

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

**DUYARLILIK AĞIRLIKLİ GÖRÜNTÜLEMEDE SANTRAL VEN
BULGUSU: MULTİPL SKLEROZ VE LÖKOARAIÖZİSİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. HÜSEYİN GÖKHAN YAVAŞ**

**DANIŞMAN
DR. ÖĞR. ÜYESİ ERGİN SAĞTAŞ**

DENİZLİ-2020

Dr. Öğr. Üyesi Ergin Sağtaş danışmanlığında Dr. Hüseyin Gökhan Yavaş tarafından yapılan “Duyarlılık Ağırlıklı Görüntülemeye Santral Ven Bulgusu: Multipl Skleroz ve Lökoraiozisin Karşılaştırılması” başlıklı tez çalışması tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Radyoloji Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof. Dr. Nuran Sabir AKKOYUNLU

ÜYE Dr. Öğr. Üyesi Ergin SAĞTAŞ

ÜYE Dr. Öğr. Üyesi Furkan KAYA

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

Prof. Dr. Osman ÇİFTÇİ
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŐEKKÖR

Radyoloji uzmanlık eđitimim sűrecinde emeđi geçen Pamukkale Ŭniversitesi Tıp Fakűltesi Radyoloji bűlűműndeki tűm deđerli hocalarıma, tezimin her aŐamasında bilgi ve tecrűbesi ile bana yol gűsteren, deđerli hocam ve tez danıŐmanım Sayın Dr. Őđr. Ŭyesi Ergin SađtaŐ'a;

Uzun ve zorlu asistanlık sűreci boyunca birlikte çalıŐtıđım mesai arkadaŐlarıma ve radyoloji bűlűmű personeline;

Tűm hayatım boyunca sevgi ve desteklerini her zaman hissettiđim, emeklerinin karŐılıđını hiçbir zaman űdemeyeceđim anne ve babama, eŐime, aileme sonsuz teŐekkűrlerimi sunarım.

Dr. Hűseyin GűkhanYavaŐ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI	II
TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ	VIII
RESİMLER DİZİNİ	IX
ÖZET.....	X
ABSTRACT.....	XII
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER	3
MULTİPL SKLEROZ	3
Tanım ve Tarihçe	3
İnsidans ve Epidemiyoloji	3
Etiyoloji	4
İmmünopatogenez ve Histopatogenez	6
Klinik Bulgular	10
Klinik Seyir ve MS Tipleri	13
MS Öncülü Kabul Edilen Durumlar ve MS Varyantları.....	15
Tanı	16
Ayrıcı Tanı	20
MS ve MRG	22
Konvansiyonel MRG	22
Manyetik Rezonans Spektroskopi	25
Manyetizasyon Transvers Görüntüleme	26
DAG ve Difüzyon Tensör Görüntüleme	26
DUYARLILIK AĞIRLIKLI GÖRÜNTÜLEME	27
Tarihçe	27
Manyetik Duyarlılık ve Duyarlılık Ağırlıklı Görüntüleme	27
Faz Filtreleme ve Faz Maskeleme	29
SWI Klinik Kullanım Alanları	29
SWI ve MS	31
LÖKOARAIÖZİS	32
GEREÇ VE YÖNTEM	34
OLGU SEÇİMİ	34
MRG ÇEKİM PROTOKOLÜ	35
GÖRÜNTÜLEMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ	36
İSTATİSTİKSEL ANALİZ	40
BULGULAR	42
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	42
BEYAZ CEVHER LEZYONLARININ SAYI VE DAĞILIMLARI	42
SVB DEĞERLENDİRİLMESİ BULGULARI	44
TARTIŞMA	48
SONUÇLAR	62
KAYNAKLAR	63

SİMGELER VE KISALTMALAR

MS: Multiple Skleroz

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

SWI: Susceptibility Weighted Imaging (Duyarlılık Ağırlıklı Görüntüleme)

SVB: Santral Ven Bulgusu

SVO: Serebrovasküler olay

FLAIR: Fluid Attenuated Inversion Recovery

SKDH: Serebral Küçük Damar Hastalığı

SSS: Santral Sinir Sistemi

MBP: Myelin-Basic Protein

KİS: Klinik İzole Sendrom

RİS: Radyolojik İzole Sendrom

OG: Oligodendrosit

DH: Dendritik hücre

MOG: Miyelin Oligodendrosit Glikoprotein

MAG: Myelin İlişkili Glikoprotein

RRMS: Remitting-Relapsing Multipl Skleroz

NMO: Nöromiyelitis Optika

PPMS: Primer Progresif Multipl Skleroz

AP: Aksiyon Potansiyel

MRS: Manyetik Rezonans Spektrografi

SPMS: Sekonder Progresif Multipl Skleroz

DTR: Derin Tendon Refleksi

PRMS: Progresif Relapsing Multipl Skleroz

BOS: Beyin-Omurilik Sıvısı

MAGNIMS: Magnetic Resonance Imaging in MS

OKB: Oligoklonal Bant

Gd: Gadolinyum

VEP: Visual Evoked Potential

SEP: Somatosensorial Evoked Potential
mmEP: Multimodal Evoked Potential
MEP: Motor Evoked Potential
DAG: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
MTG: Manyetizasyon Transfer Görüntüleme
MTO: Manyetizasyon Transfer Oranı
RF: Radyofrekans
DTG: Difüzyon Tensör Görüntüleme
ADC: Görünüt Difüzyon Katsayısı (Apparent Diffusion Coefficient)
FA: Fraksiyone Anizotropi
GRE: Gradient Echo
SNR: Sinyal-Gürültü Oranı
SAK: Subaraknoid Kanama
BT: Bilgisayarlı Tomografi
AVM: Arteriyovenöz Malformasyon
NMOSD: Nöromiyelitis Optika Spektrum Hastalıkları
ADEM: Akut Dissemine Ensefalomyelit
PV: Periventriküler
DBC: Derin Beyaz Cevher
JK: Jukstakortikal

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Beyaz cevher lezyonlarının değerlendirilmesinin şematik gösterimi

Şekil 2. Beyaz cevher lezyonlarının her iki hasta grubunda lokasyonlara göre dağılımı ve SVB pozitiflik oranlarının şematik gösterimi

Şekil 3. Tüm beyaz cevher lezyonlarında SVB pozitiflik oranlarına ait ROC eğrisi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. MS hastalığı başlangıcında görülen belirtiler ve sıklık yüzdeleri

Tablo 2. McDonald kriterleri 2017 revizyonunda bulunan düzenlemeler

Tablo 3. 2017 Revize McDonald kriterleri

Tablo 4. 2017 McDonald kriterlerine göre KİS hastalarında zamanda ve mekanda yayılım kriterleri

Tablo 5. Beyaz cevher lezyonlarının çalışmaya uygunluk kriterleri

Tablo 6. MS grubu çalışmaya dahil edilen ve çalışmadan çıkarılan hasta sayıları

Tablo 7. Lökoraiozis grubu çalışmaya dahil edilen ve çalışmadan çıkarılan hasta sayıları

Tablo 8. MRG çekim protokolündeki sekanslar ve detayları

Tablo 9. MS ve lökoraiozis grubundaki hastaların cinsiyet ve yaş dağılımlarının sayı ve yüzde olarak gösterimi

Tablo 10. MS ve lökoraiozis gruplarında değerlendirilen beyaz cevher lezyonlarının lokasyonlara göre dağılımlarının sayı ve yüzde olarak gösterimi

Tablo 11. MS grubundaki SVB pozitif lezyonların lokasyonlara göre dağılımları ve yüzdeleri

Tablo 12. Lökoraiozis grubundaki SVB pozitif lezyonların lokasyonlara göre dağılımları ve yüzdeleri

Tablo 13. MS grubundaki SVB pozitif lezyonların lokasyonlara göre dağılımları ve yüzdeleri

Tablo 14. Literatürde “santral ven bulgusu” ile ilgili yapılan çalışmalar

Tablo 15. Suh ve ark. 2019 yayımladığı, MS’de SVB’nin incelendiği metaanalizde değerlendirmeye alınan çalışmalar

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Periventriküler beyaz cevher lezyon örneği

Resim 2. Derin beyaz cevher lezyon örneği

Resim 3. Jukstakortikal beyaz cevher lezyon örneği

Resim 4. Birleşme eğiliminde beyaz cevher lezyon örneği

Resim 5. Santral ven bulgusu örneği

Resim 6. Santral ven bulgusu örneği

Resim 7. İçerisinde çoklu hipointensite bulunan beyaz cevher lezyonu örneği

ÖZET

Duyarlılık ağırlıklı görüntülemelerde santral ven bulgusu: Multipl skleroz ve lökoaraiozisin karşılaştırılması

Dr. Hüseyin Gökhan YAVAŞ

Multipl skleroz (MS), özellikle genç erişkinlerde önemli bir morbidite sebebidir ve bu nedenle doğru tanı konulması önemlidir. Klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularının birlikte değerlendirilmesiyle tanıya gidilen multipl sklerozda, yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflik oranlarının azaltılması için araştırmalar yürütülmektedir. Lökoaraiozis, beyin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) multipl skleroz ile benzer beyaz cevher lezyonları oluşturmaktadır. Bu çalışmanın amacı, duyarlılık ağırlıklı görüntüleme (susceptibility weighted imaging, SWI) sekansında tanımlanan santral ven bulgusunun (SVB) multipl skleroz lezyonlarını lökoaraiozis lezyonlarından ayırmadaki gücünü araştırmaktır.

Çalışmaya yerel etik kurulu onayı alındıktan sonra başlanmış olup 15.02.2019-15.08.2019 tarihleri arasında (6 aylık süreç) beyin MRG çekimi yapılan; bilinen MS dışında nörolojik hastalık, malignite, vaskülit, romatolojik hastalık, geçirilmiş serebrovasküler olay (SVO) ya da kraniyal operasyon öyküsü olmayan 18-65 yaş aralığında toplam 374 hasta dahil edildi. Farklı nedenlerle 205 hasta çalışma dışı bırakıldıktan sonra kalan 169 hastanın 89'u (35 erkek, 54 kadın, ortalama yaş 38, aralık 18-64) MS grubunu ve 80'i (31 erkek, 49 kadın, ortalama yaş 56, aralık 33-65) lökoaraiozis grubunu oluşturdu. Bu hastaların rutin beyin MRG çekimlerine ek olarak aksiyal SWI ve sagittal 3D fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) sekansları eklendi. MRG verileri, hastaların klinik verilerine kör olan iki radyolog tarafından değerlendirildi. Her hastada supratentoriyal beyaz cevherde bulunan MS lezyonlarının veya lökoaraiozise ait lezyonların tanımlanması için aksiyal ve sagittal FLAIR sekanslar kullanıldı. Lezyonlar tanımlandıktan sonra periventriküler, jukstakortikal ve derin beyaz cevher olmak üzere 3 lokasyona ayrıldı. Daha sonra SWI sekansı üzerinden lezyonların santral ven içerip içermediği değerlendirildi. Santral ven

bulgusu değerlendirme aşamasında değerlendiren radyologlar arasında konsensüs olması gözetildi.

Çalışmamızda 169 hastada toplam 1908 beyaz cevher lezyonu (1265 MS grubu, 643 lökoaraiozis grubu) incelendi. Lezyonların lokasyonları değerlendirildiğinde MS grubunda en fazla lezyon periventriküler alanda izlenmiş olup ($p<0,001$), lökoaraiozis grubunda ise en fazla lezyon derin beyaz cevherdeydi ($p<0,001$). MS grubundaki hastalarda lezyonların 919 tanesinde (%72,6), lökoaraiozis grubundaki lezyonların ise 290 tanesinde (%45,1) SVB pozitif olarak değerlendirildi. Tüm hastalar bazında ve MS grubundaki hastalarda periventriküler beyaz cevher lezyonlarındaki SVB pozitiflik oranı, derin beyaz cevher ($p<0,001$) ve jukstakortikal ($p<0,001$) lezyonlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti.

MS grubundaki hastalarda bulunan tüm beyaz cevher lezyonlarında SVB pozitiflik oranı, lökoaraiozisli hastalar ile karşılaştırıldığında daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,001$). Ayrıca her iki grup arasında periventriküler beyaz cevher, derin beyaz cevher ve jukstakortikal alanların her üçünde yapılan karşılaştırmalarda da MS hastalarında lökoaraiozisli hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde SVB daha fazlaydı. Tüm lokasyonlar birlikte değerlendirildiğinde yapılan ROC (Receiver Operating Characteristic) analizinde eğrinin altında kalan alan 0,88 (% 95 güven aralığı 0,83-0,93) hesaplanmıştır. Kesim noktası %59 belirlendiğinde Youden J indeksi en yüksek değerde olup (0,61), bu noktada MS tanısında SVB için duyarlılık %84,2, özgüllük %77,5, pozitif öngörü değeri %80,6, negatif öngörü değeri %81,5 olarak hesaplandı.

Sonuç olarak, MS şüphesi olan hastalarda, tanı koyma sürecinde MS hastalığına ait mevcut görüntüleme bulgu ve kriterleriyle birlikte lezyonlarda “santral ven bulgusu”nun da aranması, tanı doğruluk oranını artıracaktır ve böylelikle yanlış veya gecikmiş tedavinin önüne geçilecektir. Buna ek olarak hastalarda periventriküler beyaz cevher lezyonlarında SVB oranının yüksek olması durumunda MS tanısı ön planda düşünülebilir.

Anahtar kelimeler: Multipl skleroz, lökoaraiozis, duyarlılık ağırlıklı görüntüleme, santral ven bulgusu

ABSTRACT

Central vein sign in susceptibility weighted imaging: Comparison of multiple sclerosis and leukoaraiosis

Hüseyin Gökhan YAVAŞ, MD

Multiple sclerosis (MS) is an important cause of morbidity, especially in young adults, and therefore accurate diagnosis is important. There are studies to decrease the rate of false positivity and false negativity in multiple sclerosis, which is diagnosed by evaluating clinical, laboratory and imaging findings together. In leukoaraiosis, white matter lesions similar to multiple sclerosis are seen on brain magnetic resonance imaging (MRI). The aim of this study is to investigate the power of "central vein sign" (CVS) defined in susceptibility weighted imaging (SWI) sequence in distinguishing multiple sclerosis lesions from leukoaraiosis lesions.

The study was started after the approval of the local ethics committee and the brain MRI scan was performed between 15.02.2019-15.08.2019 (6-month period); a total of 374 patients between the ages of 18-65 years with no history of neurological disease, malignancy, vasculitis, rheumatological disease, previous cerebrovascular accident (CVA) or cranial operation were included. 205 patients were excluded for different reasons. The remaining 169 patients were divided into two, 89 of whom were the MS group (35 males, 54 females, mean age 38, range 18-64) and 80 of the leukoaraiosis group (31 males, 49 females, mean age 56 years, range 33-65). Axial SWI and sagittal 3D FLAIR sequences were added to the routine brain MRI sequences of these patients. MRI data were evaluated by two radiologists who were blind to the patients' clinical data. Axial and sagittal FLAIR sequences were used for identification of MS lesions or lesions of leukoaraiosis in the supratentorial white matter in each patient. After the lesions were identified, they were divided into 3 locations as periventricular, juxtacortical and deep white matter. Then, it was evaluated whether the lesions contained central vein or not using the SWI sequence. There was consensus among the radiologists who evaluated the central vein sign during the evaluation phase.

In our study, a total of 1908 white matter lesions (1265 MS group, 643 leukoaraiosis group) were examined in 169 patients. When the locations of the lesions were evaluated, the most lesions in the MS group were observed in the periventricular area ($p<0,001$), while the most lesions were in the deep white matter in the leukoaraiosis group ($p<0,001$). Central vein sign was positive in 919 (72,6%) of the lesions in the MS group and 290 (45,1%) of the lesions in the leukoaraiosis group. On the basis of all patients and in the MS group, the central vein sign positivity rate in periventricular white matter lesions was statistically significantly higher than deep white matter ($p<0,001$) and juxtacortical ($p<0,001$) lesions.

Central vein positivity rate in all white matter lesions in MS group patients was higher compared to patients with leukoaraiosis and was statistically significant ($p<0,001$). In addition, in the comparisons between both groups in periventricular white matter, deep white matter, and juxtacortical areas, central vein findings were statistically significantly higher in MS patients compared to patients with leukoaraiosis. When all locations were evaluated together, the area under the curve was calculated as 0,88 (95%, confidence interval 0,83-0,93) in the ROC (Receiver Operating Characteristic) analysis. When the cut-off point was determined as 59%, the Youden J index was at the highest value (0,61), at this point, the sensitivity for CVS at diagnosis of MS was 84%, specificity 77%, positive prediction rate 81%, negative prediction rate 82%.

In conclusion, searching for "central vein sign" in lesions together with the present imaging findings and criteria of MS disease during the diagnosis process in patients with suspected MS will increase the diagnostic accuracy rate and thus, false or delayed treatment will be prevented. In addition, MS diagnosis may be considered in the foreground in cases where CVS rate is high in periventricular white matter lesions in patients.

Keywords: Multiple sclerosis, leukoaraiosis, sensitivity-weighted imaging, central vein sign

GİRİŞ

Multipl skleroz (MS), santral sinir sisteminin (SSS) çoklu enflamatuvar demiyelinizan lezyonlarla karakterize edilen, kronik, nörodejeneratif bir hastalığı olup genç erişkinlerde nontravmatik sakatlığın en sık sebebidir [1–3]. Patolojik olarak multifokal enflamasyon, demiyelinizasyon, aksonal hasar ve nöron kaybı ile karakterizedir [4].

MS için diyagnostik olan spesifik bir test yoktur [5]. Tanı klinik olarak konur ve tanıya hastanın klinik bulguları, laboratuvar bulguları, elektrofizyolojik çalışma ve görüntüleme sonuçları birlikte değerlendirilerek ulaşılır. Radyolojik değerlendirmede ise en sık kullanılan ve en etkili yöntem manyetik rezonans görüntülemedir (MRG) [6]. MRG’de T2 ağırlıklı ve FLAIR sekanslar; SSS’de ödem, enflamasyon, gliozis, demiyelinizasyondan tam nekroza kadar geniş bir spektrumdaki patolojilerde hiperintens gözükeceğinden düşük özgüllüğe sahiptir [1,3,7]. Görüntüleme yöntemlerine dayalı mevcut McDonald kriterleri, erken tanıya ve hastalık sonuçlarına önemli faydalar sağlayan hastalık değiştirici tedavinin başlatılmasına olanak sağlamıştır ancak yine de yeterli duyarlılık ve özgüllüğe ulaşabilmiş değildir [8,9].

MS’yi vasküler, enfeksiyöz, neoplastik, konjenital ve metabolik hastalıklar taklit edebileceğinden, mevcut kriterlerin kısıtlılıklarının bulunması nedeniyle bazı müphem vakalar yanlış tanı ile sonuçlanmaktadır [10,11]. Bu hastalıkların en yaygınlarından biri, arteriyoskleroz yoluyla iskemik lezyonlara yol açan hipertansif mikroanjyopatidir ve klinik olarak sağlıklı olan yaşlılarda da tespit edilebilir [2,3,12].

MRG’de multipl sklerozu benzer sinyal değişiklikleri gösteren diğer patolojilerden ayırabilmek için çeşitli araştırma ve çalışmalar yapılmıştır. Beyaz madde lezyonlarının içindeki MRG ile saptanabilir merkezi damar (santral ven bulgusu), enflamatuvar demiyelinizasyonun bir biyobelirteci olarak önerilmiştir ve bu nedenle MS tanısına yardımcı olabilir [13].

Histopatolojik post-mortem çalışmaları MS lezyonlarının lokalizasyonunun ve şeklinin perivenüler dağılıma uygun olduğunu belirtmiştir [2,5]. Akut MS lezyonlarında merkezi damar çevresi hiperselüler olup, otoreaktif T hücrelerinin ve makrofajların sistemik kan damarlarından beyin parankimine girdiği, iltihaplanmaya ve buna bağlı olarak miyelin hasarına neden olduğu hipotezini desteklemektedir [1,5,14].

MS lezyonlarının perivenüler lokalizasyonunu göstermek için farklı MRG teknikleri kullanılmaya çalışılmıştır. Bunlardan biri, akış dengelemeli gradyan eko sekansı olan SWI olup yavaş venöz akıma olan yüksek sensitivitesi nedeniyle merkezi damarın saptanmasında kullanılabilir [3,15–17]. SWI, paramanyetik özelliklere sahip çeşitli manyetik duyarlılıktaki farklılıklarından yararlanır ve bu bilgiyi kontrast geliştirme kaynağı olarak kullanır [2,3,15,16,18].

“Santral ven bulgusu” çeşitli nörolojik koşullarda birkaç grup tarafından araştırılmış ve kanıtlar SVB'nin MS'yi taklitlerinden doğru bir şekilde ayırt etme yeteneğine sahip olabileceğini göstermiştir [19,20].

MS tanısı için yayımlanan en son kılavuzlarda, SVB'nin enflamatuvar demiyelinizasyonun bir biyobelirteci olarak potansiyel rolünün kabulünde artış vardır [21–23]. Bununla birlikte, SVB'nin güvenilir bir tanı kriteri olarak kabul edilmesi için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. MS için en sık görülen ayırıcı tanı serebral küçük damar hastalığına (SKDH) bağlı fokal beyaz cevher hiperintensitesi (lökoaraiozis) olduğundan çalışmamızın amacı MS hastalarında ve lökoaraiozis bulunan hastalarda beyaz cevher lezyonlarında SVB'nin varlığını ve SVB pozitif lezyonların lokasyonlara dağılımını karşılaştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

MULTİPL SKLEROZ

Tanım ve Tarihçe

Multipl Skleroz, genç erişkinleri daha sık etkileyen, yineleyici ya da ilerleyici seyreden, SSS beyaz cevherini multipl lokalizasyonlarda etkileyen, genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı, otoimmün enflammatuvar demiyelinizasyon ve aksonal hasar ile karakterize, kronik ve dejeneratif SSS hastalığıdır. SSS beyaz cevherde myelinin multifokal yıkımı mevcut olup ileri evrelerde kronik lezyonlarda astroglial skar ve akson kaybı izlenir ve bunlara bağlı nörolojik sekel gelişir [24].

MS ile ilgili ilk tanımlamalar 1800'lü yıllara dayanmaktadır. Hastalıkla ilgili ilk bildiri 1824'te Ollivier tarafından yazılmıştır [25]. Takiben 1838'de Robert Carswell ve 1842'de Cruveilhier MS plaklarından ve MS'nin patolojik bulgularından bahsetmişlerdir. Freidrich Theodore von Frerichs, 1849'da, yaşayan bir hastada tanı koyup bulgularda spontan düzelmeler tariflemiştir [26]. 1866'da Vulpian, tariflenen bu patolojik tabloya "la sclérose en plaque" ismini önermiştir. Hastalık tablosu için günümüzde kullanılmakta olan "multipl skleroz" isminin kaynağı, Douglas McAlpine, Nigel Compston ve Charles Lumsden tarafından 1955'te yayınlanan "Multiple Sclerosis" isimli kitaptır [27].

1868 yılında Paris Üniversitesi nöroloji profesörü Jean Martin Charcot, MS'nin özgün bir tablo olduğunu belirtmiş olup klinik spektrumunu tanımlamıştır. MS için ilk kez doğru tanı kriterleri Millar ve Allison tarafından 1954 yılında oluşturulmaya çalışılmış olup kesin, muhtemel ve mümkün MS olmak üzere üç gruba ayrılmıştır.

1916'da Dr. Dawson tarafından plakların mikroskopisi tariflenmiş olup 1981'de bir MS hastası üzerinde ilk defa manyetik rezonans görüntüleme yapılmıştır [26].

İnsidans ve Epidemiyoloji

MS en sık 20-40 yaş grubunda yani genç erişkinlerde görülmekte olup daha nadir olarak 15 yaş altı ve 50 yaş üstünde de görülebilir [28].

MS kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık 2 kat daha fazla görülmektedir. Erkeklerde hastalığın daha geç başladığı ve daha kötü prognoz beklendiği belirtilmiştir

olup bu da etiyolojide cinsiyete bağlı faktörlerin ve fenotipik değişkenliğin olduğunu düşündürmektedir [29].

MS prevalansı ekvatorndan uzaklaştıkça artmaktadır. Dünyada yaklaşık 2-2,5 milyon MS tanılı birey yaşadığı varsayılmakta olup 36-42. enlem daireleri arasında yer alan Türkiye’de yaklaşık 2000-2500 kişide 1 MS hastalığı olduğu düşünölmektedir [30,31]. MS’in sıklığı beyaz ırkta, sarı ve siyah ırka göre daha fazladır [32] ve toplam hastaların yaklaşık %90’ını beyaz ırk ve Avrupa kökenliler oluşturmaktadır. Hastalığın en sık göröldüğu Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika’da prevalans yaklaşık 100-125/100000 iken; hastalığın seyrek göröldüğu kutup bölgelerinde prevalans 1/100000’e kadar düşebilir. Türkiye’de yapılan çalışmalarda, MS prevalansı 41-101,4/100000 arasında izlenmiştir [33].

MS hastalığında mortalite oranı yaklaşık olarak 0,7/100000 olarak belirlenmiştir. Ölüm yaş ortalaması 58,1 ile toplum ortalamasına göre düşüktür. MS’li hastalarda ölümlerin yaklaşık yarısının doğrudan hastalıkla ilişkili olduğu belirtilmiştir [34].

Etiyoloji

MS’nin patogeneğinde, birden çok gen ve aynı şekilde birden çok çevresel faktörün karşılıklı karmaşık etkileşimi belirleyici olmaktadır. Bu nedenle MS etiyolojisinde genetik faktörlerin ve çevresel etmenlerin önemini vurgulamak gerekir [4].

Genetik Yatkınlık

Genetik yatkınlık kanıtları, ailesel MS örneklerinden gelmektedir. MS birinci derece akrabalarda 20-40 kat daha sıktır ve akrabalık derecesi azaldıkça sıklık azalır. I. derece akrabalar için yaşam boyu risk %2-4 olarak belirtilmiştir. Yapılan çalışmalara göre MS’de non-Mendelian geçiş paterninde, immünolojik, nöroprotektif ve miyelin- ilişkili genler arasında ilişkiler mevcuttur [35].

Yapılan çalışmalarda kromozom 6p21 üzerindeki HLA-DR1*1501-DQB1*0602 haplotipinin MS için en güçlü yatkınlık lokusu olduğu gösterilmiştir [36,37]. HLA-DRB1* 14 alleli ise MS riskini azaltır [38]. Türk MS ailelerinde yapılan tüm genom taramasında miyelin temel proteini (MBP) geninin kodlandığı 18.

kromozom üzerindeki q23 bölgesi hastalıkla ilişkili bulunmuştur. Mevcut bulgulara göre MS'de 50 civarında genin rol oynadığı düşünülmektedir [39].

Çevresel Etmenler

Virüsler

MS hastalığının etiolojisinde bahsi geçen bir diğer etmen virüslerdir. Son yıllarda yapılan çalışmaların seroepidemiolojik ve patolojik kanıtları Herpes virüs ailesi (HSV,CMV,HHV-6,VZV,EBV) ile karşılaşmanın MS gelişim riskini artırdığını göstermektedir. SSS'nin persistan virüs enfeksiyonu ya da immünopatolojik yanıtın direkt ya da otoimmünite aracılığı ile tetiklenmesi konusunda en göze batan virüs ise Epstein-Barr virüs (EBV)'tür [40]. EBV negatif olgularda MS riski düşük iken EBV enfeksiyon öyküsü olan hastalarda MS gelişim riski 2-3 kat fazladır [41].

D Vitamini

D vitamini vücutta birkaç çeşit formda bulunabilmekte olup 1,25-dihidroksivitamin D3 (1,25(OH)2 D3), D vitaminin aktif formudur. D vitaminin en bilinen rolü kalsiyum (Ca) ve kemik metabolizmasındadır ancak bunlara ek olarak monosit, makrofaj, dendritik hücreler, T ve B hücrelerde de 1,25 (OH)2 D3 reseptörleri bulunur. İmmün hücreler de inaktif vitaminin aktive olmasını sağlayan vitamin-D aktive edici enzim eksprese eder. Tüm bunlara bağlı D vitamini hem doğumsal hem de kazanılmış immünitede rol alır. Özellikle erken yaşamda D vitamini eksikliğinin yaşamın ileri dönemlerinde otoimmün hastalıklara eşlik ettiği ve enfeksiyon riskinin de arttığı belirtilmiştir. Ancak günümüzde D vitamininin MS hastalığına yatkınlık ve hasta prognozu üstündeki etkisi ve immünomodülatör etkileri net değildir [42].

Sigara

Sigaranın MS hastalığındaki rolü uzun zamandır tartışılmaktadır. Sigara içenlerde MS gelişme riski daha yüksek bulunmuştur. Sigaranın hastalık alevlenmesini tetiklediği belirtilmekte olup, klinik izole sendromdan (KİS) kesin MS'e geçişte risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Ancak prognoz üzerine etkisi net olarak belirtilmemektedir [43].

