGowan JC. Perspectives on multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol.* 1998;19 (7):1251–65.
13. Yüceyar AN. Multiple Sclerosis Diagnostic Criteria. *Türkiye Klin J Neurol Spec Top.* 2009;2 (2):22.

14. Davis RL, Robertson DM. Textbook of neuropathology 2nd Edition. Williams & Wilkins Baltimore (Md.) etc.; 1991. 535–620 p.
15. Hurwitz BJ. The diagnosis of multiple sclerosis and the clinical subtypes. *Ann Indian Acad Neurol.* 2009;12 (4):226.
16. Cañellas AR, Gols AR, Izquierdo JR, Subirana MT, Gairin XM. Idiopathic inflammatory-demyelinating diseases of the central nervous system. *Neuroradiology.* 2007;49 (5):393–409.
17. Sastre-Garriga J, Rovira A, Rio J, Tintore M, Grive E, Montalban X. Clinically definite multiple sclerosis after radiological Schilder-like onset. *J Neurol.* 2003;250 (7):871–3.
18. Gharagozloo AM, Poe LB, Collins GH. Antemortem diagnosis of Baló concentric sclerosis: correlative MR imaging and pathologic features. *Radiology.* 1994;191 (3):817–9.
19. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69 (2):292–302.
20. Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinelli V, Trojano M, Tola MR, Merelli E, et al. Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis Optica. *J Neurol.* 2004;251 (1):47–52.
21. Lövblad K-O, Anzalone N, Dörfler A, Essig M, Hurwitz B, Kappos L, et al. MR imaging in multiple sclerosis: review and recommendations for current practice. *Am J Neuroradiol.* 2010;31 (6):983–9.
22. Prayer D. MR Imaging in White Matter Diseases of Brain and Spinal Cord, M. Filippi, et al. (Eds.), Springer Verlag (2005), pages 478, price: Euro 219.00, ISBN 3-540-40230-6. Elsevier; 2006.
23. Ge Y. Multiple sclerosis: the role of MR imaging. *Am J Neuroradiol.* 2006;27 (6):1165–76.
24. Srinivasan R, Sailasuta N, Hurd R, Nelson S, Pelletier D. Evidence of elevated glutamate in multiple sclerosis using magnetic resonance spectroscopy at 3 T. *Brain.* 2005;128 (5):1016–25.
25. Khan O, Shen Y, Caon C, Bao F en, Ching W, Reznar M, et al. Axonal metabolic recovery and potential neuroprotective effect of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2005;11 (6):646–51.
26. Wolff SD, Balaban RS. Magnetization transfer imaging: practical aspects and clinical applications. *Radiology.* 1994;192 (3):593–9.
27. Filippi M, Rocca MA. Magnetization transfer magnetic resonance imaging of the brain, spinal cord, and optic nerve. *Neurotherapeutics.* 2007;4 (3):401–13.

28. Tuncel E. Klinik radyoloji. Nobel ve Güneş Tıp Kitabevleri; 2008. 141,142.
29. Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Field AS. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics*. 2007;4 (3):316–29.
30. Norris DG. Implications of bulk motion for diffusion-weighted imaging experiments: effects, mechanisms, and solutions. *J Magn Reson Imaging An Off J Int Soc Magn Reson Med*. 2001;13 (4):486–95.
31. Turner R, Le Bihan D, Maier J, Vavrek R, Hedges LK, Pekar J. Echo-planar imaging of intravoxel incoherent motion. *Radiology*. 1990;177 (2):407–14.
32. Alexander AL, Tsuruda JS, Parker DL. Elimination of eddy current artifacts in diffusion-weighted echo-planar images: the use of bipolar gradients. *Magn Reson Med*. 1997;38 (6):1016–21.
33. Andersson JLR, Skare S. A model-based method for retrospective correction of geometric distortions in diffusion-weighted EPI. *Neuroimage*. 2002;16 (1):177–99.
