



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

**AKTİF PLAĞI OLAN VE OLMAYAN MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA
DERİN GRİ CEVHERDE DEMİR BİRİKİMİNİN
SWI SEKANSI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. İsmet CAN
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**Sivas
2015**



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

**AKTİF PLAĞI OLAN VE OLMAYAN MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA
DERİN GRİ CEVHERDE DEMİR BİRİKİMİNİN
SWI SEKANSI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. İsmet CAN
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**Prof. Dr. İbrahim ÖZTOPRAK
DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

**Sivas
2015**



Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/ 1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir. Bu tez bu yönetmelik hükümlerine göre yazılmıştır.

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Radyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye: Prof. Dr. İbrahim ÖZTOPRAK

Üye: Prof. Dr. Hulusi EĞİLMEZ

Üye: Yrd. Doç. Dr. M. Fatih ERKOÇ

Bu tez, tarih ve Sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

..../..../2015

Prof. Dr. Okay BULUT

Tıp Fakültesi Dekanı

ÖNSÖZ

Bu tezi hazırlamamda desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. İbrahim ÖZTOPRAK'a ve emeği geçen bölümümdeki tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Hasta seçimi konusunda yardımları için Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Özlem Kayim YILDIZ'a teşekkür ederim.

İstatistiksel değerlendirme konusunda yardımları için Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Ziyet ÇINAR'a teşekkür ederim.

Eğitimim esnasında birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve kliniğimizin tüm personeline teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında yanımda olan, destek ve sevgilerini her zaman hissettiğim annem, babam ve kardeşlerime, TUS ve ihtisasın zorluklarını birlikte omuzladığım sevgili eşim Safiye'ye,

Biricik oğlum Mahir Furkan'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İsmet CAN

Sivas, 2015

ÖZET

Aktif Plağı Olan ve Olmayan Multipl Skleroz Hastalarında Derin Gri Cevherde Demir Birikiminin SWI Sekansı İle Değerlendirilmesi,

İsmet CAN, Radyoloji AD, Sivas, 2015

Multipl Skleroz; sıklıkla genç erişkinlerde görülen, santral sinir sisteminde multifokal plaklarla karakterize, kronik inflamatuvar, demiyelinizan, nörodejeneratif bir hastalıktır. Nörodejeneratif hastalıklarda ve yaşla beraber beyinde bazal gangliyonlarda demir miktarı artmaktadır. Bu çalışmada, MS hastalarında bazal gangliyonlardaki demir birikiminin susseptibilite ağırlıklı görüntüleme (SWI) ile değerlendirilerek, bu sekansın tanıya katkısının araştırılması amaçlandı.

Hastanemiz nöroloji polikliniğinde klinik olarak MS hastalığı tanısı almış 66 hasta ile yine nöroloji polikliniğine baş ağrısı nedeniyle başvurmuş benzer yaş grubundan, bilinen bir hastalığı olmayan 49 kontrol hastası çalışmaya alındı. Hastaların var olan manyetik rezonans görüntüleri retrospektif olarak incelendi. SWI sekansında hasta ve kontrol grubunun bazal ganglionlarından intensite ölçümleri yapıldı. Sonuçlar birbiri ile karşılaştırıldı.

Yapılan sinyal yoğunluğu ölçümlerinde; her bir anatomik bölge için MS grubunda kontrol grubuna göre daha düşük değerler elde edildi. MS grubunda görülen hipointensite; putamen ($p=0,026$), globus pallidus ($p=0,001$) ve kaudat nükleus başında ($p=0,023$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Elde edilen bulgular; MS hastalarında patolojik demir birikimini desteklemekte, SWI sekansının bu yöndeki tespit ve izlem için uygun olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Multipl skleroz, Demir, Susceptibility Ağırlıklı Görüntüleme

ABSTRACT

Estimation of Iron Accumulation by SWI Sequence in Multiple Sclerosis Patients With or Without Active Plaques, İsmet CAN,

Department of Radiology, Sivas, 2015

Multiple Sclerosis, more commonly observed in young adults, is a chronic inflammatory, demyelinating, neurodegenerative disease which is characterized by multifocal plaques in the Central Nervous System. Iron levels in the basal ganglia of the brain increase in patients with neurodegenerative diseases such as MS and through aging. In this study, the contribution of Susceptibility Weighted Imaging (SWI) during the diagnosis is investigated by using this sequence in the evaluation of iron levels in the basal ganglia in MS patients.

In our Neurology Outpatient Clinic, 66 patients clinically diagnosed as having MS disease were included in the study, and also 49 control group patients of similar age group who applied to the hospital for headache complaints and had no other known diseases were included in the study.

Available magnetic resonance images of the patients were retrospectively analyzed and compared with those of the control group. Intensity measurements were done in the basal ganglia in the SWI sequence.

In the performed signal intensity measurements, for each anatomic region, the MS group had lower levels than the control group had. It was seen that this difference reached statistically significant levels for the putamen ($p=0,026$), globus pallidus ($p=0.001$) and head of caudate nucleus ($p=0,023$).

The findings obtained in the study confirm the pathologic iron accumulation in MS patients, and lead to the assumption that SWI sequence is convenient for detection monitoring in this aspect.

Key words: Multiple Sclerosis, Iron, Susceptibility Weighted Imaging

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iv
ÖZET	v
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	vi
ŞEKİLLER	ix
TABLolar	x
SİMGE VE KISALTMALAR	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. MS.....	2
2.1.1. Patoloji.....	3
2.1.2. Beyin Demir Metabolizması ve Demir Birikimi.....	4
2.1.3. Klinik.....	5
2.1.4. MS Tanısı.....	7
2.1.5. Konvansiyonel MRG Bulguları.....	10
2.2. SWI.....	11
2.2.1. Manyetik Duyarlılık.....	12
2.2.2. SWI Fiziği ve Teknik Yaklaşım.....	13
2.2.3. SWI Görüntülemenin Klinik Kullanımları.....	13
2.3. Derin Gri Cevher Anatomisi.....	14
2.3.1. Red Nükleus.....	14
2.3.2. Substantia Nigra.....	14
2.3.3. Talamus.....	14
2.3.4. Globus Pallidus.....	15

2.3.5. Putamen.....	15
2.3.6. Kaudat Nükleus.....	15
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
3.1. Hasta Seçimi.....	16
3.2. MR Protokolü	16
3.3. Görüntü Değerlendirmesi ve Analizi.....	17
3.4. İstatistiksel Analiz.....	19
4. BULGULAR.....	20
4.1. Demografik Bulgular.....	20
4.2. SWI Bulguları.....	20
5. TARTIŞMA.....	25
6. SONUÇ.....	28
7. KAYNAKLAR.....	29
8. ÖZGEÇMİŞ.....	34

ŞEKİLLER

Şekil 1. Manyetik duyarlılık.....	12
Şekil 2.1. Aksiyel SWI görüntüsünde talamus'tan (1) ROİ ölçümü için yapılan çizim.....	18
Şekil 2.2. Aksiyel SWI görüntüsünde putamen (1), globus pallidus (2), kaudat nükleus'tan (3) ROİ ölçümü için yapılan çizim.....	18
Şekil 2.3. Aksiyel SWI görüntüsünde substantian nigra (1) ve red nükleus'tan (2) ROİ ölçümü için yapılan çizim.....	19
Şekil 3. MS ve kontrol gruplarında derin gri cevher sinyal yoğunluğunun karşılaştırılması.....	24

TABLULAR

Tablo 1.1. 2010 Modifiye McDonald kriterleri.....	8
Tablo 1.2. Uzaysal yayılımında McDonald kriterleri.....	9
Tablo 1.3. Zamansal yayılımında McDonald kriterleri.....	9
Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı.....	20
Tablo 3.1 Hasta grubunun derin gri cevher sinyal yoğunluğu değerleri.....	21
Tablo 3.2. Kontrol grubunun derin gri cevher sinyal yoğunluğu değerleri.....	23
Tablo 3.3. MS ve kontrol grubu derin gri cevher sinyal yoğunluğu değerleri...	24
Tablo 3.4. Aktif plağı olan ve olmayan MS grubu derin gri cevher sinyal yoğunluğu değerleri.....	24

SİMGELER VE KISALTMALAR

CP	: Seruloplazmin
FA	: Flip Angle
Fe	: Demir
FLAIR	: Fluid-Attenuated Inversion Recovery
FOV	: Field of View
GRE	: Gradient eko
GP	: Globus Pallidus
KN	: Kaudat Nükleus
NSA	: Number of Average
mIP	: Minimum Intensite Projeksiyon
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS	: Multiple Skleroz
PD	: Proton Dansite
PT	: Putamen
RN	: Red Nükleus
ROI	: Region of Interest
RRMS	: Relapsing-Remitting Multiple Skleroz
SD	: Standart Deviation
SE	: Spin eko
SN	: Substantia Nigra
SPSS	: Statistical Package for the Social Science
SSS	: Santral Sinir Sistemi
SWI	: Susceptibility Weighted Imaging
TE	: Time to eko
Tf	: Transferrin
TNF	: Tümör Nekrozis Factor
TR	: Time to Repeat

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multiple skleroz (MS), santral sinir sisteminin en sık inflamatuvar demyelinizan hastalığıdır. MS temel olarak myelin kılıfları ve aksonları etkileyerek öncelikle enflamasyona sonrasında demyelinizasyona sebep olmaktadır (1). Hastalık daha çok beyaz cevheri tutmakla birlikte gri cevher, optik sinir, serebellum ve spinal kord da tutulabilir (2).

MS patolojisinden ve klinik bozukluklardan temel olarak multifokal demyelinizan plaklar sorumludur. MS plakları oluşum zamanlarına göre akut veya kronik plaklar şeklinde sınıflandırılır. Akut plak patolojisinde ödem ve enflamasyon izlenmekte olup buna bağlı gelişen kan beyin bariyerindeki harabiyet sonucunda paramanyetik kontrast madde verilmesi sonucunda akut plaklarda kontrast tutulumu izlenir. Kronik plaklarda ise myelin hasarı daha belirgin olup aksonal yoğunluk azalmıştır (2).

Demir (Fe), normal beyin fonksiyonları için gerekli olmakla birlikte anormal demir birikimi MS ve diğer bazı nörolojik hastalıklarda izlenmektedir. Son yıllarda MS hastalarında derin gri cevherde Fe birikimi ile ilgili çeşitli görüşler mevcuttur. Bu konuda yapılan çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır (3).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), MS tanısında, hastalık aktivasyonunu ve progresyonunda en önemli görüntüleme yöntemidir. Ancak hastalığın morfolojik özelliklerini göstermede konvansiyonel MRG sınırlı role sahiptir. Bu MRG lezyon yükü ile hastalığın yaygınlığı arasındaki uyumsuzluğun en önemli nedeni olduğu düşünülmektedir (1).

SWI sekansı, beyinde demir birikimini gösteren manyetik duyarlılık etkisinin magnitud ve filtre faz bilgilerinin kullanıldığı bir 3D gradient eko sekansıdır (4).