İmmünopatogenez ve Histopatogenez

MS hastalığının oluşumunda ana etmen kontrolsüz immün sistemin ve buna bağlı kompleks hücresel ve moleküler etkileşimlerin bulunduğu ilişkin görüş birliği vardır.

SSS enflamasyonunu başlatan temel hücreler CD4+ T hücreler olarak kabul edilir. Sistemik dolaşımında aktive olan otoreaktif T hücreler kan beyin bariyerini (KBB) aşarak SSS'ne göç ederler ve burada doku zedeleyecek yolağı başlatırlar. Bu nedenle MS hastalarında periferik kanda miyelin reaktif CD4+ T hücrelerde belirgin artış izlenir [44].

Oluşan otoimmün sürece; B hücreleri ve enflamatuvar sitokinler, mononükleer hücreler, adhezyon molekülleri ve B7,CD40 gibi kostimülatör moleküller (B7, CD40) katılır ve periferdeki bu enflamatuvar süreç elemanları KBB'yi aşarak SSS'ye taşınır [45]; bunun sonucunda SSS'de bulunan astrosit ve mikroglia gibi hücrelerin devreye girdiği daha karmaşık bir immün yanıt ortaya çıkar. Oluşan enflamasyon sonucunda; oligodendrosit (OG), miyelin ve aksonlarda hasar oluşması ile nörolojik defisit oluşur.

CD4+ Th1 hücreler tarafından sitokin ve moleküllerin salınmasını takiben doku zedelenmesi oluşmakta olup CD4+ Th2 hücreler bu etkinin modülasyonunda rol alır. Ancak güncel çalışmalar göstermiştir ki MS immünopatogenezinde diğer T hücre alt grupları (Th17, CD8+, CD25+, Treg, NK), B hücreler, aktive dendritik hücreler (DH), mikroglia, monositler ve çeşitli sitokinler birlikte rol almaktadır [46–48]. MS'de özellikle miyelin peptitleri (MBP, miyelin oligodendrosit glikoprotein (MOG), miyelin ilişkili glikoprotein (MAG)) olmak üzere birçok otoantijen den bahsedilmiştir. MS'de en önemli olduğu düşünülen otoantijen ise MBP'nin 83-99 peptit fraksiyonlarıdır [42].

MS hastalığının histopatolojik özellikleri önemli ölçüde çeşitlilik göstermekte olup, inflamasyon, demyelinizasyon, remyelinizasyon, reaktif gliozis ve akson hasarı yer almaktadır. Her biri farklı hastalarda değişebilmekte ve aynı hastada lezyon evolüsyonunun farklı evrelerinde bulunabilmektedir [49].

MS patogenezi karmaşık ve çeşitlilik göstermekte olup bununla ilgili iki farklı görüş bildirilmiştir: İmmün başlangıçlı hastalık varsayımı ve lezyon evrimi varsayımı.

İmmün Başlangıçlı Hastalık Varsayımı

MS lezyonları; OG hasarının tipi, lezyonda antikor ve kompleman varlığı, enflamatuvar reaksiyonun tipi, plak kenarının morfolojisi ve miyelin proteinlerinin ekspresyonuna göre 4'e ayrılmıştır [49]:

- Birinci paternde lezyonlar keskin sınırlı ve perivenüler yerleşimli olup lezyon merkezinde küçük ven-venül bulunur. Th1 aracılı enflamasyon mevcut olup makrofaj aktivasyonu eşlik eder. Tüm miyelin proteinlerinde eşzamanlı kayıp mevcuttur. Bu paternde remiyelinizasyon gerçekleşir. Birçok ataklarla seyreden multipl skleroz (relapsing remitting MS, RRMS) hastasında bu patern gözlenir.
- İkinci paternde birinci paterne ait özellikler mevcut olup ek olarak aktif miyelin hasar bölgelerinde antikor birikimi ve kompleman aktivasyonu eşlik eder (antikor aracılı demiyelinizasyon). Nöromiyelitis Optik (NMO) ve bazı RRMS hastalarında bu patern izlenir.
- Üçüncü paternde lezyon sınırları siliktir. Miyelin protein kaybında seçicilik izlenmektedir ve MAG kaybı belirgindir. Distal oligodendropati ve oligodendrosit apoptozu mevcuttur. Enflamasyon alanında T hücresi, makrofaj ve aktif mikroglia infiltrasyonu gözlenir. Remiyelinizasyon izlenmez. Balo'nun konsantrik sklerozunda izlenen paterndir.
- Dördüncü paternde periplak beyaz cevherde demiyelinizasyon saptanır. Enflamasyon alanında T hücreler ve makrofajlar çoğunluktadır. Primer oligodendrosit dejenerasyonu ve oligodendrositlerin total kaybı mevcuttur. Remiyelinizasyon izlenmez. Primer progresif multipl sklerozda (PPMS) görülen paterndir.

SSS'de miyelin yapımından sorumlu hücreler oligodendrositlerdir. Bir oligodendrosit komşu nöron aksonlarının yaklaşık 40 kadarına miyelin kılıf sağlayabilmektedir. Miyelin %70-85'i yağ ve %15-30'u proteinlerden oluşan bir maddedir, beyaz cevhere rengini verir. Aksonları iç içe geçmiş halkalar halinde bir kılıf oluşturacak şekilde sarar. Bu kılıf hidrofobik lipoproteinlerden oluşmuştur ve iyon akımları için yalıtkan niteliktedir. Akson boyunca miyelin kılıflar segmentler halinde izlenmekte olup her iki segment arasında yaklaşık 1,5 mm aralıkta Ranvier boğumları izlenir. Nörondan gelen aksiyon potansiyeli (AP) Ranvier boğumlarında

yayılarak bir sonraki boğumda yeni bir AP oluşturmak üzere aksonda ilerler. AP'nin bu ilerleme şekline saltolu ya da atlamalı yayılım denir ve bu şekilde AP'nin iletim hızı belirgin bir şekilde artar [50].

MS'de akut fazda; aktive mononükleer hücreler (lenfositler, mikroglia) ve makrofajlar, miyelin ve oligodentrositleri değişik derecelerde parçalarlar. Ortaya çıkan miyelin debris, makrofajlar tarafından fagosite edilir. Erken evrede makrofajlarda sadece miyelin parçaları bulunurken, süreç ilerledikçe makrofajlar miyelini önce proteinlerine, en sonunda ise lipidlerine kadar parçalarlar. Bu süreç birkaç hafta devam eder ve gliozisle sonuçlanır. Miyelinini kaybeden nöronlarda AP iletimi bozulur. Erken dönemde; plaklarda çok sayıda akson kesintisiz bir yol izler. Ancak miyelin kılıfın yokluğu, saltolu iletimi bozar ve AP iletiminin yavaşlamasına neden olur. Kronik lezyonlarda demiyelinize aksonlar yavaş ama yaygın olarak Wallerian dejenerasyona uğrayarak MS'de geri dönüşümsüz nörolojik defisite neden olur [51].

MS hastalığında aksonal ve nöronal dejenerasyon ilk olarak Charcot tarafından tanımlanmış olup 1998 yılında Trapp ve ark. tarafından aktif lezyon merkezinde aksonal ovoidler ve kesilmiş aksonların gösterilmesi aksonal dejenerasyonun direkt kanıtı niteliğinde önemli bir adım olmuştur [52]. Bununla birlikte aksonal dejenerasyon sadece lezyon bölgesinde değil komşu normal beyaz cevher alanında da izlenebilmektedir [53]. Aksonal dejenerasyon, hastalıkta geri dönüşümsüz kötüleşme ile ilintilidir ve manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) ve histopatolojik incelemeler aracılığıyla saptanabilmektedir.

MS'de klinik ve patolojik tablonun ana belirleyicisi enflamasyondur ve hem demiyelinizasyon hem de aksonal patolojiden sorumludur. Nörodejenerasyon enflamasyonla beraber görülmektedir ancak aksonun immün sistem için spesifik hedef mi olduğu yoksa sadece enflamasyon ve demiyelinizasyon sırasında zarar mı gördüğü net aydınlatılamamıştır. MS lezyonlarında demiyelinize aksonla direkt temas halinde olan ve aksona yönelmiş granzim-B içeren CD8+ T hücrelerin varlığı, akson ve nöronun direkt olarak bu hücreler ya da salınan glutamat, nitrik oksid gibi toksik maddeler aracılığıyla hasarlandığını düşündürmektedir. Bu aracı moleküller immün yolağı aktive etmekte ve nöral hücre hasarını artırmaktadır. Normal görünüşlü beyaz cevher alanlarında saptanan aksonal işlem bozukluğu ise enflamasyonun dolaylı etkisine bağlanmaktadır [54].

MS'de beyaz cevher ile birlikte gri cevher hasarı da mevcuttur. Gri cevher lezyonlarının ve atrofisinin nörolojik sekel üzerindeki önemi özellikle son dekatta detaylı olarak araştırılmaktadır. Otopsi olgularının %93'ünde görüntüleme bulguları ile saptanamayan gri cevher lezyonları mevcuttur. Kortikal gri cevher lezyonları, hastalığın her evresinde bulunur ancak hastalık süresiyle doğru orantılı olarak artar [55]. Kortikal lezyonlar geri dönüşümsüz özürllük, epilepsi ve bilişsel yıkım ile koreledir. Kortikal lezyonlarda efektör hücre popülasyonu mikroglia'dır. Makrofaj ya da lökositik infiltrasyon yok ya da çok azdır. Kortikal lezyonların çoğu intrakortikal ya da gri-beyaz cevher sınırında (lökokortikal) yerleşim göstermektedir ancak bazı hastalarda meningeal tutulumu işaret eden subpial kortikal lezyonlar mevcuttur [56,57]. Hastalık seyri daha hızlı ilerlediğinde meningeal enflamasyon ve gri cevher hasarı ile ilişkilidir [58].

Gri cevherde bulunan fokal lezyonlara ek olarak MS hastalarında kortikal ve subkortikal gri cevherde yaygın atrofi tanımlanmıştır [59,60]. Ayrıca KİS hastalarında MS'ye dönüşümün bir göstergesi olarak subkortikal atrofi gösterilmiştir [61]. Sekonder progresif MS (SPMS) hastalarında ise korteks, subkortikal alan, beyin sapı ve serebellumu kapsayan jeneralize gri cevher atrofisi tariflenmiştir [62].

Gri cevher atrofisi, bilişsel bozukluklarla ilişkili olup yüksek atrofi oranlarının hastalık seyri açısından uzun dönem özürllük için en önemli belirleyici olduğu ileri sürülmüştür [63,64].

Lezyon Evrimi Varsayımı

2004 yılında RRMS'li bir hastada atak başlangıcından hemen sonra akut dönemde yapılan çalışmada lezyonda yoğun oligodendrosit apoptozu ve mikroglia aktivasyonu izlenmiş olup miyeline karşı otreaktif olan lenfosit sayısı ve miyelin fagositozunun yok denecek kadar az olduğu gösterilmiştir [65]. Bu çalışmaya göre akut lezyonda KBB bozulmasından önce oligodendrosit apoptozu ve nörodejenerasyonun olduğu, buna ikincil gelişen immün yanıtla bağlı doku harabiyetinin arttığı, enflamasyonun neden değil sonuç olduğu savunuldu.

Lezyon evrimi varsayımı, MS'yi SSS içindeki olayların başlattığını, bu süreç içerisinde oluşan sekestre doku antijenlerinin uyardığı otoimmün yanıtın sonucu olarak sitotoksik doku zedelenmesinin ortaya çıktığını varsaymaktadır [65] ve bu

görüş, MS'nin miyeline karşı oluşan primer otoimmün sürecin sonucu olduğu görüşüne ters düşmektedir. Lansmann ve Luchinetti'nin önderliğinde yapılan Amerika-Avrupa ortak çalışmalarına göre enflamasyon MS patogenezinde anahtar rol oynamakla birlikte otoimmüniteyi baskılayan geçerli ve güncel tedavilerin enflamasyonu tamamen ortadan kaldıramadığını göstermektedir. Çoğu hastada agresif immüno-supresif tedavilere rağmen ataklar yaşanmakta ve progresyon göstermektedir. Tüm bunlara bağlı olarak nörodejenerasyon başlangıç olayı mıdır yoksa nöroenflamasyon-demiyelinizasyonun sonucu mudur sorusu net olarak cevaplanamamıştır [66].

MS; yalnızca klinik özellikleri ile değil, genetik ve patogenetik farklılıkları, bireysel tedavi yanıtı ve prognoz açısından da heterojen bir hastalıktır. Bu heterojen hastalıkta; TH-1/TH-17 yanıtlarını supresse edecek, Treg'lerin indüksiyonunu sağlayacak, periferde aktive olmuş lenfositlerin SSS'ye göçünü bloke edecek, multipl immün mekanizmayı etkileyecek ve mekanizmaların birbirini olumsuz yönde etkilemediği tedavi yaklaşımlarına gereksinim vardır [67].

Klinik Bulgular

MS'de patogeneze gibi klinik de heterojen karakterdedir. Hastalığın başlangıç yaşına, ilerleyici veya ataklar halinde olmasına, atakların sıklığı ve şiddetine bağlı olarak klinik çok çeşitlilik göstermektedir [68].

Hastalığın kliniğinde nörolojik bulgular görülmeden önce yorgunluk, halsizlik, miyalji, kilo kaybı gibi nonspesifik bulgular görülebilir. Nörolojik bulgular hastalığın tutulum gösterdiği lokasyona göre değişiklik gösterir. MS hastalığı başlangıcında görülen bulgular ve sıklıkları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. MS hastalığı başlangıcında görülen belirtiler ve sıklık yüzdeleri [68]

Belirti	Görülme sıklığı (yüzde)
Bir ya da daha fazla ekstremitede güçsüzlük	%35
Optik nörit	%20
Parestezi	%20
Diplopi	%10
Vertigo	%5
Mesane problemleri	%5
Diğer	<%5

Motor Belirtiler

MS'de kortikospinal yol tutulumuna bağlı olarak monopareziden kuadriplejiye kadar değişken spekturumda motor fonksiyon bozuklukları görülebilir. Kortikospinal yolak tutulum sıklığı hastalığın başlangıcında %32-41 arasında iken kronik dönemlerde artarak %62'lere kadar çıkmaktadır. Yolakta en sık tutulum omurilik lateral kordda olur ancak piramis, bazis pontis, serebral pedinkül, internal kapsül ve hemisferik derin beyaz cevher etkilenmesi de görülebilir [69].

Klinik olarak alt ekstremitte bulguları daha belirgindir. Bulgular başlangıçta tek taraflı iken ilerleyen dönemde bilateral olma eğilimindedir. Derin tendon reflekslerinde (DTR) artış, spastisite gibi birinci motor nöron etkilenme bulguları ile birlikte sıklıkla güç kaybı gözlenir.

Duyusal Belirtiler

Duyusal belirtilerin sıklığı hastalık seyrinde artış göstermekte olup hastalık başlangıcında görülme sıklığı %21-55 iken kronik hastalarda görülme sıklığı %52-70'lere çıkar.

En sık olarak boynun ani fleksiyonunda; kol ve bacaklarda elektriklenme olarak tariflenen Lhermitte bulgusu görülür. Ancak Lhermitte bulgusu MS'ye spesifik bir bulgu olmayıp servikal bölgedeki enfeksiyöz-enflamatuvar süreçler, tümör ya da disk basısına ikincil de gözlenebilir. Gövde ve ekstremitelerde bant tarzında anormal duyular tariflenebilir. Bu şikayetlerin varlığında spinal kordda posterior da tutulum izlenir. Vibrasyon-pozisyon duyularında da azalma olabilir.

MS hastalarında sıklıkla nöropatik ağrı görülür. Hastalarda üst ve alt ekstremitelerde yanıcı/batıcı tarz ağrılar görülebilir. Spastisite nedeniyle kramplar sık görülmekte olup herhangi bir disk basısı olmamasına karşın radiküler ağrı oluşabilir. Daha nadir olarak omurilik yarı kesisine benzer şekilde Brown-Sequard sendromu oluşabilir.

MS hastalarında periaquaduktal gri cevherde oluşan soliter lezyonlar şiddetli baş ağrısına sebep olabilir. Ayrıca interferon tedavisine bağlı olarak hastalarda gerilim tipi baş ağrısı ve migren sıklığında artış bildirilmiştir [69,70].

Görme Yolları Belirtileri

MS hastalığında oluşan görme sıkıntılarında en sık olanı optik nörit olup hastaların %14-23'ünde izlenir. Optik nörit sıklıkla tek taraflıdır, bilateral olduğunda ise asimetriktir [71]. Optik nöritte göz hareketleriyle ağrı ve ilerleyen dönemlerde görme keskinliğinde azalma ve santral görme kaybı gelişebilir. Total görme kaybı nadiren olup genelde iyileşir.

Beyin sapı tutulumunda özellikle oküler hareket bozuklukları sık görülür. Nistagmus sıklıkla horizontal düzlemedir ve yaklaşık %40-70 oranında görülür. Çoğu hastada nistagmus asemptomatiktir.

Medial longitudinal fasikül tutulumunda ise beklenen bulgu internükleer oftalmoplejidir. Bu hastalarda ipsilateral içe bakış kısıtlılığı, karşı gözde dışa bakış kısıtlılığı ve nistagmustan görülür. Hastalar özellikle yana bakışlarda çift görmeden yakınrlar. Horizontal nistagmus ve internükleer oftalmopleji MS için karakteristik kabul edilse de patognomonik değildir.

MS hastalarında geçici veya sürekli diplopiye yol açan horizontal ve vertikal bakış paralizileri, bir-buçuk sendromu, okülomotor sinirlerin işlev bozukluğu görülebilir.

Beyin Sapı Tutulumuna Bağlı Oluşan Semptomlar

Beyin sapı tutulumunda, yukarıda bahsedilen vizüel semptomlar dışında dizartrik konuşma sık olarak gelişebilir. Konuşmalar patlayıcı tarzda olup kelimeler net anlaşılabilir. Dokuz ve onuncu kraniyal sinir tutulumlarında nazone konuşma görülebilir.

Bilateral kortikospinal yolak etkilenirse hatalarda psödobulber paralizi bulguları ortaya çıkabilir.

Genç erişkinlerde MS'nin erken bulgusu olarak trigeminal nevralji ve geçici tek taraflı fasyal paralizi gelişebilir. Hastalarda fasyal paralizi gelişirse genelde santral tiptedir ancak periferik tipte de görülebilir. Bunlara ek olarak tat duyusunda azalma, blefarospazm, fasyal miyokimi görülebilir.

Beyin sapı tutulumlarında sıklıkla vertigo görülür. İşitme bozukluğu seyrekir ancak tinnitus görülebilir [69,70].

Serebellar Bulgular

Serebellum tutulumunda tremor, ataksi, dizatri, dismetri, disdiadokinezi görülebilir [68].

Bilişsel ve Psikiyatrik Bulgular

MS hastalarında depresyon ve anksiyete sık görülür. İntihar girişimi normal popülasyona oranla fazladır. Bunlarla birlikte daha az oranda psikotik tablolar MS başlangıcında bildirilmiştir. Bilişsel etkilenme hastalık başlangıcından itibaren başlar, ilerledikçe artar ve beyin atrofiyle genelde paralel seyrederek. Hastalarda unutkanlık, konstanstrasyon problemleri ve dikkat bozukluğu görülür [72,73].

Yorgunluk en sık görülen belirtilerden biri olup %78 oranında bildirilmiştir. Uyku bozuklukları normal popülasyona göre 3 kat fazladır. Depresyonla ilişkili olabilir. Nokturnal spazmlar da uyku bozukluğuna neden olabilir [72,73].

Diğer Bulgular

Hastalık seyrinde özellikle spinal kord tutulumuna bağlı sfinkter ve seksüel işlev bozuklukları görülebilir. Miksiyon ve defekasyon bozuklukları %78 oranında görülür. Sık idrara çıkma, yetiştirememe, idrar kaçırmadan yakınılır. Erkeklerde erektil disfonksiyon, ejakülasyon sorunları olabilir.

MS hastalarında hemiballismus, kinesinejik distoni, paroksizmal kinesijenik koreatetoz, segmental miyoklonus, mikrografi, trismus gibi hareket bozuklukları nadiren bildirilmiştir. Ayrıca epileptik nöbet ile ilişkisi de belirtilmiştir.

Anormal terleme, bacaklarda soğukluk hissi, renk değişikliği, solunum yetmezliği, hipotermi gibi nadir otonomik bulguları olan MS hastaları da literatürde mevcuttur [74].

Klinik Seyir ve MS Tipleri

MS, kliniği gereği heterojen özellik gösteren bir hastalıktır ve %80-85'i ataklar ve iyileşmelerle gider. Hastalık spektrumu günler haftalar içerisinde ölümle sonuçlanabilecek fulminan bir seyirden, klinik bulgu olmadan rastlantısal olarak yapılan MRG incelemelerinde saptanan MS plaklarına kadar uzanır [75].

MS atağını tarifleyecek olursak; beden ısısının normal olduğu bir durumda MS hastalığıyla ilişkili belirti ve bulguların ortaya çıkması, en az 24 saat sürmesi ve 1 ay içinde iyileşmesi durumudur. Belirti ve bulgular ilk defa ortaya çıkabileceği gibi daha önceden ortaya çıkan ancak tamamen veya kısmen iyileşmiş belirtiler de olabilir. İki MS atağı arasında en az bir ay olmalıdır. Burada belirtilen MS ile ilişkili bulgular, yukarıda anlatılan bulgulardan (motor bulgular, duyuşal bulgular vb.) biri (monosemptomatik) veya birkaçını (polisemptomatik) içerebilir. MS hastalığının seyrinde 4 ayrı subtip belirtilmiştir [75]:

1. Ataklarla Seyreden MS (RRMS)

MS hastalığının en sık görülen formu olup hastaların %80-85'i bu formda başlar. Doğal seyrinde hastalık göreceli olarak yavaş ilerler. Hastaların %50'sinde 15 yıl içinde, %90-95'inde ise 25 yıl içerisinde sekonder progresyon gelişir [75].

Değişken sıklık ve şiddette tekrarlayan ataklar ve takip eden remisyon fazları görülür. Ataklar sonrasında sekel veya rezidüel defisit ile iyileşme olabileceği gibi tam iyileşme de görülebilir [70]. Ataklar arasında remisyon fazı görülür.

2. Primer Progresif MS

MS olgularının %15'inde görülen bu subtipde hastalığın başlangıcından itibaren plato veya remisyon göstermeksizin, özürülükte progresyon veya zaman zaman plato ve geçici küçük ilerlemeler görülür. Diğer MS tiplerinden çok farklı bir patogeneş söz konusudur. Bu subtipde beyinde lezyonlar daha az olup omurilikte atrofi ve myelopati daha ön plandadır [75].

3. Sekonder Progresif MS

Başlangıçta RRMS şeklinde başlayıp değişen oranlarda progresyon ile karakterize olan bu subtip en çok otuzlu yaşların sonunda gelişir. Nadiren relaps ve küçük remisyonlar da görülebilir. Bu safhada nörodejenerasyon ön plandadır [75].

4. Yineleyici İlerleyici (Progressive Relapsing MS,PRMS)

MS atakları mevcut olup ataklarda tam iyileşme olmaz ve ataklar arasındaki dönemde progresyon mevcuttur. Başlangıçtan itibaren progresif seyrinden dolayı PPMS'nin alt grubu olduğu düşünülmektedir [76].

Bu 4 subtip dışında "benign MS" şeklinde isimlendirilen, hastalığın başlangıcından itibaren 15 yıl sonra hastanın tüm nörolojik sistemlerinin tamamen fonksiyonel olduğu ayrı bir subtip tanımlanmıştır. MS hastalarının %20'sinde görülmekte olup RRMS'nin alt tipi şeklinde tanımlanabilir. Takip beyin MRG tetkiklerinde seyrek olarak yeni lezyon ortaya çıkması veya lezyonda büyüme izlenebilir [77,78].

MS Öncülü Kabul Edilen Durumlar ve MS Varyantları

Klinik İzole Sendrom

Klinik olarak MS ile uyumlu ve MRG'de demiyelinizan plak düşündürülen beyaz cevher lezyonları olan monofazik nörolojik bulgu var ise buna klinik izole sendrom (KİS) adı verilir [34].

MS; primer progresif MS hariç, bir veya birkaç sistemi tutan KİS'le başlar. En iyi bilinen KİS'ler optik nörit, beyinsapı/serebellar tutulum ve omurilik parsiyel tutulumudur. Her KİS, MS'e dönüşmez. Yapılan çalışmalarda beyin-omurilik sıvısı (BOS) ve MRG negatif ise 5 yıl içinde MS'e dönüşüm %30, BOS ve MRG'den biri pozitif ise %50, her ikisi de pozitif ise bu oran %80'e çıkmaktadır. Her ikisi pozitif olanlar "MS'ye dönüşme riski yüksek KİS" olarak tanımlanmaktadır [79,80].

Radyolojik İzole Sendrom

MS'ye ait herhangi bir şikayeti ve bulgusu olmayan, başka nedenlerle çekilen MRG'lerde yüksek oranda MS'yi düşündürülen lezyonları olan hastalara radyolojik izole sendrom (RİS) denmektedir [81]. Hastaların yaklaşık %50'si baş ağrısı nedeniyle görüntülenmektedir. 5 yıl sonunda RİS tanılı hastaların MS tanısı alma oranı %30'dur.

RİS'li hastaların nörolojik muayenesi normaldir ancak çoğu hastanın kognitif durumu normal nörolojik muayene ile değerlendirilememektedir. Bu nedenle RİS hastalarında ayrıntılı kognitif testler yapılmalıdır.

RİS’li hastalar bir süre subklinik progresyon göstermekte, belli eşik değerini aştıklarında klinik ortaya çıkmaktadır. MS hastalığında kabul edilen tedavi protokolü hastada semptom var ise geçerlidir. Bu nedenle RİS tanısı almak tedavi protokolünü değiştirmiyor olsa bile MS için erken uyarıcı olduğu için RİS hastalığı dūřünölen hastaların yakın klinik ve radyolojik takip altında olması gerekmektedir [82].

Marburg Hastalığı

Malign-fulminan MS olarak bilinmektedir. Bu hastalarda MS hastalığı polisemptomatik olarak başlar. Hızlı progresyon ve şiddetli relapslar görölmekte olup haftalar-aylar içerisinde ciddi nörolojik sekeller ve hatta ölümlerle sonuçlanabilir. Beyin MRG tetkikinde konflüent tarzda büyük lezyonlar izlenmekte olup halkasal ya da inkomplet halka tarzında kontrastlanma gözlenir [77,78].

Schilder Hastalığı

Çocuk ve genç erişkinleri tutan, nadir görölen progresif tarzda demiyelinizan hastalık olup diğer adı miyelinoklastik difüz sklerozdur. Bu hastalarda denge bozukluğu, nöbet, kişilik bozukluğu, demans, başarısız, afazi ya da görme bozuklukları görölebilir. MRG’de büyük, halkasal kontrastlanan lezyonlar izlenir [83].

Balo’nun Konsantrik Sklerozu

Agresif seyirli MS varyantı olup haftalar-aylar içerisinde hastayı ölüme götürebilir ancak nadiren benign seyir de gösterebilir. Patolojisinde miyelinin yıkıldığı ve korunduğu halkalardan oluşan demiyelinizan lezyonlar izlenmekte olup [84], MRG’de T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens halkalar demiyelinize alanları, izointens halkalar ise normal miyelinize beyaz cevheri temsil eder. Postkontrast T1 ağırlıklı görüntülerde aktif demiyelinizasyon ile uyumlu halkasal kontrastlanma izlenir [78].

Tanı

MS tanısında ana hedef, SSS lezyonların ve hastalığın klinik tablosunun zaman ve mekanda yayılımının gösterilmesi ve bununla birlikte benzer klinik tabloyu oluşturan hastalıkların dışlanmasıdır. Bazı vakalarda klinik, laboratuvar ve görüntüleme sayesinde tanı kolayca koyulabilir ancak özellikle KİS döneminde ve

atipik laboratuvar-MRG bulguları olan hastalarda olmak üzere bazı olgularda tanı koymak zor olabilir. Bu durumda ise hastanın klinik ve radyolojik takibi önerilmektedir.

Tıp alanındaki ve biyoteknolojideki ilerlemelere rağmen kesin MS tanısını koymayı sağlayacak patognomonik bir klinik, görüntüleme ya da laboratuvar bulgusu saptanamamıştır. Bu amaçla yıllardan beri hastalığa ait tanı kriterleri oluşturulmaya çalışılmıştır [85]. Bu amaçla ilk kez 1965 yılında Schumacher paneli ile kesin MS tanı kriterleri belirlenmiştir. Bunu takiben 1983 yılında Poser tanı kriterleri tanımlanmış olup uzun süre kullanılmıştır.

2001 yılında McDonald kriterleri olarak adlandırılan yeni tanı kriterleri geliştirilmiş ve yayınlanmıştır. 2005'te uluslararası panel 4 yılda kriterlerle ilgili kanıta dayalı verileri değerlendirerek yeni bir revizyon yapmıştır. 2010 yılında yapılan revizyonla 2001 ve 2005 McDonald kriterlerinin özgüllüğü korunurken duyarlılığı arttırılmış ve zamanda ve mekanda yayılım kriterleri basitleştirilmiştir.

