

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

**MULTİPL SKLEROZ (MS) HASTALARINDA AKUT ATAK  
TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİ DEĞERLENDİRMEDE  
DİFÜZYON AĞIRLIKLI MANYETİK REZONANS  
GÖRÜNTÜLEMENİN ÖNEMİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Tuna ŞAHİN**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Zülkif BOZGEYİK**

**ELAZIĞ  
2010**

**DEKANLIK ONAYI**

Prof. Dr. İrfan ORHAN

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. A. Y. Erkin OĞUR

**Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Zülkif BOZGEYİK

**Danışman**

**Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri:**

.....	_____
.....	_____
.....	_____
.....	_____
.....	_____

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve desteklerini esirgemeyen başta tez yönetmeni hocam sayın Doç. Dr. Zülkif BOZGEYİK ve Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. A.Y.Erkin OĞUR olmak üzere tüm hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanması sırasında desteklerini esirgemeyen Nöroloji AD öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Serpil BULUT'a, tezin istatistik aşamasında yardımcı olan Genel Cerrahi Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Erhan AYGEN'e teşekkür ederim. Ayrıca Fırat Radyoloji ailesini oluşturduğumuz ve çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlisi, teknisyen ve sekreter arkadaşlarıma da yardım ve destekleri için teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim boyunca anlayışını, ilgisini ve sabrını hiç esirgemeyen eşime, varlığıyla hayatımın anlamı olan biricik oğluma ve beni yetiştiren aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

Multipl skleroz (MS) santral sinir sisteminin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. MS’de akut atak tedavisinin etkinliğini değerlendirmede klinik bulgulardaki düzelmelerin yanı sıra, kontrastlı MR yaygın olarak kullanılmaktadır. Literatürde MS’de difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans (DAMR) görüntüleme bulguları ile ilgili pek çok çalışma olmakla birlikte atak tedavisi verilen hastalarda tedavi etkinliğini değerlendirmek için yapılan bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada tedavi öncesi ve sonrası akut ve kronik plaklardaki ADC değerleri ölçülerek DAMR’nin tedavi etkinliğine olan katkısını araştırmayı planladık. Ayrıca MS’li olgularda ve sağlıklı gönüllülerde normal görünümlü beyaz cevher (NGBC)’deki ADC değişiklikleri de değerlendirildi.

Çalışmamıza 25 MS’li olgu ile normal beyin MR bulgularına sahip 30 sağlıklı olgu alındı. Kontrast tutan plaklar akut, tutmayanlar ise kronik plak olarak değerlendirildi. Tedavi öncesi 60 akut ve 73 kronik plak ile tedavi sonrası kalan 23 akut ve 73 kronik plaktan 3 farklı *b* değeri (*b*100, *b*500, *b*1000 sn/mm<sup>2</sup>) kullanılarak ADC ölçümleri yapıldı. Aynı parametreler kullanılarak plak komşuluğundaki ve gönüllü olgulardaki NGBC’den ADC ölçümleri yapıldı. Sonuçlar uygun istatistiksel metodlarla karşılaştırıldı.

Akut ve kronik plaklarda *b*100, *b*500 ve *b*1000’de elde edilen ADC değerlerinde tedavi sonrası azalma izlenmiş olup bu azalma akut plaklar için *b*500’de, kronik plaklar için ise *b*500 ve *b*1000’de istatistiksel olarak anlamlıydı. Elde edilen ortalama ADC değerleri tedavi öncesi ve sonrası sırasıyla; akut plaklarda  $1.53 \pm 0.49 \times 10^{-3}$  ve  $1.43 \pm 0.58 \times 10^{-3}$ , kronik plaklarda  $1.40 \pm 0.35 \times 10^{-3}$  ve  $1.34 \pm 0.36 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn olarak ölçüldü.

Sonuç olarak; atak ile gelen MS hastalarında tedavinin etkinliğini değerlendirmede kontrastlı MR sekanslarının yanı sıra kantitatif ölçüm yapabilme yeteneğine sahip DAMR’nin önemli olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme, manyetik rezonans görüntüleme, multipl skleroz, Difüzyon ağırlıklı görüntüleme.

## ABSTRACT

### IMPORTANCE OF DIFFUSION WEIGHTED MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN EVALUATION OF THE TREATMENT EFFICACY IN MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS WITH ACUTE ATTACKS

Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease of the central nervous system. In addition to clinical improvements, contrast-enhanced MRI is widely used in the evaluation of effectiveness of the treatment during acute MS attacks. However, there are a lot of studies about findings of diffusion-weighted magnetic resonance (DWMR) imaging related to MS in literature, but there is not any study to evaluate effectiveness of patient's treatment during acute attacks. In this study, we planned to investigate contribution of DWMR to the treatment efficacy with ADC values which were measured in acute and chronic plaque before and after MS treatment. ADC changes in normal appearing white matter (NAWM) in patients with MS and healthy volunteers were also evaluated in this study.

25 patients with MS and 30 healthy subjects with normal brain MR findings were included to our study. Contrast enhancement in plaque was evaluated as an acute, and non-contrast enhancement in plaque was evaluated as a chronic. ADC were measured using 3 different  $b$  values ( $b100$ ,  $b500$ ,  $b1000$  sn/mm<sup>2</sup>) in 60 acute and 73 chronic plaques before the treatment and repeated remaining 23 acute and 73 chronic plaques after the treatment. Also, ADC measurements were performed using the same parameters in NAWM in plaque neighborhood and volunteers. Results were compared with appropriate statistical methods.

ADC values from  $b100$ ,  $b500$ ,  $b1000$  in acute and chronic plaques were decreased after the treatment, and these reductions were statistically significant for acute plaques in  $b500$  and for chronic plaques in  $b500$  and  $b1000$ . The mean ADC values were measured as  $1.53 \pm 0.49 \times 10^{-3}$  and  $1.43 \pm 0.58 \times 10^{-3}$  in acute plaques and  $1.40 \pm 0.35 \times 10^{-3}$  and  $1.34 \pm 0.36 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sec in chronic plaques before and after the treatment, respectively.

As a result; we think that DWMR have important role due to quantitative measurement ability in the evaluation of the treatment efficacy of the MS patients with acute attack in addition to contrast-enhanced MR sequence.

**Key Words:** Diffusion-weighted magnetic resonance imaging, magnetic resonance imaging, multiple sclerosis, diffusion-weighted imaging.

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	<b>i</b>
<b>DEKANLIK ONAYI</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vi</b>
<b>TABLolar LİSTESİ</b>	<b>viii</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b>	<b>ix</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>x</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Multipl Sklerozun Tanımı	2
1.1.2. Multipl Sklerozun Tarihçesi	2
1.1.3. Multipl Sklerozun Epidemiyolojisi	3
1.1.4. Multipl Sklerozda Etyopatogenez	3
1.1.5. Multipl Sklerozun Histopatolojisi	4
1.1.6. Multipl Skleroz Fizyopatolojisi	6
1.1.7. Multipl Sklerozun Kliniği	8
1.1.8. Multipl Sklerozun Tanı Kriterleri	17
1.2. Diffüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG)	24
1.2.1. Difüzyon MR Görüntülerinin Elde Edilmesi	27
1.2.2. Difüzyon MR Görüntülemeye Çekim Sonrası Verilerin İşlenmesi (Post processing)	28
1.2.3. MS’li Hastalarda yeni görüntüleme tekniklerinin önemi	30
1.3. Klinik Uygulamalar	35
1.3.1. Serebrovasküler Hastalıklarda Difüzyon MR Görüntüleme	35
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>38</b>
2.1. Çalışma Grubu	38
2.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme	39
2.3. Görüntülerin Analizi	40
2.4. İstatistiksel Analiz	41

<b>3. BULGULAR</b>	<b>43</b>
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>49</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>55</b>
<b>6.ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>67</b>

## TABLULAR LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> MS için McDonald tanı kriterleri (50).	18
<b>Tablo 2.</b> T2, DAG ve ADC haritası sinyal özellikleri	30
<b>Tablo 3.</b> İnfarkta difüzyon sinyalinin zamana göre değişimi (95)	36
<b>Tablo 4.</b> Tedavi sonrası izlenen 23 adet akut ve 73 adet kronik plak ile komşuluğundaki NGBC'den tedavi öncesi ve sonrasında elde edilen ortalama ADC değerleri ile kontrol grubunda NGBC'den elde edilen ortalama ADC değeri ( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /sn).	46
<b>Tablo 5.</b> Akut ve kronik plakların tedavi öncesi ve sonrası ADC değerleri (p< 0.05 istatistiksel olarak anlamlılık ifade etmektedir).	47
<b>Tablo 6.</b> Akut ve kronik plak komşuluğundaki NGBC'nin tedavi öncesi ve sonrası ADC değerleri.	47
<b>Tablo 7.</b> Akut ve kronik plak komşuluğundaki NGBC'nin tedavi öncesi ADC değerleri ile kontrol grubunun korelasyonu.	47
<b>Tablo 8.</b> Akut ve kronik plak komşuluğundaki NGBC'in tedavi sonrası ADC değerleri ile kontrol grubunun korelasyonu.	48

## ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1.** MS'li hastada sagittal ve aksiyel T2 ağırlıklı imajlarda korpus kallozuma radial tarzda dik yerleşim gösteren plaklar (Dawson's fingers) 22
- Şekil 2.** İzotropik ve anizotropik difüzyon 25
- Şekil 3.** İnfarkt evrelerinde intraselüler ve ekstraselüler mesafenin ilişkisi 30
- Şekil 4.** MS Atak geçiren bir olguda akut bir plakta ve komşuluğundaki NGBC'de ROI yerleştirilimi ile tedavi öncesi ve sonrası b1000'de elde edilen ADC değerleri. 41
- Şekil 5.** Kontrol grubundaki sağlıklı bir olguda bilateral lateral ventrikül frontal horn komşuluklarından ve bifrontal subkortikal beyaz cevherden b1000 değerleri kullanılarak elde edilen ADC değerleri ile renkli ADC haritası. 42
- Şekil 6.** Çalışmaya alınan gruplar ve hasta sayıları. 43
- Şekil 7.** Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri. 43
- Şekil 8. A.** Kontrastsız T1A aksiyel imaj. **B.** Aynı düzeyden geçen kontrastlı aksiyel imajda akut inflamatuvar fazda bir kısmı homojen, bir kısmı ise periferik kontrast tutulumu gösteren lezyonlar. 44
- Şekil 9. A.** Atak tedavisinden önce, **B.** tedavi sonrası alınan sagittal T1A kontrastlı imajlar. Tedavi sonrası kontrastlanan plak sayısı ve kontrast tutulumunda belirgin azalma. 44

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ADC</b>	: Apperent Diffusion Coeffisient
<b>BOS</b>	: Beyin Omurilik Sıvısı
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>DAG</b>	: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
<b>DAMR</b>	: Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans
<b>DTG</b>	: Difüzyon Tensör Görüntüleme
<b>EP</b>	: Ekoplanar
<b>FOV</b>	: Field Of View
<b>MR</b>	: Manyetik Rezonans
<b>MRS</b>	: Manyetik Rezonans Spektroskopi
<b>MS</b>	: Multipl Skleroz
<b>MT</b>	: Manyetizasyon Transver
<b>NGBC</b>	: Normal Görünümlü Beyaz Cevher
<b>PPMS</b>	: Primary Progressive MS
<b>PRMS</b>	: Progressive Relapsing MS
<b>PSS</b>	: Periferik Sinir Sistemi
<b>ROI</b>	: Region of interest
<b>RRMS</b>	: Relapsing Remitting MS
<b>SE</b>	: Spin Echo
<b>SPMS</b>	: Secondary Progressive MS
<b>SPSS</b>	: Statistical Package for the Social Sciences
<b>SSS</b>	: Santral Sinir Sistemi
<b>T</b>	: Tesla
<b>T1A</b>	: T1 Ağırlıklı
<b>T2A</b>	: T2 Ağırlıklı
<b>TE</b>	: Time Echo
<b>TR</b>	: Time Repetition

## 1. GİRİŞ

Santral sinir sisteminde (SSS) myelin harabiyeti ile giden hastalıklara demyelinizan hastalıklar denilmekte olup akla ilk olarak multipl skleroz (MS) gelmektedir. MS'nin nedeni hala bilinmemekle beraber gelişiminde genetik ve çevresel nedenlerin etkili olduğu gösterilmiştir (1, 2, 3).

En sık genç erişkinlerde (20-40 yaşları arasında) görülen bir hastalık olan MS, %3-5 oranında çocuklarda izlenirken 50 yaş üzerinde ise %9 oranında izlenir ve kadınlarda 2-3 kat daha sıktır (1, 4).

Diğer beyaz cevher lezyonları da MS'yi taklit edebileceğinden tanı klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları ile birlikte konulur. MS'de plakların erken safhada tanınmasında ve asemptomatik plakların gösterilmesinde Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme duyarlılığı %95 olup spinal kordda lezyon varlığında duyarlılık %100'lere ulaşmaktadır (1, 2, 4).

MS lezyonları sıklıkla beyaz cevherde görülmekle beraber %10 kadar gri cevherde de görülebilirler ve lezyonlar sıklıkla internal kapsül, periventriküler beyaz cevher, korpus kallozum ve pons yerleşimlidir. MS'de konvansiyonel MR bulguları arasında sagittal T2 ağırlıklı (T2A) görüntülerde, periventriküler ve supraventriküler düzlemde lateral ventriküllere dik yerleşimli lezyonlar ile korpus kallozumda incelve yer alır. Lezyonlar T2A görüntülerde beyin omurilik sıvısı (BOS) ile benzer sinyal özelliği gösterdikleri için periventriküler lezyonların BOS'dan ayırtilmesinde ilave olarak proton dansite ve fast fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) görüntüler kullanılmaktadır. Kontrastlı incelemeler, klinik ve T2A görüntülerden daha çok hastalığın evresi hakkında bilgi verir ve klinik grupları ayırabilir (2, 4).

MS atak hastalarında, kan beyin bariyerinin bozulmasına ve inflamasyona bağılı olarak akut plaklarda kontrast tutulumu artmaktadır. Çalışmamızda, akut atakla gelen MS hastalarında, atak tedavisi öncesi ve sonrasında akut plaklardaki ADC ölçümleri ile tedavinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca akut ve kronik plak komşuluğundaki ve kontrol grubundaki NGBC'deki değişiklikleri değerlendirmek amacıyla ADC ölçümleri yapmayı planladık.

## **1.1. Genel Bilgiler**

### **1.1.1. Multipl Sklerozun Tanımı**

Demyelinizan hastalık denince aklımıza ilk MS gelmektedir. Sıklıkla genç erişkinlerde görülmekle beraber atak ve iyileşmelerle karakterize kronik nörolojik bir hastalıktır. Hastalık, spinal kord, beyin sapı, serebellum, serebrum ve optik sinir gibi SSS'nin birçok bölümünü etkilemekte olup periferik sinir sistemi (PSS)'ni etkilememektedir (2, 5, 6).

MS; SSS'nin kronik, inflamatuvar, demyelinizan hastalığı olup genç erişkinlerde sekel bırakan en sık nörolojik hastalıktır. Genelde T hücrelerine bağlı otoimmün bir hastalık olduğuna inanılan MS'nin etyolojisi tam olarak bilinmemektedir ve nonspesifik viral enfeksiyonların otoimmün olayları tetiklediği düşünülmektedir. Genetik olarak bu hastalığa yatkınlık ve çevresel faktörlere maruz kalma söz konusudur ve hastalık ataklar halinde seyrederek. Tekrarlanan ataklardan sonra kalıcı nörolojik defisitler oluşabilir. Atak; ateş olmaksızın eski belirti ve bulgularda artış veya yeni belirti bulguların olması ve 24 saatten uzun sürmesidir. Başlangıçta ataklar ya tamamen iyileşir veya çok hafif bir şekilde belirtiler kalır. Belirtiler monosemptomatik (myelit, optik nörit, beyinsapı bulgusu) olabileceği gibi polisemptomatikte olabilir. Hastalık %65-85 relapsing remitting (RR = hastalığın tekrarlaması-iyileşmesi) şeklinde seyrederek. Yine bu hastaların 20-25 yıllık takiplerinde, %80-90'ı sekonder progresif faza geçerken %15'i ise başlangıçtan itibaren sürekli progresif seyrederek.

### **1.1.2. Multipl Sklerozun Tarihçesi**

MS yaklaşık 150 yıl önce tanımlanmıştır. 1800'lü yılların ilk yarısına ilişkin bilgi olmaması nedeniyle MS'nin nispeten yeni bir hastalık olduğu düşünülmektedir. İlk olarak St. Lidwina of Schiedam (1380 -1433) tanımlamış, Augustus D'Este 1822-1848 yılları arasında tanıma eklemelerde bulunmuştur. Bundan kısa süre sonra Carswell, patolojik anatomi atlasında bir MS olgusu sunmuştur. Daha sonra, Cruveilhier, klinik olgu sunumlarıyla birlikte MS'nin tüm patolojik tanımını atlasında basmıştır. 1868'de Jean Martin Charcot MS'nin farklı ve özgün bir tablo olduğu konusunda en önemli rolü oynamıştır. Charcot, ayrıca hastalığın klinik spektrumu ve patolojik görünümünü de tanımlamış; inflamasyon ve miyelin kaybının temel histopatolojik görünüm olduğuna dikkat çekmiştir (7).

### **1.1.3. Multipl Sklerozun Epidemiyolojisi**

Hastalık, tropikal alanlarda nadir görülme eğiliminde iken, ılıman iklimin hakim olduğu alanlarda siktir. Sıklığın yüksek olduğu bölgeler Kanada, Avusturalya'nın güneyi, kuzey Avrupa, kuzey Amerika ve Yeni Zelanda'dır (>30/100.000). Yaygınlığın orta derecede olduğu yerler ise Avrupa ve Amerika'nın güneyi ve Avusturalya'nın kuzeyidir (5 -30/100.000). Yaygınlığın az olduğu yerler ise Asya ve Güney Amerika'nın bazı bölgeleridir (<5/100.000). Siyah ırkta risk daha düşüktür (1, 8).

MS en çok genç erişkin hastalığı olup kadınlarda ortalama başlama yaşı 25 iken erkeklerde ise kadınlardan 5 yıl sonra yükselti göstermektedir. Ortalama başlama yaşı 30'dur. MS hastalarının 2/3'ü 20-40 yaşları arasındadır. Buna rağmen %3-5 oranında çocuk ve adolesanlarda izlenirken %9 oranında ise 50 yaş üzerinde izlenir ve kadınlarda 2-3 kat daha sık görülmektedir (4, 7, 9).

MS hastalarının %15'inde MS tanısı ile takip edilen bir akraba vardır. Monozigotik ikizlerden birinde MS var ise diğesinde %25 oranında görülür. Bu oran dizigotik ikizlerde ise %2.3'tür. Birden fazla MS hastası olan ailelerde genetik patern saptanmamıştır.

Dünyanın çeşitli bölgelerinde ve uzun yıllar boyunca yapılmış pek çok epidemiyolojik çalışma vardır. Ebers ve Sadovnick 45'den fazla ülkenin ve 300'den fazla coğrafi bölgenin prevelans oranlarını gösteren bir liste hazırlamış olup prevelans oranları 1/100.000 ile 100/100.000 arasında değişmektedir. Ayrıca aynı coğrafyada yaşayan fakat ırk ve etnik farklılıkları olan topluluklarda çarpıcı prevelans farklılıkları bildirilmektedir. Örneğin Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yaşayan siyahlarda insidans beyazların yarısı kadardır. Diğer ilginç bir bulgu da klinik prezentasyonun ırka göre farklı olmasıdır. Örneğin Japonlarda hastalık optik sinirleri ve spinal kordu tutar. Kranial MR genellikle normaldir. MS'nin bu optikospinal formu diğere Asya ülkelerinde de bulunmaktadır. Oysa Avrupa ve kuzey Amerika'da bu klinik prezentasyon nadirdir (10, 11).

### **1.1.4. Multipl Sklerozda Etyopatogenez**

MS'de en fazla kabul edilen görüş, genetik duyarlılığı olan kişilerde, çevresel faktörlerin (enfeksiyonlar, aşular, stres, meslek, iklimler) tetiklediği otoimmün bir hastalık olduğu şeklindedir ancak nedeni hala tam olarak bilinmemektedir.

Epidemiyolojik çalışmalar da genetik duyarlılık ve çevresel faktörleri desteklemektedir. (8, 12, 13).

Otoimmün süreci virüslerin başlattığı sanılmakta olup bu güne kadar en çok araştırılan virüsler; *sitomegalovirüs*, *herpes simpleks*, *insan T hücreli lenfositik virüs (HTLV-1)*, *kızamık*, *parainfluenza*, *paramyxovirüs*, *corona virüs*, *human herpes virüs 6*, *epstein-barr virüsü*'dür. Günümüzde daha çok kabul edilen görüş "viral enfeksiyonların MS ataklarını tetiklemesi" şeklinde olup klinik gözlemler relapsların solunum yolu enfeksiyonlarının daha sık olduğu mevsimlerde geliştiğini göstermektedir (11, 14).

MS'nin yaygın olarak, SSS myelinine yönelen, çok odaklı lezyonlar ve klinik belirtiler meydana getiren, otoimmün bir hastalık olduğuna inanılır. MS'de genetik faktörlerin rolü olabileceği fikri ise ilk kez 19. yüzyılın ikinci yarısında ailevi olguların fark edilmesiyle gündeme gelmiştir ve ilk genetik birliktelik insan lökosit antijenleri (sınıf I) için 1972'de bildirilmiştir. Kuzey Avrupa ve Amerika'lı beyaz hastalarda Human Lökosit Antijeni (HLA)-DR2 ve daha az oranda HLA-DR3, HLA-A3, HLA-B7 antijenleri sorumlu bulunmuştur. Bu antijenler MS'ye yatkınlıktan sorumlu olabilmektedirler (3, 15).

MS'de iki kadına karşı bir erkeğin etkilenmesi şeklinde bir kadın sıklığı dikkat çekmekte olup bu veri, sistemik lupus eritematosus (SLE) ve romatoid artrit (RA) gibi diğer otoimmün hastalıklardakine benzemektedir (16).

MS'nin T hücre temeli konusundaki ilk görüş Eduard Rindfleisch (1863) tarafından "demyelinizan lezyonların merkezinde lökosit inflamasyonu ile çevrelenmiş bir damar yapısının bulunduğu" şeklinde öne sürülmüştür ve bu patern modern immunolojik terminolojide "gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonu" olarak tanımlanmaktadır. Bu infiltratların immunohistoşimik karakteri, bunların T hücre ve makrofaj olduğunu ortaya koymuştur. MS'de inflamasyon demyelinizan plağa sınırlı olmayıp, myelinden yoksun retinada da inflamasyonun görülmesi dikkat çekicidir (17-20).

