

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



RADYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

MULTİPL SKLEROZ VE DİĞER BEYAZ CEVHER LEZYONLARININ AYIRICI
TANISINDA 3 TESLA MANYETİK REZONANS DİFÜZYON AĞIRLIKLI
GÖRÜNTÜLERİN TANIYA KATKISININ DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. CİHAT PINARCI

DANIŞMAN

PROF. DR. M. CEM ÇALLI

İZMİR

2025

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

MULTİPL SKLEROZ VE DİĞER BEYAZ CEVHER LEZYONLARININ AYIRICI
TANISINDA 3 TESLA MANYETİK REZONANS DİFÜZYON AĞIRLIKLI
GÖRÜNTÜLERİN TANIYA KATKISININ DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. CİHAT PINARCI

DANIŞMAN

PROF. DR. M. CEM ÇALLI

İZMİR

2025

ÖNSÖZ

Bu tezin hazırlanmasında bana yol gösteren ve değerli katkılarıyla süreci şekillendiren sayın tez danışmanım Prof. Dr. Cem Çallı'ya,

Klinik veriler konusunda sağladığı değerli katkılar için Dr. Bedriye Karaman'a

Tez yazım sürecinde desteğini esirgemeyen tüm arkadaşlarıma,

Yoğun ve zorlu geçen bu süreçte her an yanımda olup moral ve motivasyon kaynağım olan sevgili Aybuke Bina'ya,

Ve her koşulda yanımda olup desteğini hissettiren, bu noktaya ulaşmamda en büyük paya sahip olan aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Cihat PINARCI

İzmir, 2025.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1 GİRİŞ	1
2 GENEL BİLGİLER	3
2.1 MULTİPL SKLEROZ	3
2.1.1 TARİHÇE.....	3
2.1.2 EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2.1.3 ETİYOLOJİ.....	5
2.1.4 PATOFİZYOLOJİ.....	6
2.1.5 TANI	10
2.1.6 KLİNİK BULGULAR	13
2.1.7 MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME.....	14
2.1.8 SINIFLANDIRMA	19
2.1.9 TEDAVİ	21
2.2 BEYAZ CEVHERİN DİĞER HİPERİNTENS LEZYONLARI.....	23
2.2.1 GİRİŞ.....	23
2.2.2 ETİYOLOJİ.....	24
2.2.3 PATOFİZYOLOJİ.....	26
2.2.4 KLİNİK BULGULAR	28
2.2.5 GÖRÜNTÜLEME.....	30
2.2.6 KLİNİK YAKLAŞIM	31
2.3 DİFÜZYON AĞIRLIKLİ MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME...	34
3 GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1 Çalışma Grubu Seçimi ve Hasta Kriterleri	37
3.2 Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri	37
3.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme Protokolü.....	38
3.4 Görüntüleme Bulgularının Analizi ve Ölçüm Yöntemleri.....	40

3.4.1	Görüntüleme ve Cihaz Bilgileri	40
3.4.2	Region of Interest (ROI) Seçimi ve Ölçüm Lokalizasyonu	40
3.4.3	Lezyon Seçimi, Sınıflandırılması ve Ölçüm Yöntemleri	40
3.4.4	Lezyon ve Hasta Düzeyinde Hesaplamalar.....	41
3.4.5	İstatistiksel Analiz Yöntemleri.....	41
4	BULGULAR.....	42
4.1	Demografik Veriler	42
4.2	Multipl Skleroz Hasta Grubu Verileri.....	43
4.3	MS-Dışı Hasta Grubu Verileri	47
4.4	Lezyon Bazlı Analizler	49
4.5	Kümülatif Lezyon Analizleri	52
4.5.1	Hiperintens Lezyonlar İçin Sonuçlar.....	56
4.5.2	İzointens Lezyonlar İçin Sonuçlar.....	59
4.5.3	Gruplar Arası Karşılaştırmalar (Kruskal-Wallis Analizi Sonuçları)	60
4.5.4	Post-Hoc Karşılaştırmalar (Bonferroni Düzeltilmiş Mann-Whitney U Testi Sonuçları)	60
4.5.5	Spearman Korelasyon Analizi Sonuçları	61
4.6	MS ve MS-Dışı Grupları Arasında Hasta Düzeyinde Analizler.....	61
4.6.1	MS ve MS-Dışı Gruplarının Hasta Düzeyinde Parametrelere Göre Bulguları	63
4.7	Yaşa Göre Korelasyon Analizleri	64
4.8	Multipl Skleroz Hastalarının Alt Grup Analizi.....	64
4.8.1	Dağınık ve Konfluent Lezyon Gruplarının Yaş, Takip Süresi ve Tedavi Süresi Açısından Karşılaştırılması.....	64
4.8.2	Tedavi Durumu ile DAG-b1000 Hiperintens Lezyon Sayısı İlişkisinin İncelenmesi	65
4.8.3	Tedavi Durumu ile Hasta Sİ, ADC Değerleri ve Ortalama Oranlarının İlişkisinin İncelenmesi	65
4.8.4	Takip Süresi ve Tedavi Süresi ile Lezyon Parametreleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	65
4.9	MS-Dışı Hastalarının Alt Grup Analizi	66
4.9.1	MS-Dışı Alt Gruplarının Lezyon ve Hasta Düzeyindeki Karşılaştırmalı Analizleri	67
4.10	MS ve MS-Dışı Gruplarının Ayırt Edilmesinde ROC Analizleri.....	68
4.10.1	Lezyon Düzeyinde ROC Analizleri	68

4.10.2	Hasta Düzeyinde ROC Analizleri	74
4.11	Optimal Kesim Noktaları	76
4.12	MS Tanısında Lojistik Regresyon Analizi ile Belirleyici Faktörlerin Değerlendirilmesi	77
4.12.1	Lezyon Düzeyinde Analizler	77
4.12.2	Hasta Düzeyinde Analizler	78
5	OLGU ÖRNEKLERİ	81
6	TARTIŞMA	84
6.1	Demografik Verilerin İncelenmesi	85
6.2	Lezyon Morfolojisi ve Sayısının İncelenmesi	85
6.3	Lezyon Düzeyinde Analizlerin İncelenmesi	87
6.4	Hasta Düzeyinde Analizlerin İncelenmesi	88
6.5	Alt Grup Analizlerinin İncelenmesi	89
6.6	Forward-Stepwise Lojistik Regresyon Analizi ile Oluşturulan Modelin İncelenmesi	90
6.7	Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Kısıtlılıkları	92
7	SONUÇ ve ÖNERİLER	93
8	REFERANSLAR	94
9	EK-I. ETİK KURUL ONAY BELGESİ	108
10	EK-II. ARAŞTIRMA ONAY YAZISI	110
11	EK-III. KLİNİK VERİ KULLANIMI ONAY YAZISI	111
12	EK-IV. OLGU RAPOR FORMU	112
13	EK-V. AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	113
14	EK-VI. TEZ BENZEŞİM RAPORU	116

ÖZET

Amaç: Multipl skleroz (MS) ile vasküler kökenli ve nonspesifik beyaz cevher lezyonları nadiren karışmakta olup benzer yaş gruplarında görüldüklerinde ayırıcı tanıda zorluklara yol açabilmektedir. MS tanısı, klinik bulgular ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile konulsa da yanlış tanımlar gereksiz ve hatalı tedavilere neden olabilmektedir. Bu çalışmanın amacı, MS ve beyaz cevherin diğer hiperintens lezyonlarının ayırıcı tanısında, 3 Tesla MR difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) kullanılarak b1000 değerli serilerde lezyon parlaklaşmasının tanıya katkısını değerlendirmek, ayırıcı tanıda kullanılabilecek kantitatif sinyal intensite oranlarını belirlemek ve ADC değerlerinin ayırıcı tanıdaki rolünü araştırmaktır. MS'te doku bütünlüğünün nasıl etkilendiğini ve hastalığın seyrini öngörebilecek görüntüleme bulgularını ortaya koyarak tanı ve takip süreçlerini daha güvenilir hale getirmek amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif olarak planlanan bu çalışmada, Ege Üniversitesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda 2016-2024 yılları arasında, 3 Tesla MR cihazında görüntüleri bulunan relapsing-remitting MS tanılı 160 olgu (448 lezyon) ve vasküler kökenli veya nonspesifik hiperintens beyaz cevher lezyonları bulunan 178 olgu (468 lezyon) üzerinde değerlendirmeler gerçekleştirilmiştir. Hasta gruplarında T2A ve DAG-b1000 görüntülerde lezyon sayıları kategorize edildikten sonra her hasta için görsel olarak en parlak 3 lezyondan ölçümler yapılmıştır. DAG-b1000 görüntülerde görsel olarak lezyon parlaklığı komşu beyaz cevhere göre izointens ya da hiperintens olarak sınıflandırılmış, ardından lezyon b1000 sinyal intensite ve ADC değeri ölçülmüştür. Karşı hemisfer beyaz cevheri, normal görünen frontal beyaz cevher ve talamus referans olarak kullanılarak sinyal intensite ve ADC oranları hesaplanmıştır. Bu veriler kullanılarak lezyon ve hasta düzeyinde ayrı ayrı analizler gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: DAG-b1000 görüntülerde RRMS tanılı olgularda ölçülen lezyonların %86,4'ü, MS dışı olgularda ölçülen lezyonların %32,1'i komşu beyaz cevhere göre hiperintens izlenmiştir. MS olgularının %7,5'inde (n=12) ve MS dışı olguların %50,6'sında (n=90) DAG-b1000 görüntülerde hiperintens lezyon saptanmamıştır. Karşı hemisfer sinyal intensite oranına (optimal kesim değeri 1,174) göre ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) 0,868 olup, %95 güven aralığı 0,844 ile 0,891 arasında bulunmuştur. Lezyon düzeyinde oluşturulan modelde, lezyon DAG-b1000 hiperintensitesi, karşı hemisfer ve normal görünüm beyaz cevher (NGBC) sinyal intensite oranlarına göre sensitivite %82,4, spesifite %79,5 ve genel doğruluk %80,9 olarak saptanmıştır. Hasta düzeyinde oluşturulan modelde ise DAG-b1000 hiperintens lezyon sayısı,

hasta b1000/NGBC Sİ oranı ve hasta b1000/talamus Sİ oranı kullanılmış olup, sensitivite %79,4, spesifite %81,5 ve genel doğruluk %80,5 olarak hesaplanmıştır.

Sonuç: Multipl skleroz lezyonları, DAG-b1000 görüntülerde MS dışı lezyonlara kıyasla daha parlak izlenmektedir. Bu özelliğiyle difüzyon ağırlıklı görüntüleme, multipl skleroz ile beyaz cevherin diğer hiperintens lezyonlarının ayırıcı tanısında yüksek doğruluk oranları sunmakta ve klinik kullanımı destekleyen önemli bulgular sağlamaktadır.

ABSTRACT

Objective: Multiple sclerosis (MS) and white matter lesions of presumed vascular origin or nonspecific white matter lesions may occasionally be confused, especially when they appear in similar age groups, leading to challenges in differential diagnosis. Although MS diagnosis is based on clinical findings and magnetic resonance imaging (MRI), misdiagnoses can result in unnecessary and erroneous treatments. This study aims to evaluate the contribution of lesion hyperintensity on b1000 sequences obtained via 3 Tesla MR diffusion-weighted imaging (DWI) to the differential diagnosis of MS and other hyperintense white matter lesions. Additionally, it seeks to determine quantitative signal intensity ratios that may aid in differential diagnosis and investigate the role of apparent diffusion coefficient (ADC) values. By assessing how tissue integrity is affected in MS and identifying imaging findings that may predict disease progression, the study aims to enhance the reliability of diagnostic and follow-up processes.

Materials and Methods: This retrospective, single-center study was conducted at the Department of Radiology, Ege University Hospital, between 2016 and 2024. It included 160 patients diagnosed with relapsing-remitting MS (448 lesions) and 178 patients (468 lesions) with vascular or nonspecific hyperintense white matter lesions whose images were obtained using a 3 Tesla MR scanner. Lesion counts in T2-weighted and DWI-b1000 sequences were categorized, and measurements were taken from the three visually brightest lesions in each patient. Lesion brightness on DWI-b1000 sequences was visually classified as either isointense or hyperintense relative to adjacent white matter. Subsequently, lesion b1000 signal intensity and ADC values were measured. Reference regions, including contralateral white matter, normal-appearing frontal white matter, and the thalamus, were used to calculate signal intensity and ADC ratios. These data were analyzed separately at both lesion and patient levels.

Results: 86.4% of the lesions measured in RRMS patients and 32.1% of the lesions measured in Non-MS patients were hyperintense relative to adjacent white matter on DWI-b1000 images. Hyperintense lesions were absent in 7.5% (n=12) of MS patients and 50.6% (n=90) of Non-MS patients on DWI-b1000 sequences. The area under the ROC curve (AUC) for the contralateral hemisphere signal intensity ratio (optimal cutoff value 1.174) was found to be 0.868, with a 95% confidence interval of 0.844–0.891. In the lesion-level model, sensitivity, specificity, and overall accuracy were determined as 82.4%, 79.5%, and 80.9%, respectively, based on lesion DWI-b1000 hyperintensity, contralateral hemisphere, and normal-appearing white matter (NAWM) signal intensity ratios. In the patient-level model, the number of hyperintense lesions on DWI-b1000, patient b1000/NAWM signal intensity ratio, and patient b1000/thalamus signal intensity ratio were used, yielding a sensitivity of 79.4%, specificity of 81.5%, and overall accuracy of 80.5%.

Conclusion: Multiple sclerosis lesions appear brighter on DWI-b1000 images compared to Non-MS lesions. With this characteristic, diffusion-weighted imaging provides high accuracy in differentiating multiple sclerosis from other hyperintense white matter lesions and offers significant findings that support its clinical use.

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. 2017 Revize McDonald Kriterleri	11
Tablo 2. Multipl Skleroz Tanısı İçin Önerilen MRG Protokolü	15
Tablo 3. Beyaz Cevher Hiperintens Lezyonların Etiyolojisi	25
Tablo 4. İnsidental beyaz madde hiperintensitelerinin klinik değerlendirilmesi ve yönetimi akış şeması.....	33
Tablo 5. Çalışmada kullanılan Multipl Skleroz ve Konvansiyonel MRG Protokolleri	39
Tablo 6. Multipl Skleroz hastalarında ek patolojiler.....	43
Tablo 7. Multipl skleroz hastalarında tedavide kullanılan etken maddeler ve süreleri.....	46
Tablo 8. MS-Dışı Hasta Grubu Klinik Bulguları	47
Tablo 9. MS-Dışı hasta grubunda staptanan ek hastalıklar	48
Tablo 10. Lezyon Morfolojisi ile MS Tanısı Arasındaki İlişkinin Çapraz Tablosu	49
Tablo 11. DAG-b1000 Hiperintens Lezyon Sayısı ve Adjusted Residual Değerleri.....	51
Tablo 12. DAG-b1000 Görüntülerde Ölçüm Yapılan Lezyonların Parlaklığa Göre Dağılımı ..	52
Tablo 13. MS ve MS-Dışı Gruplarındaki Görüntüleme ve Difüzyon Parametrelerinin Tanımlayıcı İstatistikleri	54
Tablo 14. MS ve MS-Dışı Grupları Arasındaki Parametrelerin Analiz Sonuçları.....	55
Tablo 15. MS ve MS-Dışı Gruplarında Hasta Düzeyinde Tanımlayıcı İstatistikler	62
Tablo 16. Beyaz Cevher Lezyon Tiplerine Göre Lezyon DAG-b1000 ve ADC Parametreleri.....	67
Tablo 17. Beyaz Cevher Lezyon Tiplerine Göre Hasta DAG-b1000 ve ADC Parametreleri ...	68
Tablo 18. MS Tanısında Optimal Kesim Noktaları ve Performans Değerleri	77
Tablo 19. Lezyon Düzeyinde Lojistik Regresyon Analiz Sonuçlarına Göre Tanısal Anlamlı Parametreler	78
Tablo 20. Lezyon Düzeyinde Lojistik Regresyon Analiz Sonuçlarına Göre Modelin Doğruluk ve Tahmin Performansı Tablosu	78
Tablo 21. Hasta Düzeyinde Lojistik Regresyon Modeli Uyum ve Performans Ölçütleri Tablosu	80
Tablo 22. Hasta Düzeyinde Lojistik Regresyon Analiz Sonuçlarına Göre Tanısal Anlamlı Parametreler	80
Tablo 23. Hasta Düzeyinde Lojistik Regresyon Analiz Sonuçlarına Göre Modelin Doğruluk ve Tahmin Performansı Tablosu	80

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. MS hastalarında ilk başvuru semptom dağılım grafiği.....	43
Şekil 2. MS hastalarında takip süresi dağılımı	44
Şekil 3. MS hastalarında tedavi durumu.....	45
Şekil 4. MS hastalarında tedavi süresi dağılımı.....	45
Şekil 5. MS ve MS-Dışı Hasta Gruplarında Lezyon Sayısı Dağılımı	50
Şekil 6. Hasta Grupları Arasında DAG-b1000 Hiperintens Lezyon Sayısı Dağılımı	51
Şekil 7. DAG-b1000 Parlaklığına Göre Lezyonların Gruplar Arası Dağılımı	53
Şekil 8. Hasta gruplarında ölçülen lezyon sinyal intensite ve ADC oranlarının dağılım grafiği.....	54
Şekil 9. MS ve MS-Dışı Gruplarında Lezyon Tipine Göre B1000 Değerlerinin Dağılımı	56
Şekil 10. MS ve MS-Dışı Gruplarında Lezyon Tipine Göre KH SİO Değerlerinin Dağılımı ...	57
Şekil 11. MS ve MS-Dışı Gruplarında Lezyon Tipine Göre Talamus SİO Değerlerinin Dağılımı	57
Şekil 12. MS ve MS-Dışı Gruplarında Lezyon Tipine Göre ADC Değerlerinin Dağılımı	58
Şekil 13. MS ve MS-Dışı Gruplarında Lezyon Tipine Göre NGBC ADC Oranlarının	58
Şekil 14. MS ve MS-Dışı Gruplarında Lezyon Tipine Göre Talamus ADC Oranlarının Dağılımı	59
Şekil 15. MS ve MS-Dışı hasta grubunda hasta düzeyinde DAG-b1000 Sİ ortalamaları.....	62
Şekil 16. MS ve MS-Dışı hasta grubunda hasta düzeyinde DAG-b1000 Sİ ve ADC oranları ..	63
Şekil 17. Vasküler kökenli ve nonspesifik beyaz cevher lezyonlarının dağılımı	66
Şekil 18. Lezyon tipine göre karşı hemisfer Sİ oranlarının kutu grafiği	69
Şekil 19. Karşı hemisfer sinyal intensite oranına göre ROC eğrisi	69
Şekil 20. Lezyon tipine göre NGBC sinyal intensite oranlarının kutu grafiği	71
Şekil 21. Normal görünen beyaz cevher oranına göre ROC eğrisi.....	71
Şekil 22. Lezyon tipine göre talamus sinyal intensite oranlarının kutu grafiği	73
Şekil 23. Talamus sinyal intensite oranına göre ROC eğrisi	73
Şekil 24. Hasta b1000/NGBC sinyal intensite oranına göre ROC eğrisi	75
Şekil 25. Hasta b1000/Talamus sinyal intensite oranına göre ROC eğrisi.....	76
Şekil 26. Talamus ve normal görünen beyaz cevher DAG-b1000 (A) ve ADC (B) ölçümleri..	81
Şekil 27. MS tanılı olguda aksiyel T2A-FLAIR (A) ve DAG-b1000 (B) görüntülerde lezyonlar hiperintens olarak izlenmekte. DAG-b1000 (C) ve ADC (D) görüntülerde lezyon (kırmızı ok) ve karşı hemisfer Sİ ölçümleri (beyaz ok)	81
Şekil 28. MS tanılı olguda T2A-FLAIR ve DAG-b1000 hiperintens Dawson finger lezyonları	82

Şekil 29. MS tanılı olguda T2A-FLAİR hiperintens konfluen lezyonlar DAG-b1000 ve ADC görüntülerde de hiperintens olarak izlenmektedir.....	82
Şekil 30. MS tanılı olguda T2A-FLAİR hiperintens lezyonlar mevcut. Ancak bu lezyonlar DAG-b1000 görüntülerde izointens ADC görüntülerde hafif hiperintens olarak seçilebilmekte.	82
Şekil 31. Vasküler orijinli T2A-FLAİR hiperintens lezyonları bulunan olguda DAG-b1000 ve ADC görüntülerde lezyon ve karşı hemisfer Sİ ölçümleri. DAG-b1000 görüntülerde lezyonların izointens olduğuna dikkat ediniz.	83
Şekil 32. Serebral küçük damar hastalığı bulunan olguda T2A-FLAİR hiperintens konfluen lezyonlar DAG-b1000 görüntülerde izointens olarak izlenmektedir.....	83
Şekil 33. Vasküler orijinli hiperintens lezyonları bulunan olguda T2A-FLAİR ve DAG-b1000 görüntülerde lezyonlar hiperintens olarak izlenmektedir.	83

KISALTMALAR LİSTESİ

2D	İki boyutlu
3D	Üç boyutlu
ADEM	Akut dissemine ensefalomyelit
BCH	Beyaz Cevher Hiperintensitesi
BCL	Beyaz Cevher Lezyonu
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
DAG	Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DSO	Dinamik Serebral Otoregülasyon
DIR	Double Inversion Recovery
DKG	Difüzyon Kurtosis Görüntüleme
DTG	Difüzyon Tensör Görüntüleme
EBV	Epstein-Barr Virüsü
FA	Fraksiyonel Anizotropi
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
GA	Glatiramer Asetat
HİL	Hiperintens Lezyon Sayısı
HMT	Hastalık Modifiye Edici Tedavi
IFN-γ	İnterferon gama
IL-17	İnterlökin-17
İV-MP	İntravenöz Metilprednizolon
İViG	İntravenöz İmmüoglobulin
JCV	John Cunningham Virüsü

KBB	Kan Beyin Bariyeri
KDH	Küçük Damar Hastalığı
KH	Karşı Hemisfer
KHSİO	Karşı hemisfer sinyal intensite oranı
KİS	Klinik İzole Sendrom
K-SHZ	Kappa Serbest Hafif Zincir
MD	Ortalama Difüzyon
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
MS	Multipl Skleroz
MTR	Manyetik Transfer Relaksasyon
MY	Mekânda Yayılım
NGBC	Normal Görünümlü Beyaz Cevher
NO	Nitrik Oksit
OKB	Oligoklonal Bant
OPC	Oligodendrosit Progenitör Hücre
OUA	Obstrüktif Uyku Apnesi
PML	Progresif Multifokal Lökoensefalopati
PSIR	Phase-Sensitive Inversion Recovery
PVB	Perivasküler Boşluk
QSM	Kantitatif Duyarlılık Haritalama
RİS	Radyolojik İzole Sendrom
RRMS	Relapsing-Remitting Multipl Skleroz
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
Sİ	Sinyal İntensitesi

SİO	Sinyal İntensite Oranı
SKDH	Serebral Küçük Damar Hastalığı
SPMS	Sekonder Progresif Multipl Skleroz
SWI	Duyarlılık Ağırlıklı Görüntüleme
TH	Talamus
ThSİO	Talamus sinyal intensite oranı
YET	Yüksek Etkinikli Tedavi
YGL	Yavaş Genişleyen Lezyonlar
ZY	Zamanda Yayılım

1 GİRİŞ

Merkezi sinir sistemini (MSS) etkileyen, kronik otoimmün bir hastalık olan multipl sklerozun (MS) temel bileşenleri enflamasyon, demiyelinizasyon, gliosis ve nöronal kayıptır. MSS'deki miyelinli aksonlar, MS ataklarının hedefidir ve bu durum, miyelin ve aksonlarda farklı derecelerde hasara yol açabilir (1). MS, dünya genelinde 2,3 milyon kişiyi etkilemektedir. (2,3). Hastalık genellikle 20 ila 50 yaşları arasında teşhis edilir ve kadınlarda erkeklere kıyasla daha sık görülür. Dünya genelinde MS prevalansı 100.000 kişi başına 5 ila 300 arasında değişmekte olup, yüksek enlemlerde artış göstermektedir. MS hastalarında genel yaşam beklentisi, genel nüfusa kıyasla daha düşüktür (75,9 yıl vs. 83,4 yıl) (2).

MS' in ortaya çıkışı karmaşık bir konudur; hastalığın kökeni hâlâ tam olarak anlaşılamamıştır. Bununla birlikte, son araştırmalar MS'in, genetik yatkınlık ile çevresel etkenlerin çocukluk döneminden genç yetişkinliğe kadar olan süreçte birleşimi sonucu ortaya çıktığını öne sürmektedir. MS'e genetik yatkınlık açısından önemli derecede etki edebilecek spesifik faktörler arasında D vitamini eksikliği, doğum mevsimi, tütün kullanımı ve Epstein-Barr virüsüne maruz kalma yer almaktadır (4).

Tanı, belirli periyotlarla güncellenen ve değişen literatür bilgileri ile giderek spesifikleşen klinik olarak McDonald ve MRG görüntüleme için MAGNIMS kriterleri ile konulmaktadır (5,6).

Güncel literatürde, radyolojik izole sendrom (RİS), klinik izole sendrom (KİS), relapsing-remitting multipl skleroz (RRMS), primer progresif multipl skleroz (PPMS) ve sekonder progresif multipl skleroz (SPMS) olmak üzere kabul edilen alt tipleri bulunmaktadır (7). Nörolojik bozuklukların geçici alevlenmesi relaps olarak tanımlanır ve relapsing-remitting MS'in tanımlayıcı özelliğidir (4). Ataklar, merkezi sinir sistemindeki lokalize otoimmün süreçlerin alevlenmesiyle tetiklenen ve aksonal iletimin bozulmasıyla ilişkili klinik belirtilerdir. MS'teki otoimmün saldırının hedefi olan miyelin kaybı, aksonların elektriksel kapasitansında artışa yol açar ve iletim blokajının temel patofizyolojik mekanizması olarak kabul edilir (4).

Son dönemdeki çalışmalar, multipl skleroz tanısında yapılan hataların ve bu hataların doğurabileceği olumsuz sonuçların, özellikle agresif immünosupresif tedavilerin uygulanması gibi risklerin önemini vurgulamaktadır (8). Çalışmalar, MS ile en sık karıştırılan hastalığın tek başına veya başka tanılarla birlikte görülen migren olduğunu ve yanlış tanı alan hastaların

%22'sini oluşturduğunu ortaya koymuştur. MS ile sıkça karıştırılan diğer durumlar arasında fibromiyalji, nonspesifik beyaz cevher lezyonları, psikiyatrik bozukluklar ve nöromiyelitis optika spektrum bozuklukları (NMOSD) yer almaktadır. Vaskülitte bağlı beyaz cevher lezyonlarının da göz ardı edilmemesi gerekmektedir (9). MS tanısı almış ancak nihayetinde yanlış tanı olarak değerlendirilen vakaların oranının %5–10 arasında olduğu tahmin edilmektedir (10). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) görülen nonspesifik beyaz cevher anormallikleri ve küçük damar iskemik hastalığı, geçmişte yanlış tanı konulmuş hastalarda en sık bildirilen alternatif tanıları olmuştur (11). Zou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 16-45 yaş arası genç erişkinlerde düşük şiddetli ve spesifik bir nedeni bulunmayan beyaz cevher hiperintensitelerinin prevalansı %37 olarak bildirilmiştir (12). Bu nedenle MS lezyonları ile karışabilmektedir. Serebral küçük damar hastalığı (SKDH) genellikle yaşlı popülasyonda gözlenen, serebral arterioller, venüller ve kapillerleri içeren bir grup hastalık içerisinde yer alır. Patogenez, vasküler endotelial hasar, hipoperfüzyon ve iskemi ile kan-beyin bariyeri fonksiyonunun bozulmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (13). Vasküler kökenli olduğu düşünülen beyaz cevher hiperintensiteleri (BCH), diğer bir adıyla lökoriazis, beyin MRG veya bilgisayarlı tomografi (BT) incelemelerinde, özellikle inme veya demans hastalarında oldukça sık karşılaşılan bir bulgudur. Bu lezyonlar genellikle bilişsel bozukluk ile ilişkilidir ve inme riskini üç katına, demans riskini ise iki katına çıkarmaktadır (14). Beyaz cevher hiperintensite prevalansı, yaş, hipertansiyon, diyabet, sigara kullanımı gibi vasküler risk faktörlerinin artışıyla birlikte, henüz belirlenmemiş birçok diğer risk faktörüyle de artış göstermektedir (14). Yaşa ve küçük damar hastalığına bağlı bu hiperintens lezyonları MS'in özellikle periventriküler lezyonlarından ayırt etmek zordur bu nedenle ayırıcı tanıda görüntüleme bulguları oldukça önemlidir (15).

Manyetik rezonans görüntüleme, multipl skleroz tanısında kritik bir rol oynar; beyaz cevher lezyonlarının (BCL) zaman ve mekânda yayılımını ortaya koyarak MS tanısını destekler ve alternatif tanıları dışlamaya yardımcı olur. MS'dekine benzer bir dağılım gösteren diğer beyaz cevher hiperintens lezyonlarından özellikle, yaşa bağlı vasküler hastalıklar ve migren gibi sık görülen durumlardan, nöromiyelitis optika spektrum bozuklukları ve daha nadir görülen hastalıklara kadar birçok bozukluktan ayırımında MR görüntüleme önemlidir (15). Difüzyon MR görüntüleme ise MS hastalığının patofizyolojisinin anlaşılmasında ve MS ilişkili hasarın kantifiye edilmesinde önemli katkı sağlamaktadır (16,17). MS hastalığında difüzyon ağırlıklı görüntülerde (DAG), görünür difüzyon katsayısı (ADC) değerlerinde artış izlenmektedir (18). Literatürde ADC değerlerinin beyaz cevher hiperintensiteleri ile ayırıcı tanıda, MS tiplendirilmesinde ve takip görüntülerinde faydalı

olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır (18,19). DAG-b1000 görüntülerle ilgili yeterince çalışma bulunmamakta olup literatürde bulunan çalışmalar aktif plakta ve evrelendirilmesinde kontrastlı MRG ve difüzyon ağırlıklı MR görüntülerini karşılaştırmaktadır (20). B1000 değerlikli difüzyon ağırlıklı görüntüler (DAG), direkt kantitatif veri vermemektedir. Ancak klinik gzlemimizde MS lezyonlarının b-1000 değerlikli görüntülerde olasılıkla ‘‘T2 shine through etkisi’’ nedeni ile normal beyaz cevhere göre hiperintens izlenmektedir. Yuzkan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada b-1000 değerlikli DAG görüntülerin MS ve serebrovasküler küçük damar hastalığına bağlı hiperintensitelerin ayırıcı tanısında yüksek performans gösterdiğini bildirmektedir (21). Bu tez alışması MS hastalığı ve beyaz cevherin diğer hiperintens lezyonlarının ayırıcı tanısında 3 Tesla MR difüzyon ağırlıklı görüntülerde, DAG-b1000 değerli serilerde lezyon parlaklaşmasının tanıya katkısını değerlendirmek ve kantitatif sinyal intensite oranı belirlemek, ADC değerlerinin ayırıcı tanıya katkısını araştırmaktadır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 MULTİPL SKLEROZ

2.1.1 TARİHÇE

14. yüzyılın sonunda Hollanda’da yaşayan Schiedamlı Aziz Lidwina, MS’in bilinen ilk tanımını yapmıştır (22). Augustus d’Este ise, MS’e bağlı semptomlarının zamanla kötüleştiğini yazdığı 26 yıllık bir günlük tutmuştur. Anlatısındaki ilk belirtisi, 28 yaşında ortaya çıkan büyük olasılıkla optik nrite bağlı geçici görme kaybıdır. Augustus d’Este, 54 yaşında motor semptomlar ve yürümesini engelleyen alt ekstremitte sorunları nedeniyle hayatını kaybetmiştir (22,23). Charcot’un multipl sklerozu adlandırması ve tanımlaması, daha önce açıklanamayan bulguların düzenlenmesine ve gelecekteki ilerlemelere zemin hazırlayan bir ereve sunmuştur. O tarihten itibaren bu bilgi birikimi birleştirilmeye devam etmiştir. Charcot’un öğrencileri, hastalığın klinik belirtilerini ölüm sonrası lezyon patolojisi ile ilişkilendirmiştir. Joseph Babinski, 1885 yılında yazdığı MS tezi ile beyindeki ve omurilikteki plakları tanımlamıştır. Pierre Marie, MS’te otonom disfonksiyon ve yürüme bozukluklarına dikkat çekmiştir (22,24). Ernst Leyden, 19. yüzyıl ortalarında MS’in kalıtsal bir bileşeni olabileceğini öne srmştir. Bununla birlikte, MS’in genetiğini ve hastalığın belirli ailelerde kümelenmesini sistematik olarak değerlendirme çalışmaları, 1930’larda Curtius ve diğer Alman araştırmacılar tarafından başlatılmıştır (25). Charcot, Von Frerichs, Vulpian ve

diğerleri MS'i ayrı bir klinik varlık olarak tanımlamış ve bu şekilde farklı bir hastalık olarak ortaya koymuşlardır (25). Son yıllarda hastalığın nedenlerini ve süreçlerini açıklamaya yönelik temel analizlerde ve immünomodülatör ilaçlarda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir (25).