Bu çalışmada, MS tanısı alan hastalarda SWI sekansı kullanılarak derin gri cevherdeki demir birikimi değerlendirildi, aktif plağı olan hastalar ile aktif plağı olmayan hastalar karşılaştırılarak elde edilen verilerin radyolojik prognoza katkısı araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MS

MS ilk olarak 1868 yılında Fransız nörolog ve anatomist Jean Martin Charcot tarafından tarif edilmiştir. Yaptığı post-mortem çalışmalarla santral sinir sistemindeki (SSS) plakları göstermiştir. Hastalığın ilk tanımlanmasıyla birlikte ilerleyen yıllarda MS giderek artan oranda araştırılmıştır.

MS SSS'nin kronik demyelinizan hastalığı olup sıklıkla genç ve orta yaşları tutmaktadır. Dünyada yaklaşık iki buçuk milyon kişi MS olduğu düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda hastalığın kesin etyolojisi bilinmemekle birlikte genetik yatkınlık ile çevresel ve immünolojik faktörlerin rol aldığı ortaya konulmuştur (2). Bunun dışında MS ile ilişkili olabilecek birçok risk faktörü belirtilmiştir. Sigara ve alkol kullanımı, yüksek kolesterol, ultraviyole ışığa maruziyet, oral kontraseptif ilaç kullanımı ve enfeksiyonlar risk faktörleri arasında gösterilmiştir (5).

MS sıklıkla genç erişkin hastalarda görülmekte olup kadınları erkeklere göre daha sık etkilemektedir. MS ortalama 25-30 yaşlarda ortaya çıkmakta olup %10 oranında çocuk ve 50 yaş üstü hastalarda izlenir (6).

MS hastalarının yaklaşık %10'unun MS tanısı ile takip edilen bir akrabası bulunmaktadır. Monozigotik ikizlerden birinde MS var ise diğerinde olma olasılığı %25, dizigotik ikizlerde ise bu oran %5 olarak bulunmuştur (6).

Ancak tanımlanan bu risk faktörlerine rağmen MS hastalığının kesin etyopatogenezi tam olarak ortaya konulamamıştır. En çok kabul edilen teorinin, genetik olarak yatkın çocukların gelişim çağından itibaren enfeksiyon, aşılama veya göç gibi çevresel faktörlerle karşılaşması sonucunda myelin proteinlerine karşı gelişen otoimmünite olduğu kabul edilmektedir.

2.1.1. Patoloji

MS lezyonlarının temel patolojisinde sırasıyla; enflamasyon, demyelinizasyon, remyelinizasyon, reaktif gliozis ve aksonal hasar yatmaktadır. Enflamasyona neden olan ilk basamak sitokinler ve süperantijenlerin uyarılması sonucu aktive olan T hücrelerdir. Sonuçta aktive olan T hücreler kan beyin bariyerini geçerek SSS de immünolojik olayları başlatır (7).

Myelin kılıftaki hasarın (demyelinizasyon sürecinin başlaması) immünolojik ateşlenmeye bağlı ortaya çıkan makrofaj aktivasyonu, tümör nekrozis faktör (TNF) ve sitotoksik lenfositlere bağlı olduğu ortaya çıkarılmıştır. Demyelinizasyon sürecini akut dönemde remyelinizasyon kronik dönemde ise aksonal kayıp ve kronik plak oluşumu izlemektedir (8).

MS'un temel patolojik süreci sonrasında gelişen demyelinize plaklar heterojen dağılım göstermekte olup sıklıkla periventriküler yerleşimi tercih ederler. Plaklar akut ve kronik olarak sınıflandırılır. Akut plaklardaki patoloji demyelinizasyondan ziyade ödem olup aksonlar sıklıkla korunmuştur. Akut dönemde plaklarda makrofaj aktivasyonu belirgin olup myelin debris ürünleri içerirler. Kronik plaklarda aktif myelin yıkımına ait belirtiler izlenmezken belirgin fibriler gliozis dikkati çeker. Plaklara komşu beyaz cevherde değişen miktarda enflamasyon bulgusu izlenebilir (8).

Myelin kaybı belirli eşiği geçtiği zaman sinir iletim impulslarında duraksamalar ve kesilmeler ortaya çıkmaktadır. Hastalığın aktif periyodunda klinik belirtilerden ana sorumlu olay bu demyelinizasyonun neden olduğu sinir iletim bloğudur. MS kliniğinde en sık rastlanan tipi olan relapsing-remitting tip de izlenen remisyon akut dönemdeki enflamasyonun azalıp remyelinizasyonun başlamasıyla açıklanabilir. Ancak hastalığın kronik döneminde demyelinizasyon belirgin hale geldikçe nörolojik bulgular kalıcı hale gelmektedir (8).

2.1.2. Beyin Demir Metabolizması ve Demir Birikimi

Demir oksijen transportu, nörotransmitter sentezi, elektron transferi, mitokondrial enerji üretimi, ve myelinizasyon gibi çeşitli nöronal metabolizma ile fizyolojik olaylarda anahtar rol oynamaktadır. Fe beyin dokusunda metabolik aktiviteler için acil ihtiyaç olmadığı durumlarda, fazladan demir atomu bulunduran ferritin formunda depolanır. Yaşla birlikte demir, bazal ganglionlar başta olmak üzere beyinin bazı bölgelerinde birikir. Yapılan çalışmalarda Hallervorden-Spatz, Parkinson ve Alzheimer gibi pek çok nörodejeneratif hastalıklarda beyinde yüksek demir oranı gözlemlenmiştir. Bu tür hastalıklarda, demir birikimi sonucu gelişen oksidatif stres ve antioksidan defans mekanizmalarında gelişen bir aksaklık sonucu nöronal hücre ölümü olduğuna inanılmaktadır (9).

Fe kanda transferrin (Tf) isminde bir glikoprotein ile taşınır. Demirin beyin dokusuna geçişinde en büyük engel kan-beyin bariyeridir. Kan-beyin bariyerinden hangi mekanizma ile geçtiği net olarak açıklanamamıştır. Son yapılan çalışmalar kapiller endotelyumda membranında bulunan transferrin-transferrin reseptör yolağı ile olabileceğini göstermektedir. Fe^{2+} formundaki demir Tf'e bağlanır, Tf-Fe kompleksi Tf reseptörü moderatörlüğünde endositoz ile kan-beyin bariyerini aşarak interstisyel aralığa geçmektedir. Başka bir çalışmada ise astrositlerin kapiller endotelden ayaksı çıkıntıları ile Fe^{2+} alabildiği öne sürülmüştür (10).

Seruloplazmin (CP) karaciğerde üretilen ve plazmada bulunan ferroksidaz proteindir. Fe^{2+} 'den Fe^{3+} dönüşümünde görev alır. Son yapılan çalışmalarda CP SSS'de de üretildiği ve Fe metabolizmasında görev aldığı düşünülmektedir (10).

Beyinde demir birikimi nedenleri henüz netliğini kazanmamış olsa da, Fe metabolizmasında görevli proteinlerin sentezinde, genetik veya çevresel faktörlere bağlı aksaklık sonucu beyin demir metabolizmasında dengesizlik ve demir birikimi olmaktadır (10).

Son yıllarda MS hastalarında da derin gri cevherde Fe birikimi ile ilgili görüşler ileri sürülmüş ve bu konuda yapılan çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır.

2.1.3. Klinik

MS kliniğinde en önemli özellikler; atak ve remisyonlarla seyretmesi ve SSS de birden fazla lezyona ait belirti ve bulguların ortaya çıkmasıdır. Atak sırasında izlenen bulgular remisyon döneminde tamamen veya büyük oranda düzelmektedir. MS da klinik spektrum her hastada farklı şekilde izlenmekte olup hastalığın başlangıç zamanına, klinik tipine ve kalan sekele göre değişebilir. Geleneksel olarak MS klinik bir tanı olup en az 2 farklı zamanda en az 2 ayrı lezyona ait bulgunun gösterilmesi önemlidir (1).

Motor bulgular piramidal tutulumla ilgili olarak gelişir ve monoparaziden kuadriplejiye kadar değişebilen spektrumda izlenebilir. Derin tendon refleksleri hiperaktif olup ve Babinski bulgusu aktif dönemde pozitif olabilir (1).

Duyusal bulgular parestezi veya hiperestezi şeklinde olabilir. Boynun pasif fleksiyonu ile periferde doğru hissedilen elektrik çarpma hissine Lhermitte belirtisi denilmekte olup MS için tanı koydurucu değildir ancak MS'ü kuvvetli düşündürmektedir (1).

Serebellar ve beyin sapı tutulumuna bağlı olarak disarti, ataksi, vertigo izlenir. Charcot triadı; ataksi, nistagmus ve tremor olup serebellar tutulumun önemli bir göstergesidir (11).

Kraniyal sinir tutulumları da sık rastlanan klinik bulgulardandır. İşitme kaybı, fasiyal paralizi, yutma güçlüğü ve trigeminal nevralji siktir. İşitme kaybı sıklıkla tek taraflı olur. Genç hastada geçici fasiyal paralizi veya trigeminal nevralji MS'ü düşündürmelidir (11).

Oküler bulgular, tüm MS hastalarında yaklaşık %25 oranında izlenir. Sıklıkla optik veya retrobulbar nörit şeklinde kliniğe yansır (11).

MS'da spinal tutulum sıklıkla transvers myelit şeklindedir. Klinikte paraparezi, seviye veren duyu kusurları veya sfinkter bozuklukları şeklinde izlenir. Bulgular sıklıkla asimetric ve inkomplettir (11).

Sfinkter ve cinsel işlev bozuklukları kliniğe idrar yapmakta zorluk, idrar yapamama, kabızlık ve empotans şeklinde yansır (11).

Kognitif bozukluklar hastaların büyük kısmında izlenir ve dikkat toplamada eksiklik, öğrenmede zorluk ve hafıza sorunları bulgular arasındadır (11).

MS hastaları klinik olarak homojen bir dağılım göstermese de 4 farklı spektrum tanımlanmıştır (11).

1.Relapsing- Remitting MS (RRMS): Hastalığın en sık gözükten ve klasik formudur. 20 yaşlarda kadınlarda daha sık izlenir ve tamamen veya büyük oranda düzelen ataklar şeklinde başlar. Ataklar arası klinik durum sıklıkla normaldir (11).

2.Primer progresif MS: Yaklaşık %10-15 oranında izlenmektedir Hastalık başlangıcından itibaren hızla seyreder. Kadın ve erkeklerde eşit oranda izlenir ve parapleji ön plandadır (11,12).

3.Sekonder progresif MS: Başlanıç relapsing-remitting MS gibi olup zamanla iyileşmeler ortadan kalkar ve klinik progresyon devam eder. Kadınlarda daha sık olup relapsing –remitting hastaların büyük kısmı ilerleyen yıllarda sekonder progresif seyir göstermektedir (11,12).