2010 McDonald kriterlerinin getirdiği yeniliklerle birlikte birçok dezavantajı da mevcuttur. Farklı populasyonlarda performans farklılığı, nöromyelitis optika spektrum hastalıkları (NMOSD) gibi MS ile örtüşen klinik ve görüntüleme bulgularına sahip hastalıkların ayırımı, tipik “klinik izole sendrom”dan farklı şekilde prezente olan hastaların tanısında yaşanan zorluklar, yanlış tanı sıklığı ve sonuçları bunlara örnek olarak verilebilir. Tüm bu nedenlerle bu kriterlerin de revize edilmesi gerekmektedir. Bu nedenle 2016 yılında MAGNIMS (Magnetic Resonance Imaging in MS) tarafından MS tanısında 2010 McDonald kriterlerindeki MR bulgularına modifikasyonlar önerilmiştir [21].

Daha sonra elde edilen yeni veriler, gelişen teknolojiler nedeni ile 2017 yılında McDonald kriterlerinde tekrar bazı revizyonlar yapıldı [86]. Revizyon içerikleri Tablo 2'de özetlenmiştir. 2017 McDonald kriterlerine göre T2 ağırlıklı veya proton dansite görüntülerde hiperintens alanın lezyon olarak kabul edilebilmesi için uzun eksenin en az 3 mm olması gerekmektedir. Lezyonun “periventriküler” kabul edilebilmesi için lezyonun ventrikül ile temas halinde bulunması ve arada beyaz cevher dokusunun bulunmaması gerekir. Periventriküler alan tutulumunda en az bir lezyon gereklidir (2016 MAGNIMS kriterlerine göre spesifiteyi arttırmak için en az 3 lezyon önerilmektedir).

2017 revizyonunda da 2010 kriterlerinde olduğu gibi, hastanın özellikleri, McDonald kriterlerini tam olarak karşılıyorsa ve klinik presentasyon için daha iyi bir seçenek yoksa tanı “MS” olarak kabul edilmelidir. Eğer MS düşündürüyor ama kriterleri tam olarak karşılamıyorsa tanı “olası MS”dir. Eğer klinik durumu açıklayacak daha iyi bir hastalık tanısı varsa tanı “MS değil”dir. 2017 revizyonu sonrası McDonald kriterleri Tablo 3 ve Tablo 4’te belirtilmiştir.

Tablo 2. McDonald kriterleri 2017 revizyonunda bulunan düzenlemeler

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

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

Kortikal lezyonlar jukstakortikal lezyonlar ile birlikte ele alınmış olup ekanda yayılım kriterlerinde jukstakortikal tutulum yerine kortikal/jukstakortikal tutulum ibaresi kullanılmıştır.

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

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

Tanı kriterlerine göre, her ne kadar sadece klinik özellikler ile kesin MS tanısı konulabilirse de yapılacak tetkikler ile tanı desteklenmeli, ayırıcı tanıda klinik durumu açıklayacak bir başka nedenin olmadığı gösterilmeden kesin tanı konmamalıdır. Bu tetkikler MRG, uyarılmış potansiyeller ve BOS biyokimyasal incelemesidir.

Tablo 3. 2017 McDonald kriterlerine göre KİS hastalarında zamanda ve mekanda yayılım kriterleri

Mekanda yayılım kriterleri		Zamanda yayılım kriterleri	
Yanda belirtilen lokasyonların en az 2’sinde 1 veya daha fazla T2A’da hiperintens lezyon olması	<ul style="list-style-type: none"> • Periventriküler • Jukstakortikal • İnfratentoryal • Spinal kord 	Gadolinium (Gd) ile kontrastlanan ve kontrastlanmayan lezyonların eş zamanlı varlığı	Takip MR’de baseline MR’ye göre yeni T2A hiperintens ve/veya Gd ile kontrastlanan lezyon olması

Tablo 4. 2017 Revize McDonald kriterleri

Atak Sayısı	Objektif Klinik Bulguları	MS tanısı için gerekli ek veriler
≥2	≥2 lezyon	Gerek yok ^α
≥2	1 lezyon ve farklı bir alandaki lezyona ait atak öyküsü ^β	Gerek yok ^α
≥2	1 lezyon	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ile mekanda yayılımın gösterilmesi
1	≥2 lezyon	Ek bir klinik atak veya MRG ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik Oligoklonal bant (OKB) ^γ varlığı
1	1 lezyon	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ile mekanda yayılımın gösterilmesi ve ek bir klinik atak veya MRG ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB ^γ varlığı
Sinsi progresyon		Bir yıllık hastalık progresyonuna (prospektif ya da retrospektif tespit edilmiş olabilir) ek olarak şu kriterlerden en az ikisinin varlığı <ul style="list-style-type: none">• Beyinde MS için karakteristik alanlardan (periventriküler, jukstakortikal veya infratentorial) en az birinde 1 veya daha fazla T2 hiperintens lezyon olması• Spinal kordda 2 veya daha fazla T2 hiperintens lezyon olması• BOS spesifik oligoklonal bant pozitifliği

α: Mekanda ve zamanda yayılımı göstermek için ek bir teste gerek yoktur. Ancak beyin MRG tüm hastalara yapılmalıdır. Tanıyı destekleyecek yetersiz klinik ve MR bulguları olanlarda, tipik KİS olmayanlarda, atipik özellikleri olan hastalarda ek olarak spinal kord MRG ve BOS tetkiki yapılmalıdır. Bu tetkikler yapılmadıysa ya da negatifse MS tanısı koymadan önce dikkat edilmeli ve alternatif tanılar göz önünde bulundurulmalıdır.

β: Atak için objektif nörolojik bulgular temelinde konulmuş klinik tanı en güveniliridir. Öyküdeki atağa ait dökümanite edilmiş objektif nörolojik bulgular yoksa, öykü enflamatuvar demyelinizasyon olayına ait tipik semptom ve klinik gelişim özelliklerini içermelidir. Ancak en az bir atak objektif bulgularla desteklenmelidir. Objektif kanıtların yokluğunda dikkatli olunmalıdır.

γ: BOS-spesifik OKB varlığı zamanda yayılımı göstermez ama tanıda onun yerine geçer.

BOS İncelemeleri

BOS, SSS içindeki biyokimyasal değişiklikleri direkt olarak yansıttığı için birçok hastalığın tanı ve takibinde BOS örnekleme yapılmaktadır. MRG gibi duyarlılığı yüksek non-invaziv bir yöntem bulunması MS araştırmalarında BOS incelemesinin geri plana atılmasına yol açmıştır ancak görüntüleme tekniklerinde büyük gelişmelere karşın BOS analizi; hastalığın enflamatuvar karakterini belirlemede, MS ile benzerlik gösteren diğer enflamatuvar hastalıklardan ayırımında ve MS tanısının doğrulanmasında yerini ve önemini korumaktadır.

BOS'ta MS açısından özgün patognomonik bir belirteç yoktur. BOS bulguları sensitiftir ancak spesifik değildir. Tek başına BOS bulguları MS tanısı koyduramaz ya da dışlayamaz ancak tanı için yardımcı kriter olarak önemlidir.

MS'de tek ve en sabit laboratuvar bulgusu BOS'ta artmış oligoklonal IgG'dir [87].

BOS içerisinde bulunan IgG'nin iki kaynağı vardır: Serumdan BOS'a geçen IgG ve intratekal sentezlenen IgG. Normal şartlarda sağlıklı insanda BOS'ta bulunan IgG'nin esas kaynağı serum olup intratekal sentez ihmal edilebilir düzeydedir. Bu nedenle intratekal sentezlenen IgG patolojik olarak kabul edilir. İntratekal sentezlenen IgG, olasılıkla MS plakları içindeki perivasküler B lenfositlerden ya da meninkslerdeki B lenfosit foliküllerinden kaynaklanmaktadır.

Uyarılmış Potansiyeller

Uyarılmış potansiyeller; MS tanısında eskisi kadar yaygın kullanılmamakla birlikte, klinik bulgulara yansımayan lezyonları ortaya çıkararak zamansal ve mekansal yayılım kriterlerine katkıda bulunurlar [68].

MS hastalarında optik yolakla ilgili görme şikayetleri siktir. Bu nedenle vizüel uyarılmış potansiyel (visual evoked potential, VEP) daha sık kullanılmakta olup, "P100 latansı"ndaki uzama tanıda önemlidir. Ayrıca amplitüd düşüklüğünün de aksonal hasarın değerlendirilmesinde rol aldığı bildirilmiştir [88]. VEP'nin tedavi izleminde de yeri vardır.

Bir diğeri somatosensoryel uyarılmış potansiyel (SEP) olup özellikle üst ve alt ekstremiteler için medyan ve tibial SEP incelemeleri, spinal yerleşimli lezyonların tanımlanmasında katkıda bulunabilirler.

Multimodal uyandırılmış potansiyeller (mmEP); VEP, motor uyarılmış potansiyeller (MEP) ve SEP kombinasyonları ile oluşturulur ve tanı ve izlemede değerli oldukları bildirilmektedir. Hasta özelliklerine göre seçilen mmEP ise prognostik değer taşıyabilmektedir.

Ayırıcı Tanı

MS hastalarına doğru tanı konulabilmesi için birçok kriter belirlenmiş ve teknolojinin de gelişmesiyle birçok laboratuvar bulgusu ve görüntüleme yönteminden yararlanılmıştır. Ancak MS kliniği oluşturan ya da MS kliniği oluşturmaya bile MS benzeri görüntüleme bulguları oluşturan hastalıklar mevcut olup bazı durumlarda ayırıcı tanı zorlaşmaktadır. MS hastalığının ayırıcı tanısında çeşitli

demyelinizan/dismiyelinizan hastalıklar ve beyin MRG’de beyaz cevher hiperintensitesi oluşturan hastalıklar sayılabilir [89]. Bunlardan en çok görülenler arasında lökoaraiozis, NMOSD ve akut dissemine ensefalomyelit (ADEM) sayılabilir.

Lökoaraiozis

Lökoaraiozis, SSS beyaz cevherde izlenen, esas olarak miyelin kaybı ve iskemik hasar ile karakterize nörogörüntüleme bulgularını temsil eden bir terimdir [90].

Lökoaraiozisin dağılım paterni tipiktir. Periventriküler alanda ve derin beyaz cevherde T2/FLAIR hiperintens lezyonlar şeklinde izlenmekte olup korpus kallozum, internal kapsül, beyin sapı ve u liflerin tutulumu nadirdir [90].

Kliniklerde farklı nedenlerle BT ve MRG kullanımının artması ve yaygınlaşması nedeniyle lökoaraiozis daha yaygın tanımlanmaya başlamıştır. MS ve lökoaraiozisin beyaz cevher tutulumlarında yer yer farklılıklar olsa da gerek klinik olarak gerekse görüntüleme özellikleri olarak bazı durumlarda ayırımında zorluklar yaşanmaktadır.

Nöromiyelitis Optika Spektrum Bozuklukları (NMOSD)

Nöromiyelitis optika (NMO) veya diğer adıyla Devic hastalığı, optik sinirler ve / veya spinal kord tutulumuyla giden, akut veya tekrarlayıcı demiyelinizasyon ve aksonal kayıp ile karakterize enflamatuvar bir hastalıktır [68]. NMO'nun klasik sunumu optik nörit, uzunlamasına geniş miyelit ve pozitif anti-AQP4 antikoru üçlü ile birlikte olmakla birlikte, şimdi çok daha geniş bir yelpazedeki belirtiler NMOSD'nin bir parçası olarak kabul edilmektedir. NMO günümüzde otoimmün astrositopati olarak tanımlanmakta olup klinik, radyolojik ve immünolojik özellikleri anlaşıldıkça MS spektrumundan ayrılmıştır.

NMOSD’de serebral hemisferlerde tutulan bölgeler MS’den farklılık gösterebilir. Başlangıçta beyin MRG’de bulgu olmaz veya MS’nin tutulumuna benzemeyen nonspesifik beyaz cevher hiperintensiteleri görülür. Geç dönemde ise 3. ventrikül etrafındaki periependimal beyaz cevher, hipotalamus, periaquaduktal gri cevher ve beyin sapının 4. ventriküle komşu alanı gibi yüksek aquaporin-4 antikor (AQP4) ekspresyonu gösteren bölgelerde tutulum izlenebilmektedir.

Spinal kord tutulumunda genellikle servikal-torakal segmentlerde üç veya daha fazla vertebra segmenti boyunca uzanan, tüm aksiyal kesitin veya santral gri cevherin tutulduğu lezyonlar NMO için tipiktir. Spinal MRG’de ödem ve kontrast tutulumu belirgin olan T1 ağırlıklı kesitlerde hipointensite gösteren enflamatuvar demiyelinizan lezyonlar NMOSD için karakteristiktir.

Akut Dissemine Ensefalomyelit (ADEM)

Sıklıkla viral enfeksiyon ya da aşı sonrasında ortaya çıkan akut enflamatuvar demiyelinizan hastalık olarak tariflenebilir. Genellikle çocuk ve genç yaşlarda monofazik atak olarak izlenmekte olup bir ay içinde tamamen iyileşir.

ADEM lezyonları MS lezyonlarına benzer niteliktedir ancak MS’den farklı olarak derin beyaz cevher, gri cevherde simetrik konflüent tutulum görülür. Periventriküler mesafe nispeten korunmuştur. Ayrıca ADEM hastalığında korpus kallozum tutulumu nadirdir [91,92].

Spinal kord tutulumu değerlendirildiğinde ADEM’de MS’den farklı olarak torakal kord tutulumu daha sık olup uzun segment tutulumu izlenir. Spinal ADEM lezyonları MS lezyonları gibi kontrastlanabilmekte olup kontrastlanan ve kontrastlanmayan lezyonlar aynı anda görülebilir. MS’den ayırımında hasta takibi önemlidir ve 6 ay sonra çekilen kontrol görüntülemelerde ADEM lezyonlarının tamamen ya da tama yakın kaybolduğu görülür [91].

MS VE MRG

Beyin ve omuriliğin MRG’si; MS tanısında, aktivasyon ve progresyonun değerlendirilmesinde, takip görüntülemelerde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde en önemli görüntüleme yöntemidir.

Konvansiyonel MRG

MS temelde klinik bir tanıdır ancak güncel MS tanı kriterleri spesifik MRG özelliklerini tanımlamaktadır ve bu özelliklere dayanılarak hastalık için gereken zaman ve mekanda yayılım kanıtları elde edilebilir. Klinik olarak kesin MS tanısı almış hastaların yaklaşık %95’inde konvansiyonel MR incelemede pozitif bulgular mevcuttur [93].

MS tanısı için yapılacak konvansiyonel MR incelemelerde minimum 1,5T manyetik güce sahip cihaz önerilmekte olup mümkünse 3T cihaz tercih edilmelidir. Önerilen kesit kalınlığı 3 mm'dir. Kranial MR incelemede T1 ve T2 ağırlıklı spin-eko sekanslar, kontrast sonrası T1 ağırlıklı inceleme, difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ve FLAIR sekanslar gerekmektedir. FLAIR ve T2 ağırlıklı görüntülemede (AG) aksiyal sekanslara ek olarak mümkünse sagittal ve koronal sekanslar da önerilmektedir [68].

Konvansiyonel MRG ile MS plakları; yerleşimine, morfolojisine, sinyal intensitesine ve kontrastlanma paternine göre karakterize edilebilir [85]. MS plaklarının tipik görünümü T1AG izo/hipointens, T2AG ve FLAIR hiperintensdir. T2 hiperintens lezyonlar enflamasyon, ödem, gliosis ya da akson kaybını göstermektedir. T1 hipointens lezyonlar ise uzun süreli veya progresif hastalık belirtici olarak kabul edilir. Bu nedenle KİS hastalarında yapılan ilk incelemelerde kontrastsız T1 görüntülemede hipointens lezyon saptanması hastalık sürecinin daha eski bir öyküsü olabileceğine ve MS sürecinin daha ileri olabileceğine işaret etmekle beraber tek başına bir kriter olarak kabul edilmediği için bu hastalarda da MRG'nin erken bir dönemde tekrarlanması önerilir. Lezyonda T1 ağırlıklı görüntülerde kontrast tutulumu izlenmesi parankimal hücre infiltrasyonu ve yoğun enflamatuvar aktiviteyi ve dolayısıyla genel manada yeni lezyonu temsil eder.

MS lezyonlarının tipik yerleşim yerleri; periventriküler beyaz cevher, korpus kallozum, subkortikal u fiberleri (kortikal-jukstakortikal lezyonlar), temporal loblar, beyin sapı, serebellum, spinal kord ve optik sinir olarak sıralanabilir. En sık tutulum yeri periventriküler beyaz cevherdir ve hastaların %85'inden fazlasında bu lokasyonda plaklar izlenmektedir. Periventriküler lezyonlar ovoid şekilli ve ventriküler sisteme dik seyirlidir (dawson parmakları). Genellikle 3 mm'den büyüktür ve hastalığın geç dönemlerinde konfluan olarak izlenirler. Korpus kallozum lezyonları da ovoid şekilli ve ventriküler sisteme dik özelliğindedir. İnfratentorial plaklar genellikle ponsta lokalizedir ancak serebellar derin beyaz cevherde ve serebellum kortikal-jukstakortikal mesafelerinde de izlenebilir.

Jukstakortikal U-liflerini tutan lezyonlar MS için tipiktir ve diğer beyaz cevher hastalıklarından ayırımında önemlidir. Jukstakortikal yerleşim, kortekse yakın veya temas eden ve esas olarak subkortikal U-liflerini (kısa assosiasyon liflerini) tutan

anlamındadır. Son yıllarda intrakortikal, lökokortikal ve jukstakortikal lezyon ayrımının zor olduğu göz önüne alınarak uzmanların görüş birliği ile tüm bu lezyonlara kortikal/jukstakortikal lezyon ismi verilmiştir. Genellikle jukstakortikal ve periventriküler lezyonların saptanmasında FLAIR incelemelerin, infratentoryal lezyonların saptanmasında T2 incelemelerin daha hassas olduğu bilinir [1].

Beyin sapı tutulumu genellikle periferiktir, trigeminal traktusa veya 4. ventriküle komşuluk gösterir. SKDH'de de beyin sapı tutulumu olabilir ama MS ile kıyasla daha simetrik ve santraldir.

Optik sinir tutulumu hastalığın erken dönemlerinde görülebilmektedir. En iyi ince kesit koronal yağ baskılı T2AG'de görülmektedir.

Spinal kord lezyonları en sık servikal bölgede görülmektedir. Spinal kordun herhangi bir yerinde görülebilmekle birlikte sıklıkla posterior, lateral ve periferik tutulum izlenir. Hastaların %50-90'ında spinal kord tutulumu görülür. Genellikle 1,5-2 vertebra segmentinden daha kısa uzunluktadır, silindirik şekillidir ancak PPMS'de daha diffüz olabilir. Asimetrik ve dağınık olmaya meyillidir ve kraniyal lezyonlarla kıyaslandığında kontrast tutulumu daha azdır. Lezyonlar nadiren şişme ve kitle etkisi yapar [68].

Kontrast madde (gadolinium) aktif inflamasyonun ortaya konmasında kullanışlıdır. Aktif plaklar T2A görüntülerde yuvarlak hiperintens yapı olarak izlenir, kontrast madde verildikten sonra enflamasyonun neden olduğu KBB hasarına bağlı olarak kontrast tutulumu göstermektedirler. Gaitán ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre lezyonun santralindeki kontrastlanma ilk günlerde daha hızlı olmakla birlikte (5-10. dakikalarda), ilerleyen günlerde maksimum kontrastlanmaya 10. dakikadan sonra ulaşmaktadır. Lezyonun periferindeki kontrastlanma ise lezyonun aktif olduğu süre boyunca aynı olup yavaş ve artan tarzdadır [94]. Bu nedenle homojen kontrastlanma genellikle yeni lezyonu yansıtmakta olup, halkasal kontrastlanma eski lezyonun reaktivasyonuna işaret etmektedir [85,95]. Aktif lezyonlarda sıklıkla "açık halka işareti" olarak tanımlanan inkomplet periferik kontrastlanma görülmektedir. Kontrast tutulumu lezyonun oluşumundan sonra yaklaşık bir ay devam eder. Kontrast tutan ve tutmayan lezyonların bir arada olduğunun görülmesi zamanda klinik yayılımın delilidir.

MRG incelemede bazıları MS'e özgü, bazıları ise MS hastalığında daha sık izlenen, tanımlanmış işaretler mevcuttur. Bunlar:

- Kara delik (black hole): Beyaz cevher lezyonlarında T2 hiperintensitesi ödem, enflamasyon, gliosis ya da aksonal kaybı gösterebilir. Bu nedenle aksonal kaybı gösteren daha spesifik bir belirteç olarak T1 hipointensitesi (kara delik) öne sürülmüştür [96]. Nörodejenerasyona işaret eden kalıcı T1 hipointens lezyonlar (kara delikler) hastalığın her döneminde ortaya çıkabilir. Halka şeklinde kontrast tutan ya da büyük boyutlu lezyonların kronik dönemde kara delik görünümü oluşturma ihtimalinin daha fazla olduğu öne sürülmüştür. Aksonal kaybı göstermekle birlikte kara delik bulgusu ile hastalığın uzun süreli prognozunun ilişkisi belirgin değildir.
- Ependimal 'Dot-Dash' işareti (ependymal 'Dot-Dash' sign): Özellikle genç hastalarda MS için erken bulgu olarak gösterilen bu bulgu, kallozoseptal yüzey boyunca ortaya çıkan, özellikle ince kesit sagittal FLAIR sekanslarda minik alternan hiperintensite odakları ve ependimal düzensizlik olarak izlenir. Erken bulgu olarak literatürde MS için tarif edilen tüm görüntüleme bulgularından daha duyarlı olduğu söylenmektedir.
- Dawson parmakları: MS için tipiktir ve periventriküler alandaki penetran venüllerin etrafındaki enflamasyonunun neticesidir. Bu damarlar ventriküler yüzeye diktir. En iyi sagittal görüntülemelerde görülürler.
- Atrofi: Yapılan çalışmalarda total beyin atrofisinin kontrollere göre MS hastalarında daha fazla olduğu gösterilmiştir. Yıllık beyin dokusu kaybı RRMS ve SPMS hastaları arasında farklı değildir.

Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS)

MRS ile beyaz cevher lezyonlarından ve komşu normal görünümlü beyin parankiminden N-asetil aspartat (NAA), kolin (Cho), kreatin (Cr), myoinozitol gibi metabolitlerin ölçümü yapılır. Akson hasarında NAA düşüşü izlenmekte olup myelin hasarı ve enflamasyonda Cho artışı saptanır. Aktif kontrastlanan MS plaklarında Cho, Cr, myoinozitol, glutamat artışı ve NAA pikinde azalma izlenmektedir. Kronik plaklarda ise NAA değerlerinde belirgin düşüklük izlenirken, myoinozitolde artış ve normal glutamat değerleri görülmektedir [97]. Lezyonda ve normal görünümlü

parankim dokularında NAA/Cr oranında azalma izlenmekte olup MS hastalığındaki bilişsel ve fiziksel hasar ile körele olduğu düşünülür. Tedavi sonrası klinikteki düzelmeye NAA/Cr oranında da artış eşlik etmektedir [98].

Manyetizasyon Transvers Görüntüleme (MTG)

MTG ilk kez Hoffman tarafından 1966 yılında tanımlanmış olup bu teknikte protonların serbestçe hareket ettikleri bir ortam ile beyin parankimi gibi hareketin kısıtlandığı dokular arasındaki proton ilişkilerinin karşılaştırılması sağlanır. Bağlı protonlar off-rezonans radyo frekans (RF) pulsu ile satüre edilip manyetizasyonları serbest protonlara aktarılır. RF pulsu öncesi alınan görüntüler ile RF sonrası alınan görüntülerde sinyal farkı oranlanarak manyetizasyon transfer oranı (MTO) elde edilir. Yapılan çalışmalarda normal görünen parankim ve MS lezyonlarındaki MTO düşüşünün aksonal kayıp, demiyelinasyon ve daha ağır doku hasarıyla ilgili olduğu gösterilmiştir [99].

DAG ve Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG)

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

Akut MS plaklarında olasılıkla enflamatuvar hücre infiltrasyonu ve miyelin yıkım ürünlerinin birikimi ile birlikte ödem nedeniyle düşük ADC değeri, yani difüzyon kısıtlaması görülebilir [100]. Aynı şekilde ADC düşüklüğü plak periferinde de izlenebilir. Ancak her aktif lezyon difüzyon kısıtlamayabileceği gibi her difüzyon kısıtlayan lezyonun da aktif olma zorunluğu yoktur. Kronik plaklarda ise demiyelinizasyona bağlı olarak beklenen bulgu difüzyon artışıdır.

Difüzyon ölçümü 6 veya daha fazla gradyent yönünde uygulanırsa o bölgedeki ortalama difüzyon miktarını ve yönünü de gösterebilen DTG elde edilmektedir.

Moleküllerin Brownian hareketi her zaman her yönde eşit olmayabilir. Ortamdaki anatomik ve fizyolojik engeller nedeniyle serbest su protonlarının hareketinin yön bağımlı değişikliklerine anizotropi denmektedir [101]. DTG özellikle anizotropik difüzyon özelliği gösteren (beyaz cevher gibi) dokularda incelenen bölgedeki her bir voksel için efektif difüzyonu ölçüp analiz edebilir. Özellikle plakları karakterize etmek için fraksiyone anizotropi (FA) haritaları kullanarak plaktaki ortalama görünür difüzyon katsayısı (ADC) ve FA değerleri ortaya çıkarılabilir. Yapılan çalışmalarda anizotropinin derecesini gösteren FA değeri plaklarda ve periplak alanlarda normal beyaz cevhere göre düşük olarak bulunmuştur.

DUYARLILIK AĞIRLIKLIL GÖRÜNTÜLEME (SWI)

Duyarlılık ağırlıklı görüntüleme, özellikle kan, kalsifikasyon, hemosiderin ve yavaş vasküler akım gibi çeşitli maddelerin manyetik duyarlılık farklılıklarına yüksek hassasiyet gösteren bir T2* gradiyent-eko (GRE) sekansıdır [102].

Tarihçesi

SWI, ilk olarak 1990'lı yıllarda Reichenbach tarafından tanımlanmıştır. Manyetik duyarlılık farklarına dayanarak görüntüleme yapan bu teknik ilk olarak "High resolution blood oxygen level-dependent venography (BOLD)" şeklinde isimlendirilmiştir [103,104]. Daha sonra Haacke'nin çalışmasında ilk olarak Siemens marka cihazda Susceptibility Weighted Imaging olarak adlandırılmıştır.

Manyetik Duyarlılık ve Duyarlılık Ağırlıklı Görüntüleme Tekniği

Manyetik duyarlılık, belirli manyetik alan içerisindeki bir maddenin, ana manyetik alana cevabı olarak tanımlanabilir. Manyetik duyarlılıklara göre maddeler ferromanyetik, paramanyetik ve diyamanyetik olarak üçe ayrılır. Diyamanyetik maddelerde manyetik duyarlılık hafif ve negatif, paramanyetik maddelerde pozitif ve ferromanyetik maddelerde kuvvetli pozitifdir. Bu nedenle ferromanyetik ve paramanyetik maddeler ana manyetik alanda manyetik akımı iyi iletmektedir ve artırır, diyamanyetik maddeler tam tersi duruma yol açar.

Farklı duyarlılık değerlerine sahip iki alan arasında manyetik alan gradiyenti oluşur ve buna bağlı olarak her iki alan arasındaki sınırda kalan protonların defaze

olmasını hızlandırarak T2* sinyalinde belirgin kayba ve görüntü distorsiyonuna neden olmaktadır. İnsan vücudundaki dokuların birçoğu diyamanyetizma göstermekte olup duyarlılık değerleri -11 ila -7 ppm arasında değişmektedir. En geniş duyarlılık aralığı dumuşak dokular ile hava arasındadır [105]. Bu durum kendini özellikle kranium çekimlerinde izlenen hava-doku arayüzündeki artefaktlar olarak gösterir. Ayrıca metalik yabancı cisimlere bağlı da benzer duyarlılık artefaktları ortaya çıkar. Mikro ölçekte ise bu durumdan dokuların mikroarkitektürü ve kimyasal bileşimi sorumludur.

Makromoleküllerin paramanyetik-diyamanyetik özellikleri bu etkileşime neden olmaktadır [106]. Bu makromoleküllerin en bilinenleri demir içeren ferritin, hemosiderin ve methemoglobindir [107].

Hemoglobinin yapısında her birinde bir hem molekülü olan dört globin alt birimi vardır. Hem molekülü ise porfirin halkası ve eşlik eden bir demir atomundan (Fe^{2+}) oluşur. Oksijen, hem içindeki demir atomuna bağlandığında, oksihemoglobin oluşur ve eşleştirilmemiş elektron yoktur. Bu nedenle oksihemoglobin sadece zayıf lokal manyetik etkilere sahiptir. Deoksihemoglobinde ise demire bağlı oksijen bulunmadığından 4 eşleşmemiş elektron bulunur ve paramanyetik karakterdedir. Deoksihemoglobin sonrasında methemoglobine ve daha sonra hemosiderine oksitlenebilir. Hemosiderin, güçlü bir paramanyetik maddedir [108].