2.1.2 EPİDEMİYOLOJİ

Multipl Skleroz, dünyada en yaygın görülen ve genellikle 20-40 yaş arasında tanı konulan nörolojik hastalıklardan biri olup, birçok ülkede genç bireylerde travma dışı nörolojik yeti kaybının başlıca nedenidir (26). Özellikle yüksek gelirli ülkelerde en sık görülen demiyelinizan hastalık olup, dünya genelinde heterojen bir prevalansa sahiptir. Kuzey Amerika'da en yüksek seviyededir (100.000 de 140), bunu Avrupa izlemektedir (100.000 de 108); Doğu Asya'da (100.000 de 2,2) ve Sahra Altı Afrika'da (100.000 de 2,1) ise en düşüktür (27). MS Uluslararası Federasyonu'nun bir raporuna göre, küresel median MS prevalansı 2008'de 100.000'de 30 iken, 2013'te 100.000'de 33'e yükselmiştir.

Türkiye'de 2024 yılında Öztürk ve arkadaşları tarafından yapılan ulusal prevelans çalışması sonucunda ICD kodu G35 olan hasta sayısı 201.061 olarak belirlenmiş ve bu kodun en az üç kez girildiği hasta sayısı 82.225 olarak tespit edilmiştir. Türkiye'de MS prevalansı 100.000'de 96,4 ve kadın/erkek oranı 2,1/1 olarak hesaplanmıştır. 2022 yılında MS insidansı 100.000'de 6,2 olarak bulunmuş, ortalama hasta yaşı $43,1 \pm 13,3$ yıl (kadın: $43,0 \pm 13,1$; erkek: $43,2 \pm 13,7$) olarak belirlenmiştir. İlk tanı anındaki ortalama yaş ise $34,0 \pm 13,0$ yıl (kadın: $33,6 \pm 12,6$; erkek: $34,9 \pm 13,7$) olarak tespit edilmiştir (28).

MS hastalarında yapılan mortalite çalışmalarında, klinik başlangıçtan 25 yıl sonra hastaların %70–88'i hâlâ hayattadır ve başlangıçtan ölüme kadar geçen medyan süre 24 -45 yıl arasında değişmektedir. MS ile yaşam süresinin 6 ila 14 yıl azaldığı düşünülmektedir (27). 27.603 MS hastasının dahil edildiği geniş çaplı bir çalışmada, hastalığın ilk 20 yılında sağkalımın genel popülasyonla büyük ölçüde benzer olduğunu ancak bu süreden sonra mortalitede artış ve yaşam süresinde yaklaşık 6 ila 7 yıl azalma saptanmıştır (29).

Hasta kayıplarının yaklaşık %50–70'i MS ile ilişkili olarak değerlendirilmekte olup bu ölümlerde MS ya ana neden ya da katkıda bulunan bir faktör olarak rol oynamaktadır. İlerleyici sakatlık, enfeksiyon riskini artırıp ölüm riskini yükselterek ciddi engellilik durumlarına yol açmaktadır. Ölüm nedenleri arasında ikinci sırada kardiyovasküler hastalıklar yer almakta olup bu ölümlerin oranı yaşla güçlü bir korelasyon göstermektedir (27).

2.1.3 ETİYOLOJİ

Multipl Skleroz, merkezi sinir sistemini etkileyen ve nörodejenerasyona yol açan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. MS'nin etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik yatkınlık ile çevresel faktörlerin karmaşık etkileşimi sonucu geliştiği düşünülmektedir (30,31).

MS'nin genetik yönü üzerine yapılan araştırmalar, hastalık ile en güçlü ilişki gösteren genetik faktörün HLA-DRB1*15:01 alleli olduğunu ortaya koymuştur. Bu aleli taşıyan bireylerde MS riski, taşımayan bireylere kıyasla 3 ila 6 kat daha yüksektir (32,33). Bunun dışında MS ile ilişkili olduğu düşünülen 200'den fazla genetik varyant tanımlanmıştır. Ancak bu varyantların her birinin etkisi sınırlı olup, genetik yatkınlık büyük ölçüde poligenik bir özellik sergilemektedir (31,32)

Çevresel faktörler arasında Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonu, MS gelişiminde en önemli tetikleyicilerden biri olarak görülmektedir. EBV, enfekte B hücrelerinde latent enfeksiyon oluşturarak otoimmün yanıtı tetikleyebilir ve kronik antijen sunumu yoluyla otoimmün mekanizmaları güçlendirebilir (33,34). Yapılan büyük bir kohort çalışmasında, EBV seronegatif bireylerde MS gelişme riskinin neredeyse yok denecek kadar az olduğu, EBV seropozitif bireylerde ise bu riskin 32 kat arttığı bildirilmiştir (34). EBV enfeksiyonunun çocukluk veya ergenlik döneminde geçirilmesinin MS riskini artırdığına dair kanıtlar da mevcuttur (33).

Vitamin D eksikliği, MS'nin bir diğer önemli çevresel risk faktörüdür. D vitamini, bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde önemli rol oynar ve düşük seviyeleri, otoimmün hastalıklara yatkınlığı artırabilir. D vitamini eksikliği olan bireylerde MS riskinin yüksek olduğu birçok epidemiyolojik çalışma ile desteklenmiştir (35,36). Ayrıca D vitamini metabolizmasını etkileyen genetik polimorfizmlerin MS duyarlılığı üzerinde etkili olabileceği öne sürülmektedir. Özellikle CYP27B1 ve VDR genlerindeki varyantlar, D vitamini eksikliği ile MS riski arasındaki ilişkiyi açıklayabilir (36). Coğrafi dağılım çalışmaları da D vitamini eksikliğinin önemini ortaya koymaktadır. Daha düşük enlemlerde yaşayan bireylerde MS prevalansının daha düşük olması, güneş ışığına maruziyetin ve dolayısıyla D vitamini seviyelerinin MS üzerindeki koruyucu etkisini desteklemektedir (35).

Sigara kullanımı, MS gelişiminde etkili bir diğer modifiye edilebilir risk faktörüdür. Sigara içen bireylerde MS gelişme riski %50 oranında artmakta ve hastalığın progresyonu

hızlanmaktadır. Sigaranın, enflamasyonu artırarak ve oksidatif stres yoluyla sinir hücrelerine zarar vererek bu sürece katkı sağladığı düşünülmektedir (37). Sigara kullanan bireylerde nükslerin daha sık görülmesi ve hastalık seyrinin daha kötü olması da bu hipotezi desteklemektedir (37). Buna ek olarak bazı mesleki faktörler de MS gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Tarım işçileri, berberler, toksik kimyasallara maruz kalan bireyler ve petrol sahalarında çalışanların MS riski, genel popülasyona kıyasla daha yüksektir (38).

Stresin de MS başlangıcı ve nüksler üzerinde önemli bir etkisi olabileceği düşünülmektedir. Psikolojik stresin bağışıklık sistemini baskılayarak otoimmün yanıtları tetiklediği ve bu durumun MS gelişimini kolaylaştırdığına dair çeşitli çalışmalar mevcuttur (39). Özellikle erken yaşta maruz kalınan kronik stresin, bağışıklık toleransını bozarak ilerleyen yaşlarda MS riskini artırabileceği ileri sürülmektedir (39).

2.1.4 PATOFİZYOLOJİ

Multipl skleroz, merkezi sinir sisteminin (MSS) inflamatuvar ve demiyelinizan bir hastalığıdır. Hastalığın patognomonik özelliği, beyaz cevherdeki fokal inflamatuvar lezyonlar, yani aktif ya da kronik evre plaklarıdır. Bu plaklar, miyelin kılıf ve aksonal hasara bağlı olarak ilerleyici nörodejenerasyona neden olmaktadır. Patolojik süreç, inflamasyonun tetiklenmesi ve otoimmün mekanizmalarla ilişkilidir; bu durum hem beyaz hem de gri cevherde belirgin anatomik ve işlevsel kayıplara neden olur (40). Aktif plaklar, yoğun makrofaj infiltrasyonu ve miyelin yıkımı ile karakterizedir. Patolojik olarak, sitokin üretimi, miyelin yıkım ürünleri ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlemlenir. MS hastalarında hastalık süresi uzadıkça aktif plakların oranı azalır ve yerini inaktif ve smoldering (yavaş genişleyen) plaklara bırakır. İnaktive plaklar, hastalığın ilerlemiş evresinde baskın hale gelir (40).

Relapsing-remitting MS'nin erken evrelerinde, lezyonlar demiyelinizasyon, aksonal kayıp ve reaktif gliosis ile karakterizedir. Bu lezyonlar sıklıkla demiyelinizasyon göstermiş aksonlar, azalmış oligodendrosit sayısı ve parankim içinde lenfosit ve makrofaj infiltrasyonlarını içerir (41). Özellikle RRMS inflamatuvar süreçler ile ilişkiliyken, SPMS ve PPMS daha çok nörodejeneratif mekanizmalarla ilişkilidir (30).

MS'in tam anlaşılamamış kompleks patogenezini alt başlıklar halinde incelemek patofizyolojiyi anlamada daha uygun olacaktır.

2.1.4.1 İmmün Sistem Disregülasyonu

Bağıışıklık sistemi, MS'in başlangıç ve ilerleyişinde merkezi bir rol oynar. CD4+ T yardımcı hücreleri, özellikle Th1 ve Th17 alt grupları, inflamatuvar yanıtın önemli düzenleyicileridir. Bu hücreler, demiyelinizasyonu ve aksonal hasarı şiddetlendiren interferon- γ (IFN- γ) ve interleokinin-17 (IL-17) gibi proinflamatuvar sitokinler salgılar. CD8+ sitotoksik T hücreleri ise perforin ve granzim salınımıyla doğrudan nöronal hasara yol açar (42).

B hücreleri, antijen sunumu, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimi ve demiyelinizasyonu artıran antikorların salgılanması yoluyla MS'in ilerlemesine neden olur (30,42). Beyin-omurilik sıvısında (BOS) oligoklonal bantların varlığı, intratekal B hücre aktivasyonunun önemini göstermektedir (43,44).

Astrositler ve mikroglialar inflamatuvar süreçleri daha da şiddetlendirir. Mikroglialar, reaktif oksijen türleri (ROS) ve nitrik oksit (NO) üreterek aksonal yaranmaya ve demiyelinizasyona neden olurken, astrositler IL-6 ve TNF- α gibi sitokinler salgılayarak inflamasyonu artırır. Proinflamatuvar mikroglialar, sitokin salınımı, glutamat aracılı eksitotoksisite ve oksidatif stres yoluyla lezyon oluşumuna, aksonal hasara ve nörodejenerasyona katkıda bulunur (30,44,45).

Bağıışıklık hücrelerinin MSS'ye girişinde moleküler taklit mekanizmalarının da önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. Özellikle viral ve bakteriyel antijenlerin miyelin proteinleri ile benzerliği, bağışıklık sistemini yanlış yönlendiren kritik bir faktördür. Epstein-Barr virüsü (EBV) enfeksiyonunun MS patogenezindeki tetikleyici etkisi, bu bağlamda dikkat çeken bir örnektir (46).

2.1.4.2 Kan-Beyin Bariyerinin (BBB) Disfonksiyonu

Kan-beyin bariyerinin (KBB) bozulması, MS’de bağışıklık hücrelerinin MSS’e girişini kolaylaştıran erken bir olaydır. Proinflamatuvar sitokinler, matris metalloproteinazlar ve ICAM-1, VCAM-1 gibi adezyon molekülleri bu süreçte kritik rol oynar (42,47).

KBB'nin bozulması sadece inflamasyonu artırmakla kalmaz, aynı zamanda MSS'deki homeostatik süreçleri de etkiler. Perivasküler fibrinojen birikimi, MS'in ayırt edici özelliklerinden biridir ve mikrogial aktivasyonu tetikleyerek inflamatuvar yanıtları artırır. Fibrinojenin kortikal lezyonlarda birikmesi, özellikle progresif MS hastalarında belirgin olan nöron kaybıyla ilişkilendirilmiştir. Bu durum, KBB disfonksiyonunun inflamasyon ve nörodejenerasyon arasındaki bağlantıyı nasıl güçlendirdiğini gösterir (45).

MS hastalarında serebral perfüzyonda hastalığın tüm evrelerinde azalma, hipoksik duruma ve oksidatif strese neden olur. Özellikle, oligodendrositler ve miyelin kılıfları hipoksiye karşı oldukça hassastır. Hipoksiye bağlı oligodendrosit kaybı, demiyelinizasyonun hızlanmasına ve aksonal fonksiyonların bozulmasına yol açar. Bu süreç, yalnızca relapsing-remitting MS (RRMS) evresinde değil, progresif MS formlarında da etkili olmaktadır (45).

2.1.4.3 Demiyelinizasyon ve Remiyelinizasyon

Demiyelinizasyon, oligodendrositlerin ve miyelin kılıflarının bağışıklık hücreleri tarafından hedef alınmasıyla gerçekleşir. Bu süreç, aksonları metabolik ve mekanik strese karşı savunmasız hale getirerek dejenerasyonu hızlandırır. MiRNA-219 ve miRNA-338 gibi remiyelinizasyonda önemli moleküllerin düzensizliği, bu sürecin başarısızlığına katkıda bulunur (48).

Oligodendrosit patolojisi, miyelin kaybından önce meydana gelebilir. Oligodendrositlerde yüksek metabolik talepler, oksidatif stres ve glutamat toksisitesi gibi faktörler, hücre ölümüne ve miyelin kaybına neden olabilir (49).

Remiyelinizasyon, erken evrelerde etkili olsa da inflamatuvar mediyatörlerin devamlılığı, astrositik skarlaşma ve LINGO-1 gibi inhibitör moleküllerin varlığı nedeniyle sınırlanır. Ek olarak, oligodendrosit progenitör hücrelerinin aktivasyonundaki azalma, miyelin yenilenme kapasitesini kısıtlar (2). Remiyelinizasyon, hastalığın farklı aşamalarında

değişkenlik gösterir. Gri cevher, beyaz cevhere kıyasla daha hızlı remiyelinizasyon kapasitesine sahiptir ve bu durum, düşük remiyelinizasyon inhibitör seviyeleri ile ilişkili olabilir (50).

2.1.4.4 Nörodejenerasyon ve Mikroyapısal Hasar

Nörodejenerasyon, MS'in belirleyici bir özelliği olup hastalığın erken evrelerinde başlar ve progresif aşamada belirginleşir. Akut inflamatuvar lezyonlarda aksonal kesilme görülür ve bu durum oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon ve enerji yetersizliği ile daha da kötüleşir (51). Progresif MS'te nörodejeneratif süreçlere bağlı olarak kortikal gri cevher atrofisi, bilişsel gerileme ve sakatlıklar gelişebilirken, beyin atrofisinin MRG ile erken tespiti, nörodejeneratif sürecin dinamiklerini anlamak ve hastalık ilerleyişini öngörmek için kritik bir araçtır (1,48).

2.1.4.5 Bağırsak Mikrobiyotası ve MS

Bağırsak mikrobiyotası, bağışıklık sisteminin düzenlenmesi ve MSS otoimmünesinin modülasyonunda önemli bir rol oynar. Bağırsak geçirgenliğinin artması, mikrobiyal translokasyonu ve nöroinflamasyonu tetikleyen sistemik immün aktivasyonu kolaylaştırır. Probiyotikler ve diyet modifikasyonları, bağışıklık homeostazını desteklemek için potansiyel stratejiler olarak değerlendirilmiştir (43).

2.1.4.6 Relapsların Patofizyolojik Mekanizmaları

Relapslar, multipl skleroz hastalığının en belirgin klinik özelliklerinden biridir ve bu süreçte, proinflamatuvar sitokinler, nitrik oksit ve immünoglobulin G fraksiyonundaki "nöroelektrik bloklayıcı" faktörlerin önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Bu mediatörler, aksonların iyon kanallarını etkileyerek aksiyon potansiyelinin normal iletimini engeller ve böylece relaps sırasında aksonal iletimin bozulmasına neden olur (4). Ayrıca, bu süreçler mitokondriyal fonksiyonları bozarak enerji üretimini olumsuz etkiler ve nöronal fonksiyon

kaybını hızlandırır. Relapsların patofizyolojisi, yalnızca inflamatuvar süreçlerin değil, aynı zamanda MSS'de ortaya çıkan enerji metabolizması bozukluklarının da bir sonucudur (51).

2.1.4.7 Mitokondriyal Disfonksiyon ve Mitofaji

Mitokondriyal disfonksiyon, MS'nin erken evrelerinden itibaren gözlemlenen bir diğer önemli patolojik süreçtir. Enerji metabolizmasındaki bozulmalar, ATP üretiminin azalmasına ve aksonların enerji ihtiyacını karşılayamamasına, kalsiyum metabolizmasında ve oksidatif stres cevabında bozulmaya ve bu nedenle dejenerasyona neden olur (51). Mitofaji, hücrel stresin giderilmesi ve mitokondriyal işlevin korunması için kritik bir süreçtir; ancak MS hastalarında bu mekanizma aşırı aktivasyona geçebilir. Aktif MS lezyonlarında PINK1-Parkin aksının artmış düzeyde olduğu gösterilmiş ve bu durum nörodejenerasyonu tetikleyen bir faktör olarak değerlendirilmiştir (51).

2.1.5 TANI

Multipl Skleroz tanısında spesifik bir biyobelirteç bulunmamaktadır. Tanı, büyük oranda hastanın tıbbi öyküsüne ve nörolojik muayenesine dayanmaktadır. Bu nedenle, atakların doğru bir şekilde tanımlanması büyük önem taşır. MR görüntülemeye tek bir anatomik bölgenin tutulumu monofokal ataklarla görülebileceği gibi, merkezi sinir sisteminin birden fazla anatomik bölgesinin eşzamanlı tutulumu multifokal ataklarla da kendini gösterebilir (52).

Tanı, MS için geliştirilen ve klinik, görüntüleme ve laboratuvar bulgularını içeren McDonald tanı kriterleri ile konulmaktadır. Bu kriterler MS tanısını kolaylaştırmak için mekânsal (MY) ve zamansal (ZY) yayılımın gösterilmesini önermekte olup MS'nin tipik belirtileri olan demiyelinizasyon ve inflamasyonu belirlemeye yönelik yapılandırılmış bir yaklaşıma sahiptir (5,6). Bununla birlikte, tanının doğrulanabilmesi için alternatif hastalıkların dışlanması gereklidir (6). Revize 2017 Mc Donald kriterleri Tablo 1'de gösterilmiştir. 2017 McDonald kriterleri, MS tanısını daha hassas ve global olarak uygulanabilir hale getirmek için 2024 yılında güncellenmiştir. Yeni kriterlerde, Radyolojik İzole Sendrom (RIS), MS'nin bir alt kategorisi olarak tanımlanmış ve mekânsal yayılım (MY) ve BOS analizi ile tanının

konulabileceği belirtilmiştir. Optik sinir, mekânsal yayılımı göstermek için beşinci topografik alan olarak eklenmiş ve ileri görüntüleme tekniklerinin (VEP, OCT) desteklenmesi önerilmiştir. Zamansal yayılım (ZY) artık her durumda gerekli olmayıp, kappa serbest hafif zincirler (KSHZ) gibi yeni biyobelirteçlerin kullanılabileceği vurgulanmıştır. Periferik rim ve santral ven işaretleri tanıda görüntüleme bulgularına eklenmiştir. Ek olarak, 50 yaş üstü veya vasküler risk faktörlerine sahip bireylerde tanı kriterleri sıkılaştırılmıştır (53).

Mekânsal yayılım, periventriküler, juktakortikal, infratentoryal veya spinal kord gibi MSS'in en az iki farklı bölgesinde lezyon varlığını ifade eder. Bu yayılım, MRG ile gadolinyum kontrast madde kullanılarak tespit edilebilir. MRG, MS tanısında temel bir araç olup, lezyonların lokalizasyonu ve doğası hakkında detaylı bilgi sağlar. Santral ven işaretleri gibi bulgular, duyarlılığı artırarak yanlış tanıları azaltmaktadır (5,7,54).

Tablo 1. 2017 Revize McDonald Kriterleri

Klinik atak sayısı	Klinik olarak objektif kanıtlarla saptanan lezyon sayısı	Tanı için gereken ek veriler
≥ 2	≥ 2	Gerek yok
≥ 2	1 (Belirgin bir anatomik bölgede önceki bir atağın net klinik kanıtı ile)	Gerek yok
≥ 2	1	Ek atak veya MR ile mekansal yayılım
1	≥ 2	Ek klinik atak ya da MR ile zamansal yayılımın gösterilmesi ya da BOS'ta oligoklonal bant varlığı
1	1	Mekânsal yayılım: Ek atak veya MR ile. Zamansal yayılım: Ek atak, MR veya BOS oligoklonal bant varlığı ile

Zamansal yayılım, yeni lezyonların zaman içinde ortaya çıkmasını ifade eder ve MRG ile tespit edilebilir. İlk görüntülemelerde hem kontrastlanan hem de kontrastlanmayan lezyonların aynı anda varlığı, zamansal yayılımın bir göstergesi olarak kabul edilir. Ayrıca, yeni bir T2 hiperintens lezyonunun gelişimi, önceki MRG ile karşılaştırılarak ZY'i doğrulayabilir.

BOS analizi, intratekal immünoglobulin G (IgG) üretimini ve oligoklonal bantların varlığını göstermek için kullanılır. Oligoklonal bantlar, bazı durumlarda ZY yerine geçebilecek kadar güçlü bir biyobelirteçtir (5,6,52). Biyokimyasal testler, tanıyı destekleyici ek bilgiler sunar. BOS analizinde glukoz, protein ve laktat düzeyleri ölçülürken, IgG indeksi ve oligoklonal bant analizi intratekal immün aktiviteyi gösterir. Ek olarak, görsel uyarılmış potansiyeller gibi nörofizyolojik testler, optik nörit gibi MS ile ilişkili durumlarda kullanılabilir. Ancak, bu testlerin sonuçları dikkatlice yorumlanmalı ve diğer olası hastalıklar dışlanmalıdır (52,55). BOS'taki oligoklonal bantlar (OKB), MS'de intratekal immünoglobulin sentezini göstermek için uzun zamandır altın standart olarak kabul edilmekte ve güncel tanı kriterlerinde zamansal yayılım yerine kullanılmaktadır (56). Bununla birlikte, kappa serbest hafif zincirler (K-SHZ), OKB'lere benzer tanısal duyarlılık ve özgüllük gösteren, maliyet açısından avantajlı, nicel ve görsel değerlendirmeden bağımsız yeni bir biyobelirteç olarak ortaya çıkmıştır (56). OKB'ler MS'e özgü olmamakla birlikte, merkezi sinir sistemindeki kronik immün aktivasyonu tespit etmede oldukça duyarlıdır. MS hastalarının %95'inde görülmektedir ancak yokluğu, alternatif tanımlar için bir uyarı işareti olarak değerlendirilmektedir (57). Ayrıca, MS hastalarının yaklaşık %50'sinde BOS'ta lenfosit ağırlıklı pleositoz saptanmaktadır. Bu durum hastalığın inflamatuvar yapısını desteklemekte ve ayırıcı tanıya yardımcı olmaktadır (56). Son olarak, BOS'taki Del-1 seviyelerinin, MS tanısında IgG'ye kıyasla daha üstün bir tanısal doğruluğa sahip olduğu ve tanı ile prognoz uygulamalarında iyileştirme potansiyeli sunduğu gösterilmiştir (58).

Tüm bu gelişmelere rağmen, MS tanısı karmaşık bir süreç olmaya devam etmektedir. Özellikle atipik klinik tablolar veya sınırlı kaynaklarla karşılaşılan bölgelerde, tanı koymak zorluk yaratabilir. Yapay zekâ ve kronik aktif lezyonlar gibi yeni teknolojiler, gelecekte tanısal doğruluğun artırılmasına yönelik umut vaat etmektedir. Bununla birlikte, bu araçların klinik uygulamaya entegrasyonu için daha fazla doğrulama çalışması gereklidir.

2.1.6 KLİNİK BULGULAR

Multipl skleroz genellikle genç erişkin yaş grubunda ortaya çıkan, merkezi sinir sisteminin disfonksiyonuna bağlı bir veya daha fazla klinik epizod ile kendini gösterir. Bu epizodları genellikle kısmi bir iyileşme süreci takip eder. MS vakalarının çoğu başlangıçta relapsing-remitting (atak ve iyileşme dönemleriyle seyreden) bir seyir izlerken, yaklaşık %10'u, ataklardan bağımsız olarak giderek artan nörolojik sakatlık ile karakterize primer progresif MS olarak sınıflandırılır. Ayrıca, MS'nin prodromal bir evresi olduğu ve bu evrede, spesifik olmayan klinik semptomların MS'nin tipik semptomlarından önce ortaya çıktığı kavramı tartışılmaktadır (59).

MS'nin özgün bir klinik belirtisi bulunmamasına rağmen, bazı bulgular hastalık için oldukça karakteristiktir. Yaygın semptomlar arasında ekstremitelerde veya yüzün bir tarafında duyuşsal kayıplar, görme bozuklukları, akut veya subakut motor güçsüzlük, diplopi, denge ve yürüme sorunları, Lhermitte belirtisi, baş dönmesi, mesane ve bağırsak disfonksiyonu, ataksi ve ağrı yer alır (60). Görme semptomları arasında en sık rastlanan durum optik nörittir ve genellikle tek taraflı göz ağrısı ve görme kaybı ile seyreder (61).

Genellikle detrusor kasın aşırı aktivitesine bağlı olarak gelişen mesane disfonksiyonu hastaların %75'inde, bağırsak disfonksiyonu ise %50 oranında gözlenir (62,63). Ayrıca nörojenik mesane disfonksiyonu depolama veya boşaltma işlevlerinde bozulmalara yol açar ve genellikle spinal kord veya kortikal lezyonlarla ilişkilidir (64).

Bilişsel bozukluk, MS hastalarının %70'ine varan kısmında gözlenmekte olup, dikkat, bilgi işleme hızı, kısa süreli hafıza ve yürütücü işlevlerde bozulmalar şeklinde kendini gösterir (65,66). Bu bilişsel değişiklikler, lezyon yükü, serebral atrofi ve kortikal hasarla korelasyon göstermektedir (65). Depresyon, MS hastalarında sık görülür ve bilişsel işlevleri daha da kötüleştirerek dikkat, hafıza ve konsantrasyon alanlarını olumsuz etkiler (67). Depresyonun, hastaların başa çıkma becerileri ve yaşam kalitesi üzerindeki etkileri oldukça belirgindir ve yönetimi önemlidir (68).

MS'de motor bozukluklar, özellikle paraparezi veya parapleji şeklinde sıklıkla görülür ve genellikle spinal kordun inen motor yollarındaki lezyonlarla ilişkilidir. Spastisite yaygın bir bulgudur ve bacaklarda daha belirgin olmakla birlikte günlük aktiviteleri etkileyebilir (69). Yorgunluk ise MS'nin en yaygın semptomlarından biridir ve hastaların %86'sında bildirilmiştir (70). Uhthoff fenomeni gibi sıcaklık duyarlılığı, semptomların geçici

olarak kötüleşmesine yol açabilir (71). Tüm bu bulgular, MS tanı ve yönetiminde multidisipliner bir yaklaşım gerektirir.

2.1.7 MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

Manyetik rezonans görüntüleme, tanı koymada, prognoz tahmininde ve hastalığın izlenmesinde kritik bir rol oynar. 2001'de McDonald kriterleri kapsamında ilk kez MR görüntüleme hem mekânda yayılım hem de zamanda yayılım gösterilmesi için kriterlere dahil edilmiştir (72). Bu kriterler, 2010'daki revizyonlarla birlikte tek bir MR taramasında bile MS tanısının konulabilmesine olanak sağlamıştır (72). Ayrıca MRG, klinik semptomlar öncesinde bile subklinik lezyonları tespit edebilir ve bu özelliğiyle radyolojik izole sendrom (RİS) gibi durumların tanımlanmasında kritik rol oynar (73).

2.1.7.1 Manyeti Rezonans Görüntüleme Protokolü

MS tanısında yaygın olarak kullanılan sekanslar arasında T2 ağırlıklı görüntüler, FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) sekansı, T1 ağırlıklı görüntüler ve gadolinyum bazlı kontrast ajanlar ile elde edilen T1A sekansları yer almaktadır. Özellikle 3D FLAIR sekansı hem periventriküler lezyonların hem de juxtakortikal bölgelerdeki lezyonların daha net bir şekilde görselleştirilmesini sağlar. Bu sekans, ventriküllere dik uzanan ve "Dawson parmakları" olarak bilinen tipik MS lezyonlarının belirlenmesinde en hassas yöntemlerden biridir. T2 ağırlıklı görüntüler, beyaz cevherdeki hiperintens lezyonları gösterirken, T1 ağırlıklı görüntüler, "kara delikler" olarak bilinen ve aksonal kaybı yansıtan hipointens alanları tespit etmekte kullanılır. Bununla birlikte, gadolinyum bazlı kontrast ajanların kullanımı, aktif inflamasyonun ve kan-beyin bariyeri bozukluklarının tespitinde kritik bir öneme sahiptir (5).

Önerilen protokollerde, manyetik alan gücü olarak 1.5 Tesla tarayıcıların yeterli olduğu belirtilse de 3 Tesla tarayıcıların daha yüksek çözünürlük ve hassasiyet sağladığı vurgulanmaktadır. Daha yüksek çözünürlük, daha küçük lezyonların tespit edilmesine olanak tanır ve hastalığın erken evrelerinde bile yapısal değişikliklerin daha doğru bir şekilde değerlendirilmesini sağlar. Dilim kalınlığının 3 mm veya daha ince olması, küçük lezyonların

daha net bir şekilde görselleştirilmesine olanak tanır. Ayrıca, yüksek çözünürlüklü matris boyutları ve anatomik hizalamayı kolaylaştıran 3D sekanslar, protokolün önemli bileşenleri arasında yer almakta olup MAGNIMS kriterlerine göre önerilen MRG protokolü Tablo 2 de özetlenmiştir (5).