34. Rovira A, Pericot I, Alonso J, Rio J, Grivé E, Montalban X. Serial diffusion-weighted MR imaging and proton MR spectroscopy of acute large demyelinating brain lesions: case report. *Am J Neuroradiol*. 2002;23 (6):989–94.
35. Pierpaoli C, Basser PJ. Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magn Reson Med*. 1996;36 (6):893–906.
36. Alexander AL, Hasan KM, Lazar M, Tsuruda JS, Parker DL. Analysis of partial volume effects in diffusion-tensor MRI. *Magn Reson Med An Off J Int Soc Magn Reson Med*. 2001;45 (5):770–80.
37. Alexander AL, Hasan K, Kindlmann G, Parker DL, Tsuruda JS. A geometric comparison of diffusion anisotropy measures. *Magn Reson Med*. 2000;44:283–91.
38. Assaf Y, Pasternak O. Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: a review. *J Mol Neurosci*. 2008;34 (1):51–61.
39. Song S-K, Sun S-W, Ramsbottom MJ, Chang C, Russell J, Cross AH. Dismyelination revealed through MRI as increased radial (but unchanged axial) diffusion of water. *Neuroimage*. 2002;17 (3):1429–36.
40. Song S-K, Sun S-W, Ju W-K, Lin S-J, Cross AH, Neufeld AH. Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. *Neuroimage*. 2003;20 (3):1714–22.

41. Klawiter EC, Schmidt RE, Trinkaus K, Liang H-F, Budde MD, Naismith RT, et al. Radial diffusivity predicts demyelination in ex vivo multiple sclerosis spinal cords. *Neuroimage*. 2011;55 (4):1454–60.
42. Andersen O, Hildeman A, Longfils M, Tedeholm H, Skoog B, Tian W, et al. Diffusion tensor imaging in multiple sclerosis at different final outcomes. *Acta Neurol Scand*. 2018;137 (2):165–73.
43. Aung WY, Mar S, Benzinger TLS. Diffusion tensor MRI as a biomarker in axonal and myelin damage. *Imaging Med*. 2013;5 (5):427.
44. Jellison BJ, Field AS, Medow J, Lazar M, Salamat MS, Alexander AL. Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: a pictorial review of physics, fiber tract anatomy, and tumor imaging patterns. *Am J Neuroradiol*. 2004;25 (3):356–69.
45. Wakana S, Jiang H, Nagae-Poetscher LM, Van Zijl PCM, Mori S. Fiber tract–based atlas of human white matter anatomy. *Radiology*. 2004;230 (1):77–87.
46. Chen J, Zhou C, Zhu L, Yan X, Wang Y, Chen X, et al. Magnetic resonance diffusion tensor imaging for occult lesion detection in multiple sclerosis. *Exp Ther Med*. 2017;13 (1):91–6.
47. Luque FA, Jaffe SL. Cerebrospinal fluid analysis in multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol*. 2007;79:341–56.
48. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol*. 2016;15 (3):292–303.
49. Tintoré M, Rovira A, Río J, Otero-Romero S, Arrambide G, Tur C, et al. Factors that determine disease course: the symptomatic lesion matters. 1000 CIS subgroup analysis. In: *MULTIPLE SCLEROSIS JOURNAL*. SAGE PUBLICATIONS LTD 1 OLIVERS YARD, 55 CITY ROAD, LONDON EC1Y 1SP, ENGLAND; 2014. p. 400.
50. Sombekke MH, Wattjes MP, Balk LJ, Nielsen JM, Vrenken H, Uitdehaag BMJ, et al. Spinal cord lesions in patients with clinically isolated syndrome: a powerful tool in diagnosis and prognosis. *Neurology*. 2013;80 (1):69–75.
51. Kelly SB, Kinsella K, Duggan M, Tubridy N, McGuigan C, Hutchinson M. A proposed modification to the McDonald 2010 criteria for the diagnosis of primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2013;19 (8):1095–100.
52. Sadaka Y, Verhey LH, Shroff MM, Branson HM, Arnold DL, Narayanan S, et al. 2010 McDonald criteria for diagnosing pediatric multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2012;72 (2):211–23.