Diyamanyetik özellikli makromoleküllere ise kalsiyum içeren kemik ve kalsifikasyon örnek gösterilebilir [109].

Gradyent-eko temelli manyetik duyarlılık ağırlıklı sekanslar sayesinde farklı dokuların manyetik duyarlılık farklılıklarına göre kontrast oluşması sağlanabilmektedir. SWI görüntüleme yüksek rezolüsyonlu, tam velosite düzeltilmeli, GRE temelli MRG tekniğidir [108]. SWI'yı T2*GRE'den ayıran en önemli özellikler, uzun time to echo (TE), yüksel uzaysal çözünürlük, akım kompensasyonu ve üç boyutlu GRE imajlardaki her bir vokselde bulunan faz bilgisidir. Magnitüd ve faz imajların kombinasyonu sayesinde özellikle kanama, demir, yavaş venöz akım ve kalsiyuma karşı duyarlılık artırılabilmiştir [15].

Aynı frekanstaki dalgalar arasındaki açı farkına faz denir. Ana manyetik alana paralel protonlara RF pulsu uygulanması sonrası transvers manyetizasyon oluşturulduğunda, gönderilen RF pulsu ile aynı frekansta presesyon yapan protonlar rezonans konuma (in phase) duruma gelirler. RF pulsu kesildiğinde ise tekrar defaze

olurlar (out of phase). Protonlar defaze olduğunda aradaki faz açısı artar ve alınan sinyalin gücü azalmaya başlar.

Konvansiyonel sekanslarda sinyal kaydı yapılırken faz bilgisi ihmal edilip sadece sinyal magnitudü dikkate alınırken, SWI sekansında elde edilen faz bilgisi, filtreleme ve maskeleme aşamalarından sonra, magnitud bilgisi ile birleştirilir.

Faz Filtreleme ve Faz Maskeleme

MRG incelemede belli bir aralık dahilinde piksellerin faz değeri değişiklik gösterir, ancak gerçek faz değeri bu aralığın oldukça üzerinde olabileceğinden imajda istenmeyen bir etki olarak artefakt oluşmasına neden olur. Kemik-hava arayüzü, parankim-hava arayüzü gibi makroskopik ölçekte izlenen değişiklikler yararlı faz bilgisi içermediği gibi, işe yarar faz bilgisini perdeler. Bunu önlemek için faz filtreleme uygulanır. Faz filtreleme, makroskopik faz farklılıklarının Hann fonksiyonuna göre K-space üzerinde original faz imajlarının düşük geçirgenlikli faz imajlarına oranlanması ile elde edilir [110].

Orijinal magnitud görüntülerdeki kontrastı artırma amacıyla faz imajlara uygulanan işleme ise faz maskeleme denir. Pikseller içerisindeki faz bilgisinin baskılanması oluşur. Faz maskeleme sayısı uygun kontrast gürültü oranı düzeyi (signal to noise ratio, SNR) elde edilene kadar tekrarlanır. Faz maskeleme pozitif yönde uygulanabildiği gibi, negatif yönde de uygulanabilir. SWI imajlarda venöz yapıların daha iyi gösterilebilmesi amacıyla negatif faz maskesinin kullanılmasının daha uygun olduğu belirtilmiştir [111]. Maskeleme işlemi ile incelenen dokudaki piksellerdeki faz bilgisi elimine edilerek magnitud görüntünün SNR'si yükseltilir. Magnitud imajlarda yüksek çözünürlük nedeniyle geniş blooming etkisi bulunmaz [112]. Magnitud imajlar ile maskelenmiş faz imajlar kombine edilerek SWI imajlar elde edilir.

SWI Klinik Kullanım Alanları

Intrakraniyal Kanamalar

SWI sekansları; kalsiyum ve demir gibi diyamanyetik ve paramanyetik maddeleri saptamada yüksek duyarlılığa sahiptir. Kan ve kanama ürünleri olan hemosiderin, ferritin, deoksihemoglobin de demir içerdiğinden SWI sekanslarında

saptanabilmektedir. Bu özellikler sayesinde travma ve travma dışı nedenlere bağlı kanamalarda pratikte kullanım sıklığı giderek artan MR görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. Subaraknoid kanamalarda (SAK), özellikle minimal sulkal veya intraventriküler kan odaklarının saptanmasında SWI görüntülemenin, bilgisayarlı tomografi (BT) ya da diğer konvansiyonel MRG sekanslarına üstünlüğü belirtilmiştir [113].

Künt travmalı hastalarda diffüz aksonal hasar varlığında mikrohemorajiler oluşmakta olup bunların gösteriminde de SWI sekansları BT'ye ve diğer T2* sekanslara üstündür [114].

Vasküler malformasyonların (arteryovenöz malformasyon (AVM), kavernoma, gelişimsel venöz anomali) görüntülenmesinde de SWI'nın intravasküler yavaş akım durumuna olan hassasiyetinden faydalanılabilmektedir [108].

İskemik İnme

Akut iskemik inme tanısında ilk kullanılacak görüntüleme yöntemleri kontrastsız kraniyal BT veya DAG olup SWI incelemeler de bu alanda artan düzeyde kullanılmaktadır. İnme nedeninin ayırt edilmesinde (hemorajik inme, vasküler malformasyon ya da anevrizmaya bağlı intrakraniyal kanama ya da venöz tromboz gibi) kullanışlı olduğu gibi iskemik inmenin hemorajik transformasyonunun göstermede de kullanılır.

Akut iskemik inme esnasında dokuda artmış deoksihemoglobin mevcut olup buna bağlı olarak SWI incelemenin tanıya yardımcı olduğu bazı belirteçler gösterilmiştir. Bunlardan en bilineni arteriyel trombüs lokasyonunu gösteren duyarlılığı artmış damar işareti olup buna ek olarak lezyon çevresinde belirginleşen kortikal venler, belirginleşmiş derin medüller venler sayılabilir [115].

Intrakraniyal Kitleler

SWI, beyin tümörü görüntülenmesinde de kullanılmakta olup kanama, neovaskülarite, kistik bileşen ve kalsifikasyon dahil olmak üzere tümörün birçok özelliğinin gösterilmesinde ve ayırıcı tanısının yapılmasında yardımcı olmaktadır [116].

Primer beyin tümörlerinin grade değerlendirmesinde kanama, nekroz ve neovaskülarite önemli olup bu bulgular varlığında yüksek grade tümör düşünülür. SWI incelemenin, diğer GRE sekanslara kıyasla tümör içi kanamanın gösteriminde daha etkili olduğu gösterilmiştir [117]. Ayrıca SWI'nin vasküler yapılarda yavaş akım gösterme yeteneği sayesinde neovaskülaritenin gösterilmesinde de etkili olduğu savunulmuştur [117].

SWI ve MS

Konvansiyonel MR görüntülerinde özellikle T2 ve FLAIR sekanslardaki hiperintensitenin MS dışında da birçok nedeni olabileceğinden T2/FLAIR hiperintens beyaz cevher lezyonlarında MS hastalarını diğer hastalardan ayırt edebilmek için birçok fikir ortaya atılmış ve çalışma yapılmıştır. Bunlardan biri de SWI incelemesidir.

SWI görüntüleme, kan ürünleri (hemosiderin, ferritin), deoksihemoglobin, kalsiyum ve demir gibi diamanyetik ve paramanyetik maddeleri saptamada son derece yüksek hassasiyete sahip bir GRE sekansıdır. Bu özelliği sayesinde vasküler yapılarda yavaş akım noktalarında da manyetik duyarlılık farkı oluşacağından sinyal kaybı izlenmektedir.

MS hastalığının genel kabul gören otoimmün karakterinden dolayı SSS'deki lezyonların perivenüler mesafede bulunduğu düşünülmektedir. Nitekim otopsi serilerinde yapılan patolojik çalışmalar da bunu destekler nitelikte sonuçlar bildirmiştir [118,119]. Lezyonun merkezinde bulunan venöz yapının SWI sekanslarında yavaş akıma bağlı oluşan kontrast sayesinde gösterilebileceği öne sürülmüş olup buna "santral ven bulgusu" ismi verilmiştir. Bu bulguda T2/FLAIR ağırlıklı görüntülerde izlenen hiperintens lezyonun özellikle SWI görüntülerde merkezinde bir nokta ya da lezyon uzun eksen boyunca santralde devam eden hipointens çizgi görülür.

SWI'nin MS hastalığında bir diğer kullanım alanı ise demir birikiminin saptanmasıdır. MS plakları kronikleşince kan yıkım elemanlarının birikimi söz konusudur. Bunların sonucu olarak süreç ilerledikçe enflamasyona bağlı olarak özellikle bazal ganglion ve talamusta demir birikim olur ve bu birikim SWI sekanslarda daha belirgin olarak ortaya konabilir.

LÖKOARİOZİS

Lökoarizis, SSS beyaz cevherde izlenen, esas olarak miyelin kaybı ve iskemik hasar ile karakterize nörogörüntüleme bulgularını temsil eden bir terimdir [90]. Lökoarizisin kesin nedeni tam bilinmemektedir ancak meydana gelmesindeki mekanizmalar ve prognostik etkisi araştırılmaya devam etmektedir. Lökoarizis, farklı nedenler çekilen beyin MRG tetkiklerinde saptanır. Yaşla birlikte insidansında artış izlenmekte olup 60 yaştan önce görülme oranı %5-8 iken 60 yaşından sonra görülme oranı %30-40'lı sayılara çıkmaktadır. Lökoarizisin iskemik süreçler, vasküler patolojiler ve demansla ilişkisi araştırılmış olup literatüre göre inme veya geçici iskemik atak geçiren hastalarda görülme oranı %44, vasküler demansı olan hastalarda %50-80 ve Alzheimer hastalarında %26-70 oranlarında görülmektedir [120,121].

Lökoarizis, belirti oluşturmeyen enfarkt görünümü olarak düşünülebileceği gibi enfarkt oluşumu için hazırlanmış zemin olarak da değerlendirilebilir. Ancak akut iskemik süreçlerin MRG bulgularından ayrımında sadece beyaz cevherde sınırlı kalması, kortikal uzanım göstermemesi ve komşu ventrikülde ya da sulkuslarda genişlemeye yol açmaması dikkate alınabilir [120].

Lökoarizisin dağılım paterni tipiktir. Periventriküler alanda ve derin beyaz cevherde T2/FLAIR hiperintens lezyonlar şeklinde izlenmekte olup korpus kallozum, internal kapsül, beyin sapı ve u liflerin tutulumu nadirdir [90].

Lökoarizis ileri yaşta, hipertansiyon veya diyabet gibi kronik hastalıklarda daha sık görülmekte olup bu nedenle küçük damar hastalıklarıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür [122]. Patogenezinde beyaz cevherde penetran arterlerin duvarlarında kalınlaşma ve hiyalinize görünüm mevcuttur. Arteriyoskleroza bağlı lümende daralma, uzama ve tortiyozite izlenir ancak şiddetli stenoz ya da oklüzyon nadir olarak izlenir. Ayrıca lökoarizis bulunan beyinlerde normal beyine göre vasküler yoğunlukta azalma dikkati çekmektedir. Arteriyoskleroza bağlı penetran arterlerde azalmış kan akımına cevap olarak gelişen vazodilatasyonda yetersizlik izlenir. Tüm bunlara bağlı beyin parankiminde perfüzyonda subklinik bozulma izlenmiş olup iskemiye yatkınlık oluşturmaktadır [90].

Lökoarizisin uzun dönem klinik izleniminde, geçici iskemik atak ve inme sonrası klinik durum, rekürren inme sıklığı ve inmenin fonksiyonel sonuçlarla ilişkili

olduğu belirtilmiştir. L koaraozisli hastalarda iskemik inme sonrası ölüm veya morbidite riskinde artış, inme rekürrensinde artış [123] ve günlük yaşam aktivitelerinde prognozun kötü olduğu gösterilmiştir [124]. Bunlarla birlikte l koaraozisin inme sonrası demans gelişiminde atrofi ile birlikte bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir [124].

L koaraozis, olguların bir kısmında klinik bulgu vermeyebilir; bazı hastalarda yürüme bozukluğu, duygudurum değişikliği, beceri kaybı, bilişsek etkilenme, üriner sistem bozuklukları ile kendini gösterebilir [120,122].

L koaraozis ile ilgili yapılan çalışmalarda yaş ile doğru orantılı olarak arttığı gösterilmiştir. Bunula birlikte cinsiyet ile ilişkisi gözlemlenmemiştir [125]. Hipertansiyon da l koaraozis için bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir [126]. Ayrıca metabolik sendrom, diyabet ve kan şekeri yüksekliliği de l koaraozis riskini artırmaktadır [127].

Kliniklerde farklı nedenlerle BT ve MRG kullanımının artması ve yaygınlaşması nedeniyle l koaraozis daha yaygın tanımlanmaya başlamıştır. MS ve l koaraozisin beyaz cevher tutulumlarında yer yer farklılıklar olsa da gerek klinik olarak gerekse görüntüleme özellikleri olarak bazı durumlarda ayırımında zorluklar yaşanmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Tez çalışmamız prospektif karakterde olup, çalışmaya Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alınan 06.02.2019 tarihli 60116787-020/8901 sayılı karar sonrası başlandı. Hastalar tetkik ve çalışma konusunda bilgilendirildikten sonra yazılı ve sözlü olarak onamları alındı. Hastalar cihaza alınmadan önce MR güvenliği kurallarına dikkat edildi. Vücudunda MR ile uyumsuz olan metalik cisimler veya kalp pili gibi tıbbi cihaz bulunan hastalar çekime alınmadı.

OLGU SEÇİMİ

15.02.2019-15.08.2019 tarihleri arasında (6 aylık süreç) beyin MRG çekimi yapılan; bilinen MS dışında nörolojik hastalık, malignite, vaskülit, romatolojik hastalık, geçirilmiş serebrovasküler olay (SVO) ya da kraniyal operasyon öyküsü olmayan 18-65 yaş aralığında toplam 374 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastaların 177'si hastanemiz nöroloji kliniğinde MS tanısı ile takipte olan veya klinik ve radyolojik bulguları ile ilk kez MS tanısı alan hastalar olup bu hastaların hepsi 2017 McDonald kriterlerine göre mekanda yayılım kriterleri karşılanmaktaydı. MS hastaları çalışmaya dahil edilirken akut atak bulgusu olup olmaması, MS alt tip özelliği (PPMS,RRMS gibi) dikkate alınmadı.

MS tanılı 177 hastanın 19'unda hipertansiyon, 15 hastada diyabet tanısı mevcut olup bu hastalar çalışma dışı bırakıldı. On altı hastanın çekim kalitesi optimal olmadığından, 36 hastada ise tetkik dahilinde uygun lezyon (Tablo 5) bulunmadığından çalışma dışı bırakıldı. Kalan 89 hasta (35 erkek, 54 kadın, ortalama yaş 38, aralık 18-64) birinci grup olan "MS grubu"nu oluşturmaktadır (Tablo 6).

MS tanısı olmayan 197 hastanın baş ağrısı, baş dönmesi ya da halsizlik gibi nonspesifik şikayetleri dışında başka şikayetleri yoktu. Ayrıca bu hastaların hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği veya diyabet dışında bilinen tanısı (MS, diğer nörolojik hastalıklar, onkolojik hastalıklar, geçirilmiş SVH) yoktu. Bu hastaların 32'sinin tetkikinin kalitesi suboptimal olup, 73'ünün tetkikleri dahilinde uygun lezyon (Tablo 5) izlenmedi. Yanı sıra 12 hastanın MRG görüntülerinde daha önceden bilinmeyen Chiari 1 malformasyonu, idiyopatik intrakraniyal hipertansiyon veya ventrikülomegali saptanması nedeniyle toplamda 117 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Kalan 80 hasta (31 erkek, 49 kadın, ortalama yaş 56, aralık 33-65) ise ikinci grup olan “Lökoaraiozis grubu”nu oluşturmaktadır (Tablo 7).

Tablo 5. Beyaz cevher lezyonlarının çalışmaya uygunluk kriterleri

Lezyon uzun çapının ≥ 3 mm olması
Lezyonun başka beyaz cevher lezyonuyla birleşme eğiliminde olmaması
Lezyonun içerisinde birden fazla hipointens lezyon bulunmaması
Lezyon sınırlarının FLAIR ve SWI sekansların her ikisinde de net seçilebilmesi

Tablo 6. MS grubu çalışmaya dahil edilen ve çalışmadan çıkarılan hasta sayıları

Toplam Hasta Sayısı	177
Çalışma dışı bırakılan hastalar	
Hipertansiyon	19
Diyabet	15
Suboptimal çekim	16
Çalışmaya dahil edilen uygun lezyon yok	36
Çalışmaya dahil edilen hasta sayısı	89

Tablo 7. Lökoaraiozis grubu çalışmaya dahil edilen ve çalışmadan çıkarılan hasta sayıları

Toplam Hasta Sayısı	197
Çalışma dışı bırakılan hastalar	
Ventrikülomegali	8
İdiyopatik intrakraniyal hipertansiyon	2
Chiari 1 malformasyonu	2
Suboptimal çekim	32
Çalışmaya dahil edilen uygun lezyon yok	73
Çalışmaya dahil edilen hasta sayısı	80

MRG ÇEKİM PROTOKOLÜ

Çalışmaya dahil edilen hastaların kraniyal MRG tetkikleri hastanemizde bulunan 1,5 Tesla süperiletken magnet (Philips Ingenia; Philips Medical Systems, Best, Hollanda) sistemi ile yapıldı. İnceleme hasta supin pozisyonda iken nörovasküler dStream dijital baş koili kullanılarak gerçekleştirildi. MRG inceleme protokolü olarak tüm hastalarda 3 plan lokalizer ve kalibrasyon görüntülerinden sonra rutin çekimlere (aksiyal T1 ağırlıklı ve MTC görüntüleme, T2 ağırlıklı inceleme, FLAIR, DAG) ek

olarak sagittal 3D FLAIR ve aksiyal SWI sekansları eklendi. MRG çekim protokolü ve sekans özellikleri Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8. MRG çekim protokolündeki sekanslar ve detayları

	TR (msn)	TE (msn)	Matris	Kesit kalınlığı (mm)	Kesit boşluğu (mm)	FOV (mmxmm)	TI (msn)	Epi faktörü	b değeri (s/mm ²)
Ax T1 MTC	535	15	272x160	5	1	183x131			
Ax T2	6165	110	205x256	3	1	230x179			
FLAIR	11000	140	256x168	3	1	193x159	2800		
DAG	3231	85	105x192	5	1	230x179		53	0 ve 1000
SWI	35	30	256x197	2	0	230x179			
Sag 3D FLAIR	4800	366	252x184	0,9	0	230x167	1660		

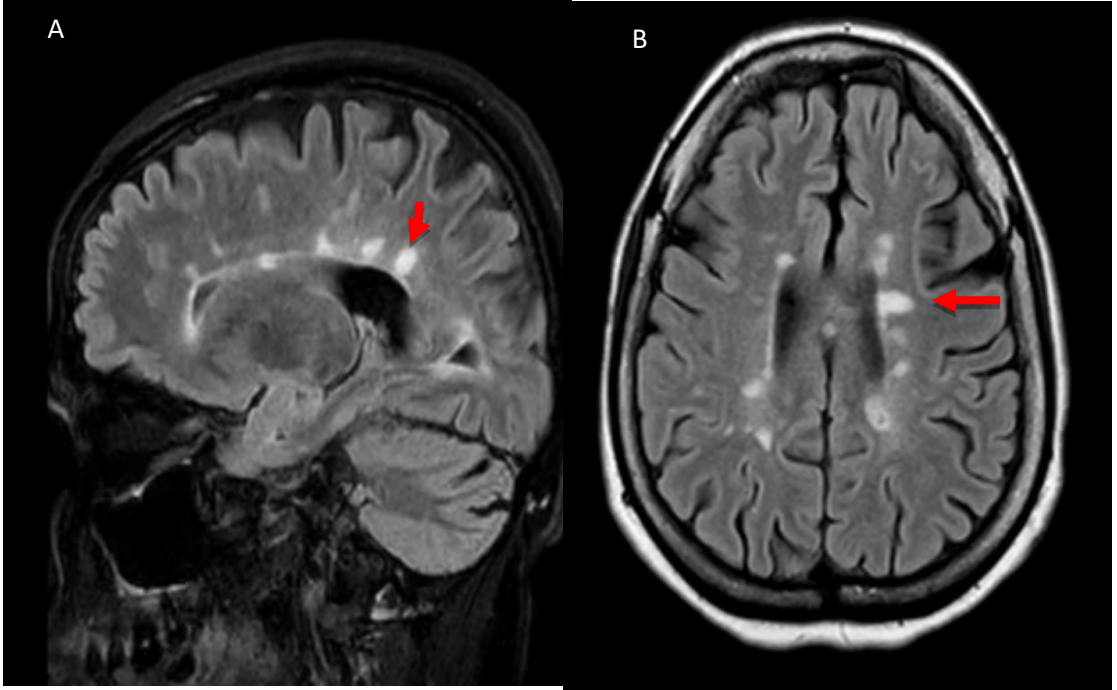
Ax:Aksiyal, MTC: Manyetizasyon transfer kontrast, Sag: Sagittal, YB: Yağ baskılı, TR: Tekrar zamanı, TE: Eko zamanı, TI: İnversiyon zamanı, FOV: Görüntüleme alanı

GÖRÜNTÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ

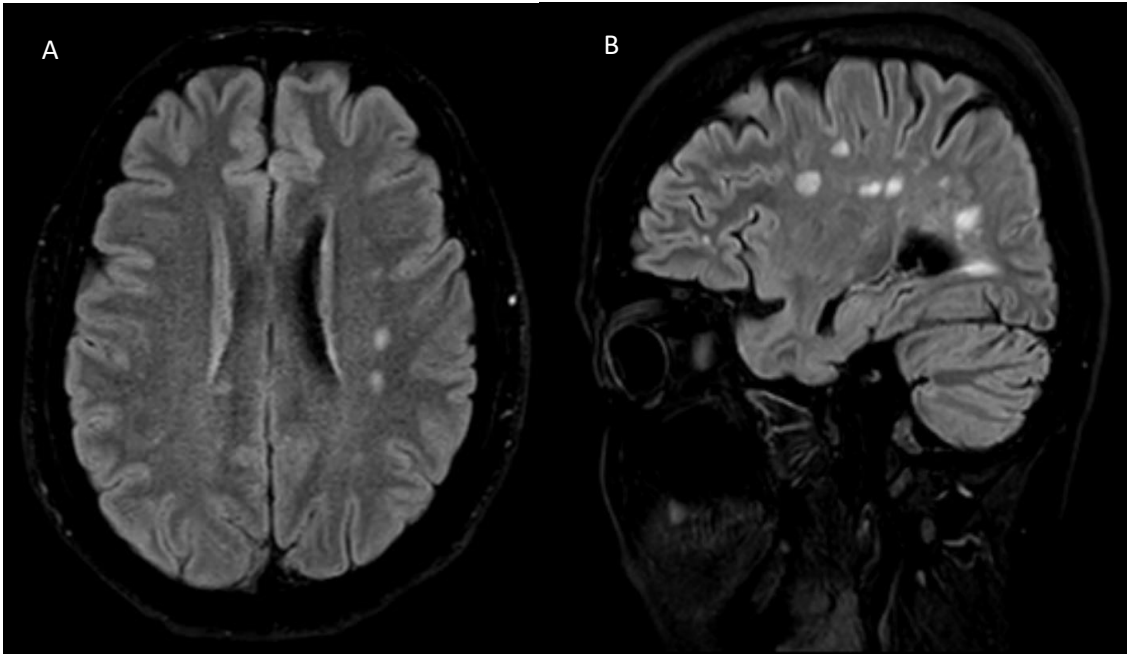
MRG verileri, hastaların klinik verilerine kör olan 20 yıl deneyimli nöroradyolog ve 4 yıl deneyimli radyolog tarafından analiz edildi. Her hastada supratentoriyal beyaz cevherde bulunan MS lezyonlarının veya lökoaraiozise ait lezyonların tanımlanması için aksiyal ve sagittal FLAIR sekanslar kullanıldı. İnfratentoriyal lezyonlar, kortikal lezyonlar ve beyin sapı lezyonlarının değerlendirilmesi; kemik yapılara ve mastoid hücrelere yakın komşulukları nedeniyle SWI sekanslarında belirgin duyarlılık artefaktlarına yol açmaları nedeniyle kısıtlı olarak yapılabilmektedir [2,3,128]. Bu nedenle bu lezyonlar çalışmaya dahil edilmedi.

Her lezyon önce FLAIR görüntülerde tanımlandı. MS hastalığının periventriküler ve jukstakortikal alanlarda daha fazla bulunması [6] göz önüne alınarak lezyon lokasyonuna göre santral ven bulgusunun değerlendirilmesi amacıyla bu lezyonlar 3 lokasyona ayrılarak incelendi. Lezyonlardan ventriküle temas edenler periventriküler, kortekse temas eden (u fiber tutulumu olan) lezyonlar jukstakortikal, kalan tüm supratentoriyal beyaz cevher lezyonları ise derin beyaz cevher yerleşimli olarak gruplandırıldı [86,129] (Resim 1-3). Sadece uzun çapı ≥ 3 mm olan lezyonlar çalışmaya dahil edildi. Birleşme eğilimindeki lezyonlar (Resim 4) veya görüntü

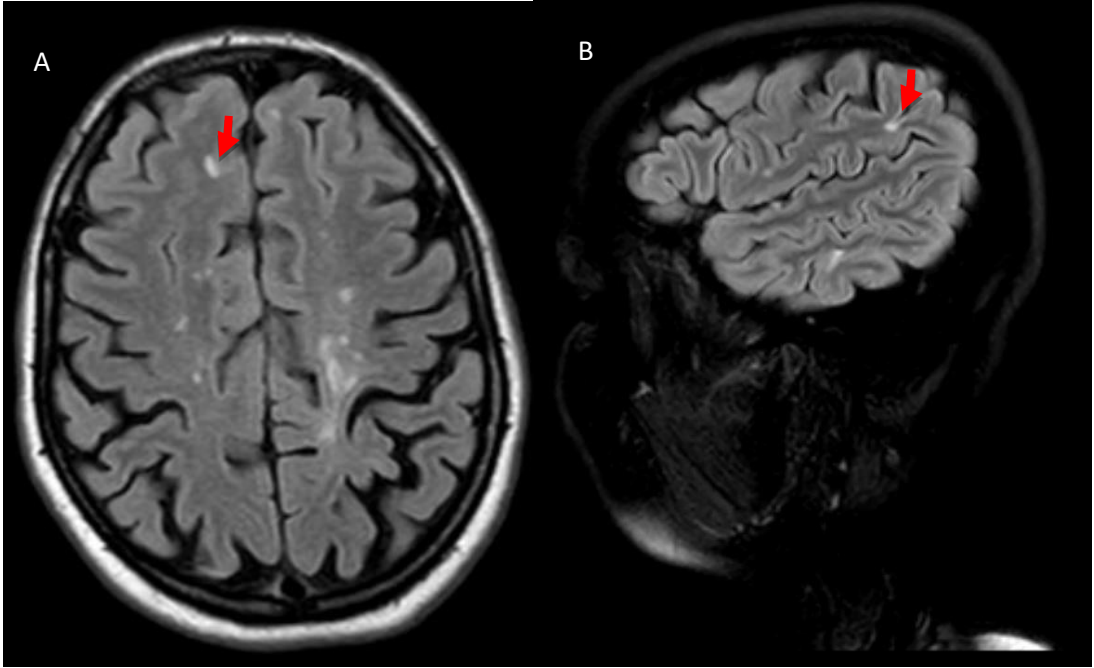
kalitesi-artefakt nedeniyle değerlendirilemeyen lezyonlar çalışmaya dahil edilmedi [23].