Tablo 2. Multipl Skleroz Tanısı İçin Önerilen MRG Protokolü

Kategori	Beyin	Spinal Kord	Optik Sinir
Manyetik alan gücü	$\geq 1,5$ T (tercihen 3 T)	$\geq 1,5$ T (3 T'nin 1,5 T'ye kıyasla ek bir değeri yoktur)	$\geq 1,5$ T
Kesit kalınlığı	3D görüntüleme için 1 mm izotropik tercih edilir, ancak eğer ardışık (düzlem içi ve düzlem boyunca) çekim yapılıyorsa, 1,5 mm'yi geçmemeli ve 0,75 mm örtüşme olmalıdır; 2D görüntüleme için, difüzyon-ağırlıklı görüntüleme hariç, boşluksuz ≤ 3 mm olmalıdır (difüzyon-ağırlıklı görüntüleme için kesit kalınlığı ≤ 5 mm olup %10-30 arası boşluk bırakılmalıdır).	Sagittal kesitler boşluksuz ≤ 3 mm olmalıdır; aksiyal kesitler boşluksuz ≤ 5 mm olmalıdır.	$\leq 2-3$ mm ve boşluksuz olmalıdır.
Düzlem içi çözünürlük	≤ 1 mm $\times$ 1 mm	≤ 1 mm $\times$ 1 mm	≤ 1 mm $\times$ 1 mm
Kapsama alanı	Tüm beyin (mümkün olduğunca servikal omuriliği de içermelidir).	Servikal ve torakolomber omurilik, konus dahil edilmelidir.	Optik sinir ve optik kiazma.
Aksiyal tarama yönelimi	Subkallozal düzlemde belirlenmeli (2D görüntüleme için) veya yeniden formatlanmalı (3D görüntüleme için) eğik aksiyal kesitler.	Omuriliğin sagittal eksenine dik olacak şekilde hizalanmalıdır.	Optik sinir ve optik kiazmanın yönelimine hizalanmalıdır.

2.1.7.2 Görüntüleme Bulguları

MS lezyonları, beyin ve spinal kordun farklı yerlerinde bulunabilen, genelde 3 mm'den büyük, perivasküler yerleşimli ovoid lezyonlardır (6,72). Bu lezyonlar ayırıcı tanıdaki pek çok lezyon gibi T2A ve FLAİR sekanslarda hiperintens olarak izlenir (74). Periventriküler bölgede ventriküllere dik uzanan lezyonlar, Dawson parmakları olarak adlandırılır ve MS için oldukça özgüdür (73). T1A serilerde aksonal hasarı ve demiyelinizasyonu yansıtan, siyah delikler olarak adlandırılan, kronik inaktif hipointens lezyonlar görülebilir (73). İnfratentorial lezyonlar beyin sapı, serebellum ve serebellar pedinküllerde yer alır. Özellikle pons ve medulla oblongata gibi yüksek myelin içerikli bölgelerde görülür (75). Lezyonlar yalnızca beyaz cevhere özgü olmayıp kortikal düzeyde de bulunabilirler. Kortikal lezyonların tespiti için Double Inversion Recovery (DIR) ve Phase-Sensitive Inversion Recovery (PSIR) gibi özel MRG teknikleri gerekebilir (73).

Mekânda yayılım, merkezi sinir sisteminin dört bölgesinde (periventriküler, juxtakortikal/kortikal, infratentorial ve spinal kord) en az iki lezyonun varlığı ile kanıtlanır. Zamanda yayılım ise gadolinyum tutan ve tutmayan lezyonların aynı anda varlığı ya da takip görüntülemelerinde yeni bir lezyonun tespiti ile gösterilir (6).

Aktif inflamatuvar demiyelinizasyon sürecinde kan-beyin bariyerinde meydana gelen bozulma, kontrastlı gadolinyum MR görüntülerde dinamik kontrast tutulumu ile ilişkilidir. Bu tür lezyonların gadolinyum tutulumu genellikle 2 ila 6 hafta boyunca devam eder (76).

Kronik MS lezyonları, inflamasyonun akut fazından sonra başlayan ve zamanla daha belirgin hale gelen mikroyapısal değişikliklerle karakterizedir. Bu lezyonlar, merkezi sinir sisteminin dokusal bütünlüğünü bozarak, aksonal kayıp ve remiyelinasyon süreçlerini etkiler. Difüzyon tensör görüntüleme (DTG) gibi ileri görüntüleme yöntemleri, bu mikroyapısal değişikliklerin saptanmasında büyük önem taşır (76).

Yavaş genişleyen lezyonlar (YGL), MS patolojisinin daha ilerleyici formlarında yaygın olarak görülen bir fenotiptir. Bu lezyonlar, yüksek çözünürlüklü faz ve duyarlılık ağırlıklı MRG ile gösterilebilir. YGL'ler genellikle lezyon periferinde yüksek demir içeren inflamatuvar bir doku ile çevrilidir ve bu alanlar "paramanyetik rim" ile karakterizedir. Bu tür lezyonların varlığı, artan T1 hipointensitesi ile ilişkili olarak doku yıkımının ilerlediğini gösterir. Ayrıca, YGL'lerin remiyelinasyon şansının daha düşük olduğu ve kalan aksonların

ilerleyici nörodejenerasyona daha duyarlı hale geldiği postmortem çalışmalarla doğrulanmıştır (76).

MRG, yalnızca MS lezyonlarının görüntülenmesini sağlamakla kalmaz, aynı zamanda hastalığın alt tiplerinin sınıflandırılmasına da katkıda bulunur. Relapsing-Remitting MS (RRMS), aktif inflamasyon ve yeni lezyon oluşumu ile karakterize edilir; bu hastalarda gadolinyum tutan lezyonlar sıklıkla izlenir. Sekonder Progresif MS (SPMS), daha az aktif inflamasyonla birlikte, belirgin aksonal kaybın ön planda olduğu bir alt tiptir. Primer Progresif MS (PPMS) ise lezyonların daha yaygın olduğu ve spinal kordda belirginleştiği bir alt tiptir; bu grupta gadolinyum tutan lezyonların görülme sıklığı diğer alt tiplere göre daha düşüktür. (77).

MS'nin ilerleyen evrelerinde, lezyonların ötesinde meydana gelen dokusal hasar ve atrofi, hastalığın prognozu açısından kritik bilgiler sağlamaktadır. Bu atrofik değişiklikler, frontal girus, talamus ve serebellum gibi spesifik beyin bölgelerinde daha belirgindir. Beyin atrofisi, MS hastalarında hem fiziksel hem de bilişsel bozuklukların önemli bir prediktörüdür. Beyin hacmindeki küçülme, özellikle korpus kallozum gibi belirli bölgelerde daha belirgindir ve bilişsel performansın kötüleşmesiyle doğrudan ilişkilidir (78). Mikroyapısal hasarların incelenmesi, hastalığın ilerleyişini tahmin etmek için önemli bilgiler sağlamaktadır. Mikroyapısal değişiklikler yalnızca lezyonlarla sınırlı değildir; normal görünümlü beyaz cevher (NGBC) de mikroskopik düzeyde etkilenir. Özellikle, NGBC üzerinde yapılan DTG ve manyetik transfer relaksasyon (MTR) çalışmaları, bu bölgelerde aksonal kaybın ve mikroyapısal bütünlüğün bozulduğunu ortaya koymuştur (76).

Tedavi etkinliğini değerlendirmek için MRG kullanımı, erken dönemde suboptimal yanıt veren hastaları belirlemek açısından önemlidir. Gadolinyum tutan lezyonlar ve yeni T2A lezyonlarının varlığı, tedavi başarısızlığını gösteren en önemli radyolojik işaretlerdir (79). Örneğin, beta-interferon tedavisi sırasında ilk 6 ila 12 ayda 2 veya daha fazla yeni T2A lezyonunun oluşumu, uzun vadeli engellilik riskinin arttığını gösterir. Ancak, farklı ilaçların etki mekanizmaları göz önüne alındığında, yeni T2A lezyonlarının değerlendirilmesi sırasında tedavi başlangıcından sonraki optimal zamanlamanın belirlenmesi önemlidir. Örneğin, glatiramer asetat tedavisinin etkili hale gelmesi 6 aya kadar sürebilir; bu nedenle, bu süre zarfında tespit edilen yeni T2A lezyonları, tedavi etkinliğinin değil, hastalığın doğal seyrinin bir göstergesi olabilir (79).

2.1.7.3 İleri Görüntüleme Yöntemleri

Son yıllarda, gelişmiş MR teknikleri, MS'in erken tanısı, hastalık yükünün ölçülmesi ve prognozun öngörülmesi için yeni fırsatlar sunmaktadır. Özellikle, demir hassasiyetli teknikler, difüzyon tensör görüntüleme (DTG), myelin su fraksiyonu (MSF) ve proton MR spektroskopisi gibi yöntemler, hastalığın patofizyolojisi ve mikroyapısal değişikliklerini daha iyi anlamada yardımcı olmaktadır (80).

MS lezyonlarında biriken demir özellikle, Duyarlılık Ağırlıklı Görüntüleme (SWI) sekanslarıyla detaylı analiz edilebilir. SWI, MS lezyonlarındaki "paramanyetik rim" işaretini tanımlayarak, kronik aktif lezyonları tespit edebilir. Bu bulgu, genellikle daha kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Kantitatif Duyarlılık Haritalama (QSM) ise demir, miyelin ve kalsiyum birikimlerini kantitatif olarak değerlendiren bir tekniktir. QSM, gadolinyum kullanmadan kan-beyin bariyeri bozulmalarını görüntüleyebilir ve progresif MS'de lezyon aktivitesini değerlendirmek için alternatif bir yöntem olarak kabul edilmektedir (80).

Difüzyon tensör görüntüleme, su moleküllerinin dokulardaki hareketini ölçerek beyaz cevherin mikrostrüktürel bütünlüğü hakkında bilgi sağlar. MS lezyonlarında, DTG ile ölçülen ortalama difüzyon (MD) değerlerinin arttığı ve fraksiyonel anizotropi (FA) değerlerinin azaldığı gösterilmiştir (80). Bu değişiklikler, aksonal kayıp ve demiyelinizasyonun bir göstergesi olarak kabul edilir. Ayrıca, normal görünümlü beyaz cevherde (NGBC) saptanan mikroyapısal değişiklikler, hastalığın global etkilerini göstermektedir. Q-space imaging ve difüzyon kurtosis görüntüleme (DKG) gibi ileri difüzyon teknikleri, daha hassas mikrostrüktürel analizler sunarak, lezyonların farklı patolojik durumlarını ayırt etme potansiyeline sahiptir (80). Magnetizasyon transfer görüntüleme (MTR), miyelin içeriğini dolaylı olarak değerlendiren bir tekniktir. Düşük MTR değerleri, demiyelinizasyonun göstergesi olarak kabul edilir ve MS lezyonlarında olduğu gibi normal görünen beyaz cevherde (NGBC) de gözlemlenebilir. Miyelin su görüntüleme (MSG), miyelin su fraksiyonu adı verilen bir metrik kullanarak miyelin miktarını doğrudan ölçer. MSG, farklı lezyon türlerini ayırt etmede ve demiyelinizasyon süreçlerini kantitatif olarak değerlendirmede önemli bir araçtır. Bu teknik, NGBC'de de değişiklikler göstererek, MS'in sadece lezyonlarla sınırlı olmadığını ve yaygın mikroyapısal değişikliklerle karakterize olduğunu ortaya koymaktadır (81).

Proton MR spektroskopisi, beyin dokusundaki metabolik değişiklikleri değerlendirmek için kullanılır. N-asetilaspartat (NAA), nöronal bütünlüğün bir göstergesi

olarak kabul edilir ve MS lezyonlarında azalır. Buna karşılık, miyo-inositol (In) ve kolin (Ch) gibi metabolitler, inflamasyon ve demiyelinizasyon süreçlerinde artış gösterir. 1H-MRS, lezyonların farklı evrelerini ayırt etmekte etkili bir araçtır ve bu metabolik değişikliklerin klinik engellilik düzeyleriyle korele olduğunu göstermiştir (82,83).

MRG ile miyelin içeriğinin ölçülmesinde T1A ve T2A görüntülerin sinyal yoğunlukları arasındaki oran (T1A/T2A oranı) son zamanlarda ön plana çıkmıştır. Bu yöntem, miyelin yoğunluğunu dolaylı olarak yansıtmakta ve klinik uygulamalarda kolayca kullanılabilir. MS hastalarında yapılan çalışmalar, bu oranın inflamasyon, demiyelinizasyon, aksonal kayıp ve demir birikimi gibi çeşitli patolojik süreçlerden etkilendiğini göstermiştir. Bu nedenle, daha güvenilir sonuçlar elde etmek için T1A ve T2A görüntülerinin standartlaştırılması ve hareket artefaktlarının önlenmesi gibi teknik iyileştirmelere ihtiyaç vardır (84).

2.1.8 SINIFLANDIRMA

Multipl skleroz (MS), klinik seyri, patolojik özellikleri ve tedaviye yanıtları açısından farklı alt tiplere ayrılır. Bu sınıflandırma, hastalığın doğal seyrini anlamak ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımları geliştirmek için kritik öneme sahiptir.

Relapsing-Remitting MS (RRMS), MS'nin en yaygın görülen alt tipidir ve başlangıçta MS hastalarının %85'ini oluşturur (85). Bu tip, belirgin inflamatuvar ataklar ve bunları izleyen tam veya kısmi iyileşme dönemleriyle karakterizedir. Ataklar sırasında gadolinyum tutan T1A lezyonları sıklıkla izlenir ve bu lezyonlar inflamasyonun aktif olduğunu gösterir (86). RRMS hem klinik seyir hem de görüntüleme bulguları açısından büyük bir heterojenlik gösterir. Yapılan çalışmalarda, RRMS hastalarında gri madde ve beyaz cevher hacminin azaldığı, özellikle difüzyon tensör görüntüleme gibi tekniklerle beyaz cevher bütünlüğünün bozulduğu saptanmıştır. RRMS hastalarının bir kısmında zamanla sekonder progresif MS (SPMS) evresine geçiş görülür (86).

Sekonder Progresif MS (SPMS), başlangıçta RRMS olarak tanı alan hastalarda zamanla gelişen bir alt tiptir. Bu evrede relapslar genellikle azalırken, nörolojik bozukluklar yavaş ve sürekli bir şekilde kötüleşir. SPMS'nin patolojik sürecinde, inflamasyonun rolü azalırken nörodejeneratif mekanizmalar daha baskın hale gelir (87). Kortikal demiyelinizasyon, yaygın beyaz cevher hasarı ve beyin hacminde azalma bu süreçte önemli

bulgulardır (87). MRG alışmalarında, SPMS hastalarında lezyonların yavaş genişlediği, ancak akut kontrast tutulumu ile daha az ilişkilendirildiği gösterilmiştir (7). Ayrıca, SPMS hastalarında meningeal inflamasyon ve leptomeningeal lenfoid yapılar sıkça görülür, bu da hastalığın progresif doğasına katkıda bulunur (87).

Primer Progresif MS (PPMS), MS hastalarının yaklaşık %10-15'inde görülür ve semptomların başlangıcından itibaren sürekli bir nörolojik kötüleşme ile seyreder (88). PPMS, genellikle daha geç yaşlarda (beşinci veya altıncı dekad) ortaya çıkar ve erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür. Klinik olarak, PPMS hastalarında spinal kord tutulumu ön plandadır ve bu, yürüme güçlüğü ve motor fonksiyon bozukluklarına yol açar (88). MRG bulguları, beyindeki lezyonların daha yaygın olduğunu ve spinal kordda belirgin inflamatuvar süreçler görüldüğünü göstermektedir. Bununla birlikte, PPMS hastalarında relapslar nadir olup, bu durum hastalığın diğer alt tiplerinden önemli bir farkını oluşturur (88).

Klinik İzole Sendrom (KİS), MS'i düşündüren ilk klinik epizod olarak tanımlanır ve tek fazlı bir inflamatuvar demiyelinizan olay ile karakterizedir. Semptomlar tipik olarak akut ya da subakut olarak gelişir ve en az 24 saat sürer (89). Tipik başvurular arasında unilateral optik nörit, ağrısız diplopi, beyin sapı veya serebellar sendromlar, parsiyel transvers miyelit ve Lhermitte belirtisi gibi durumlar yer alır (6,89,90). KİS'li hastaların %30-50'si, özellikle görüntüleme bulgularında kontrast madde tutulumu mevcutsa, ilerleyen yıllarda RRMS tanısı alır (86). Bu nedenle, KİS tanısı almış hastaların yakın takibi ve düzenli MRG değerlendirmesi, hastalığın erken evrede teşhisi ve tedaviye başlamak için kritik öneme sahiptir. Tanı, McDonald kriterleri ile mekânsal ve zamansal yayılımın gösterilmesi ile konulabilir (89).

Radyolojik İzole Sendrom (RİS), beyin veya spinal kord MR görüntülemelerinde, demiyelinizan hastalıklarla uyumlu morfoloji ve lokalizasyona sahip beyaz cevher lezyonlarının tesadüfen saptandığı bir durumu ifade eder (91). Bu bireylerde genellikle MRG, baş ağrısı veya travma gibi alakasız şikayetlerle yapılır (92,93). RIS tanısı koyulabilmesi için, demiyelinizan atak öyküsü veya aktif nörolojik kötüleşme olmamalıdır. Prevalansı genel popülasyonda %0.06 ile %0,7 arasında değişmektedir ve MS hastalarının sağlıklı akrabalarında daha yüksek oranda görülmektedir (91). RİS'li bireylerin yaklaşık üçte biri beş yıl içinde klinik izole sendroma veya MS'ye dönüşmektedir. RİS'ten klinik olarak kesinleşmiş MS'ye geçişi ngren faktörler arasında erkek cinsiyet, daha genç yaş (37 yaş altı), BOS'ta OKB bulunması ve spinal kord lezyonlarının varlığı yer alır (91,94).

2.1.9 TEDAVİ

Multiple skleroz tanısı alan bireylerde erken müdahale, hastalığın ilerlemesini önlemek için kritik bir öneme sahiptir. İlk atakta tedaviye başlama konusunda yapılan çalışmalar, yüksek etkinlikli tedavilerin (YET) erken evrede uygulanmasının, nöronal hasarı en aza indirerek uzun vadeli klinik sonuçları iyileştirebileceğini göstermektedir (95). Özellikle nöronal rezervin korunmasına yönelik bu tedavi yaklaşımı, erken dönemde başlanan tedavilerin uzun dönem klinik iyileşmeyi artırdığını ortaya koymaktadır (95).

2.1.9.1 Atak Tedavisi

MS hastalarında ilk atak (akut relaps) tedavisinin amacı, hastalığın şiddetini azaltmak, semptomların süresini kısaltmak ve hastanın işlevselliğini hızla geri kazandırmaktır. Akut relaps tedavisinde birinci basamak yaklaşım intravenöz metilprednizolon (IV-MP) uygulamasıdır (96). Yayınlanmış çalışmalar, IV-MP'nin relapslardaki etkinliğini kanıtlamıştır. Standart doz, günlük 500-1000 mg olacak şekilde 3-5 gün süreyle uygulanmaktadır (97). Tedavide oral steroid kullanımının intravenöz kullanıma ek üstünlük olmadığı gösterilmiş olup oral kullanımda yan etkilerin daha fazla olduğu bildirilmektedir (96,97). Tedaviye rağmen iyileşme gösteremeyen hastalar için plazmaferez, ciddi nörolojik defisitlerin iyileşmesini desteklemek amacıyla önerilmektedir. Ancak, intravenöz immünoglobulin (IVIG), mevcut kanıtlar yetersiz olduğu için akut relaps tedavisinde rutinde tercih edilmemektedir. Ancak IVMP veya plazmafereze yanıtı olmayan hastalarda kullanılabilir (96,98). Bu tedaviler, atak sonrası iyileşme sürecini hızlandırırsa da hastalığın uzun dönem prognozunu değiştirmez.

2.1.9.2 Hastalık Modifiye Edici Tedavi

Hastalık modifiye edici tedaviler (HMT), MS'nin progresyonunu yavaşlatmayı ve relaps sayısını azaltmayı hedefleyen farmakolojik ajanlardır. Günümüzde, çoğu relapsing-remitting MS (RRMS) hastası için onaylanmış 20'den fazla HMT vardır. Bu ajanlar,

bağışıklık sistemini modüle etmek, lenfositlerin merkezi sinir sistemine girişini engellemek ve belirli immün hücrelerin azalmasını sağlamak gibi farklı mekanizmalarla etki eder.

İnterferon beta ve glatiramer asetat, uzun süredir RRMS tedavisinde kullanılan tedavilerdendir. Bu tedaviler, relaps oranını ve sakatlık progresyonunu %30 oranında azaltmıştır (99). PEGile interferon beta-1a gibi daha uzun yarılanma ömrüne sahip formlar, tedavi stabilitesi sağlarken, glatiramer asetatın çift doz uygulamaları benzer etkinlik sağlamıştır (100,101). Ancak enjeksiyon yeri reaksiyonları ve grip benzeri semptomlar gibi yan etkiler tedavi uyumunu etkileyebilmektedir. Son yıllarda oral ajanlar (dimetil fumarat, teriflunomid, fingolimod) yaygınlaşmıştır. Dimetil fumarat, relaps oranını %49 oranında azaltırken, teriflunomid yıllık relaps hızını %31-36 oranında düşürmüştür (102,103). Fingolimod ise, sinir sistemi inflamasyonu azaltmada etkili olmaktadır, ancak kardiyak yan etkiler nedeniyle yakın izlem gerektirir.

Yüksek etkinlikli ilaçların kullanımı genellikle agresif başlangıç gösteren MS hastalarına ya da temel tedaviye yanıt alınamayan durumlarda tercih edilmektedir (104). Natalizumab, alfa-4 integrinleri inhibe ederek lenfositlerin kan-beyin bariyerini geçmesini önler. Relaps sıklığını %67 oranında azaltırken, MRG lezyonlarını %83 oranında azaltır (105). Ancak, John Cunningham virüsü (JCV) taşıyıcılarında progresif multifokal lökoensefalopati (PML) riski nedeniyle dikkatli kullanılması gerekir (106). Genişletilmiş doz aralığı protokolleri, bu riski %90 oranında azaltabilir (107).

Ocrelizumab, ofatumumab ve alemtuzumab gibi otoantikorlar tedavide kullanılabilir (108). Ocrelizumab, hem relapsing hem de primer progresif MS (PPMS) için FDA onaylıdır (109). Ofatumumab ise subkutan uygulama avantajı sunar ve teriflunomid ile karşılaştırıldığında relaps sıklığını yaklaşık %55 oranında azaltmıştır (110).

Cladribine T ve B lenfositlerini seçici olarak deplete eden bu ajan, relaps sıklığını %58'e kadar azaltabilir. Tedavi sonrası uzun süreli hastalık kontrolü sağlaması avantajları arasında yer alır (111).

Remiyelinasyon ve nöroproteksiyon için Opicinumab (anti-LINGO-1) ve yüksek doz biotin gibi ajanların klinik araştırmalarda umut vaat ettiği ancak beklenen klinik hedeflere ulaşmadığı belirtilmiştir (112,113). Siponimod gibi bazı ilaçların, oligodendrositler aracılığıyla remiyelinasyonu teşvik etme potansiyeline sahip olduğu prelinik verilerle desteklenmiştir (114).

2.1.9.3 Semptomatik Tedavi

MS semptomatik tedavisinde amacı, hastanın yaşam kalitesini iyileştirmek ve fonksiyonel bağımsızlığını sağlamaktır.

Baklofen veya tizanidin gibi kas gevşeticiler spastisiteyi azaltmak için kullanılabilir (96). Amantadin veya modafinil, yorgunluk semptomlarında fayda sağlayabilir (104). Gabapentin veya pregabalin gibi nöropatik ağrı tedavileri kullanılabilir (104). MS hastalarında yaygın olan depresyon için antidepresanlar önerilmektedir. Antikolinerjik ilaçlar veya mesane kası gevşeticiler tedavi planına dahil edilebilir (98).

2.2 BEYAZ CEVHERİN DİĞER HİPERİNTENS LEZYONLARI

2.2.1 GİRİŞ

Beyaz cevher hiperintensiteleri (BCH), T2 ağırlıklı ve FLAIR sekanslarında beyaz madde içinde sinyal artışı olarak görülen lezyonlardır. Bu lezyonlar çoğu zaman beyindeki anormal miyelinizasyonu işaret eder ve küçük damar hastalığının bir göstergesi olarak kabul edilir. Ancak, çok sayıda vasküler olmayan neden de mevcuttur (115). İlk olarak 1980'lerde "lökoriazis" terimiyle tanımlanan bu lezyonlar genellikle yaşlanma süreciyle ilişkilendirilmektedir (116).

MRG özelliklerine göre beyaz cevher lezyonları (BCL), periventriküler BCL ve derin/subkortikal BCL olarak sınıflandırılmaktadır. Periventriküler BCL'ler, frontal hornlar etrafında yer alan düzgün başlıklar ile lateral ventrikül cisimleri boyunca uzanan çizgisel veya halo benzeri lezyonları içermektedir. Buna karşın, derin/subkortikal BCL'ler, lateral ventrikülden uzak, noktasal veya birleşik yapıda lezyonlar olarak tanımlanmaktadır (117). Farklı BCL türlerinin patogenezinin birbirinden farklı olabileceği belirtilmektedir. Küçük damar hastalığına bağlı beyaz cevher lezyonlarının yanı sıra, bu lezyonlar aynı zamanda demiyelinizan inflamatuvar hastalıklar, lökodistrofiler ve dejeneratif hastalıkların da yaygın özelliklerindendir. Beyaz cevher hasarının dağılımı ve yayılımına bağlı olarak klinik özellikler, prognoz ve tedavi yaklaşımları değişiklik göstermektedir. Bu nedenle, bu lezyonlar

ve hastalıklar grubu, etiyoloji, patogenezi, patolojik özellikler, klinik tablolar, görüntüleme ve tedavi açısından oldukça farklı klinik durumları içermektedir (115).

Yaşlı popülasyonda özellikle yaşa bağlı değişiklikler ve küçük damar hastalığına bağlı olarak daha yaygın izlenmektedir (118). Bu lezyonların önemi giderek artmaktadır. Yapılan geniş kapsamlı bir meta analizde, BCH'nin genel popülasyonda inme riskini yaklaşık üç kat, yüksek riskli popülasyonlarda ise daha da belirgin artırdığı gösterilmiştir (119). Bu durum, BCH'nin serebral küçük damar hastalığına işaret eden bir belirteç olarak, iskemik inme ve kan-beyin bariyeri bozulmasıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (119). Ayrıca aynı çalışmada genel popülasyondaki bireylerde, demans gelişme ve bilişsel gerileme açısından risk artışı olduğu bildirilmiştir (119). BCH, ölüm riskini artıran önemli bir faktör olarak da öne çıkmaktadır. BCH'nin genel popülasyonda ölüm riskinde artışa neden olmakla birlikte, yalnızca serebral vasküler hastalıkları değil, aynı zamanda periferik vasküler ve koroner arteriyel hasarı da yansıttığı düşünülmektedir (119).

Beyaz madde hiperintensiteleri gençlerde de sıklıkla gözlenmektedir. Zou ve arkadaşları tarafından 16-45 yaşları arasında 887 hasta üzerinde yapılan bir araştırmada genç hasta grubunda beyaz cevher hiperintensitesi prevalansı %37 olarak bulunmuş olup yaş, kadın cinsiyeti, hipertansiyon, baş ağrısı, senkop ve uyku bozuklukları ile ilişkilendirilmektedir (12). Ayrıca sigaranın genç hastalarda küçük damar hastalığına bağlı beyaz madde lezyonları için bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmektedir (120). Bu lezyonların gençlerde daha az da olsa bilişsel fonksiyon bozuklukları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (120). Genç hastalarda saptanan bu lezyonlar aynı yaş grubunda nörolojik engelliliğin en önemli nedeni olan MS lezyonları ile karışabilmektedir.

2.2.2 ETİYOLOJİ

Beyaz cevher hiperintens lezyonlarının etiyolojisi heterojen olup vasküler ve vasküler olmayan sebepler başlıkları altında incelenebilir. Tablo 3'te beyaz cevherin hiperintens lezyonlarının etiyolojisi özetlenmiştir.

Tablo 3. Beyaz Cevher Hiperintens Lezyonların Etiyolojisi

Vasküler Nedenler	Vasküler Olmayan Nedenler	
Küçük Damar Hastalığı Ateroskleroz Migren Amiloid anjiyopati CADASIL Vaskülit Susac Sendromu	Enflamatuvar	MS ADEM NMO
	Enfeksiyöz	HIV Ensefalopatisi PML Nöroboreliozis HSV, CMV, Nörosifiliz
	Toksik	Alkol CO zehirlenmesi Toluen, eroin kokain intoksikasyonu Metotreksat ilişkili Lökoensefalopati
	Metabolik	B12 eksikliği, Bakır eksikliği, hepatik ensefalopati, hashimato ensefalopatisi
	Neoplastik	Glial tümörler, lenfoma
	Travmatik	Radyoterapi, travmatik aksonal yaralanma
	Genetik	Lökodistrofiler

2.2.3 PATOFİZYOLOJİ

Beyaz madde hiperintensitelerinin patolojisi altta yatan etiyolojiye göre değişkenlik gösterebilmektedir. Bu mekanizmaları alt başlıklar halinde incelemek uygun olacaktır.

2.2.3.1 Vasküler Mekanizmalar ve Kronik İskemik Hasar

BCH oluşumunda en yaygın mekanizma, küçük damar hastalıklarıyla ilişkili kronik iskemik süreçlerdir (115). Arteriyoskleroz, lipohyalinozis ve fibrinoid nekroz gibi damar duvarındaki yapısal değişiklikler, damar lümeninin daralmasına ve beyaz cevherde hipoperfüzyona yol açar. Kronik hipoksi, beyinde inkomplet enfarktüsler ve hücresel seviyede oksijen yetersizliği ile sonuçlanır (117). Bu süreç, inflamatuvar genlerin transkripsiyonunu aktive ederek kan-beyin bariyerinin disfonksiyonuna neden olur. Bu bozulma, plazma proteinlerinin ve proinflamatuvar mediyatörlerin beyine sızmasına ve gliosis, demiyelinizasyon ve akson kaybı gibi patolojik değişimlere yol açar (121). Özellikle periventriküler bölgelerde, uzun perforan arterlerin anatomik yapısı nedeniyle iskemik hasara yatkınlık daha belirgindir. Buna karşılık, subkortikal beyaz cevherde kısa arter dallarının doğrudan dallanması nedeniyle benzer şekilde hipoksiye duyarlılık oluşur (117).

2.2.3.2 Kan-Beyin Bariyerinin Rolü ve Permeabilite Artışı

BCH'nin patofizyolojisinde kan beyin bariyeri disfonksiyonu merkezi bir rol oynar. Sağlıklı KBB, beyindeki nöroinflamasyonu ve nörotoksik bileşiklerin girişini engelleyerek beyin parankimini korur. Ancak, vasküler patolojilere bağlı olarak KBB'nin düzeni bozulduğunda, fibrinojen ve serum proteinleri gibi maddeler beyaz cevher dokusuna geçerek inflamasyon ve ödemi tetikler (122). Bu süreç endotel disfonksiyonu ve damar geçirgenliğinin artması ile ilişkilidir (14). Fibrinojenin oligodendrosit prekürsör hücrelerinin farklılaşmasını engellediği ve bu durumun miyelin onarımını bozduğu gösterilmiştir (123). Bununla birlikte, nörogörüntüleme çalışmaları, beyaz cevher hiperintensiteleri olan bireylerde dinamik kontrastlı MRG ile KBB geçirgenliğinin arttığını doğrulamaktadır (14). Bu, KBB disfonksiyonunun sadece bir sonuç değil, aynı zamanda BCH'nin önemli nedenlerinden biri olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, glifatik sistemin atık temizleme fonksiyonunun bozulmasının bilişsel gerilemeye katkıda bulunduğu yakın zamanda vurgulanmıştır (124).

2.2.3.3 Venöz Kollajenozis ve Venöz İskemi

Venöz kollajenozis, özellikle periventriküler beyaz cevher hiperintensitelerinin oluşumunda önemli bir faktördür (125). Periventriküler bölgelerdeki venüller, venöz kollajen birikimi nedeniyle sertleşir ve drenaj fonksiyonlarını kaybeder (125). Bu durum venöz iskemiye ve vazojenik ödem oluşumuna yol açar. Venöz hipertansiyonun ve juguler venöz reflünün beyaz cevher hasarında önemli bir rol oynadığı bildirilmektedir (126,127). Venöz hipertansiyon, mikrosirkülasyonu bozarak beyaz cevherin oksijenlenmesini azaltır ve bu da gliozis ve demiyelinizasyona neden olur (126). Ayrıca, periventriküler venöz sistemin yapısal özellikleri, bu bölgede kronik hipoksiye yatkınlığı artırır. Venöz drenajın kısıtlanması, bilateral BCH gelişimi ile sonuçlanabilir ve bu süreç daha az agresif bir seyirle ilerleyen ancak uzun vadede daha ciddi hasar bırakan bir patoloji sergiler (126).