#### **1.1.5. Multipl Sklerozun Histopatolojisi**

MS'de hücre ve antikör aracılığı ile myelin ve oligodendrositleri hedef alan, doku hasarı izlenmekte olup myelin ve antijenik epitoplara kan beyin bariyeri aracılığı ile immün hücrelerden korunmaktadır. Class II MHC tipi HLA-DR2 taşıyan

hastaların daha duyarlı olduğu belirtilmektedir ancak patogenez tam olarak anlaşılamamıştır. Bu hastalarda T lenfositler bilinmeyen bir nedenle aktive olur ve başta MBP (myelin basic protein) olmak üzere diğer myelin antijenlerine karşı otoreaktif hale geçerek kan beyin bariyerini geçip SSS'ne girerler. MS'de aktive T lenfositlerin, demyelinizasyona yol açan inflamatuvar sürecin oluşumunda kilit rolü olduğu düşünölmektedir. MS'de immünsüpresif terapötiklerin etkileri göz önüne alındığında, lenfoid hücrelerin (primer olarak T lenfositler ve monositler) intratekal inflamasyonu regüle ettiği düşünölmektedir. İmmün kökenli inflamatuvar cevapların oluşumu için, reaksiyona katılan hücrelerin salgıladıkları ve “sitokin” olarak adlandırılan multifonksiyonel polipeptidler gerekmektedir. Sitokinler, vücuttaki değişik hücreler tarafından sentezlenen, birçok fizyolojik cevapta önemli rol oynayan, hastalıkların patofizyolojisinde etkili ve terapötik potansiyele sahip olan bir protein grubudur (7, 21).

Aktive olan Th1 hücreleri proinflamatuvar sitokin (TNF alfa, INF gama, TNF beta, lenfotoksin, IL1 ve IL2) salınımı başlatırlar. TNF alfa, INF gama gibi sitokinler astrosit ve lökositlerin kemokin salgılamasını ve adezyon moleküllerinin endotel hücresi tarafından salınımını uyarırlar (MS'li hastalarda inflamatuvar dokudaki erken değişikliklerden birisi de vasküler endotel hücrelerinin (EH) aktivasyonudur. Normalde, vasküler EH'leri lökositler için düşük adezyon-geçirgenlik özelliğine sahiptir, fakat sitokinlerle stimüle edildikleri zaman, lökositlerin yapışması ve inflamatuvar dokuya migrasyonu için gerekli olan adezyon moleküllerini yüzeylerinde gösterir hale dönüşür.) ve bu olayların sonucunda proinflamatuvar sitokinler direkt olarak sinir iletimini inhibe ederek nörolojik disfonksiyona yol açarlar. Ayrıca nitrik oksit (NO) sentezini uyarırlar. Mikroglial hücreler ve makrofajlardan salınan NO kan beyin bariyeri hasarından, demyelinizasyondan, aksonal kayıptan ve oligodendrosit kaybından sorumludur (22).

Th2'lerden salınan antiinflamatuvar sitokinler (TGF Beta, IL4, IL5, IL6, IL10 ve IL13) ise inflamatuvar olayları inhibe eder, nörolojik iyileşmeye yol açarlar. Atak döneminde Th1 sitokinlerinin ve adezyon moleküllerinin üretimi artar, Th2 sitokinlerinin üretimi azalır. Bu değişiklikler hastalığın sebebi mi sonucu mu hala tam olarak bilinmemektedir. BOS'da T hücre aktivasyonu aktif devrede belirgindir. Ig G sentezinde artış ise hastalığın bütün evrelerinde tipiktir (23-25).

***MS’de görülen başlıca histopatolojik değişiklikler şöyle özetlenebilir:***

1. Lezyonlar SSS’nin herhangi bir yerinde, beyaz veya gri cevherde görülebilir. Sıklıkla iki taraflı hatta simetrik dağılım gösterirler. Öte yandan, genellikle ependim altında, pia altında ve gri cevher-beyaz cevher sınırında yerleşirler.

2. Çok sayıda, birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişebilen büyüklüklerde, sınırları keskin, yuvarlak, oval veya düzensiz plaklar görülür.

3. Lezyonlar değişik yaşlarda olabilir. Yeni ve eski lezyonlar bir arada görülebilirler.

4. Makroskopik ve mikroskopik bulgular, plağın yaşına ve aktif olup olmamasına göre değişir. Aynı plakta, aktif ve inaktif alanlar birlikte görülebilir. Otopside daha çok inaktif plaklar görülür (26).

Makroskopik incelemede, olguların çoğunda sulkuslarda genişleme ve hafif korteks atrofi dışında belirgin bir özellik izlenmez. Kranial sinirlerin proksimal bölgeleri, spinal sinir kökleri atrofik olabilir. PSS makroskopik olarak normaldir. Bazen kistik değişiklik gösterebilirler. Beyaz cevherin kaybına bağlı olarak ventriküller genişler ve hidrosefali görülebilir. Plakların en sık izlendiği bölgeler lateral ventrikülün çevresi (özellikle nükleus kaudatus ile korpus kallosum arası), 4.ventrikül tabanı ve tavanı, optik sinir, pons, akuaduktus çevresi ve medulla spinalistir. Nerede yerleşmiş olurlarsa olsunlar hemen hemen tüm küçük ve orta çaptaki plaklar, venlerin çevrelerinde yer almışlardır (26-28).

***İnflamatuvar aktivite temel alınarak MS plakları 4 grupta incelenir:***

- Kronik plak
- Kronik aktif plak
- Akut plak
- Gölge (“shadow”) plak (29).

**1.1.6. Multipl Skleroz Fizyopatolojisi**

Myelin, aksonların çevresini katlar halinde saran yapıya verilen isimdir. Myelin kılıfı PSS’nde schwan hücreleri oluştururken, SSS’nde ise oligodendrositlerce oluşturulmaktadır. Kılıf her 1-3 mm’de bir kesintiye uğrar, bu kesinti yerlerine “Ranvier boğumu” denir. Myelin kılıf aksonu çevredeki dokulardan izole edip sinirdeki uyarı iletimini hızlandırır. Myelinsiz sinirlerde iletim

hızı 0,25 m/sn iken myelinli sinirlerde 100 m/sn olabilmektedir. Sinir sistemindeki en önemli fark myelin yapısındadır. Beyaz cevherin ana elemanı myelindir. %40'ını su, kuru kitlesinin %70-85'ini yağlar ve daha az kısmını (%15- 30) ise proteinler oluşturmaktadır. Myelin bir elektiriksel yalıtkandır. Myelin olmayan liflerde implus iletimi lokal devreler halinde gerçekleşmektedir. Myelinli liflerde ise aksonal hücre zarının aktif bölgesinden komşu hücre zarı bölgesinin depolarize olması ile olaylar ilerler. Myelinli liflerde depolarizasyon ve repolarizasyon dalgası Ranvier boğumlarında oluşmaktadır, iletim boğumlar arası sıçrayarak sağlanmaktadır. Böylece iletim daha hızlı ve daha az enerji harcayarak gerçekleşmektedir (15, 30).

SSS'nde myelin yapımındaki bozuklukla seyreden hastalıklara "dismyelinizan hastalıklar", myelin harabiyeti ile giden hastalıklara "demyelinizan hastalıklar" denir. Myelin oluşumundaki temel sorun biyokimyasal ise bu hastalıklar dismyelinizan hastalık olarak adlandırılabilirdiği gibi "lökodistrofiler"de denilmektedir. Lökodistrofilere örnek olarak adrenolökodistrofi, metakromatik lökodistrofi, fenilketonüri, Canavan hastalığı, Krabbe hastalığı gibi dismyelinizan hastalıklar örnek verilebilir (1).

Demyelinizan hastalıklar normal gelişim göstermiş olan myelinin herhangi bir neden ya da nedenlerle yıkımı sonucu oluşmaktadır. Esas patolojik olay aksonu saran ve izole eden myelin kılıfının kaybıdır. Aksonlar kısmi olarak iyi korunur. Demyelinizan hastalıklar morfolojik gözlemlere göre primer ve sekonder olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Primer demyelinizasyonda aksonlar korunmuştur, myelin yıkımı vardır, diğer yapıların etkilenmesi bunu takip eder. Sekonder demyelinizasyonda ise nöron veya aksonların zedelenmesinden sonra myelinin etkilenmesi görülür. Myelin yıkımında viral enfeksiyonlar, toksik ve kimyasal ajanlar, enfeksiyon ya da aşı sonrası otoimmün cevaplar, beslenme ve vitamin yetmezliği gibi nedenler sorumlu tutulmaktadır. Demyelinizan hastalıklarda etyolojiler farklı olsa da benzer biyokimyasal değişiklikler vardır. En belirgin değişiklik beyaz cevherde olup, su içeriğinde artma, lipid ve myelin proteinlerinde azalma görülmektedir. Kolesterol esterleri açığa çıkmaktadır. Yıkılan myelinin yerini ekstraselüler sıvı, astrositler ve inflamatuvar hücreler alır. (2, 15).

## **Demyelinizan Hastalık Sınıflaması:**

### **I-Multipl Skleroz (dissemine skleroz)**

A-Kronik yineleyici ensefalomyelitik form

B-Akut multipl skleroz

C-Diffüz serebral skleroz (Schilder hastalığı ve Balo'nun konsantrik sklerozu)

### **II- Nöromyelitis optika (Devic hastalığı)**

### **III-Akut dissemine ensefalomyelit**

A-Post-infeksiyöz: Kızamık, suçiçeği, çiçek, kabakulak, kızamıkçık, grip ve diğer viral ve bazı bakteriyel (mikoplazma, riketsia) infeksiyonlardan sonra ortaya çıkan

B- Post-vaksinal: Kuduz, çiçek ve nadiren diğer aşılarından sonra ortaya çıkan

### **IV-Akut ve subakut nekrotizan hemorajik ensefalit**

A- Akut ensefalopatik form (Hurst hemorajik lökoensefaliti)

B- Subakut nekrotizan myelopati (31).

#### **1.1.7. Multipl Sklerozun Kliniği**

Son derece zengin bir klinik spektruma sahip MS'nin temel klinik özellikleri;

1- SSS'ne yayılan lezyonların semptom ve bulgularının varlığı,

2- İyileşme ve ataklarla seyreden klinik gidişin gözlenmesi olarak tanımlanabilir (32).

Klinik olarak hastalar sıklıkla nörolojik semptomların başlamasından haftalar aylar önce yorgunluk, enerji eksikliği, kilo kaybı, kas ve eklem ağrısı tanımlarlar. Nörolojik semptomların %20'si dakikalar içinde, %20'si saatler içinde, %30'u bir veya birkaç gün içinde, %20'si haftalar-aylar içinde, %10'u aylar-yıllar içinde sinsi olarak gelişir (2).

**Serebellar sistem tutulumu:** Serebellum, beyin sapı ve vestibüloserebellar yollar birçok hastada etkilenmiştir. İntensiyon tremoru, ataksi, dizartri, kelimeleri duraklayarak konuşma, vertigo, bulantı, baş dönmesi bu tanımlanan bölgelerin tutulumuna bağlı görülebilir. Nistagmus, ataksi ve istirahat tremoru üçlüsüne "Charcot triadı" denir (2, 30).

**Piramidal sistem bulguları:** Hastalığın seyri esnasında oldukça erken dönemlerde multipl semptomlar şeklinde görülebilir. Hatta paraparezi ilk bulgu olabilir. Yorgunluk hastaların %90'ından fazlasında tanımlanmıştır. Semptomlar etkilenmiş bacakta güçsüzlük, ilerleyici spastisite, hiperrefleksi, klonus, ekstensör plantar yanıt ve kas kontraktürleri şeklindedir. Ekstremitelerde güçsüzlüğü en çok görülen semptomlardandır (30).

**Kafa çiftlerinin tutulumu:** Sıklıkla oftalmopleji ve nistagmus şeklindedir. Vertigo hastaların yaklaşık %5'inde başlangıçta olmasına karşın sıklıkla hastalığın seyri esnasında görülen bir semptomdur. Fasiyal paralizi, güçsüzlük ve ağrı daha az sıklıktadır fakat özellikle trigeminal nevralji varlığında görülebilir. Kafa çiftlerinin tutulmasına bağlı olarak ayrıca işitme kaybı, hiperakuzi, hipoakuzi ve yutma güçlüğü gibi semptomlar da görülebilir. İşitme kaybı genellikle tek taraflıdır. Yine genç erişkinlerde geçici fasial anestezi veya trigeminal nevralji görülmesi MS'yi akla getirmelidir (2, 7).

**Duyu bulguları:** Belirsiz ve karakterize edilmesi zordur. Sızlama ve yanma şeklinde duyu kusuru veya uyuşukluk ve parestezi görülebilir. Semptomlar sıklıkla geçicidir ancak bazen beceri gerektiren hareketlerde ilerleyici kayıp şeklinde de görülebilir. Genellikle gövdede, alt ve üst ekstremitelerde parestezi, uyuşukluk, solukluk duygusu tanımlanır. Bulgular kesin sınırlar çizmez, hasta bu duyu kusurundan huzursuzdur. Sızlama, batma, iğnelenme veya hipoestezi gibi duyu kusurları MS'nin sık görülen başlangıç şikayetleridir. Boynun pasif fleksiyonunda sırttan başlayıp aşağı doğru inen karıncalanma elektiriklenme hissine neden olur, buna "Lhermitte belirtisi" denir. Bu semptom tanı koydurucu değildir ama MS'yi kuvvetli düşündürmektedir (30).

**Oküler bulgular:** MS'nin zengin klinik bulgu ve belirtileri arasında görsel sistem ve optik sinir tutulumuna ait olanlar önemli yer tutar. Bu bulgular başlangıç döneminde veya seyri sırasında ortaya çıkabilir. Özellikle bulanıklık veya sislenme şeklinde başlangıç ve görme kaybına ilerleme şeklindedir. Sıklıkla periorbital ağrı oluşur ve erişkinlerin %25'inde başlangıç optik ya da retrobulber nörit şeklindedir. MS'de ortaya çıkan görsel sistem ile ilgili bulgular; göz küresi ve retina tutulumuna, optik disk, optik sinir ve arka görsel yollarla ilgili patolojilere aittir. Bunlar arasında üveit, retinal liflerin yıpranması, afferent pupilla defekti, Argyll-Robertson pupili,

paradoksal pupiller reaksiyon, optik sinir ödemi, optik nörit, geçici solukluk, primer optik atrofi ve çeşitli görme alanı defektleri sayılabilir. Plakların yerine göre çeşitli oküler motor bozukluklar (kranial sinir tutulumlarına göre) diplopi ve nistagmus da görülebilir (30, 33).

Karakteristik olarak saatler ya da günler içinde tam veya kısmi görme kaybı, retrobulber nörit sonucu gelişir. Bazı hastalarda her iki optik sinir arka arkaya veya aynı anda etkilenir. Çift görme çoğunlukla longitudinal fasikül tutulumuna bağlı olarak gelişir. Genç erişkinlerde bilateral internükleer oftalmopleji olması tanı koydurucudur (2).

**Kognitif bozukluklar:** Hastaların yaklaşık %50-60'ında görülür. Emosyonel değişiklikler, öfori, depresyon gibi emosyonel durum bozuklukları, kısa süreli bellekte bozulma, demans, verilen görevi becermede zorlanma ve yetersizlik ile konfüzyonel psikoz görülebilir. MS'de kognitif değişikliklere yol açan yapısal değişiklikler açık olmamakla birlikte, ventriküler genişleme, korpus kallozum atrofisi, periventriküler demyelinizasyonun derecesi kognitif bozuklukların şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. Fokal ya da diffüz periventriküler ve kallozal demyelinizasyondan kaynaklanan kortikal-subkortikal veya kortikal-kortikal bağlantıların kesilmesi MS'deki kognitif bozuklukların en uygun açıklaması olarak görülmektedir (2, 34).

**Depresyon:** Diğer kronik hastalıklara göre MS'de affektif bozuklukların daha çok görüldüğü gözlenmiştir. Hastalıkta en sık görülen ikinci semptomdur ve hastaların yaklaşık %70'inden fazlasında görülür. Manik epizodlar ve bipolar bozukluklara da ender olarak rastlanabilmektedir. Yorgunluk ve depresyon hastalığın ciddiyeti ile korele değildir. Yapılan çalışmalarda hastalarda intihar girişimi insidansı normal popülasyondan 7.5 kat fazla bulunmuştur. Kişilik yapısında da değişiklikler tarif edilmektedir (35).

**Sfinkter ve seksüel işlev bozuklukları:** Üriner sistem bozuklukları hastalığın seyri esnasında herhangi bir dönemde görülebilir. Spinal kord tutulumuna bağlı idrara sıkışıklık, sık idrara çıkma, idrar kaçırma ve kararsızlık gibi mesane disfonksiyonları ve retansiyon ile üriner sistem enfeksiyonları özellikle genç kadınlar ve orta yaşlı erkeklerde sık görülür. Eşlik eden barsak disfonksiyonu ve özellikle konstipasyon sıktır. Erkeklerde bu semptomlara impotans da eşlik edebilir (35, 36).

**Epilepsi:** Genel popülasyona göre MS'li hastalarda epileptik nöbetler daha sık görülmekte olup hastaların %2-3'ünde epileptik nöbetler meydana gelmektedir. Konvülsiyonlar tonik klonik ya da parsiyel kompleks olabilir. Genellikle benign ve geçicidir. Antiepileptiklere iyi yanıt verir ya da tedavi gerektirmeyebilir (2, 7).

Klinik bulguların hiç birisi MS'ye özgü değildir ancak bazı bulguları gördüğümüz zaman MS mutlaka aklımıza gelmeli ve hastayı MS açısından değerlendirmemiz gerekmektedir.

MS için spesifik bulgular; Başlama yaşının 15-50 arasında olması, iyileşme ve atakların izlenmesi, optik nörit gelişmesi, Lhermitte işareti, internükleer oftalmopleji, güçsüzlük ve kötüleşme ile birlikte yükselmiş vücut ısısı iken nonspesifik bulgular; başlama yaşının 10 yaşından önce ve 60 yaşından sonra olması, devamlı ilerleme göstermesi, erken demans, rijidite, devamlı distoni, kortikal eksiklikler (afazi, apraksi, aleksi, ihmal) ve eksikliğin dakikalar içinde gelişmesi olarak sayılabilir (7).

Klinik disfonksiyon genellikle akut ya da subakut şekilde başlar ve birkaç gün ya da hafta içinde pik yapar. Daha sonrada semptomların kısmi ya da tam olarak geçmesiyle iyileşmeye girer. En kısa atak süresi 24 saattir. Birçok çalışmada MS'li hastaların her yıl ortalama 0.4-0.6 atak geçirdiği belirtilmiştir. Yaklaşık %15 hasta ikinci atağı geçirmez (7).

**Gebelik ve MS:** MS'nin kadında fertilitiyi, gebeliğin oluşumunu, seyri ve sonlanmasını etkilemediği belirtilmektedir. Bu nedenle antenatal takipte bir özellik yoktur; fakat bu hastaların idrar kontrolü bozulmuş olabileceğinden üriner sistem enfeksiyonları açısından dikkati olunmalıdır. Nadiren de olsa MS ilk kez gebelik sırasında başlayabilir ancak genel bir kural olarak gebelik MS için relatif olarak koruyucudur ve özellikle 3. trimesterde atak gelişimi çok düşüktür (37, 38).

Yapılan bir çalışmada gebelikte başlayan MS'nin progresyonunun daha yavaş ve az olduğu saptanmıştır. Ancak pek çok çalışmada MS'li hastaların % 20-40'ında postpartum ilk üç ay içinde klinik atak sıklığında artma ve kötüleşme gösterilmiştir. Gebeliğin herhangi bir döneminde terminasyonun da atak riskini arttırdığı savunulmaktadır. MS terapötik abortus veya sterilizasyon için endikasyon oluşturmaz. Fakat kişi aktif hastalık döneminde ise gebe kalmaları önlenmelidir. Gebeliğin sonlandırılmasından sonraki dönemde de atak riskinin arttığı

belirlenmektedir. Gebelik ve emzirme döneminde ilaç tedavisinden kaçınılmalıdır. Prednizolon ve kortikotropinlerin virilizan ve teratojenik etkileri mevcuttur. Ancak mecbur kalınır ise düşük doz prednizolon kullanılmalıdır. Kortikosteroidler ve immünsupresiflerin kullanımı sırasında emzirme engellenmelidir (38).

**MS'li hastalar dört grupta sınıflandırılmıştır;**

**1- Progresif ataklarla (Progressive Relapsing = PR) giden Multipl Skleroz (PRMS):** %5 oranından daha az görülür. Hastalığın başlangıcında yavaş seyirli nörolojik bozukluklar varken daha sonra buna ataklar eklenir. Ataklarda görülen nörolojik semptomlarda tam veya kısmi iyileşme görülür. Ataklar arasında sürekli devam eden bir ilerleme vardır. Genelde yaşlı ve erkek hastalarda görülür. Prognozu kötüdür (30, 39).

**2- Atak ve iyileşmelerle (Relapsing-Remitting = RR) giden Multipl Skleroz (RRMS):** % 85-90 oranında görülen klasik formudur. Ataklar tamamıyla ya da rezidüel defisitlerle iyileşir. Ataklar arasında hastalığın progresyon belirtileri yoktur. Diğer grup hastalara göre daha erken yaşta başlar ve kadınlarda iki kat daha sık görülür (Ortalama 25-29 yaş). Progresyon dönemi 35-40 yaşlarında başlar (30, 39).

**3- Sekonder progresif (Secondary Progressive = SP) Multipl Skleroz (SPMS):** Başlangıcında atak ve iyileşmelerle giden hastalık ilerleyen zamanlarda ataklar olsun ya da olmasın ilerleme gösterir. Az iyileşme ve platoları vardır. RRMS'li hastaların %50-80'i SPMS'ye dönüşür. Ortalama yaş 25-29 olup kadınlarda daha sık görülür. Başlangıç bulguları optik nörit ve sensorial bozukluklardır. Paraparezi daha sonra gelişir (30, 39).

**4- Primer progresif (Primary Progressive = PP) Multipl Skleroz (PPMS):** %10-15 oranında görülür. Hastalık başlangıcından itibaren progresyon gösterir. Ara sıra plato çizer. Ortalama başlama yaşı 35-39 olup kadın ve erkekte eşit oranda görülür. Paraparezi ön plandadır. İki önemli sonuç tanımlanmıştır; 1- Benign MS; hastalığın başlangıcından 15 yıl sonra tüm nörolojik sistemleri çalışıyor olan hastalar bu grupta yer almaktadır. 2- Malign MS; hastalığın başlangıcından sonra kısa zamanda birçok nörolojik sistemde fonksiyon kaybı olan ya da ölüm ile sonuçlanan vakalar ise bu gruba dahil edilmektedir (7, 30, 39).