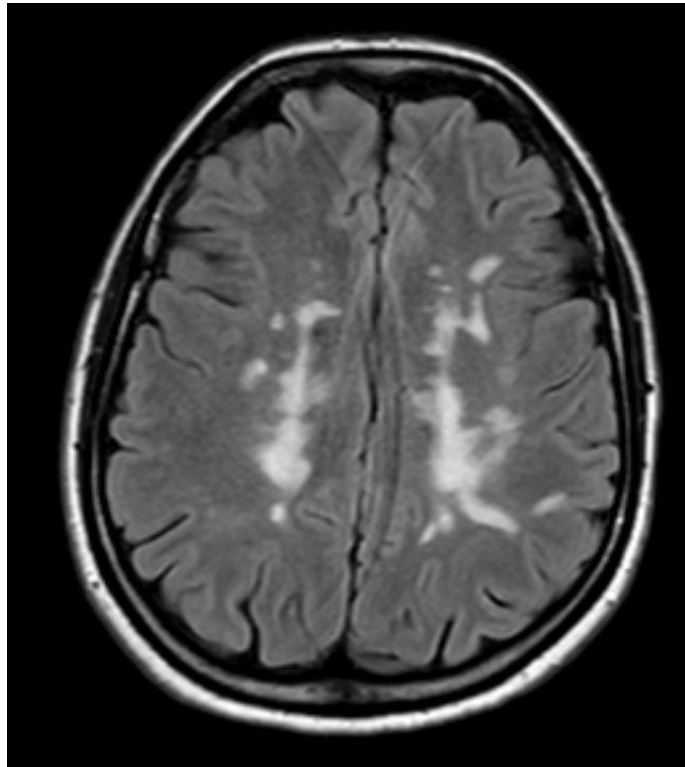
Resim 1: A) Sagittal 3D FLAIR sekansta ve B) Aksiyal FLAIR sekansta izlenen periventriküler yerleşimli beyaz cevher lezyonu



Resim 2: A) Aksiyal FLAIR sekansta ve B) Sagittal 3D FLAIR sekansta izlenen derin beyaz cevher yerleşimli lezyonlar

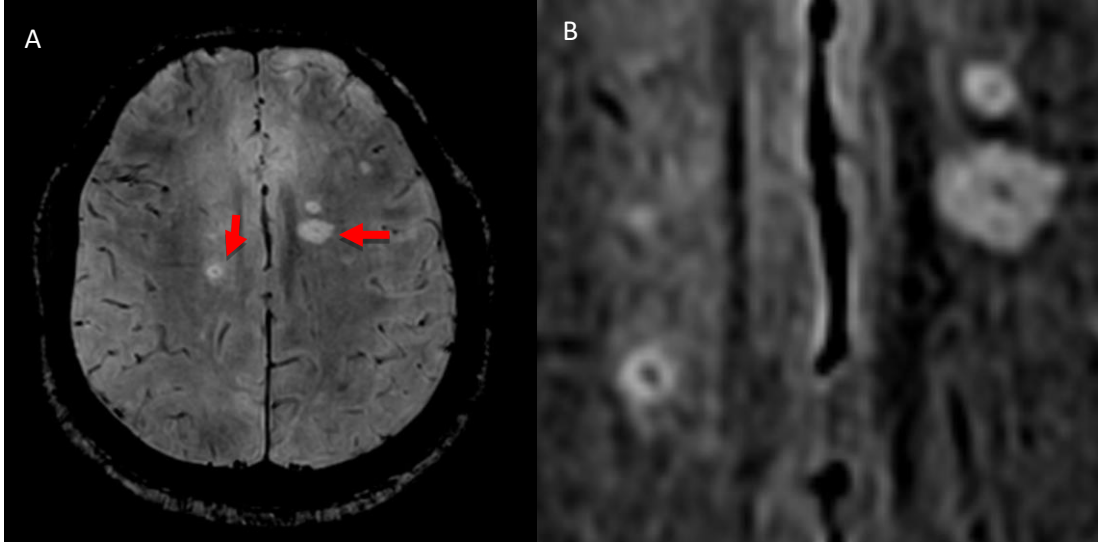


Resim 3: A) Aksiyal FLAIR sekansta ve B) Sagittal 3D FLAIR sekansta izlenen jukstakortikal yerleşimli beyaz cevher lezyonları

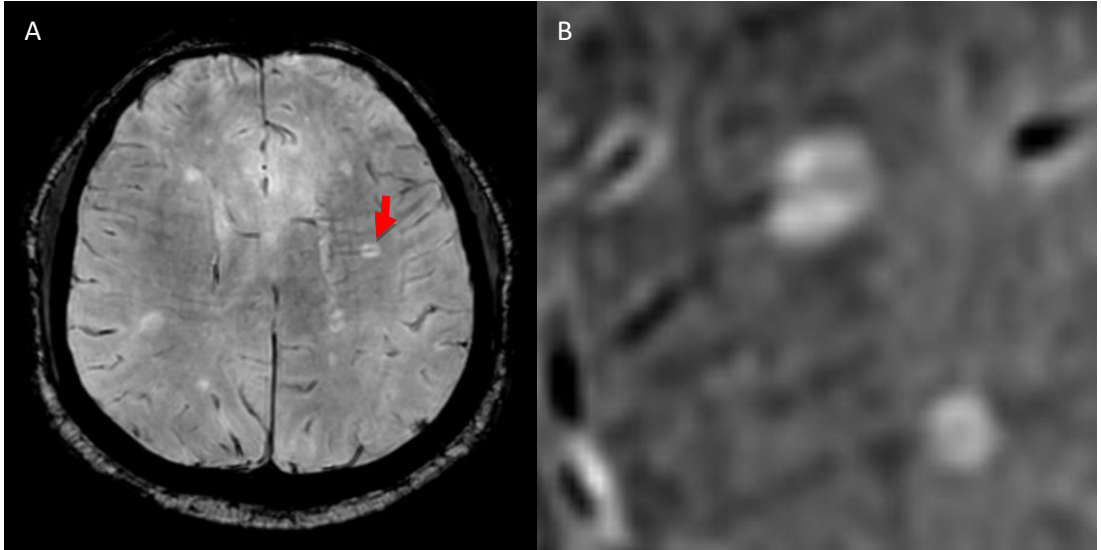


Resim 4: Aksiyal FLAIR görüntüde bilateral birleşme eğilimindeki beyaz cevher lezyonları izlenmiş olup bu lezyonlar çalışma dışı bırakıldı.

Beyaz cevher lezyonları FLAIR sekanslarında tanımlandıktan sonra SWI sekansında SVB varlığı araştırıldı. SWI sekansında yuvarlak şekilli lezyonun merkezinde bulunan hipointens nokta (Resim 5) veya ovoid şekilli lezyonun uzun eksenine paralel ve lezyonun merkezini kateden doğrusal hipointensite (Resim 6) varlığı SVB olarak kabul edildi [23].

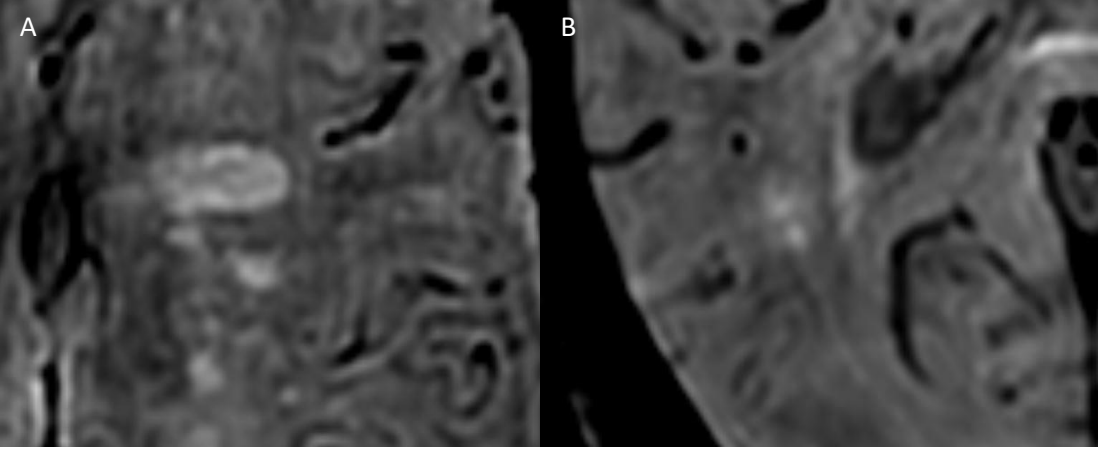


Resim 5: A) Aksiyal SWI görüntüsü ve B) aynı kesitin magnifiye hali, sol frontal lop posteriorda iki adet ve sağ frontal lop posteriorda bir adet bulunan derin beyaz cevher lezyonlarının santralinde “santral ven bulgusu” ile uyumlu noktasal hipointensite.



Resim 6: A) Aksiyal SWI görüntüsü ve B) aynı kesitin magnifiye hali, sol frontal lop posteriorda bulunan beyaz cevher lezyonunun santralinde, lezyonun uzun eksenine paralel linear hipointensite, SVB lehine değerlendirildi.

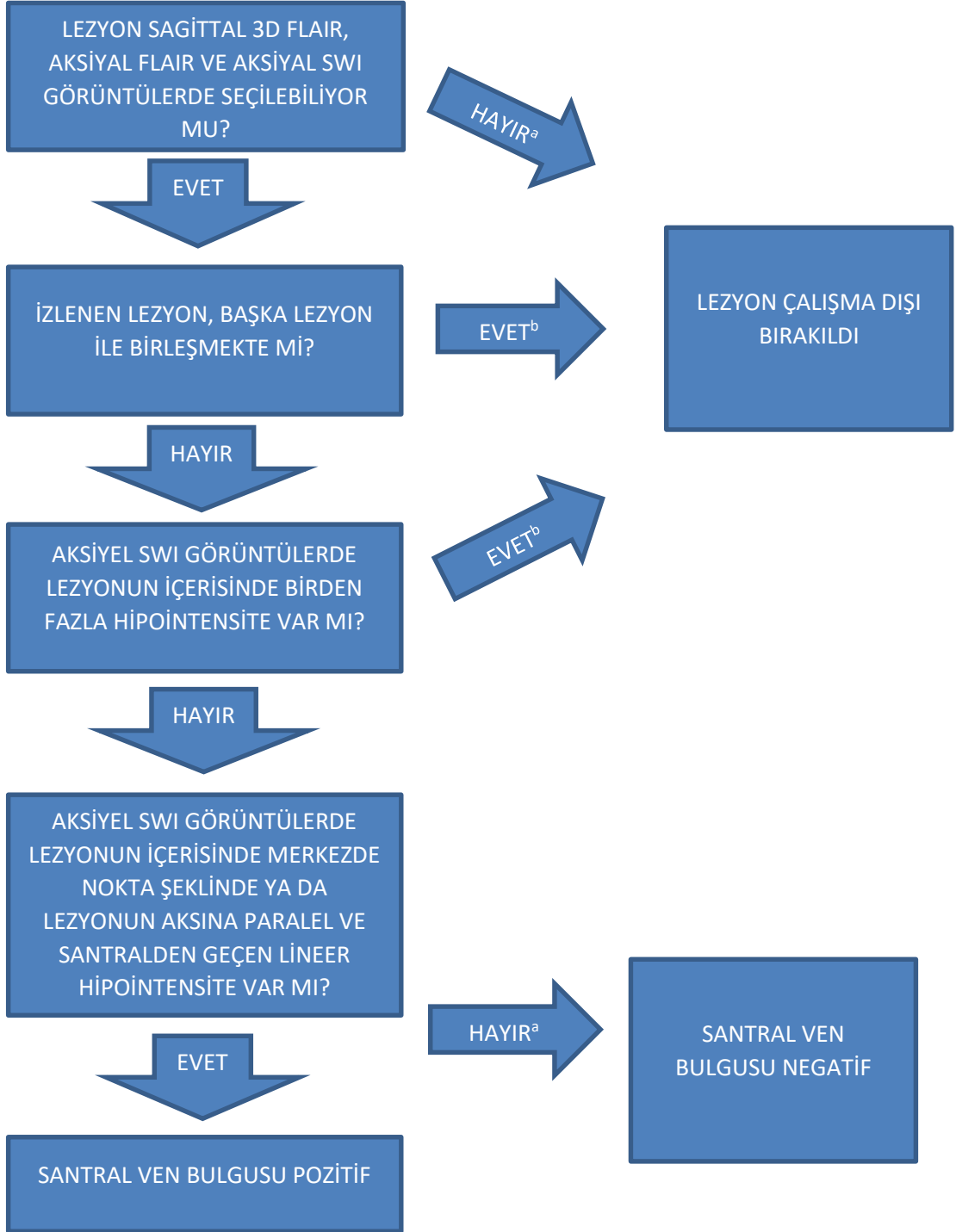
Lezyonun merkesinden geçmeyen veya lezyonun izlenebilen uzun eksenine paralel olmayan hipointensiteler SVB kabul edilmedi (Resim 7). Aynı lezyon içerisinde birden fazla hipointensite olması durumunda lezyon çalışma dışı bırakıldı [23] (Resim 7). Lezyonların çalışmaya dahil edilip edilmeyeceği ve dahil edilen lezyonlarda santral ven bulgusunun olup olmadığına iki gözlemci konsensüs halinde karar verdi. Lezyonların değerlendirilme aşaması Şekil 1’de şematik olarak gösterilmiştir.



Resim 7: A) Aksiyal SWI görüntüsünde sol frontal lopta bulunan periventriküler yerleşimli beyaz cevher lezyonunun santralinde birden fazla hipointensite varlığı sebebiyle lezyon çalışmaya dahil edilmedi. B) Aksiyal SWI görüntüsü, sağ temporal lopta derin beyaz cevher yerleşimli lezyonun santralinde hipointensite olmasına karşın lezyonun uzun aksına dik yerleşimi bulunması nedeniyle bu lezyon SVB negatif olarak kabul edildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler SPSS 25.0 paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama ve en küçük – en büyük değerler; kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Ki kare analizi kullanılmıştır. Ölçümlerin performansının ve geçerliliğinin incelenmesinde ROC analizi yöntemi kullanılmıştır. ROC analizi sonucunda en uygun kesim noktasının belirlenmesinde Youden Index değeri kullanılmıştır. Sonuçlardan elde edilen en uygun kesim noktaları ile yapılan incelemeler sonucunda ise duyarlılık, seçicilik, pozitif öngörülen değer ve negatif öngörülen değerler elde edilerek performans sonuçları incelenmiştir.



Şekil 1: Beyaz cevher lezyonlarının değerlendirilmesinin şematik gösterimi

^a: En az bir gözlemcinin hayır demesi yeterli

^b: En az bir gözlemcinin evet demesi yeterli

BULGULAR

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Çalışmamızda toplam 169 hastanın MRG'leri incelenmiş olup 89 hasta MS grubuna ve 80 hasta lökoaraiozis grubuna dahil edildi. MS grubundaki hastaların yaş ortalaması 38,4 (aralık, 18-64 yıl), lökoaraiozis grubundaki hastaların yaş ortalaması ise 55,6 (aralık, 33-65 yıl) olarak hesaplanmış olup MS grubundaki hastaların yaş ortalaması daha düşüktü. Her iki grupta da kadın hasta sayısı daha fazlaydı (MS grubu %60,7, lökoaraiozis grubu %61,3). Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. MS ve lökoaraiozis grubundaki hastaların cinsiyet ve yaş dağılımlarının sayı ve yüzde olarak gösterimi

		Erkek	Kadın	Toplam
MS	Hasta sayısı (Yüzde)	35 (%39,3)	54 (%60,7)	89
	Yaş ortalaması	38	38,7	38,4
	En küçük-en büyük yaş	18-60	20-64	18-64
Lökoaraiozis	Hasta sayısı (Yüzde)	31 (%38,8)	49 (%61,2)	80
	Yaş ortalaması	55,7	55,5	55,6
	En küçük-en büyük yaş	33-65	34-65	33-65

BEYAZ CEVHER LEZYONLARININ SAYI VE DAĞILIMLARI

Çalışmamızda 169 hastanın beyin MRG incelemelerinde toplam 1908 beyaz cevher lezyonu incelendi. MS grubunda 89 hastada 1265 beyaz cevher lezyonu, lökoaraiozis grubunda ise 80 hastada 643 beyaz cevher lezyonu saptandı. Bütün lezyonlar aksiyal ve sagittal FLAIR sekanslarında ve SWI sekansında net olarak seçilmekteydi.

Çalışmaya dahil edilen lezyonların lokasyonları incelendiğinde MS grubunda en fazla lezyon periventriküler alanda izlenmiş olup 612 (%48) lezyon mevcuttu. Lökoraiozis grubunda ise 449 (%70) ile en fazla lezyon derin beyaz cevherdeydi. İncelenen lezyonların gruplara ve lokasyonlara göre dağılımı Tablo 10'da özetlenmiştir.

MS grubunda bir hastada periventriküler mesafede ve derin beyaz cevherde, 14 hastada ise jukstakortikal mesafede çalışmaya dahil edilen lezyon yoktu. Lökoraiozis grubunda ise 33 hastada periventriküler lokasyonda, 31 hastada jukstakortikal lokasyonda ve 1 hastada derin beyaz cevherde çalışmaya dahil edilen lezyon yoktu.

MS grubundaki hastalarda, periventriküler lezyon sayısı derin beyaz cevher lezyon sayısından ($p<0,001$) ve jukstakortikal lezyon sayısından ($p<0,001$) istatistiksel olarak anlamlı derecede fazlaydı. Derin beyaz cevher lezyon sayısı ile jukstakortikal lezyon sayısı arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,072$).

Tablo 10. MS ve lökoraiozis gruplarında değerlendirilen beyaz cevher lezyonlarının lokasyonlara göre dağılımlarının sayı ve yüzde olarak gösterimi

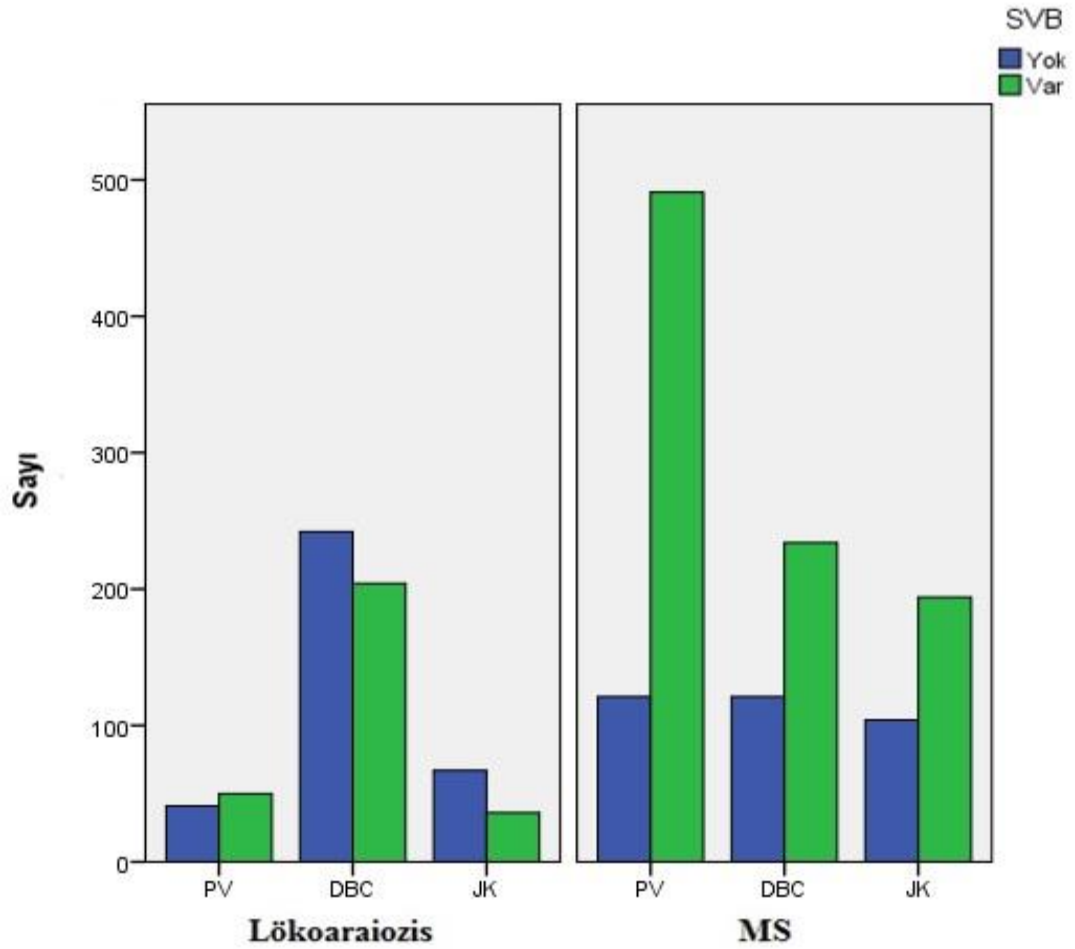
		Periventriküler	Derin Beyaz Cevher	Jukstakortikal	Toplam
MS	Lezyon sayısı (Yüzde)	612 (%48)	355 (%28)	298 (%24)	1265
	Hasta başına ortalama lezyon sayısı	7	4	3	14
	En az-en fazla lezyon	0-19	0-14	0-14	2-32
Lökoraiozis	Lezyon sayısı (Yüzde)	91 (%14)	449 (%70)	103 (%16)	643
	Hasta başına ortalama lezyon sayısı	1	6	1	8
	En az-en fazla lezyon	0-5	0-17	0-10	1-25

Lökoraiozis grubunda derin beyaz cevher lezyon sayısı hem periventriküler lezyon sayısından ($p<0,001$), hem de jukstakortikal lezyon ($p<0,001$) sayısından

istatistiksel olarak anlamlı derecede fazlaydı. Bu grupta periventriküler beyaz cevher ile jukstakortikal lezyon sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,443).

SVB DEĞERLENDİRİLMESİ BULGULARI

MS grubundaki hastalarda lezyonların 919 tanesinde (%72,6), lökoaraiozis grubundaki lezyonların ise 290 tanesinde (%45,1) SVB pozitif olarak değerlendirildi. Her iki grupta SVB oranlarının yaş ya da cinsiyetle anlamlı ilişkisi saptanamadı. Lezyonların SVB pozitiflik oranlarının dağılımları Şekil 2’de şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 2. Beyaz cevher lezyonlarının her iki hasta grubunda lokasyonlara göre dağılımı ve SVB pozitiflik oranlarının şematik gösterimi

PV: Periventriküler, DBC: Derin beyaz cevher, JK: Jukstakortikal, MS: Multipl skleroz, SVB: Santral ven bulgusu

Toplamda ve MS grubundaki hastalarda periventriküler beyaz cevher lezyonlarındaki SVB pozitiflik oranı, derin beyaz cevher ($p<0,001$) ve jukstakortikal ($p<0,001$) lezyonlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Derin beyaz cevher ve jukstakortikal lokasyonlardaki lezyonların SVB pozitiflik oranları arasında anlamlı farklılık saptanmadı (toplamda $p=0,114$, MS grubunda $p=0,807$). Lökoraiozis grubunda ise her üç lokasyondaki lezyonların SVB pozitiflik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. MS ve lökoraiozis gruplarındaki SVB pozitif lezyonların lokasyonlara göre dağılımı Tablo 11 ve 12’de gösterilmiştir.

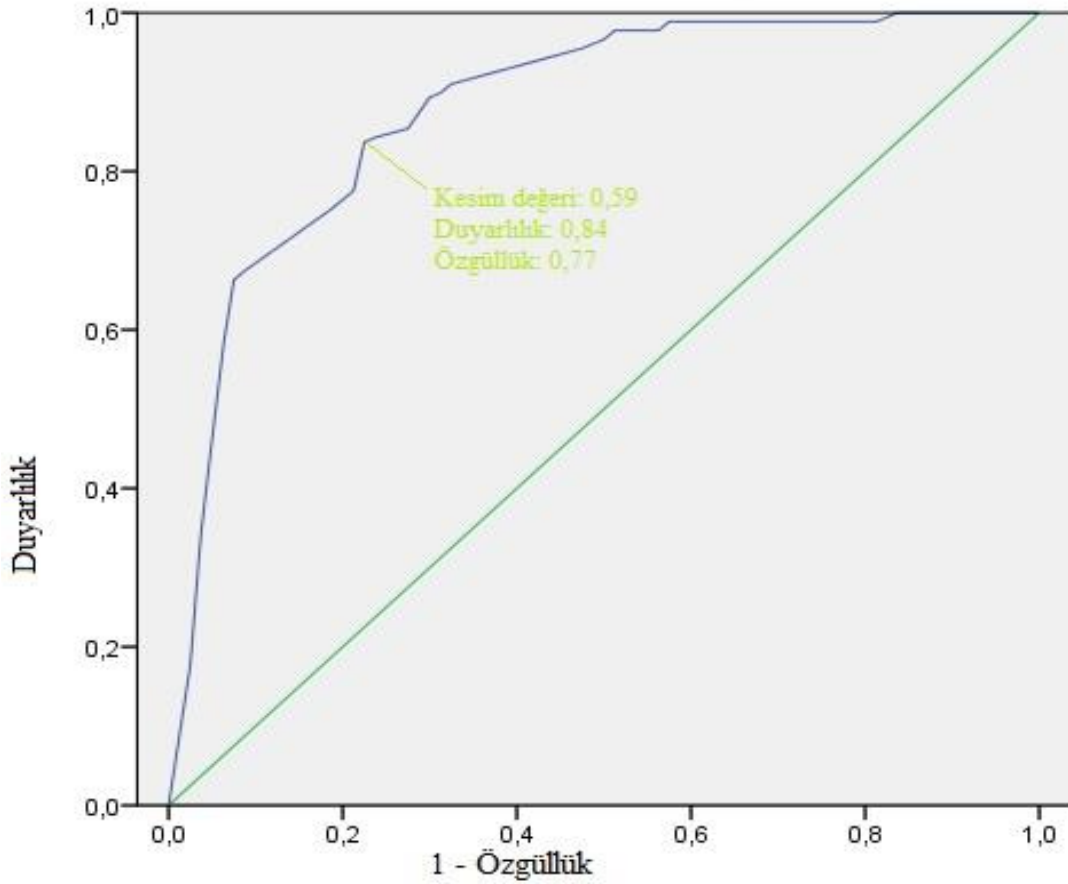
Tablo 11. MS grubundaki SVB pozitif lezyonların lokasyonlara göre dağılımları ve yüzdeleri

	Toplam lezyon sayısı	SVB pozitif lezyon sayısı	SVB pozitiflik yüzdesi
Periventriküler	612	491	%80,2
Derin beyaz cevher	355	234	%65,9
Jukstakortikal	298	204	%65,1
Toplam	1265	919	%72,6

Tablo 12. Lökoraiozis grubundaki SVB pozitif lezyonların lokasyonlara göre dağılımları ve yüzdeleri

	Toplam lezyon sayısı	SVB pozitif lezyon sayısı	SVB pozitiflik yüzdesi
Periventriküler	91	50	%54,9
Derin beyaz cevher	449	204	%45,4
Jukstakortikal	103	36	%34,9
Toplam	643	290	%45,1

MS grubundaki hastalarda bulunan tüm beyaz cevher lezyonlarında SVB pozitiflik oranı, lökoaraiozisli hastalar ile karşılaştırıldığında daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,001$). Ayrıca her iki grup arasında periventriküler beyaz cevher, derin beyaz cevher ve jukstakortikal alanların her üçünde yapılan karşılaştırmalarda da MS hastalarında lökoaraiozisli hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde SVB daha fazlaydı (Tablo 12). Tüm lokasyonlar birlikte değerlendirildiğinde yapılan ROC (Receiver Operating Characteristic) analizinde eğrinin altında kalan alan 0,88 (% 95 güven aralığı 0,83-0,93) hesaplanmıştır. ROC analizi sonuçlarına göre beyaz cevher lezyonlarında SVB pozitiflik oranı kesim noktası %59 belirlendiğinde Youden indeksi en yüksek değerde olup (0,61), bu noktada MS tanısında SVB için duyarlılık %84,2, özgüllük %77,5, pozitif öngörü değeri %80,6, negatif öngörü değeri %81,5 olarak hesaplandı (Şekil 3, Tablo 13).