2.2.3.4 Dinamik Serebral Otoregülasyonun Bozulması

Serebral kan akımının düzenlenmesindeki bozulmalar, BCH'nin gelişiminde önemli bir mekanizmadır (128,129). Dinamik serebral otheregülasyon (DSO) , beyindeki kan akımını metabolik ihtiyaçlara uygun şekilde ayarlar (130). Hipertansiyon, diyabetes mellitus ve diğer vasküler risk faktörleri, DSO etkinliğini azaltır (131). Özellikle küçük damar hastalıklarında, beyaz cevherin kan akımı talebini karşılamak için gerekli olan arteriyollerdeki genişleme yeteneği azalır (132). Bu durum, beyaz cevherin iskemik hasara karşı daha savunmasız hale gelmesine neden olur. Otheregülasyonun kaybı ayrıca, hipoperfüzyona bağlı olarak beyin dokusunda inflamasyonu artıran bir ortam oluşturur (130).

2.2.3.5 İmmünolojik ve İnflamatuvar Mekanizmalar

Beyaz cevher hiperintensitelerinin patofizyolojisinde inflamasyon önemli bir rol oynar (133). Kronik hipoksi ve KBB disfonksiyonu, inflamatuvar hücrelerin beyaz cevher bölgelerine sızmasına neden olur (134). Mikroglial aktivasyon ve astrosit proliferasyonu, gliozisin ana belirleyicileridir (135). IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerin artışı, inflamasyonun beyaz cevher dokusundaki yıkıcı etkilerini artırır (134). Multipl skleroz (MS) gibi

inflamatuvar demiyelinizan hastalıklar, miyelin proteinlerine karşı T hücre aracılı otoimmünite ile ilişkili olup, oligodendrosit hasarı ve miyelin kaybına neden olur. Bununla birlikte, inflamasyon yalnızca demiyelinizasyona değil, aynı zamanda aksonal hasara ve gliosis gelişimine de katkıda bulunur (136).

2.2.3.6 Genetik Yatkınlık

BCH'nin oluşumunda genetik yatkınlık önemli bir belirleyicidir (137). İkiz çalışmaları, bu lezyonların %55-78 oranında kalıtsal olduğunu göstermektedir (137). Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), BCH ile ilişkili genetik lokusları tanımlamış ve bu genlerin inflamasyon, oksidatif stres ve nöroimmün süreçlerde rol oynadığını ortaya koymuştur (138). Örneğin, ACE ve ApoE genlerinin, serebral kan akımı düzenlemesi ve lipid metabolizmasında kritik roller oynadığı bilinmektedir (139). Genetik yatkınlık ayrıca, BCH gelişimine yol açan çevresel faktörlerin etkisini artırabilir (140).

2.2.3.7 Yapısal ve Histopatolojik Özellikler

BCH'nin yapısal farklılıkları, lezyonların patofizyolojik mekanizmalarına ışık tutmaktadır. Periventriküler BCH'ler genellikle gliosis, ependimal hasar ve sıvı birikimi ile karakterize iken, subkortikal BCH'ler daha ciddi demiyelinizasyon ve doku kaybı ile ilişkilidir (14,141). Bu farklar, lezyonların lokalizasyonuna bağlı olarak değişen patolojik mekanizmaları göstermektedir. Ayrıca, BCH'de sıklıkla oligodendrosit apoptozu, akson kaybı ve miyelin kaybı gibi histolojik bulgular gözlemlenir (14).

2.2.4 KLİNİK BULGULAR

Beyaz cevher hiperintensiteleri, bilişsel ve motor işlev bozuklukları ile çeşitli nöropsikiyatrik belirtilerle ilişkilendirilmekte olup, ileri yaşta sık görülmesi nedeniyle nörodejeneratif ve vasküler süreçlerle iç içe geçmiş bir patoloji olarak kabul edilmektedir. Bu durum, başta yürütücü işlevlerde azalma olmak üzere, bilişsel işleme hızının yavaşlaması,

dikkat eksikliği ve epizodik bellek zayıflaması gibi bilişsel bozukluklara neden olabilir (142). Özellikle frontal-subkortikal devrelerde meydana gelen hasarlar, bilişsel kontrol mekanizmalarını etkileyerek bireylerin günlük yaşam aktivitelerinde belirgin güçlükler yaşamasına sebep olabilmektedir. Çalışmalar, BCH yükü arttıkça bilişsel gerilemenin hızlandığını ve demans gelişme riskinin yükseldiğini göstermektedir (143). Bu bağlamda, BCH'nin sadece vasküler demansın değil, aynı zamanda Alzheimer hastalığının seyrini de etkileyebileceği düşünülmektedir (144).

Motor işlevler açısından değerlendirildiğinde, BCH'nin özellikle yürüyüş paternlerinde belirgin değişikliklere yol açtığı bilinmektedir. Subkortikal motor ağların ve kortikospinal yolların etkilenmesi sonucu yürüyüş hızında azalma, dengesizlik ve bazen parkinsonizm benzeri bulgular gözlenebilir (144). Laküner inmelerle birlikte ortaya çıkan motor semptomlar, unilateral veya bilateral hafif-orta dereceli hemiparezi, ince motor becerilerde azalma ve reflekslerde artış gibi belirtilerle kendini gösterebilir. Yürüyüş dengesizliği ve düşme riskindeki artış, BCH'nin ilerleyici bir nörolojik süreç olduğunu destekleyen önemli klinik göstergelerden biridir. Özellikle derin beyaz cevherde yoğunlaşan lezyonların, yürüyüş hızını ve postüral stabiliteyi etkilediği bildirilmiştir (143).

Beyaz cevher hiperintensiteleri aynı zamanda nöropsikiyatrik belirtilerle de ilişkilidir. Özellikle depresyon, apati ve bilişsel-duygusal regülasyon bozuklukları, BCH'nin frontal bağlantılar üzerindeki etkisiyle açıklanabilir (144). Yapılan çalışmalarda, BCH yükü fazla olan bireylerde depresyon insidansının arttığı ve bu durumun vasküler depresyon hipotezi ile uyumlu olduğu gösterilmiştir. Beyin görüntüleme bulguları, BCH'nin orbitofrontal ve anterior singulat korteks bağlantılarını bozarak motivasyon eksikliği, ilgi kaybı ve duygusal yanıt azalması gibi apatinin temel bileşenlerine katkıda bulunduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle, BCH'lerin yalnızca bilişsel ve motor işlevleri değil, aynı zamanda duygu durum regülasyonunu da doğrudan etkileyebildiği düşünülmektedir (144).

Klinik olarak en önemli sonuçlardan biri ise BCH'nin inme riski ve genel kardiyovasküler sağlığa olan etkisidir. Küçük damar hastalığının en belirgin radyolojik göstergelerinden biri olan BCH hem iskemik hem de hemorajik inme için güçlü bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Hipertansiyon, sigara kullanımı ve diyabet gibi vasküler risk faktörleri ile birleştiğinde, BCH yükü artış göstererek laküner infarkt riskini yükseltebilir (128).

2.2.5 GÖRÜNTÜLEME

Küçük damar hastalığının (KDH) nörogörüntüleme ile değerlendirilmesi, hastalığın tanısı, sınıflandırılması ve progresyonunun izlenmesi açısından büyük önem taşımaktadır (145). Manyetik rezonans görüntüleme, bu hastalığa özgü morfolojik değişikliklerin saptanmasında temel yöntem olarak kullanılmaktadır. Küçük damar hastalığının MRG bulguları, genellikle subkortikal yapılarda meydana gelen yapısal değişikliklerle karakterizedir ve beyaz cevher hiperintensiteleri, lakunlar, perivasküler boşluklar, serebral mikrokanamalar ve kortikal süperfisyal siderozis gibi patolojileri içermektedir (146,147).

Beyaz cevher hiperintensiteleri, küçük damar hastalığının en belirgin görüntüleme bulgularından biri olup, özellikle T2 ağırlıklı ve FLAIR sekanslarında hiperintens alanlar olarak gözlenmektedir. Bu lezyonlar, periventriküler ve derin beyaz cevher olmak üzere iki ana bölgeye lokalize olabilmektedir (146). BCH'nin genişliği ve dağılımı hastalığın ciddiyeti ile doğrudan ilişkilidir; ilerleyici beyaz cevher hasarı, bilişsel fonksiyon kaybı, yürüyüş bozuklukları ve inme riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (148,149).

Lakunlar, daha önce geçirilmiş küçük damar enfarktleri veya mikrokanamalar sonucu oluşan 3 ila 15 mm çapındaki sıvı dolu boşluklardır (146). MRG'de T2 ve FLAIR sekanslarında hiperintens, T1 ağırlıklı görüntülerde ise hipointens alanlar olarak izlenirler. Beyin-omurilik sıvısı ile benzer sinyal özellikleri taşıdıkları için geniş perivasküler boşluklardan ayırt edilmelidir. En sık bazal ganglionlar, talamus, derin beyaz cevher ve beyin sapında lokalize olmaktadır (150). Lakunların artışı, vasküler bilişsel bozukluk ve yürüyüş instabilitesi gibi klinik sendromlarla ilişkilidir (151,152).

Perivasküler boşluklar (PVB), BOS ile dolu, arterlerin çevresinde yer alan, T2 ağırlıklı görüntülemede hiperintens, FLAIR sekanslarında ise genellikle silik veya izlenemez yapıdadır (153). PVB'ler normal fizyolojik yapılardır, ancak belirgin genişlemeleri küçük damar hastalığının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (154). Genellikle bazal ganglionlar ve beyaz cevherde gözlenirler. Genişlemiş PVB'lerin artışı, bilişsel bozukluk ve demans ile ilişkilendirilmiştir (155).

Beyin atrofisi küçük damar hastalığı sürecinde görülen yaygın bir bulgudur ve total beyin hacminde azalma ile karakterizedir. Atrofi, en sık subkortikal yapılarda belirginleşirken, ileri evrelerde kortikal alanları da etkileyebilir (146). Küçük damar hastalığına bağlı atrofi,

özellikle hipokampus, bazal ganglionlar ve frontal lobda belirgin olup, vasküler bilişsel bozukluklarla ilişkilidir (156,157).

2.2.6 KLİNİK YAKLAŞIM

Beyaz cevher lezyonları ile başvuran hastaların değerlendirilmesi, hastanın yaşı, klinik durumu ve MRG’ deki beyaz cevher lezyonlarının paterni gibi faktörlere bağlıdır. Bu lezyonlar, serebral küçük damar hastalığını düşündürüyorsa, tam metabolik panel, lipid profili ve HbA1c gibi rutin laboratuvar testleri ile vasküler risk faktörleri taranmalıdır. Ayrıca, bu hastalarda beyaz cevher lezyonlarının ilerlemesini zaman içinde izlemek amacıyla lezyonların niceliksel olarak değerlendirilmesi faydalıdır. Beyaz cevher lezyonlarının yaygınlığı ve progresyonunun değerlendirilmesinde Fazekas ölçeği ve yaşa bağlı beyaz cevher değişiklikleri derecelendirme ölçeği gibi çeşitli derecelendirme sistemleri kullanılabilir (158–160)

Vasküler olmayan beyaz cevher lezyonları olan hastaların, lezyonların etiyolojisini belirlemek amacıyla ek değerlendirmelere gereksinim duyulur. Şüpheli multipl skleroz vakalarında (oligoklonal bantlar), akut dissemine ensefalomyelit (ADEM; artmış proteinle birlikte lenfositik pleositoz) ve enfeksiyöz demiyelinizasyon (antiviral antikorlar) durumlarında BOS analizi yararlı olabilir. MRG spektroskopisi ise farklı metabolit tepe noktalarına dayalı olarak lezyonları ayırt etmekte ve beyaz cevher lezyonlarının etiyolojik tanısına yardımcı olmaktadır (115).

Şüpheli vaskülit vakalarında otoantikor serolojisi, ADEM vakalarında anti-miyelin oligodendrosit glikoprotein antikorları ve NMOSD vakalarında anti-AQP4 antikorları gibi ek testler de yapılabilir. Ayrıca, şüpheli durumlarda metabolik ve toksikoloji taramaları da yararlı olabilir. Beyaz cevher lezyonları ve lökodistrofi klinik senaryosuna sahip çocuklarda ise genetik test gerekmektedir (115,161)

Beyaz cevher lezyonlarının farklı etiyolojileri bulunduğundan yaklaşım etiyolojiye uygun şekilde olmalıdır. Demiyelinizan patolojilerde immünolojik ajanlar ve anti inflamatuvar tedaviler, enfeksiyöz patolojilerde antibiyoterapi ve genetik zeminde gelişenlerde spesifik tedaviler uygulanmaktadır. Özellikle insidental saptanan lezyonlar hipertansiyon olmak üzere çeşitli vasküler risk faktörleri ile ilişkilendirilmiş olup, bu durumun yönetimi için kanıta dayalı yaklaşımlar geliştirilmiştir (162). Hipertansiyon, BCH ile en güçlü ilişkili risk

faktörlerinden biri olarak öne çıkmaktadır. Meta-analiz verileri, kan basıncı kontrolünün BCH progresyonunu yavaşlatabildiğini ve bu durumun özellikle Fazekas skoru yüksek bireylerde belirgin olduğunu göstermektedir (163,164). Önerilere göre, kan basıncını 120/80 mmHg seviyesinde tutmaya yönelik farmakolojik ve yaşam tarzı müdahaleleri uygulanmalıdır. Bununla birlikte, daha düşük kan basıncı hedeflerinin (<120/80 mmHg) ek bir fayda sağlamadığına dikkat çekilmekte ve bu tür agresif hedefler genellikle önerilmemektedir (165,166).

Statin tedavisi BCH yönetiminde dolaylı bir rol oynamaktadır. Statinlerin BCH volümünü doğrudan azaltma kapasitesine dair sınırlı kanıtlar bulunmakla birlikte, bu ilaçların özellikle kardiyovasküler olayların önlenmesindeki etkinliği tartışılmazdır. Yapılan çalışmalarda, statin kullanımının BCH progresyonu üzerindeki etkisi net olmamakla birlikte, lipit düzeylerinin kontrolü için mevcut kılavuzlara uyulmasının gerekliliği vurgulanmaktadır (167).

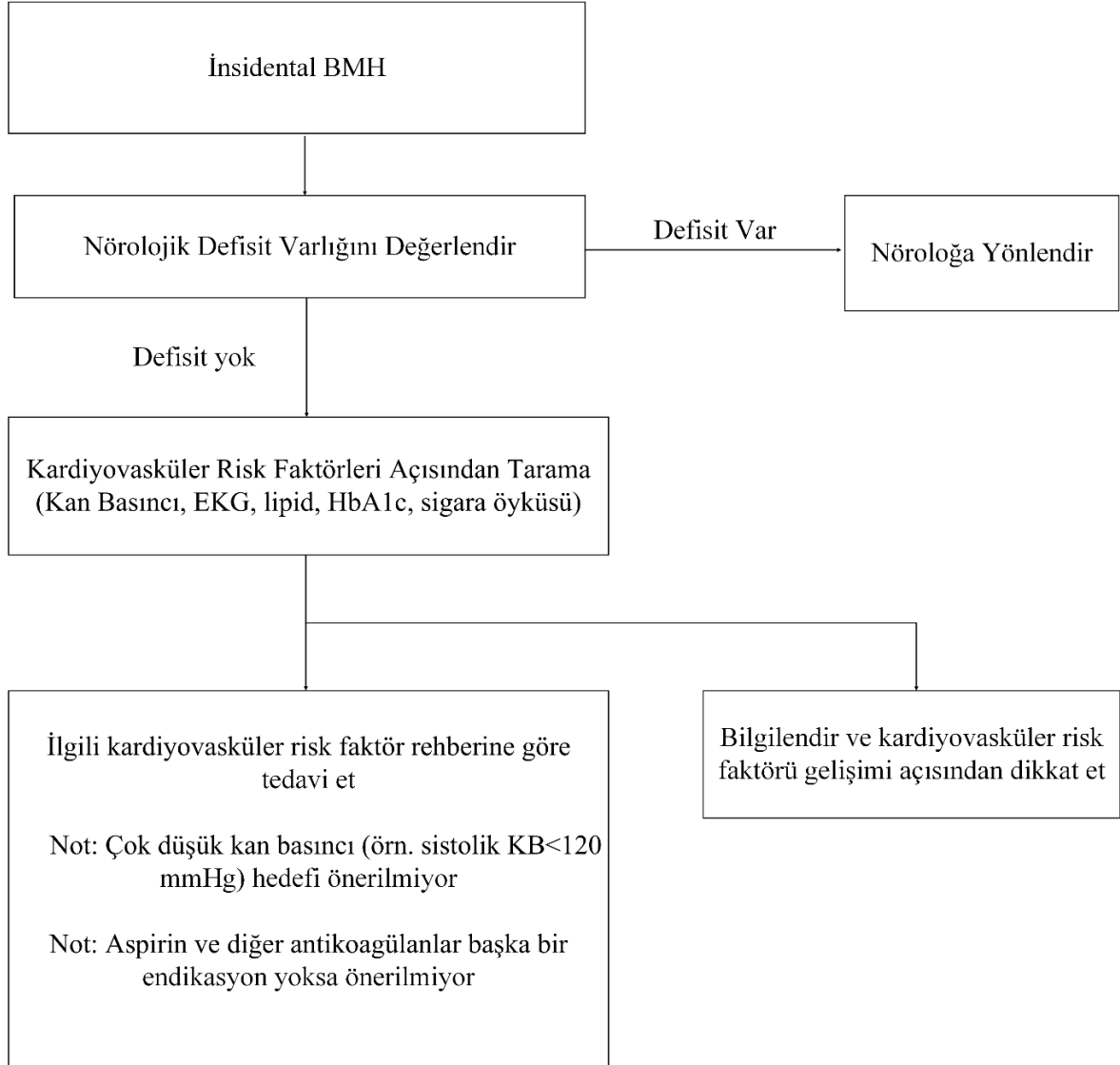
Diyet ve egzersiz müdahaleleri, BCH'nin yönetiminde kritik bir öneme sahiptir. Özellikle fiziksel aktivitenin, beyaz cevher lezyonlarının ilerlemesini yavaşlatabileceği ve genel nörolojik sağlığı desteklemektedir. Tip 2 diyabet hastalarında yapılan uzun dönemli çalışmalar, diyet ve egzersiz programlarının BCH volümünü azalttığını ortaya koymaktadır (168). Bununla birlikte, bu müdahalelerin bilişsel fonksiyonlar üzerindeki etkisi henüz net olarak kanıtlanmamıştır (169). Egzersiz programlarının resmi olarak reçete edilmesi genellikle gerekli görülmesi de bireylerin düzenli fiziksel aktiviteye teşvik edilmesi önerilmektedir.

Sigara kullanımı, BCH progresyonu ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiş bir diğer risk faktörüdür (162). Sigaranın beyaz cevher bütünlüğüne zarar verdiği ve BCH yükünü artırdığı gözlemlenmiştir (170). Sigarayı bırakmanın sadece BCH üzerindeki olası olumlu etkileri değil, aynı zamanda genel kardiyovasküler sağlık üzerindeki faydaları da dikkate alınmalıdır. Bu nedenle, sigara kullanan bireylere bıraktırma için destek verilmesi önemlidir (171,172).

Son olarak, obstrüktif uyku apnesi (OUA), BCH ile ilişkili bir başka risk faktörüdür. Çalışmalar, orta ve şiddetli uyku apnesinin BCH prevalansını artırabileceğini ortaya koymuştur. Ancak, OUА tedavisinin BCH progresyonu üzerindeki etkisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu bağlamda, OUА varlığında uyku apnesi tedavisinin düşünülmesi önerilmektedir (167).

Manyetik rezonans görüntülemeye insidental olarak saptanan beyaz cevher hiperintensitesi varlığında konsensus önerileri Tablo 4'te özetlenmiştir (167).

Tablo 4. İnsidental beyaz madde hiperintensitelerinin klinik değerlendirilmesi ve yönetimi akış şeması



2.3 DİFÜZYON AĞIRLIKLIL MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

Moleküler difüzyon ya da brownian hareket ilk kez resmi olarak Einstein tarafından tanımlanmıştır. Moleküler difüzyon terimi, bir sıvıdaki (örneğin su) herhangi bir molekülün, termal enerji ile uyarıldığında rastgele yer değıştirdiğı kavramını ifade eder (173). Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, 1980'lerin ortalarından itibaren nörolojik görüntülemede devrim yaratan bir teknik olup, özellikle inme tanısında altın standart hale gelmiştir. DAG, dokulardaki su moleküllerinin rastgele hareketlerini ölçerek mikromimari değışiklikleri belirlemeye olanak tanır. Bu sayede inme gibi akut nörolojik durumların yanı sıra tümörler, enfeksiyonlar ve inflamatuvar hastalıklar gibi çok sayıda nörolojik patolojide kritik bilgiler sağlar (174).

DAG'nin temel mekanizması, su moleküllerinin rastgele hareketlerini belirleyerek doku içi mikro yapıyı anlamaya dayanır. Manyetik alan gradyanları altında protonların rastgele hareketi, faz kaymaları ile sonuçlanarak sinyalin zayıflamasına neden olur. Bir spin için, statik manyetik alan (B_0) varlığında oluşan faz kayması, uygulanan manyetik gradyanın gücüne ve süresine bağlıdır. Özellikle spin eko sekanslarında, 180° refokuslama pulsundan önce ve sonra eşit dikdörtgen difüzyon ağırlıklı gradyanlar uygulanarak difüzyona duyarlı sinyaller elde edilir. Bu sinyallerin analizi ile belirli bir bölgedeki su difüzyon hareketliliğı hesaplanabilir. Difüzyonun ölçülebilmesi için en yaygın yöntem, bir spin eko sekansı kullanarak, 180° refokuslama pulsundan önce ve sonra eşit büyüklükte gradyan darbeleri uygulamaktır. Hareket etmeyen bir spin için, bu gradyanlar birbirini dengelerken, hareket eden spinler için faz farkı oluşur ve bu durum sinyal kaybına neden olur (175).

Difüzyonun ölçümünü sağlayan temel parametrelerden biri olan b-değeri, difüzyon duyarlılığını belirleyen faktördür ve farklı formüller kullanılarak iki farklı b-değerinde alınan görüntülerden görünür difüzyon katsayısı (ADC) hesaplanabilir (175). ADC haritaları, dokuların su difüzyon özelliklerini nicel olarak belirlemeye ve patolojinin gösterilmesine yardımcı olmaktadır (176).

Difüzyon ağırlıklı görüntülemenin duyarlılığı, b-değeri ile ifade edilir. DAG sekansı, moleküler hareketlere karşı ne kadar duyarlıysa, b-değeri o kadar yüksek olur. Yüksek b-değerleri, difüzyona karşı daha fazla duyarlılık sağlarken, aynı zamanda sinyal azalmasına ve gürültü miktarının artmasına neden olur. B-değerinin artırılması, iki temel yöntemle sağlanabilir. Bunlardan ilki, difüzyon gradyanlarının amplitüdünü veya süresini artırmaktır.

İkinci yöntem ise de-faz ve re-faz difüzyon gradyanları arasındaki zaman aralığını uzatmaktır. Bu değişiklikler, görüntüleme sırasında difüzyon sürecinin daha hassas bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanır (177).

B0 görüntüsü, difüzyon gradyanlarının kapalı olduğu bir sekans ile elde edilen başlangıç görüntüsüdür. Bu görüntü, T2-ağırlıklı olup, sonrasında oluşturulacak hesaplanmış haritaların temelini oluşturur. b0 görüntüsü, T2 sinyal özelliklerini içerdiği için lezyonların parlak izlenmesine neden olabilir (177).

DAG sekansları T2 ağırlıklı olduğundan, bir lezyonun yüksek sinyal göstermesi, iki farklı nedene bağlı olabilir. Bunlardan ilki, gerçek difüzyon kısıtlanması, diğeri ise intrinsik yüksek T2 sinyalidir. ADC haritası, T2 sinyal etkisini ortadan kaldırarak yalnızca difüzyonun kısıtlanmasına bağlı değişiklikleri göstermeyi amaçlar (177).

Dokuların sinyal seviyesi, b-değerinin artışıyla üstel olarak azalır. Eğer sinyalin logaritması b-değerine karşı grafiğe dökülürse, eğim, T2 sinyalinin etkisinden bağımsız olarak difüzyon özelliklerini gösterir ve ADC değerini temsil eder. Serbest difüzyona sahip dokular, farklı b-değerleri arasında daha büyük sinyal değişimi gösterir. Daha fazla difüzyon; daha büyük sinyal değişimi, daha dik eğim ve daha yüksek ADC değeri anlamına gelir (177,178).

Difüzyon kısıtlı dokular, ADC haritasında düşük sinyal ile izlenir. Bu nedenle, ADC haritasında koyu izlenen bir alanın, gerçekten difüzyonun kısıtlanmış olduğu bir bölgeyi temsil ettiği kabul edilir. Özetle, DAG sekansı hem T2/T2* ağırlıklı hem de difüzyona duyarlı olduğundan, yüksek sinyalin nedeni yalnızca difüzyon kısıtlanması olmayabilir. Buna T2 shine through etkisi denir. Ancak, ADC haritasında düşük sinyal gösteren bir bölge, gerçek difüzyon kısıtlanmasını işaret eder (178).

DAG'de en büyük teknik zorluklardan biri, makroskobik hareketlerden kaynaklanan artefaktları en aza indirerek mikroskobik hareketlere duyarlılığı koruyabilmektir. Beyin dokusunda meydana gelen nabızla senkronize hareketler ve istemsiz kafa hareketleri, faz kaymalarına neden olarak görüntüde bozulmalara yol açar (175). Bu hareketleri en aza indirmek için nabız tetiklemeli görüntüleme (kardiyak tetikleme) ve navigator eko teknikleri kullanılabilir. Nabız tetiklemeli görüntüleme, özellikle beyin sapı ve periventriküler bölgelerde hareket artefaktlarını azaltmada etkilidir. Navigator eko yöntemi ise faz kaymalarını gerçek zamanlı olarak düzeltmeyi sağlayarak, özellikle çok-atımlı ekoplanar görüntüleme (EPG) gibi tekniklerde hareket etkilerini en aza indirir (175).

Ekoplanar görüntüleme, difüzyon ağırlıklı görüntüleme için klinik uygulamalarda tercih edilen yöntemdir. Bunun temel sebebi, difüzyon duyarlılığı kazandırılan MRG sinyali sırasında meydana gelen hareket kaynaklı faz hatalarına karşı düşük duyarlılığa sahip olmasıdır (174). EPG, tüm görüntüyü çok kısa bir sürede yakalayabilme yeteneğine sahiptir. Ancak, bu yöntem, doku arayüzlerindeki duyarlılık değişikliklerine bağlı olarak artefaktlara yatkın olması ve sınırlı uzaysal çözünürlüğe sahip olması gibi dezavantajlar barındırmaktadır. Difüzyon MRG'deki önemli teknik gelişmeler, veri doğruluğunu artırmış, görüntüleme süresini kısaltmış ve sinyal-gürültü oranını (SGO) iyileştirmiştir (179).

Turbo-spin eko (TSE) sekansı, duyarlılık artefaktlarını ve distorsiyonu en aza indirmek için uygun bir görüntüleme yöntemidir ve aynı zamanda sinyal-gürültü oranını artırmaktadır. Ancak, bu yöntemin dezavantajı, görüntüleme süresini uzatması ve böylece hareket kaynaklı hatalara daha duyarlı hale gelmesidir (174).

Readout segmentation EPG (örneğin RESOLVE) teknikleri, difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve difüzyon tensör görüntüleme (DTG) verilerinin eş zamanlı olarak elde edilmesine olanak tanımaktadır. Bu yöntem, single-shot EPG'ye kıyasla duyarlılığa bağlı distorsiyon seviyesini azaltmaktadır (180). Ayrıca, özellikle hava-doku arayüzleri söz konusu olduğunda, genel görüntü kalitesini ve uzaysal çözünürlüğü iyileştirmektedir. Ancak, bu tekniklerin görüntüleme süreleri daha uzundur ve hareket artefaktlarına daha duyarlıdır. Bu nedenle, esas klinik kullanım alanı, iç kulak veya omurilik gibi hava-doku arayüzlerine yakın küçük bölgelerin incelenmesidir (181).

EPG ile azaltılmış hacim eksitasyonunun (ZOOMit; Siemens Healthcare, Erlangen, Almanya) birleşimi, odaklanmış eksitasyon yöntemi olup, iki ortogonal pals kullanarak kesit seçimi yapmaktadır. Bu yöntemde, yalnızca hacimsel kesit kesişiminde bulunan spinler sinyal üretmektedir. Böylece, ekstra örnekleme ihtiyacını ortadan kaldırarak distorsiyon azaltımına gerek duymadan, daha dar bir görüş alanı sağlanmaktadır (181). Bu yöntemin avantajları arasında daha iyi görüntü kalitesi, artmış görüntü keskinliği ve azalmış distorsiyon yer almaktadır; üstelik, ekstra görüntüleme süresi gerektirmemektedir. Ancak, sınırlı görüş alanı dezavantajı bulunmaktadır. Bu nedenle, özellikle hava-doku arayüzüne yakın küçük yapıların (örneğin orbit veya omurilik) değerlendirilmesinde kullanışlıdır (174).

Liney ve arkadaşları, EPG, RESOLVE ve azaltılmış hacim eksitasyonu ile birleştirilmiş EPG'yi karşılaştırmış ve EPG, diğer iki sekansa kıyasla anlamlı derecede daha yüksek ADC değerleri sağlamaktadır. RESOLVE sekansı, tekrar edilebilirlik açısından en yüksek güvenilirliğe sahiptir (182).

3 GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma için Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu 12/12/2024 tarih ve 24-12T/4 sayılı kararı ile etik kurul onayı alınmıştır.

3.1 Çalışma Grubu Seçimi ve Hasta Kriterleri

Retrospektif tipte planlanan tek merkezli çalışmaya Ege Üniversitesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda 2016-2024 yılları arasında, Siemens Magnetom Verio 3 Tesla MR'da (3T MR) ele olunan tanı ya da takip görüntüsü bulunan, Multipl Skleroz üzerine uzmanlaşmış 3 nörolog tarafından güncel McDonald kriterlerine göre kesin tanı konulan, hastane arşivinde kayıtlı relapsing-remitting MS tanılı tüm olgular ile deneyimli 3 nöroradyolog tarafından değerlendirilen insidental saptanan nonspesifik ya da vasküler orijinli olduğu kabul edilen beyaz cevher hiperintensiteleri bulunan olgular hastane PACS (Picture Archiving and Communications System) sistemi üzerinden taranarak saptanan olgular dahil edilmiştir. MS dışı hasta grubu tanımlamayı kolaylaştırmak adına MS-Dışı adı altında değerlendirilmiş olup bu olguların tanımlanması için PACS arşivinde, 'insidental hiperintens lezyon', 'nonspesifik hiperintens lezyon', 'nonspesifik beyaz cevher hiperintensitesi', 'küçük damar hastalığı', 'kronik iskemik lezyon', 'kronik iskemik hiperintensite', 'vasküler orijinli olduğu düşünülen beyaz cevher hiperintensitesi' anahtar kelimeleri kullanılarak rapor metninde metin tarama algoritması uygulanmıştır.

3.2 Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Her iki gruba dahil edilen olgular, 18-50 yaş arası bireylerden seçilmiştir. Güncel McDonald kriterlerine göre alanında uzman 3 nörolog tarafından kesin relapsing-remitting MS tanısı konulan olgular, deneyimli uzman 3 nöroradyolog tarafından tanı konulan, vasküler kökenli olduğu düşünülen hiperintens lezyonlar ya da insidental nonspesifik hiperintens lezyonları bulunan olgular dahil edilmiştir.