### ***Prognoz:***

MS'nin klinik progresyonu değişiklik göstermektedir. Nörolojik disfonksiyon durumlarında çoğunlukla, Kurtzke'nin DSS (Disability Status Scale, DSS) ya da EDSS'si (Expanded Disability Status Scale) kullanılır. Kullanılan numaralar 0'dan 10'a kadardır. "0" normal muayene ve fonksiyonları "10" ise MS nedeniyle ölen hastaları içermektedir. Bu doğrusal olmayan bir skaladır. Birçok MS hastası EDSS skorunda çift yükselteli dağılım göstermektedir (7).

MS'li hastalar için tanımlanmış altı adet prognostik faktör mevcuttur. Bunlar;

a) Başlangıç yaşı (<40, >40): Başlama yaşının erken olması olumlu bir faktör gibi görünmektedir.

b) Başlangıç semptomu: Özellikle optik nörit, kranial sinir disfoksiyonu ya da sensorial yolda bir sorun varsa piramidal sistem ve beyin sapı semptomları serebellar semptomlara göre daha iyi prognozludur.

c) Birinci ve ikinci atak arası (<2.5 ya da >2.5 yıl): Relaps ve remisyonlar ile giden formu progresif formuna göre daha iyi prognozludur.

d) İlk 2 yıldaki atak sıklığı (<2 ya da >2)

e) İlk ataktan iyileşme şekli (tam ya da kısmi)

f) Cinsiyettir.

MS kadınlarda erkeklere göre daha iyi huylu seyretmektedir (7, 30, 39).

### ***Multipl skleroz varyantları:***

Optik nöromyelit: Tek gözde ya da her iki gözde akut ya da subakut başlangıçlı görme kaybı ile bundan günler ve haftalar sonra transvers veya asendan myelit gelişimi ile karakterizedir. Spinal kordda lezyon bazen demyelinizan olmaktan çok nekrotizandır. Hastaların çoğu çocuktur ancak her yaşta görülebilir.

Akut MS: MS'nin nadir görülen malign formu olup beyin, beyin sapı, spinal bulgular bir aradadır. Stupor, koma görülebilir ve birkaç hafta ya da ay içinde ölümlerle sonuçlanabilir. Patolojik bulguların MS'den farkı plakların çoğunun aynı yaşta olması ve demyelinize alanların daha fazla birleşme eğiliminde olmasıdır.

Kazanılmış Schilder hastalığı: Serebral hemisferlerin posterior kesimleri daha çok etkilenir. Beyinde tek bir odak ya da birçok odak şeklinde yaygın demyelinize alanlar vardır. Çocuk ve adolesanlarda daha sık görülür. Progresif seyirli ve fataldır.

Marburg tipi: Hızlı progresyon gösteren, multifokal, remisyon göstermeyen, serebral hemisferde, beyin sapı ve optik sinirde lezyonların bulunduğu fatal seyirli bir varyanttır. MR’de lezyonlar yaygındır ve konfluens gösterir. Homojen kontrast tutulumu vardır.

BALO’nun konsantrik sklerozu: Hızlı progresif ve monofazik bir hastalıktır. Klinik lezyon dağılımı Schilder hastalığına benzer. Optik sinir, serebellum, spinal kord korunur. Ayırıcı özelliği, myelin kılıfta yıkılan ve sağlam kalan alanların konsantrik yüzükler şeklinde dizilmesidir. Haftalar ve aylar içinde ölümle sonuçlanır (2).

Devic hastalığı (Nöromyelitis optika): Bir hastalıktan ziyade optik sinir ve spinal kordu etkileyen, akut-subakut gelişen bir sendrom olmakla birlikte beyin genelde korunmuştur. Optik nörit ve myelit aynı anda görülebildiği gibi günler, haftalar veya aylar sonra da birbirini izleyebilir. Optik sinir ve spinal kordda inflamasyon ve demyelinizasyon vardır. Bazı olgularda spinal kordda kavitasyon ve nekroz görülebilir (2).

#### ***Ayırıcı tanı:***

MS, nörolojik hastalıklar içerisinde azımsanmayacak sıklıkta görülmesi, seyrinin kronik olması ve genç yetişkin yaş grubunu etkilemesi nedeniyle önemli bir yere sahiptir. Hastalarda morbidite oldukça yüksektir.

MS’nin özelliklerinden biri ataklarla seyretmesi, diğeri de SSS’ni farklı zamanlarda ve farklı lokalizasyonlarda etkilemesidir. Yani genç hastalarda, SSS’nin farklı zamanlarda, farklı lokalizasyonlarının tutulumuna ait bulgu ve belirtilerin varlığı, klinik olarak öncelikle MS’yi düşündürmelidir.

Çok önemli bir kural şudur ki; semptom ve bulgular SSS’nin tek bir bölgesine yerleşen lezyon ile açıklanabiliyor ise MS tanısı konulmamalıdır. Progresif hastalık durumlarında, monofazik epizodlarda, kliniğin atipik olduğu durumlarda MS tanısı koymak zordur. Sık olmayan bazı sensorial semptomlarda ve hastanın semptomları tarif etmede zorlandığı durumlarda histeri tanısı alabilirler, monofazik epizodlu ve tek bir bölgede hastalık görülen hastalarda kitle, infeksiyon ya da vasküler olaylar tanısı alabilir, progresif olarak SSS disfonksiyonunun ilerlediği durumlarda ise infeksiyonlar, kord basısı, arteriovenöz malformasyon (AVM) gibi tanılar alabilirler (2, 40).

MS ile karışabilecek hastalıklar;

### **1- Vasküler**

- İnme ve iskemik hastalıklar
- Primer SSS vaskülit
- Spinal kordun vasküler malformasyonları

### **2- İnfeksiyonlar**

- HIV'e bağlı myelopati
- Meningovasküler sfiliz
- HTLV- 1 enfeksiyonu
- Lyme hastalığı
- Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)

### **3- Neoplaziler**

- Spinal kord tümörleri
- Paraneoplastik sendromlar
- Glioma ya da lenfoma

### **4- Dejeneratif hastalıklar**

- Spinoserebellar ataksi

### **5- Genetik hastalıklar**

- X'e bağlı adenomyelopati

### **6- Otoimmün hastalıklar**

- Behçet hastalığı
- SLE
- Sjögren hastalığı
- Granulomatöz anjit
- Paraneoplastik ensefalomyelit
- Poliarteritis nodosa
- Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM)/postinfeksiyöz ensefalomyelit

### **7- Endokrin/metabolik hastalıklar**

- Hipotiroidizm
- Vitamin E eksikliği

- Vitamin B12 eksikliği

### **8-Granüloamatöz hastalıklar**

- Wegener granülomatozu
- Sarkoidoz
- Lenfomatoid granülomatoz olarak sayılabilir (7, 21).

#### ***Tedavi:***

MS'li hastaların tedavisi hastaların bulunduğu klinik duruma bağlıdır. Tedavi atak tedavisi ile sekonder progresif fazda ve relaps-remisyonda hastalığı tedavi edici olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (5).

#### ***Atak tedavisi:***

Atak tedavisi hastalığın atak ve iyileşme dönemi ya da sekonder progresif fazı göz önünde bulundurulmadan verilir. Uzun yıllardır kortikosteroidler atak tedavisinde ilk seçenektir. Kortikosteroidler atak süresini kısaltmakta ve iyileşme sürecini hızlandırmaktadır. Buna karşın hastalığın uzun süreli tedavisi üzerinde iyileştirici etkisi kanıtlanmamıştır. En çok uygulanan tedavi yöntemi yüksek doz intravenöz (iv), 500- 1000 mg, 3- 5 gün metilprednizolon verilmesidir. Bazı klinisyenler oral prednizolon tedavisini kullanım kolaylığı ve maliyet düşüklüğü nedeniyle iv metilprednizolon tedavisine tercih etmektedirler. Elde olan bilgiler oral prednizolon tedavisinin iv metilprednizolon tedavisi yerine kullanılabileceğidir. Buna karşın her atak kendiliğinden bir miktar geriler (41, 42).

#### ***RRMS hastalık tedavisi:***

RRMS tedavisinde amaç, atak sıklığını ve şiddetini azaltmak, hastalığın progresif faza geçmesini önlemek ya da geciktirmektir. Geçmişte özellikle immünsüpresif ilaçlar kullanılmakta idi, ancak hastalığı sınırlayıcı yarar görülmemiştir ve oldukça toksiktirler. Son zamanlarda interferon beta-1a, interferon beta-1b ve glatiramer asetat için geniş, randomize kontrollü, başarılı çalışmalar yapılmaktadır (42).

#### ***Sekonder progresif fazda hastalık tedavisi:***

Sekonder progresif MS'li hastalarda tedavinin amacı hastalığın kötüye gidişini engellemektir. Son zamanlardan bu yana sekonder progresif MS'li hastalara etkili ilaç yoktur. Ancak interferon beta-1a, interferon beta-1b denenmektedir (42).

### ***Tedavide yeni gelişmeler:***

Yeni gelişen tedavi yöntemlerinin temelinde immün sistemi harekete geçirmek yatmaktadır. İmmün toleransın uyarılması ya da çeşitli monoklonal antikorların yönetimi ve agresif tedavi yöntemlerinden kemik iliği transplantasyonu araştırma aşamasında olan tedavi yöntemleridir. Ayrıca aksonal hasarı engelleyici, nöron koruyucu ilaçların gelişmesi için araştırmalara ihtiyaç vardır (5, 43).

#### **1.1.8. Multipl Sklerozun Tanı Kriterleri**

MS'de kesin tanı büyük önem taşır. Çünkü doğru tanı hem hastalığın seyrine etkili olabilen immün modülatör ve immünsüpresif tedavilerinin uygulanmasına ve hem de hastanın hastalığının tabiatı ve yapılabilecekler konusunda bilgilendirilmesine olanak sağlar. MS esas itibariyle klinik bir tanıdır. MS'li hastalarda tanı, detaylı öykü, dikkatli nörolojik inceleme, MR, BOS, görsel evoked potansiyel (VEPs) incelemeleri ve kan testleri birlikte değerlendirilerek konur. Ancak kesin tanı koydurtacak bir laboratuvar bulgusu yoktur (40, 44-46 ).

Diğer taraftan 1970'li yılların başında Bilgisayarlı Tomografi (BT) ile başlayan ve daha sonra MR ile devam eden sofistike görüntüleme yöntemleri MS tanısında önemli kilometre taşlarından olup MR halen altın standart durumundadır. Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS) ve Manyetizasyon Transfer (MT) gibi yeni MR görüntüleme teknikleri, hem MS tanısına ve klinik seyrin izlenmesine hem de hastalığı daha iyi tanımamıza çok büyük katkılarda bulunmuştur. BT'nin MS plaklarını saptamadaki duyarlılığı çok yüksek değildir. Kontrastsız BT incelemelerinde, kesin MS tanılı hastaların sadece %30-35'inde periventriküler ve derin beyaz cevher alanlarında MS plağıyla uyumlu hipodens lezyonlar saptanabilmiştir (45-47).

MS'in görüntüleme bulgularının çok çeşitli olması nedeniyle, tanıya gidişi kolaylaştırmak ve standardize etmek amacıyla sınıflama yoluna gidilmiştir. Günümüze kadar çeşitli sınıflamalar önerilmiştir. En çok kabul edilmiş ve uygulanmış olanlar; Schumacher (1965), Rose (1976) ve Poser (1983) sınıflamalarıdır. Yapılan çeşitli çalışmalarda Poser kriterleri ile daha büyük bir hasta gurubuna tanı konabildiği ve özellikle hastalığın erken dönemlerinde Poser kriterlerinin diğerlerine göre daha duyarlı olduğu ortaya konmuştur (35, 48, 49).

*Poser, atak sayısı, klinik bulgular, laboratuvar testlerini dikkate alarak MS'yi;*

- 1- Klinik olarak kesin MS,
- 2- Laboratuvar destekli kesin MS,
- 3- Klinik olarak olası MS,
- 4- Laboratuvar destekli olası MS olarak sınıflamıştır (2).

Bu tanı kriterleri içinde o zamanlar MR tanıda yeni yeni kullanılmaya başladığından görüntüleme bulguları kullanılmamıştır (40).

MS tanısında, MR'de lezyonların yaşı ve dağılımının ortaya konmasında, 2005 yılında revize edilen McDonald tanı kriterleri yardımcı olabilmektedir (Tablo 1).

**Tablo 1.** MS için McDonald tanı kriterleri (50).

<b>Klinik prezentasyon</b>	<b>MS tanısı için gerekli olan ek datalar</b>
İki ya da daha fazla atak; iki ya da daha fazla lezyon olduğunu kanıtlayıcı objektif klinik kanıt	Hiçbiri
İki ya da daha fazla atak; bir tane lezyon olduğunu kanıtlayıcı objektif klinik kanıt	MR ile lezyonların gösterilmesi ya da, MR'de MS ile uyumlu lezyonların bulunması-BOS bulgularının varlığı ya da, Farklı bir tarafta atağı beklemek
Tek atak; iki ya da daha fazla lezyon olduğunu kanıtlayıcı objektif klinik kanıt	Lezyon yaşı MR ile gösterilmişse ya da, İkinci klinik atak
Tek atak; bir tane lezyon olduğunu kanıtlayıcı objektif klinik kanıt (monosemptomatik presentasyon; klinik olarak izole sendrom)	Lezyon yerlerinin MR ile gösterilmesi ya da, İki veya daha fazla lezyonun MR ile saptanması-BOS bulgularının varlığı ve MR ile lezyonların yaşının saptanması ya da, İkinci klinik atak BOS bulgularının varlığı ve lezyon saptanan alanlarda a) Dokuz veya daha fazla lezyonun T2 ağırlıklı görüntülerle gösterilmesi, b) İki veya daha fazla lezyonun spinal kordda bulunması, c) Dört-sekiz beyin lezyonunun yanında bir tane spinal kord lezyonunun bulunması ya da dört-sekiz beyin lezyonununla ilişkili VEPs bozukluğu ya da spinal kord lezyonlarının ve lezyon yaşının MR ile gösterilmesi ya da bir yıldır progresyonun devam etmesi
MS için anlamlı olan sinsi nörolojik progresyon	

***McDonald tanı kriterlerine göre şu dört kriterlerden üç tanesinin olması gerekmektedir. Kriterler;***

- 1- Gadolinyumla kontrastlanan en az bir lezyon ya da T2 A görüntülerde dokuz tane hiperintens lezyon
- 2- En az bir tane infratentorial lezyon bulunması
- 3- En az bir lezyonun kortekse yakın olması
- 4- En az üç periventriküler lezyonun olmasıdır. Spinal kord lezyonlarından herhangi biri beyin lezyonunun yerini alabilir.

Spinal kordda T2 ağırlıklı kesitlerde büyüklüğü 3 mm'den fazla ve iki vertebra segmentinden az olan lezyon anlamlıdır. Bir spinal kord lezyonu bir beyin lezyonu ile eşdeğerdir. MR ile elde edilen spinal kord lezyonu bazı klinik durumlarla (Klinik izole sendrom, başlangıçtan itibaren progressif olan klinik seyir gibi) ve beyin MR bulgularının yetersiz kaldığı durumlarda büyük önem taşımaktadır.

Eğer BOS'da Ig değişiklikleri varsa, MR'de T2A serilerde görülen iki tane tipik MS lezyonu yeterlidir. Lezyonların yaşının saptanmasında da MR kullanılabilir. Eğer klinik belirtiler beyin MR incelemesinden üç ay sonra başlamış ise tekrar çekilen kontrastlı beyin MR'deki kontrastlanan lezyon yeni SSS inflamatuvar olayını gösterir. Çünkü kontrastlanan MS plakları altı haftadan daha az bir sürede kaybolurlar. Eğer kontrastlanan lezyon yok yeni çıkan T2 lezyonu var ise, inceleme yapıldıktan üç ay sonra tekrarlanır ve yeni çıkan lezyon ya da kontrastlanan lezyon var mı gösterilmelidir (40).

2001 yılında Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology'de yapılan çalışmalar sonucunda MS hastalarında bir ya da üç lezyonun yeterli olabileceğine karar verilmiş ve bu 2005 yılında ki panelde tekrar gözden geçirilmiştir. 2001 ve 2005 yıllarında yapılan toplantıların ikisinde de MR kriterleri olarak Barkhof-Tintore kriterlerinin kullanılmasına karar verilmiştir. Tek farklılık birçok spinal kord lezyonlarının beyin lezyonları yerine geçeceği ve kord lezyonlarının infratentorial lezyonları ile aynı olduğu kararlaştırılmıştır (51).

#### ***BOS bulguları:***

BOS bulguları tek başına MS tanısı koydurmaz ya da MS tanısının dışlanmasına neden olmaz, ancak klinik tanı kriterlerini dışlatmaz. Çocuk ve

erişkinlerde normal BOS'da 0-5 lenfosit bulunabilir. Polimorfonükleer lökosit ise yoktur. MS'li hastaların 2/3'ünde BOS'da hücre sayısı doğaldır. Hastaların 1/3'ünde ise, özellikle akut başlangıçlı olanlarda ve atak döneminde, hafif ve orta derecede çoğunluğunu T hücrelerinin oluşturduğu mononükleer pleositoz görülür ve hastalığın aktivitesini gösterir (2, 7, 52).

MS'li hastalarda en çok rastlanan bulgu ise BOS Ig seviyesinin diğer proteinlere göre relatif olarak daha yüksek olmasıdır. Özellikle IgG indeksindeki artış daha duyarlı bir yöntemdir. MS'li hastalarda kan beyin bariyeri bozulduğu için kanda bulunan albümin ve IgG BOS'a geçer. Bunun yanısıra SSS' de ve kan beyin bariyerinde de IgG yapımı artmaktadır. IgG indeksinin 1.7'den fazla olması MS olasılığını akla getirir (2).

**IgG indeksi :** (BOS IgG/serum IgG) / (BOS albümin / serum albümin)

Akut atak döneminde hastaların BOS'unda MBP (Myelin basic protein) yüksektir, yavaş seyreden MS'li hastalarda ise düşük, remisyon döneminde ise normal düzeydedir. BOS'da hücre, total protein, gammaglobulin, oligoklonal bant birlikteliği dikkate alındığında MS'li hastaların hemen hepsinde bazı anormallikler saptanmaktadır. Ayrıca BOS'da viral antikor titrelerinde yükseklik görülebilir. MS'li hastalarda yaklaşık %50 oranında bir virüse, %15'inde iki virüse, %5'inde ise 3 ve daha çok virüse karşı titre yüksekliği tespit edilmiştir, ancak bunlardan hiç biri MS'li hastalar için özgül değildir. Titre yükselmelerinin nedeni olarak;

- a) Kan beyin bariyerindeki hasar sonucu kan beyin bariyerinden BOS içine daha çok antikor geçmesine yol açması,
- b) Periferik kandaki serum antikor titresindeki artmanın BOS'a yansımaları,
- c) SSS içinde bir virüse karşı reaksiyon gösteren lokal antikor sentezi oluşması,
- d) SSS içinde lokal antikor sentezi yapılması ileri sürülmektedir (2, 48).

**Elektrofizyolojik incelemeler (Evoked Potential = EP):**

Elektrofizyolojik incelemeler yüzeysel elektrotlar yoluyla yazdırılan, duysal bir yolun uyarılmasına karşı alınan elektrikselsel cevaplardır. Klinik bulgular hastalığın erken dönemlerinde sıklıkla olduğu gibi, SSS'de sadece tek bir lezyonun varlığı ile uyumlu olduğunda veya hastalığın spinal formunda, asemptomatik lezyonları göstermek için kullanılır. Anormal bir EP, MS için özgül değildir, klinik tablo ile

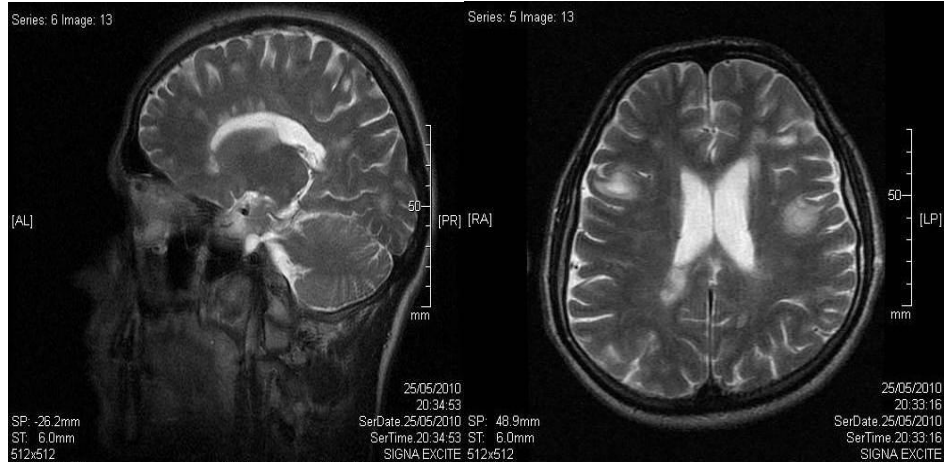
uyum sağlamalıdır. Aynı şekilde EP'nin normal olması da MS tanısını dışlatmaz (2, 53).

### ***MR bulguları:***

MR, MS'li hastaların tanı, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi ile takibinde ve beyaz cevher lezyonlarını tanımlamada primer tekniktir. Hastalarda beyaz cevherde plak denen lezyonlar kolaylıkla görüntülenir ve lezyonların MS lezyonu olup olmadığı konusunda yüksek duyarlılığa sahiptir. MS'li hastalarda patolojik özellikler temelde inflamasyon, demyelinizasyon, gliozis ve aksonal yaralanmadır. MR'nin gelişmeye başladığı 1980'lerin başlarında Young ve arkadaşları T2A görüntülerde MR'de saptanan lezyon yerlerinin postmortem çalışmalarda MS plaklarına karşılık geldiğini ve ayrıca in vivo çalışmalarda bazı lezyonların kontrast madde sonrası kontrastlandığını göstermiştir. Son yıllarda turbo ya da fast spin eko (TSE ya da FSE) ve FLAIR gibi daha hızlı sekansların gelişmesi ve görüntülemeye girmesi ile beyin görüntüleme gelişmiştir. Çift eko TSE / FSE sekansları ile konvansiyonel spin eko (CSE) sekanslarına göre daha kısa sürede görüntü elde edilmesine karşın MS lezyonlarını saptamada benzer özgüllüğe sahiptirler. Örneğin hızlı FLAIR, bir inversion recovery (IR) sekansı olup bu sekans ile BOS'dan sinyal alınmayan ağır T2A görüntüler sağlanmaktadır ve özellikle juksta kortikal bölgedeki MS lezyonlarının saptanmasında CSE'ye göre daha özgüldür (54-56).