Şekil 3. Tüm beyaz cevher lezyonlarında SVB pozitiflik oranlarına ait ROC eğrisi

Tablo 13. MS grubundaki SVB pozitif lezyonların lokasyonlara göre dağılımları ve yüzdeleri

Klinik ve McDonald's kriterlerine göre koyulan MS tanısı

Santral ven bulgusuna göre MS tanısı	MS tanısı		Toplam
	<i>MS tanılı</i>	<i>MS tanısı yok</i>	
<i>Pozitif</i>	75	18	93
<i>Negatif</i>	14	62	76
<i>Toplam</i>	89	80	169

Duyarlılık : $75 / (75+14) \times 100 = 84,2$

Özgüllük : $62 / (18+62) \times 100 = 77,5$

Pozitif öngörü değeri : $75 / (75+18) \times 100 = 80,6$

Negatif öngörü değeri : $62 / (14+62) \times 100 = 81,5$

TARTIŞMA

MS hastalığı, özellikle genç erişkinlerde nörolojik defisite yol açan santral sinir sistemi hastalığı olup bu nedenle MS'nin diğer santral sinir sistemi hastalıklarından ayırt edilmesi önemlidir [1]. MS için diyagnostik olan spesifik bir test olmayıp tanıya hastanın klinik bulguları, laboratuvar bulguları, elektrofizyolojik çalışma ve görüntüleme sonuçları birlikte değerlendirilerek ulaşılır [3,130]. En sık yardım alınan görüntüleme yöntemi olan MRG'de de birçok SSS hastalığında MS'ye benzer bulgular görülebildiğinden özgüllük düşmektedir [1,3,7]. MS hastalığını, MS'nin MRG bulgularına benzer görüntüleme özellikleri bulunan hastalıklardan ayırma konusunda mevcut tanı kriterlerine yardımcı olacak bulgular gerekmektedir. MS hastalığı patolojik olarak multifokal enflamasyon, demiyelinizasyon, aksonal hasar ve nöron kaybı ile karakterize olup [4], histopatolojisi net olarak belirlenemese de en sık kabul gören varsayım immün başlangıçlı hastalık varsayımıdır. Bu varsayımın göre immün yanıtı bağlı hücre göçü ve sitokin cevapları en çok perivenüler mesafeyi etkilemektedir [49]. Küçük damar hastalığına bağlı oluşan lökoaraiozisin en sık sebepleri ise diyabet, hipertansiyon gibi öncelikle küçük arteriyolleri etkileyen hastalıklardır ve perivenüler etkilenim MS'de olduğu kadar sık beklenilmemektedir. Bu nedenle beyaz cevher lezyonunun santralinde venöz yapının saptanması MS lehine olarak değerlendirilmektedir. SVB'nin değerlendirilebilmesi için ise SWI sekansından yardım alınmıştır. SWI sekansında paramanyetik maddelere karşı duyarlılık mevcut olup paramanyetik etkili yavaş venöz akımın ve dolayısıyla santral venin saptanabileceği düşünülmüştür. Literatürde MS hastalığında SVB'yi inceleyen çalışmalar mevcut olup tablo 14'te listelenmiştir. Bu çalışmaların birçoğu 3T cihaz ile yapılmıştır ve son yıllarda az sayıda olmakla birlikte 7T ile yapılmış çalışmalar da bulunmaktadır. Ancak 1,5T ile yapılan çalışma sayısı nispeten azdır. Biz çalışmamızda MS hastalarıyla lökoaraiozisli hastalar arasındaki SVB oranını 1,5 T MRG cihazı kullanarak karşılaştırdık. Ayrıca çalışmamızda 89 MS hastası ve 80 lökoaraiozis hastası olmak üzere toplam 169 hastada 1908 beyaz cevher lezyonu değerlendirilmiş olup literatürdeki birçok çalışmaya göre hasta ve lezyon sayımız daha fazladır. Çalışmamızda MS grubunda SVB oranı %72,6 iken lökoaraiozis grubunda bu oran %45,1 bulundu. Sonuçlarımıza göre MS hastalarında SVB pozitiflik oranı

lökoaraiozisli hastalarla kıyaslandığında istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$) ve bu bulgu literatürdeki birçok çalışma ile uyumludur [3,19,131–136].

Tablo 14. Literatürde “santral ven bulgusu” ile ilgili yapılan çalışmalar

Yazar (yıl)	Magnet gücü (Tesla)	Sekans	Kontrol grubu	MS grubu hasta sayısı	MS grubu lezyon bilgileri ^a	Kontrol grubu hasta sayısı	Kontrol grubu lezyon bilgileri ^a	P değeri
Bizim çalışma mız	1,5 T	FLAIR ve SWI	Lökoarai ozis	89	919/1265 (%72,6)	80	290/693 (%45,1)	$P<0,001$
Sparacia ve ark. [131] (2018)	1,5 T	FLAIR ve SWI	SKDH	19	128/313 (%40,9)	19	22/75 (%29,3)	$p<0,05$
Campion ve ark. [132] (2017)	3 T	FLAIR *	SKDH	25	291/338 (%86)	10	54/136 (%40)	$p<0,001$
Al-Zandi ve ark. [133] (2018)	3 T	FLAIR ve SWI	Lökoarai ozis	30	330/380 (%86,8)	30	24/180 (%13,3)	$p<0,001$
Kau ve ark. [3] (2013)	3 T	3D FLAIR ve SWI	Özellik belirtilmemiş	5	16/19 (%84)	9	1/9 (%11)	$p<0,001$
Mistry ve ark. [19] (2016)	3 T	T2* ağırlıklı sekans	SKDH	10	314/436 (%72)	10	39/489 (%8)	$p<0,001$
Lummel ve ark. [2] (2011)	3 T	FLAIR ve duyarlılık ağırlıklı anjiyografi (SWAN)	SKDH	15	512/711 (%80)	15	875/119 (%78,2)	$p>0,05$
Lamot ve ark. [137] (2017)	3 T	T2, FLAIR ve SWI	Lökoarai ozis	34	370/601 (%62)	19	144/244 (%71)	$p>0,05$
Cortese ve ark. [138] (2018)	3 T	SWI	NMSOD, sağlıklı	18	625/783 (%80)	18 NMSOD, 25 sağlıklı	59/186 (%82) NMSOD ^b	$p<0,001$

^aLezyon bilgileri “SVB olan lezyon sayısı/toplam lezyon sayısı” ve parantez içinde SVB olan lezyon yüzdesi şeklinde verilmiştir.

^bCortese ve ark. yaptığı çalışmada sağlıklı kontrollerde beyaz cevher lezyonu saptanmadığından değerlendirilmeye alınmamıştır.

Tablo 14. Literatürde “santral ven bulgusu” ile ilgili yapılan çalışmalar (devamı...)

Yazar (yıl)	Magnet gücü (Tesla)	Sekans	Kontrol grubu	MS grubu hasta sayısı	MS grubu lezyon bilgileri ^a	Kontrol grubu hasta sayısı	Kontrol grubu lezyon bilgileri ^a	P değeri
Maggi ve ark. [139] (2018)	1,5 T ve 3 T	Postkontrast FLAIR ve T2* echo-planar imajing (EPI)	Enflamatuvar vaskülopati	52	%88 ^c	31	%14 ^c	p<0,001
Maggi ve ark. [8] (2020)	3 T	3D FLAIR*	Sistemik lupus eritematozus (SLE), Sjögren vb. çeşitli tanılar	27	%86 ^c	12	%21 ^c	p<0,001
Sinnecker ve ark. [140] (2019)	3 T	FLAIR ve SWI	SLE, SKDH vb. tanılar	353 (117 KİS, 236 RRMS)	KİS 374/690 (%54,2); RRMS 1335/2815 (%47,4)	228	148/942 (%15,7)	p<0,001
Clarke ve ark. [135] (2020)	3 T	SWI	SLE, SKDH vb. tanılar	112 (18 KİS ve 94 RRMS)	410/636 (%64,5)	35	53/319 (%16,6)	p<0,001
Clarke ve ark. (STAR-MS) [136] (2020)	3 T	T2*	Özellik belirtilmemiş	12	%51 ^d	23	%28 ^d	P<0,05
Darwish ve ark. [141] (2018)	3 T	Aksiyal FLAIR ve 3D SWI	SLE, SKDH, Behçet	9	281/572 (%49,1)	9	66/279 (%23,6)	p<0,001
Samara weera ve ark. [134]	3T	3D T2*, T2* EPI, SWAN	SKDH	10	%69.6 ^e	10	%6 ^e	P<0,001

^cMaggi ve ark. 2020 yılında yaptığı çalışmada gruptaki toplam lezyon ve SVB olan lezyon sayıları belirtilmemiştir.

^dClarke ve ark. 2020 yıllarında yaptığı çalışmada gruptaki toplam lezyon ve SVB olan lezyon sayıları belirtilmemiştir.

^eSamaraweera ve ark. 2017 yılında yaptığı çalışmada lezyon sayıları verilmemiş olup oranlar belirtilmiştir. Verilen oranlar T2* EPI sekansında saptanan oranlardır.

2018 yılında Sparacia ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada MS ve SKDH grupları arasında SVB pozitifliği karşılaştırılmıştır [131]. Çalışmada 1,5 T magnet gücünde MRG cihazı kullanılmış olup değerlendirmede FLAIR ve SWI sekanslardan yardım alınmıştır. Her iki grupta da 19'ar hasta olmakla birlikte MS grubunda toplam 313 lezyon, küçük damar yolu hastalığı grubunda ise 75 lezyon değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre MS grubunda SVB pozitifliği % 40,9 ölçülmüştür. Bizim çalışmamızda bu oran % 72,6 ile daha yüksek bulundu. Küçük damar yolu hastalığı olan grupta ise SVB pozitiflik oranı % 29,3 bulunmuş olup bizim çalışmamızda bu oran % 45,1 ile daha yüksekti. Her iki grupta da çalışmamızda bulunan SVB pozitiflik oranının yüksek olması; çalışmamıza dahil edilen hasta sayısının Sparacia ve ark. çalışmasına dahil olan hasta sayısından fazla olmasına, her iki çalışmada kullanılan cihaz özellikleri ve çekim tekniklerinin farklı olmasına bağlı olabilir. Ayrıca bizim çalışmamızda, MS hastalarında, diyabet, hipertansiyon gibi lökoaraiozise ait beyaz cevher lezyonuna sebep olabilecek hastalıklar var ise hasta çalışma dışı bırakılmış olup Sparacia ve ark. yaptığı bu çalışmada böyle bir dışlama kriterinden bahsedilmemiştir. MS hastalarında izlenen bazı lezyonlar SKDH'ye bağlı olabilir ve bu da SVB oranının düşük çıkmasına neden olabilir. Bunlarla birlikte Sparacia ve ark. yaptığı çalışmaya göre MS hastalarına ait lezyonlardaki SVB pozitiflik oranı küçük damar yolu hastalığı ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olup çalışmamızla uyumludur.

Campion ve arkadaşlarının 2017 yılında yayımladığı çalışmada SVB pozitifliği açısından MS hastaları ve SKDH olan hastalar karşılaştırılmıştır [132]. Bu çalışmada 3 T cihaz kullanılmış olup SVB değerlendirmek için çalışmamızdan farklı olarak FLAIR* sekansı kullanılmıştır. 25 MS hastasında 338 beyaz cevher lezyonunun incelendiği bu çalışmada SVB pozitiflik oranı %86 olarak hesaplanmıştır. Diğer grupta ise 10 hastada 136 lezyon değerlendirilmiş olup SVB pozitiflik oranı %40 olarak hesaplanmıştır. Bizim çalışmamızda olduğu gibi bu çalışmada da MS hastalarında SVB pozitiflik oranı diğer grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

2018'de yayımlanan, Al-Zandi ve arkadaşlarının çalışmasında, MS ile lökoaraiozis SVB açısından karşılaştırılmıştır [133]. Çalışmada 3 T MRG cihazı kullanılmış olup değerlendirme için FLAIR ve SWI sekansları kullanılmıştır. 30 MS

hastasında 380 beyaz cevher lezyonu ve 30 lökoaraiozisli hastada 180 beyaz cevher lezyonu değerlendirilmiş olup SVB pozitiflik oranları MS grubunda % 86,84, lökoaraiozis grubunda ise % 13,33 olarak bulunmuştur. SVB MS grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olup çalışmamızın sonuçlarıyla uyumludur.

Thomas Kau ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı prospektif karakterdeki çalışmada ise 3 T MRG cihazında alınmış 3D FLAIR ve SWI sekansları kullanılarak 14 hastanın (5 MS tanılı, 9 hastanın tanısı yok) SVB pozitifliği araştırılmıştır [3]. Yapılan çalışmanın sonuçlarına göre MS grubundaki 5 hastanın SVB pozitiflik oranı % 84, non-MS grubundaki hastaların ise % 11 ölçülmüştür. Bizim çalışmamızda ise bu oranlar sırasıyla %72,6 ve %45,1 olarak ölçülmüştür. Kau ve ark. çalışmasında MS grubunda SVB pozitiflik oranı diğer gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ve bu bulgular çalışmamızla uyumludur.

Mistry ve arkadaşlarının 2016 yılında yayımladığı çalışmada 10 MS hastası ve 10 SKDH hastasında SVB değerlendirilmiştir [19]. Çalışmada 3 T MRG cihazı ve T2* ağırlıklı sekanslar kullanılmıştır. MS hastalarında 436 lezyon değerlendirilmiş olup SVB oranı %72 olarak ölçülmüştür. SKDH grubunda ise 489 lezyonda SVB oranı % 8 olarak ölçülmüştür. Çalışmamızla uyumlu olarak bu çalışmada da MS'de SVB oranı SKDH'ye kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Samaraweera ve arkadaşlarının 2017 yılında yayımladığı çalışmada 10 MS hastası ve 10 SKDH hastası arasında SVB açısından karşılaştırma yapılmıştır [134]. Bu çalışmada görüntüleme ve değerlendirme için iki farklı 3 T MRG cihazında alınan standart T2*, T2*-yüksek echo-planar imaging (EPI) ve duyarlılık ağırlıklı anjiyografi (SWAN) sekanslar kullanılmıştır. Yapılan değerlendirmede her iki grupta da en yüksek SVB oranları T2*-yüksek EPI sekansında ölçülmüş olup MS grubunda %69,6 SKDH grubunda ise %6 olarak belirtilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre MS grubundaki SVB oranı SKDH grubuna kıyasla belirgin derecede yüksektir ve çalışmamızın sonuçlarıyla uyumludur.

Lummel ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı prospektif çalışmada 15 MS hastası ve 15 SKDH olan hastalar değerlendirilmiş olup MRG incelemeleri SVB açısından değerlendirilmiştir [2]. Lummel ve ark. yaptığı çalışmaya göre MS ve SKDH grupları arasında SVB açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (sırasıyla %80 ve %78,2). Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak SWI yerine

SWAN sekansı kullanılmış olup sonuç farklılıklarının nedenlerinden biri olabilir. Ayrıca Lummel ve ark. yaptığı çalışmada beyaz cevher lezyonları değerlendirilirken konflüent lezyonların çalışma dışı bırakıldığına dair bilgi bulunmamaktadır. Aynı durum içerisinde birden fazla damarsal yapı seçilen beyaz cevher lezyonlarında da geçerlidir. SKDH / lökoaraioziste beyaz cevher lezyonları daha fazla birleşme eğilimindedir [90] ve konflüent lezyonlar ya da içerisinde birden fazla venöz yapı seçilen lezyonların SVB açısından değerlendirilmesinde yanlış negatif ya da pozitif sonuçlar ortaya çıkabilir [23].

Lamot ve arkadaşlarının 2017 yılında yayımladığı çalışmada da MS ve lökoaraiozis grupları karşılaştırılmıştır [137]. Çalışmada 3 T MRG cihazında alınan T2, FLAIR ve SWI sekansları kullanılmıştır. 34 MS tanılı hasta ve 19 lökoaraiozisli hasta çalışmaya dahil edilmiştir. MS grubunda 601 beyaz cevher lezyonu incelenmiş olup SVB oranı % 62 olarak belirtilmiştir. Buna karşın lökoaraiozis grubunda 204 beyaz cevher lezyonunda SVB oranı %71 ile daha yüksektir ($p<0,001$). Bu bulgular bizim çalışmamız ve literatürdeki diğer çoğu çalışma ile uyumsuzdur. Lamot ve ark. yaptığı çalışma ile bizim çalışmamızın sonuçlarındaki farklılıklar, kullanılan cihazın manyetik gücüne [142], hastaların demografik özelliklerine ya da her iki grupta da hasta sayılarının farklı olmasına bağlı olabilir.

2018 yılında Cortese ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada MS ve NMOSD hastalarında SVB karşılaştırılmıştır [138]. 18 MS hastası, 18 NMOSD hastası ve 25 sağlıklı kontrol ile yapılan bu çalışmada incelemeler için 3 T MRG cihazı ve SVB'yi değerlendirmek için SWI sekansı kullanılmıştır. 18 MS hastasında 783 beyaz cevher lezyonu değerlendirilmiş ve SVB pozitiflik oranı %80 olarak hesaplanmıştır. 18 NMOSD hastasının 2 sinde beyaz cevher lezyonu saptanmamış ve kalan 16 hastada değerlendirilen 186 lezyonda SVB pozitiflik oranı % 32 olarak hesaplanmıştır. Sağlıklı kontrollerde sadece 4 hastada toplam 11 beyaz cevher lezyonu izlenmiş olup bu hastalarda SVB saptanmamıştır. Cortese ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmaya göre MS lezyonlarındaki SVB pozitiflik oranı NMOSD hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. Bu çalışmada SVB pozitiflik oranı kesim noktası % 54 olarak belirlendiğinde yüksek duyarlılık ve özgüllük ile MS tanısının desteklendiği belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da % 59 kesim değeri kabul edildiğinde duyarlılık %84,2, özgüllük ise %77,5 olarak belirlenmiştir. Kontrol

grupları bizim çalışmamız ile farklı olsa da bu bulgular, MS hastalığının tanısında SVB pozitifliğinin kullanılabilirliği açısından çalışmamızın sonuçlarıyla uyumluluk göstermektedir.

Maggi ve arkadaşlarının 2018 yılında yayımladığı çalışmada MS ile enflamatuvar vaskülopatiler SVB açısından karşılaştırılmıştır [139]. Çok merkezli yapılan çalışmada 1,5 T ve 3 T cihazlar kullanılmıştır. SVB değerlendirmesi için intravenöz kontrast madde verilmesini takiben FLAIR ve T2* EPI (echo-planar imaging) sekanslar kullanılmıştır. Çalışma dahilinde 52 MS hastası ve 31 enflamatuvar vaskülopati hastası değerlendirilmiştir. MS grubunda SVB oranı %88 iken enflamatuvar vaskülopati grubunda SVB oranı % 14 olarak bulunmuş olup MS hastalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir. Bu bulgu çalışmamızla uyumludur.

Maggi ve arkadaşlarının 2020 yılında yayımladığı bir diğer çalışmada ise [8], MS için atipik sayılabilecek klinik, laboratuvar veya görüntüleme bulguları olan hastalar prospektif olarak incelenmiştir. Çalışmada 3 T MRG cihazı ve inceleme için 3D FLAIR* sekansı kullanılmıştır. Toplam 39 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup bu hastaların 27'si MS tanısı almıştır. Kalan 12 hastaya ise çeşitli tanılar konmuştur (sistemik lupus eritematozus (SLE), sarkoidoz, migren, NMOSD gibi). Çalışmanın sonuçlarına göre MS grubunda SVB oranı % 86 iken diğer grupta SVB oranı % 21 olarak belirtilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre MS grubunun SVB oranı diğer gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ve bu bulgular çalışmamızın sonuçlarını desteklemektedir.

Sinnecker ve arkadaşlarının yaptığı geniş çaplı multisentrik kohort çalışmasında ise MS ve KİS hastalarından oluşan birinci grup ve kontrol grubu mevcut olup iki grup arasında SVB açısından değerlendirme yapılmıştır [140]. Toplam 606 hastanın dahil edildiği çalışmada 117 KİS, 236 RRMS, 32 NMOSD, 25 SLE, 142 SKDH tanılı hasta olup kalan 54 hastada baş ağrısı semptomları mevcuttur. Lezyon ve SVB değerlendirilmesi, 3 T MRG cihazında alınan FLAIR ve SWI sekanslar ile yapılmıştır. Sonuçlara göre SVB oranı KİS hastalarında % 54,2 ve RRMS hastalarında %47,4 olarak belirtilmiştir. Diğer grupta ise SVB oranı % 15,2 olarak hesaplanmıştır. SKDH olan hastalarda da SVB oranı % 15 olarak hesaplanmıştır. KİS hastaları ve MS hastalarındaki SVB oranı diğer gruba göre anlamlı derecede yüksek olarak

belirtilmiştir. Ayrıca spesifik olarak değerlendirildiğinde MS hastalarının SVB oranı SKDH olan hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu iki sonuç, çalışmamızın bulgularını desteklemektedir.

Clarke ve arkadaşlarının 2020 yılında yayımladığı çalışmada [135], KİS ve MS hastalarından oluşan birinci grup ve beyaz cevher lezyonlarına neden olan çeşitli hastalıkları olan ikinci grup arasında SVB açısından karşılaştırma yapılmıştır. Bu çalışmada 3T MRG cihazı ve SWI sekansı kullanılmıştır. Çalışmaya 18 KİS tanılı, 94 RRMS tanılı hastada toplam 636 lezyon dahil edilmiştir. “Non-MS” ismi verilen ve KİS-MS dışı hastalardan (SKDH, SLE, Sjögren, NMOSD, Susac, SSS vaskülit vb.) oluşan grup ise 35 hastadan oluşan grupta ise 319 lezyon değerlendirilmiştir. KİS-MS grubunda SVB görülme sıklığı % 64,5, non-MS grubunda ise % 16,6 olarak hesaplanmıştır. KİS-MS grubunda SVB oranı non-MS grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ve çalışmamızla uyumludur.

Clarke, Samaraweera ve arkadaşlarının 2020’da yayımladığı “STAR-MS” isimli prospektif çalışmada [136], nöroloji kliniğine başvuran, MS kliniği olup MS ile uyumsuz MRG bulguları olan veya MS ile uyumsuz kliniği olup MRG bulguları MS düşündürülen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların MRG’si değerlendirildikten sonra takipte hastanın klinik veya radyolojik bulgularının yönlendirmesiyle kesin tanıları konulup MS ve Non-MS olmak üzere iki grupta incelenmiştir. 12 MS, 23 Non-MS grubunda olmak üzere 35 hastada toplam 785 lezyon değerlendirilmiştir. Non-MS grubunda 13 hastayla en sık tanı SKDH olarak belirtilmiştir. Değerlendirmeler 3T MRG cihazıyla ve T2* sekansı kullanılarak yapılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre MS grubunda SVB pozitiflik oranı %51 iken Non-MS grubundaki SVB pozitiflik oranı %28 olarak belirlenmiştir.

Darwish ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptığı, MS ve non-MS olmak üzere iki gruptan oluşan hastaların değerlendirildiği çalışmada [141], bu iki grubun SVB pozitiflik oranları karşılaştırılmıştır. Non-MS grubunda 3 SLE, 4 SKDH ve 2 Behçet hastası bulunmaktadır. Çalışmada 3 T magnet gücüne sahip MRG cihazı kullanılmış olup değerlendirme için aksiyal FLAIR ve 3D SWI sekansları kullanılmıştır. Toplam 18 hastada (9 MS grubu, 9 non-MS grubu) 851 lezyon (572 MS grubu, 279 non-MS grubu) değerlendirilmiştir. SVB pozitiflik oranları MS grubunda %49,13 ve non-MS

grubunda %23,6 ölçülmüş olup MS grubunda SVB istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ve çalışmamızın sonuçlarını desteklemektedir.

2019 yılında yayımlanan, SVB üzerine inceleme yapılan metaanalizde [142], toplamda 501 MS hastasının sonuçlarını bildiren 21 çalışma değerlendirmeye alınmıştır (Tablo 15). Suh ve ark. yayımladığı bu metaanalizde değerlendirilen çalışmalarda MS hastalarında SVB oranı % 40'lardan %90'lara kadar farklılık gösterebilmektedir. Metaanalize dahil edilen makale verileri üzerinden yapılan istatistikler sonucunda MS lezyonlarında SVB oranı % 74 olarak belirtilmiştir. Bizim çalışmamızın sonucunda da MS hastalarında SVB oranı % 72,6'ydı ve metaanaliz sonucuyla uyumludur.

Tablo 15. Suh ve ark. 2019 yayımladığı, MS'de SVB'nin incelendiği metaanalizde değerlendirilmeye alınan çalışmalar

Yazar ismi (Yıl)	MRG magnet gücü (Tesla)	Alınan sekanslar	MS hasta sayısı	SVB oranları
Al- Zandi ve ark. [133] (2018)	3 T	SWI	30	0,87
Campion ve ark. [132] (2017)	3 T	FLAIR*	25	0,86
Cortese ve ark. [138] (2018)	3 T	PD, T2, SWI	18	0,80
Darwish ve ark. [141] (2018)	3 T	FLAIR, SWI	9	0,49
Gabr ve ark. [143] (2018)	3 T	FLAIR*	15	0,90
Gaitan ve ark. [144] (2013)	7 T	T2*	8	0,73
Grabner ve ark. [145] (2011)	3 T, 7 T	FLAIR (3 T), SWI (7 T)	8	0,40
Kau ve ark. [3] (2013)	3 T	FLAIR, SWI	5	0,84
Lamot ve ark. [137] (2017)	3 T	FLAIR, T2, SWI	34	0,62
Lane ve ark. [17] (2015)	1,5 T	FLAIR, SWI	21	0,63

Tablo 15. Suh ve ark. 2019 yayımladığı, MS’de SVB’nin incelendiği metaanalizde değerlendirmeye alınan çalışmalar (devamı)

Yazar ismi (Yıl)	MRG magnet gücü (Tesla)	Alınan sekanslar	MS hasta sayısı	SVB oranları
Lummel ve ark. [2] (2011)	3 T	FLAIR, SWAN	15	0,80
Luo ve ark. [146] (2014)	3 T	SWI	30	0,76
Öztoprak ve ark. [147] (2016)	1,5 T	FLAIR, SWI	38	0,66
Sinnecker ve ark. [20] (2012)	7 T	T2*	18	0,92
Sparacia ve ark. [131] (2018)	1,5 T	SWI	19	0,41
Tallantyre ve ark. [13] (2011)	7 T	T2*	28	0,80

Suh ve ark. yaptığı metaanalizde [142], metaanalize dahil edilen çalışmalarda kullanılan MRG cihazlarının manyetik gücüne göre SVB’deki farklılıklar da incelenmiş olup MS grubunda SVB oranı cihazın manyetik gücü ile doğru orantılı olarak artmaktadır (SVB oranları 7T ile yapılan çalışmalarda ortalama %84, 3T ile yapılan çalışmalarda %79 ve 1,5T ile yapılan çalışmalarda % 56 olarak belirtilmiştir). Bununla birlikte 11 çalışmada kontrol grubu da mevcut olup bu çalışmalarda 3T ve 7T cihazlar kullanılmıştır. Bu çalışmalar değerlendirildiğinde ise manyetik güç arttıkça kontrol grubunun SVB oranı, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da, azalmaktadır (7 T ile yapılan çalışmalarda ortalama %26, 3 T ile yapılan çalışmalarda ise %38). Çalışmamızın sonuçlarının, metaanalizdeki 3 ve 7 T MRG cihazlarıyla yapılan çalışmalar ile karşılaştırıldığında MS grubundaki SVB oranının daha düşük, kontrol grubundaki (lökoaraiozis) hastaların SVB oranının ise daha yüksek olmasının sebebi kullanılan cihazın manyetik gücü olabilir. Bununla birlikte çalışmalardaki hasta sayıları, demografik özellikleri, kontrol gruplarının hastalıklarına bağlı olarak da sonuçlarda değişiklikler olabilir. Ancak metaanalize dahil edilen çalışmaların birçoğunda, metaanalizde yapılan değerlendirmelerin sonucunda ve çalışmamızda belirtilen ortak sonuç; MS hastalarında SVB oranının kontrol gruplarına göre anlamlı derecede yüksek olduğudur. Metaanalize dahil edilen çalışmalarda SVB oranları

açısından kesim değerleri % 30 ila % 67 arasında değişim göstermektedir. Bizim çalışmamızda da kesim değeri % 59 olarak bulunmuş olup literatür ile uyumludur. Metaanalizde yapılan istatistiksel değerlendirme sonrasında en uygun kesim değeri % 45 olarak belirtilmiştir. Çalışmamızın kesim değerinin daha yüksek olma sebebi, lökoaraiozis grubunda SVB oranının metaanalizde belirtilen ortalamalara göre daha yüksek olmasıdır.

Literatürdeki birçok çalışma ile uyumlu olarak bizim çalışmamızın sonucunda da MS hastalarına ait beyaz cevher lezyonlarında, kontrol hastalarına (lökoaraiozis) ait beyaz cevher lezyonlarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek SVB oranı saptandı. Ancak MS lezyonlarının SVB yüzdelerinde ve kontrol grubuna ait hastaların lezyonlarının SVB yüzdelerinde gerek literatürdeki yayınların kendi aralarında, gerekse bizim çalışmamızın sonuçlarıyla farklılıklar mevcuttur. Bazı yayınlarda MS lezyonlarında SVB pozitiflik oranı %80'den fazla olmakla birlikte [3,8,132,133,138,139], bazı yayınlarda % 40-50'ler civarındadır [131,136,140,141]. Mistry ve ark. yaptığı çalışma ile bizim çalışmamızda ise yaklaşık aynı değer (sırasıyla %72, %72,7) bulunmuştur. Bu farklılığın birçok sebebi olabilir. Öncelikle birçok çalışmada MRG cihazı magnet gücü 3T olup 1,5T ile yapılan daha az çalışma mevcuttur. Magnet gücü düştükçe görüntü kalitesi azalmakta ve lezyonların değerlendirilmesi zorlaşmakta olup buna bağlı SVB saptanma oranı düşebilmektedir [142]. Bir diğer sebep de kullanılan sekansların farklılığı olabilir. Literatürdeki çalışmalarda SVB'nin saptanması için SWI, SWAN, T2*, T2* EPI, FLAIR* olarak 5 farklı sekans kullanılmış olup bu sekansların SVB saptama konusunda etkinlikleri farklı olabilir ve sonuçların farklılığında bu durum rol alabilir. Üçüncü olarak çalışmamızda lezyon boyutlarına yer vermedik. Literatürde, beyaz cevher lezyon boyutu arttıkça SVB saptanma oranının arttığı gösterilmiştir [3]. Bu nedenle çalışmamızdaki hastalarda bulunan lezyonların literatürdeki çalışmalara dahil edilen lezyonlara kıyasla daha küçük olması durumunda SVB oranının daha düşük çıkması gözlemlenebilir. Bunlara ek olarak MS lezyonlarının yaşının SVB saptanmasına olan etkisiyle ilgili literatürde çalışmalar mevcuttur [148,149]. Bu görüşe göre kronik dönem plaklarda hipometabolik duruma bağlı merkezde bulunan venöz yapıda deoksijenize hemoglobinde azalma ve buna bağlı olarak SWI sekanslarda saptanmada

azalma olabilir. Bu çalışmada lezyonların yaşı araştırılmamış olup SVB oranındaki farklılığın sebeplerinden biri lezyonların yaşı olabilir.