18 yaş altında ya da 50 yaş üstündeki olgular, komorbid nörolojik hastalıkları olan veya tanı koymayı zorlaştırabilecek ek beyin patolojileri bulunan bireyler dışlanmıştır. Aktif dönem hastalığı bulunan, kranial MRG'de kontrastlanan lezyonu bulunan, intrakranial cerrahi geçiren, akut ya da geçirilmiş inme öyküsü bulunan, intrakranial malignite öyküsü bulunan, malignite

nedeniyle kemoterapi alan, intrakranial radyoterapi öyküsü bulunan, kranial MR görüntülerinde difüzyon ağırlıklı sekansları bulunmayan olgular dışlanmıştır.

Görüntülerde 3 mm'den küçük lezyonlar, tüm sekanslarda görüntü alanına girmeyen lezyonlar, kortikal ve sulkal alana bitişik lezyonlar ve posterior fossa lezyonları ölçüme dahil edilmemiştir.

3.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme Protokolü

Olgulara ait MR görüntüleri, 3 Tesla MR'da (Magnetom Verio, Siemens, Erlangen, Almanya) 32 kanallı kafa koili kullanılarak elde edilmiştir. Kontrast kullanılan olgularda MR görüntüleme öncesinde antekubital fossadan 18-20 G iv kateter yerleştirilmiş olup, gadobutrol 1,0 mmol/ml (Gadovist®- Bayer HealthCare, Almanya) kontrast ajanı, 0,1 mmol/kg dozunda ve 3-5 ml/s hızında, otomatik enjektör (Bayer Medrad® Spectris Solaris® EP MR Injection System, Almanya) kullanılarak verilmiştir.

Multipl Skleroz tanılı olgularda güncel McDonald ve MAGNIMS kriterlerine uygun olacak şekilde planlanan MS spesifik protokol kullanılmıştır. Sagittal ve aksiyal yağ baskısız T1A ve T2A görüntüler ve SWI sekansları elde olunmuştur. FLAIR sekansı 3D ince kesitli (1 mm) ve postkontrast olarak elde olunmuştur. Konvansiyonel MR görüntüler olgunun başvuru kliniğine göre değişkenlik göstermekte olup konvansiyonel MRG protokolü kullanılmıştır.

Difüzyon ağırlıklı seriler, 5 mm kesit kalınlığı, TR: 8100 ms, TE: 81 ms parametreleriyle, 230 mm görüntüleme alanı (FOV) ve 90° flip açısı kullanılarak ekoplanar görüntüleme (EPI ya da EPG) tekniği ile b:0 s/mm², b:1000 s/mm² ve ADC görüntüleri şeklinde elde edilmiştir. Kesit kalınlığı, TR ve TE değerlerindeki farklılıklar, MR cihazının rutin çalışma protokollerinde kullanılan otomatik optimizasyon algoritmalarının getirdiği ayarlamalardan kaynaklanmaktadır.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda, difüzyon ağırlıklı görüntülerin yanı sıra aksiyal ve sagittal yağ baskısız prekontrast T1A, koronal ve aksiyal yağ baskısız T2A, SWI ve kontrastsız incelemelerde aksiyal FLAIR; kontrastlı incelemelerde ise kontrastlı FLAIR, postkontrast aksiyal ve koronal T1A ile 3D MPRAGE T1A kontrastlı görüntülerin tümü ya da bir kısmı elde edilmiştir. Çalışmada kullanılan MR protokollerine göre parametreler, Tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5. Çalışmada kullanılan Multipl Skleroz ve Konvansiyonel MRG Protokolleri

Simens Verio (3 Tesla)	Sekans	Plan	TR (ms)	TE (ms)	Kesit kalınlığı (mm)	Kesit aralığı (mm)	FOV (mm)
Multipl Skleroz Protokolü	T1A	Aksiyel	796	9,4	5,0	5,5	225
	T1A	Sagittal	600	8,9	4,0	4,8	230
	T2A	Aksiyel	4000	117	5,0	5,5	225
	T2A	Koronal	4380	88,0	4,0	5,2	200
	SWI	Aksiyel	28	20	1,5	1,5	230
	FLAIR	Aksiyel	6000	354	1,0	1	208
	FLAIR	Sagittal	6000	354	1,0	1	260
	FLAIR	Koronal	6000	354	1,0	1	194
	DAG	Aksiyel	8100	81	5,0	5,5	230
	Kontrastlı T1 FS	Aksiyel	796	9,4	5,0	5,5	225
	Kontrastlı T1 MPRAGE	3D	1540	2,53	1,0	1	250
Konvansiyonel MR Protokolü	T1A	Aksiyel	576	9,4	5	5,5	225
	T1A	Sagittal	425	8,9	4	4,8	230
	T2A	Aksiyel	3010	117	5	5,5	225
	T2A	Koronal	5260	88	4	5,2	230
	FLAIR	Aksiyel	9000	94	3	3,3	220
	SWI	Aksiyel	28	20	1,5	1,5	230
	DAG	Aksiyel	8100	81	5	5,5	230

3.4 Görüntüleme Bulgularının Analizi ve Ölçüm Yöntemleri

3.4.1 Görüntüleme ve Cihaz Bilgileri

Tüm ölçümler ve veriler Siemens Verio 3 Tesla MR cihazı ile elde olunmuş olup Sectra IDS7 PACS sistemine aktarılmış görüntüler üzerinde, Araçlar sekmesi, Ölç, Region of Interest (ROI) seçenekleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3.4.2 Region of Interest (ROI) Seçimi ve Ölçüm Lokalizasyonu

Her iki frontal lobda normal görünen beyaz cevher (NGBC) ve talamus bilateral olarak 8 mm (50 mm²) ROI alanı kullanılarak difüzyon ağırlıklı görüntülerde midtalamik seviyede ve normal görünen beyaz cevher foramen monro seviyesinde, hem DAG-b1000 hem de ADC haritalarında aynı seviyeden ayrı ayrı ölçülmüştür.

3.4.3 Lezyon Seçimi, Sınıflandırılması ve Ölçüm Yöntemleri

Beyaz cevherde T2A, T2A-FLAIR, DAG-b1000 ve ADC sekanslarının tümünde seçilebilen, uzun aksı 3mm ve üzerindeki lezyonlar değerlendirmeye alınmıştır. İlk olarak T2A ve FLAIR sekanslarında supratentorial beyaz cevherdeki lezyonlar dağınık ve konfluent olarak 2 gruba ayrılıp hiperintens lezyon sayısı hesaplanmıştır. Lezyon sayıları 9 ve altında, 10-19 arasında ve 20 ve üzeri olacak şekilde 3 gruba ayrılmıştır. Ardından DAG-b1000 görüntüleri değerlendirilerek DAG-1000 hiperintens lezyon sayısı belirlenmiştir. DAG-b1000 hiperintens lezyon sayıları 4 ve altında, 5-9 arasında ve 10 ve üzerinde olacak şekilde gruplara bölünmüştür. T2A ya da FLAIR hiperintens lezyonlar ile DAG-b1000 seriler lokalizatör ile aynı kesite getirilerek lezyonun b1000 karşılığı teyit edilmiştir. Tüm lezyonların sinyal yoğunluğu DAG-b1000 serilerde görsel değerlendirildikten sonra piksel değeri ölçülerek, komşu normal beyaz cevhere göre en yüksek sinyal fark değerine sahip 3 lezyon seçilmiştir. Ölçüm yapılacak lezyonlar önce görsel olarak hiperintens ya da izointens olarak sınıflandırılmıştır. Lezyon alanın 3'te 2'sini kaplayacak uygun ROI boyutu ile DAG-b1000 sinyal intensiteleri ve ADC değerleri için ölçüm yapılmıştır. Karşı beyaz cevher homologlarının DAG-b1000 sinyalleri, lezyonun karşı taraf hemisferinde birebir izdüşümünün saptanabilmesi adına mesafe ölçümleri ve

lokalizatörler kullanılarak bire bir aynı lokalizasyondan, lezyon ile aynı ROI boyutu ile ölçülerek elde olunmuştur. Karşı hemisferde aynı lokalizasyonda lezyon var ise en yakın komşu beyaz cevherden ölçüm gerçekleştirilmiştir. Lezyonların DAG-b1000 serilerde görsel olarak izointens olması durumunda T2A ya da FLAIR sekanslarda lezyonlar lokalizatör ile DAG-b1000 görüntülerle eşlenerek ölçümler gerçekleştirilmiştir. Ölçümler 5.yıl radyoloji asistanı tarafından yapılmıştır. Her hasta için 3 ve üzerinde lezyon varsa 3 lezyondan, daha az sayıda lezyon varsa lezyon sayısı kadar ölçüm yapılmıştır.

3.4.4 Lezyon ve Hasta Düzeyinde Hesaplamalar

Lezyon düzeyinde değerlendirmede, ADC ve DAG-b1000 sinyal intensite değerleri ölçüldükten sonra her bir lezyon için Lezyon/ Karşı Hemisfer b1000 sinyal intensite oranı (SİO), Lezyon/Talamus b1000 sinyal intensite oranı, Lezyon/NGBC b1000 sinyal intensite oranları hesaplanmıştır. Lezyon/Talamus SİO ve Lezyon/NGBC SİO değerleri ipsilateral talamus ve NGBC sinyal değerleri ile kullanılarak elde edilmiştir. ADC değerleri için lezyon ADC/talamus ADC ve lezyon ADC/NGBC ADC oranları hesaplanmıştır. ADC oranları için ipsilateral talamus ve NGBC ADC değerleri kullanılmıştır.

Hasta düzeyinde değerlendirmede ölçüm yapılan tüm lezyonların DAG-b1000 ve ADC değeri ortalaması alınarak hasta b1000 ortalaması ve hasta ADC ortalaması, her iki NGBC ve talamus DAG-b1000 ve ADC değerleri ortalaması alınarak hasta NGBC ve talamus b1000 ve ADC ortalaması hesaplanmıştır. Bu veriler kullanılarak Hasta/NGBC SİO, Hasta/Talamus SİO, Hasta ADC/Talamus ADC ve Hasta ADC/NGBC ADC oranları elde edilmiştir.

3.4.5 İstatistiksel Analiz Yöntemleri

Çalışmada IBM SPSS Statistics 25 kullanılmıştır. İstatistiksel analizler lezyon bazlı değerlendirmede; MS ve diğer beyaz cevher lezyonlarının DAG-b1000 Sİ değerleri, karşı hemisfer SİO, Lezyon/NGBC SİO, Lezyon/Talamus SİO, Lezyon ADC, Lezyon ADC/NGBC ADC, Lezyon ADC/Talamus ADC oranları kullanılarak iki grup arası karşılaştırmalar yapıldı. Tüm değişkenler için normallik varsayımı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Normallik testleri sonucunda, DAG-b1000 değeri (MS-Dışı grubu hariç), Karşı

Hemisfer SİO, Lezyon/NGBC SİO, Lezyon/Talamus SİO, Lezyon ADC, Lezyon/NGBC ADC ve Lezyon/Talamus ADC değişkenlerinin normal dağılıma uymadığı tespit edildi ($p < 0.05$). Bu nedenle, normal dağılım göstermeyen değişkenler için parametrik olmayan testler kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda, normal dağılıma uyan veriler için bağımsız örneklem t-testi, normal dağılıma uymayan değişkenler için ise Mann-Whitney U testi uygulandı. Kategorik değişkenler ise Ki-kare testi ile değerlendirildi. Tüm analizler SPSS yazılımı kullanılarak yapıldı ve istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Hasta düzeyinde analizlerde gruplar arasında; Hasta DAG-b1000 Sİ ortalaması, Hasta ADC ortalaması, Hasta NGBC ve Talamus Sİ ve ADC ortalaması, Hasta/NGBC SİO, Hasta/Talamus SİO, Hasta ADC/Talamus ADC ve Hasta/NGBC ADC oranları karşılaştırılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalar için verilerin normalliği Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Normallik varsayımını karşılamayan değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Ayrıca değişkenler arasındaki ilişki Spearman's rho korelasyon analizi ile değerlendirildi. Korelasyon katsayısı (r) ve anlamlılık düzeyleri ($p < 0.05$ anlamlı kabul edilerek) araştırıldı. MS tanısı ile ilişkili bağımsız değişkenleri belirlemek için iki aşamalı lojistik regresyon analizi yapıldı. MS hastalarını, diğer beyaz cevher lezyonlarından ayırt etmek için çoklu parametreler kullanılarak ROC analizleri uygulandı.

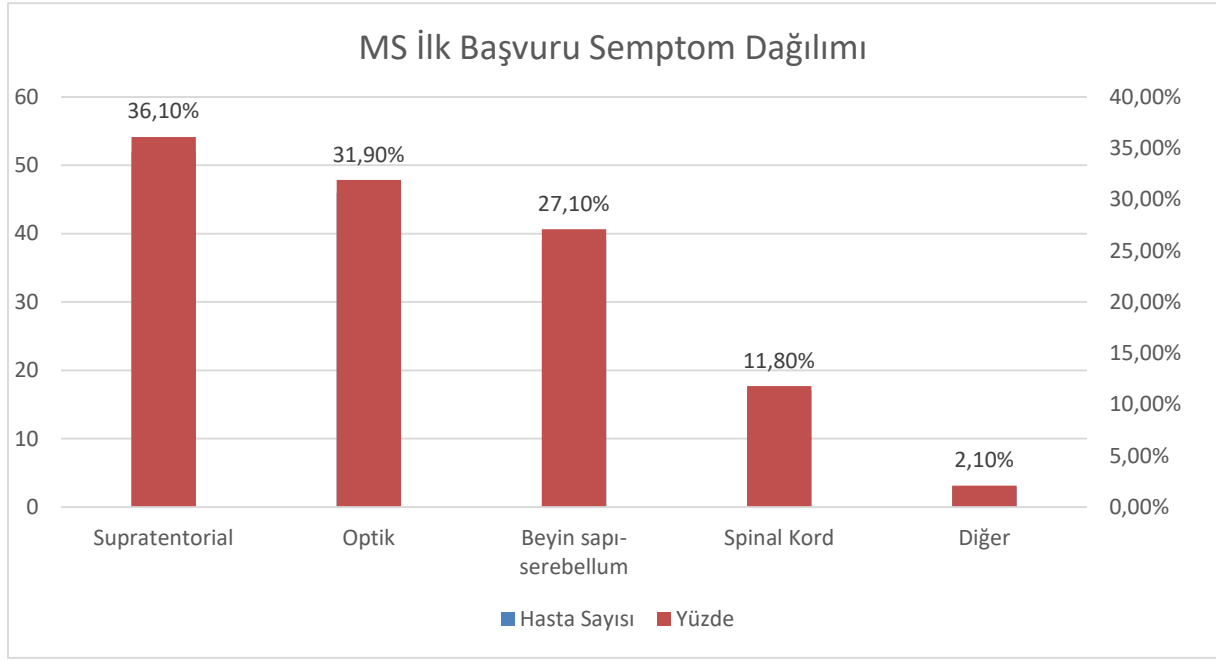
4 BULGULAR

4.1 Demografik Veriler

Çalışmada relapsing-remitting multipl skleroz tanılı 160 (125 K, 35 E) ve MS dışı hiperintensitesi bulunan 178 (128 K, 50E) hasta bulunmaktadır. MS olguları 19-50 yaş (ortalama 35,3), MS dışı olgular 18-50 (ortalama 41,1) yaş aralığındadır. Yaş grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$).

4.2 Multipl Skleroz Hasta Grubu Verileri

Multipl skleroz hasta grubunda başlangıç semptomları en sık supratentorial tutulum ilişkili olup %36,1 bunu %31,9 ile optik sinir tutulumu izlemektedir. İlk başvuru semptom dağılımı Şekil 1’de grafik olarak gösterilmiştir. En sık komorbidite sigara kullanımıdır (Tablo 6).

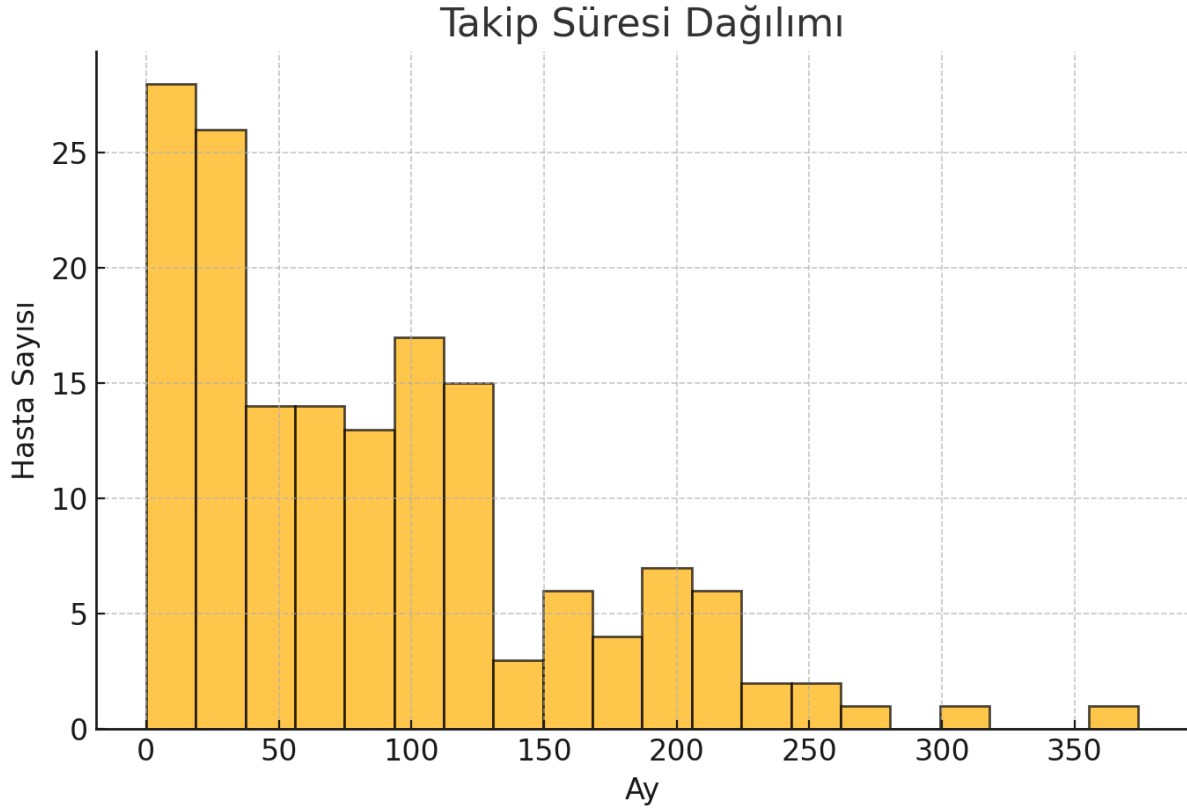


Şekil 1. MS hastalarında ilk başvuru semptom dağılım grafiği

Tablo 6. Multipl Skleroz hastalarında ek patolojiler

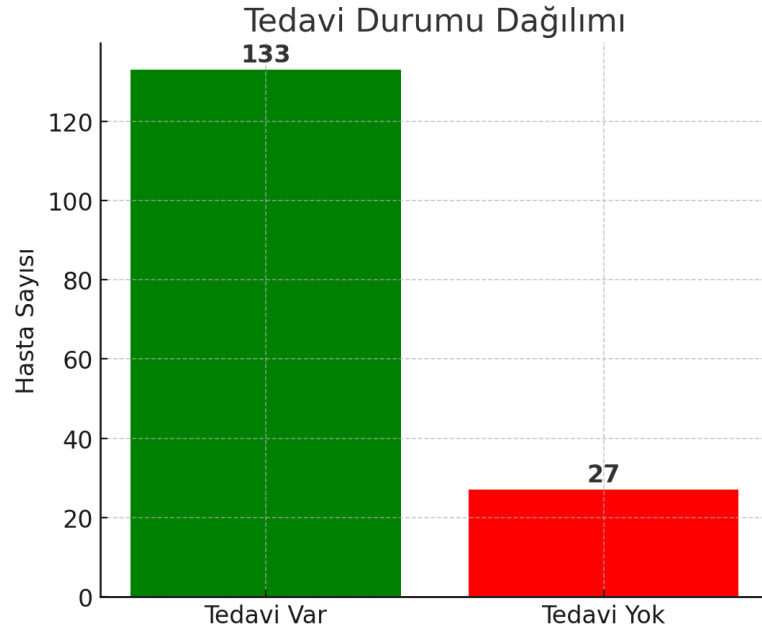
Patoloji	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
Bilinen Ek Hastalık Yok	115	71.9
Sigara Kullanımı	11	6.9
Tiroid Hastalıkları	9	5.6
Hipertansiyon	6	3.8
Migren	6	3.8
Diğer	5	3.1
Koroner Arter Hastalığı	2	1.2
Alkol Kullanımı	2	1.2

Çalışmada incelenen MS hastalarının takip süresi ortalama 86,47 ay (± 72.59) olup, minimum 0 ay ve maksimum 374 ay (31 yıl) arasında değişmektedir. Median takip süresi 70 ay olarak belirlenmiştir (Şekil 2).

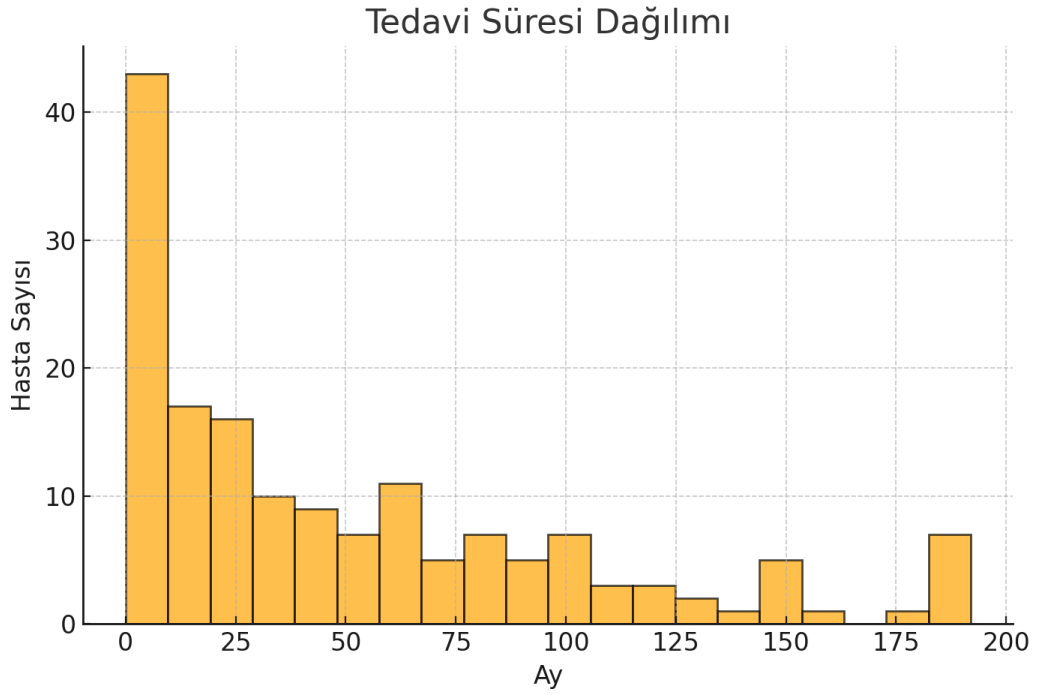


Şekil 2. MS hastalarında takip süresi dağılımı

Multipl skleroz hastalarının %83,1'i (n=133) tedavi alırken, %16,9'u (n=27) tedavi almamaktadır (Şekil 3). Hastaların ortalama tedavi süresi 50,24 ay (± 51.76) olarak hesaplanmıştır. Tedavi süresi minimum 0 ay, maksimum 192 ay (16 yıl) arasında değişmektedir. Median tedavi süresi 32,5 ay olarak tespit edilmiştir (Şekil 4).



Şekil 3. MS hastalarında tedavi durumu



Şekil 4. MS hastalarında tedavi süresi dağılımı

Tedavi alan grupta en sık kullanılan MS spesifik ilaç interferon beta-1a olarak izlenmiş olup ortalama kullanım süresi 43.63 ay olarak bulunmuştur. Kullanılan etken madde ve tedavi süreleri Tablo 7’de belirtilmiştir.

Tablo 7. Multipl skleroz hastalarında tedavide kullanılan etken maddeler ve süreleri

Etken Madde	Hasta Sayısı	Min (Ay)	Maks (Ay)	Ortalama (Ay)
İnterferon beta-1a	51	1	129	43.63
Fingolimod	38	4	131	43.03
Dimetil fumarat	28	1	50	16.82
Glatiramer asetat	28	1	75	24.93
İnterferon beta-1b	25	4	120	48.9
Teriflunomid	21	11	168	44.43
Kladibrin	9	7	28	18.89
Okrelizumab	6	6	64	32.83
Azatioprin	5	3	120	36.80
Natalizumab	5	8	26	16.00
Metilprednizolon	3	5	7	6
Peginterferon beta-1a	2	4	37	20.5
Mitoksantron	1	20	20	20

4.3 MS-Dışı Hasta Grubu Verileri

Vasküler kökenli olduğu düşünülen ya da insidental-nonspesifik saptanan beyaz cevher hiperintensiteleri bulunan olgularda en sık semptom baş ağrısı olup klinik semptomatik olguların %42,61'inde rastlanmaktadır. Bu hasta grubuna ait klinik başvuru semptomları Tablo 8'de belirtilmiştir. HBYS sisteminden klinik bilgileri taranan olguların 115'inde sında semptom belirtilmiş olup 63 olgu asemptomatik ya da bilinmiyor olarak sınıflandırılmıştır.

Tablo 8. MS-Dışı Hasta Grubu Klinik Bulguları

Semptom / Durum	Sayı	% (N=115)
Baş ağrısı	49	42.61
Baş dönmesi	13	11.3
Uyuşma / parestezi	9	7.83
Görme bozuklukları	8	6.96
Unutkanlık	5	4.35
Tremor / titreme	5	4.35
Bulantı / kusma	4	3.48
Geçici İskemik Atak	3	2.61
Ataksi	3	2.61
Denge kaybı / dengesizlik	3	2.61
Nöbet	2	1.74
Ptozis	2	1.74
Halsizlik	2	1.74
Senkop	2	1.74
Kafa karışıklığı	2	1.74
Konuşma bozukluğu	1	0.87
Bilinç bulanıklığı	1	0.87
Cinsel isteksizlik	1	0.87
Ek bulgu yok	63	%35 (N:178)

Vasküler kökenli olduğu düşünülen ya da insidental-nonspesifik beyaz cevher hiperintensiteleri bulunan olgularda küçük damar hastalığını destekler şekilde en sık komorbidite hipertansiyon olup olguların %14,5’inde saptanmıştır. İkinci sıklıkta diyabetes mellitus, migren ve epilepsi eşit olarak %8,2 oranında gözlenmiştir. Ek hastalıklara ait oranlar Tablo 9’ da gösterilmiştir.

Tablo 9. MS-Dışı hasta grubunda saptanan ek hastalıklar

Ek Hastalık / Komorbidite	Hasta Sayısı	% (N=110)
Hipertansiyon (HT)	16	14,5
Migren	9	8,2
Epilepsi	9	8,2
Diabet (DM, Diyabet)	9	8,2
Hashimato	6	5,5
Sigara	5	4,5
Anksiyete bozukluğu	2	1,8
Panik atak	2	1,8
Depresyon	2	1,8
SLE	2	1,8
Fibromiyalji	2	1,8
SAK öyküsü	2	1,8
Hiperprolaktinemi	2	1,8
Hiperlipidemi	2	1,8
Talasemi (major veya taşıyıcı)	2	1,8
Polikistik böbrek hastalığı	2	1,8
Diğer (27 farklı komorbidite)	27	24,5
Ek hastalık yok	34	30,9
Bilinmiyor	68	-----

4.4 Lezyon Bazlı Analizler

Çalışmada 160 relapsing remitting MS tanılı hastada 448 ve MS dışı hiperintensiteleri bulunan 178 hastada 468 olmak üzere toplamda 916 lezyon üzerinden değerlendirmeler gerçekleştirilmiştir.

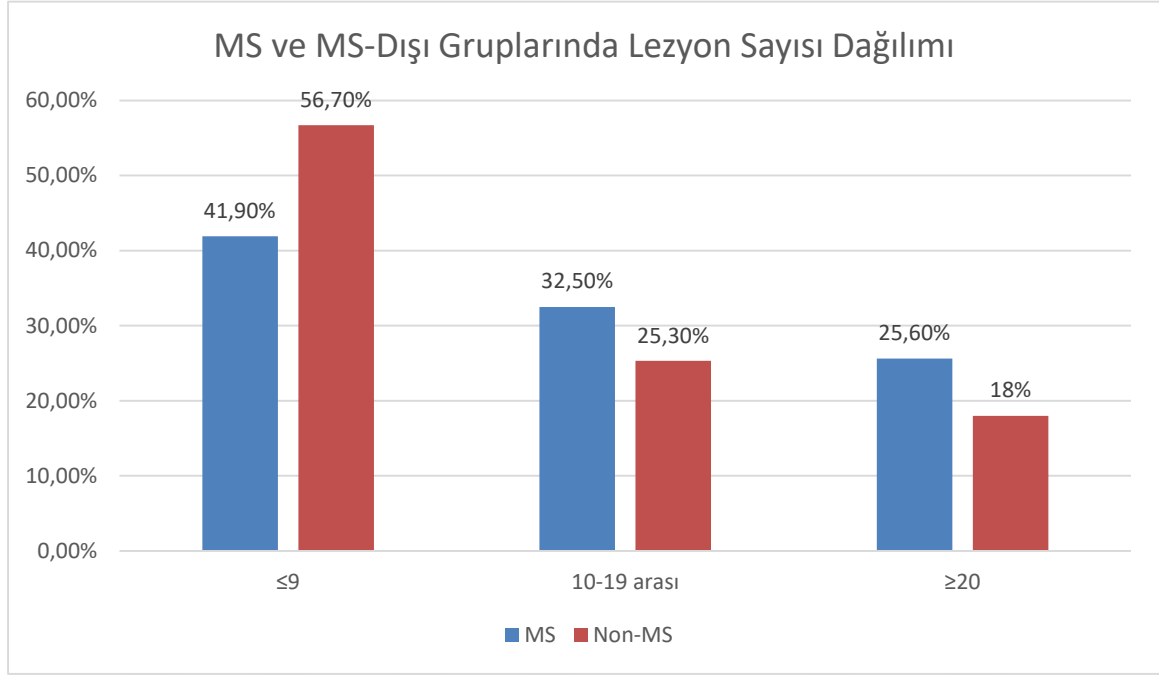
Her hastanın T2A-FLAIR görüntülerinde lezyonlar dağınık ve konfluent olmak üzere iki gruba ayrılarak, her iki tanı grubundaki dağılımları incelenmiştir. Analiz sonuçlarına göre, MS hastalarında konfluent lezyonların daha sık görüldüğü, MS-Dışı grubunda ise dağınık lezyonların baskın olduğu belirlenmiştir (Tablo 10). MS hastalarının %35'inde konfluent lezyonlar görülürken, MS-Dışı grubunda bu oran yalnızca %12,4 olarak saptanmıştır. Buna karşılık, dağınık lezyonlar MS grubunda %65 oranında izlenirken, MS-Dışı hastalarında bu oran %87,6 olarak belirlenmiştir. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Bu bulgular, konfluent lezyonların MS hastalarında daha belirgin bir özellik taşıdığını, MS-Dışı hastalarında ise daha çok dağınık formda lezyonların izlendiğini göstermektedir.