4.Progresif relapsing MS: Başlangıcında yavaş nörolojik bulgular varken sonradan ataklar eklenir ve ataklar arası progresyon izlenir. Yaşlı ve erkeklerde daha siktir (11,12).

MS genel olarak yukarıda tanımlanan 4 klinik seyir gösterse de varyant hastalıklar da tanımlanmaktadır (13).

1.Benign MS: İlk atak sonrasında tamamen sessiz klinikle seyreder.

2.Spinal MS: Sadece spinal bulgular izlenir.

3.Marburg varyant: Malign MS varyantı olup ağır klinik tabloyla başlayıp kısa zamanda ilerler.

4.Schilder hastalığı: Daha çok çocuk hastaları etkileyip enfeksiyon sonrasında klinik tablo gelişir.

5.Balo hastalığı: Çok nadir MS varyantı olup cinsiyet farkı gözetmez ve Filipinlerde sık olarak izlenir. Klasik olarak patolojisinde demyelinize ve parsiyel remyelinize aksonların sıralanması şeklinde izlenir (13).

2.1.4. MS Tanısı

MS için tanı kriteri klinik ve paraklinik laboratuvar değerlendirmelerini içerir ve diğer olası lezyonların dışlanması gerekir. Tanı tek başına klinik bulgularla konulabilmekle birlikte beyin MRG tetkiki destekleyici olarak ve hatta bazı klinik kriterler yerine kullanılabilir. Tanı için McDonald kriterleri kullanılmaktadır. Kriterler 2010 yılında yeniden revize edildi (Tablo 1-1).(14)

Atak: Hastanın anlattığı veya SSS’de akut inflamatuvar demiyelizan durumlarda gözlenen tipik nörolojik bozukluktur.

Atak Kriterleri:

1. Şimdi veya geçmişte geçirilmiş olmalı
2. En az 24 saat sürmeli
3. Ateş ve enfeksiyon izlenmemeli
4. Psödoatak ve tek paroksizmal semptom (24 saatten daha uzun süreli multiple paroksizmal epizodlar tanı için uygundur) dışlanmalı

Birinci ve ikinci atak arası süre 30 gündür. BOS’ta oligoklonal bandların olması veya IgG indeksini yüksek olması MS için anlamlıdır (14).

MS tanısında ana prensip farklı alanları etkileyen inflamasyon ile uyumlu multiple lezyon varlığı ve aylar ve yıllar içerisinde yeni lezyonların gelişmesidir. Bunun için McDonald kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 1-2, Tablo 1-3).

Tablo 1.1. 2010 Modifiye McDonald kriterleri (15)

Klinik Prezantasyon	Tanı için Ek Veriler
2 veya daha çok atak; 2 veya daha fazla klinik olarak objektif lezyon veya 1 klinik olarak objektif lezyon ile hikayesinde daha önce atak varlığı	Yok
2 veya daha fazla atak; 1 klinik olarak objektif lezyon varlığı	Lezyonun uzaysal yayılımı (dissemination in space); Santral sinir sisteminde MS tutulumunun tipik görüldüğü 4 alandan (periventriküler, jukstakortikal, infratentoryal, spinal kord) 2'sinde 1 veya daha fazla T2 lezyon; veya farklı SSS alanının tutulduğunu gösteren klinik atağın olması
1 atak; 2 veya daha fazla klinik olarak objektif lezyon varlığı	Zamanda yayılımı (dissemination in time); herhangi bir zamanda asemptomatik kontrast tutulumu gösteren ve göstermeyen lezyonların eş zamanlı varlığı; veya takip MRG'de yeni T2 lezyon ve/veya kontrast tutan lezyon(lar); veya 2. klinik atak
1 atak; 1 klinik olarak objektif lezyon varlığı (klinik izole sendrom)	Uzaysal ve zamanda yayılımı; uzaysal yayılımı; SSS'de MS tutulumunun tipik görüldüğü 4 alandan (periventriküler, jukstakortikal, infratentoryal, spinal kord) 2'sinde 1 veya daha fazla T2 lezyon; zamanda yayılım; herhangi bir zamanda asemptomatik kontrast tutulumu gösteren ve göstermeyen lezyonların eş zamanlı varlığı; veya takip MRG'de yeni T2 lezyon ve/veya kontrast tutan lezyon(lar); veya 2. klinik atak
MS'i düşündürür sinsi nörolojik progresyon	Hastalığın 1 yıldır progresyonu (retrospektif veya prospektif olarak tespit edilmiş) ve ek olarak aşağıdaki 3 kriterden 2'sinin görülmesi <ol style="list-style-type: none"> 1. Uzaysal yayılımında MS-karakteristik alanlarda (periventriküler, jukstakortikal veya infratentoryal) 1 veya daha fazla sayıda T2 lezyonu 2. Uzaysal yayılımda 2 veya daha fazla sayıda kordda T2 lezyonu 3. Pozitif BOS (izoelektrik incelemede olıklonal band ve/veya artmış IgG indeksi)

Tablo 1.2. Uzaysal yayılımında McDonald MRG Kriterleri (15)

MS için aşağıdaki karakteristik 4 SSS bölgesinin en az 2'sinde ≥ 1 T2 lezyonu olmalıdır.

1. Periventriküler
2. Jukstakortikal
3. İnfratentoryal
4. Spinal Kord

Tablo 1.3. Zamanda Yayılımında McDonald MRG Kriterleri (15)

Takip MRG'de ilk MRG'ye göre zamandan bağımsız olarak yeni T2 lezyon ve/veya kontrast tutan lezyon(lar) izlenmesi veya

Herhangi bir zamanda eş zamanlı olarak asemptomatik kontrast tutan ve tutmayan lezyonların izlenmesidir.

2.1.5. Konvansiyonel MRG Bulguları

MRG, MS tanısında ve hastaların takibinde en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Klinik olarak kesin MS tanısı konulan hastaların büyük kısmında anormal MR bulguları izlenmektedir. MRG bulgularının olmaması MS tanısını ekarte ettirmemesine rağmen klasik MR bulgularının olması MS tanısını yaklaşık %90-95 desteklemektedir (16).

MS plakları daha çok periventriküler beyaz cevherde yerleşme eğiliminde olup yuvarlak veya oval şekilde izlenmektedir. Bunun dışında en sık yerleşim yerleri; korpus kallosum, sentrum semiovale, posteriyor fossa ve temporal lop beyaz cevheridir (17).

Erken evre MS hastalarında ventrikül sistemine dik ince lineer uzanımı tercih ederler (Dawson's fingers). U fiberlerin tutulumunu gösteren jukstakortikal yerleşimli plaklar MS için önemli bir MRG bulgusudur (17).

MS hastalığında beyaz cevherde izlenen plakların çoğunluğu T1 ağırlıklı görüntülerde izointens veya hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde ise hiperintens olarak izlenir. Akut ve subakut plaklar T1 ağırlıklı görüntülerde beyaz cevhere göre izointens olarak izlenirken kronik plaklar hipointens (kara delik) olarak izlenir. T1 ağırlıklı görüntülerde izlenen hipointens lezyonların devam etmesi ciddi aksonal kaybı göstermekte olup kötü prognozun belirtisidir (18). T1 de izlenen plaklardaki hipointensitenin ile histopatolojik olarak lezyonda ki aksonal hasarın derecesinin korele olduğu postmortem çalışmalarda ortaya konulmuştur (19).

T2 ağırlıklı görüntülerde izlenen periventriküler ve subkortikal hiperintens lezyonlarla BOS hiperintensitesini ayırmak zor olduğundan BOS sinyalinin baskılayan sekanslarla lezyonun görülebilirliğini artırabiliriz. Bunun için Fluid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) sekansı kullanılmaktadır (20).

Akut MS plağındaki temel patoloji ise kan-beyin bariyerinde ki bozulma sonucunda gelişen perivenüler enflamasyondur. Paramanyetik kontrast madde verilmesi ile kan beyin bariyeri bozulmuş akut plaklarda kontrastlanma izlenir (20). Genelde kontrastlanma homojen şekilde olup takip görüntüleme ile progresyon gösterip ring tarzında da kontrastlanabilirler. Kontrast tutulumu yaklaşık 2-8 hafta boyunca devam edip sonrasında azalmaktadır.

Lezyondaki kontrastlanmayı daha iyi gösterebilmek için 2-3 doz kontrast madde uygulanabilir veya kontrast madde sonrası daha geç görüntüler (30 dakika sonra) alınabilir. Kontrastlanan lezyonların hepsi akut klinik tabloyu göstermeyebilir ve klinik durum sessiz olabilir. Bu nedenle klinik olarak atağın saptanmasından daha önemli bir bulgudur (3).

MS hastalığının spinal kord tutulumu da MRG ile tespit edilebilir. Lezyonlar en sık servikal bölgeyi tutmakla birlikte nadiren torakal veya lomber bölgede de izlenebilir. Lezyonlar genelde periferik yerleşimli olup 2 vertebral segmentten daha kısa segmenti tutmaktadır. Özellikle proton dansite (PD) görüntüler spinal kord plaklarını tespit etmede duyarlıdır. Akut plakları tespit etmek için kontrast öncesi ve sonrası T1 ağırlıklı görüntüler alınmalıdır (21).

Oküler tutulum için ince kesit yağ baskılı kesitler alınması özellikle optik sinir tutulumunu gösterebilir. Yağ baskılı kontrastlı T1 ağırlıklı görüntüler ile akut optik nörit tutulumu gösterilebilir (3,21).

MS plakları nadiren de olsa gri cevherde de izlenebilir. Bu plakların tespitinde FLAIR sekansının başarısı diğer sekanslara göre daha yüksektir (3,21).