MS hastalığında beyaz cevher lezyonlarının periventriküler alanda görülme ihtimali diğer hastalıklara kıyasla daha fazladır [6,150]. Özellikle ventrikül komşuluklarında venöz sistem daha fazla yoğunluk göstermektedir [128]. Buna bağlı olarak santral ven bulgusunun bu bölgelerde daha fazla görülebileceği düşünülebilir [128]. Bizim çalışmamızda lezyonlar periventriküler, derin beyaz cevher ve jukstakortikal olarak üç grupta incelendi. MS grubunda periventriküler mesafedeki lezyonların SVB oranı (%80,2) diğer iki lokasyona (derin beyaz cevherde %65,9 ve jukstakortikal alanda %65,1) kıyasla fazlaydı. Diğer grupta ise her üç lokasyonda SVB oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Bunun nedeni perivenüler alanda MS lezyonlarının daha fazla görülmesi ve periventriküler mesafede venöz yapıların fazlalığı olabilir. Lökoaraiozis lezyonları ise daha çok arteriyol temelli [151] olduğundan venöz yapıların parankim içindeki dağılımının lökoaraiozise bağlı beyaz cevher lezyonlarındaki SVB oranı dağılımını etkilemeyeceği düşünülebilir.

Sparacia ve ark. yaptığı çalışmada [131] beyaz cevher lezyonları periventriküler ve nonperiventriküler olarak iki grupta incelenmiştir. MS grubunda toplam 313 lezyon değerlendirilmiş olup bunların 128'inde SVB saptanmıştır. Bu 128 lezyonun büyük kısmı (71/128, %55,5) periventriküler mesafe yerleşimli olarak bildirilmiştir. Diğer grupta ise beyaz cevher lokasyonuna bağlı olarak SVB değişikliği saptanmamıştır. Bu bulgular da çalışmamız ile uyumludur.

Al-Zandi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada [133] da beyaz cevher lezyonları lokasyonlarına göre periventriküler, derin ve subkortikal beyaz cevher, jukstakortikal ve infratentoriyal olarak dörde ayrılmıştır. MS grubunda 1 infratentoriyal lezyon tariflenmiş olup lökoaraiozis grubunda infratentoriyal ve jukstakortikal lezyon saptanmamıştır. MS ve lökoaraiozisli hastaların SVB pozitifliği lezyon lokasyonlarına göre karşılaştırıldığında periventriküler lezyonlarda SVB oranı MS grubunda %94,2 ve lökoaraiozis grubunda %9,34 olarak bulunmuştur. Derin beyaz cevher lokasyonunda ise bu oranlar sırasıyla %84,21 ve %19,17 olarak belirtilmiştir. Bu sonuçlara göre, bizim çalışmamızla benzer olarak, periventriküler ve derin beyaz cevher lokasyonlarının her ikisinde de MS grubunda SVB pozitiflik oranı daha yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda jukstakortikal alandaki lezyonlarda da MS

hastalarında SVB daha yüksek bulundu; ancak Al-Zandi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lökoaraiozisli hastalarda jukstakortikal lezyon bulunmadığından değerlendirme yapılamamıştır. Bunlara ek olarak MS grubunda periventriküler yerleşimli lezyonlarda SVB oranı, diğer lokasyonlara kıyasla daha yüksek bulunmuş olup lökoaraiozisli hastalarda lokasyonlar arasında böyle bir fark saptanmamıştır. Bu bulgular da çalışmamızı destekler niteliktedir.

Kau ve ark. çalışmasında [3] lezyonlar lokasyonlarına göre periventriküler, subkortikal ve infratentoriyal olarak üçe ayrılarak değerlendirilmiştir. Çalışma dahilinde tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde SVB oranı periventriküler alanda diğer lokasyonlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur (periventriküler lezyonlarda SVB oranı %70, subkortikal %56, infratentoriyal %0). Yalnızca MS grubunda yapılan değerlendirmede de periventriküler lezyonlarda SVB oranı diğer lokasyonlara kıyasla yüksektir (periventriküler lezyonlarda SVB oranı %86, subkortikal %33). Non-MS grubunda ise lokasyonlar arasında belirgin fark saptanmamıştır. Çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Lummel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada [2] ve Lamot ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada [137]; lezyonlar supratentoriyal periventriküler, supratentoriyal periferal ve infratentoriyal olarak üç gruba ayrılmıştır. Lummel ve ark. çalışmasında lokasyonlara göre değerlendirilme yapıldığında periventriküler, periferal ve infratentoriyal lezyonların SVB oranları tüm hastalar bazında sırasıyla %93, %75, %72; MS grubunda sırasıyla %92, %73, %71; SKDH grubunda ise sırasıyla %94, %76, %75 olarak belirtilmiştir. Lamot ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise periventriküler, periferal ve infratentoriyal lezyonların SVB oranları tüm hastalar bazında sırasıyla %83, %49, %40; MS grubunda sırasıyla %84, %42, %39; SKDH grubunda ise sırasıyla %81, %64, %50 olarak belirtilmiştir. Her iki çalışmanın sonuçlarına göre toplamda ve MS grubunda periventriküler lezyonlarda SVB daha sık olarak bulunmuş olup çalışmamızın sonuçları ile uyumludur. Ancak bu iki çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak SKDH olan grupta da periventriküler lezyonlarda SVB daha sık olduğu belirtilmiştir.

Tallantyre ve arkadaşlarının yaptığı 2008 yılında yayımlanan çalışmada 8 MS hastasına ait beyaz cevher lezyonlarında SVB varlığı araştırılmıştır [152]. Beyaz cevher lezyonları periferal ve periventriküler olarak iki grupta incelenmiştir. 8 hastada

toplam 89 lezyon değerlendirilmiş olup bu lezyonlarda SVB oranı %82 olarak belirtilmiştir. MS hastalarında SVB oranının bizim çalışmamıza oranla daha yüksek çıkmasının sebebi Tallantyre ve ark. çalışmasında 7T MRG kullanılmış olması olabilir. Ayrıca bu çalışmada periventriküler lezyonlarda SVB oranı %96, periferik lezyonlarda SVB oranı ise %65 olarak belirtilmiş olup çalışmamızın sonuçlarıyla da uyumlu olarak periventriküler lezyonların SVB oranı daha yüksektir.

Clarke ve arkadaşlarının 2020 yılında yayımladığı çalışmada [135], lezyonlar periventriküler, subkortikal, jukstakortikal ve derin beyaz cevher olarak 4 grupta incelenmiştir. KİS-MS grubunda periventriküler lezyonlarda SVB sıklığı derin beyaz cevher lezyonlarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olup çalışmamızın sonuçları bu çalışmayı desteklemektedir.

Literatürdeki çalışmalar ve bizim çalışmamızın sonuçlarına göre MS tanılı hastalara ait lezyonlarda, gerek lökoaraiosis / SKDH gerekse diğer beyaz cevher lezyonlarıyla kıyaslandığında SWI sekansında santral ven bulgusu oranı daha fazladır. Buna ek olarak MS hastalarında periventriküler alandaki lezyonlarda SVB oranı diğer lokasyonlara kıyasla daha fazladır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmamızın tek merkezde yapılması kısıtlılıklarından biridir. Çalışma esnasında MRG çekilen fakat farklı sebeplerden dolayı çalışmamıza yönelik ek sekansın (SWI) çekilemediği hastalar mevcut olup hasta sayısının azalmasına yol açmıştır. Çalışmamızda kullanılan SWI sekansı sadece aksiyal düzlemde olup bu nedenle SVB değerlendirilmesini kısıtlamış olabilir. Ayrıca SWI sekansı alınırken çalışmamızda kullanılan cihazda faz-magnitüd görüntüleri ayırt edilemediğinden, kalsifikasyon durumunda SVB açısından yalancı pozitiflik ortaya çıkmış olabilir. Değerlendiren radyologlar her ne kadar hastaya ve kliniğine kör olsa da, MRG bulguları MS için tipik olan hastalarda bu durum karar verme aşamasını etkilemiş olabilir.

Sonuç olarak, MS şüphesi olan hastalarda, tanı koyma sürecinde MS hastalığına ait mevcut görüntüleme bulgu ve kriterleriyle birlikte lezyonlarda “santral ven bulgusu”nun da aranması, tanı doğruluk oranını artıracaktır ve böylelikle yanlış veya gecikmiş tedavinin önüne geçilecektir. Buna ek olarak hastalarda periventriküler beyaz cevher lezyonlarında SVB oranının yüksek olması durumunda MS tanısı ön planda düşünülebilir.

SONUÇLAR

Multipl skleroz hastalarında santral ven bulgusu, lökoaraiozisli hastalara göre anlamlı derecede yüksek olarak bulundu (sırasıyla %72,6'ya %45,1, $p<0,001$).

ROC analizi sonuçlarına göre eğrinin altında kalan alan 0,88 olarak hesaplandı. Santral ven bulgusu görülme oranı için kesim değeri %59 alındığında, multipl skleroz tanısı koymak için duyarlılık %84,2, özgüllük %77,5, pozitif öngörü değeri %80,6, negatif öngörü değeri %81,5 olarak hesaplandı.

Bu sonuçlar ışığında multipl skleroz tanısında mevcut görüntüleme kriterlerine ek olarak santral ven bulgusu varlığının eklenmesinin ve SWI sekansının rutin sekanslara eklenmesinin tanıda doğruluk oranını artıracığı gösterildi.

Multipl skleroz hastalarında periventriküler alandaki beyaz cevher lezyonlarının sayısı, derin beyaz cevher ve jukstakortikal mesafedeki lezyon sayısına göre daha yüksek bulundu ($p<0,001$).

Lökoaraiozisli hastalarda derin beyaz cevher lezyonlarının sayısı periventriküler ve jukstakortikal mesafelerde bulunan beyaz cevher lezyon sayısına göre daha fazlaydı ($p<0,001$).

Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde periventriküler beyaz cevher lezyonlarında santral ven bulgusu hem jukstakortikal hem de derin beyaz cevher lezyonlarına kıyasla daha yüksek olarak bulundu ($p<0,001$).

Multipl skleroz tanılı hastalarda periventriküler beyaz cevher lezyonlarında santral ven bulgusu hem jukstakortikal hem de derin beyaz cevher lezyonlarına kıyasla daha yüksek olarak bulundu ($p<0,001$).

KAYNAKÇA

- [1] A.G. Osborn, Demyelinating and inflammatory diseases: multiple sclerosis, içinde: Osborn's Brain, Imaging, Pathol. Anat. 2nd ed., 2012: ss. 1057–1147.
- [2] N. Lummel, T. Boeckh-Behrens, V. Schoepf, M. Burke, H. Brückmann, J. Linn, Presence of a central vein within white matter lesions on susceptibility weighted imaging: A specific finding for multiple sclerosis?, *Neuroradiology*. 53 (2011) 311–317. <https://doi.org/10.1007/s00234-010-0736-z>.
- [3] T. Kau, M. Taschwer, H. Deutschmann, M. Schönfelder, J.R. Weber, K.A. Hausegger, The “central vein sign”: is there a place for susceptibility weighted imaging in possible multiple sclerosis?, *Eur. Radiol.* 23 (2013) 1956–1962. <https://doi.org/10.1007/s00330-013-2791-4>.
- [4] J.H. Noseworthy, C. Lucchinetti, M. Rodriguez, B.G. Weinshenker, Multiple Sclerosis, *N. Engl. J. Med.* 343 (2000) 938–952. <https://doi.org/10.1056/NEJM200009283431307>.
- [5] N. Mistry, J. Dixon, E. Tallantyre, C. Tench, R. Abdel-Fahim, T. Jaspan, P.S. Morgan, P. Morris, N. Evangelou, Central veins in brain lesions visualized with high-field magnetic resonance imaging: A pathologically specific diagnostic biomarker for inflammatory demyelination in the brain, *JAMA Neurol.* 70 (2013) 623–628. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.1405>.
- [6] E. Tuncel, *Klinik Radyoloji, Nobel Tıp Kitabevi*, 2011.
- [7] M. Filippi, M.A. Rocca, MR Imaging of Multiple Sclerosis, *Radiology*. 259 (2011) 659–681. <https://doi.org/10.1148/radiol.11101362>.
- [8] P. Maggi, M. Absinta, P. Sati, G. Perrotta, L. Massacesi, B. Dachy, C. Pot, R. Meuli, D.S. Reich, M. Filippi, R. Du Pasquier, M. Théaudin, The “central vein sign” in patients with diagnostic “red flags” for multiple sclerosis: A prospective multicenter 3T study, *Mult. Scler. J.* 26 (2020) 421–432. <https://doi.org/10.1177/1352458519876031>.
- [9] R.M. van der Vuurst de Vries, J.Y. Mescheriakova, Y.Y.M. Wong, T.F. Runia, N. Jafari, J.P. Samijn, J.W.K. de Beukelaar, B.H.A. Wokke, T.A.M. Siepman, R.Q. Hintzen, Application of the 2017 Revised McDonald Criteria for Multiple Sclerosis to Patients With a Typical Clinically Isolated Syndrome, *JAMA Neurol.* 75 (2018) 1392.

<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.2160>.

- [10] A.J. Solomon, D.N. Bourdette, A.H. Cross, A. Applebee, P.M. Skidd, D.B. Howard, R.I. Spain, M.H. Cameron, E. Kim, M.K. Mass, V. Yadav, R.H. Whitham, E.E. Longbrake, R.T. Naismith, G.F. Wu, B.J. Parks, D.M. Wingerchuk, B.L. Rabin, M. Toledano, W.O. Tobin, O.H. Kantarci, J.L. Carter, B.M. Keegan, B.G. Weinshenker, The contemporary spectrum of multiple sclerosis misdiagnosis, *Neurology*. 87 (2016) 1393–1399.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003152>.
- [11] A.J. Solomon, E.P. Klein, D. Bourdette, “Undiagnosing” multiple sclerosis: The challenge of misdiagnosis in MS, *Neurology*. 78 (2012) 1986–1991.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318259e1b2>.
- [12] C. Enzinger, F. Fazekas, Measuring Gray Matter and White Matter Damage in MS: Why This is Not Enough, *Front. Neurol*. 6 (2015).
<https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00056>.
- [13] E.C. Tallantyre, J.E. Dixon, I. Donaldson, T. Owens, P.S. Morgan, P.G. Morris, N. Evangelou, Ultra-high-field imaging distinguishes MS lesions from asymptomatic white matter lesions, *Neurology*. 76 (2011) 534–539.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31820b7630>.
- [14] D.I. Graham, P.L. Lantos, *Greenfield’s Neuropathology*, 6th Editio, Arnold, 1997.
- [15] E.M. Haacke, S. Mittal, Z. Wu, J. Neelavalli, Y.-C.N. Cheng, Susceptibility-Weighted Imaging: Technical Aspects and Clinical Applications, Part 1, *Am. J. Neuroradiol*. 30 (2009) 19–30. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1400>.
- [16] R. Gasparotti, L. Pinelli, R. Liserre, New MR sequences in daily practice: susceptibility weighted imaging. A pictorial essay, *Insights Imaging*. 2 (2011) 335–347. <https://doi.org/10.1007/s13244-011-0086-3>.
- [17] J.I. Lane, B. Bolster, N.G. Campeau, K.M. Welker, J.R. Gilbertson, Characterization of Multiple Sclerosis Plaques Using Susceptibility-Weighted Imaging at 1.5 T, *J. Comput. Assist. Tomogr*. 39 (2015) 1.
<https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000000233>.
- [18] Y. Ge, R.I. Grossman, E.M. Haacke, Susceptibility Weighted Imaging in Multiple Sclerosis, içinde: *Susceptibility Weight. Imaging MRI*, John Wiley &

Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, 2011: ss. 249–264.
<https://doi.org/10.1002/9780470905203.ch15>.

- [19] N. Mistry, R. Abdel-Fahim, A. Samaraweera, O. Mouglin, E. Tallantyre, C. Tench, T. Jaspán, P. Morris, P.S. Morgan, N. Evangelou, Imaging central veins in brain lesions with 3-T T2*-weighted magnetic resonance imaging differentiates multiple sclerosis from microangiopathic brain lesions, *Mult. Scler. J.* 22 (2016) 1289–1296. <https://doi.org/10.1177/1352458515616700>.
- [20] T. Sinnecker, J. Dorr, C.F. Pfueller, L. Harms, K. Ruprecht, S. Jarius, W. Bruck, T. Niendorf, J. Wuerfel, F. Paul, Distinct lesion morphology at 7-T MRI differentiates neuromyelitis optica from multiple sclerosis, *Neurology.* 79 (2012) 708–714. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182648bc8>.
- [21] M. Filippi, M.A. Rocca, O. Ciccarelli, N. De Stefano, N. Evangelou, L. Kappos, A. Rovira, J. Sastre-Garriga, M. Tintorè, J.L. Frederiksen, C. Gasperini, J. Palace, D.S. Reich, B. Banwell, X. Montalban, F. Barkhof, MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines, *Lancet Neurol.* 15 (2016) 292–303. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00393-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00393-2).
- [22] A. Traboulsee, J.H. Simon, L. Stone, E. Fisher, D.E. Jones, A. Malhotra, S.D. Newsome, J. Oh, D.S. Reich, N. Richert, K. Rammohan, O. Khan, E.-W. Radue, C. Ford, J. Halper, D. Li, Revised Recommendations of the Consortium of MS Centers Task Force for a Standardized MRI Protocol and Clinical Guidelines for the Diagnosis and Follow-Up of Multiple Sclerosis, *Am. J. Neuroradiol.* 37 (2016) 394–401. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4539>.
- [23] P. Sati, J. Oh, R.T. Constable, N. Evangelou, C.R.G. Guttmann, R.G. Henry, E.C. Klawiter, C. Mainero, L. Massacesi, H. McFarland, F. Nelson, D. Ontaneda, A. Rauscher, W.D. Rooney, A.P.R. Samaraweera, R.T. Shinohara, R.A. Sobel, A.J. Solomon, C.A. Treaba, J. Wuerfel, R. Zivadinov, N.L. Sicotte, D. Pelletier, D.S. Reich, The central vein sign and its clinical evaluation for the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement from the North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative, *Nat. Rev. Neurol.* 12 (2016) 714–722. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.166>.
- [24] A. Bar-Or, E.M.L. Oliveira, D.E. Anderson, D.A. Hafler, Molecular

- pathogenesis of multiple sclerosis, *J. Neuroimmunol.* 100 (1999) 252–259. [https://doi.org/10.1016/S0165-5728\(99\)00193-9](https://doi.org/10.1016/S0165-5728(99)00193-9).
- [25] C.P. Ollivier-d'Anger, *De La moelle epiniere et ses maladies.*, Paris Chez Crevot. (1824).
- [26] A.E. Miller, F.D. Lublin, P.K. Coyle, *Diagnosis and differential diagnosis*, içinde: *Mult. Scler. Clin. Pract.*, Martin Dunitz, 2003: ss. 55–102.
- [27] A. Compston, H. Lassmann, I. McDonald, *The story of multiple sclerosis*, içinde: *McAlpine's Mult. Scler.*, 3. baskı, Churchill Livingstone, London, 1998.
- [28] G. Azzimondi, A. Stracciari, R. Rinaldi, R. D'Alessandro, P. Pazzaglia, *Multiple Sclerosis with Very Late Onset: Report of Six Cases and Review of the Literature*, *Eur. Neurol.* 34 (1994) 332–336. <https://doi.org/10.1159/000117073>.
- [29] O.H. Kantarci, B.G. Weinshenker, *Natural history of multiple sclerosis*, *Neurol. Clin.* 23 (2005) 17–38. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2004.10.002>.
- [30] M. Emre, ed., *Nöroloji Temel Kitabı*, 1. baskı, Güneş Tıp Kitabevi, 2013.
- [31] I. Kister, E. Chamot, J.H. Bacon, P.M. Niewczyk, R.A. De Guzman, B. Apatoff, P. Coyle, A.D. Goodman, M. Gottesman, C. Granger, B. Jubelt, L. Krupp, M. Lenihan, F. Lublin, C. Mihai, A. Miller, F.E. Munschauer, A.B. Perel, B.E. Teter, B. Weinstock-Guttman, R. Zivadinov, J. Herbert, *Rapid disease course in African Americans with multiple sclerosis*, *Neurology.* 75 (2010) 217–223. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e8e72a>.
- [32] B.G. Weinshenker, B. Bass, G.P.A. Rice, J. Noseworthy, W. Carriere, J. Baskerville, G.C. Ebers, *The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study: I. Clinical course and disability*, *Brain.* 112 (1989) 133–146. <https://doi.org/10.1093/brain/112.1.133>.
- [33] Ü. Türk Börü, R. Alp, H. Sur, L. Gül, *Prevalence of Multiple Sclerosis Door-to-Door Survey in Maltepe, Istanbul, Turkey*, *Neuroepidemiology.* 27 (2006) 17–21. <https://doi.org/10.1159/000093895>.
- [34] W.G. Bradley, R.B. Daroff, M.F. Gerald, J. Jankovic, *Neurology in Clinical Practice*, 5 th Editi, Mc Graw-Hill international editions, 2001.
- [35] D.A. Dymant, G.C. Ebers, A. Dessa Sadovnick, *Genetics of multiple sclerosis*, *Lancet Neurol.* 3 (2004) 104–110. [66](https://doi.org/10.1016/S1474-</p></div><div data-bbox=)

4422(03)00663-X.

- [36] O.H. Kantarci, M. de Andrade, B.G. Weinshenker, Identifying disease modifying genes in multiple sclerosis, *J. Neuroimmunol.* 123 (2002) 144–159. [https://doi.org/10.1016/S0165-5728\(01\)00481-7](https://doi.org/10.1016/S0165-5728(01)00481-7).
- [37] S. Sawcer, M. Ban, M. Maranian, T.W. Yeo, A. Compston, A. Kirby, M.J. Daly, P.L. De Jager, E. Walsh, E.S. Lander, J.D. Rioux, D.A. Hafler, A. Ivinson, J. Rimmler, S.G. Gregory, S. Schmidt, M.A. Pericak-Vance, E. Akesson, J. Hillert, P. Datta, A. Oturai, L.P. Ryder, H.F. Harbo, A. Spurkland, K.-M. Myhr, M. Laaksonen, D. Booth, R. Heard, G. Stewart, R. Lincoln, L.F. Barcellos, S.L. Hauser, J.R. Oksenberg, S.J. Kenealy, J.L. Haines, International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, A High-Density Screen for Linkage in Multiple Sclerosis, *Am. J. Hum. Genet.* 77 (2005) 454–467. <https://doi.org/10.1086/444547>.
- [38] L.F. Barcellos, S. Sawcer, P.P. Ramsay, S.E. Baranzini, G. Thomson, F. Briggs, B.C.A. Cree, A.B. Begovich, P. Villoslada, X. Montalban, A. Uccelli, G. Savettieri, R.R. Lincoln, C. DeLoa, J.L. Haines, M.A. Pericak-Vance, A. Compston, S.L. Hauser, J.R. Oksenberg, Heterogeneity at the HLA-DRB1 locus and risk for multiple sclerosis, *Hum. Mol. Genet.* 15 (2006) 2813–2824. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddl223>.
- [39] M. Eraksoy, M. Kurtuncu, G. Akman-Demir, M. Kılinc, M. Gedizlioglu, M. Mirza, Ö. Anlar, C. Kutlu, M. Demirkıran, H.A. İdrisoglu, A. Compston, S. Sawcer, A whole genome screen for linkage in Turkish multiple sclerosis, *J. Neuroimmunol.* 143 (2003) 17–24. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2003.08.006>.
- [40] F. Aloisi, B. Serafini, R. Magliozzi, O.W. Howell, R. Reynolds, Detection of Epstein–Barr virus and B-cell follicles in the multiple sclerosis brain: what you find depends on how and where you look, *Brain.* 133 (2010) e157–e157. <https://doi.org/10.1093/brain/awq223>.
- [41] B.A. Bagert, Epstein-barr virus in multiple sclerosis, *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 9 (2009) 405–410. <https://doi.org/10.1007/s11910-009-0059-9>.
- [42] I. Loma, R. Heyman, Multiple Sclerosis: Pathogenesis and Treatment, *Curr. Neuropharmacol.* 9 (2011) 409–416.

<https://doi.org/10.2174/157015911796557911>.

- [43] M.B. D’Hooghe, G. Nagels, V. Bissay, J. De Keyser, Modifiable factors influencing relapses and disability in multiple sclerosis, *Mult. Scler.* (2010). <https://doi.org/10.1177/1352458510367721>.
- [44] G.F. Wu, E. Alvarez, The Immunopathophysiology of Multiple Sclerosis, *Neurol. Clin.* 29 (2011) 257–278. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2010.12.009>.
- [45] H. Lassmann, R.M. Ransohoff, The CD4–Th1 model for multiple sclerosis: a crucial re-appraisal, *Trends Immunol.* 25 (2004) 132–137. <https://doi.org/10.1016/j.it.2004.01.007>.
- [46] L.H. Kasper, J. Shoemaker, Multiple sclerosis immunology: The healthy immune system vs the MS immune system, *Neurology.* 74 (2010) S2–S8. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c97c8f>.
- [47] F. Jadidi-Niaragh, A. Mirshafiey, Th17 Cell, the New Player of Neuroinflammatory Process in Multiple Sclerosis, *Scand. J. Immunol.* 74 (2011) 1–13. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2011.02536.x>.
- [48] M.A. Friese, L. Fugger, Pathogenic CD8 + T cells in multiple sclerosis, *Ann. Neurol.* 66 (2009) 132–141. <https://doi.org/10.1002/ana.21744>.
- [49] C. Lucchinetti, W. Brück, J. Parisi, B. Scheithauer, M. Rodriguez, H. Lassmann, Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination., *Ann. Neurol.* 47 (2000) 707–17. [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(200006\)47:6<707::aid-ana3>3.0.co;2-q](https://doi.org/10.1002/1531-8249(200006)47:6<707::aid-ana3>3.0.co;2-q).
- [50] A.C. Guyton, J.E. Hall, *Textbook of Medical Physiology*, 10th baskı, W.B. Saunders Company, 2000.
- [51] L. Bø, The histopathology of grey matter demyelination in multiple sclerosis., *Acta Neurol. Scand. Suppl.* (2009) 51–7. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2009.01216.x>.
- [52] B.D. Trapp, J. Peterson, R.M. Ransohoff, R. Rudick, S. Mörk, L. Bö, Axonal Transection in the Lesions of Multiple Sclerosis, *N. Engl. J. Med.* 338 (1998) 278–285. <https://doi.org/10.1056/NEJM199801293380502>.
- [53] C. Bjartmar, R.P. Kinkel, G. Kidd, R.A. Rudick, B.D. Trapp, Axonal loss in normal-appearing white matter in a patient with acute MS, *Neurology.* 57 (2001) 1248–1252. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.7.1248>.