Tablo 10. Lezyon Morfolojisi ile MS Tanısı Arasındaki İlişkinin Çapraz Tablosu

Lezyon Durumu	MS (n=160)	MS-Dışı (n=178)	Toplam (n=338)
Dağınık	104 (%65,0)	156 (%87,6)	260 (%76,9)
Konfluent	56 (%35,0)	22 (%12,4)	78 (%23,1)
Toplam	160 (%100,0)	178 (%100,0)	338 (%100,0)

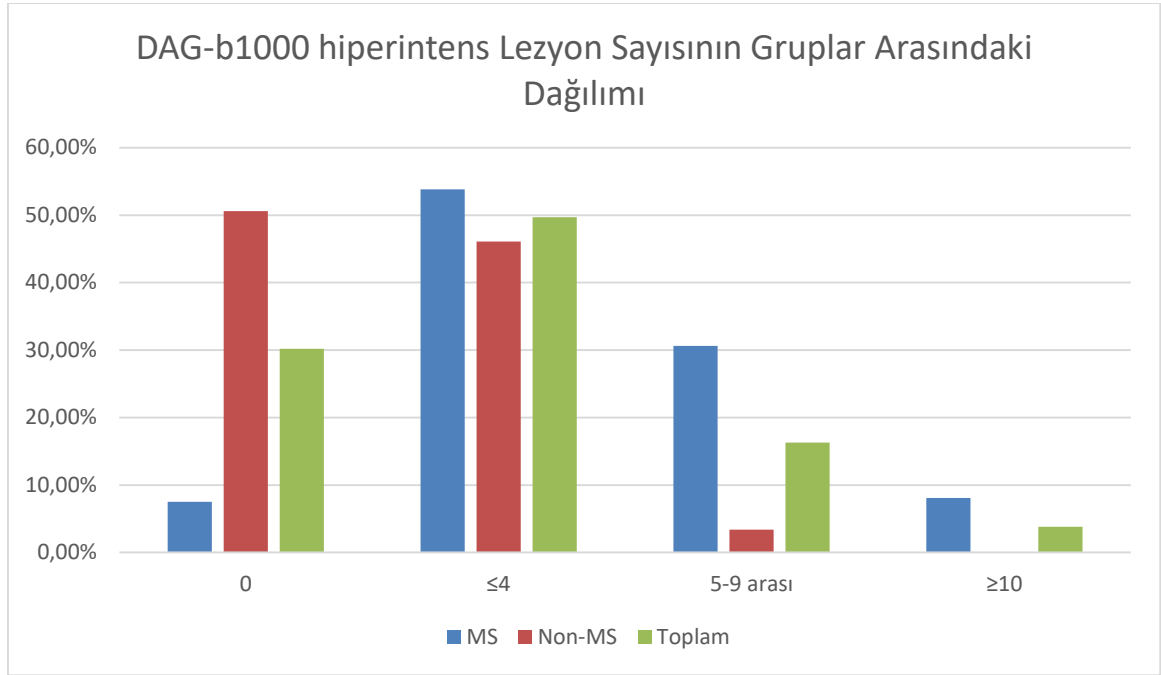
MS ve MS-Dışı gruplarındaki hastaların lezyon sayıları kategorize edilerek 9 ve altında, 10-19 ve 20 üzerinde olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Bulgular, MS-Dışı grubunda daha düşük lezyon sayısına sahip hastaların daha fazla olduğunu, MS hastalarında ise lezyon sayısının daha yüksek olduğunu göstermektedir. MS-Dışı grubunda hastaların %56,7'sinde ≤ 9 lezyon bulunurken, MS hastalarında bu oran %41,9 olarak belirlenmiştir. Buna karşılık, MS grubunda 10-19 lezyonu olanların oranı %32,5 iken, MS-Dışı hastalarında %25,3'tür. Lezyon sayısı ≥ 20 olan hastaların oranı ise MS grubunda %25,6 iken, MS-Dışı grubunda %18,0 olarak saptanmıştır (Şekil 5).

Gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını değerlendirmek için Pearson Ki-Kare testi uygulanmış ve sonuçlar anlamlı bir farklılık olduğunu göstermiştir ($p < 0,05$). Ayrıca, Linear-by-Linear Association analizi de gruplar arasındaki lezyon sayısı farkının doğrusal bir eğilim gösterdiğini ortaya koymuştur ($p = 0.010$).



Şekil 5. MS ve MS-Dışı Hasta Gruplarında Lezyon Sayısı Dağılımı

MS ve MS-Dışı grupları arasındaki DAG-b1000 hiperintens lezyon sayılarının dağılımı 0, ≤4, 5-9 ve ≥10 olmak üzere dört kategoride incelenmiştir (Şekil 6). Çalışma verilerine göre, MS-Dışı hastalarının %50,6'sında hiç hiperintens lezyon bulunmazken, MS hastalarında bu oran yalnızca %7,5'tir. Adjusted Residuals incelendiğinde, MS-Dışı grubunda hiperintens lezyon sayısı 0 olan hastaların beklenenden fazla olduğu (+8,6), buna karşın MS grubunda bu kategorinin beklenenden düşük olduğu (-8,6) tespit edilmiştir. Lezyon sayısı 5-9 arasında olan hastalar MS grubunda anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur (%30,6'ya karşı %3,4; Adjusted Residual = +6,8). Benzer şekilde, 10 ve üzeri hiperintens lezyonu bulunan hastalar yalnızca MS grubunda gözlenmiştir (%8,1; Adjusted Residual = +3,9) (Tablo 11). Bu durum, MS hastalığında DAG-b1000 hiperintens lezyon yükünün MS-Dışı grubuna kıyasla belirgin şekilde daha yüksek olduğunu göstermektedir ($p < 0.001$). Ayrıca, Linear-by-Linear Association testi ($\chi^2 = 102.452$, $p < 0.001$), DAG-b1000 hiperintens lezyon sayısı arttıkça MS tanısı alma olasılığının da anlamlı bir şekilde arttığını göstermektedir.



Şekil 6. Hasta Grupları Arasında DAG-b1000 Hiperintens Lezyon Sayısı Dağılımı

Tablo 11. DAG-b1000 Hiperintens Lezyon Sayısı ve Adjusted Residual Değerleri

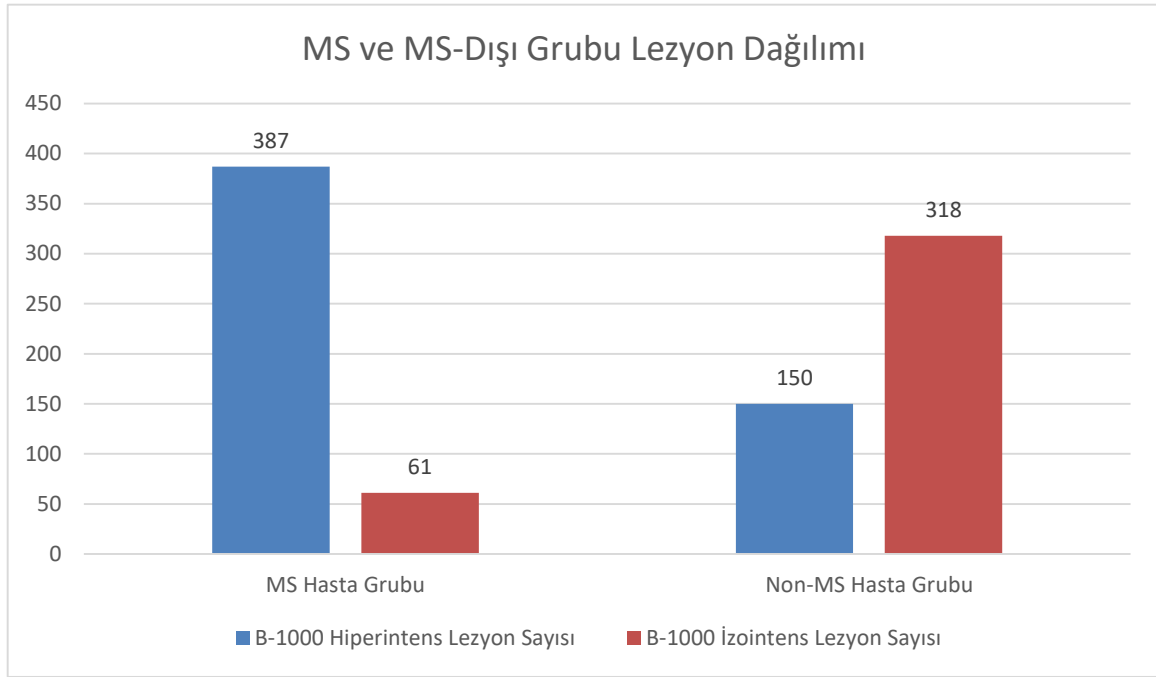
Hiperintens Lezyon Sayısı	MS (n=160)	MS-Dışı (n=178)	Toplam (n=338)	Adjusted Residual (MS)	Adjusted Residual (MS-Dışı)
0	12 (%7,5)	90 (%50,6)	102 (%30,2)	-8,6	+8,6
≤4	86 (%53,8)	82 (%46,1)	168 (%49,7)	1,4	-1,4
5-9	49 (%30,6)	6 (%3,4)	55 (%16,3)	+6,8	-6,8
≥10	13 (%8,1)	0 (%0,0)	13 (%3,8)	+3,9	-3,9

4.5 Kümülatif Lezyon Analizleri

MS ve MS-Dışı gruplarında ölçüm yapılan toplam 916 lezyonun değerlendirilmesi sonucunda, DAG-b1000 hiperintens ve izointens lezyonların dağılımında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ($p < 0,001$). Özellikle, MS grubunda DAG-b1000 hiperintens lezyon oranı anlamlı derecede yüksek bulunurken (%86,4), MS-Dışı grubunda bu oran belirgin şekilde daha düşüktür (%32,1). Buna karşılık, izointens lezyon oranı MS-Dışı grubunda (%67,9) MS grubuna (%13,6) kıyasla belirgin derecede fazladır (Tablo 12) ($p < 0,001$).

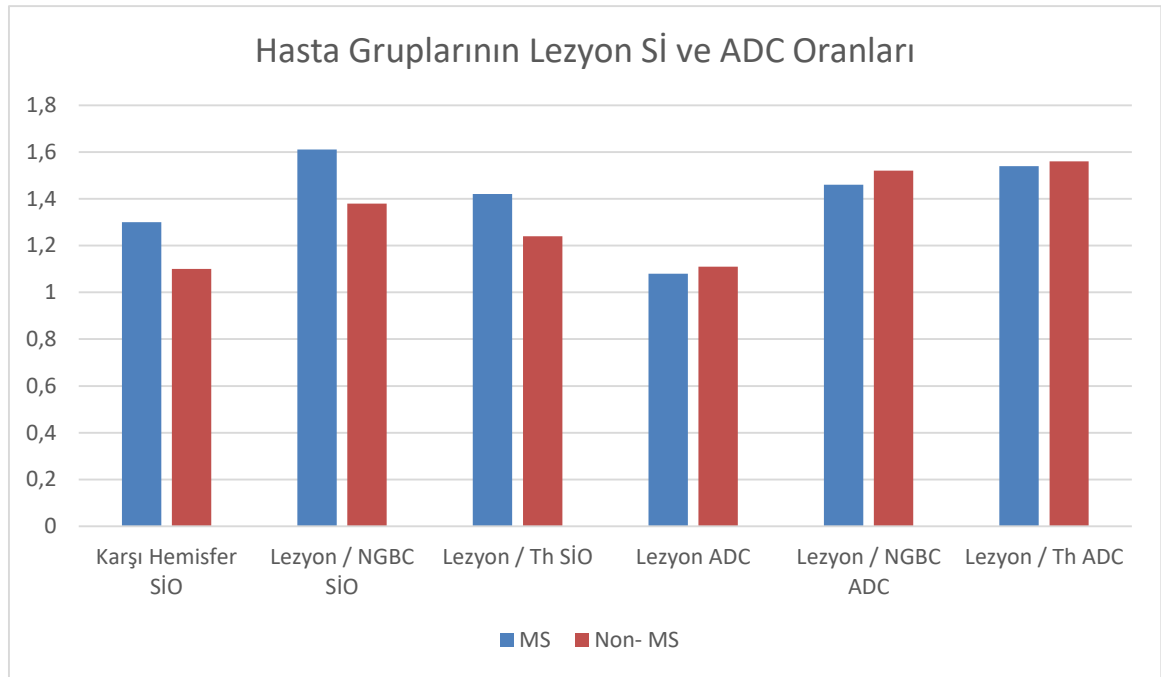
Tablo 12. DAG-b1000 Görüntülerde Ölçüm Yapılan Lezyonların Parlaklığa Göre Dağılımı

		Tanı Grubu		Total
		MS	MS-Dışı	
Lezyon b-1000	Hiperintens	Sayı	387	150
		%Tanı Gr.	86,4%	32,1%
		Adjusted Residual	16,7	-16,7
	İzointens	Sayı	61	318
		% Tanı Gr.	13,6%	67,9%
		Adjusted Residual	-16,7	16,7
	Toplam	Sayı	448	468
		% Tanı Gr.	100,0%	100,0%



Şekil 7. DAG-b1000 Parlaklığına Göre Lezyonların Gruplar Arası Dağılımı

Difüzyon ağırlıklı görüntülerde b-1000 serilerde lezyonların sinyal intensite değerleri (b-1000 Sİ) MS grubunda ortalama $273,84 \pm 44,15$ ve MS-Dışı grubunda $216,56 \pm 38,14$ ve Lezyon ADC değerleri MS grubunda ortalama $1,085 \pm 0,17$ ve MS-Dışı grubunda $1,11 \pm 0,13$ mm²/sn bulunmuştur. Karşı Hemisfer (KH) SİO, MS grubunda ortalama 1,30 (SD: 0,147), MS-Dışı grubunda 1,10 (SD:0,096); Lezyon/NGBC SİO, MS grubunda ortalama 1,61 (SD: 0,29), MS-Dışı grubunda 1,38 (SD:0,20); Lezyon/Talamus SİO, MS grubunda 1,42(SD:0,26) MS-Dışı grubunda 1,24 (SD:0,19); Lezyon/NGBC ADC oranı MS grubunda 1,46 (SD:0,24) MS-Dışı grubunda 1,53 (SD:0,18) ve Lezyon/Talamus ADC oranı MS grubunda 1,54 (SD:0,24) MS-Dışı grubunda 1,57 (SD:0,19) olarak saptanmıştır. Hasta gruplarına göre lezyon sinyal intensite oranları Şekil 8’de ve ölçülen tüm tanımlayıcı veriler Tablo 13’te gösterilmiştir.



Şekil 8. Hasta gruplarında ölçülen lezyon sinyal intensite ve ADC oranlarının dağılım grafiği

Tablo 13. MS ve MS-Dışı Gruplarındaki Görüntüleme ve Difüzyon Parametrelerinin Tanımlayıcı İstatistikleri

Parametre	Grup	Ortalama	Min	Maks	Standart Sapma
DAG-b1000 Sİ	MS	273.84	128.0	410.0	44.15
KH SİO	MS	1.300	0.94	1.82	0.147
Lezyon / NGBC SİO	MS	1.617	0.67	3.06	0.294
Lezyon / Th SİO	MS	1.425	0.53	2.36	0.264
Lezyon ADC	MS	1.085	0.74	1.848	0.166
Lezyon / NGBC ADC	MS	1.459	0.92	2.41	0.241
Lezyon / Th ADC	MS	1.540	1.02	2.5	0.245
DAG-b1000 Sİ	MS-Dışı	216.5	112.0	328.0	38.14
Karşı Hemisfer SİO	MS-Dışı	1.104	0.84	1.43	0.096
Lezyon / NGBC SİO	MS-Dışı	1.383	0.98	2.12	0.201
Lezyon / Th SİO	MS-Dışı	1.241	0.86	1.95	0.191
Lezyon ADC	MS-Dışı	1.110	0.796	1.665	0.131
Lezyon / NGBC ADC	MS-Dışı	1.527	1.19	2.37	0.184
Lezyon / Th ADC	MS-Dışı	1.566	1.17	2.4	0.194

Normallik testleri sonuçlarına göre, tüm değişkenler için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testlerinde normal dağılım reddedildiğinden analiz Mann Whitney U testi ile gerçekleştirilmiştir. Analiz sonuçlarına göre değerlendirilen tüm parametrelerde anlamlı sonuç saptanmıştır ($p<0.001$). Mann-Whitney U testi sonuçları incelendiğinde, b-1000 Sİ, Karşı Hemisfer Sİ Oranı ve Lezyon / NGBC SİO değişkenlerinde MS grubunda bu parametrelerin ortalama değerlerinin MS-Dışı grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 14). Bu sonuçlar, MS hastalarında DAG-b1000 sinyal yoğunluğunun artmış olduğunu ve lezyonların normal beyaz cevhere (NGBC) kıyasla belirgin şekilde daha hiperintens görüldüğünü ortaya koymaktadır.

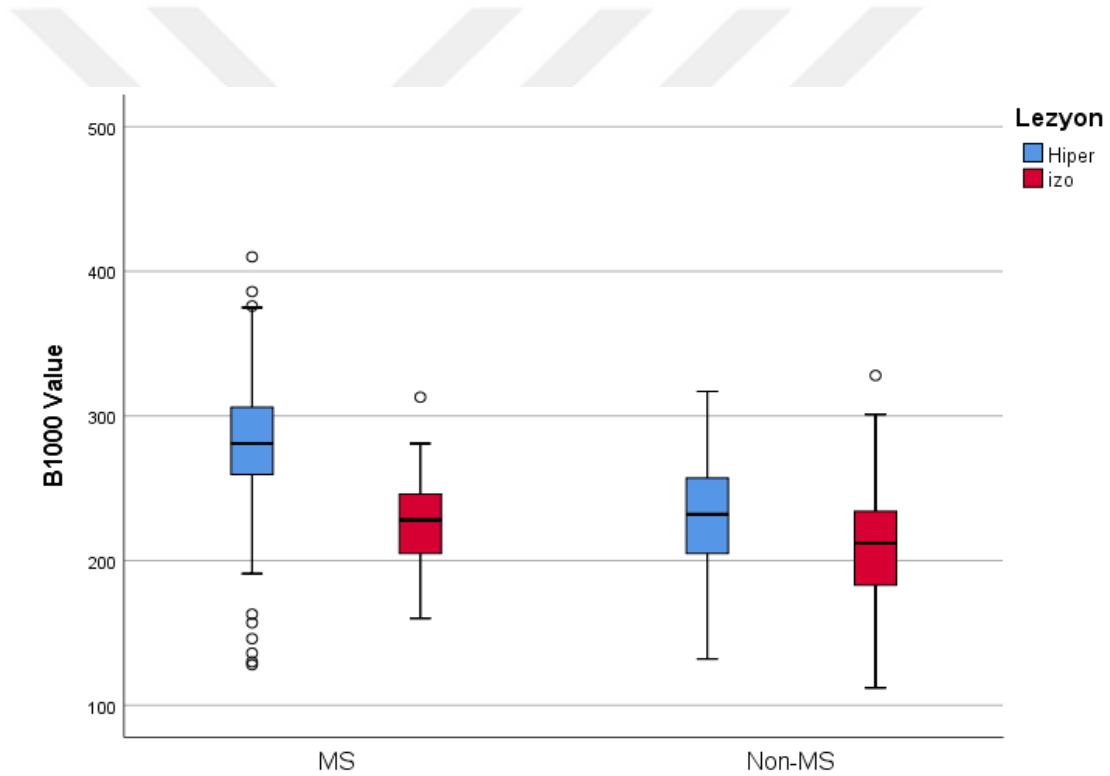
Tablo 14. MS ve MS-Dışı Grupları Arasındaki Parametrelerin Analiz Sonuçları

	Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	Asymp. Sig. (2-tailed)
DAG-b1000 Sİ	33045,000	142791,000	-17,935	<0.001
KH SİO	27769,500	137515,500	-19,253	<0.001
Lezyon / NGBC SİO	52403,500	162149,500	-13,098	<0.001
Lezyon / Th SİO	59312,000	169058,000	-11,372	<0.001
Lezyon ADC	90735,000	191311,000	-3,522	<0.001
Lezyon / NGBC ADC	80858,500	181434,500	-5,989	<0.001
Lezyon/ Th ADC	94237,000	194813,000	-2,647	0.008

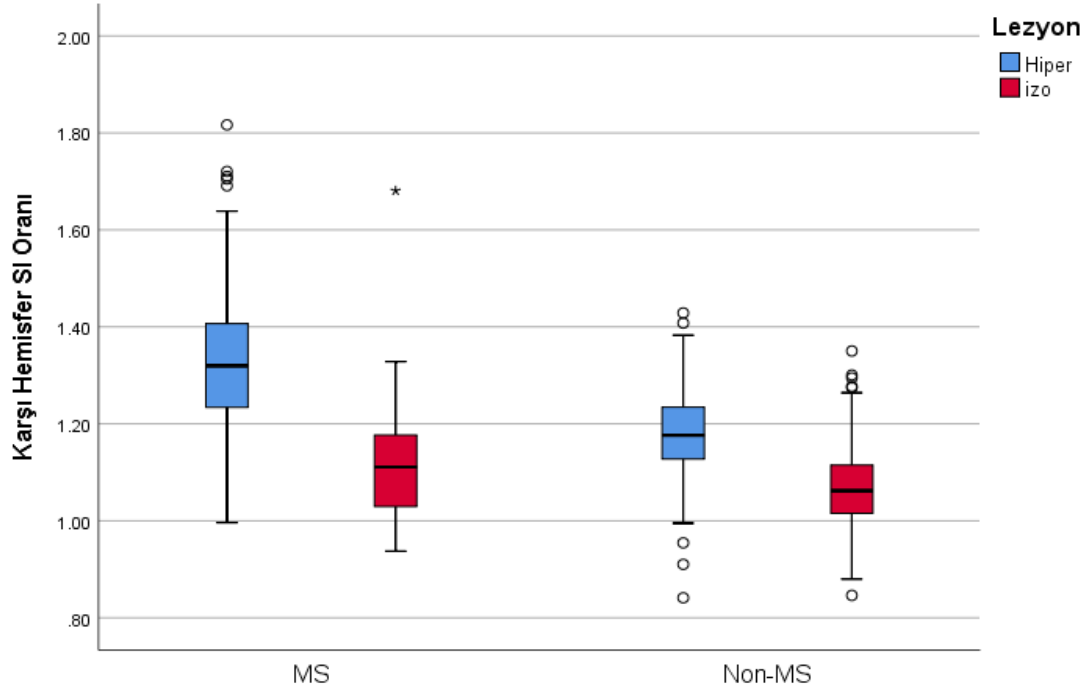
Lezyonların DAG-b1000 serilerdeki görünüm özelliklerine göre MS grubunda hiperintens lezyon %86,4 (387), MS-Dışı grubunda %32,1 (150); izointens lezyon oranı MS-Dışı grubunda %67,9 (318), MS grubunda %13,6 (61) olarak saptanmıştır. Bu lezyonlara yönelik alt grup analizleri detaylı olarak incelenmiştir (Şekil 9-14).

4.5.1 Hiperintens Lezyonlar İçin Sonuçlar

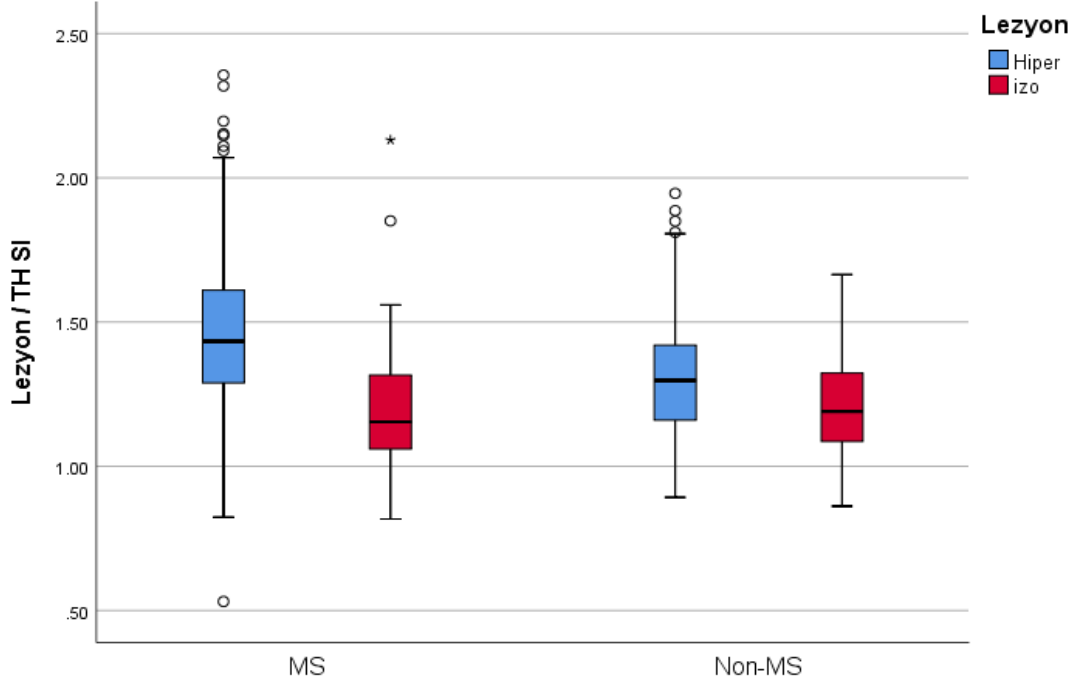
DAG-b1000 hiperintens lezyonlar açısından b-1000 Sİ, Karşı Hemisfer SİO, Lezyon / NGBC SİO, Lezyon / Th SİO, Lezyon ADC, Lezyon / NGBC ADC parametrelerinde MS ve MS-Dışı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p < 0.05$). Özellikle, b-1000 Sİ, Karşı Hemisfer SİO ve Lezyon / NGBC SİO değerlerinde MS grubunun ortalamaları belirgin şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Ayrıca, Lezyon ADC değerleri açısından da gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p = 0.017$). Lezyon / NGBC ADC açısından da anlamlı bir fark saptanmış olup ($p < 0.001$), Lezyon / Th ADC açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).



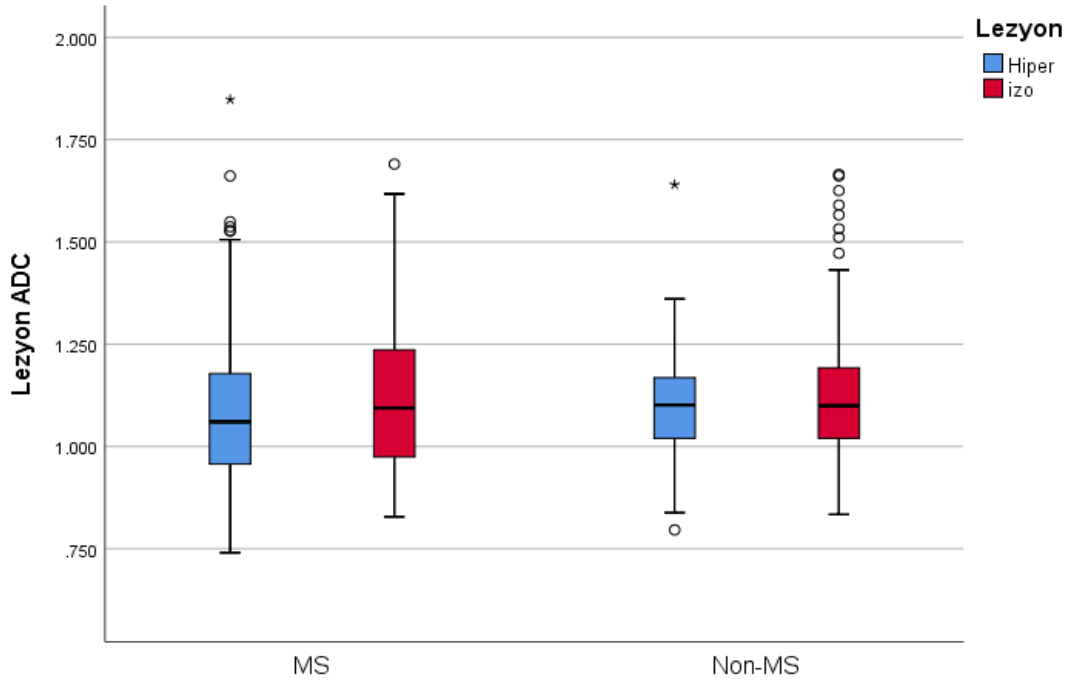
Şekil 9. MS ve MS-Dışı Gruplarında Lezyon Tipine Göre B1000 Değerlerinin Dağılımı



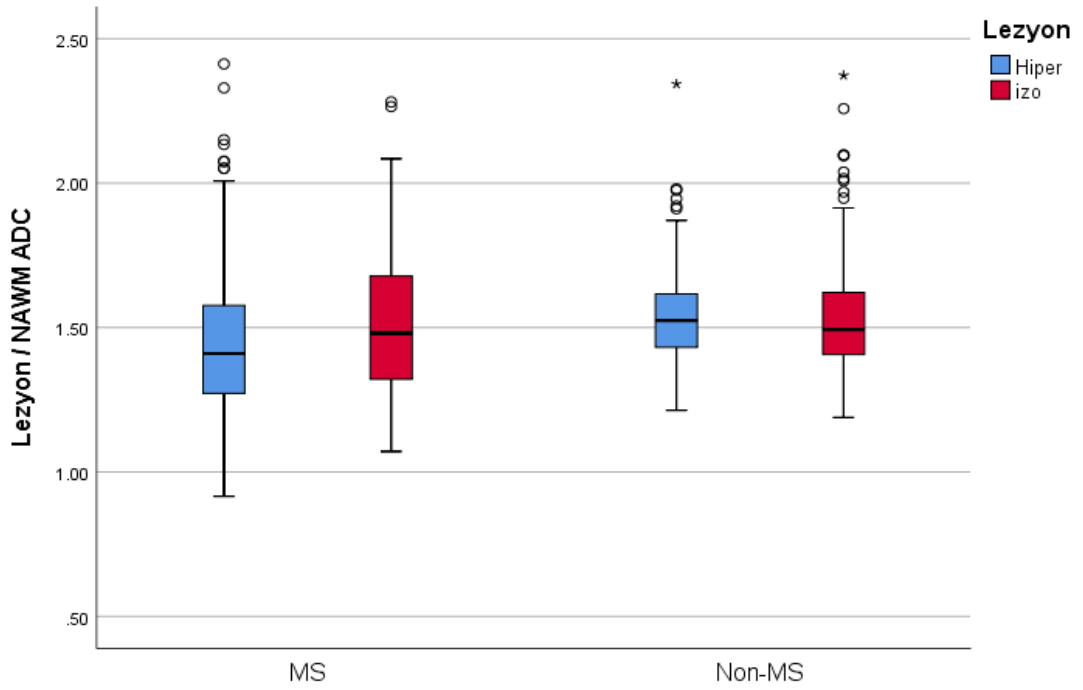
Şekil 10. MS ve MS-Dışı Gruplarında Lezyon Tipine Göre KH SİO Değerlerinin Dağılımı



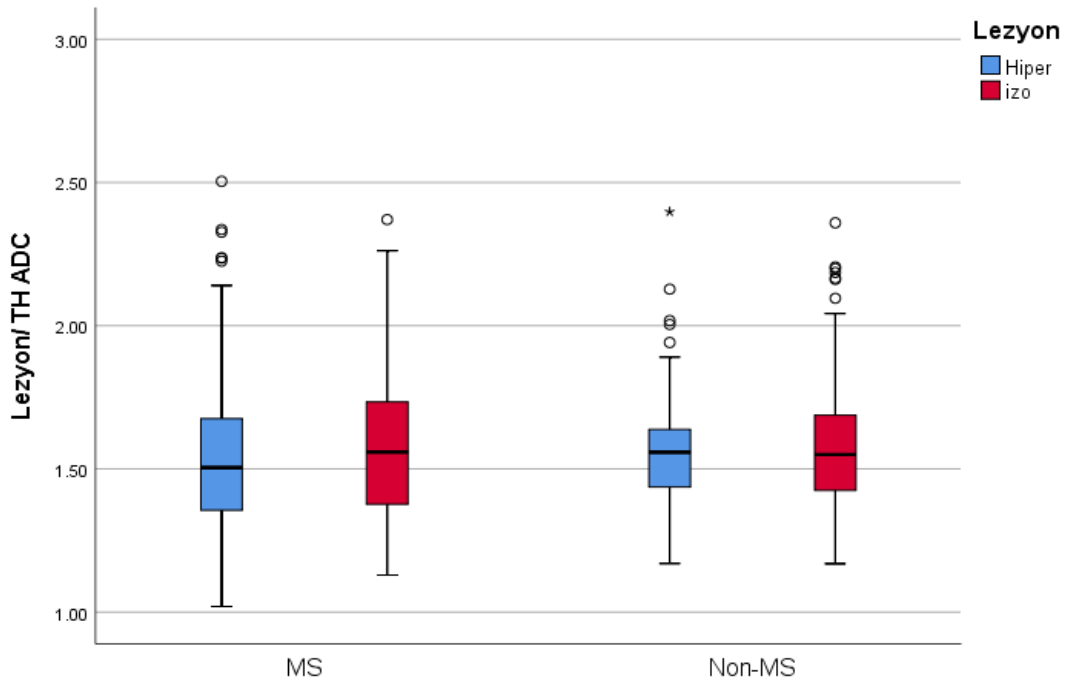
Şekil 11. MS ve MS-Dışı Gruplarında Lezyon Tipine Göre Talamus SİO Değerlerinin Dağılımı



Şekil 12. MS ve MS-Dışı Gruplarında Lezyon Tipine Göre ADC Değerlerinin Dağılımı



Şekil 13. MS ve MS-Dışı Gruplarında Lezyon Tipine Göre NGBC ADC Oranlarının Dağılımı



Şekil 14. MS ve MS-Dışı Gruplarında Lezyon Tipine Göre Talamus ADC Oranlarının Dağılımı

4.5.2 İzointens Lezyonlar İçin Sonuçlar

DAG-b1000 izointens lezyonlar açısından yapılan Mann-Whitney U testi sonuçları, DAG-b1000 Sİ ve Karşı Hemisfer SİO değişkenlerinde MS ve MS-Dışı grupları arasında anlamlı fark bulunduğunu göstermektedir (sırasıyla $p < 0,05$ ve $p < 0,001$).