MS hastalarında plaklar tipik olarak periventriküler alanlarda, korpus kallozumda, sentrum semiovalede, internal kapsül, pons ve brakium pontis yerleşimli olmalarına rağmen daha az olarak derin beyaz cevher yapılarında ve bazal ganglionlarda görülür. MS plakları genellikle ovoid görünümlü olup korpus kallozuma radial tarzda dik yerleşim gösterirler. Erken evrede lezyonlar tipik olarak ince ve lineer görünüme sahiptirler (Dawson's fingers) (Şekil 1). Bu görünüm muhtemelen ventriküler sisteme dik uzanan dilate perivenüler boşlukların inflamasyonu ile ilişkilidir. Histopatolojik olarak primer rolün, kan beyin bariyerinin bozulması sonucu gelişen perivasküler inflamasyonun gerçekleşmesi sonucu myelin yıkımı ve yeni lezyon gelişimi olduğu ileri sürülmektedir. Korpus kallozumda, U fiberlerinde ve optik sinirde olan anormallikler, MS'yi serebrovasküler hastalıklardan ayırt etmeyi sağlamaktadır. MR'de izlenen periventriküler ependimal düzensizlik ve

sinyal artışları (dot) ile arada kalan ependimal hipointensite (dash) “Dot-Dash” işareti olarak adlandırılmaktadır (54, 55).



**Şekil 1.** MS’li hastada sagital ve aksiyel T2 ağırlıklı imajlarda korpus kalozuma radial tarzda dik yerleşim gösteren plaklar (Dawson’s fingers)

MS’li hastaların erken tanı almasında ve diğer beyaz cevher patolojilerinden ayırımında önemli bir bulgudur. T1A görüntülerde akut lezyonlar normal beyaz cevher ile aynı sinyale sahip yani izointens, kronik lezyonlar ise tekrarlatıcı doku hasarı ve şiddetli enflamatuar ödeme bağlı hipointens (siyah halo) görülürler. Eğer T1A serilerde hipointens lezyon kalıcı ise aksonal kayıp ile ciddi matriks yıkımını gösterir ve hastalığın kötü prognozu ile ilişkilendirilmiştir. Kontrastsız T1A görüntülerde hiperintens halkanın izlenmesi tanıda yardımcı olabilir (çevresel hiperintensite). RRMS’li hastalarda, SPMS’li hastalara göre daha sık görülmektedir (7, 56-58).

Akut inflamatuvar fazda lezyonlar kan beyin bariyerinin bozulmasına bağlı kontrast tutmaya başlarlar. Kontrastlanan lezyon çeşitli büyüklükte ve şekilde olabilir. Genellikle homojen nodüler şekilde kontrastlanabildikleri gibi takiben progresyon gösterdikleri zaman halka şeklinde de kontrast tutabilirler. Çoğu kontrastlanan lezyon klinik olarak sessiz olabilir. Bu nedenle klinik olarak atağın saptanmasından 5-10 kat daha değerli olduğu ileri sürülmektedir. Kontrast madde tutulumunda azalma 4-6 hafta sonra görülür. Lezyonun T1A görüntülerde izointens olması ya da orta derecede hipointens izlenmesi kısmi ya da tamamen remyelizasyona işarettir (55, 59).

Akut plaklar, proton dansite ve T2A görüntülerde hiperintens olarak izlenir. Kronik plaklarda T2A görüntülerde hiperintens görüntülenir ancak akut plaktan farklı olarak lezyonun küçüldüğü ve ödem alanının gerilediği görülür. Kronik evrede periventriküler düzlemde hiperintens sinyal artışı görülür (59).

Lezyonlar gri cevherde de görülebilir. Gri cevher lezyonları FLAIR görüntülerle daha iyi görüntülenebilir. Gri cevher lezyonları genellikle küçük, daha az inflamasyonun geliştiği lezyonlar olduklarından orta derecede sinyal artışına yol açmaktadır. Optik nörit ise erken evrede görülür ve erken evrede hastalar sadece optik nörit kliniği ile başvurabilirler. MR ile optik nöritli hastalarda tanıya yağ baskılama tekniği ve kontrastlı inceleme ya da uzun eko short-tau inversion recovery (STIR) sekanslarının birlikte kullanılması ile lezyonlar saptanabilir (60 - 62).

***MR'de hastalık aktivasyonunu gösteren bulgular;***

1- Yeni lezyonların ortaya çıkışı,  
2- Kaybolan bir lezyonun yeniden ortaya çıkması ya da reaktivasyonu,  
3- Eski lezyonların genişlemesi ya da reaktivasyonu, 1 cm'den küçük lezyonlarda %70'lik, 1 cm'den büyük lezyonlarda ise %10'luk bir büyüme olması aktivasyonu gösterir.

4- Lezyon çapında artış olsun ya da olmasın kontrast tutması,

5- Periventriküler lezyonlar daha çok kronik lezyonlardır. Akut lezyonlar sıklıkla korona radiata ve sentrum semiovale beyaz cevherinde yer alır.

Akut lezyonların seyri ile ilgili yapılan çalışmalarda bu plakların %59'unun küçülerek kaybolduğu, %25'inin aktivitesinin sürdüğü, %16'sının ise konfluens gösterdiği görülmüştür. Kronik lezyonlar ise T2A görüntülerde fokal ya da birbiriyle birleşme eğiliminde artmış sinyal değişiklikleri şeklinde görülür. T2A görüntülerde izlenen kronik lezyonlarda histopatolojik olarak minimal demyelinizasyondan, akson kaybına kadar giden demyelinizasyona bağlı değişiklikler izlenir. T1A görüntülerde hipointens izlenen alanlarda ciddi doku kaybı mevcuttur (63).

Patoloji ve MR çoğunlukla koreledir ancak MR ile çok küçük lezyonlar saptanamayabilir. Klinik olarak kesin MS tanısı alan hastaların %90'ından fazlasında MR'de MS lezyonları saptanabilir. Bununla birlikte bazı SSS lezyonları, iskemi, SLE, Behçet hastalığı, diğer vaskülitler, HTLV- 1 ve sarkoidoz gibi hastalıklarda görülen MR lezyonları MS'ye benzer (64).

MR ile beyin sapı, spinal kord, serebral korteks ve optik sinir yerleşimli lezyonlar da güçlükle değerlendirilir. Yeni gelişen MR teknolojisi ile MS plakları spinal kordda %75 oranında saptanmaktadır. Spinal kord lezyonları sıklıkla servikal ve torasik düzeyde ve genellikle periferik yerleşimli olup, iki vertebral segment uzunluğunda ya da daha kısa ve kordun tek tarafında görülürler. Genellikle T1A görüntülerde görülmezler. Akut plaklar kordda şişmeye neden olur ve kontrast madde enjeksiyonu sonrası kontrastlanırlar. MR ile spinal lezyonlar saptandığı zaman doğrudan MS tanısı konması doğru değildir. Özgül beyin lezyonları ile spinal kord lezyonları klinik tanıyı oldukça güçlendirir (56, 58, 65).

### **1.2. Diffüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG)**

Güçlü gradient sistemleri ve geliştirilen son teknikler ile birlikte MR’de fonksiyonel inceleme alanı gündeme gelmiştir. DAG, su moleküllerinin mikroskopik translasyonel (Brownian) hareketlerindeki değişikliklere son derece hassas yeni bir MR görüntüleme tekniği olup, perfüzyon MR görüntüleme, BOLD (blood oxygen level detection) ve MR Spektroskopi ile birlikte “fonksiyonel görüntüleme” yöntemlerindedir. DAG, görüntü kontrastının suyun mikroskopik hareketlerine bağlı olduğu MR görüntüleme tekniği olup görüntüler kısa çekim süresinde ve kontrast maddeye gerek duyulmadan elde edilir (66).

Konvansiyonel MR’de su moleküllerinin doku içindeki difüzyon olayından elde edilen manyetik rezonans sinyaline katkısı çok küçüktür. Difüzyon MR’de ise çok güçlü manyetik gradientler eşliğinde ekoplanar (EP) sekans kullanılarak su moleküllerinin hareketlerini görüntülemek mümkün olmaktadır. Milisaniyeler içinde görüntü oluşturabilen EP inceleme difüzyon duyarlılığı en yüksek sekansdır. EP görüntülemenin avantajları yanında geometrik rezolüsyonun düşüklüğü, akım ve harekete belirgin duyarlılık göstermesi önemli dezavantajlarıdır (67).

Difüzyon, Brownian hareket de denen, moleküllerin termal (kinetik) enerjisiyle gelişigüzel hareketidir. Difüzyon kısıtlanmadığı sürece her yöne doğru olur. Bir manyetik gradient uygulandığında moleküler difüzyon spin eko sinyal amplitüdünde azalmaya yol açar. Ancak difüzyonun bu etkisi standart spin eko görüntülerde farkedilemeyecek kadar küçüktür. Difüzyon etkisini ölçebilmek için herhangi bir sekansı difüzyona hassaslaştıran güçlü gradientler kullanılır. Güçlü manyetik alan gradientleri belli yönlerde (x,y,z eksenlerinde) harekete geçirilerek

“su diffüzyonu” baskın kontrast mekanizması haline getirilir bu da direkt olarak görüntülenir (68-70).

***İzotropik difüzyon:***

Mikroyapıları rastgele dizilmiş ya da moleküllerin hareketine düzenli engeller göstermeyen dokularda, homojen sıvı içinde (araknoid kist) difüzyon serbesttir ve her yöne doğru eşit olur. Buna “izotropik difüzyon” denir. Örneğin gri cevherde difüzyon izotropiktir. İzotropik difüzyonda tamamen su moleküllerinin hareketlerine bağlı görüntüler elde edilmekte ve bu da EP difüzyon MR yada sadece difüzyon MR olarak tanımlanmaktadır (69-72).

***Anizotropik difüzyon:***

Mikro yapıları belli bir düzenle yerleşmiş olan dokularda difüzyon bir yönde diğer yönlere göre daha fazla olabilir; buna “anizotropik difüzyon” denir. Örneğin myelinli beyaz cevher lifleri boyunca difüzyon hızlıdır. Ancak liflere dik doğrultuda su moleküllerinin hareketi engelleneceğinden difüzyon yavaştır. Beyaz cevherde difüzyon anizotropiktir (Şekil 2). Burada görüntüler PSIF (reverse FISP; Fast Imaging Steady-State Precession) adı verilen gradient-eko sekansıyla elde edilir. İki arasında temel fark “apparent diffusion coefficient” (ADC) değeri adı verilen su difüzyonu değerinin matematiksel olarak ölçümü yalnızca izotropik difüzyonla mümkün olmaktadır. Anizotropik difüzyon da ise piksel değerleri ölçümü ve değişik lezyonların kıyaslanması yapılabilir, ancak ADC değeri hesaplanamaz (71, 72).



**Şekil 2.** İzotropik ve anizotropik difüzyon

***Difüzyon ölçümü:***

Difüzyon ağırlıklı ilk sekans 1965 yılında Stejskal ve Tanner tarafından tanımlanmıştır. Bu yöntemde standart SE sekansını difüzyona hassaslaştırmak amacıyla  $180^\circ$  radyofrekans dalgasından önce ve sonra güçlü gradientler uygulanmıştır. Difüzyon ağırlıklı bir görüntü elde edebilmek için uygulanan gradientler yüksek amplitüdü olmalı, uygulama süresi kısa olmalıdır. Zaten

difüzyonun invivo ölçümü güçlü gradientlerin geliştirilmesinden sonra mümkün olmuştur (71, 73, 74).

Moleküller 180° radyofrekans pulsuna simetrik yerleştirilmiş bir çift gradient pulsu ile manyetize edilirler. Su molekülleri manyetik alan gradienti yönünde hareket ettikçe, ne kadar uzağa hareket ettiklerine bağlı olarak sabit moleküllere oranla transvers manyetizasyonda faz kayması oluştururlar. Bu faz kayması, SE sinyalinin yoğunluğu ile direkt olarak ilişkilidir. Bu fenomen temelde faz kontrast MR anjiyografi tekniğiyle analogtur. Fakat difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde faz kayması o kadar büyüktür ki, sonuçta sinyal kaybı oluşur (68).

Kantitatif olarak, sinyal yoğunluğunun birim hacim (voksel) başına düşen miktarı şu formülle hesaplanabilir:

$$S(G) : S_0 \exp^{-bD}$$

$$b : \gamma^2 \delta^2 G^2 (\Delta - \delta/3)$$

**S**: Sinyal intensitesi, **exp**: Eksponensiyel,  $\gamma^2$ : Giromanyetik oran, **G**: Uygulanan gradientin amplitüdü,  **$\delta$**  : Uygulanan gradientin süresi,  **$\Delta$**  : Gradientler arasındaki süre, **b**: Gradientin gücü ve uygulama süresi ile ilgili parametreler, **D**: Difüzyon katsayısı.

Bu denklemde “*b*” faktörü denen bu değer, MR difüzyon ağırlığının derecesini simgelemektedir. Yüksek “*b*” değeri uygulanarak elde edilen kaynak görüntüler difüzyon ağırlıklı görüntüler olarak adlandırılır. Bu denklemde elde edilen sinyalin difüzyon ağırlığını “*b*” değeri, yani uygulanan ekstra gradientin gücü ve uygulanma süresi belirler. “*b*” değeri difüzyon puls uzunluğu, difüzyon zamanı ve gradient gücüyle değişebilir. TE= 90-120 ms arasında tutulmalıdır. “*b*: 0” değeri, difüzyon görüntüsü sadece T2 ağırlıklı bilgi sağlarken, “*b*: 1000” x, y ve z eksenlerinde saf difüzyon ağırlıklı görüntüler oluşturmaktadır. Bu üç eksen görüntüleri (S: section, P: phase encoding ve R: readout) olarak “*b*: 1000S”, “*b*: 1000P” ve “*b*: 1000R” olarak ifade edilir (68).

DAMR’de kontrast, sinyal yoğunluğunun düşmesiyle oluşmaktadır. Yüksek “*D*”, düşük “*D*”ye göre daha fazla sinyal kaybına yol açar. Pratik olarak DAMR’de, difüzyonun kısıtlandığı alan (örneğin akut serebral enfarkt), çevre normal dokuya göre daha yavaş sinyal kaybına yol açtığı için, hiperintens olarak görülecektir. Difüzyon katsayısı moleküler düzeyde hareketliliğin ölçüsüdür.

Homojen ve sınırsız bir sıvı ortamında difüzyon rastgeledir (serbest difüzyon); ancak dokularda su moleküllerinin difüzyonu hücre içi ve hücrelerarası yapılarca sınırlanır (kısıtlanmış difüzyon). Difüzyon katsayısını etkileyen faktörler arasında hücre içi organeller, makromoleküller, membranlar, viskozite ve ısı gibi ortamın fizikokimyasal özellikleri, hücre tipleri, liflerin şekli, sıklığı, myelinizasyon derecesi sayılabilir. Difüzyon katsayısı, difüzyon denkleminde elde edilen sinyalin doğal logaritması ile  $b$  değeri grafiğinin çizilmesiyle hesaplanabilir, katsayı bu eğrinin eğimidir (70, 73).

***ADC = apparent diffusion coefficient (Görünüştteki difüzyon katsayısı):***

Biyolojik dokularda difüzyon katsayısı yerine “görüştteki difüzyon katsayısı” (ADC) deyimini kullanılır. Çünkü *invivo* ortamda ölçülen sinyal kaybı *invitro* ortamdaki farklı olarak yalnızca su difüzyonuna değil damar içi akım, BOS akımı ve kardiak pulsasyonlar gibi faktörlere bağlıdır (75).

***Difüzyon ölçümünde sekans seçimi:***

Difüzyon gradientlerinin konvansiyonel SE sekansa uygulanmasının dezavantajı uzun inceleme zamanıdır. Bu yöntemle bir yönde difüzyon ölçümü 6-8 dakika sürer. Bu süre içinde hasta hareketi ve fizyolojik hareketlerin neden olduğu artefaktlar görüntüyü bozar. Bugün difüzyon gradientleri konvansiyonel SE T2 yerine ekoplanar SE T2 sekansa uygulanmaktadır. Böylece inceleme zamanı ve artefaktlar belirgin şekilde azaltılmıştır. EP görüntülemeye hızla açılıp kapanabilen güçlü gradientlerin yardımıyla tüm beyin kesitlerini yaklaşık 10 saniyede almak mümkündür. Birbirine dik 3 planda 2 ayrı  $b$  değeri kullanılarak tüm beyin kesitleri bir dakika içinde alınabilir. Difüzyon ağırlıklı görüntülemeyi klinikte mümkün kılan, EP görüntülemenin kullanılmasıdır (76).

**1.2.1 Difüzyon MR Görüntülerinin Elde Edilmesi**

DAMR görüntüleme, 1.5 Tesla ve daha fazla magnet gücünde “ekoplanar” görüntüleme kapasitesindeki sistemler ile yapılabilmektedir. Güçlü gradientler sayesinde inceleme süresi oldukça kısalmaktadır (70).

EP-SE T2 sekansa, eşit büyüklükte, ancak ters yönde iki ekstra gradient eklenir. Birinci gradient protonlarda faz dağılımına (dephase) yol açar. Ters yöndeki ikinci gradient hareketsiz protonlarda faz odaklanmasını (rephase) sağlar. Böylece hareketsiz protonlar için T2 sinyalinde bir değişiklik olmaz. Hareketli protonlarda ise

faz odaklanması kısmidir (çünkü protonların bir bölümü ortamı terk etmiş, ikinci gradiente maruz kalmamıştır). Bunlarda başlangıçtaki T2 sinyali difüzyon katsayısı ile orantılı bir azalma gösterir. Difüzyon ağırlıklı görüntülerde hızlı difüzyon gösteren protonlar T2 sinyalindeki kayıp nedeniyle düşük (koyu) sinyalli, yavaş difüzyon gösteren ya da hareketsiz protonlar ise T2 sinyalinde fazla değişiklik olmaması nedeniyle yüksek (parlak) sinyallidir. Difüzyon ölçümünde uygulanan gradient şiddeti ( $b$  değeri) arttıkça hareketli protonlardaki faz dağılımı ve dolayısıyla sinyal kaybı artar (76, 77).

EP görüntüleme, hızlı açılıp kapanan gradientlerin neden olduğu spatial distorsiyon ve manyetik duyarlılık (susceptibility) artefaktı görülmektedir. Tüm hareket artefaktları ADC değerlerinde yalancı yüksekliğe neden olabilir. Hasta hareketleri, kalp ve nefes hareketleri büyük faz kaymasına neden olduğundan, hayalet (ghosting) artefaktları oluşturur. Fakat EP görüntüleme tüm bu artefaktları azaltmakta ya da yok etmektedir. Yüksek “ $b$ ” değerlerinde “Eddy current” etkisi belirginleşir. EP gradientler olmaksızın, “single-shot” gradient ve spin-eko ya da “single-shot” fast spin-eko tekniğiyle DAMR incelemesi yapmak mümkündür. Ayrıca spiral ve “line-scan” teknikleri son zamanlarda uygulanan tekniklerdir (70).

#### ***Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG):***

Öncelikle EP-SE T2 görüntüler elde edilir (TR/TE: 8000/112 ms). Bu sekans x, y ve z yönlerinde difüzyon gradientinin ( $b$ : 1000 mm<sup>2</sup>/sn) eklenmesiyle 3 kez tekrarlanır. Sonuçta 4 görüntü kümesi elde edilir:

1. EP-SE T2 ( $b=0$ , difüzyon gradienti yok)
2. EP-SE T2 ( $b=1000$ , x yönünde)
3. EP-SE T2 ( $b=1000$ , y yönünde)
4. EP-SE T2 ( $b=1000$ , z yönünde)

2, 3, 4 nolu kümeler x, y ve z yönlerinde difüzyonun büyüklüğünü belirler; bunlara “difüzyon ağırlıklı görüntüler” denir (77).

#### **1.2.2. Difüzyon MR Görüntüleme Çekim Sonrası Verilerin İşlenmesi (Post processing)**

##### ***DAG:***

Difüzyonun yönü ve büyüklüğü ile ilgili bilgi içerir. Dokuların dizilimine bağlı olarak difüzyon değişik yönlerde farklı olur; örneğin süperior-inferior

doğrultuda yapılan incelemede, ölçüm eksenine paralel seyreden lifler boyunca difüzyon hızlıdır (düşük sinyal). Ölçüm eksenine dik seyreden liflerde ise difüzyon yavaştır (yüksek sinyal). Doku dizilimine bağlı difüzyon hızındaki farklılıklar (difüzyonel anizotropi) doku striktürü ile ilgili bilgi vermesi açısından yararlıdır; ancak dikkatli yorumlanmazsa hatalı tanımlara yol açabilir. DAG'da kontrastı oluşturan difüzyonun yönü, büyüklüğü ve T2 sinyalidir.

Trace DAG: Difüzyon vektörünün izdüşümü hesaplanarak elde edilen görüntüye trace DAG denir. Her voksel için difüzyon vektörünün izdüşümü; x, y, z yönlerinde ölçülen sinyal intensitelerinin çarpımının küp kökü alınarak hesaplanır. Böylece elde edilen trace DAG'da yöne bağlı sinyal değişikliği ortadan kalkmıştır. Bu görüntülerde kontrastı oluşturan difüzyonun büyüklüğü ve T2 sinyalidir. *b* değeri arttıkça difüzyon ağırlığı artar, T2'ye bağımlılık azalır. Pratikte 800 – 1000 mm<sup>2</sup>/sn<sup>2</sup>'lik *b* değeri yeterli difüzyon ağırlığı sağlar. Daha yüksek *b* değeri kullanımına ilişkin çalışmalar sürmektedir (75).

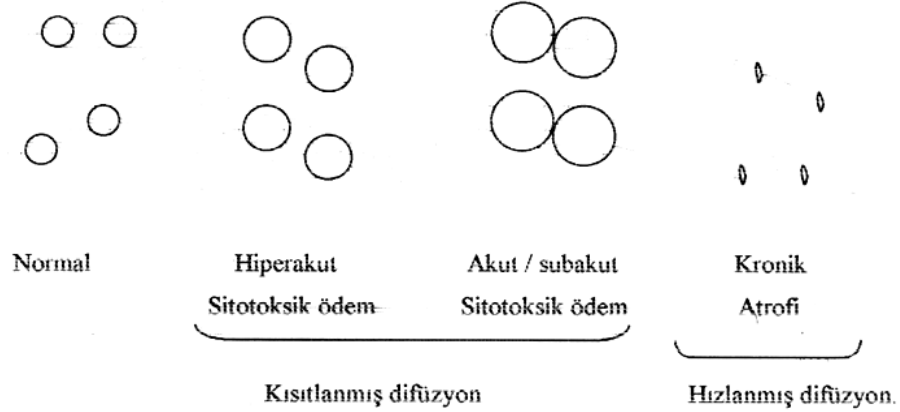
T2 parlaması (T2 shine-through): DAG'da kısıtlanmış (yavaş) difüzyon yüksek sinyal, hızlı difüzyon ise düşük sinyal olarak izlenir. Ancak DAG'da kontrastı oluşturan difüzyon sinyali yanısıra T2 sinyalidir. Yani T2 hiperintens lezyonlar kısıtlanmış difüzyon olmasa bile DAG'da yüksek sinyalli görünür ve kısıtlanmış difüzyonu taklit eder. Buna “T2 parlaması (T2 shine through)” denir (77, 78).