2.2. Susseptibilite Ağırlıklı Görüntüleme (SWI)

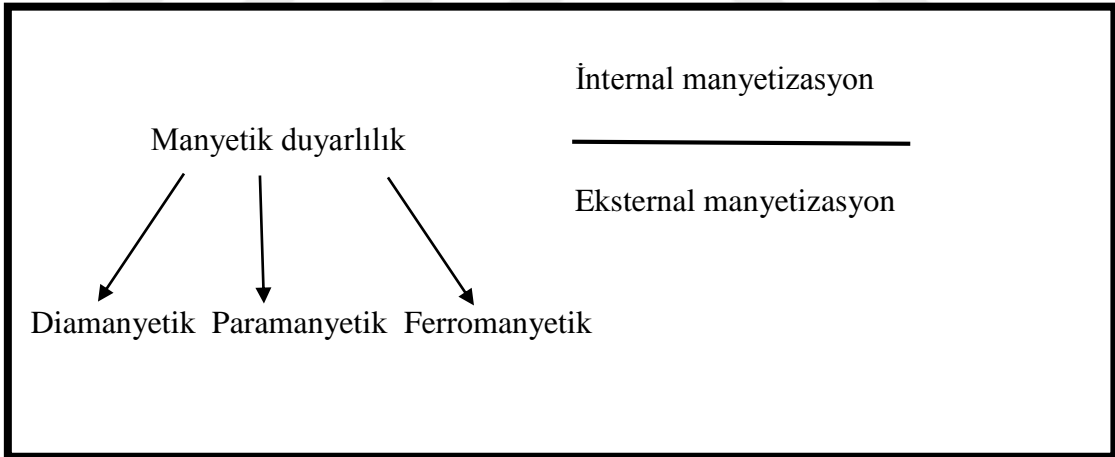
SWI, MR görüntülemeye kontrast arttırmanın yeni yöntemidir (22-25). Bu güne kadar büyük damar akım tayininde veya inversion recovery sekanslarında çoğu tanınal MR görüntüleme yalnızca magnitud bilgileri değerlendirilirken, faz bilgileri ihmal edilirdi. Ancak faz imajları dokular arası lokal susseptibilite değişiklikleri hakkında geniş bilgi vermektedir (26-29). Bu da lokal alanı değiştiren Fe içeriği ve diğer maddelerin ölçümünde yararlıdır (26). 1997'de istenmeyen faz artefaktlarının engellenmesi ve ilgili lokal faz alanının kalması sağlandı (22). Bu da susseptibilite görüntülemeye başka bakış açıları getirdi (26).

Susseptibilite bilgisi konvansiyonel SE, T1-, ve T2-ağırlıklı görüntüleme metodlarına ek bilgi sağlar. SWI deoksijenize kan, hemosiderin, ferritin, ve kalsiyum gibi çevre dokudan farklı susseptibiliteye sahip dokular hakkında bilgi verebilir.

2.2.1. Manyetik duyarlılık

Manyetik duyarlılık, bir dokuda oluşturulan internal manyetizasyonun eksternal manyetik alana oranıdır (30). Bir maddenin manyetik duyarlılığı negatif ise madde diamanyetik olarak adlandırılır ve bu maddenin varlığında manyetik alan zayıflar (örneğin kalsiyum fosfat). Maddenin manyetik duyarlılığı pozitifse paramanyetik olarak isimlendirilir ve bu maddenin varlığında manyetik alan güçlenir (örneğin deoksijenize kan, ferritin, hemosiderin gibi Fe bazlı madde veya dokular). Ferromanyetik maddeler kalıcı manyetizasyonla birlikte dış alan ve manyetizasyon arasında doğrusal olmayan bir ilişki gösterir ve dış alan önemli ölçüde güçlenir (31). Manyetik duyarlılık şekil 1’de özetlenmiştir.

Şekil 1. Manyetik duyarlılık



Manyetik duyarlılık GRE sekanslarda belirgindir. Manyetik duyarlılıktaki değişim manyetik alanın inhomojenitesini bozar. Bu bölgelerdeki protonlar farklı frekanslarda presasyon yapar ve çok hızlı defazing nedeniyle sinyal kaybolur. En sık görülen manyetik duyarlılık doku-hava yüzeyindedir (akciğerler, sinüsler) (30).

2.2.2. SWI fiziği ve teknik yaklaşım

SW görüntüleme, temeli GRE görüntülemeye dayanan, ancak ondan daha yüksek paramanyetik ve diamanyetik madde duyarlılığına sahip bir görüntüleme tekniğidir. Gradient-echo manyetik alandaki heterojeniteye bağlı olarak gelişen sinyal kaybına duyarlı bir T2* görüntüleme yöntemidir. SWI bu özelliği kullanarak paramanyetik ve diamanyetik duyarlılığı yüksek bir görüntüleme imkânı sunar (32).

Teknik olarak SWI'ya uygun parametrelerle radyofrekans uyarım uygulanması ile dokuya ait iki çeşit bilgi edilir: Magnitüd ve faz ileri görüntü işleme için, klasik olarak T1, T2, FLAIR gibi kesitlerde yalnız magnitüd bilgisi kullanılırken, faz bilgisi artefaklı yapısı nedeniyle daha yazılıma ulaşmadan elenir. Ancak SWI teknolojisinde ileri işleme yöntemleriyle özel faz maskesi kullanılarak görüntü temizlenir ve kritik bilgi görünür hale gelir.

Bu faz bilgisi tek başına da kritik bilgi içerse de, klinik açıdan daha anlamlı hale gelmesi için faz ve magnitüd görüntüler birleştirilerek yeni bir SWI magnitüd görüntü elde edilmiştir. Sonuç olarak üç çeşit görüntü üretilmiş olur: SWI filtrelenmiş faz görüntüsü, birleştirilmiş SWI magnitüd görüntüsü ve 8-10 SWI görüntüsünün minimum intensite projeksiyonundan oluşan mIP SWI görüntüsü (33).

Asıl görüntü birleştirilmiş faz ve magnitüd görüntüsü olsa da, tek başına faz görüntüsü de paramanyetik (demir içeren maddeler) ve diamanyetik (kalsiyum) madde ayırımında önem taşır. Çünkü bu maddeler faz görüntüsünde hipo- ya da hiperintens görünürken, SWI görüntüsünde hepsi hipointens görünür. Paramanyetik faz görüntüsünün sinyali (örnek: hemosiderin) sağ-elli sistemde hipointens, sol-elli sistemde hiperintensdir. Diamanyetik faz görüntüsünün sinyali (örnek: kalsiyum) sağ-elli sistemde hiperintens, sol-elli sistemde hipointensdir (34).

2.2.3. SWI görüntülemenin klinik kullanımları

SWI görüntüleme, kan ürünleri (hemosiderin, ferritin), deoksihemoglobin, kalsiyum ve demir gibi diamanyetik ve paramanyetik maddeleri saptamada son derece yüksek hassasiyete sahip bir tekniktir. Bu özelliği nedeniyle görece yeni bir teknik olmasına rağmen kısa sürede çeşitli klinik kullanım alanları doğmuştur.

SWI, travmatik beyin hasarı, intrakranial kanama, süperfisyal siderozis, serebral mikrokanamalar, gelişimsel venöz anomaliler, serebral venöz tromboz ve neoplazilerin ayırımında kullanılmaktadır (33). Çalışmamızda derin gri cevher alanlarında demir birikimine yönelik SWI yapılmıştır.

2.3. Derin Gri Cevher Anatomisi

2.3.1. Red Nükleus

Nükleus Ruber (RN) olarak da isimlendirilir. Motor koordinasyonda görev alan, mezensefalon tegmentum'unda bulunan bir yapıdır. Rengini içinde hemoglobin ve ferritin formunda bulunan demirden aldığına inanılmaktadır. Magnosellüler ve parvosellüler olmak üzere iki kısımdan oluşur. Substantia Nigra ile yakın komşuluktadır (35).

2.3.2. Substantia Nigra

Substantia Nigra (SN) mesencephalon'da yer alır. Nöronlardaki melanin pigmenti nedeni ile koyu renkli görünür. Temel bağlantıları basal ganglionlarla olduğundan ve lezyonlarında motor fonksiyon bozuklukları geliştiğinden basal ganglionlar içinde kabul edilirler (35).

2.3.3. Talamus

Talamus (TH), hem çeşitli duyuların serebral korteksteeki primer duyu merkezine iletilmesinde, hem de serebellum ve bazal gangliyonlardan gelen hareket ile ilgili bilgilerin serebral korteksin motor bölgelerine iletilmesinde rolü olan yumurta şeklinde, beyaz cevher içerisinde yerleşmiş gri cevher kitlesidir. Talamus 3. ventrikülün üst bölümünü her iki yandan sınırlar. Talamus'un lateral yüzü kapsula interna aracılığıyla nukleus lentiformisten ayrılmıştır. Talamus'un fonksiyonlarının sağlanmasında görevli anterior, dorsal, pulvinar, ventral, medial nükleus gibi çekirdekleri vardır (35).

2.3.4. Globus Pallidus

Globus Pallidus (GP), kapsula interna'nın anterior bacağı ile kaudat nükleus'tan, posterior bacağı ile talamus'tan ayrılmıştır. Dışta lateral medüller lamina ile putamen'den ayrılmıştır. Medial medüller lamina ile globus pallidus, medialis ve lateralis diye ikiye ayrılır (35).

2.3.5. Putamen

Putamen (PT), beyin kesitlerinde “kama” ya da “lens”e benzer. Önde kapsula interna ile kaudat nükleustan'tan ayrılmıştır. Ancak kapsula interna içinden geçen gri cevher sütunları bu iki çekirdeği birbirine bağlar. İnsula denen korteks bölümünden içten dışa doğru kapsula eksterna, klaustrum ve kapsula ekstrema ile ayrılmıştır (35).

2.3.6. Kaudat Nükleus

Kaudat nükleus (KN), şekli virgüle benzeyen, talamusun dış tarafında yer alan yapıdır. Kaput, korpus ve kauda olmak üzere 3 bölümü vardır. Bazal çekirdeklerin en büyüğüdür. Kaudat nükleus'un tüm bölümleri lateral ventriküller ile yakın komşuluktadır (35).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi

Bu çalışmada Ağustos 2012-Ocak 2015 tarihleri arasında C.Ü.T.F. Nöroloji Anabilim dalında kesin MS tanısı almış 66 hastanın Radyoloji Anabilim dalında PACS ünitesinde kranial MRG incelemeleri retrospektif olarak değerlendirildi. MS hastalarının tanısında modifiye McDonald kriterleri kullanıldı. Kontrol grubu olarak yine C.Ü.T.F. Nöroloji Anabilim dalına baş ağrısı yakınması ile başvuran 49 hasta dahil edildi. Kontrol grubu oluşturulurken normal nörolojik muayene ve normal kranial MRG bulguları olması şartı arandı. Diyabet, hipertansiyon, hiperparatiroidi, kollajen doku hastalıkları vb. ek sistemik hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma için etik kurul onayı alındı.

Hastalara tetkik hakkında bilgi verildikten sonra yazılı ve sözlü onamları alındı. Çekim odasına girmeden önce hasta üstündeki metalik cisim ve aksesuarlardan arındırıldı. Ayrıca vücudunda MR çekimine engel teşkil edecek tıbbi cihaz ya da ekipman (internal fiksator, metalik kalp kapağı, kalp pili vb.) bulunduran hastalar çekime alınmadı.

Görüntüleri değerlendirilecek olan hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve görüntüleri ile dosya bilgilerini kullanmak için hastaların onamları alındı.

Tüm bireylerin verileri arşiv dosyalarından ve MR görüntüleri dijital kayıtlardan elde olunarak incelendi, kranial MRG SWI sekansı ile red nukleus, substansia nigra, talamus, globus pallidus, putamen ve kaudat nukleus yapılarında sinyal yoğunluğu ölçüldü.

3.2. MR protokolü

Çalışmaya alınan tüm bireyler için aynı çekim protokolü uygulandı. MRG morfometrik incelemesi; 1.5 Tesla MR cihazında (Magnetom Aera, Siemens, Almanya) 20 kanallı kafa koili ile rutin Beyin MR incelemesi yapıldı.