Ancak, Lezyon/NGBC SİO ($p = 0.169$), Lezyon/Th SİO ($p = 0.509$), Lezyon ADC ($p = 0.631$), Lezyon/NGBC ADC ($p = 0.346$) ve Lezyon/Th ADC ($p = 0.980$) açısından MS ve MS-Dışı grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

4.5.3 Gruplar Arası Karşılaştırmalar (Kruskal-Wallis Analizi Sonuçları)

MS hiperintens, MS izointens, MS-Dışı hiperintens, MS-Dışı izointens lezyon grupları arasında medyanlar arası dağılım farkını görmek amacıyla normallik varsayımı sağlanmadığı için (Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testlerinde $p < 0.05$) Kruskal-Wallis analizi gerçekleştirilmiştir. MS ve MS-Dışı grupları arasında tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır ($p < 0.05$). DAG-b1000 Sİ değeri, ($H = 416.008$, $p < 0.001$), Karşı Hemisfer Sİ Oranı ($H = 554.321$, $p < 0.001$), Lezyon / NGBC SİO ($H = 243.515$, $p < 0.001$), Lezyon/Th SİO ($H = 216.352$, $p < 0.001$), Lezyon ADC ($H = 14.484$, $p < 0.001$) ve Lezyon/NGBC ADC ($H = 40.515$, $p = 0.002$) açısından gruplar arasında anlamlı farklar belirlenmiştir. Lezyon/Th ADC ($H = 9.310$, $p = 0.025$) değişkeninde ise istatistiksel olarak anlamlı ancak diğer parametrelere kıyasla daha düşük düzeyde bir farklılık bulunmuştur.

4.5.4 Post-Hoc Karşılaştırmalar (Bonferroni Düzeltilmiş Mann-Whitney U Testi Sonuçları)

Kruskal-Wallis testi ile dört grup (MS hiperintens, MS izointens, MS-Dışı hiperintens, MS-Dışı izointens) arasında parametrelerin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğundan fark tespit edilen değişkenler için post-hoc olarak çiftler arası karşılaştırmalar yapılmış ve Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi ile hangi gruplar arasında bu farkın olduğu belirlenmiştir. Sonuçlara göre DAG-b1000 Sİ ($p < 0.001$), KH SİO (gruplar için sırasıyla $p < 0.001$ ve $p < 0.05$), MS ve MS-Dışı hiperintens ile MS izointens ve MS-Dışı izointens lezyonlar için çiftler arası karşılaştırmalar anlamlıdır. Lezyon/NGBC SİO, MS hiperintens ve MS-Dışı hiperintens lezyonlar için anlamlıyken ($p < 0.001$), MS izointens ve MS-Dışı izointens lezyonlar için çiftler arası analiz anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$). Benzer şekilde Lezyon/Th SİO, MS hiperintens ve MS-Dışı hiperintens lezyonlar için anlamlıyken ($p < 0.001$), MS izointens ve MS-Dışı izointens lezyonlar için çiftler arası analiz anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Lezyon ADC değerleri için yapılan çiftler arası analizlerde farklılığın MS hiperintens ve MS-Dışı izointens lezyonlardan kaynaklandığı ancak diğer çiftler arası karşılaştırmada anlamlı farkın bulunmadığı saptanmıştır. Yine Lezyon/Th ADC değerleri için yapılan çiftler

arası analizlerde farklılığın MS hiperintens ve MS-Dışı izointens lezyonlardan kaynaklandığı ancak diğer çiftler arası karşılaştırmada anlamlı farkın bulunmadığı saptanmıştır.

Lezyon/ NGBC ADC oranı, MS hiperintens ve MS-Dışı hiperintens lezyonlar için anlamlıyken ($p < 0.001$), MS izointens ve MS-Dışı izointens lezyonlar için çiftler arası analiz anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

4.5.5 Spearman Korelasyon Analizi Sonuçları

Spearman korelasyon analizi sonuçlarına göre, beklenildiği üzere b-1000 Sİ ile Karşı Hemisfer SİO, Lezyon/NGBC SİO arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($p < 0.01$). Lezyon / Th SİO ile b-1000 Sİ ($r = 0.661$, $p < 0.01$) ve Lezyon / NGBC SİO ($r = 0.734$, $p < 0.01$) arasında da anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Lezyon ADC ile Lezyon / NGBC ADC ($r = 0.883$, $p < 0.01$) ve Lezyon / Th ADC ($r = 0.923$, $p < 0.01$) arasında istatistiksel olarak anlamlı güçlü pozitif korelasyon belirlenmiştir. Lezyon / NGBC ADC ile Lezyon / Th ADC arasında da güçlü pozitif korelasyon ($r = 0.856$, $p < 0.01$) bulunmuştur.

DAG-b1000 Sİ değeri ile Lezyon / NGBC ADC ($r = -0.085$, $p = 0.01$) ve Karşı Hemisfer SİO ile Lezyon / NGBC ADC oranları ($r = -0.098$, $p < 0.01$) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon tespit edilmiştir. Lezyon / NGBC SİO ile Lezyon ADC ($r = -0.068$, $p = 0.04$) ve Lezyon / NGBC ADC ($r = -0.105$, $p < 0.01$) arasında zayıf negatif korelasyon bulunmuştur.

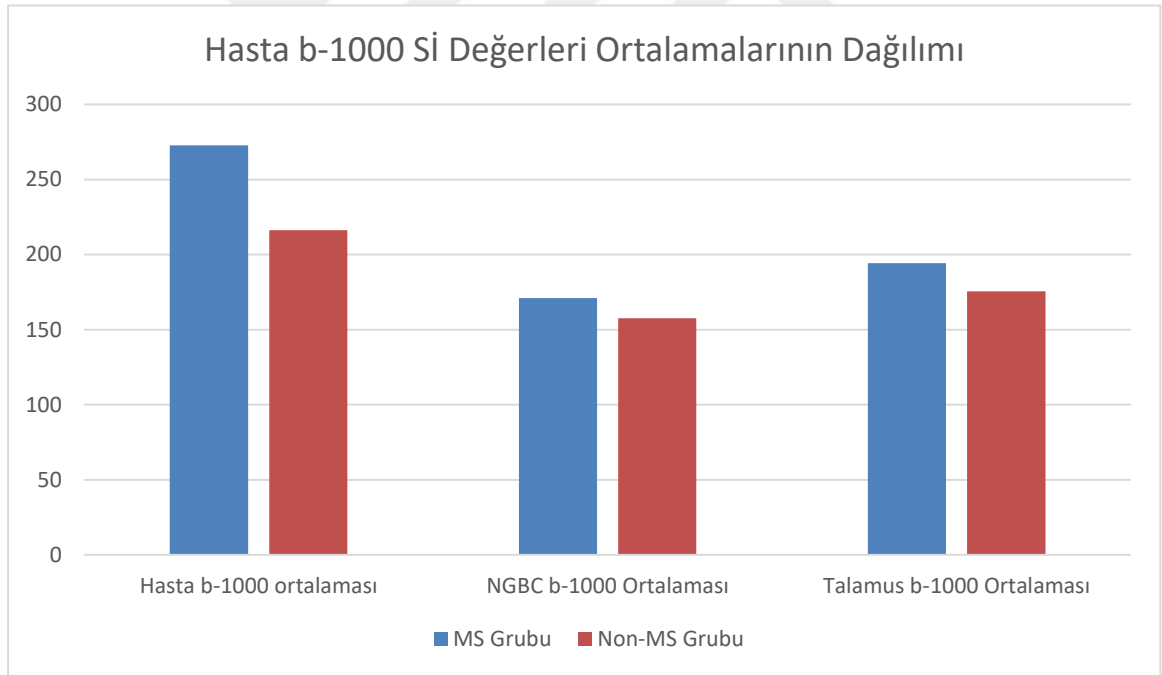
4.6 MS ve MS-Dışı Grupları Arasında Hasta Düzeyinde Analizler

Hasta düzeyinde analizlerde gruplar arasında; hasta DAG-b1000 ortalaması, hasta ADC ortalaması, hasta NGBC ve talamus b-1000 ve ADC ortalaması, hasta b-1000/NGBC b-1000 SIO, hasta b-1000/ talamus b-1000 SIO, hasta ADC/talamus ADC ve hasta ADC/NGBC ADC oranları karşılaştırılmıştır (Tablo 15).

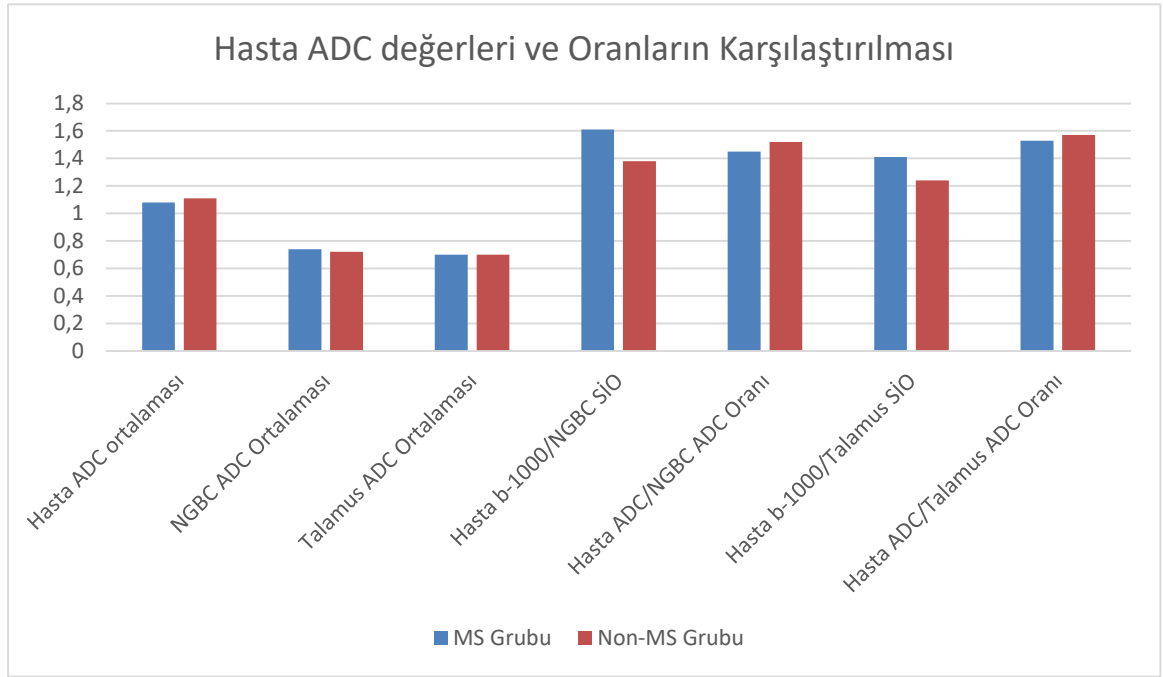
Elde edilen tanımlayıcı bulgular Şekil 15 ve Şekil 16'da gösterilmiştir.

Tablo 15. MS ve MS-Dışı Gruplarında Hasta Düzeyinde Tanımlayıcı İstatistikler

Parametre	MS Grubu	MS-Dışı Grubu
Hasta b1000 Sİ ortalaması	272,77±39,15	216,19±34,53
Hasta ADC ortalaması	1,08±0,12	1,11±0,11
NGBC b1000 Sİ Ortalaması	170,98 ± 24,25	157,58±24,74
NGBC ADC Ortalaması	0,74±0,04	0,72±0,04
Talamus b1000 Sİ Ortalaması	194,33±28,68	175,48±27,86
Talamus ADC Ortalaması	0,70±0,02	0,70±0,04
Hasta /NGBC SİO	1,61±0,23	1,38±0,16
Hasta/NGBC ADC Oranı	1,45±0,17	1,52±0,15
Hasta /Talamus SİO	1,41±0,19	1,24±0,16
Hasta /Talamus ADC Oranı	1,53±0,18	1,57±0,17



Şekil 15. MS ve MS-Dışı hasta grubunda hasta düzeyinde DAG-b1000 Sİ ortalamaları



Şekil 16. MS ve MS-Dışı hasta grubunda hasta düzeyinde DAG-b1000 Sİ ve ADC oranları

4.6.1 MS ve MS-Dışı Gruplarının Hasta Düzeyinde Parametrelere Göre Bulguları

NGBC Sİ ortalaması, MS grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (MedyanMS = 170,50; MedyanMS-Dışı = 158,25; $p < 0,001$). NGBC ADC ortalaması da MS grubunda anlamlı olarak daha yüksektir (Medyan MS = 0,744; Medyan MS-Dışı = 0,726; $p < 0,001$).

Talamus Sİ ortalaması, MS grubunda MS-Dışı grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (Medyan MS = 193,5; Medyan MS-Dışı = 174,0; $p < 0,001$). Ancak, Talamus ADC ortalaması açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p = 0,856$).

Hasta DAG-b1000 Sİ ortalaması, MS grubunda belirgin şekilde daha yüksektir (Medyan MS = 270,17; Medyan MS-Dışı = 219,67; $p < 0,001$). Aynı şekilde, Hasta b-1000/NGBC SİO (Medyan MS = 1,576; Medyan MS-Dışı = 1,356; $p < 0,001$) ve Hasta b-1000/Talamus SİO (Medyan MS = 1,379; Medyan MS-Dışı = 1,220; $p < 0,001$) MS grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Hasta ADC ortalaması, MS grubunda MS-Dışı grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (Medyan MS = 1,079; Medyan MS-Dışı = 1,099; $p = 0,038$). Ayrıca, Hasta ADC/NGBC ADC oranı da MS grubunda anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (Medyan MS = 1,436; Medyan MS-Dışı = 1,514; $p < 0,001$). Öte yandan, Hasta ADC/Talamus ADC oranı açısından iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p = 0,127$).

4.7 Yaşa Göre Korelasyon Analizleri

Spearman korelasyon analizi sonuçlarına göre, yaş ile Talamus Sİ ortalaması arasında ($r = -0.133$, $p = 0.014$), yaş ile hasta DAG-b1000 Sİ ortalaması ($r = -0.187$, $p = 0.001$) ve hasta b1000/NGBC SİO ($r = -0.225$, $p < 0,001$) arasında negatif yönde anlamlı korelasyon tespit edilmiştir.

MS hastalarının değerlendirildiği grupta, yaş ile NGBC Sİ ortalaması ($r = 0.203$, $p = 0.010$), hasta ADC ortalaması ($r = 0.258$, $p = 0.001$) ve hasta ADC/NGBC ADC oranı ($r = 0.203$, $p = 0.010$) arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon gözlenmiştir.

MS-Dışı grupta ise yaş ile hasta ADC/TH ADC oranı arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r = -0.148$, $p = 0.049$)

4.8 Multipl Skleroz Hastalarının Alt Grup Analizi

4.8.1 Dağınık ve Konfluent Lezyon Gruplarının Yaş, Takip Süresi ve Tedavi Süresi Açısından Karşılaştırılması

MS hasta grubunda dağınık ve konfluent lezyon grupları arasında yaş, takip süresi ve tedavi süresi açısından yapılan karşılaştırmalara göre, yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Dağınık ve konfluent lezyon gruplarında takip ve tedavi süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla $p < 0,001$, $p < 0,05$). Bu bulgular, konfluent lezyon grubunun hem takip süresi hem de tedavi süresi açısından dağınık lezyon grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek değerlere sahip olduğunu ortaya koymaktadır.

4.8.2 Tedavi Durumu ile DAG-b1000 Hiperintens Lezyon Sayısı İlişkisinin İncelenmesi

Tedavi durumu ile DAG-b1000 hiperintens lezyon sayısı arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yapılan çapraz tablo analizinde, tedavi almayan hasta grubunda hiperintens lezyon sayısı 0 olanların oranı %11,1, 4 ve altında olanların oranı %55,6, 5-9 lezyonu olanların oranı %29,6 ve 10 ve üzeri lezyonu olanların oranı %3,7 olarak bulunmuştur. Tedavi alan hasta grubunda ise bu oranlar sırasıyla %6,8, %53,4, %30,8 ve %9,0 olarak saptanmıştır. Tedavi durumu ile DAG-b1000 hiperintens lezyon sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir ($p=0,711$).

Tedavi durumu ile lezyonların DAG-b1000 sinyal parlaklığı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde b1000 sinyal yoğunlukları açısından tedavi alan ve almayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

4.8.3 Tedavi Durumu ile Hasta Sİ, ADC Değerleri ve Ortalama Oranlarının İlişkisinin İncelenmesi

Tedavi alan ve tedavi almayan hasta gruplarının NGBC SİO, NGBC ADC ortalaması, Talamus Sİ ortalaması, Talamus ADC ortalaması, hasta b-1000 ortalaması, hasta b-1000/NGBC SİO, hasta b-1000/Talamus SİO, hasta ADC ortalaması, hasta ADC/NGBC ADC oranı ve hasta ADC/Talamus ADC oranı bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

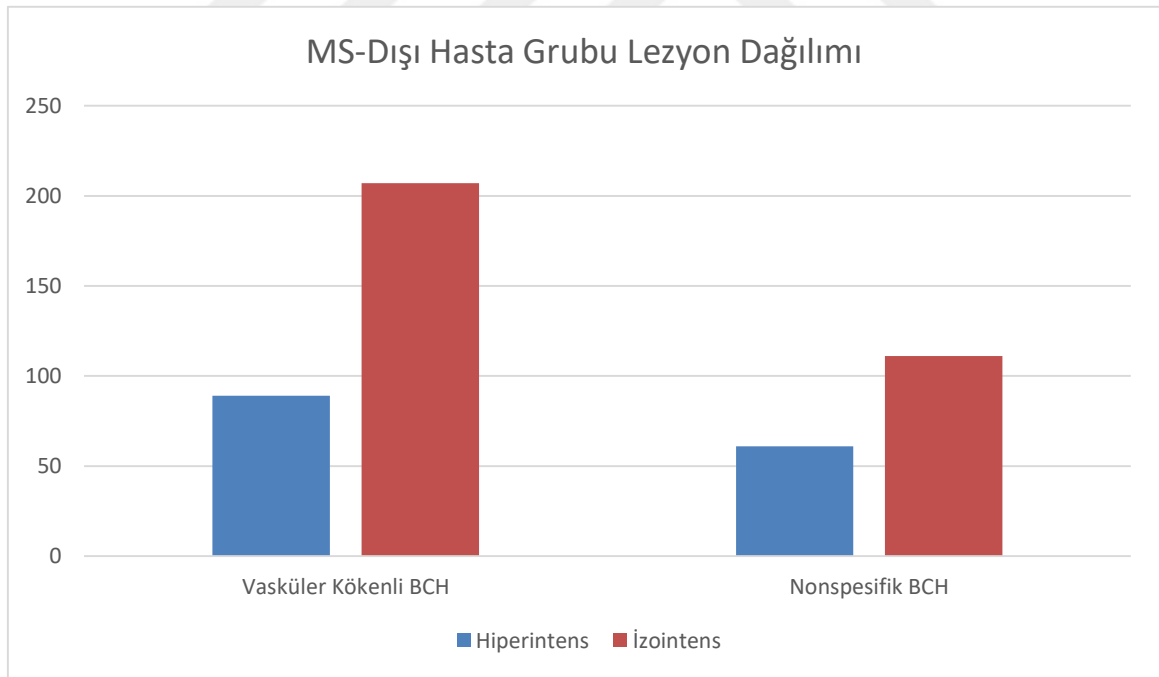
4.8.4 Takip Süresi ve Tedavi Süresi ile Lezyon Parametreleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Spearman korelasyon analizlerine göre, takip süresi ve tedavi süresi arasında anlamlı ve güçlü bir pozitif ilişki saptanmıştır ($r = 0,712$, $p<0,001$). Bu sonuç, takip süresi uzadıkça tedavi süresinin de paralel olarak arttığını göstermektedir. Ancak, takip süresi ve tedavi süresi ile değerlendirilen lezyon parametreleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Hasta bazlı Sİ ortalamaları ve oranları, Lezyon b-1000 değeri, karşı hemisfer, NGBC ve talamus

sinyal oranları, ADC değerleri ve bunların birbirine oranları gibi ölçümler, takip süresi ve tedavi süresiyle ilişkili bulunmamıştır ($p > 0,05$).

4.9 MS-Dışı Hastalarının Alt Grup Analizi

MS-Dışı grubunu oluşturan hastalar görüntüleme ve klinik bulgularına göre vasküler kökenli olduğu düşünülen beyaz cevher hiperintensiteleri (VKBCH) ve insidental-nonspesifik (NBCH) hiperintensiteler olarak iki alt grupta incelenmiştir. Vasküler kökenli hiperintensite grubunda 107 (26 E, 81 K), insidental-nonspesifik grupta 71 (47 K, 24 E) hasta bulunmaktadır. VKBCH hasta grubunda toplam 296 lezyon, NBCH hasta grubunda 172 lezyon analiz edilmiş olup ilk grupta bu lezyonların %30,1'i, 2.grupta %35,5'i DAG-b1000 görüntülerde hiperintens olarak kategorize edilmiştir (Şekil 17). İki grup arasında hiperintens lezyon sayısı açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Vasküler kökenli BCH ve nonspesifik BCH hasta gruplarının yaş ortalamaları sırasıyla $41.92 \pm 7,76$ yıl ve $39.79 \pm 7,38$ yıl ($n = 71$) olarak bulunmuş olup iki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir ($p > 0.05$).



Şekil 17. Vasküler kökenli ve nonspesifik beyaz cevher lezyonlarının dağılımı

4.9.1 MS-Dışı Alt Gruplarının Lezyon ve Hasta Düzeyindeki Karşılaştırmalı Analizleri

Vasküler kökenli BCH ve nonspesifik BCH alt gruplarının çiftler arası karşılaştırmalı analizlerde Lezyon b-1000, Karşı Hemisfer SİO, Lezyon/NGBC SİO, Lezyon/Talamus SİO, Lezyon/NGBC ADC oranı, NGBC Sİ ortalaması, NGBC ADC ortalaması, talamus Sİ ortalaması, talamus ADC ortalaması, hasta b-1000 Sİ ortalaması, hasta b-1000/NGBC Sİ ortalaması, hasta b-1000/talamus Sİ ortalaması, hasta ADC/ NGBC ADC ortalaması ve hasta ADC/ talamus ADC ortalaması açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Tanımlayıcı istatistikler Tablo 16 ve Tablo 17’de gösterilmiştir.

Hasta ADC ortalaması, lezyon/talamus ADC oranı ve lezyon ADC değeri grupları dışında değerlendirme yapılan parametrelerde MS hasta grubu ile MS-Dışı alt grupları arasında anlamlı farklılıklar mevcuttur ($p<0,05$). Belirtilen bu gruplarda nonspesifik BCH ve MS grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Lezyon ADC değeri, Lezyon/ Talamus ADC oranı, hasta ADC ortalaması arasında iki grup arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p<0,05$).

Tablo 16. Beyaz Cevher Lezyon Tiplerine Göre Lezyon DAG-b1000 ve ADC Parametreleri

Parametre	Vasküler Kökenli BCH	Nonspesifik BCH
DAG-b1000 Sİ	217,89 (SD: 39,79)	214,26 (SD: 35,11)
KH SİO	1,10 (SD: 0,09)	1,10 (SD: 0,09)
Lezyon / NGBC SİO	1,38 (SD:0,20)	1,38 (SD:0,19)
Lezyon / Th SİO	1,24 (SD: 0,20)	1,23 (SD:0,17)
Lezyon ADC	1,13 (SD:0,14)	1,07 (SD:0,11)
Lezyon / NGBC ADC	1,54 (SD:0,19)	1,50 (SD:0,17)
Lezyon / Th ADC	1,58 (SD:0,20)	1,53 (SD:0,17)

Tablo 17. Beyaz Cevher Lezyon Tiplerine Göre Hasta DAG-b1000 ve ADC Parametreleri

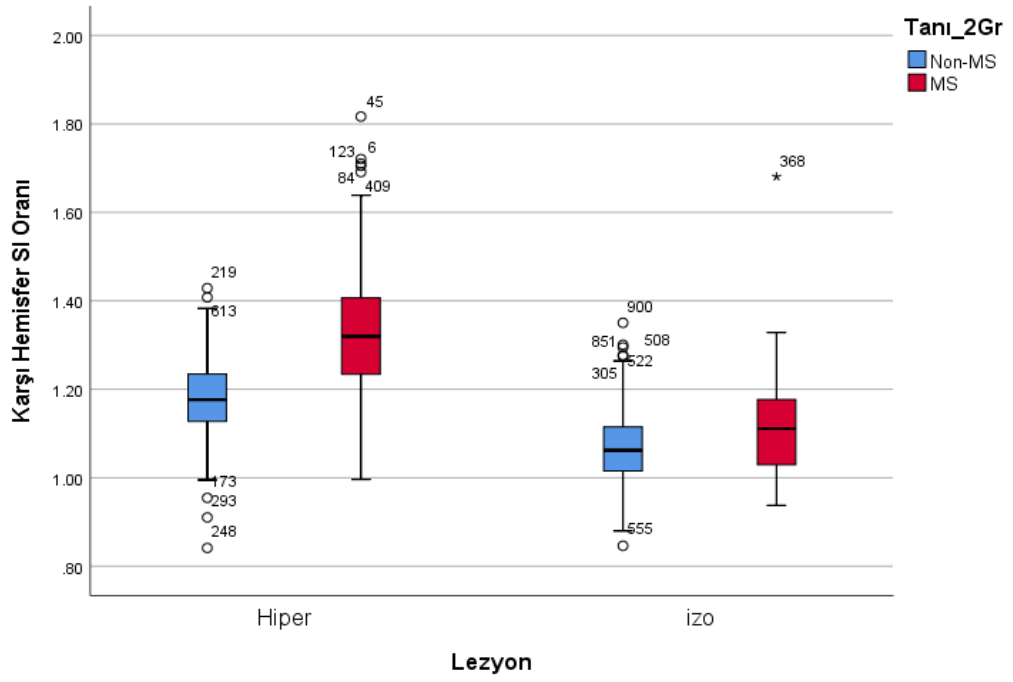
Parametre	Vasküler Kökenli BCH	Nonspesifik BCH
NGBC b1000 Sİ Ortalaması	158,03 (SD:25,84)	156,90 (SD:23,15)
NGBC ADC Ortalaması	0,73(SD: 0,04)	0,72 (SD:0,03)
Talamus b1000 Sİ Ortalaması	175,64 (SD: 29,54)	175,25 (SD:25,33)
Talamus ADC Ortalaması	0,71 (SD: 0,04)	0,70 (SD:0,04)
Hasta b1000 Sİ Ortalama	217, 02 (SD:36,79)	214, 92 (SD:31,04)
Hasta/NGBC SİO	1,38 (SD: 0,16)	1,37 (SD: 0,16)
Hasta /Talamus SİO	1,24 (SD:0,18)	1,23 (SD:0,15)
Hasta ADC Ortalama	1,13 (SD:0,11)	1,08 (SD:0,08)
Hasta /NGBC ADC Oranı	1,54 (SD:0,16)	1,50 (SD:0,12)
Hasta /Talamus ADC Oranı	1,58 (SD:0,17)	1,54 (SD:0,16)

4.10 MS ve MS-Dışı Gruplarının Ayırt Edilmesinde ROC Analizleri

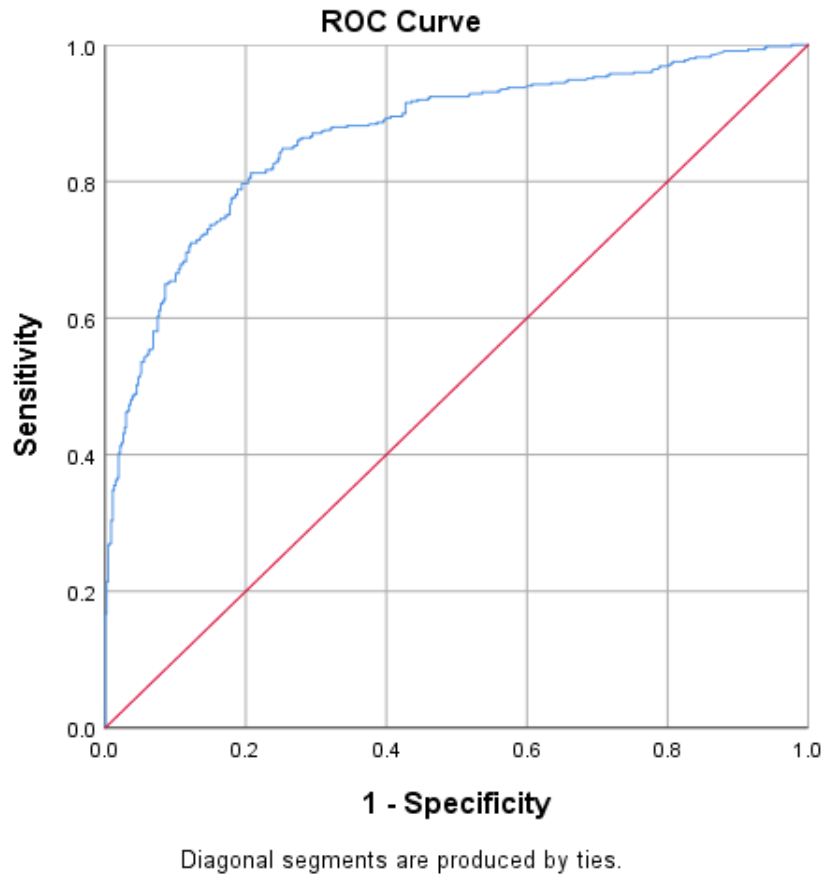
4.10.1 Lezyon Düzeyinde ROC Analizleri

4.10.1.1 Karşı Hemisfer Sİ Oranına Göre

Karşı Hemisfer SİO'nun, MS tanısındaki ayırt edici gücünü değerlendirmek amacıyla yapılan ROC analizi, 448 MS lezyonu ve 468 MS-Dışı lezyonundan elde edilen veriler kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Şekil 18). Analiz sonucunda, ROC eğrisi altında kalan alan (Area Under the Curve, AUC) 0,868 ve %95 güven aralığı 0,844 ile 0,891 arasında hesaplanmıştır (Şekil 19). Elde edilen p değeri <0,001 olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç ortaya koymuştur. Analiz, hiperintens ve izointens lezyonlar için ayrı ayrı gerçekleştirildiğinde ROC eğrisi altında kalan alan DAG-b1000 hiperintens lezyonlar için 0,822 (p <0,001, %95 GA: 0,785-0,858), izointens lezyonlar için ise 0,629 (p = 0,001, %95 GA: 0,545-0,713) olarak hesaplanmıştır.