***ADC map (görünüştteki difüzyon katsayısı haritası):***

T2 parlaması sorununu önlemek için DAG'daki T2 etkisini ortadan kaldırmak gerekir. Her voksel için T2 etkisini ortadan kaldıran matematiksel hesaplamalar yapılır ve ADC map (görünüştteki difüzyon katsayısı haritası) elde edilir. ADC haritası sinyalini oluşturan yalnızca difüzyon büyüklüğüdür. Bu harita difüzyon yönü ve T2 etkisinden bağımsızdır. ADC haritası, ölçülen difüzyon büyüklüğünün mutlak değerini gösterir. Yani kısıtlanmış difüzyon = düşük ADC değeri = düşük sinyal; hızlı difüzyon = yüksek ADC değeri = yüksek sinyal olarak izlenir. ADC haritası sinyal değerlerinin DAG'dakinin tam tersi olduğuna dikkat edilmelidir. Kısıtlanmış difüzyon DAG'da yüksek, ADC haritasında düşük sinyalli; hızlı difüzyon DAG'da düşük, ADC haritasında yüksek sinyalli izlenir. Klinik uygulamada DAG'ın, EP T2 ve ADC haritası ile birlikte yorumlanması yararlıdır. DAG'da yüksek sinyalli bir

lezyon, ADC haritasında düşük sinyalli ise bunun kısıtlanmış difüzyon (ör, akut infarkt) olduğu anlaşılır. DAG'da yüksek sinyalli lezyon, ADC haritasında yüksek sinyalli ise hızlanmış difüzyon (ör, kronik infarkt) düşünülür (bu durumda DAG hiperintensitenin nedeni T2 yüksek sinyaldir -T2 parlaması-) (79).

İnfarkt evreleri ve difüzyon ilişkisi (Şekil 3) ile T2, DAG ve ADC haritası sinyal özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.



**Şekil 3.** İnfarkt evrelerinde intraselüler ve ekstraselüler mesafenin ilişkisi

**Tablo 2.** T2, DAG ve ADC haritası sinyal özellikleri

T2	İzointens	Hiperintens	Hiperintens
DAG	Hiperintens	Hiperintens	İzo,Hiperintens
ADC haritası	Hipointens	Hipointens	Hiperintens

### 1.2.3. MS'li Hastalarda yeni görüntüleme tekniklerinin önemi

#### a) Manyetizasyon Transver (MT) Görüntüleme:

MT tekniği, myelindeki değişiklikleri göstermede kullanılmaktadır. Bu teknik ile MS'li hastalardaki aktif lezyonların gerçek sayısı ve kontrastlanma özellikleri MT'siz T1 A görüntülere göre çok daha iyi görüntülenmektedir. Kontrast maddenin kinetiğinden çok normal dokuların manyetik özelliklerine etki edilerek alınan sinyal baskılanmakta ve lezyonların sinyal intensiteleri, kontrast/gürültü oranlarında artış sağlanmaktadır. İncelemenin başlangıcında gönderilen radyofrekans prepulsu seçici olarak dokulardaki proteinlerde, hücre zarlarında ve su proton havuzundaki diğer makromoleküllerde bağlı bulunan protonları doygunluğa ulaştırmaktadır. Daha sonra uygulanan asıl radyofrekans pulsu ile doymuş olan protonlar uyarılmadığından normal dokulardan yeterince eko alınmamakta ve bu alanlar düşük sinyalli

görülmektedir. Beyindeki bu sinyal azalma myelin yapısında yüksek oranda bulunan makromoleküller nedeniyle beyaz cevherde daha belirgin olmaktadır. Kontrastlanan patolojik dokularda kontrast maddenin T1 relaksasyon zamanında yaptığı kısalma daha belirgin olmakta ve bu alanlar MT'siz incelemelere göre daha belirgin olarak izlenmektedir. MS'li hastalarda MT oranları hesaplanarak ödem-demyelinize alanların ayırımı yapılabilmektedir.

$$\text{MT oranı: } 100 \times (\text{No Sat} - \text{Sat}) / \text{No Sat}$$

(No Sat: MT saturasyon pulsusu uygulanmamış görüntüler. Sat: MT saturasyon pulsusu uygulanmış görüntüler).

***b) Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS):***

Son on yılı aşan süredir MR'nin kullanılması MS'nin doğal öyküsü ve patogenezinin tekrar değerlendirilmesine yol açmıştır. Proton MRS lezyondaki ve lezyon çevresindeki NGBC'de aksonal hasarla ilgili metabolitler hakkında bilgi vermektedir. MRS ile MS'li hastaların özellikle SPMS'li hastalar ile RRMS'li hastaların ayırıcı tanısı, kronik ve akut plak ayırımı, MS lezyonlarının psödötümör ve neoplaziden ayırımı, hastalık progresyon takibi ve tedaviye yanıtı izlenebilmektedir (80-82).

MS'de akut lezyonlarda Cholin (Cho) ve Creatinin (Cr) artmıştır. Kısa eko zamanlı spektroskopik incelemede ise lipid, laktat ve myoinositol (mI) artışı izlenebilir. Geniş akut lezyonlarda Cho azalmış görülebilir. Akut olgularda akson hasarının henüz gelişmediğinin göstergesi olarak N-acetylaspartate (NAA) normal olabilir. Akut dönemi takip eden günler ve haftalar içinde artmış Cho ve Cr rezonanslarında azalma izlenebilir. Cho, lipid, mI rezonansları aylar içinde normal seviyesine döner. Kronik plaklarda ise NAA miktarında azalma izlenir. Cho, Cr, laktat, lipid miktarları normalize olmuştur (2, 83).

Yapılan çalışmalarda NGBC'de, lezyona uzak yerlerde ve kronik plaklarda NAA'de azalma izlenebilir. NAA'deki bu azalma geçirilmiş demyelinizasyondan sonra gelişen sekonder nöronal kayba bağlı geri dönüşsüz hasarı yansıtmaktadır (55).

MRS akut ve kronik lezyon ayırımında da kullanılabilmektedir. MS'li hastalarda kronik lezyonlarda diğer metabolitler ile kıyaslandığında NAA düzeyinde azalma en göze çarpan ve en belirgin bulgudur. Akut olgularda akson hasarının henüz gelişmediğinin göstergesi olarak NAA düzeyi normal olabilir. Aktif plaklarda

zamanla NAA düzeyindeki azalma düzelir, bu ödemin çözülmesi ve nöronal disfonksiyonun iyileşmesi ile açıklanabilir (55).

Akut plaklı hastalarda plak progresyonunun erken evrelerinde kısa ve uzun ekolarda Cho, Cho/Cr oranı artış göstermektedir. Cho artışı myelin yıkımı sonucu membran fosfokolinlerinin serbestleşmesi ile olabilir. Kısa ekolarda lipid seviyesinde yükseklik ise 6 aydan fazla sürebilmektedir. Lipid seviyesinin yüksek oluşu myelin dejenerasyonunu göstermektedir. Lipid seviyesinin yüksekliği lezyon konvansiyonel MR ile gösterilmeden ve lezyon kontrastlanmaya başlamadan önce görülebilir ve önemli bir bulgudur. Akut plaklarda mI ve laktat seviyeleride artmaktadır. Laktat artışı inflamatuvar selüler infiltrasyonu ve iskemik durumları yansıtmaktadır. Büyük akut demyelinizasyonda lezyonda Cr azalması da görülebilir. Cr seviyesi subakut ve kronik evrede normal seviyesine geri dönmektedir. Cho, lipid ve mI rezonansları aylar sonra normal seviyelerine geri dönerler. Bazen mI seviyesi kronik lezyonlarda yüksek kalabilir. Son yapılan çalışmalarda glutamat seviyesi aktif lezyonlardaki aksonal hasara bağlı yükselebilmektedir (55, 82, 84).

Akut demyelinizasyonun en önemli göstergeleri lipid, Cho ve laktat seviyelerindeki artıştır. Kronik plaklarda ise Cho, Cho/Cr seviyesi normalize olmuştur, bununla birlikte aylardan yıllara kadar uzayan bir sürede sabit kalabilirler. Lipid, laktat sinyalleri görülmez, NAA seviyesi ve NAA/Cr oranı kronik plaklarda azalmıştır. Bu ilerleyici nöronal ve aksonal kaybı göstermektedir. Kronik plakların en iyi belirleyicisi ise NAA ve NAA/Cr oranındaki azalmadır (82).

Hastalığın ve tedavinin takibinde ise NAA/Cr oranı kullanılmaktadır (NAA/Cr'nin periventriküler ve supraventriküler düzlemdeki normal değeri 2-2.2). NAA/Cr oranında azalma ilerleyici nöronal kaybı göstermektedir. NAA/Cr seviyesinin takip incelemelerde normal seviyeye gelmesi nöronal iyileşmeyi işaret eder. Plak ve plak çevresindeki NGBC'deki NAA, NAA/Cr oranındaki değişiklikler doğrudan hastalarda görülen nörolojik disfonksiyon ile ilişkilidir ve bu bilgiyi gösteren bir yöntem olarak tanımlanır (36, 82).

### ***c) Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme:***

Dokulardaki su moleküllerinin hareketlerini yansıtmaktadır. Protonların uygulanan difüzyon gradienti boyunca yaptıkları hareket ölçülür. Bu hareket daha makroskobik düzeyde olduğundan “görünür difüzyon” olarak adlandırılır ve bir

katsayı (ADC) ile ölçülür ve temel olarak vazojenik ve sitotoksik ödemi birbirinden ayırmakta kullanılır. Hücre dışı mesafede su miktarının artması (ADC artışı) vazojenik ödemi, hücre içi mesafede su miktarının artışı ve hücre dışı mesafede azalması (ADC azalması) ise sitotoksik ödemi göstermektedir. Akut inflamatuvar lezyonlarda difüzyon kısıtlaması izlenir. Akut plaklarda ödem ve demyelinizasyona bağlı kısıtlama izlenirken, kronik plaklarda ise aksonal kayıp ve gliosis sonucu ekstraselüler mesafenin genişlemesine bağlı difüzyonda hızlanma görülebilir. MS'li hastaların T2A görüntülerinde hiperintens lezyonlarda ve NGBC'de ADC değerleri, sağlıklı kontrol gruplarına göre belirgin yüksek izlenmekte olup, bu difüzyon artışını göstermektedir. Konvansiyonel MR normal olmasına rağmen hücresel düzeyde küçük yapısal değişikliklerin saptanması demyelinizasyon ve kalıcı beyin hasarının geliştiğini gösteren önemli bir durum olabilir (85-87).

***d) Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG):***

Gri cevher gibi görünür difüzyonun doku diziliminden bağımsız olduğu dokularda (izotropik) tek bir ADC ölçümü ile dokunun tüm difüzyon özellikleri tanımlanır. ADC ölçümü, sadece tek bir yöndeki difüzyonun sayısal gösterim yönü olduğundan, özellikle görünür difüzyonun doku dizilimine bağlı olduğu beyaz cevher, kalp kası, prostat ve iskelet kası gibi dokularda ortamda (anizotropik) yetersiz kalır. Bu durumda tek bir ADC yerine, tensör uygulaması ile en az altı ve daha çok ADC ölçümü ile görünür difüzyon tanımlanır. DTG, her bir voksel içindeki efektif difüzyonu ölçen, analiz eden ve bu bilgiyi gösteren bir yöntem olarak tanımlanır. Difüzyonel anizotropinin hem yönünü hemde yaygınlığını gösterirken difüzyon oranı hakkında bilgi taşımaz (88).

DTG'nin rutin kullanıma girmesi beyaz cevher yolaklarının detaylı anatomisi ve varyasyonlarının daha iyi bilinmesi zorunluluğunu getirmiştir. Ana beyaz cevher yolakları bu yolla sınıflandırılmaktadır. Klasik beyaz cevher yolakları asosiasyon, projeksiyon ve komissural yollar olmak üzere üçe ayrılır. Asosiasyon yolları aynı hemisferdeki kortikal alanları birbirine bağlar. Singulum, superior ve inferior oksipitofrontal, uncinat, superior ve inferior yolaklar gibi. Projeksiyon yolları kortikal alanlar, derin nükleuslar, beyin sapı, spinal kord ve serebellum arasındaki yolaklardır. Komissural yolaklar ise farklı iki hemisferdeki benzer kortikal alanları birbirine bağlar. DTG ile en iyi korpus kallozum görüntülenir (89)

MS'li hastalarda ise DTG ile myelin yıkımı ve zedelenmeye bağlı olarak, normal beyaz cevhere göre daha yüksek ADC değerleri ve daha düşük fraksiyonel anizotropi değerleri (FA) gösterirler. Bu değişiklik akut lezyonlarda kroniklere göre daha belirgindir. Yine opaklaşmayan ve T1A görüntülerde hipointens izlenen lezyonlarda da izointens lezyonlara göre yüksek ADC değerleri ve daha düşük FA değerleri gösterirler. ADC değerleri ilerleyen olgularda daha yüksektir. Beyaz cevher değerliklerinin gösterilmesinde FA, ADC'ye göre daha duyarlıdır. MS'de izlenen değerlikler suyun moleküler hareketini engelleyen özellikle myelin yapısındaki yapısal bozukluklara bağlıdır (90, 91).

***e) Volümetrik Manyetik Rezonans Görüntüleme:***

Bu teknik ile lezyonların doğruluğu ve sayısının tespiti sekansa, llen kesimin kalınlığına, otomatiklik derecesine ve tekniğin kendisine bağlıdır. T2A görüntülerde lezyonların tümü, kontrastlı T1A görüntülerde lezyon aktiviteleri gösterilmekte ve ilaç öncesi ve sonrası değerlikler saptanmaktadır. RRMS'li hastalarda T2A görüntülerde lezyon volümü her yıl yaklaşık %10 oranında (aydan aya dalgalanmalar göstermesine rağmen) artış göstermektedir. Lezyon volüm artışı RRMS'li hastaların çoğunun sonunda SPMS'ye dnreceğini göstermektedir. Genelde T2A görüntülerde lezyon yükü, kontrastlı T1A görüntülerde saptanan lezyon yükünden daha yüksektir ve SPMS'lilerde RRMS'li olanlara göre daha düşüktür. Lezyonlara ek olarak MS'li hastalarda diğer bir görüntüleme bulgusu beyin atrofisidir. İlerleyen dönemde MS'li hastalarda nöroaksonal dejenerasyona bağlı gelişen serebral atrofi MR ile volüm ölçümü yapılarak saptanmaktadır (55, 92).

MS'li hastalarda genelde ventriküllerde genişleme ve korpus kallozum hacminde azalma görülür. Son zamanlarda total ya da bölgesel doku kaybını ölçmek için çeşitli nicel yöntemler gelişmektedir. Atrofi, MS hastalığının erken evresi dahil her evresinde, tüm alt gruplarında görülebilir. Beyin atrofisi MS'nin grupları arasında farklılık göstermez. İnflamasyonun derecesi ile ilişkilidir. MS'li hastalarda beyin atrofisi, normal yaşlanma sürecine göre daha sık görülür. alışmalar, beyaz cevherdeki kaybın gri cevhere göre daha fazla olduğunu göstermiş, buda diğer nörodejeneratif hastalıklarda örneğin alzheimer hastalığında görülen atrofiden daha farklı mekanizmalarla geliştiğini göstermektedir. Steroid tedavisi ile inflamasyon azalır ve kısa süreli beyin hacim değerlikleri izlenebilir (55, 92).

### 1.3. Klinik Uygulamalar

*Bir çalışmada beyindeki çeşitli lezyonlar ADC değerlerine göre 5 sınıfa ayrılmıştır:*

1- ADC değeri normal beyaz cevher ile benzer olanlar (atrofi, lipoma dermoid, nöronal migrasyon anomalisi)

2- ADC değeri normal beyaz cevherden düşük olanlar (iskemi ya da akut enfarkt, subakut kanama, venöz tromboz, epidermoid, normal demir birikimi)

3- ADC değeri normal beyaz cevherden yüksek olanlar (genişlemiş Virchow-Robin alanları, lökoriazis, transependimal geçiş, radyasyon nekrozu, periventriküler lökomalazi, rasmussen ensefaliti, MS, ADEM, Leigh hastalığı, Alexander's hastalığı, mukopolisakkaridozlar)

4- ADC değeri BOS'a benzer olanlar (Araknoid kist, hidatik kist, kistik tümör, makrokistik ensefalomalazi)

5- Belirgin çok düşük ya da çok yüksek ADC değeri olanlar (çok düşük ADC = 0; kalsifikasyon, hemosiderin, lipom ve büyük venöz yapılar, ADC değeri çok yüksek kistik tümör, tümör nekrozu, makrokistik ensefalomalazi ve genişlemiş ventriküller şeklindedir) (71).

#### 1.3.1. Serebrovasküler Hastalıklarda Difüzyon MR Görüntüleme

Difüzyon MR'nin başlıca kullanım alanı, en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biri olan inmenin görüntülenmesidir. Difüzyon MR iskemiye erken dönemde tanıyabilmektedir. Deneysel çalışmalarda iskemik hasarı izleyen birkaç dakika içerisinde, konvansiyonel MR dahil tüm görüntüleme yöntemleri normal iken, ADC değerlerinde belirgin azalma olduğu gösterilmiştir. Difüzyondaki bu azalmanın intra ve ekstraselüler mesafe arasındaki sıvı dengesi değişikliğine bağlı olduğu düşünülmektedir. İskemi sonrası hücre içerisine masif iyon ve su girişi olur (sitotoksik ödem). İntraselüler kompartman hacmi artarken ekstraselüler kompartman hacmi azalır. Ekstraselüler kompartmandaki bu değişiklik nedeniyle su moleküllerinin hareketi zorlaşır (kısıtlanmış difüzyon). İnfarktın kronik döneminde ise hücre ölümü ve büzüşmesi sonucu ekstraselüler mesafe genişler; dolayısıyla difüzyon hızlanır (hızlanmış difüzyon). İskemik hasardan hemen sonra ADC azalmaya başlar. ADC'deki azalma ilk 5 günde belirgindir (78, 93, 94).

Klinik uygulamada infarkt evrelerine göre ADC değişiklikleri Tablo 3’de gösterilmiştir (95).

**Tablo 3.** İnfarkta difüzyon sinyalinin zamana göre değişimi (95)

ZAMAN	ADC
< 3 saat	azalma başlar
<16 saat	değişiklik T2'den belirgin
1-4 gün	belirgin azalma (%30-60)
5-10 gün	belirgin azalma, ancak önceki günlere göre daha az
11-24 gün	değişken
> 35 gün	giderek artar

İskemik hasar sonrası T2 sinyal artışı en erken 6 saatte ortaya çıkar. Halbuki bu dönemde DAG’da belirgin sinyal artışı (ADC azalması) ile infarkt kolayca tanınır. Ancak klinik uygulamada hastaların ilk 6 saatlik dönem içinde MR tetkikine getirilmelerine sık rastlanmaz. Yine de erken dönemde, T2 hiperintensitesinin henüz yeterince belirgin olmadığı olgularda difüzyon MR ile güvenli tanı konabilir. Difüzyon MR akut dönemde infarktların farkedilebilirliklerini artırdığı gibi standart T2 inceleme ile dikkati çekmeyen küçük infarktların da belirlenmesini sağlar. Difüzyon MR’nin bir diğer yararı T2 hiperintens bir lezyonun ekstraselüler kompartmandaki genişlemeye mi (vazojenik ödem), intraselüler kompartmandaki genişlemeye mi (sitotoksik ödem) bağlı olduğunu belirlemesidir. Yaygın kronik iskemik değişiklikleri olan bir hastada T2 ile ayırt edilemeyen akut/subakut infarkt, difüzyon MR ile saptanır. Difüzyon MR, perfüzyon MR ile birlikte kullanıldığında henüz hücre ölümü gerçekleşmemiş, ancak risk altındaki dokuları belirlemeye yarar (96-99).

Kısıtlanmış difüzyon paterni DAG’da sinyal artışı, ADC’de sinyal azalması ile karakterizedir. En sık görüldüğü durumlar hiperakut/akut/subakut enfarkt (sitotoksik ödem), bazı ensefalit türleri (ör, HSV ensefaliti) ve bazı metabolik hastalıklardır. Hızlanmış difüzyon paterninde ADC artmıştır, DAG ise izointens ya da hiperintensdir. En sık görüldüğü durumlar kronik infarkt, vazojenik ödem, bazı ensefalit türleri ve bazı metabolik hastalıklardır. DAG’da hatalı pozitif sinyal artışı izlenebilir. Dokuların orientasyonuna bağlı hatalı sinyal artışları (anizotropik etki), izotropik DAG’ların değerlendirilmesiyle fark edilir. Kısıtlanmış difüzyon olmadığı

halde “T2 parlamasına” sekonder hatalı sinyal artışları ADC haritasının incelenmesi ile çözümlenir. DAG’da hatalı negatif sonuçlar da bildirilmiştir (78, 100).

Warach’ın serisinde infarkt semptomları ile gelen 4 hastada DAG ya da T2 sinyal artışı gelişmemiştir. Bu olgularda difüzyon MR’nin saptayabilme sınırı altında, geçici sınır iskemi düşünülmüştür. Difüzyon MR görüntülemesinde bazı etkenler artefakta yol açmakta ve diagnostik kaliteyi bozmaktadır. Bunlardan en önemlisi hareket artefaktlarıdır. Difüzyon MR mikroskobik düzeyde sıvı hareketini ölçtüğünden hasta hareketlerine çok duyarlıdır. Küçük de olsa hasta hareketi görüntü kalitesini bozar; ADC ölçümlerinin güvenilirliğini ortadan kaldırır. Paranasal sinüsler ve temporal kemik çevresinde manyetik duyarlılık artefaktları görülür. Gradientler izole edilmemişse ortaya çıkan Eddy akımları görüntü distorsiyonuna neden olabilir (66).