MR görüntülerde parametreler ;

T1 SE aksiyel görüntüler; Kesit kalınlığı: 5 mm, TE: 5.6, TR: 402, FOV: 220,

FA: 150, Matrix: 300x512, NSA: 3

T2 SE aksiyel görüntüler; Kesit kalınlığı: 5 mm, TE: 102, TR: 4350, FOV:220,

FA: 150, Matrix: 320x1024, NSA: 2

FLAIR aksiyel görüntüler ; Kesit kalınlığı: 5 mm, TE:92, TR: 9000, FOV: 230,

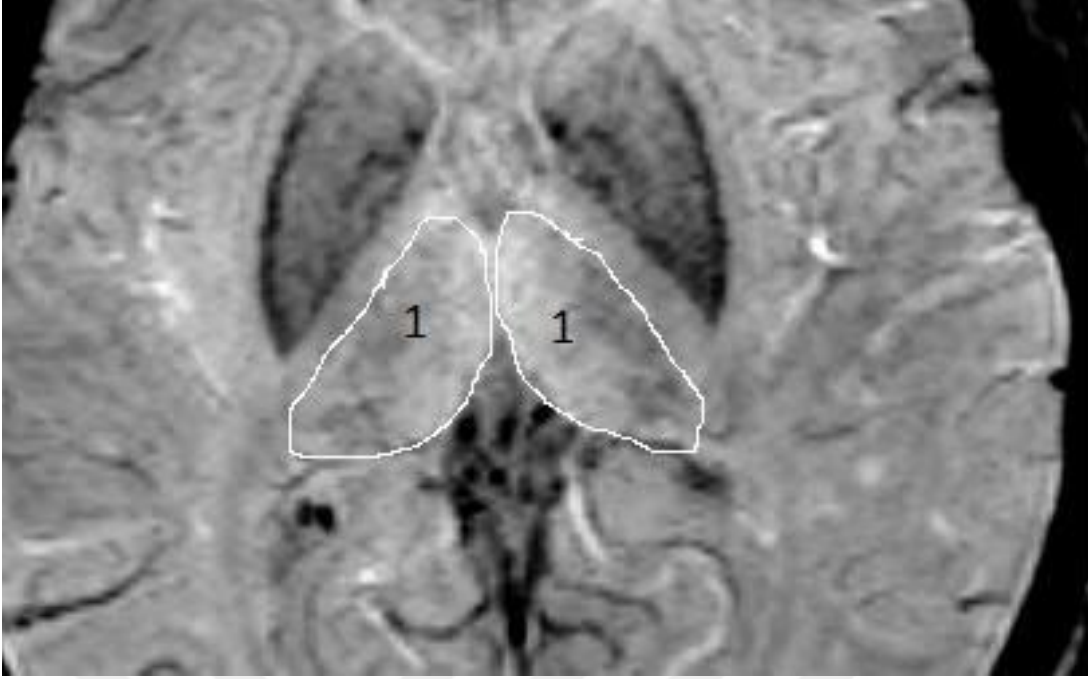
FA: 150, Matrix: 320x1024, NSA: 1

SWI: Kesit kalınlığı: 4 mm, TE: 40, TR: 49, FOV: 230, FA: 15, Matrix: 256x256,

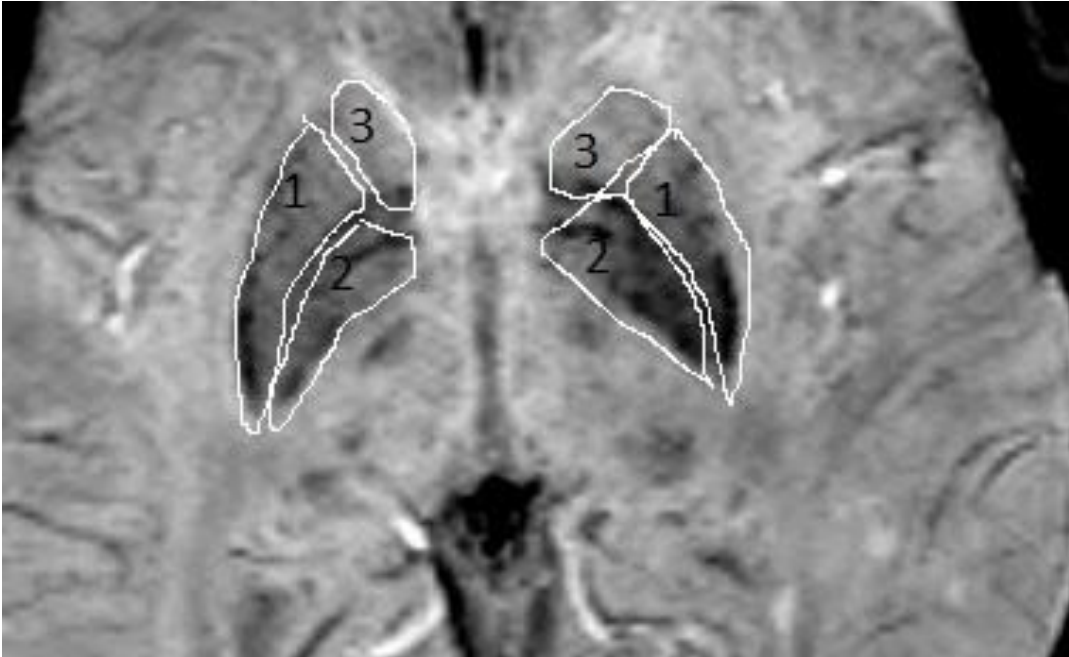
Filtre faz oranı: 64x64, multiplikasyon oranı: 4, sol-elli sistem

3.3. Görüntü değerlendirilmesi ve analizi

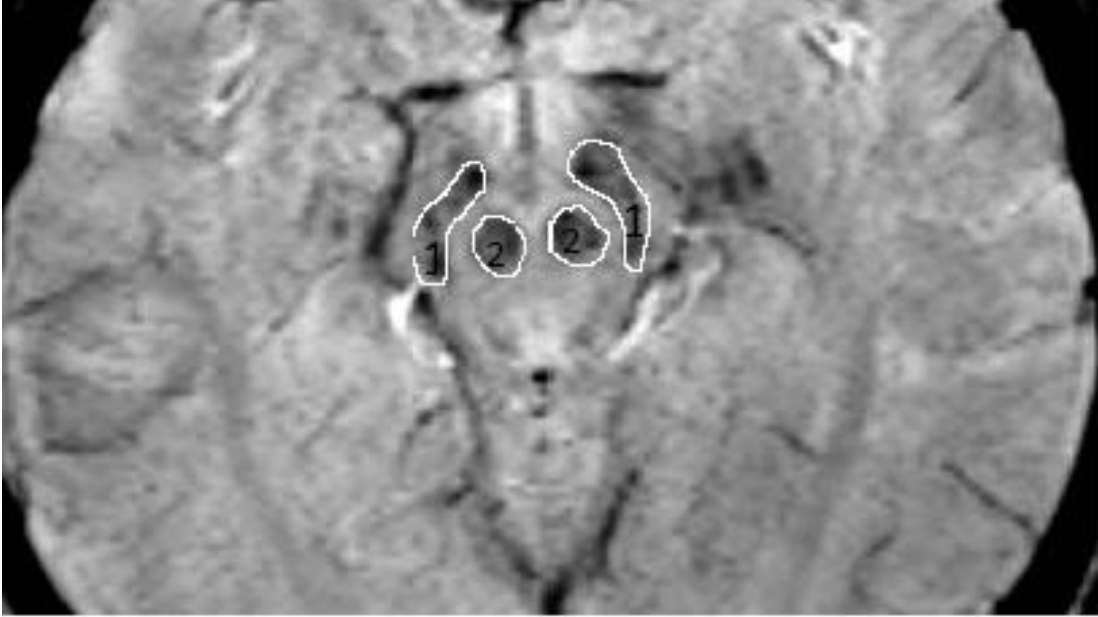
Hasta ve kontrol grubunun görüntüleri daha sonra Siemens Syngo MR D13 workstation'a gönderilerek değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubunda beyin MRG'de bazal ganglionlarda derin gri cevher sinyal yoğunluğunu etkileyen kanama veya kalsifikasyon gibi nedenler saptanmadı. Hasta ve kontrol grubunun görüntüleri üzerinde bilateral red nükleus (RN), substansiya nigra (SN), talamus (TH), globus pallidus (GP), putamen (PT) ve kaudat nükleus (KN) yapılarına manuel çizim yapılarak regions-of-interest (ROI) ölçümü yapıldı (Şekil 13-15). Elde edilen sayısal değerlerin her biri; aynı taraf lateral ventrikül sinyal yoğunluğuna bölünerek normalize edildi. Her hemisfer için ayrı ayrı ölçüm yapıldı. Veri sayısını azaltmak amacıyla sağ ve sol hemisfer ortalamaları alınarak her bölge için tek değer kullanıldı.



Şekil 2.1. Aksiyel SWI görüntüsünde talamus'tan (1) ROİ ölçümü için yapılan çizim



Şekil 2.2. Aksiyel SWI görüntüsünde putamen (1), globus pallidus (2), kaudat nükleus'tan (3) ROİ ölçümü için yapılan çizim



Şekil 2.3. Aksiyel SWI görüntüsünde substansiya nigra (1) ve red nükleus'tan (2) ROİ ölçümü için yapılan çizim

3.4. İstatiksel analiz

İstatistik analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) v.22 paket programı (Chicago,IL,USA) kullanılarak yapıldı. Verilerin normallik analizleri Kolmogorov-Smirnov uyum iyiliği testi kullanılarak değerlendirildi. Normal dağılıma uyan veriler ortalama \pm standart sapma (SD) olarak ifade edildi. MS hastaları ve sağlıklı bireyler arasında yaş bakımından bir farklılık olup olmadığı Independent Samples t test, cinsiyet oranlarının benzer olup olmadığı ise Pearson Chi-Square testi ile incelendi. MS hastaları ve sağlıklı bireylerden alınan ölçümlerinin karşılaştırılması amacıyla parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde Independent Samples t test, parametrik test varsayımları yerine getirilemediğinde Man Whitney U testi kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bilgiler

Hasta grubu 48 kadın (%72,7), 18 erkek (%27,3) toplam 66 hastadan oluşuyordu. Hasta grubunun yaş ortalaması $36,14 \pm 7,57$ 'ydi (min: 22, maks: 55). Kontrol grubunda 29 kadın (%59,2), 20 erkek (%40,8) toplam 49 hasta mevcut olup yaş ortalaması $33,43 \pm 9,82$ 'ydi (min:20, maks:57). Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet dağılımı ($p=0,127$) ve yaş dağılımı arasında farklılık yoktu ($p=0,112$) (Tablo 2).