53. Hummel H-M, Brück W, Dreha-Kulaczewski S, Gärtner J, Wuerfel J. Pediatric onset multiple sclerosis: McDonald criteria 2010 and the contribution of spinal cord MRI. *Mult Scler J.* 2013;19 (10):1330–5.
54. Banwell B, Bar-Or A, Arnold DL, Sadovnick D, Narayanan S, McGowan M, et al. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination: a prospective national cohort study. *Lancet Neurol.* 2011;10 (5):436–45.
55. Huh S-Y, Kim S-H, Kim W, Lee S-H, Park MS, Ahn S-W, et al. Evaluation of McDonald MRI criteria for dissemination in space in Korean patients with clinically isolated syndromes. *Mult Scler J.* 2014;20 (4):492–5.
56. Belova AN, Shalencov I V, Shakurova DN, Boyko AN. Revised McDonald criteria for multiple sclerosis diagnostics in central Russia: sensitivity and specificity. *Mult Scler J.* 2014;20 (14):1896–9.
57. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17 (2):162–73.
58. Rovira A, Wattjes MP, Tintore M, Tur C, Yousry TA, Sormani MP, et al. MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-clinical implementation in the diagnostic process (vol 11, pg 471, 2015). *Nat Rev Neurol.* 2015;11 (8).
59. Chen JJ, Carletti F, Young V, Mckean D, Quaghebeur G. MRI differential diagnosis of suspected multiple sclerosis. *Clin Radiol.* 2016;71 (9):815–27.
60. Lemos MD, Carvalho GBS, Carvalho RS, Bichuetti DB, de Oliveira EML, Abdala N. Neuromyelitis optica spectrum disorders: beyond longitudinally extensive transverse myelitis. *Clin Radiol.* 2015;70 (6):630–7.
61. Marin SE, Callen DJA. The magnetic resonance imaging appearance of monophasic acute disseminated encephalomyelitis: an update post application of the 2007 consensus criteria. *Neuroimaging Clin.* 2013;23 (2):245–66.
62. Dörr J, Krautwald S, Wildemann B, Jarius S, Ringelstein M, Dünning T, et al. Characteristics of Susac syndrome: a review of all reported cases. *Nat Rev Neurol.* 2013;9 (6):307.
63. Auer DP, Pütz B, Gössl C, Elbel G-K, Gasser T, Dichgans M. Differential lesion patterns in CADASIL and sporadic subcortical arteriosclerotic encephalopathy: MR imaging study with statistical parametric group comparison. *Radiology.* 2001;218 (2):443–51.
64. Hildenbrand P, Craven DE, Jones R, Nemeskal P. Lyme neuroborreliosis: manifestations of a rapidly emerging zoonosis. *Am J Neuroradiol.* 2009;30 (6):1079–87.

65. Bathla G, Singh AK, Policeni B, Agarwal A, Case B. Imaging of neurosarcoidosis: common, uncommon, and rare. *Clin Radiol*. 2016;71 (1):96–106.
66. Elshafey R, Hassanien O, Khalil M. Diffusion tensor imaging for characterizing white matter changes in multiple sclerosis. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2014;45 (3):881–8.
67. Andrade RE, Gasparetto EL, Cruz Jr LCH, Ferreira FB, Domingues RC, Marchiori E, et al. Evaluation of white matter in patients with multiple sclerosis through diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Arq Neuropsiquiatr*. 2007;65 (3A):561–4.
68. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system—a technical review. *NMR Biomed An Int J Devoted to Dev Appl Magn Reson Vivo*. 2002;15 (7-8):435–55.
69. Tian W, Zhu T, Zhong J, Liu X, Rao P, Segal BM, et al. Progressive decline in fractional anisotropy on serial DTI examinations of the corpus callosum: a putative marker of disease activity and progression in SPMS. *Neuroradiology*. 2012;54 (4):287–97.