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Çalışma Grubu

Mayıs 2009 ile Mayıs 2010 tarihleri arasında, Fırat Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Kliniği'ne başvuran, yapılan muayene, laboratuvar ve görüntüleme incelemeleri sonrası ilk kez MS atak tanısı alan ya da daha önce MS tanısı almış ve klinik olarak atak geçirdiği düşünülen 30 olgu ile MS hastalığı olmayan 30 gönüllü çalışmaya alındı.

Semptomatolojiyi etkileyeceğinden dolayı, bilinen sistemik hastalığı bulunan, intrakranial patolojisi ve ilaç kullanımı olan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Sağlıklı gönüllüler, baş ağrısı ön tanısıyla beyin MR tetkiki istemi yapılan ve MR bulguları normal olan olgulardan oluşmaktaydı. Görüntüleme öncesinde açlık ya da su içmeme gibi herhangi bir hazırlık yapılmadı ve MS atak geçiren olgulara iv kontrast madde verildi.

MS atak geçiren olgular ve sağlıklı gönüllüler çalışmaya alınmadan önce yapılacak işlem hakkında sözlü ve yazılı olarak bilgilendirildi ve allerji öyküleri sorgulanarak yazılı onamları alındı. Ayrıca çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokal Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Olguların anamnezleri alınıp, fizik muayeneleri Nöroloji kliniğince yapıldı. Lomber ponksiyon yapılarak mononükleer pleositoz ve Ig G indeksinde yükselme belirlendi. Tüm bunların sonuçlarının değerlendirilmesi sonucu akut MS atak tanısı alan hastalar MR görüntüleme için Radyoloji kliniğine yönlendirildiler.

Çalışmayı başından sonuna tamamlayamayan ve alınması kontrendike olan 5 olgu çalışma dışı bırakıldı. Sonuçta klinik olarak MS atak tanısı almış 25 olgu seçilerek 5-10 gün boyunca 500 mg/gün iv steroid tedavisi verildi. Tedavi başlamadan hemen önce ve tedavi bitimini takip eden bir hafta içerisinde tüm olgulara MR tetkiki yapıldı. Klinik olarak MS atak tanısı konmuş 25 olguya ve 30 sağlıklı gönüllüye konvansiyonel MR sekansları yanısıra DAMR yapıldı.

MS atak tanısı konan olgularda akut plak, kronik plak ile plak komşuluğundaki NGBC'den ve sağlıklı olgularda NGBC'den standardize edilmiş ROI (Region of Interest)'ler yerleştirilerek üç b değeri için ADC ölçümleri yapıldı.

## 2.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Çalışmaya katılan olguların ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı bireylerin beyin MR incelemeleri Fırat Üniversitesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı MR biriminde elde edildi.

Çalışma, 1.5 T GE Signa Highspeed scanner Excite MR sistemi (General Electric, Milwaukee, WI, USA ) kullanılarak yapıldı. Tüm olgular supin pozisyonda ve beyin koilinin merkezine gelecek biçimde tetkike hazırlandı. İnceleme esnasında uymaları gereken hususlar hakkında hastalara ve gönüllülere bilgi verildi. İnceleme esnasında MR uyumlu kulaklık sistemi aracılığıyla hastalarla iletişim kuruldu.

3-plane-localizer (pilot) görüntülerin alınmasının ardından, aksiyel planda FLAIR, T1 ve T2 SE ağırlıklı imajlar elde edildi ve sonra DAG ve ADC haritaları oluşturuldu. Daha sonra iv yolla kontrast madde verilmesinden 5 dakika sonra kontrastlı görüntüler alınmaya başlandı. Kontrastlı incelemeler aksiyel ve sagittal düzlemde MT pulslu SE T1A görüntüler idi. Kontrastlanan lezyonlar için, kontrast öncesi görüntüler ile aynı pencere ayarları kullanılarak bunun patolojik kontrastlanma olduğu ve sadece kontrast sonrası görüntülerde izlendiğine karar verildi. Paramanyetik kontrast madde verildikten sonra MT tekniği kullanılarak geç dönem elde edilen SE T1A görüntülerde, kontrast tutulumu gösteren plaklar akut, tutulum göstermeyen plaklar kronik plaklar olarak değerlendirildi. Her olguya sırasıyla *b*100, *b*500, ve *b*1000 gradient değerlerinde aksiyel planda difüzyon ağırlıklı görüntüler alındı.

60 akut plaktan ortalama, *b*100, *b*500 ve *b*1000'de alınan ADC değerleri tedavi sonrası kalan 23 plağın ADC değerleri ile karşılaştırıldı. Ayrıca tedavi öncesi ve sonrasında izlenen 23 aynı plaktan ve 73 kronik plakdan bahsedilen ADC değerleri alınarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı (Şekil 4).

Tedavi öncesi ve sonrası plak komşuluklarındaki NGBC alanlarından ve gönüllü olgulardaki NGBC alanlarından da bahsedilen ADC değerleri ölçülerek karşılaştırma yapıldı (Şekil 4).

Kullanılan sekanslara ait parametreler şunlardır:

### **Difüzyon MR**

Matriks: 128x128, Number of Excitations (NEX): 1, Field of view FOV: 24x24 cm, kesit kalınlığı: 4 mm, kesitler arası boşluk: 0, difüzyon yönü: Tüm yönler, Repetition Time (TR): 8000 msn, Echo Time (TE): Minimum,

### **FLAIR**

Matriks: 128x128, NEX: 1, FOV: 22x22 cm, kesit kalınlığı: 5 mm, TR: 8000 msn, TE: 95 msn

### **T1A**

Matriks: 128x128, NEX: 1, FOV: 24x24 cm, kesit kalınlığı: 4 mm, TR: 532 msn, TE: 15 msn

### **T2A**

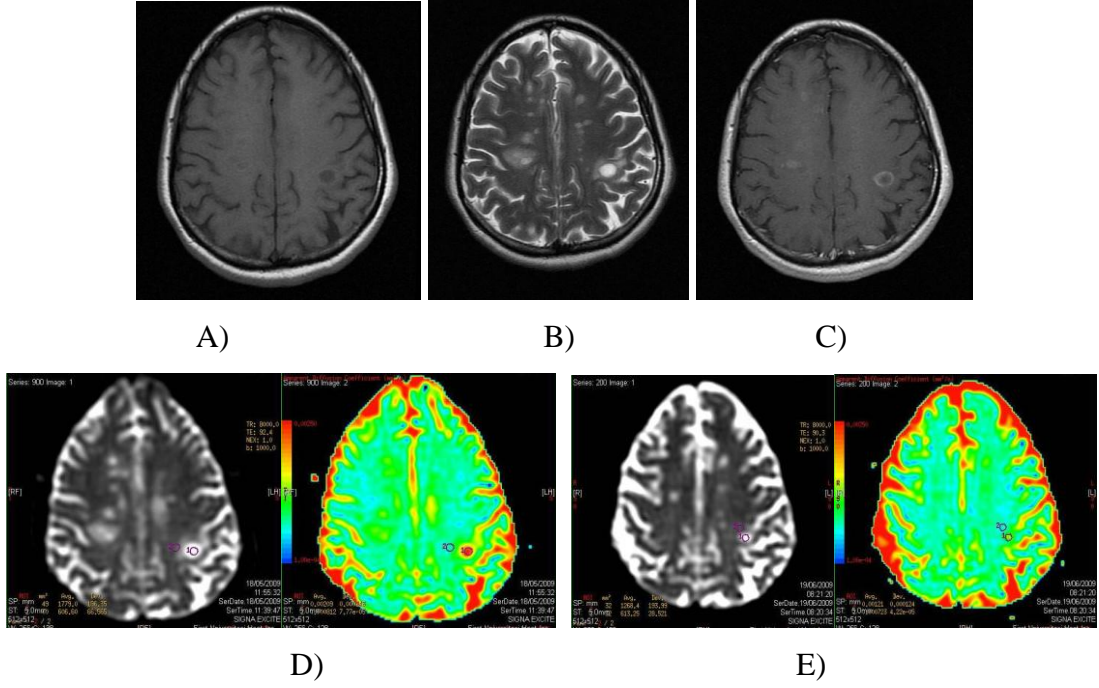
Matriks: 128x128, NEX: 1, FOV: 24x24 cm, kesit kalınlığı: 4 mm, TR: 4100 msn, TE: 102 msn

FLAIR, T1A ve T2A imajlarla beyin parankimi değerlendirildi. Daha sonra DAMR görüntülerinin optimal olup olmadığı değerlendirildi. Görüntü kalitesi iyi olmayan 2 olgunun çekimleri tekrar edildi.

### **2.3. Görüntülerin Analizi**

Elde edilen difüzyon ağırlıklı görüntüler MR sisteminin çalışma istasyonunda (Advantage Windows, software version 2.0, GE Medical Systems) işlendikten sonra beyin parankiminin renkli ADC haritaları çıkarıldı.

Olgulardaki akut ve kronik plaklar ile komşuluğundaki NGBC alanlarının ADC değerlerini hesaplamak amacıyla ROI'ler, ADC haritası üzerine yerleştirildi. Yine kontrol grubundaki NGBC alanlarının ADC değerleri hesaplanırken her olguda bilateral lateral ventrikül frontal horn komşuluğundan ve bifrontal subkortikal beyaz cevherden inceleme yapıldı. Bu alanlara ROI yerleştirilirken ventriküler sisteme ve gri cevher alanlarına uzak bölgeler tercih edildi. ADC değerleri  $\text{mm}^2/\text{sn}$  biriminde her  $b$  değeri için tekrarlanarak otomatik olarak hesaplandı. ROI'lerin dairesel inceleme alanı 30–50  $\text{mm}^2$  olacak şekilde standardize edilip bunların ortalama ADC değerleri ve standart sapma değerleri hesaplandı. ADC değerleri her bir grup için ayrı ayrı sınıflandırıldı.



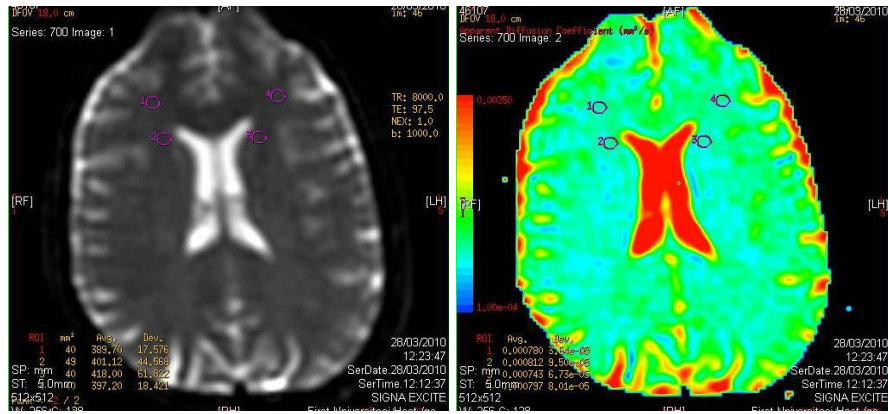
**Şekil 4.** MS Atak geçiren bir olguda akut bir plakta ve komşuluğundaki NGBC’de ROI yerleştirilimi ile tedavi öncesi ve sonrası b1000’de elde edilen ADC değerleri. Sol pariyetal lobda izlenen akut plak A) kontrastsız T1A’da hipointens, B) T2A’da hiperintens olup C) iv kontrast madde verilmesini takiben periferik kontrastlanma göstermekte. Hastanın D) tedavi öncesi difüzyon ölçümü ve renkli ADC haritası ile E) tedavi sonrası difüzyon ölçümü ve renkli ADC haritası.

Sağlıklı olgularda, bilateral lateral ventrikül frontal horn komşuluklarından ve bifrontal subkortikal beyaz cevherden  $b100$ ,  $b500$  ve  $b1000$  gradient değerleri kullanılarak ADC değerleri hesaplandı. Elde edilen değerler atak geçiren olguların tedavi öncesi ve sonrası plak komşuluğundaki NGBC ölçümleri ile karşılaştırıldı (Şekil 5).

#### 2.4. İstatistiksel Analiz

İstatiksel değerlendirme için sosyal bilimler istatistiksel paket programı (Statistical Package for the Social Sciences=SPSS 12.0 for Windows) kullanıldı. Plaklar ile komşuluğundaki NGBC’den ve kontrol grubundaki NGBC’den ölçülen ADC değerlerinin ortalama  $\pm$  standart sapma değerleri hesaplandı. Hesaplanan ortalama  $b100$ ,  $b500$  ve  $b1000$  değerleri her bir grup için ayrı ayrı SPSS programına girildi. Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak sunuldu. Tüm analizlerde  $p < 0.05$  sonucu istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel değerlendirme, Paired

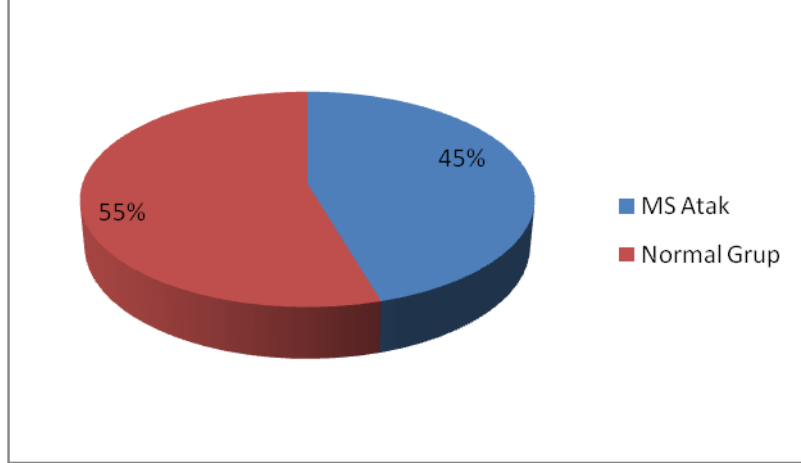
Samples test kullanılarak hesaplandı. Kontrol grubu ile karşılaştırmada T-Test kullanıldı.



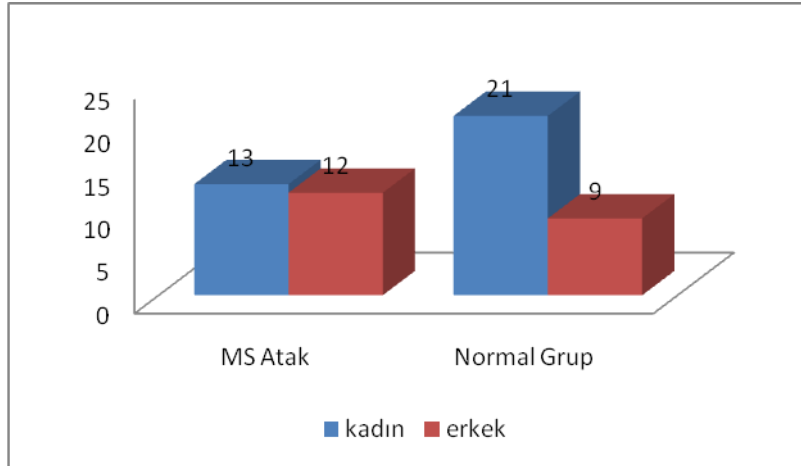
Şekil 5. Kontrol grubundaki sağlıklı bir olguda bilateral lateral ventrikül frontal horn komşuluklarından ve bifrontal subkortikal beyaz cevherden  $b1000$  değerleri kullanılarak elde edilen ADC değerleri ile renkli ADC haritası.

### 3. BULGULAR

Çalışmaya ilk kez MS atak tanısı alan ya da daha önce MS tanısı almış ve klinik olarak atak geçirdiği düşünülen 13 kadın, 12 erkek ile MS hastalığı olmayan 21 kadın, 9 erkek dahil edildi (Şekil 6). Olguların demografik özellikleri Şekil 7’de gösterilmiştir.

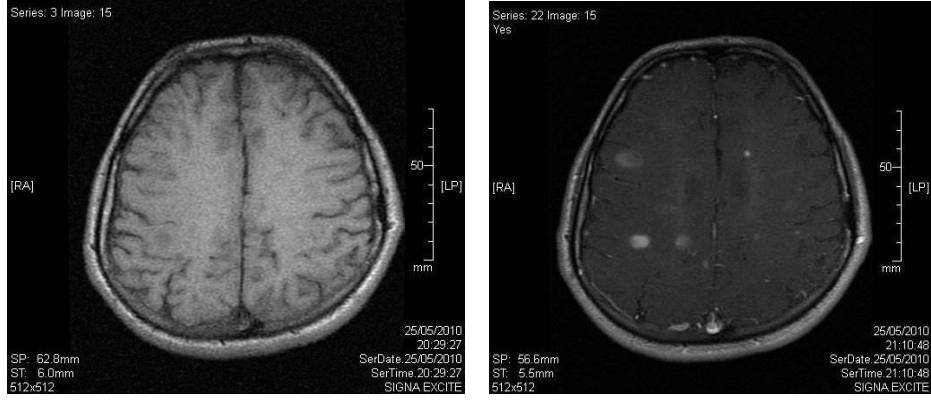


Şekil 6. Çalışmaya alınan gruplar ve hasta sayıları.



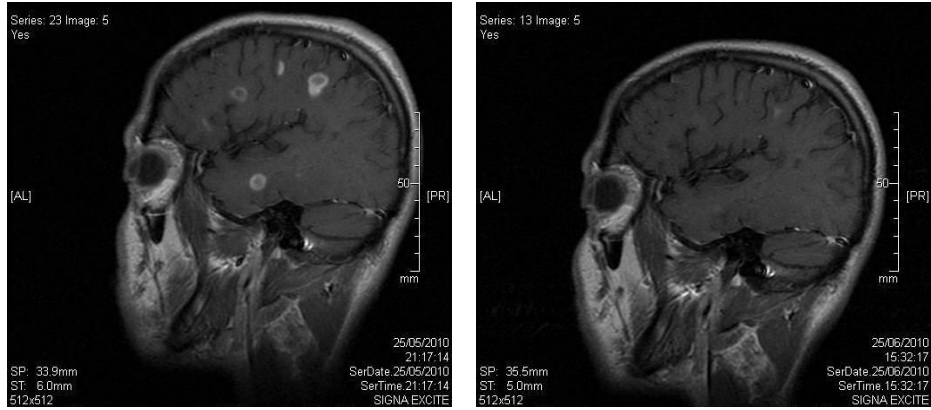
Şekil 7. Çalışmaya alınan olguların demografik özellikleri.

Atak geçiren olgulara iv kontrast madde verilmesini takiben akut plaklarda genellikle homojen ve nodüler tarzda kontrast tutulumu izlendi (Şekil 8).



**Şekil 8. A.** Kontrastsız T1A aksiyel imaj. **B.** Aynı düzeyden geçen kontrastlı aksiyel imajda akut inflamatuvar fazda bir kısmı homojen, bir kısmı ise periferik kontrast tutulumu gösteren lezyonlar.

Yaklaşık 1 hafta süren atak tedavisini takiben tekrarlanan beyin MR’de, kontrast tutulumu gösteren plak sayısında ve kontrast tutulumunda azalma izlendi (Şekil 9).



**Şekil 9. A.** Atak tedavisinden önce, **B.** tedavi sonrası alınan sagittal T1A kontrastlı imajlar. Tedavi sonrası kontrastlanan plak sayısı ve kontrast tutulumunda belirgin azalma.

$b_{100}$  değeri için; tedavi sonrası toplam 23 akut plaktan 12 tanesinde difüzyonda azalma, 11 tanesinde difüzyonda artma izlendi. Akut plak komşuluğundaki NGBC’den yapılan 23 ölçümde tedavi sonrası 13 tanesinde difüzyonda azalma, 10 tanesinde difüzyonda artma izlendi. Toplam 73 kronik plaktan tedavi sonrası 41 tanesinde difüzyonda azalma, 32 tanesinde difüzyonda artma izlendi. Kronik plak komşuluğundaki NGBC’den yapılan 73 ölçümde tedavi sonrası 44 tanesinde difüzyonda azalma, 29 tanesinde difüzyonda artma izlendi.

*b*500 değeri için; tedavi sonrası toplam 23 akut plaktan 17 tanesinde difüzyonda azalma, 5 tanesinde difüzyonda artma izlendi. 1 plakta difüzyon değeri değişmedi. Akut plak komşuluğundaki NGBC'den yapılan 23 ölçümde tedavi sonrası 13 tanesinde difüzyonda azalma, 10 tanesinde difüzyonda artma izlendi. Toplam 73 kronik plaktan tedavi sonrası 48 tanesinde difüzyonda azalma, 23 tanesinde difüzyonda artma izlendi. 2 plakta difüzyon değeri değişmedi. Kronik plak komşuluğundaki NGBC'den yapılan 73 ölçümde tedavi sonrası 44 tanesinde difüzyonda azalma, 28 tanesinde difüzyonda artma izlendi. 1 plakta difüzyon değeri değişmedi.

*b*1000 değeri için; tedavi sonrası toplam 23 akut plaktan 14 tanesinde difüzyonda azalma, 9 tanesinde difüzyonda artma izlendi. Akut plak komşuluğundaki NGBC'den yapılan 23 ölçümde tedavi sonrası 12 tanesinde difüzyonda azalma, 11 tanesinde difüzyonda artma izlendi. Toplam 73 kronik plaktan tedavi sonrası 45 tanesinde difüzyonda azalma, 26 tanesinde difüzyonda artma izlendi. 2 plakta difüzyon değeri değişmedi. Kronik plak komşuluğundaki NGBC'den yapılan 73 ölçümde tedavi sonrası 51 tanesinde difüzyonda azalma, 22 tanesinde difüzyonda artma izlendi.

7 olguda tedavi öncesi akut plak olmasına karşın tedavi sonrası akut plak izlenmedi. 8 olguda ise tedavi öncesinde ve sonrasında akut plak yoktu. 1 olguda tedavi öncesi ve sonrasında sadece tek plak bulunmaktaydı ve o da kronik plaktı. Bu olgularda tedavi, MR bulguları dikkate alınmaksızın klinik bulgulara bağlı olarak verildi.

60 akut plakta tedavi öncesinde ortalama ADC değeri  $1.49 \pm 0.50 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  idi. Tedavi sonrasında kalan 23 akut plağın tedavi öncesindeki ortalama ADC değeri  $1.53 \pm 0.49 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  iken tedavi sonrasında ortalama ADC değeri  $1.43 \pm 0.58 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  olarak ölçüldü.

60 akut plağın komşuluğundaki NGBC alanının tedavi öncesi ortalama ADC değeri  $0.94 \pm 0.20 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  idi. Tedavi sonrasında kalan 23 akut plağın komşuluğundaki NGBC alanının tedavi öncesindeki ortalama ADC değeri  $0.91 \pm 0.17 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  iken tedavi sonrasında ortalama ADC değeri  $0.94 \pm 0.27 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  olarak ölçüldü.