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı

	KONTROL (n=49) (Ortalama \pm SD)	MS (n=66) (Ortalama \pm SD)	p
YAŞ	33,43 \pm 9,82	36,14 \pm 7,57	0,112
CİNSİYET (K/E)	29/20	48/18	0,127

4.2. SWI Bulguları

Yapılan sinyal yoğunluğu ölçümlerinde; MS grubunda; RN=0,98 \pm 0,08 , SN=0,93 \pm 0,08 , TH=1,17 \pm 0,05 , GP=0,89 \pm 0,08 , PT=1,05 \pm 0,07 , KN=1,08 \pm 0,08; kontrol grubunda; RN=1,00 \pm 0,12 , SN=0,94 \pm 0,07 , TH=1,18 \pm 0,05 , GP=0,95 \pm 0,06 , PT=1,09 \pm 0,07 ve KN=1,12 \pm 0,05 olup her bir anatomik bölge için MS grubunda kontrol grubuna göre daha düşük değerler elde edildi (Şekil 5).

MS grubunda görülen hipointensite; putamen, globus pallidus ve kaudat nükleus başında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p değeri sırası ile; 0,238 , 0,428 , 0,169 , 0,001 , 0,026 , 0,023) (Tablo 5).

MS grubunda 20 hastanın kontrastlı Beyin MR incelemesinde en az 1 adet aktif plağı mevcuttu. Aktif plağı olan (Aktif grup) ile olmayan (Pasif grup) hastaların derin gri cevherlerinden yapılan sinyal yoğunluğu ölçümlerinde; Aktif grubunda; $RN=0,99\pm0,10$, $SN=0,93\pm0,09$, $TH=1,17\pm0,06$, $GP=0,91\pm0,07$, $PT=1,06\pm0,08$, $KN=1,10\pm0,07$; Pasif grubunda; $RN=0,98\pm0,08$, $SN=0,92\pm0,07$, $TH=1,17\pm0,05$, $GP=0,88\pm0,09$, $PT=1,05\pm0,07$ ve $KN=1,08\pm0,08$ olup karşılaştırıldığında tüm anatomik yapılarda aktif plağı olmayan hastalarda aktif plağı olan hastalardan daha düşük olduğu görüldü fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi (p değeri sırası ile; 0,686 , 0,713 , 0,763 , 0,243 , 0,483 , 0,357)(Tablo 6)

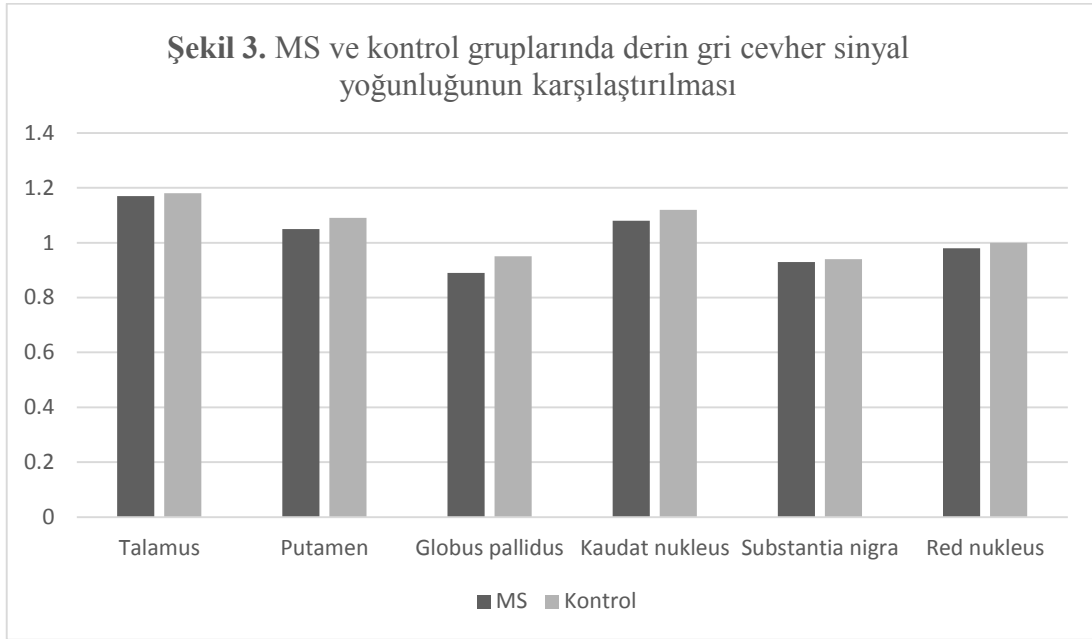
Tablo 3.1. Hasta grubunun derin gri cevher sinyal yoğunluğu değerleri

Hasta no:	Cinsiyet	Yaş	TH	PT	GP	KN	SN	RN
1	K	53	1,19	1,05	0,8	1,07	0,88	1,1
2	K	33	1,26	0,9	0,87	1,1	0,91	0,97
3	K	43	1,26	1,09	0,97	1,18	0,97	0,97
4	E	43	1,12	1,02	0,82	0,91	0,88	0,83
5	K	39	1,15	1	0,93	1,09	0,96	0,91
6	K	41	1,12	1,01	0,89	1,11	0,89	0,97
7	E	35	1,11	1,03	0,84	1,03	0,89	0,91
8	K	38	1,1	1,04	0,9	1,07	0,9	0,92
9	K	33	1,12	1,06	0,86	1,1	0,92	1,14
10	K	42	1,13	0,96	0,81	1,03	0,83	0,9
11	E	39	1,1	0,97	0,88	1,03	0,99	0,98
12	K	22	1,14	1,1	0,91	1,09	0,84	1
13	K	38	1,08	0,98	0,92	0,99	0,87	0,84
14	K	41	1,23	1,1	0,91	1,17	0,91	1,04
15	K	51	1,18	1,12	1,03	1,2	1,18	1,07
16	K	50	1,09	1,04	0,98	1,07	0,93	0,96
17	K	22	1,09	1,08	0,93	1,05	0,91	0,93
18	E	29	1,19	1,14	0,94	1,14	0,94	1,06
19	K	34	1,21	1,08	0,89	1,12	1,07	0,96
20	K	24	1,39	1,31	1,31	1,58	1,43	1,47
21	E	36	1,13	1,02	0,89	0,98	0,83	0,82
22	K	26	1,2	1,14	0,99	1,19	1,09	1,14
23	K	38	1,18	1,07	0,92	1,11	0,92	1,02
24	K	36	1,18	1,1	0,9	1,19	0,87	0,98
25	K	29	1,25	1,15	0,84	1,14	0,95	1,04
26	K	32	1,19	1,01	0,94	1,2	1,03	1
27	K	44	1,23	0,92	0,61	1,13	0,87	1,03

28	K	38	1,23	0,99	0,71	1,13	0,93	1
29	E	52	1,08	0,87	0,7	1,05	0,75	0,8
30	K	46	1,14	1,04	0,87	1,13	0,87	1,03
31	K	35	1,15	1,06	0,78	1,01	0,84	0,98
32	E	25	1,18	1,15	0,94	1,12	0,99	1,01
33	E	39	1,18	1,11	0,95	1,06	1	1
34	K	29	1,05	1,02	0,85	1,1	0,79	0,99
35	K	37	1,31	1,26	1,11	1,35	1,1	1,16
36	K	37	1,17	1,03	0,87	1,11	0,97	0,92
37	K	30	1,2	1,15	1,01	1,2	1,1	1,04
38	K	55	1,18	1,12	1	1,12	1,01	1,09
39	K	45	1,21	1,18	0,94	1,14	0,98	1,09
40	K	28	1,17	1,06	0,93	1,1	0,96	1,04
41	E	36	1,28	1,16	0,98	1,14	0,93	0,95
42	E	27	1,18	1,03	0,82	1,04	0,88	1
43	K	35	1,09	1,2	0,9	1,13	0,9	1,07
44	E	42	1,13	0,97	0,91	0,98	0,94	0,99
45	K	24	1,26	1,24	1	1,22	0,97	1,17
46	K	34	1,16	1,1	0,95	1,15	0,93	0,99
47	E	54	1,17	0,94	0,88	0,98	0,8	0,83
48	E	24	1,21	1,16	0,95	1,15	0,96	0,99
49	K	36	1,17	1,04	0,91	1,03	0,88	0,9
50	K	21	1,25	1,18	0,99	1,23	0,97	1,09
51	E	51	1,15	1,06	0,92	1,09	0,87	0,79
52	K	36	1,12	0,96	0,84	0,98	0,83	0,99
53	K	36	1,31	1,2	0,99	1,21	1,17	1,24
54	K	44	1,24	1,19	1,09	1,19	1,02	1,04
55	K	37	1,24	1,11	1,05	1,11	1,04	1,12
56	E	36	1,23	1,02	1,02	1,09	1	0,99
57	E	44	1,17	0,97	0,93	1,03	0,89	0,92
58	E	51	1,15	0,98	0,68	0,99	0,89	0,8
59	E	40	1,25	1,2	0,91	1,13	0,84	1,02
60	K	22	1,21	1,08	0,94	1,17	1	1,1
61	K	32	1,25	1,2	0,93	1,19	0,92	1,07
62	K	19	1,27	1,25	1,07	1,22	0,94	1,1
63	K	49	1,34	1,2	1,02	1,19	0,99	1,04
64	E	35	1,22	1,14	0,92	1,08	1,05	0,99
65	K	48	1,21	1,1	0,99	1,18	1,02	1,12
66	E	35	0,99	0,9	0,73	0,99	0,73	0,76