- [54] H. Neumann, I.M. Medana, J. Bauer, H. Lassmann, Cytotoxic T lymphocytes in autoimmune and degenerative CNS diseases., *Trends Neurosci.* 25 (2002) 313–9. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(02\)02154-9](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(02)02154-9).
- [55] A. Giorgio, M.L. Stromillo, F. Rossi, M. Battaglini, B. Hakiki, E. Portaccio, A. Federico, M.P. Amato, N. De Stefano, Cortical lesions in radiologically isolated syndrome, *Neurology.* 77 (2011) 1896–1899. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318238ee9b>.
- [56] M. Calabrese, R. Magliozzi, O. Ciccarelli, J.J.G. Geurts, R. Reynolds, R. Martin, Exploring the origins of grey matter damage in multiple sclerosis., *Nat. Rev. Neurosci.* 16 (2015) 147–58. <https://doi.org/10.1038/nrn3900>.
- [57] L. Bø, C.A. Vedeler, H.I. Nyland, B.D. Trapp, S.J. Mørk, Subpial demyelination in the cerebral cortex of multiple sclerosis patients., *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 62 (2003) 723–32. <https://doi.org/10.1093/jnen/62.7.723>.
- [58] O.W. Howell, C.A. Reeves, R. Nicholas, D. Carassiti, B. Radotra, S.M. Gentleman, B. Serafini, F. Aloisi, F. Roncaroli, R. Magliozzi, R. Reynolds, Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis, *Brain.* 134 (2011) 2755–2771. <https://doi.org/10.1093/brain/awr182>.
- [59] N. De Stefano, P.M. Matthews, M. Filippi, F. Agosta, M. De Luca, M.L. Bartolozzi, L. Guidi, A. Ghezzi, E. Montanari, A. Cifelli, A. Federico, S.M. Smith, Evidence of early cortical atrophy in MS: Relevance to white matter changes and disability, *Neurology.* 60 (2003) 1157–1162. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000055926.69643.03>.
- [60] E. Fisher, J.-C. Lee, K. Nakamura, R.A. Rudick, Gray matter atrophy in multiple sclerosis: A longitudinal study, *Ann. Neurol.* 64 (2008) 255–265. <https://doi.org/10.1002/ana.21436>.
- [61] R.G. Henry, M. Shieh, D.T. Okuda, A. Evangelista, M.L. Gorno-Tempini, D. Pelletier, Regional grey matter atrophy in clinically isolated syndromes at presentation, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 79 (2008) 1236–1244. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.134825>.
- [62] A. Ceccarelli, M.A. Rocca, E. Pagani, B. Colombo, V. Martinelli, G. Comi,

- M. Filippi, A voxel-based morphometry study of grey matter loss in MS patients with different clinical phenotypes, *Neuroimage*. 42 (2008) 315–322. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.04.173>.
- [63] M. Calabrese, F. Rinaldi, P. Grossi, I. Mattisi, V. Bernardi, A. Favaretto, P. Perini, P. Gallo, Basal ganglia and frontal/parietal cortical atrophy is associated with fatigue in relapsing-remitting multiple sclerosis., *Mult. Scler*. 16 (2010) 1220–8. <https://doi.org/10.1177/1352458510376405>.
- [64] V. Popescu, F. Agosta, H.E. Hulst, I.C. Sluimer, D.L. Knol, M.P. Sormani, C. Enzinger, S. Ropele, J. Alonso, J. Sastre-Garriga, A. Rovira, X. Montalban, B. Bodini, O. Ciccarelli, Z. Khaleeli, D.T. Chard, L. Matthews, J. Palace, A. Giorgio, N. De Stefano, P. Eisele, A. Gass, C.H. Polman, B.M.J. Uitdehaag, M.J. Messina, G. Comi, M. Filippi, F. Barkhof, H. Vrenken, Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 84 (2013) 1082–1091. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304094>.
- [65] M.H. Barnett, J.W. Prineas, Relapsing and remitting multiple sclerosis: Pathology of the newly forming lesion, *Ann. Neurol*. 55 (2004) 458–468. <https://doi.org/10.1002/ana.20016>.
- [66] B.D. Trapp, K.-A. Nave, Multiple Sclerosis: An Immune or Neurodegenerative Disorder?, *Annu. Rev. Neurosci*. 31 (2008) 247–269. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.30.051606.094313>.
- [67] R. Gandhi, H.L. Weiner, Disease Pathogenesis, içinde: *Mult. Scler.*, Wiley-Blackwell, Oxford, UK, 2012: ss. 1–25. <https://doi.org/10.1002/9781119963714.ch1>.
- [68] H. Efendi, D.Y. Kuşcu, *Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2018*, Galenos Yayınevi, İstanbul, 2018.
- [69] A.E. Miller, F.D. Lublin, P.K. Coyle, *Multiple Sclerosis in Clinical Practice*, Martin Dunitz, 2003.
- [70] B.J. Hurwitz, The diagnosis of multiple sclerosis and the clinical subtypes, *Ann. Indian Acad. Neurol.* (2009). <https://doi.org/10.4103/0972-2327.58276>.
- [71] R.A. Davis, D.M. Robertson, *Textbook of neuropathology*, 2nd baskı, Williams & Wilkins, Baltimore, 1991.

- [72] M. Zarei, S. Chandran, A. Compston, J. Hodges, Cognitive presentation of multiple sclerosis: evidence for a cortical variant., *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 74 (2003) 872–7. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.7.872>.
- [73] M.P. Amato, G. Ponziani, G. Siracusa, S. Sorbi, Cognitive Dysfunction in Early-Onset Multiple Sclerosis, *Arch. Neurol.* 58 (2001) 1602. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.10.1602>.
- [74] Ö.F. Turan, *Multipl Skleroz: Klinik Özellikler ve Seyir, içinde: R. Karabudak (Ed.), Temel ve Klin. Nöroimmünoloji, Dünya Tıp Kitabevi, 2013: ss. 223–228.*
- [75] F.D. Lublin, S.C. Reingold, Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis., *Neurology.* 46 (1996) 907–11. <https://doi.org/10.1212/wnl.46.4.907>.
- [76] X. Montalban, J. Sastre-Garriga, M. Filippi, Z. Khaleeli, N. Téllez, M. Vellinga, C. Tur, B. Brochet, F. Barkhof, M. Rovaris, D. Miller, C. Polman, A. Rovira, A. Thompson, Primary progressive multiple sclerosis diagnostic criteria: a reappraisal, *Mult. Scler. J.* 15 (2009) 1459–1465. <https://doi.org/10.1177/1352458509348422>.
- [77] A.R. Cañellas, A.R. Gols, J.R. Izquierdo, M.T. Subirana, X.M. Gairin, Idiopathic inflammatory-demyelinating diseases of the central nervous system, *Neuroradiology.* 49 (2007) 393–409. <https://doi.org/10.1007/s00234-007-0216-2>.
- [78] S. Kumar Sah, S. Kumar Shah, S. Du, P. Yin, X. Shi, Y. Li, *Group SM Multiple Sclerosis: Conventional and Advanced MRI Techniques, (2016). www.smgebooks.com.*
- [79] D. Miller, F. Barkhof, X. Montalban, A. Thompson, M. Filippi, Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis., *Lancet. Neurol.* 4 (2005) 281–8. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70071-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70071-5).
- [80] D. Miller, F. Barkhof, X. Montalban, A. Thompson, M. Filippi, Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part 2: non-conventional MRI, recovery processes, and management, *Lancet Neurol.* 4 (2005) 341–348.

[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70095-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70095-8).

- [81] D.T. Okuda, E.M. Mowry, A. Beheshtian, E. Waubant, S.E. Baranzini, D.S. Goodin, S.L. Hauser, D. Pelletier, Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: The radiologically isolated syndrome, *Neurology*. (2009). <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000335764.14513.1a>.
- [82] D. Bourdette, J. Simon, The radiologically isolated syndrome: Is it very early multiple sclerosis?, *Neurology*. 72 (2009) 780–781. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000337255.89622.ce>.
- [83] J. Sastre-Garriga, A. Rovira, J. Río, M. Tintoré, E. Grivé, X. Montalban, Clinically definite multiple sclerosis after radiological Schilder-like onset, *J. Neurol*. 250 (2003) 871–873. <https://doi.org/10.1007/s00415-003-1105-1>.
- [84] A.M. Gharagozloo, L.B. Poe, G.H. Collins, Antemortem diagnosis of Baló concentric sclerosis: correlative MR imaging and pathologic features., *Radiology*. 191 (1994) 817–819. <https://doi.org/10.1148/radiology.191.3.8184071>.
- [85] K.-O. Lövblad, N. Anzalone, A. Dörfler, M. Essig, B. Hurwitz, L. Kappos, S.-K. Lee, M. Filippi, MR Imaging in Multiple Sclerosis: Review and Recommendations for Current Practice, *Am. J. Neuroradiol*. 31 (2010) 983–989. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1906>.
- [86] A.J. Thompson, B.L. Banwell, F. Barkhof, W.M. Carroll, T. Coetzee, G. Comi, J. Correale, F. Fazekas, M. Filippi, M.S. Freedman, K. Fujihara, S.L. Galetta, H.P. Hartung, L. Kappos, F.D. Lublin, R.A. Marrie, A.E. Miller, D.H. Miller, X. Montalban, E.M. Mowry, P.S. Sorensen, M. Tintoré, A.L. Traboulsee, M. Trojano, B.M.J. Uitdehaag, S. Vukusic, E. Waubant, B.G. Weinshenker, S.C. Reingold, J.A. Cohen, Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria, *Lancet Neurol*. 17 (2018) 162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2).
- [87] J.H. Noseworthy, D.W. Paty, G.C. Ebers, Neuroimaging in multiple sclerosis., *Neurol. Clin*. 2 (1984) 759–77. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6521718>.
- [88] G.G. Celesia, M.G. Brigell, Recommended standards for pattern electroretinograms and visual evoked potentials. The International Federation

- of Clinical Neurophysiology., *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Suppl.* 52 (1999) 53–67.
- [89] M. Eraksoy, G. Akman-Demir, Merkezi Sinir Sisteminin Miyelin Hastalıkları, içinde: A.E. Öge (Ed.), *Temel ve Klin. Bilim. Ders Kitapları, Nöroloji, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2011: ss. 603–628.*
- [90] H. Ay, E.M. Arsava, J. Rosand, K.L. Furie, A.B. Singhal, P.W. Schaefer, O. Wu, R.G. Gonzalez, W.J. Koroshetz, A.G. Sorensen, Severity of Leukoaraiosis and Susceptibility to Infarct Growth in Acute Stroke, *Stroke.* 39 (2008) 1409–1413. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.501932>.
- [91] J.J. Chen, F. Carletti, V. Young, D. Mckean, G. Quaghebeur, MRI differential diagnosis of suspected multiple sclerosis, *Clin. Radiol.* 71 (2016) 815–827. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2016.05.010>.
- [92] S.E. Marin, D.J.A. Callen, The Magnetic Resonance Imaging Appearance of Monophasic Acute Disseminated Encephalomyelitis, *Neuroimaging Clin. N. Am.* 23 (2013) 245–266. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2012.12.005>.
- [93] J. Grimaud, G.J. Barker, L. Wang, M. Lai, D.G. MacManus, S.L. Webb, A.J. Thompson, W.I. McDonald, P.S. Tofts, D.H. Miller, Correlation of magnetic resonance imaging parameters with clinical disability in multiple sclerosis: a preliminary study., *J. Neurol.* 246 (1999) 961–7. <https://doi.org/10.1007/s004150050491>.
- [94] M.I. Gaitán, C.D. Shea, I.E. Evangelou, R.D. Stone, K.M. Fenton, B. Bielekova, L. Massacesi, D.S. Reich, Evolution of the blood-brain barrier in newly forming multiple sclerosis lesions, *Ann. Neurol.* 70 (2011) 22–29. <https://doi.org/10.1002/ana.22472>.
- [95] Y. Ge, Multiple sclerosis: the role of MR imaging., *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* 27 (2006) 1165–76. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16775258>.
- [96] M.A. van Walderveen, W. Kamphorst, P. Scheltens, J.H. van Waesberghe, R. Ravid, J. Valk, C.H. Polman, F. Barkhof, Histopathologic correlate of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis., *Neurology.* 50 (1998) 1282–8. <https://doi.org/10.1212/wnl.50.5.1282>.
- [97] R. Srinivasan, N. Sailasuta, R. Hurd, S. Nelson, D. Pelletier, Evidence of

- elevated glutamate in multiple sclerosis using magnetic resonance spectroscopy at 3 T, *Brain*. 128 (2005) 1016–1025.
<https://doi.org/10.1093/brain/awh467>.
- [98] O. Khan, Y. Shen, C. Caon, F. en Bao, W. Ching, M. Reznar, A. Buccheister, J. Hu, Z. Latif, A. Tselis, R. Lisak, Axonal metabolic recovery and potential neuroprotective effect of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis, *Mult. Scler. J.* 11 (2005) 646–651.
<https://doi.org/10.1191/1352458505ms1234oa>.
- [99] M. Filippi, M.A. Rocca, G. Comi, The use of quantitative magnetic-resonance-based techniques to monitor the evolution of multiple sclerosis, *Lancet Neurol.* 2 (2003) 337–346. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(03\)00408-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00408-3).
- [100] A. Rovira, I. Pericot, J. Alonso, J. Rio, E. Grivé, X. Montalban, Serial diffusion-weighted MR imaging and proton MR spectroscopy of acute large demyelinating brain lesions: case report., *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* 23 (2002) 989–94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12063231>.
- [101] A.L. Alexander, J.E. Lee, M. Lazar, A.S. Field, Diffusion tensor imaging of the brain., *Neurotherapeutics.* 4 (2007) 316–29.
<https://doi.org/10.1016/j.nurt.2007.05.011>.
- [102] D. Dormont, K. Sag, A. Biondi, B. Wechsler, C. Marsault, Gadolinium-enhanced MR of chronic dural sinus thrombosis., *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* 16 (1995) 1347–52. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7677038>.
- [103] J.R. Reichenbach, M. Essig, E. Haacke, B. Lee, C. Przetak, W. Kaiser, L. Schad, High-resolution venography of the brain using magnetic resonance imaging, *Magn. Reson. Mater. Biol. Physics, Med.* 6 (1998) 62–69.
[https://doi.org/10.1016/S1352-8661\(98\)00011-8](https://doi.org/10.1016/S1352-8661(98)00011-8).
- [104] B. Thomas, S. Somasundaram, K. Thamburaj, C. Kesavadas, A.K. Gupta, N.K. Bodhey, T.R. Kapilamoorthy, Clinical applications of susceptibility weighted MR imaging of the brain – a pictorial review, *Neuroradiology.* 50 (2008) 105–116. <https://doi.org/10.1007/s00234-007-0316-z>.
- [105] Å. Carlsson, Susceptibility effects in MRI and ¹H MRS The spurious echo artifact and susceptibility measurements, 2009.

<http://dhl.handle.net/2077/19002>.

- [106] R. Mathur-De Vré, Biomedical implications of the relaxation behaviour of water related to NMR imaging, *Br. J. Radiol.* 57 (1984) 955–976.
<https://doi.org/10.1259/0007-1285-57-683-955>.
- [107] E.M. Haacke, N.Y.C. Cheng, M.J. House, Q. Liu, J. Neelavalli, R.J. Ogg, A. Khan, M. Ayaz, W. Kirsch, A. Obenaus, Imaging iron stores in the brain using magnetic resonance imaging, *Magn. Reson. Imaging.* 23 (2005) 1–25.
<https://doi.org/10.1016/j.mri.2004.10.001>.
- [108] B.C. Ong, S.L. Stuckey, Susceptibility weighted imaging: A pictorial review, *J. Med. Imaging Radiat. Oncol.* 54 (2010) 435–449.
<https://doi.org/10.1111/j.1754-9485.2010.02208.x>.
- [109] F. Schweser, A. Deistung, B.W. Lehr, J.R. Reichenbach, Differentiation between diamagnetic and paramagnetic cerebral lesions based on magnetic susceptibility mapping., *Med. Phys.* 37 (2010) 5165–78.
<https://doi.org/10.1118/1.3481505>.
- [110] Ö. Genç, E. Uysal, Akut Orta Serebral Enfarktı Tanısı Alan Hastalarda; Kraniyal MRG SWI ve FLAIR Sekanslarında Saptanan Bulgular ile Enfarkt Alanı ve Klinik Prognoz Arasındaki İlişkinin Araştırılması, SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ, 2018.
- [111] Y. Xu, E.M. Haacke, The role of voxel aspect ratio in determining apparent vascular phase behavior in susceptibility weighted imaging, *Magn. Reson. Imaging.* 24 (2006) 155–160. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2005.10.030>.
- [112] M. Markl, J. Leupold, Gradient echo imaging, *J. Magn. Reson. Imaging.* 35 (2012) 1274–1289. <https://doi.org/10.1002/jmri.23638>.
- [113] Z. Wu, S. Li, J. Lei, D. An, E.M. Haacke, Evaluation of Traumatic Subarachnoid Hemorrhage Using Susceptibility-Weighted Imaging, *Am. J. Neuroradiol.* 31 (2010) 1302–1310. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2022>.
- [114] K.A. Tong, S. Ashwal, A. Obenaus, J.P. Nickerson, D. Kido, E.M. Haacke, Susceptibility-Weighted MR Imaging: A Review of Clinical Applications in Children, *Am. J. Neuroradiol.* 29 (2008) 9–17.
<https://doi.org/10.3174/ajnr.A0786>.

- [115] P. Huang, C.-H. Chen, W.-C. Lin, R.-T. Lin, G.-T. Khor, C.-K. Liu, Clinical applications of susceptibility weighted imaging in patients with major stroke., *J. Neurol.* 259 (2012) 1426–32. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6369-2>.
- [116] V. Sehgal, Z. Delproposto, E.M. Haacke, K.A. Tong, N. Wycliffe, D.K. Kido, Y. Xu, J. Neelavalli, D. Haddar, J.R. Reichenbach, Clinical applications of neuroimaging with susceptibility-weighted imaging, *J. Magn. Reson. Imaging.* 22 (2005) 439–450. <https://doi.org/10.1002/jmri.20404>.
- [117] V. Sehgal, Z. Delproposto, D. Haddar, E.M. Haacke, A.E. Sloan, L.J. Zamorano, G. Barger, J. Hu, Y. Xu, K.P. Prabhakaran, I.R. Elangovan, J. Neelavalli, J.R. Reichenbach, Susceptibility-weighted imaging to visualize blood products and improve tumor contrast in the study of brain masses, *J. Magn. Reson. Imaging.* 24 (2006) 41–51. <https://doi.org/10.1002/jmri.20598>.
- [118] M. Filippi, M.A. Rocca, F. Barkhof, W. Brück, J.T. Chen, G. Comi, G. DeLuca, N. De Stefano, B.J. Erickson, N. Evangelou, F. Fazekas, J.J.G. Geurts, C. Lucchinetti, D.H. Miller, D. Pelletier, B.F.G. Popescu, H. Lassmann, Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis, *Lancet Neurol.* 11 (2012) 349–360. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70003-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70003-0).
- [119] T. Fog, The topography of plaques in multiple sclerosis with special reference to cerebral plaques., *Acta Neurol. Scand. Suppl.* 15 (1965) 1–161. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5213727>.
- [120] A. Çubuk, R. Çubuk, E. Koçer, A. Koçer, E. Gözke, Lökarioza Bağlı Dengesizlik, Üriner ya da Bilişsel Fonksiyon Bozukluğu Riski, *Türk Nöroloji Derg.* 14 (2008) 323–327.
- [121] C.R.G. Guttmann, R. Benson, S.K. Warfield, X. Wei, M.C. Anderson, C.B. Hall, K. Abu-Hasaballah, J.P. Mugler, L. Wolfson, White matter abnormalities in mobility-impaired older persons, *Neurology.* 54 (2000) 1277–1283. <https://doi.org/10.1212/WNL.54.6.1277>.
- [122] S. Debette, H.S. Markus, The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis., *BMJ.* 341 (2010) c3666. <https://doi.org/10.1136/bmj.c3666>.
- [123] H. Hénon, P. Vroylandt, I. Durieu, F. Pasquier, D. Leys, Leukoaraiosis More

- Than Dementia Is a Predictor of Stroke Recurrence, *Stroke*. 34 (2003) 2935–2940. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000103747.58719.59>.
- [124] S. Miyao, A. Takano, J. Teramoto, A. Takahashi, Leukoaraiosis in relation to prognosis for patients with lacunar infarction., *Stroke*. 23 (1992) 1434–1438. <https://doi.org/10.1161/01.STR.23.10.1434>.
- [125] Ö. Coşkun, E.L. İnan, Lököaraiosis, *Düşünen Adam Psikiyatr. ve Nörolojik Bilim. Derg.* 15 (2002) 125–127.
- [126] F. Mounier-Vehier, D. Leys, P. Rondepierre, O. Godefroy, J.P. Pruvo, Silent infarcts in patients with ischemic stroke are related to age and size of the left atrium., *Stroke*. 24 (1993) 1347–1351. <https://doi.org/10.1161/01.STR.24.9.1347>.
- [127] H. Bokura, S. Yamaguchi, K. Iijima, A. Nagai, H. Oguro, Metabolic Syndrome Is Associated With Silent Ischemic Brain Lesions, *Stroke*. 39 (2008) 1607–1609. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.508630>.
- [128] I.L. Tan, R.A. van Schijndel, P.J.W. Pouwels, M.A. van Walderveen, J.R. Reichenbach, R.A. Manoliu, F. Barkhof, MR venography of multiple sclerosis., *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* 21 (2000) 1039–42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10871010>.
- [129] K.W. Kim, J.R. MacFall, M.E. Payne, Classification of White Matter Lesions on Magnetic Resonance Imaging in Elderly Persons, *Biol. Psychiatry*. 64 (2008) 273–280. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.03.024>.
- [130] C.H. Polman, S.C. Reingold, B. Banwell, M. Clanet, J.A. Cohen, M. Filippi, K. Fujihara, E. Havrdova, M. Hutchinson, L. Kappos, F.D. Lublin, X. Montalban, P. O'Connor, M. Sandberg-Wollheim, A.J. Thompson, E. Waubant, B. Weinshenker, J.S. Wolinsky, Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria, *Ann. Neurol.* 69 (2011) 292–302. <https://doi.org/10.1002/ana.22366>.
- [131] G. Sparacia, F. Agnello, A. Gambino, M. Sciortino, M. Midiri, Multiple sclerosis: High prevalence of the ‘central vein’ sign in white matter lesions on susceptibility-weighted images, *Neuroradiol. J.* 31 (2018) 356–361. <https://doi.org/10.1177/1971400918763577>.
- [132] T. Champion, R.J.P. Smith, D.R. Altmann, G.C. Brito, B.P. Turner, J. Evanson,

- I.C. George, P. Sati, D.S. Reich, M.E. Miquel, K. Schmierer, FLAIR* to visualize veins in white matter lesions: A new tool for the diagnosis of multiple sclerosis?, *Eur. Radiol.* 27 (2017) 4257–4263.
<https://doi.org/10.1007/s00330-017-4822-z>.
- [133] S.H. Al-Zandi, N.A.H. Fayadh, N.K.N. Al-Waely, Central vein sign detected by SWI at 3 T MRI as a discriminator between multiple sclerosis and leukoaraiosis, *Egypt. J. Radiol. Nucl. Med.* 49 (2018) 158–164.
<https://doi.org/10.1016/j.ejrn.2017.09.003>.
- [134] A.P.R. Samaraweera, M.A. Clarke, A. Whitehead, Y. Falah, I.D. Driver, R.A. Dineen, P.S. Morgan, N. Evangelou, The Central Vein Sign in Multiple Sclerosis Lesions Is Present Irrespective of the T2* Sequence at 3 T, *J. Neuroimaging.* 27 (2017) 114–121. <https://doi.org/10.1111/jon.12367>.
- [135] M.A. Clarke, D. Pareto, L. Pessini-Ferreira, G. Arrambide, M. Alberich, F. Crescenzo, S. Cappelle, M. Tintoré, J. Sastre-Garriga, C. Auger, X. Montalban, N. Evangelou, À. Rovira, Value of 3T Susceptibility-Weighted Imaging in the Diagnosis of Multiple Sclerosis., *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* 41 (2020) 1001–1008. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A6547>.
- [136] M.A. Clarke, A.P.R. Samaraweera, Y. Falah, A. Pitiot, C.M. Allen, R.A. Dineen, C.R. Tench, P.S. Morgan, N. Evangelou, Single Test to ARrive at Multiple Sclerosis (STAR-MS) diagnosis: A prospective pilot study assessing the accuracy of the central vein sign in predicting multiple sclerosis in cases of diagnostic uncertainty., *Mult. Scler.* 26 (2020) 433–441.
<https://doi.org/10.1177/1352458519882282>.
- [137] U. Lamot, J. Avsenik, S. Šega, K. Šurlan Popovič, Presence of central veins and susceptibility weighted imaging for evaluating lesions in multiple sclerosis and leukoaraiosis, *Mult. Scler. Relat. Disord.* 13 (2017) 67–72.
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.02.008>.
- [138] R. Cortese, L. Magnollay, C. Tur, K. Abdel-Aziz, A. Jacob, F. De Angelis, M.C. Yiannakas, F. Prados, S. Ourselin, T.A. Yousry, F. Barkhof, O. Ciccarelli, Value of the central vein sign at 3T to differentiate MS from seropositive NMOSD., *Neurology.* 90 (2018) e1183–e1190.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005256>.

- [139] P. Maggi, M. Absinta, M. Grammatico, L. Vuolo, G. Emmi, G. Carlucci, G. Spagni, A. Barilaro, A.M. Repice, L. Emmi, D. Prisco, V. Martinelli, R. Scotti, N. Sadeghi, G. Perrotta, P. Sati, B. Dachy, D.S. Reich, M. Filippi, L. Massacesi, Central vein sign differentiates Multiple Sclerosis from central nervous system inflammatory vasculopathies, *Ann. Neurol.* 83 (2018) 283–294. <https://doi.org/10.1002/ana.25146>.
- [140] T. Sinnecker, M.A. Clarke, D. Meier, C. Enzinger, M. Calabrese, N. De Stefano, A. Pitiot, A. Giorgio, M.M. Schoonheim, F. Paul, M.A. Pawlak, R. Schmidt, L. Kappos, X. Montalban, À. Rovira, N. Evangelou, J. Wuerfel, Evaluation of the Central Vein Sign as a Diagnostic Imaging Biomarker in Multiple Sclerosis, *JAMA Neurol.* 76 (2019) 1446–1456. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.2478>.
- [141] E.A.F. Darwish, Y.A. Ibrahim, D.A. Zamzam, Value of central vein sign in discriminating multiple sclerosis plaques from other white matter lesions, *Egypt. J. Radiol. Nucl. Med.* (2018). <https://doi.org/10.1016/j.ejrnm.2017.12.008>.
- [142] C.H. Suh, S.J. Kim, S.C. Jung, C.G. Choi, H.S. Kim, The “Central Vein Sign” on T2*-weighted Images as a Diagnostic Tool in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis using Individual Patient Data, *Sci. Rep.* 9 (2019) 18188. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54583-3>.
- [143] R.E. Gabr, A.S. Pednekar, A. Kamali, J.A. Lincoln, F.M. Nelson, J.S. Wolinsky, P.A. Narayana, Interleaved susceptibility-weighted and FLAIR MRI for imaging lesion-penetrating veins in multiple sclerosis, *Magn. Reson. Med.* (2018). <https://doi.org/10.1002/mrm.27091>.
- [144] M.I. Gaitan, M.P. de Alwis, P. Sati, G. Nair, D.S. Reich, Multiple sclerosis shrinks intralesional, and enlarges extralesional, brain parenchymal veins, *Neurology.* 80 (2013) 145–151. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827b916f>.
- [145] G. Grabner, A. Dal-Bianco, M. Schernthaner, K. Vass, H. Lassmann, S. Trattnig, Analysis of multiple sclerosis lesions using a fusion of 3.0 T FLAIR and 7.0 T SWI phase: FLAIR SWI, *J. Magn. Reson. Imaging.* (2011). <https://doi.org/10.1002/jmri.22452>.

- [146] J. Luo, D.A. Yablonskiy, C.F. Hildebolt, S. Lancia, A.H. Cross, Gradient echo magnetic resonance imaging correlates with clinical measures and allows visualization of veins within multiple sclerosis lesions, *Mult. Scler. J.* 20 (2014) 349–355. <https://doi.org/10.1177/1352458513495935>.
- [147] B. Öztoprak, İ. Öztoprak, Ö.K. Yıldız, The effect of venous anatomy on the morphology of multiple sclerosis lesions: a susceptibility-weighted imaging study, *Clin. Radiol.* 71 (2016) 418–426. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2016.02.005>.
- [148] Y. Ge, V.M. Zohrabian, E.O. Osa, J. Xu, H. Jaggi, J. Herbert, E.M. Haacke, R.I. Grossman, Diminished Visibility of Cerebral Venous Vasculature in Multiple Sclerosis by Susceptibility- Weighted Imaging at 3.0 Tesla, *J. Magn. Reson. Imaging.* (2009). <https://doi.org/10.1002/jmri.21758>.
- [149] R. Zivadinov, G.U. Poloni, K. Marr, C. V. Schirda, C.R. Magnano, E. Carl, N. Bergsland, D. Hojnacki, C. Kennedy, C.B. Beggs, M.G. Dwyer, B. Weinstock-Guttman, Decreased brain venous vasculature visibility on susceptibility-weighted imaging venography in patients with multiple sclerosis is related to chronic cerebrospinal venous insufficiency., *BMC Neurol.* 11 (2011) 128. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-11-128>.
- [150] C. Louapre, Conventional and advanced MRI in multiple sclerosis., *Rev. Neurol. (Paris)*. 174 (2018) 391–397. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2018.03.009>.
- [151] J.C.J. Bot, F. Barkhof, G.L. à Nijeholt, D. van Schaardenburg, A.E. Voskuyl, H.J. Ader, J.A.L. Pijnenburg, C.H. Polman, B.M.J. Uitdehaag, E.G.J. Vermeulen, J.A. Castelijns, Differentiation of Multiple Sclerosis from Other Inflammatory Disorders and Cerebrovascular Disease: Value of Spinal MR Imaging, *Radiology.* 223 (2002) 46–56. <https://doi.org/10.1148/radiol.2231010707>.
- [152] E.C. Tallantyre, M.J. Brookes, J.E. Dixon, P.S. Morgan, N. Evangelou, P.G. Morris, Demonstrating the perivascular distribution of MS lesions in vivo with 7-Tesla MRI., *Neurology.* 70 (2008) 2076–8. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000313377.49555.2e>.