73 kronik plakta tedavi öncesindeki ortalama ADC değeri  $1.40 \pm 0.35 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn iken tedavi sonrasında ortalama ADC değeri  $1.34 \pm 0.36 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn olarak ölçüldü. 73 kronik plağın komşuluğundaki NGBC alanının ise tedavi öncesindeki ortalama ADC değeri  $1.01 \pm 0.22 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn iken tedavi sonrasında ortalama ADC değeri  $0.97 \pm 0.24 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn olarak ölçüldü. Kontrol grubunda ise NGBC alanının ortalama ADC değeri  $1.04 \pm 0.22 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn olarak ölçüldü (Tablo 4).

**Tablo 4.** Tedavi sonrası izlenen 23 adet akut ve 73 adet kronik plak ile komşuluğundaki NGBC'den tedavi öncesi ve sonrasında elde edilen ortalama ADC değerleri ile kontrol grubunda NGBC'den elde edilen ortalama ADC değeri (  $\times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn).

	<b>b100</b>	<b>b500</b>	<b>b1000</b>	<b>bOrt</b>
<b>A(TÖ)</b>	1.76±0.63	1.48±0.46	1.34±0.39	1.53±0.49
<b>A(TS)</b>	1.74±0.87	1.32±0.46	1.24±0.41	1.43±0.58
<b>K(TÖ)</b>	1.73±0.55	1.29±0.26	1.19±0.24	1.40±0.35
<b>K(TS)</b>	1.63±0.62	1.24±0.23	1.14±0.23	1.34±0.36
<b>ANBC(TÖ)</b>	1.05±0.37	0.90±0.06	0.78±0.08	0.91±0.17
<b>ANBC(TS)</b>	1.12±0.61	0.91±0.14	0.78±0.07	0.94±0.27
<b>KNBC(TÖ)</b>	1.27±0.46	0.93±0.12	0.83±0.08	1.01±0.22
<b>KNBC(TS)</b>	1.20±0.55	0.91±0.10	0.80±0.09	0.97±0.24
<b>KLNBC</b>	1.53±0.52	0.86±0.05	0.72±0.10	1.04±0.22

A(TÖ): Akut plakların tedavi öncesi ortalama ADC değeri.

A(TS): Akut plakların tedavi sonrası ortalama ADC değeri.

K(TÖ): Kronik plakların tedavi öncesi ortalama ADC değeri.

K(TS): Kronik plakların tedavi sonrası ortalama ADC değeri.

ANBC(TÖ): Akut plak komşuluğundaki NGBC'nin tedavi öncesi ortalama ADC değeri.

ANBC(TS): Akut plak komşuluğundaki normal NGBC'nin tedavi sonrası ortalama ADC değeri.

KNBC(TÖ): Kronik plak komşuluğundaki NGBC'nin tedavi öncesi ortalama ADC değeri.

KNBC(TS): Kronik plak komşuluğundaki NGBC'nin tedavi sonrası ortalama ADC değeri.

KLNBC: Kontrol grubundaki NGBC'nin ortalama ADC değeri.

Akut ve kronik plaklarda tedavi sonrası tüm *b* değerlerinde ve ortalama ADC değerlerinde azalma dikkati çekti. Ancak istatistiksel olarak anlamlılık *b*500 değeri için akut ve kronik plaklar ile *b*1000 değeri için kronik plaklarda mevcuttu ( $p < 0.05$ ) (Tablo 5).

**Tablo 5.** Akut ve kronik plakların tedavi öncesi ve sonrası ADC değerleri ( $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlılık ifade etmektedir).

	A(TÖ)	A(TS)	p	K(TÖ)	K(TS)	p
<b>b100</b>	1.76±0.63	1.74±0.87	>0.05	1.73±0.55	1.63±0.62	>0.05
<b>b500</b>	1.48±0.46	1.32±0.46	<0.05	1.29±0.26	1.24±0.23	<0.05
<b>b1000</b>	1.34±0.39	1.24±0.41	>0.05	1.19±0.24	1.14±0.23	<0.05

Akut plak komşuluğundaki NGBC'nin tedavi sonrası *b100*, *b500* ve ortalama *b* değerlerinde azalma izlenmedi. *b1000* değerinde ise tedavi sonrası ADC değerinde azalma izlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ). Kronik plak komşuluğundaki NGBC'nin ise tedavi sonrası tüm *b* değerlerinde ve ortalama ADC değerlerinde azalma dikkati çekti. Ancak istatistiksel olarak anlamlılık *b500* ve *b1000* değerleri için mevcuttu ( $p < 0.05$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6.** Akut ve kronik plak komşuluğundaki NGBC'nin tedavi öncesi ve sonrası ADC değerleri.

	ANBC(TÖ)	ANBC(TS)	p	KNBC(TÖ)	KNBC(TS)	p
<b>b100</b>	1.05±0.37	1.12±0.61	<0.05	1.27±0.46	1.20±0.55	>0.05
<b>b500</b>	0.90±0.06	0.91±0.14	>0.05	0.93±0.12	0.91±0.10	<0.05
<b>b1000</b>	0.78±0.08	0.78±0.07	>0.05	0.83±0.08	0.80±0.09	<0.05

Akut ve kronik plak komşuluğundaki NGBC'nin tedavi öncesi *b100*'deki ve ortalama ADC değeri, kontrol grubundaki NGBC'nin ADC değerine göre düşük bulundu ancak *b500* ve *b1000*'deki ADC değerleri kontrol grubundaki NGBC'nin ADC değerlerine göre yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.05$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7.** Akut ve kronik plak komşuluğundaki NGBC'nin tedavi öncesi ADC değerleri ile kontrol grubunun korelasyonu.

	ANBC(TÖ)	KLNBC	p	KNBC(TÖ)	KLNBC	p
<b>b100</b>	1.11±0.43	1.53±0.52	<0.05	1.27±0.46	1.53±0.52	<0.05
<b>b500</b>	0.90±0.08	0.86±0.05	<0.05	0.93±0.12	0.86±0.05	<0.05
<b>b1000</b>	0.80±0.09	0.72±0.10	<0.05	0.83±0.08	0.72±0.10	<0.05

Akut ve kronik plak komşuluğundaki NGBC'nin tedavi sonrası *b100*'deki ve ortalama ADC değeri, kontrol grubundaki NGBC'nin ADC değerine göre düşük

bulundu ancak *b500* ve *b1000*'deki ADC değerleri yüksekti ve *b1000* değeri için istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.05$ ). Yine kronik plak komşuluğundaki NGBC'nin tedavi sonrası ADC değeri için de *b500*'de istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttu ( $p<0.05$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8.** Akut ve kronik plak komşuluğundaki NGBC'in tedavi sonrası ADC değerleri ile kontrol grubunun korelasyonu.

	<b>ANBC(TS)</b>	<b>KLNBC</b>	<b>p</b>	<b>KNBC(TS)</b>	<b>KLNBC</b>	<b>p</b>
<b><i>b100</i></b>	1.12±0.61	1.53±0.52	<b>&lt;0.05</b>	1.20±0.55	1.53±0.52	<b>&lt;0.05</b>
<b><i>b500</i></b>	0.91±0.14	0.86±0.05	<b>&gt;0.05</b>	0.91±0.10	0.86±0.05	<b>&lt;0.05</b>
<b><i>b1000</i></b>	0.78±0.07	0.72±0.10	<b>&lt;0.05</b>	0.80±0.09	0.72±0.10	<b>&lt;0.05</b>

#### 4. TARTIŞMA

MS; SSS'nin kronik, inflamatuvar, demyelinizan hastalığı olup etyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülen ve gençlerde sekele neden olan en sık nörolojik hastalıktır. Hastalık ataklar halinde seyrederek ve tekrarlanan ataklardan sonra kalıcı nörolojik defisitler oluşabilir. MS, nörolojik hastalıklar içerisinde azımsanmayacak sıklıkta görülmesi yanı sıra, seyrinin kronik olması ve genç yetişkin yaş grubunu etkilemesi nedeniyle önemli bir yere sahiptir. Hastalarda morbidite oldukça yüksektir. Hastalık ataklarla seyrederek ve genç hastalarda, SSS'nin farklı zamanlarda, farklı lokalizasyonlarının tutulumuna ait bulgu ve belirtilerin varlığı söz konusudur (8, 12, 13).

ABD'de 400.000'i ve dünya üzerinde 2 milyonu aşkın kişinin MS hastası olduğu tahmin edilmektedir. Özellikle sık görüldüğü bölgelerde büyük bir toplum sorunu haline gelmiştir. Çünkü hastalık başladığı yıllardan itibaren zamanla daha belirgin hale gelen fonksiyon kaybı, ilaçlara bağlı yan etkiler, depresyon, bakım, ulaşım sorunları ve kullanılan ilaçlar ile maliyeti ciddi boyutlara ulaşmakta ömür boyu 608.000 doları aştığı belirtilmektedir (6, 40, 101).

MR, MS'li hastaların tanı, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi ile takibinde ve beyaz cevher lezyonlarını tanımlamada primer tekniktir. Hastalarda beyaz cevherde plak denen lezyonlar kolaylıkla görüntülenir ve lezyonların MS lezyonu olup olmadığı konusunda yüksek duyarlılığa sahiptir (54, 55).

MS'de hastalık aktivasyonunun MR bulguları; yeni bir plak, eski plakta boyut artışı veya gadolinyumla kontrastlanmadır. Literatürde, T2A SE görüntülerin karşılaştırılmasıyla aktif lezyon belirlenmesinin zor olduğu, ancak kontrastlanan lezyonların kolaylıkla tanımlanabileceği belirtilmektedir. Kontrastlanma yeni lezyonlarda inflamasyonu belirleyici bir işaret olmakla birlikte T2A SE görüntülerde herhangi bir değişiklik göstermeyen eski lezyonlar da reaktivasyon gösterebilir (102).

Klinik olarak aktivasyon lokalizasyonu tahmini ile MR bulguları arasındaki ilişki zayıftır. Klinik ile MR uyumu daha çok yeni hastalık aktivasyonunun olup olmadığı hakkındadır. MR'de MS lezyonlarının ortaya çıkışı veya kayboluşu, genel olarak klinik ataklar ya da remisyonlarla ilişkili olmadığı gibi, belirli bir klinik bulguya da karşılık gelmeyebilir. Diğer yandan kontrast madde kullanıldığında

MR'nin tanı değeri arttığı gibi, bundan da önemlisi tetkik, hastalığın aktivitesini yansıtabilen dinamik bir takip aracına dönüşebilmektedir (4).

Aktif MS plağındaki temel patoloji lokal kan beyin bariyerinin bozulması ile ilişkili perivenöz inflamatuvar değişikliklerdir. Kontrast madde kullanımı ile kan beyin bariyeri bozukluğu olan plaklarda kontrastlanma oluşmaktadır, ancak bu plaklar klinik olarak semptomatik olabilir veya olmayabilir (103).

MS plağındaki kontrastlanma günümüzde hastalık aktivitesinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Kontrastlı MR incelemeleri aktif MS plaklarını belirlemede klinik değerlendirmeden 5-10 kat daha belirleyicidir ve bu sebeple yeni tedavi tekniklerinin sonuçlarının değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kontrastlanma akut inflamatuvar değişikliğin bir ölçüsü olarak kabul edilmektedir ve bunun doğru olarak tespiti hastalığın tedavisinin düzenlenmesi açısından önemlidir (103, 104).

Seri kontrastlı çalışmalar, klinik olarak aktif olduğu düşünülen hastaların çoğunda kontrastlanan plak saptandığını ve MR'nin aktif hastalığı belirlemede daha duyarlı olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak klinik aktivite ile kontrastlanma arasında mükemmel bir ilişki olduğu ortaya konmuştur (105).

Akut lezyonların seyri ile ilgili yapılan çalışmalarda bu plakların %59'unun küçülerek kaybolduğu, %25'inin aktivitesinin sürdüğü, %16'sının ise konfluens gösterdiği görülmüştür. Kronik lezyonlar ise T2A görüntülerde fokal ya da birbiriyle birleşme eğiliminde artmış sinyal değişiklikleri şeklinde görülür. Akut atak döneminde çift doz kontrast madde kullanılarak yapılan incelemelerde plakların %53'nün kontrastlandığı tespit edilmiştir. BT'nin ise MS plaklarını saptamadaki duyarlılığı çok yüksek olmayıp kontrastsız BT incelemelerinde, kesin MS tanılı hastaların sadece %30-35'inde periventriküler ve derin beyaz cevher alanlarında MS plağıyla uyumlu hipodens lezyonlar saptanabilmiştir (63, 106).

Literatürde intrakranyal lezyonlarda kontrast madde sonrası pik kontrastlanmanın beşinci dakikadan sonra başladığı ve yirmi dakika boyunca stabil kaldığı belirtilmektedir. Bu nedenle çalışmamızda kontrast sonrası görüntüler, beşinci dakikadan sonra elde edilmiştir (107).

Hastalıkta tedavi, atak tedavisi ile sekonder progresif fazda ve relaps-remisyonda hastalığı tedavi edici olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Kortikosteroidler

atak süresini kısaltmakta ve iyileşme sürecini hızlandırmaktadır. Elde olan bilgiler oral prednizolon tedavisinin iv metilprednizolon tedavisi yerine kullanılabileceğidir. Buna karşın her atak kendiliğinden bir miktar geriler (5, 41, 42).

MR görüntülemenin noninvaziv olması, iyonizan radyasyon içermemesi, multiplanar görüntüleme sağlaması ve herhangi bir planda yüksek yumuşak doku rezolüsyonuna sahip olması gibi birçok avantajının olması yanı sıra hem morfolojik hem de fonksiyonel bilgi sağlayabilir. DAMR'nin en önemli kullanım alanı inmedir. Ancak günümüzde SSS'nin dışında abdomen ve kas iskelet sisteminde de yaygın kullanım alanı bulmuş güçlü bir tekniktir. (108-113)

Konvansiyonel MR'de benign ve malign lezyonları ayırt etmek oldukça zordur. Ancak bazı hallerde DAMR bize doku karakterizasyonunda fazlasıyla yardımcıdır. Difüzyon ağırlıklı görüntüler üzerinden yüksek işlem kapasiteli bilgisayarlarca otomatik olarak ADC haritaları oluşturulmakta ve bu haritalar üzerinden otomatik ölçümler yapılabilmektedir. DAMR beyindeki çeşitli patolojik değişiklikler hakkında spesifik bilgi sağlamasına rağmen; ADC haritası, su moleküllerinin diffüzyonu ile ilgili kantitatif ölçümler yapılabilmektedir. Solid dokulardaki hücresel dansite ve nükleus/sitoplazma oranının ADC değerini etkilediği dikkati çekmiştir. Azalmış ADC değeri artmış tümör selülaritesi ve kısıtlı su difüzyonunun etkisindeki total nükleer alanlarla ilişkilidir. Malign tümörler genellikle DAMR'de yüksek intensite odağı olarak tanınırlar. Genellikle malign lezyonlar benign lezyonlardan yüksek selülariteye sahiptirler. Bu yüzden ADC değerleri malign ve benign lezyonlarda farklı saptanır ve ADC ölçümleriyle elde edilen değerlerle birçok sistemde malign ve benign lezyonların ayırımı yapılabilmektedir (114-116).

Konvansiyonel MR incelemede saptanan ve halka tarzı kontrast tutan lezyonların ayırıcı tanısında DAG duyarlı ve rutin olarak kullanılması gereken basit bir yöntemdir. İntrakranial malign nekrotik tümörlerin apselerden ayrımında ADC değerleri mutlaka ölçülmelidir. ADC değerlerinde belirgin azalma apseler için çok anlamlı bir bulgudur (117).

DAG'ın lökomotor sistemde de yararlı olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Normal kas, kemik iliği ve yağ dokusunun farklı difüzyon özelliğine sahip olduğu bildirilmektedir. Aynı zamanda neoplazmlar, tedavi sonrası yumuşak doku

değişiklikleri ve inflamatuvar değişiklikler DAG ile birbirinden ayrılabilir. DAG ile diz eklemindeki sıvının karakterizasyonunun (dejeneratif ya da inflamatuvar) yapılabildiği gösterilmiştir (118, 119).

Difüzyon MR'nin pediatrik popülasyondaki başlıca kullanım alanları neonatal infarkt ve hipoksik iskemik ensefalopatinin erken tanısı, beyaz cevher maturasyonunun değerlendirilmesidir. Bu yöntem metabolik hastalıkların incelenmesinde de rol oynayabilir (120).

DAMR'de difüzyona duyarlılığı tanımlayan temel ölçeğin  $b$  değeri olduğu, yüksek  $b$  değeri (1000–1200 sn/mm<sup>2</sup>) ile yapılan incelemeler sayesinde dokulardaki T2 etkisi minimuma indirilerek difüzyona karşı duyarlılığın arttığı bilinmektedir. Çalışmamızda yüksek  $b$  değerlerinde artefaktın incelemeyi engelleyecek düzeyde olmadığını gördük. Yüksek  $b$  değerlerinde, ADC'deki perfüzyon ağırlığının tamamen ortadan kalkmasının nedeni, kapiller perfüzyonun moleküler difüzyondan belirgin derecede hızlı olmasıdır ve gözlenen sinyal kaybının difüzyondan çok perfüzyona bağlı olmasındandır (121).

Moleküler difüzyon 3 boyutlu bir olaydır, dolayısıyla moleküler difüzyon hareketinin hangi yöne doğru olduğunu bilmek ADC ölçümünü etkilemektedir. Dokuların dizilim yönüne bağlı olarak difüzyonun yönü ve hızı farklılaşır. Örneğin superior inferior doğrultuda yapılan bir incelemede ölçüm eksenine paralel seyreden liflerde difüzyon hızlı, ölçüm eksenine dik seyreden liflerde difüzyon yavaştır. SSS'de ise sinir liflerinin izlediği yollar nedeniyle anizotropik difüzyon olduğu bilinmektedir. DAMR'nin en önemli dezavantajı anatomik detayın konvansiyonel sekanslara göre yetersiz olmasıdır. Bu durum sekansın çok güçlü gradientler gerektirmesi ve S/N oranının yeterli düzeyde olmamasından kaynaklanır. Günümüzde hardware ve softwarelerin gelişimi, EP görüntüleme sekansının hızlı görüntü oluşturma yeteneği, paralel görüntüleme tekniklerin geliştirilmesi, fizyolojik hareketlerden doğacak artefaktlarda, kimyasal kayma ve manyetik duyarlılık artefaktlarında azalma sağlamıştır. DAMR mikroskobik düzeyde sıvı hareketini ölçtüğü için hasta hareketlerine oldukça duyarlıdır. Küçük de olsa hasta hareketi görüntü kalitesini bozmakta ve ADC ölçümlerinin güvenilirliğini azaltmaktadır. Yine difüzyon ağırlıklı EP görüntüleme kısıtlamaları arasında sınırlı uzaysal çözünürlük

ve yüksek  $b$  değerlerinde görüntü bükülmelerine yol açan kuvvetli manyetik duyarlılık artefaktlarına neden olması sayılabilir (74, 75, 78, 122).

DAMR sitotoksik ödem ile vazojenik ödemi ayırmada yararlıdır. Vazojenik ödem ekstraselüler boşlukta su miktarının rölatif olarak artmasıyla karakterizedir. Vazojenik ödemde su rölatif olarak daha mobil durumdadır. Bunun sonucunda vazojenik ödem artmış ADC değerlerine neden olur (123, 124).

Çalışmamızda MS'li olgularda akut ve kronik plaklar ile komşuluğundaki NGBC alanlarından tedavi öncesi ve sonrası ölçülen ADC değerleri yanı sıra akut ve kronik plak komşuluğundaki NGBC alanlarından ölçülen ADC değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldı ve atak tedavisinin etkinliği DAMR kullanılarak değerlendirildi. Literatürde difüzyon ölçümü yaparak atak tedavisinin etkinliğini değerlendirmekle ilgili yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. MS plaklarında ADC değerinin NGBC'nin ADC değerinden yüksek olduğu gösterilmiş ve akut MS plaklarında, kronik plaklara göre daha yüksek ADC değerleri ölçülmüştür. MS'de olduğu gibi bazı ADEM olgularında ve PML olgularında da akut demyelinizan lezyonlara sekonder artmış difüzyon sinyali saptanabilir (125, 126). Bizde çalışmamızda literatürle uyumlu olarak tedavi öncesi ve sonrasında akut MS plaklarında ADC değerlerini kronik plakların ADC değerinden yüksek bulduk. Akut plaklardaki ortalama ADC değerlerinin tedavi sonrası azaldığını ve bu azalmanın özellikle  $b500$ 'de daha anlamlı olduğunu saptadık. Yine kronik plaklarda da ortalama ADC değeri tedavi sonrası azalmış olup bu azalma  $b500$  ve  $b1000$  değerlerinde istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu azalmanın nedeni olarak tedavide verilen steroidin plaklardaki ödemi azaltması dolayısıyla da ekstraselüler mesafedeki serbest su moleküllerinin miktar ve hareketindeki azalma ile korele olduğunu düşünmekteyiz.

Akut plak komşuluğundaki NGBC'nin ortalama ADC değerinde tedavi sonrası azalma izlenmedi. Ancak kronik plak komşuluğundaki NGBC'nin ortalama ADC değerinde tedavi sonrası azalma izlendi. Kontrol grubunda NGBC'nin ortalama ADC değeri plakların komşuluğundaki NGBC'nin ortalama ADC değerinden yüksekti.

Bazı yazarlar DAG'ın hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesinde kontrastlı görüntülerin yerini alabileceğini belirtmişlerdir. Tekşam ve ark. kontrastlanma gösteren ve artmış difüzyon sinyaline sahip aktif MS lezyonları olan olgular saptamış

ancak, kontrastlanma göstermeyen artmış difüzyon sinyaline sahip MS lezyonlarının olduğu olguların yanında, artmış difüzyon sinyali olmaksızın kontrastlanma gösteren (yani aktif hastalığı bulunan) MS lezyonlarını da olgularında izlemişler ve bu nedenle kontrastlı görüntülere, MS plaklarının hastalık aktivitesi yönünden tam olarak değerlendirilebilmesi için halen gerek olduğunu düşünmüşlerdir. Biz de çalışmamızda tedavi öncesinde ve sonrasında akut plakların ortalama ADC değerlerini kronik plakların ortalama ADC değerlerinden yüksek bulmamıza rağmen, kontrast tutulumu gösteren ancak kronik plaklardan daha düşük ADC değerlerine sahip akut plaklar olduğunu da gördük. Bu nedenle atak tespiti için DAG'ın önemli olduğunu ancak kontrastlı görüntülere hala ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz (127).