Tablo 3.2. Kontrol grubunun derin gri cevher sinyal yoğunluğu değerleri

Kontrol no:	Cinsiyet	Yaş	TH	PT	GP	KN	SN	RN
1	E	25	1,14	1,05	0,91	1,11	0,96	1,03
2	K	29	1,3	1,22	0,99	1,29	0,99	1,11
3	E	23	1,11	1,05	0,95	1,07	0,87	0,94
4	K	50	1,06	0,91	0,79	0,9	0,73	0,83
5	K	42	1,2	1,08	0,94	1,11	0,99	1,03
6	K	43	1,17	1,16	1,02	1,1	1,03	1,04
7	E	50	1,17	1,02	0,98	1,1	0,87	0,91
8	K	38	1,18	0,96	0,81	1,02	0,87	0,9
9	K	54	1,12	0,97	0,85	0,99	0,86	0,93
10	K	50	1,11	1,07	0,91	1,09	0,84	0,98
11	K	24	1,22	1,15	1,02	1,16	0,96	1,01
12	E	35	1,22	1,19	1,04	1,16	0,97	1,04
13	K	20	1,22	1,16	0,98	1,13	1,02	1,15
14	K	58	1,12	0,96	0,92	1,03	0,81	0,86
15	E	27	1,25	1,13	0,99	1,13	1,01	1,07
16	E	21	1,2	1,13	1	1,13	1,04	1,07
17	E	42	1,19	0,87	0,93	0,99	0,93	0,88
18	K	33	1,16	1,04	0,9	1,11	0,94	1,47
19	K	36	1,13	1,07	0,86	0,87	0,95	0,97
20	E	32	1,24	1,18	0,89	1,17	0,92	1,1
21	K	41	1,28	1,16	0,78	1,01	1,02	1,14
22	E	32	1,22	1,11	0,89	1,19	0,86	1,01
23	K	28	1,16	1,13	0,86	1,15	0,97	1
24	K	27	1,2	1,13	1,05	1,19	0,97	1,2
25	K	20	1,24	1,22	1,04	1,23	0,94	1,2
26	E	54	1,13	1,02	0,84	1,04	0,88	0,94
27	K	21	1,14	1,08	0,92	1,05	0,9	0,88
28	K	38	1,23	1,14	1,07	1,17	1,02	0,74
29	E	51	1,17	1,05	0,93	1,08	0,85	0,86
30	K	31	1,18	1,13	0,92	1,23	0,9	1,06
31	E	22	1,12	1,1	0,87	1,11	0,94	0,98
32	E	30	1,14	1,04	0,94	1,04	0,83	0,96
33	E	32	1,18	0,98	0,97	1,1	1	0,99
34	K	37	1,21	1,18	1,06	1,12	1,12	1,09
35	E	41	1,21	1,05	0,94	1,18	1,03	0,95
36	K	29	1,16	1,12	1	1,09	0,95	1,04
37	K	49	1,14	0,93	0,84	0,97	0,91	0,88
38	E	28	1,15	1,09	0,9	1,09	0,98	1,07
39	E	24	1,29	1,24	1,08	1,18	1	1,13
40	K	38	1,21	1,04	0,87	1,11	1	1,03
41	K	45	1,09	0,98	0,91	1,08	0,86	0,88
42	K	34	1,07	1,01	0,88	1,05	0,81	0,82
43	E	57	1,19	0,84	0,84	1	0,9	0,9
44	K	20	1,15	1,15	1	1,14	0,94	1,04
45	K	44	1,16	1,09	0,74	1,07	0,84	0,9
46	E	40	1,25	1,09	0,94	1,09	1,03	1,06
47	K	20	1,08	1	0,79	0,98	0,9	0,97
48	E	45	1,19	0,96	0,87	1,12	0,81	0,87
49	K	29	1,02	0,91	0,81	0,92	0,78	0,88



Tablo 3.3. MS ve kontrol grubu derin gri cevher sinyal yoğunluğu değerleri

	MS (n=66)	Kontrol (n=49)	P değeri
Talamus	1,17 ± 0,05	1,18 ± 0,05	0,169
Putamen	1,05 ± 0,07	1,09 ± 0,07	0,026
Globus pallidus	0,89 ± 0,08	0,95 ± 0,06	0,001
Kaudat nukleus	1,08 ± 0,08	1,12 ± 0,05	0,023
Substantia nigra	0,93 ± 0,08	0,94 ± 0,07	0,428
Red nukleus	0,98 ± 0,08	1,00 ± 0,12	0,238

Tablo 3.4. Aktif plağı olan ve olmayan MS grubu derin gri cevher sinyal yoğunluğu değerleri

	Aktif (n=20)	Pasif (n=46)	P değeri
Talamus	1,17 ± 0,06	1,17 ± 0,05	0,763
Putamen	1,06 ± 0,08	1,05 ± 0,07	0,483
Globus pallidus	0,91 ± 0,07	0,88 ± 0,09	0,243
Kaudat nukleus	1,10 ± 0,07	1,08 ± 0,08	0,357
Substantia nigra	0,93 ± 0,09	0,92 ± 0,07	0,713
Red nukleus	0,99 ± 0,10	0,98 ± 0,08	0,686

5. TARTIŞMA

MS hastalarında bazal gangliyonlarındaki Fe dağılımını değerlendirmek için SWI sekansını kullandığımız bu çalışmada; derin gri cevher sinyal yoğunluğu, ölçüm yapılan tüm anatomik bölgeler için, MS hastalarında kontrol grubuna oranla daha düşük saptanmış olup bu bulguların; her birinde farklı bölgelere yönelik ölçümler yapılan daha önceki çalışma sonuçlarıyla uyumlu olduğu görülmüştür.

Brass ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kaudat nukleus, putamen, globus pallidus ve talamusa yönelik ölçüm gerçekleştirilmiş (36), Tjoa ve arkadaşların çalışmasında bu bölgelere ek olarak talamus ve dentat nukleus incelenmiştir (37). Ge ve arkadaşları; putamen, talamus, globus pallidus yanı sıra frontal ak madde ile korpus kallozum splenium ve genu üzerinde yapmış oldukları ölçümlerde sadece bazal ganglion yapılarında hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamışlardır (38).

SWI sekansı ile yapılan bir çalışmada PT, TH ve GP'da yüksek demir oranı saptanmış ve bunun hastalık progresyonunun, lezyon yükünün ve atrofinin güçlü bir göstergesi olduğu öne sürülmüştür (39). Burgetova ve ark. tarafından T2 relaksometri kullanılarak yapılan çalışmada ise bazal ganglionlarda ve talamusta demir oranında artış saptamışlar, fakat lezyon yükü ile ters ilişki gözlemlemişlerdir (40). Ayrıca Zhang ve ark. RRMS hastalarında yaptıkları çalışmada T2 hipointensite ile hastaların özürüllük halleri arasında anlamlı ilişki görmüşlerdir (41).

Derin gri cevherde demir birikimini gösteren çalışmalar yanında serebral beyaz cevher ve kortekste Fe birikimini gösteren pek çok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardaki ortak hipotez; beyaz cevher lezyonlara kıyasla gri cevher lezyonlarının MS hastalarında görülen fiziksel güçsüzlük, yorgunluk ve kognitif defisit ile daha güçlü ilişkisi olduğudur. Ancak Rumzan ve ark. SWI sekansı ile 33 MS hastası ve 31 kontrol grubu üzerinde yaptıkları çalışmada presantral gri cevherde belirgin Fe birikimi ve atrofi gözlemlemişlerdir. Fakat presantral girus volümü ile MS hastalarının EDSS (Expanded disability status scale) skorları arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. Bunun sebebi olarak da örneklemin küçük olması ve beyin atrofisinin erken dönemde klinik bulguya yol açmayabileceği ileri sürülmüştür (42).

MS hastalarında derin gri cevherde demir birikimini gösteren pek çok çalışma literatürde mevcut olup bu biriken demirin kaynağının ne olduğu henüz bilinmemektedir. Aşırı demir yüklenmesi ya da demir atılımındaki bozukluk, hemosiderin ve serbest demir üretimindeki artışın nedeni olabilir. Zamboni bu yüksek demir seviyelerinin mikrohemoraji ve hemosiderin üretimindeki artışa bağlı olabileceğini öne sürmektedir (43).

Zivadinov ve ark. Serebrospinal yetmezlik tanısı koydukları 16 RRMS hastası ile 8 sağlıklı birey üzerinde yaptıkları çalışmada talamus, pulvinar nükleus, globus pallidus ve hipokampus yapılarındaki demir seviyeleri ile serebrospinal venöz yetmezliğin şiddeti arasında anlamlı ilişki bulmuşlar ve bu sonucun MS hastalarında derin gri cevherlerinde biriken demirin kaynağını açıklayan en önemli mekanizma olduğunu savunmuşlardır (44).

Habib ve ark. 52 MS hastası ve 122 sağlıklı birey üzerinde yaptıkları çalışmada bazal ganglionlarda ve talamusta anormal demir birikimi saptadılar. KN, PT, RN ve SN yapılarının anormal demir birikimine daha duyarlı olduğunu sunarak (45) bazal ganglionlarda, talamusta ve orta beyin yapılarındaki bu yüksek demir içeriğinin venöz hipertansiyon teorisi ile tutarlı olabileceğini öne sürmüşlerdir (46).

Tüm elde edilen verilere rağmen demir birikiminin MS patolojisinde inflamatuvar demiyelinizasyonun sebebi mi yoksa sonucu mu olduğu bilinmemektedir. Yaptığımız çalışmada 66 MS hasasından 20 hastanın en az bir adet aktif plağı vardı ve aktif plağı olmayan hastalar ile karşılaştırdığımızda her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da aktif plağı olan hastaların ölçüm yapılan tüm anatomik yapıların sinyal yoğunluğu düşüktü. Bulduğumuz bu sonucun inflamatuvar demiyelinizasyonun sonucu olduğunu destekler nitelikte olduğunu düşünmekteyiz.

Öte yandan, Ceccarelli ve ark. klinik izole sendrom MS'li hastaların derin gri cevherdeki T2 hipointensiteyi araştırmışlar, KN'ta belirgin hipointensite ve atrofi gözlemleyerek hem demire bağlı değişikliklerin hem de nörodejenerasyonun MS'in erken evresinde oluşabileceğini göstermişlerdir (47). Ayrıca Hagemeyer ve ark. 20 adölesan MS hastasında SWI sekansı ile yaptıkları çalışmada talamusun pulvinar nükleusunda demir birikimini işaret eden anlamlı sinyal değişikliği ve atrofi gözlemlemişler; sonuç olarak atrofi ile demir birikiminin hastalığın erken evrelerinde de ilişkili olduğunu savunmuşlardır (48).

Geçmiş çalışmalar gösteriyor ki Fe, makrofajlar ve T lenfositler için güçlü bir kemotaktik ajandır. Zivadinov ve ark. yaptıkları çalışmada MS hastalarında kronik serebral venöz yetmezlik sonucu özellikle perivenüler beyaz cevherde demir birikimi olduğunu öne sürmüşlerdir. Biriken demirin kan-beyin bariyerini bozarak demirin ana kaynağı olan eritrosit ekstravazyonuna neden olduğunu, MS'daki otoimmünitiden ve plak oluşumundan demirin sorumlu olduğunu düşünmüşlerdir (44). MS hastalarında yapılan histolojik çalışmalarda plaklarda ve perivenüler alanlarda eritrosit ekstravazyonu izlenmiş olup Zivadinov ve ark.'nın hipotezini desteklemektedir (49).



6. SONUÇ

Çalışmamız sonucunda MS hastalarında derin gri cevher sinyal yoğunluğunun sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük saptanması, geçmiş çalışma sonuçlarıyla uyumlu bulunmuş olup; MS hastalarında patolojik demir birikimini desteklemekte, SWI sekansının bu yöndeki tespit ve izlemde güvenle kullanılabileceğini düşündürmektedir.