70. Sijens PE, Irwan R, Potze JH, Mostert JP, De Keyser J, Oudkerk M. Relationships between brain water content and diffusion tensor imaging parameters (apparent diffusion coefficient and fractional anisotropy) in multiple sclerosis. *Eur Radiol*. 2006;16 (4):898–904.
71. Giorgio A, Palace J, Johansen-Berg H, Smith SM, Ropele S, Fuchs S, et al. Relationships of brain white matter microstructure with clinical and MR measures in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging An Off J Int Soc Magn Reson Med*. 2010;31 (2):309–16.
72. Sbardella E, Tona F, Petsas N, Pantano P. DTI measurements in multiple sclerosis: evaluation of brain damage and clinical implications. *Mult Scler Int*. 2013;2013.
73. Guo AC, Jewells VL, Provenzale JM. Analysis of normal-appearing white matter in multiple sclerosis: comparison of diffusion tensor MR imaging and magnetization transfer imaging. *Am J Neuroradiol*. 2001;22 (10):1893–900.
74. Fu L, Matthews PM, De Stefano N, Worsley KJ, Narayanan S, Francis GS, et al. Imaging axonal damage of normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Brain a J Neurol*. 1998;121 (1):103–13.
75. Calabrese M, Rinaldi F, Seppi D, Favaretto A, Squarcina L, Mattisi I, et al. Cortical diffusion-tensor imaging abnormalities in multiple sclerosis: a 3-year longitudinal study. *Radiology*. 2011;261 (3):891–8.

76. Ciccarelli O, Werring DJ, Wheeler-Kingshott CAM, Barker GJ, Parker GJM, Thompson AJ, et al. Investigation of MS normal-appearing brain using diffusion tensor MRI with clinical correlations. *Neurology*. 2001;56 (7):926–33.
77. Ceccarelli A, Rocca MA, Falini A, Tortorella P, Pagani E, Rodegher M, et al. Normal-appearing white and grey matter damage in MS. *J Neurol*. 2007;254 (4):513–8.
78. Werring DJ, Clark CA, Barker GJ, Thompson AJ, Miller DH. Diffusion tensor imaging of lesions and normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Neurology*. 1999;52 (8):1626.
79. Filippi M, Iannucci G, Cercignani M, Rocca MA, Pratesi A, Comi G. A quantitative study of water diffusion in multiple sclerosis lesions and normal-appearing white matter using echo-planar imaging. *Arch Neurol*. 2000;57 (7):1017–21.
80. Roychowdhury S, Maldjian JA, Grossman RI. Multiple sclerosis: comparison of trace apparent diffusion coefficients with MR enhancement pattern of lesions. *Am J Neuroradiol*. 2000;21 (5):869–74.
81. Bammer R, Augustin M, Strasser-Fuchs S, Seifert T, Kapeller P, Stollberger R, et al. Magnetic resonance diffusion tensor imaging for characterizing diffuse and focal white matter abnormalities in multiple sclerosis. *Magn Reson Med*. 2000;44 (4):583–91.
82. Fox RJ, Cronin T, Lin J, Wang X, Sakaie K, Ontaneda D, et al. Measuring myelin repair and axonal loss with diffusion tensor imaging. *Am J Neuroradiol*. 2011;32 (1):85–91.
83. Van Walderveen MAA, Kamphorst W, Scheltens PH, Van Waesberghe J, Ravid R, Valk J, et al. Histopathologic correlate of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis. *Neurology*. 1998;50 (5):1282–8.
84. Li L, Chopp M, Nejad-Davarani SP, Jafari-Khouzani K, Patel SC, Budaj J, et al. Perfusion and diffusion abnormalities of multiple sclerosis lesions and relevance of classified lesions to disease status. *J Neurol Neurophysiol*. 2014;2014 (Suppl 12):12.
85. Temel Ş, Kekliğkoğlu HD, Vural G, Deniz O, Ercan K. Diffusion tensor magnetic resonance imaging in patients with multiple sclerosis and its relationship with disability. *Neuroradiol J*. 2013;26 (1):3–17.