## 5. KAYNAKLAR

1. Mutluer N. Multipl skleroz. Klinik nöroloji. Ankara. AÜTF ANTİP A.Ş, 1998: 123-128.
2. Erden İ. Beyaz Cevher Hastalıkları. Nöroradyoloji Magnetik Resonans Uygulamaları. 2. baskı, Ankara. Pozitif Matbaacılık Ltd. Şti, 2006: 32-58.
3. Kahana E. Epidemiologic studies of multiple sclerosis: a review. Biomed Pharmacother. 2000; 54: 100-102.
4. Grossman RI, McGowan JC. Review Article. Perspectives on Multiple Sclerosis. AJNR 1998; 19; 1251-1265.
5. Polman CH, Uitdehaag. Regular review: Drug treatment of multiple sclerosis. BMJ 2000; 321; 490-494.
6. Warren S. Multiple Sclerosis. International journal of Epidemiology. 2001; 2; 477.
7. Olek MJ. Multiple Sclerosis Etiology, Diagnosis, and New Treatment Strategies. Neuroepidemiology 2005; 2; 15-53.
8. I.Casetta, E.Granieri. Prognosis of multiple sclerosis: Environmental factors. Neurol Sci 2000; 21; 839-842.
9. Lindsay KW. Demyelinizan Hastalıklar. Nöroloji ve Nöroşirürji 2000; 5; 500-508.
10. Ebers. G.C, Sadovnick. A.D. The geographic distribution of multiple sclerosis: a review. Neuroepidemiology 1993; 12: 1-5.
11. Miller A.E., Lublin F.D., Coyle P.K. Multiple Sclerosis in Clinical Practise. 3rd edn. London-New york. Martin Dunitz Publishing, 2003; 31-53.
12. Marshall I, Wardlaw J, Cannon J, Slattery J, Sellar RJ: Reproducibility of metabolite peak areas in 1H MRS of brain. Magn Reson Imaging 1996; 14; 281-292.

13. Ashwal S, Holshouser B, Tong K, Serna T, Osterdock R, Gross M, Kido D. Proton spectroscopy detected myoinositol in children with traumatic brain injury. *Pediatr Res* 2004; 56; 630-638.
14. Dal Canto M.C. Experimental models of virus-induced demyelination; in Cook SD (editor) *Handbook of multiple sclerosis* 3<sup>rd</sup> edn. New York. Marcel Dekker, 2001; 67-114.
15. Robbins and Cotran. *Pathologic Basis of Disease*. Richard N. Mitchell (editors). 5th edn. Philadelphia. Elsevier Saunders, 1992; 22; 729-731.
16. Eraksoy M. Multipl Skleroz'un Genetiği. *İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD, Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi* 2004; 2: 166-170.
17. Lassmann H. Mechanisms of demyelination and tissue destruction in multiple sclerosis. *Clin neurol Neurosurg* 2002; 104: 168-171.
18. Newcombe J. Low density lipoprotein uptake by macrophages in multiple sclerosis plaques: implications for pathogenesis. *Neuropathol Appl Neurobiology* 1994; 20: 152-62.
19. Traugott U. Multiple sclerosis. Distribution of T cells, T cell subsets and Ia-positive macrophages in lesion of different ages. *J Neuroimmunology* 1983; 4: 201-221.
20. Shaw PJ, Smith NM, Ince BC. Chronic periphlebitis retinae in multiple sclerosis. A histological study. *J Neurol Science* 1987; 77: 147-154.
21. Phatlane M, Van der Merwe E. Multiple Sclerosis: An overview of current and novel therapies. *SA Pharmaceutical Journal* 2009; 76: 38-45.
22. Bach MA, Phan Dinh Toy F. Deficient of suppressor T cells in active MS. *Lancet* 1980; 2: 1121-1131.
23. Poptani H, Gupta RK, Roy R, Pandey R, Jain VK, Chhabra DK. Characterization of intracranial mass lesions with in vivo proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16; 1593-603.

24. Hoffman PM, Panitch SH. Neurologic diseases, Multiple Sclerosis. Basic and Clinical Immunology, Stites, Stobo Wells. 6th edn. Lange 1987: 588-592.
25. Lehner T, Avery J, Jones T. Separation and characterization of a subset of human T8 + cells which function as antigen presenting and contrasuppressor cells. Immunology 1985; 54: 713-22.
26. Raine C.S., McFarland H.F. Multiple Sclerosis: Clinical and Pathogenetic Basis. 1st ed., London. Chapman & Hall Medical, 1997; 151-171.
27. Ellison D, Love S. Multiple Sclerosis. In: Neuropathology, A reference text of CNS Pathology. 2nd edn. Ebinburgh. Mosby, 2004; 19: 192-204.
28. Raine C.S.: Demyelinating Diseases. In: Davis R., Robertson D.M. (editors). Textbook of Neuropathology. 2nd edn. Baltimore. Williams&Wilkins, 1991; 535-620.
29. Sav A.: Multipl Skleroz'un Patolojik Bulguları. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi 2004; 2: 177-82.
30. Tunçbay T, Altıntaş A. Patogenez, etyoloji, epidemiyoloji ve klinik özellikleri. Multipl skleroz. Ayın kitabı. T.Tunçbay (editör). Ege Ün.Tıp Fak. Dekanlığı Yayın bürosu. İzmir, 1991-1992: 68; 1-46.
31. Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's Principles of Neurology. Emre M. (Çeviren ) s.321, İstanbul. Güneş Kitabevi, 2006.
32. Birkhead R. Hiccup and vomitting. J. Neurol Neurosurg and Psychiatry 1987: 50 (2); 232-233.
33. Tunçbay T, Akyürekli Ö, Altıntaş A, Gökçay A. Multipl skleroz'da amaro. Ege nörolojik bilimler dergisi 1987: 4(3); 24-27.
34. Franklin GM, et al. Cognitive loss in MS. Case reports and review of the literature. Arch Neurol 1989: 46; 162-167.
35. Kelly R. Clinical aspects of MS. Handbook of Clinical Neurology. Demyelinating Diseases. 3th edn. Amsterdam, Elsevier Science Pubishing Co. 1985; 49-78.

36. Arnold DL, de Stefano N, Narayanan S. et al. Proton MR spectroscopy in MS in advances in MS. *Neuroimaging Clin North Am* 2000; 10: 789-798.
37. Thompson DS, et al. The effect of pregnancy in MS; a retrospective study. *Neurology* 1986; 36; 1097-1099.
38. Birk K, Rudick R. Pregnancy and MS. *Arch Neurol* 1986; 43; 719-726.
39. Mirza M. Multipl Skleroz. Erciyes Üniversitesi Nöroloji AD. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi 2007; 2: 1-14.
40. Inglese M. Multiple Sclerosis: New Insights and Trends. *AJNR* 2006; 27; 954-57.
41. Barnes D, Hughes RA, Morris RW, Wade-Jones O, Brown P, Britton T, et al. Randomised trial of oral ve intravenous methylpredisolone in acute relapses of multiple sclerosis. *Lancet* 1997; 349; 902-906.
42. Barkhof F. Methylprednisolone in acute relapses of multiple sclerosis. Can oral replace intravenous administration? *CNS Drugs Uitdehaag BMJ* 1998; 10; 233-238.
43. Hohlfeld R. Biotechnological agents fort the immunotherapy of multiple sclerosis. Principles, problems and perspectives. *Brain* 1997; 120; 865-916.
44. Gronseth G.S, Ashman E.J. Practice parameter; the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis, *Neurology* 2000; 54: 1720-1725.
45. Paty D.W, Oger J.J, Kastrukoff L.F. MRI in the diagnosis of MS: A prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding and CT, *Neurology* 1998; 38: 180-185.
46. Offenbacher H., Fazekas F, Schmidt R. Assesment of MRI criteria for diagnosis of MS, *Neurology* 1993; 43: 2625-2631.
47. Tunalı G. Multipl Skleroz'da Tanı Kriterleri. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi 2004; 2: 205-209.

48. Poser CM. New diagnostic criteria of MS Guidelines for research protocols. The diagnosis MS. New York. Thieme-Stratton inc. 1984; 225-229.
49. Rudick RA, Schiffer RB. MS; the problem of incorrect diagnosis. Arch Neurol 1986; 43; 578-583.
50. Polman CH. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald" criteria. Ann Neurol 2005; 58: 840-846.
51. Howe FA, Barton SJ, Cudlip SA, Stubbs M, Saunders DE, Murphy M, et al. Metabolic profiles of human brain tumors using quantitative in vivo 1H magnetic resonance spectroscopy. Magn Reson Med 2003; 49; 223-232.
52. Leblebicioğlu H. Bakteriyeel Merkezi Sinir Sistemi İnfeksiyonlarında Tanı. ANKEM Derg 2005; 19; 137-141.
53. Swanson JW. MS; update in diagnosis and review of prognostic factors. Mayo Clin. Proc. 1989; 64-577.
54. The ependymal dot-dash sign: An MR imaging finding of early multiple sclerosis (editorial). AJNR Am J Neuroradiol 2005; 26: 2033-2036.
55. Go Y. Review article. Multiple Sclerosis: The Role of MR Imaging. AJNR 2006; 27; 1165-1176.
56. Filippi M, Rocca A. M. Conventional MRI in MS. J. Neuroimaging 2007; 17; 3-9.
57. Lisanti CJ, Asbach P, Bradley W. G. The ependymal "Dot-Dash" sign: An MR imaging finding of early multiple sclerosis. AJNR 2005; 26; 2033-2036.
58. Nussbaum AO, Fung KM, Atlas SW. White matter disease and inherited metabolic disease. In Magnetic Resonance Imaging of the brain and spine. 3th edn. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins 2002; 1; 457-563.
59. Bakshi R. Imaging of Multiple Sclerosis: Role in Neurotherapeutics. The American Society for Experimental NeuroTherapeutics, Inc. 2005; 2; 277-303.
60. Bo L, Vedeler CA, Nyland H. Intracortical multiple sclerosis lesions are not associated with increased lymphocyte infiltration. Mult Scler 2003; 9; 323-331.

61. Onofrj M, Tartaro A, Thomas A. Long echo time STIR squence MRI of optic nevres in optic neuritis. *Neuroradiology* 1996; 38; 66-69.
62. Then RD, Hersselink JR, Szurnowski J. MR fat suppression combined with Gd-DTPA enhancement in optic neuritis and perineuritis. *J Comput Asist Tomogr* 1991; 15; 223-227.
63. Simon JS. MRI of multiple sclerosis Lesions Measuring Outcome in Treatment Trials. *Conferences and reviews. WJM* 1996; 164; 6-12.
64. Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R. Assesment of MRI criteria for a diagnosis of MS. *Neurology* 1993; 43; 905-911.
65. Kidd D, Thorpe JW, Thompson AJ. Spinal cord MRI using multi-array coils and fast spin echo II. Findings in MS. *Neurology* 1993; 43; 2632-2637.
66. Oyar O, Gülsoy UK, Yeşildağ A, Yıldız A, Baykal B, Köroğlu M. Tıbbi Görüntüleme Fiziği. *Ankara: Rekmay.* 2003:403-414.
67. Noguchi K, Watanabe N, Nagayoshi T. Role of diffusion-weighted echo-planar MRI in distinguishing between abscess and tumor: a preliminary report. *Neuroradiology* 1999; 41:171-174.
68. Le Bilhan, Turner R, Pekar J, Patronans N. Diffusion MR imaging: clinical applications. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 159:591-599.
69. Gelal F, Callı C, Kitis O, Yuten N. Diffusion weighted magnetic resonance imaging. *Norol Bil D* 2001; 18: 212-219.
70. Keyik B, Edgüer T, Çakmakçı E, Bakdık S, Hekimoğlu B. Difüzyon Ağırlıklı MRG'nin konvansiyonel beyin MRG'ye katkısı. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji Dergisi* 2002; 8: 323-329.
71. Şener RN. Difüzyon MRG'de 'apparent diffusion coefficent' (ADC) değerleri. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji Dergisi* 2001; 7: 460-463.
72. Morriss MC, Zimmerman RA, Bilaniuk LT, Hunter JV, Haselgrove JC. Changes in brain water diffusion during childhood. *Neuroradiology* 1999; 41: 929-934.

73. Moseley M, De Crespigny A, Chew W. Diffusion / perfusion magnetic resonance imaging. *Neuroimag Clin North Am* 1991; 2: 693-718.
74. Le Bihan D. Molecular diffusion nuclear magnetic resonance imaging. *Magn Res Q* 1991; 7: 1-30.
75. Gray L, MacFall J. Overview of diffusion imaging. *MRI Clin North Am* 1998; 6: 125-138.
76. Turner R, Le Bihan D, Maier J, Vavrek R, Hedges LK, Pekar J. Echo-planar imaging of intravoxel motion. *Radiology* 1990; 17: 407-414.
77. Rowley HA, Grant PE, Roberts TP. Diffusion MR imaging. Theory and applications. *Neuroimaging Clin N Am* 1999; 9: 343-361.
78. Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time dependant field gradient. *J Chem Phys* 1965; 42: 288-292.
79. Patel MR, Siewert B, Warach S, Edelman RR. Diffusion and perfusion imaging techniques. *MRI Clin North Am* 1995; 3: 425-438.
80. Stefano DN, Filippi M. MR Spectroscopy in Multiple Sclerosis. *American Society of Neuroimaging* 2007; 17; 31-35.
81. De Stefano N. Imaging axonal damage in multiple sclerosis by means of MR spectroscopy. *Neurol Sci* 2000; 21; 883-887.
82. Brandau LA. Demyelination Disease. *MRS of the brain*. Lippincott Williams&Wilkins, 2003; 91-107.
83. Mader I, Roser W, Kappos L, Hagberg G, Seeling J, Radue EW, et al. Serial Proton MRS of Contrast-enhancing MS Plaque: Absolute Metabolic Values over 2 Yersars during a Clinical Pharmacological Study. *AJNR* 2000; 21; 20- 27.
84. Grossman IR. MRS in the evaluation of enhancing lesions in the brain in multiple sclerosis. *AJNR* 1996; 17; 1829-1836.
85. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 1986; 161; 401- 407.

86. Le Bihan D, Delannoy J, Levin RL. Temperature mapping with MR imaging of molecular diffusion: application to hyperthermia. *Radiology* 1989; 171: 853-857.
87. Caramia F, Pantano P, Legge SD. A longitudinal study of MR diffusion changes in normal appearing white matter of patient with early multiple sclerosis. *Magn Reson Imaging* 2002; 20: 383-388.
88. Le Bihan D, Van Zijl P. From the diffusion coefficient to the diffusion tensor. *NMR Biomed* 2002; 32: 43-434.
89. Hagmann P, Thiran JP, Jonasson L. DTI mapping of human brain connectivity: statistical fibre tracting and virtuel dissection. *Neuroimage* 2003; 19: 545-554.
90. Bozzali M, Cersignani M, Sormani MP. Quantification of brain gray matter damage in different MS phenotypes by use of DTMRI. *AJNR* 2002; 23: 985-988.
91. Dong Q, Welsh RC, Chenevert TL. Clinical aplication of DTI. *J magn Reson Imaging* 2004; 20: 1995-2009.
92. Stefano ND, Battaglini M, Smith SM. Measuring Brain Atrophy In Multiple Sclerosis. *J. Neuroimaging* 2007; 17: 10-15.
93. Moseley ME, Cohen Y, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Asgari HS, Wendland MF, et al. Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology* 1990; 176: 439-445.
94. Sevick RJ, Kanda F, Mintorovitch J, Arieff AI, Kucharczyk J, Tsuruda JS, et al. Cytotoxic brain edema: assesment with diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 1992; 185: 687-690.
95. Grant PE. Diffusion imaging in clinical practice. In: *Diagnostic radiology postgraduate course*. UCSF, San Francisco 1998.
96. Gonzalez RG, Schaefer PW, Buonanno FS, Schwamm LH, Budzik RF, Rordorf G, et al. Diffusion-weighted MR imaging: Diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset. *Radiology* 1999; 210: 155-162.

- 97.** Gelal FM, Grant PE, Fischbein NJ, Henry RG, Vigneron DB, Barkovich AJ. The role of isotropic diffusion MRI in children under 2 years of age. *Eur Radiol* 2001; 11: 1006-14.
- 98.** Fitzek C, Tintera J, Muller-Forell W, Urban P, Thomke F, Fitzek S, et al. Differentiation of recent and old cerebral infarcts by diffusion-weighted MRI. *B J radiol* 1998; 71: 612-620.
- 99.** Sorenson AG, Ferddinando SB, Gonzales RG, et al. Hyperacute stroke: evaluation with combined multisection diffusion-weighted and hemodynamically weighted echo-planar imaging. *Radiology* 1996; 199: 391-401.
- 100.** Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Di Chiro G. Diffusion tensor imaging of the human brain. *Radiology* 1996; 201: 637-648.
- 101.** Canadian Burden of Illness Study Group 1998.
- 102.** Miller JR, Barkhof F, Nauta JJP. Gadolinium enhancement increases the sensitivity of MRI in detecting disease activity in multiple sclerosis. *Brain* 1993; 116: 1077-1094.
- 103.** Mehta RC, Pike GB, Enzmann DR. Improved detection of enhancing and nonenhancing lesions of multiple sclerosis with magnetization transfer. *AJNR* 1995; 16: 1771-1778.
- 104.** Van Waesberghe J, Castelijns JA, Roser W. Single-dose gadolinium with magnetization transfer triple-dose gadolinium in the MR detection of multiple sclerosis lesions. *AJNR* 1997; 18: 1279-1285.
- 105.** Grossman RI, Braffman BH, Brorson JR, Goldberg HI, Silberberg DH, Gonzales- Scarano F. Multiple sclerosis: serial study of gadolinium-enhanced MR imaging. *Radiology* 1988; 169: 117-122.
- 106.** Clark C.A. Diffusion imaging of the spinal cord in vivo: estimation of the principal diffusivities and application to multiple sclerosis, *Magn Reson Med* 2000; 43: 133-138.

107. Knauth M, Forsting M, Hartmann M, Heiland S, Balzer T, Sartor K. MR enhancement of brain lesions: increased contrast dose compared with magnetization transfer. *AJNR* 1996; 17: 1853-1859.
108. Chien D, Kwong KK, Gress DR: MR diffusion imaging cerebral infarction in humans. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992; 13: 1097-1102.
109. Müller MF, Prasad P, Siewert B, Nissenbaum MA, Raptopoulos V, Edelman RR. Abdominal diffusion mapping with use of a whole-body echo-planar system. *Radiology* 1994; 190: 475–478.
110. Bozgeyik Z, Kocakoc E, Sonmezgoz F. Diffusion-weighted MR imaging findings of kidneys in patients with early phase of obstruction. *Eur J Radiol* 2009; 70: 138–141.
111. Bozgeyik Z, Coskun S, Dagli AF, Ozkan Y, Sahpaz F, Ogur E. Diffusion-weighted MR imaging of thyroid nodules. *Neuroradiology* 2009; 51: 193–198.
112. Bozgeyik Z, Ozgocmen S, Kocakoc E. Role of diffusion-weighted MRI in the detection of early active sacroiliitis. *AJR Am J Roentgenol.* 2008; 191: 980-6.
113. Bozgeyik Z, Kocakoc E, Gul Y, Dagli AF. Evaluation of liver hemangiomas using three different b values on diffusion MR. *Eur J Radiol.* 2009. [Epub ahead of print]
114. Ueda H, Togashi K, Konishi I, Kataoka ML, Koyama T, Fujiwara T, et al. Unusual appearances of uterine leiomyomas: MR imaging findings and their histopathologic backgrounds. *Radiographics* 1999; 19: 131–145.
115. Alkan A, Sahin I, Keskin L, Cikim AS, Karakas HM, Sigirci A et al. Diffusion-weighted imaging features of brain in obesity. *Magn Reson Imaging* 2008; 26: 446-450.
116. Tamai K, Koyama T, Saga T, Morisawa N, Fujimoto K, Mikami Y et al. The utility of diffusion-weighted MR imaging for differentiating uterine sarcomas from benign leiomyomas. *Eur Radiol* 2008; 18: 723–730.

117. Hakyemez B, Ergin N, Uysal S, Işık İ, Kılıç E. Beyin apsesi ile nekrotik tümör ayırımında difüzyon ağırlıklı MRG. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji 2004; 10: 110-118.
118. Baur A, Reiser MF. Diffusion-weighted imaging of the musculoskeletal system in humans, Skeletal Radiol 2000; 29: 555-562.
119. Eustace S, DiMasi M, Adams J, Ward R, Caruthers S, McAlindon T. In vitro and in vivo spin echo diffusion imaging characteristics of synovial fluid: potential noninvasive differentiation of inflammatory and degenerative arthritis. Skeletal Radiol 2000; 29: 320-323.
120. Wimberger DM, Roberts TP, Barkovich AJ, Prayer LM, Moseley ME, Kucharczyk J. Identification of “premyelination” by diffusion-weighted MRI. JCAT 1995; 19: 28-33.
121. Colagrande S, Carbone SF, Carusi LM, Cova M and Villari N. Magnetic resonance diffusion-weighted imaging: extraneurological applications. La Radiologia Medica 2006; 392-419.
122. Gelal F. Difüzyon Manyetik Rezonans Görüntüleme. 1. Baskı, Erden İ, Nöroradyoloji. Ankara, Tuna Matbaacılık. 2008: 238-241.
123. Van Marken Lichtenbelt WD, Fogelholm M. Increased extracellular water compartment, relative to intracellular water compartment, after weight reduction. J Appl Physiol 1999; 87: 294-8.
124. Loubinoux I, Volk A, Borredon J, Guirimand S, Tiffon B, Seylaz J, et al. Spreading of vasogenic edema and cytotoxic edema assessed by quantitative diffusion and T2 magnetic resonance imaging. Stroke 1997; 28: 419-27.
125. Horsfield MA, Larsson HB, Jones DK, Gass A. Diffusion magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 1: 80-84.
126. Teksam M, Sean O. Casey, Eduardo Michel, Charles L. Truwit. İskemik olmayan lezyonlarda Difüzyon ağırlıklı MR Görüntüleme. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji Dergisi 2002; 1: 031-037.

- 127.** Tsuchiya K, Yoshino A, Katase S, Hachiya J. Evaluation of multiple sclerosis disease activity by diffusion-weighted MR imaging: preliminary results of comparison with contrast-enhanced MR imaging. American Society of Neuroradiology 36th Annual Meeting, Philadelphia, 1998.

## **6.ÖZGEÇMİŞ**

08.02.1975'te Malatya'da doğdum. İlk-orta ve lise eğitimimi Adana'da tamamladım. 2001'de Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden tıp doktoru ünvanıyla mezun oldum. Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak bulunmaktayım. Evli ve bir çocuk babasıyım.