MS'te gri madde tutulumu, demir birikiminin patogenezdaki rolü ve dizabilite üzerine etkisi ile ilgili araştırmalar yoğun biçimde devam etmektedir. Çalışmalar ışığında MS'te demir birikiminin toksik etkilerini hedefleyen tedaviler gündeme gelebilecektir. Demir birikimin hastalık patogenezdaki rolünün daha iyi anlaşılabilmesi için daha kapsamlı ve MRG teknikleri arasında karşılaştırmalı çalışmalar yapılması gerektiği görüşündeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Miller D.H., Grossman R.I., Reingold S.C., McFarland H.F., The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis, *Brain*, 121, 3-24, 1998.
2. Ludwin S.K., The neuropathology of multiple sclerosis, *Neuroimaging Clin N Am.*, 10,625-48, 2000.
3. Ge Y., Multiple sclerosis: the role of MR imaging, *AJNR Am J. Neuroradiol.*, 27, 1165-76, 2006.
4. Reichenbach J.R., Essig M., Haacke E.M., Lee B.C., Przetak C., Kaiser W.A. et al., High-resolution venography of the brain using magnetic resonance imaging, *MAGMA*, 6(1):62-69, 1998.
5. Grossman R.I., Lenkinski R.E., Ramer K.N., Gonzalez-Scarano F., Cohen J.A., MR proton spectroscopy in multiple sclerosis, *AJNR Am J. Neuroradiol.*, 13, 1535-43, 1992.
6. Grossman R.I., McGowan J.C., Perspectives on multiple sclerosis, *AJNR Am J. Neuroradiol.*, 19, 1251-65, 1998.
7. Lucchinetti C., Brück W., Parisi J., Scheithauer B., Rodriguez M., Lassmann H., Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination, *Ann Neurol.*, 47, 707-17, 2000.
8. Von Budingen H.C., Naoyuki T., Villoslada P., Ouallet J.C., Hauser S.L., Genain P.C., Immune responses against the myelin/oligodendrocyte glycoprotein in experimental autoimmune demyelination, *J. Clin. Immunol.*, 21, 155-70, 2001.
9. Bradbury M. W. B., Transport of iron in the blood–brain–cerebrospinal fluid system, *J. Neurochem.*, 69, 443–451, 1997
10. Moos T. and Morgan E.H., Evidence for low molecular weight, non-transferrin-bound iron in rat brain and cerebrospinal fluid., *J. Neurosci. Res.*, 54, 494, 1998
11. Ropper H.A., Brown H.R., Multiple sclerosis and allied demyelinating diseases, Ropper H.A, Brown H.R., Adams and Victor's Principles of Neurology, 8th edition, Mc Graw, New York, 771-797, 2005

12. Miller A.E., Clinical features, Cook S.D., Handbook of multiple sclerosis, 3rd ed., New York: Marcel Dekker, 231–232, 2001
13. Filiz K., Multiple sklerozun klinik varyantları, Arşiv; 15; 418-28, 2006
14. Sancak İ. T., Temel Radyoloji, Güneş Tıp Kitapevi, Ankara, 396 s., 2015
15. Polman C. et al., Annals of Neurology, 69:292-302, 2011
16. Grimaud J., Barker G.J., Wang L., Lai M., MacManus D.G., Webb S.L., ve diğ., Correlation of magnetic resonance imaging parameters with clinical disability in multiple sclerosis: a preliminary study, J. Neurol., 246, 961-7, 1999.
17. McDonald W.I., Compston A., Edan G., Goodkin D., Hartung H.P., Lublin F.D., ve diğ., Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis, Ann Neurol., 50, 121-7, 2001.
18. Zhang J., Hutton G., Role of magnetic resonance imaging and immunotherapy in treating multiple sclerosis, Annu Rev Med., 56, 273 302, 2005.
19. Van Walderveen M.A., Kamphorst W., Scheltens P., Van Waesberghe J.H., Ravid R., Valk J., ve diğ., Histopathologic correlate of hypointense lesions on T1-weighted spin-echo MRI in multiple sclerosis, Neurology, 50, 1282-8, 1998.
20. Mehta R.C., Pike G.B., Enzmann D.R., Improved detection of enhancing and nonenhancing lesions of multiple sclerosis with magnetization transfer, AJNR Am J. Neuroradiol., 16, 1771-8, 1995.
21. Sahraiana M.A., Eshaghib A., Role of MRI in diagnosis and treatment of multiple sclerosis, Clinical Neurology and Neurosurgery, 21; 609-15, 2010
22. Reichenbach J.R., Venkatesan R., Schillinger D.J., Kido D.K., Haacke E.M., Small vessels in the human brain: MR venography with deoxyhemoglobin as an intrinsic contrast agent, Radiology, 204(1):272-277, 1997
23. Tan I.L., van Schijndel R.A., Pouwels P.J., van Walderveen M.A., Reichenbach J.R., Manoliu R.A. et al., MR venography of multiple sclerosis, AJNR Am J. Neuroradiol., 21(6):1039-1042, 2000
24. Hamans B.C., Barth M., Leenders W.P., Heerschap A., Contrast enhanced susceptibility weighted imaging (CE-SWI) of the mouse brain using ultrasmall superparamagnetic ironoxide particles (USPIO), Z. Med. Phys., 16(4):269-274, 2006

25. Rauscher A., Sedlacik J., Barth M., Mentzel H.J., Reichenbach J.R., Magnetic susceptibility-weighted MR phase imaging of the human brain, *AJNR Am J. Neuroradiol.*, 26(4):736-742, 2005
26. Haacke E.M., Y House M.J., Liu Q., Neelavalli J., Ogg R.J. et al., Imaging iron stores in the brain using magnetic resonance imaging, *Magn. Reson. Imaging*, 23(1):1-25, 2005
27. Haacke E.M., Xu Y., Cheng Y.C., Reichenbach J.R., Susceptibility weighted imaging (SWI), *Magn. Reson. Med.*, 52(3):612-618, 2004
28. Wang Y., Yu Y., Li D., Bae K.T., Brown J.J., Lin W. et al., Artery and vein separation using susceptibility-dependent phase in contrast-enhanced MRA, *J. Magn. Reson. Imaging*, 12(5):661-670, 2000
29. Akbudak E., Norberg R.E., Conturo T.E., Contrast-agent phase effects: an experimental system for analysis of susceptibility, concentration, and bolus input function kinetics. *Magn. Reson. Med.*, 38(6):990-1002, 1997
30. Tuncel E., Klinik Radyoloji, Nobel & Güneş tıp kitabevi, 1052 s., Bursa, 2008
31. Runge ve ark., Çeviri Editörü Çetin M., Klinik MR Fiziği Görüntülerle Öğrenme, MN Medikal & Nobel tıp kitabevi, 2008
32. Reichenbach J.R., Venkatesan R., Schillinger D.J., Kido D.K. ve Haacke E.M., Small vessels in the human brain: MR venography with deoxyhemoglobin as an intrinsic contrast agent, *Radiology*, 204(1), 272-7, 1997
33. Haacke E.M., Mittal S., Wu Z., Neelavalli J., Cheng YC., Susceptibilityweighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 1, *AJNR Am J. Neuroradiol.*, 30(1):19-30, 2009
34. Reichenbach J.R., Venkatesan R., Schillinger D.J., Kido D.K. ve Haacke E.M., Small vessels in the human brain: MR venography with deoxyhemoglobin as an intrinsic contrast agent, *Radiology*, 204(1), 272-7, 1997
35. Taner Doğan, Fonksiyonel Nöroanatomi, 1. Baskı, ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık, Ankara, 179–186, 1998
36. Brass S.D., Benedict R.H.B., Weinstock-Guttman B., Munschauer F., Bakshi R., Cognitive impairment is associated with subcortical magnetic resonance imaging grey matter T2 hypointensity in multiple sclerosis, *Mult. Scler.*, 12: 437-44, 2006

37. Tjoa C.W., Benedict R.H.B., Weinstock-Guttman B., Fabiano A.J., Bakshi R., MRI T2 hypointensity of the dentate nucleus is related to ambulatory impairment in multiple sclerosis, *J. Neurol. Sci.*, 234: 17-24, 2005
38. Ge Y., Jensen J.H., Lu H., et al., Quantitative Assessment of iron accumulation in the deep gray matter of multiple sclerosis by magnetic field correlation imaging, *AJNR Am J. Neuroradiol.*, 28: 1639-44, 2007
39. Zivadinov R., Schirda C., Dwyer M.G., et al., Chronic cerebrospinal venous insufficiency and iron deposition on susceptibility-weighted imaging in patients with multiple sclerosis: a pilot case-control study, *Int. Angiol.*, 29:158–75, 2010
40. Burgetova A., Seidl Z., Krasensky J., et al., Multiple sclerosis and the accumulation of iron in the basal ganglia: quantitative assessment of brain iron using MRI T(2) relaxometry, *Eur. Neurol.*, 63:136–43, 2010
41. Zhang Y., Metz L.M., Yong V.W., et al., 3T deep gray matter T2 hypointensity correlates with disability over time in stable relapsing-remitting multiple sclerosis: a 3-year pilot study, *J. Neurol. Sci.*, 297:76–81, 2010
42. Rumzan R. et al., Iron deposition in the precentral grey matter in patients with multiple sclerosis: A quantitative study using susceptibility-weighted imaging, *European Journal of Radiology*, 95-99, 2013
43. Zamboni P., The big idea: iron-dependent inflammation in venous disease and proposed parallels in multiple sclerosis, *J. R. Soc. Med.*, 99(11): 589–93, 2006
44. Zivadinov R., Schirda C., Dwyer M.G., Haacke M.E., Weinstock-Guttman B. ve diğ., Chronic cerebrospinal venous insufficiency and iron deposition on susceptibility-weighted imaging in patients with multiple sclerosis: a pilot case-control study, *Int. Angiol.*, 29(2):158-75, 2010
45. Habib C.A., Liu M., Bawany N., Garbern J., Krumbein I., Mentzel H.J., Reichenbach J., Magnano C., Zivadinov R., Haacke E.M., Assessing abnormal iron content in the deep gray matter of patients with multiple sclerosis versus healthy controls, *AJNR Am J. Neuroradiol.*, 33(2):252-8, 2012
46. Singh A.V., Zamboni P., Anomalous venous blood flow and iron deposition in multiple sclerosis, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 29: 1867–78, 2009
47. Ceccarelli A., Rocca M.A., Neema M., et al., Deep gray matter T2 hypointensity is present in patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, *Mult. Scler.*, 16: 39–44, 2010

48. Hagemeyer J., Yeh E.A., Brown M.H., Bergsland N., Dwyer M.G., Carl E., Weinstock-Guttman B., Zivadinov R., Iron content of the pulvinar nucleus of the thalamus is increased in adolescent multiple sclerosis, *Mult. Scler.*, 19(5):567-76, 2013
49. Levine S.M., Chakrabarty A., The role of iron in the pathogenesis of experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis, *Ann N. Y. Acad. Sci.*, 1012:252-66, 2004



8. ÖZGEÇMİŞ

Doğum Tarihi	: 25.06.1984
Doğum Yeri	: KONYA
Lise	: 2000-2004 Konya Meram Anadolu Lisesi
Üniversite	: 2004-2010 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıpta Uzmanlık Eğitimi	: 2011-2015 Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD
Medeni Hali	: Evli