Şekil 18. Lezyon tipine göre karşı hemisfer Sİ oranlarının kutu grafiği



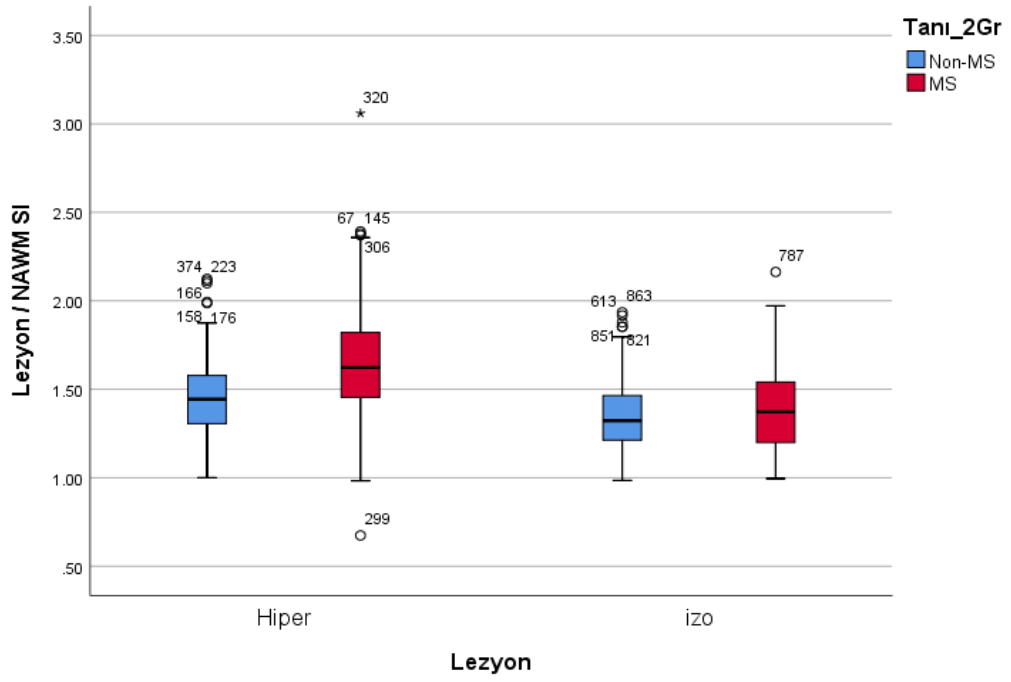
Şekil 19. Karşı hemisfer sinyal intensite oranına göre ROC eğrisi

Karşı hemisfer oranına göre yapılan analizlerde MS-Dışı tanılı hastaların %79,3'ü doğru, %20,7'si ise yanlış grupta, MS tanılı hastaların ise %18,8'i yanlış, %81,3'ü doğru grupta sınıflandırılmıştır. Karşı Hemisfer SİO ile gerçek tanı arasındaki uyumu değerlendirmek amacıyla Cohen's Kappa analizi gerçekleştirilmiş ve Kappa katsayısı 0.605, $p < 0.001$ olarak bulunmuştur. ROC analizlerinden elde edilen önceki bulgular değerlendirildiğinde, Karşı Hemisfer SI Oranı'nın MS hastalarını ayırt etmede belirli bir duyarlılık ve özgüllük sunduğu görülmüş olmakla birlikte, test sonuçları bu değişkenin tek başına kesin bir tanısal belirteç olarak kullanılamayacağını ortaya koymaktadır.

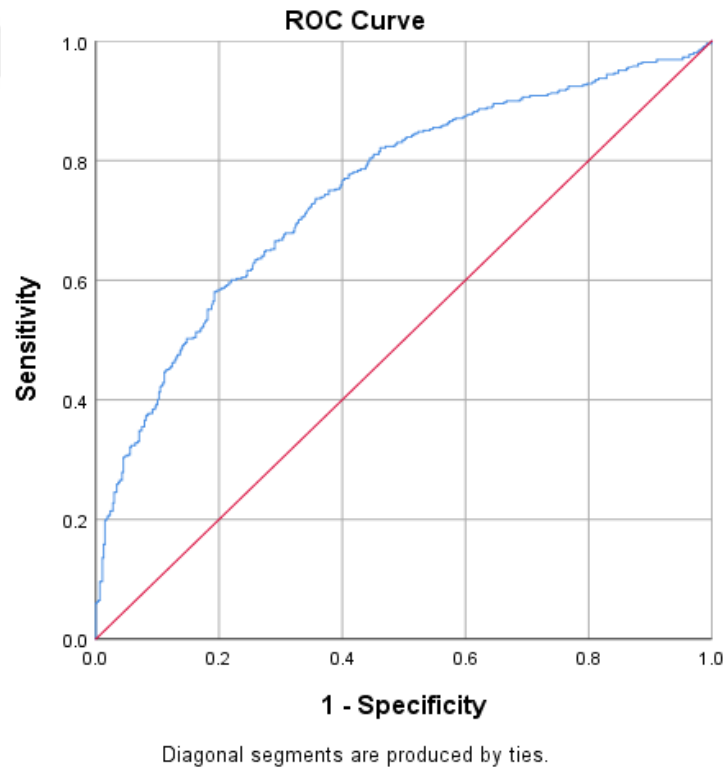
Lezyon görünüm özelliğine göre Karşı Hemisfer SİO dağılımı karşılaştırılmış ve yapılan McNemar testi sonuçlarına göre, hiperintens lezyonlar açısından $p = 0,001$, izointens lezyonlar açısından ise $p = 0,003$ olarak hesaplanmıştır. DAG-b1000 hiperintens lezyonlar için hesaplanan kappa değeri 0,418, DAG-b1000 izointens lezyonlar için ise 0,239'dir.

4.10.1.2 Lezyon/ NGBC Sİ Oranına Göre

Lezyonların normal görünen beyaz cevher sinyali ile karşılaştırılması sonucunda, DAG-b1000 hiperintens lezyonların Lezyon / NGBC SİO MS grubunda MS-Dışı grubuna kıyasla daha yüksek medyan değere sahiptir (Şekil 20). DAG-b1000 izointens lezyonlar için de benzer bir dağılım gözlenmiştir. ROC analizi sonucunda, AUC 0.750 olarak hesaplanmış ve %95 güven aralığı 0.718- 0.782 olarak belirlenmiştir ($p < 0.001$) (Şekil 21). Ancak ROC analizi DAG-b1000 hiperintens lezyonlar için Lezyon / NGBC değerine göre yapıldığında AUC 0.708 (95% GA: 0.661- 0.755, $p < 0.001$), DAG-b1000 izointens lezyonlar için AUC 0.556 (95% güven aralığı 0.469- 0.642, $p > 0,05$). Yapılan McNemar testi sonucunda, Lezyon/ NGBC SİO' da gruplar arası değişkenlerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p < 0,001$). Simetrik ölçümler kapsamında değerlendirilen Kappa katsayısı 0,390 (standart hata:0,030, T:12,082, $p < 0,001$) olarak hesaplanmıştır.



Şekil 20. Lezyon tipine göre NGBC sinyal intensite oranlarının kutu grafiği



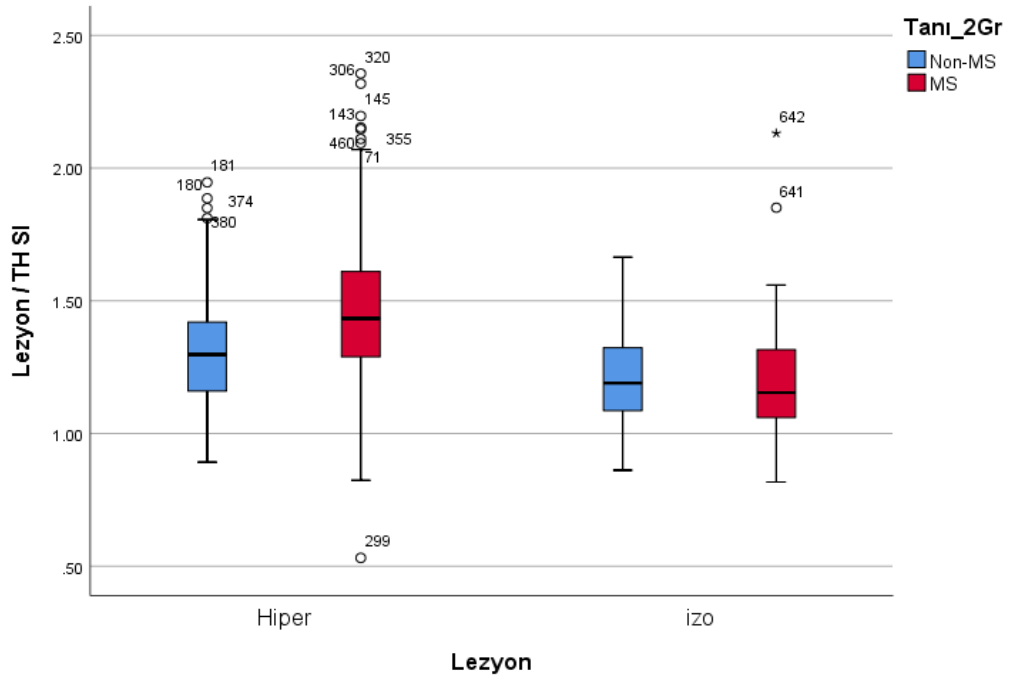
Şekil 21. Normal görünen beyaz cevher oranına göre ROC eğrisi

Lezyon/ NGBC SİO açısından MS ve MS-Dışı grupları lezyon parlaklığına göre bakıldığında DAG-b1000 hiperintens lezyonlarda, MS grubunda Lezyon/NGBC SİO anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0.001$). DAG-b1000 izointens lezyonlarda ise Lezyon/NGBC SİO açısından MS ve MS-Dışı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p = 0.917$).

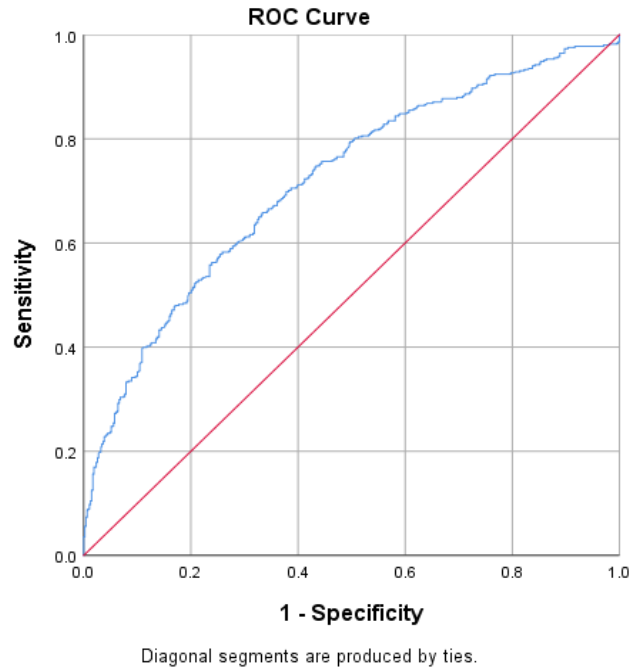
Kappa analizine göre, Lezyon/NGBC SİO DAG-b1000 hiperintens lezyonlarda orta düzeyde bir ayırt ediciliğe sahipken ($Kappa = 0.286$, $p < 0.001$), izointens lezyonlarda zayıf bir ayırt edici özellik göstermektedir ($Kappa = 0.113$, $p = 0.028$).

4.10.1.3 Lezyon/ Talamus Sİ Oranına Göre

Lezyon / Talamus Sİ oranının ROC eğrisi analizi sonucunda AUC değeri 0,717 olarak hesaplanmıştır (95% CI: 0,684- 0,750, $p<0,001$) (Şekil 22 ve Şekil 23). Analiz DAG-b1000 hiperintens ve izointens lezyonlar için ayrı ayrı yapıldığında; Hiperintens lezyonlarda AUC değeri 0,680 (Standart Hata: 0,025; %95 Güven Aralığı: 0,630- 0,730; $p<0,001$), izointens lezyonlarda AUC değeri 0,473 olarak hesaplanmıştır (Standart Hata: 0,042; %95 Güven Aralığı: 0,391- 0,555; $p=0,509$). ROC eğrisi analizine göre, DAG-b1000 hiperintens lezyonlar için Lezyon / Talamus Sİ oranı ile MS tanısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunurken ($p<0,05$), izointens lezyonlar için bu ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p>0,05$).



Şekil 22. Lezyon tipine göre talamus sinyal intensite oranlarının kutu grafiği



Şekil 23. Talamus sinyal intensite oranına göre ROC eğrisi

Çapraz tablo analizi, tanı grubu ile lezyon/talamus SİO grup değişkenleri arasındaki dağılımı değerlendirildiğinde, MS-Dışı tanısı alan bireylerin %66,7'sinin MS-Dışı grubunda, %33,3'ünün ise MS grubunda yer aldığını göstermektedir. Öte yandan, MS tanısı alan

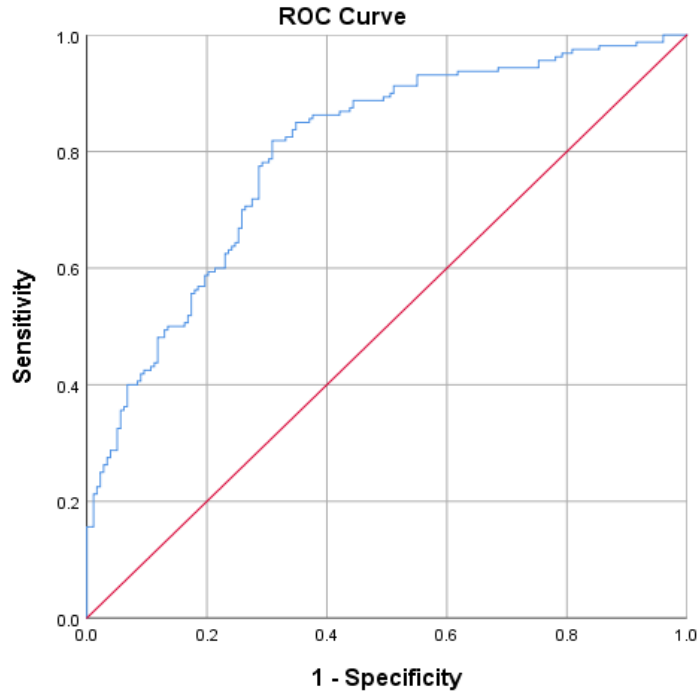
bireylerin %34,2'si MS-Dışı grubunda, %65,8'i ise MS grubunda bulunmaktadır. McNemar testi sonucunda $p = 0,909$ bulunmuştur. Bu bulgu, Lezyon/talamus SİO ile tanı grubu değişkenleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığını ortaya koymaktadır. Kappa katsayısı 0,325 ($p < 0,001$) olarak hesaplanmıştır.

4.10.2 Hasta Düzeyinde ROC Analizleri

4.10.2.1 Hasta b1000/ NGBC Sİ Ortalama Oranına Göre

Hasta b1000/NGBC Sİ Ortalama değerinin MS ve MS-Dışı grupları arasındaki ayırt edici gücünün çapraz tablo analizi sonuçlarına göre, MS hastalarının %81,9'u Hasta b1000/NGBC Sİ Ortalama için belirlenen eşik değere büyük eşitken, MS-Dışı hastalarının %69,1'i bu eşik değer altında yer almaktadır. Bu parametre MS tanısı ile güçlü bir bağlantıya sahip olmakla birlikte değişkenin MS ve MS-Dışı grupları arasında anlamlı bir ayrım sunduğunu doğrulamaktadır ($p < 0,001$). Ayrıca, Kappa katsayısı 0.506 ($p < 0.001$) olarak hesaplanmış olup, değişkenin MS tanısı ile orta düzeyde uyum gösterdiği belirlenmiştir.

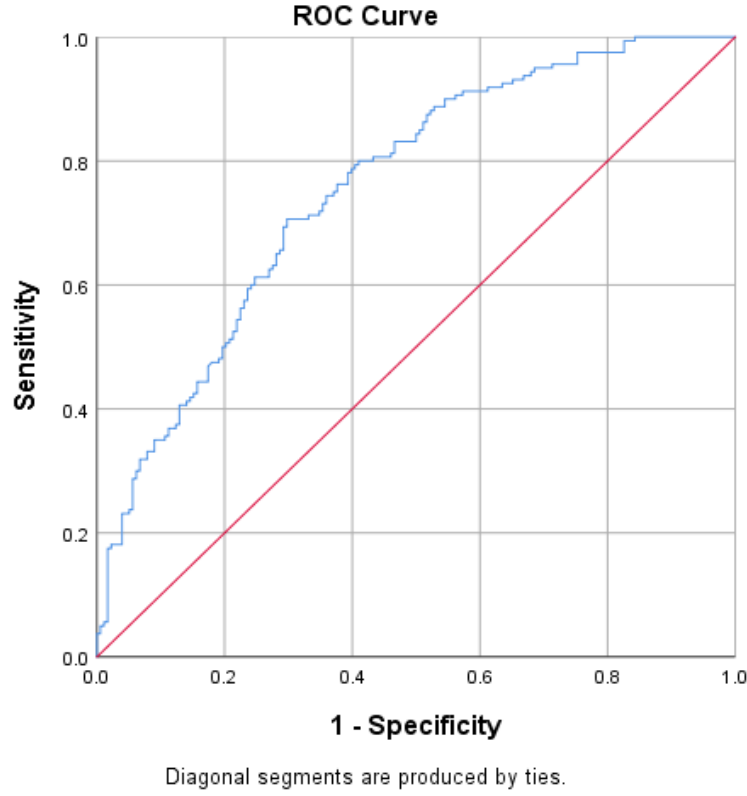
Hasta b1000/NGBC Sİ Ortalama değişkeninin tanısal gücünü değerlendirmek için yapılan ROC analizine göre, AUC değeri 0.797 ($p < 0.001$, %95 G.A 0.750- 0.844) olarak saptanmıştır (Şekil 24). Hasta b1000/NGBC Sİ ortalama değişkeninin MS ve MS-Dışı gruplarını ayırt etmede “iyi” düzeyde performans sergilediği görülmektedir.



Şekil 24. Hasta b1000/NGBC sinyal intensite oranına göre ROC eğrisi

4.10.2.2 Hasta b1000/ Talamus Sİ Ortalama Oranına Göre

Hasta b1000/Talamus Sİ Ortalama değişkeninin MS ve MS-Dışı gruplarını ayırt etme gücü ROC analizi ile değerlendirildiğinde AUC 0.757 (%95 G.A 0.706- 0.807) olarak hesaplanmıştır (Şekil 25). Buna göre MS-Dışı grubunda bireylerin %70,2'si MS-Dışı, %29,8'i ise MS kategorisinde; MS grubunda ise bireylerin %29,4'ü MS-Dışı, %70.6'sı ise MS kategorisinde bulunmuştur. Gruplar arasındaki farklı istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$).



Şekil 25. Hasta b1000/Talamus sinyal intensite oranına göre ROC eğrisi

4.11 Optimal Kesim Noktaları

Karşı Hemisfer SİO'ya göre yapılan analizlerde, optimal kesim noktası 1,174 olarak belirlenmiştir. Bu eşik değeri için duyarlılık %81,3, özgüllük %79,3 olarak hesaplanmıştır. Yanlış pozitif oranı %20,7 olup, elde edilen Youden İndeksi ise 1,605 olarak bulunmuştur.

Lezyon/NGBC SİO için optimal kesim noktası 1,540 olarak belirlenmiş olup bu değer için duyarlılık %58, spesifite %80,8 olarak ölçülmüştür. Elde edilen Youden İndeksi ise 1,388 olarak bulunmuştur.

Lezyon/Talamus SİO için optimal kesim noktası 1,31 olup bu değer için sensitivite %65,8 spesifite %66,7 olarak hesaplanmıştır. Youden indeksi 1,325 olarak bulunmuştur.

Hasta b1000/NGBC Sİ ortalama değeri için ROC analizine göre belirlenen optimal kesim değeri 1.43, duyarlılık %81,9 ve özgüllük %69,1 Youden indeksi 1.510 olarak bulunmuştur.

Hasta b1000/Talamus Sİ ortalama değeri için ROC analizine göre belirlenen optimal kesim değeri 1.33 olup bu değer için duyarlılık %70,6, özgüllük %70,2 ve Youden indeksi 1.408 olarak hesaplanmıştır.

MS Tanısında optimal kesim noktaları ve performans değerleri Tablo 18’de belirtilmiştir.

Tablo 18. MS Tanısında Optimal Kesim Noktaları ve Performans Değerleri

	Optimal Kesim Noktası	Duyarlılık	Özgüllük	Youden İndeksi
Karşı Hemisfer SİO	1,174	%81,3	%79,3	1.605
Lezyon / NGBC SİO	1,54	%58	%80,8	1.388
Lezyon / Th SİO	1,31	%65,8	%66,7	1.325
Hasta / NGBC SİO	1,43	%81,9	%69,1	1.510
Hasta/Talamus SİO	1,33	%70,6	%70,2	1.408

4.12 MS Tanısında Lojistik Regresyon Analizi ile Belirleyici Faktörlerin Değerlendirilmesi

4.12.1 Lezyon Düzeyinde Analizler

Forward Stepwise metodu ile yapılan lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre, MS ve MS-Dışı hastalarının ayırımında en belirleyici faktörlerden biri lezyonun DAG-b1000 hiperintens veya izointens olmasıdır. Başlangıç modelinde bağımsız değişken içermeyen tahminleme sürecinde doğruluk oranı %51,1 olarak hesaplanmış, ancak modele DAG-b1000 hiperintens lezyon varlığı eklendiğinde bu oran %77,0'ye yükselmiştir. Tek değişkenli modelde DAG-b1000 hiperintens lezyonların MS teşhisini yaklaşık 13 kat artırdığı (OR = 13.450, $p < 0.001$) belirlenmiştir. İleri seçim yöntemiyle geliştirilen nihai modelde, Karşı Hemisfer SİO (OR = 6.136, $p < 0.001$) ve Lezyon/NGBC SİO (OR = 2.653, $p < 0.001$) gibi ek değişkenler de modele dahil edilerek, tahmin gücü artırılmış ve genel sınıflandırma doğruluğu %80,9'a yükselmiştir. Modelin istatistiksel anlamlılık testleri incelendiğinde, Omnibus testi ($p < 0.001$) modelin anlamlı olduğunu ve Nagelkerke R^2 değerinin 0.502 olması ise modelin MS ve MS-Dışı ayırımında %50,2 oranında açıklayıcılığa sahip olduğunu göstermektedir. Hosmer-Lemeshow testi $p = 0.617$ bulunmuş ve modelin veriye iyi uyum sağladığı belirlenmiştir. Modelin sınıflandırma performansı değerlendirildiğinde, MS hastalarının %82,4 doğrulukla, MS-Dışı hastalarının ise %79,5 doğrulukla tahmin edildiği görülmektedir.

Bulgulara göre, MS tanısında DAG-b1000 hiperintens lezyonların güçlü bir prediktör olduğu ve karşı hemisfer SİO ile Lezyon/NGBC SİO'nun ek olarak önemli tanısal değer taşıdığı belirlenmiştir (Tablo 19). Lezyon/Th SİO 'nun modele ek katkı sağlamadığı gözlenmiştir ($p>0,05$).

Tablo 19. Lezyon Düzeyinde Lojistik Regresyon Analiz Sonuçlarına Göre Tanısal Anlamlı Parametreler

Logistik Regresyon Analiz Sonuçları	B	S.E.	Wald	f	p değeri	Odd's Ratio	%95 G. A	
							Alt	Üst
Lezyon Sinyal İntensitesi	1,283	0,212	36,598	1	<0,001	3,609	2,381	5,469
Karşı Hemisfer SİO	1,814	0,203	80,169	1	<0,001	6,136	4,125	9,128
Lezyon/NGBC SİO	0,976	0,184	28,035	1	<0,001	2,653	1,849	3,807

Tablo 20. Lezyon Düzeyinde Lojistik Regresyon Analiz Sonuçlarına Göre Modelin Doğruluk ve Tahmin Performansı Tablosu

Model Adımı	Model Parametreleri	MS-Dışı Doğru Tahmin	MS Doğru Tahmin	Genel Doğruluk (%)
1. Adım	DAG-b1000 parlaklığı KH SİO	%79.3	%81.3	%80.2
2. Adım	DAG-b1000 parlaklığı KH SİO Lezyon/NGBC SİO	%79.5	%82.4	%80.9

4.12.2 Hasta Düzeyinde Analizler

Hasta düzeyinde lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre, Hasta b1000/NGBC Sİ Ortalama değişkeninin tek başına modele eklenmesiyle genel doğruluk oranı %75,1, MS-Dışı grubunda %69,1, MS grubunda ise %81,9 doğruluk oranına ulaşılmıştır. Exp(B) değeri 10.102 olarak hesaplanmış ve değişkenin MS grubunda olma olasılığını artırdığı belirlenmiştir (Cox & Snell $R^2 = 0.242$ ve Nagelkerke $R^2 = 0.323$). Omnibus testi sonuçlarına göre modelin genel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0.001$).

Hasta b1000/talamus Sİ Ortalama değışkeninin tek başına modele eklenmesiyle modelin genel doğruluk oranı %70,4, MS-Dışı grubunda %70,2, MS grubunda ise %70,6 doğruluk oranına ulaşılmıştır (Omnibus $p < 0.001$). Exp(B) değeri 5.670 olarak hesaplanmış ve değışkenin MS grubunda olma olasılığını artırdığı belirlenmiştir. Modelin bağımlı değışkeni açıklama gücü Cox & Snell $R^2 = 0.157$ ve Nagelkerke $R^2 = 0.210$ olarak bulunmuştur.

DAG-b1000 hiperintens lezyon sayısı ve Hasta b1000/NGBC Sİ Ortalama değışkenleri modele dahil edildiğinde modelin genel doğruluk oranı %80,5, MS-Dışı grubunda %81,5, MS grubunda ise %79,4 doğruluk oranına ulaşılmıştır (Omnibus, $p < 0.001$). DAG-b1000 hiperintens lezyon sayısı değışkeni için Exp(B) değeri sırasıyla 7.037 ve 42.596 ve Hasta b1000/NGBC Sİ ortalama değışkeni için Exp(B) değeri 6.558 olarak bulunmuştur. Modelin bağımlı değışkeni açıklama gücü Cox & Snell $R^2 = 0.387$ ve Nagelkerke $R^2 = 0.516$ olduğu görülmüştür.

DAG-b1000 hiperintens lezyon sayısı ve Hasta b1000/talamus Sİ ortalama değışkenleri modele dahil edildiğinde modelin genel doğruluk oranı %77,8 olup, MS-Dışı grubunda %82,0, MS grubunda ise %73,1 doğruluk oranına ulaşılmıştır (Omnibus, $p < 0,001$). DAG-b1000 hiperintens değışkeni için Exp(B) değeri sırasıyla 6.931 ve 48.558 ve Hasta b1000/talamus Sİ ortalama değışkeni için Exp(B) değeri 3.323 olarak bulunmuştur. Modelin bağımlı değışkeni açıklama gücü Cox & Snell $R^2 = 0.339$ ve Nagelkerke $R^2 = 0.452$ olarak gözlenmiştir.

Forward stepwise yöntem kullanılarak gerçekleştirilen lojistik regresyon analizinde ilk adımda modele DAG-b1000 hiperintens lezyon sayısı değışkeni eklenmiş ve modelin genel doğruluk oranı %70,4 (duyarlılık %92,5, özgüllük %50,6) olarak hesaplanmıştır. İkinci adımda modele Hasta b1000/NGBC Sİ ortalama değışkeninin dahil edilmesiyle modelin doğruluk oranı %80,5 seviyesine yükselmiştir. Üçüncü adımda ise Hasta b1000/talamus Sİ ortalama değışkeni eklenmiş, ancak modelin genel doğruluk oranında değışiklik gözlenmemiştir. Cox & Snell R^2 ve Nagelkerke R^2 değeri sırasıyla 0.395 ve 0.527 olarak hesaplanmıştır. Regresyon katsayıları incelendiğinde, DAG-b1000 hiperintens lezyon sayısı, Hasta b1000/NGBC Sİ ortalama ve Hasta b1000/talamus Sİ ortalama değışkenlerinin bağımsız değışken olarak modele anlamlı katkı sağladığı belirlenmiştir. DAG-b1000 hiperintens lezyon sayısı değışkeni için Exp(B) değeri 6.729 ile 35.505 arasında değışirken, Hasta b1000/NGBC Sİ ortalama için 5.235 ve Hasta b1000/talamus Sİ ortalama için 1.906 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 21. Hasta Düzeyinde Lojistik Regresyon Modeli Uyum ve Performans Ölçütleri Tablosu

Model Adımı	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1 (DAG-b1000 HİL)	347.280 ^a	0.300	0.400
2 (+Hasta NGBC SiO)	302.358 ^a	0.387	0.516
3 (+Hasta Th SiO)	298.008 ^a	0.395	0.527

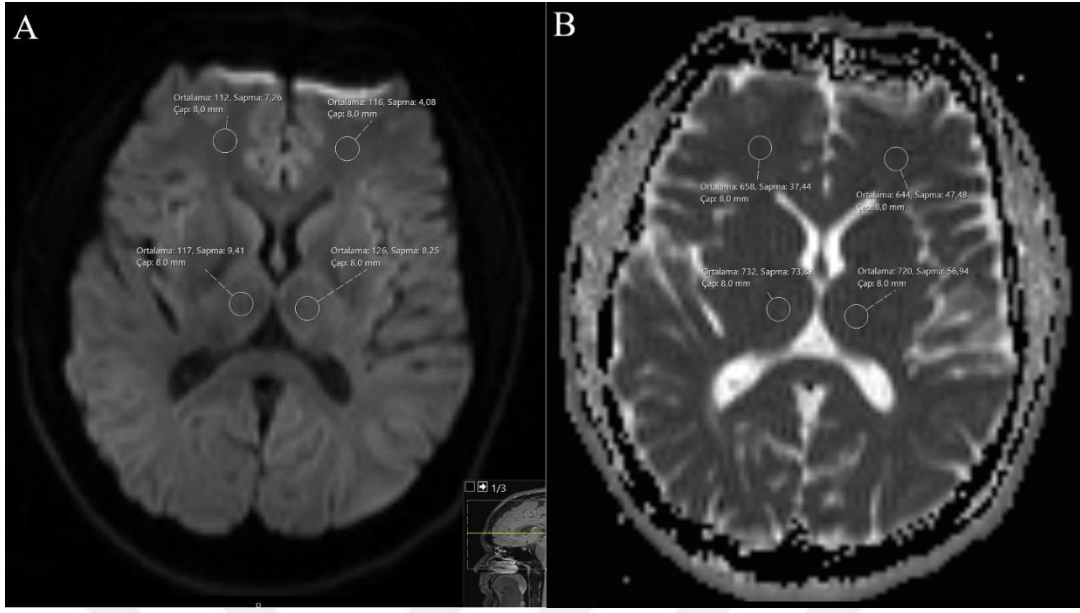
Tablo 22. Hasta Düzeyinde Lojistik Regresyon Analiz Sonuçlarına Göre Tanısal Anlamlı Parametreler

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Odds Ratio	95% G. A	
							Alt	Üst
DAG-b1000 HİL			46.091	2	0.000			
≤4	1.906	0.370	26.610	1	<0.001	6.729	3.261	13.886
≥5	3.570	0.554	41.480	1	<0.001	35.505	11.981	105.215
Hasta NGBC SiO	1.655	0.311	28.321	1	<0.001	5.235	2.845	9.632
Hasta Talamus SiO	0.645	0.307	4.426	1	<0.001	1.906	1.045	3.476
Sabit	-3.076	0.389	62.508	1	<0.001	0.046		

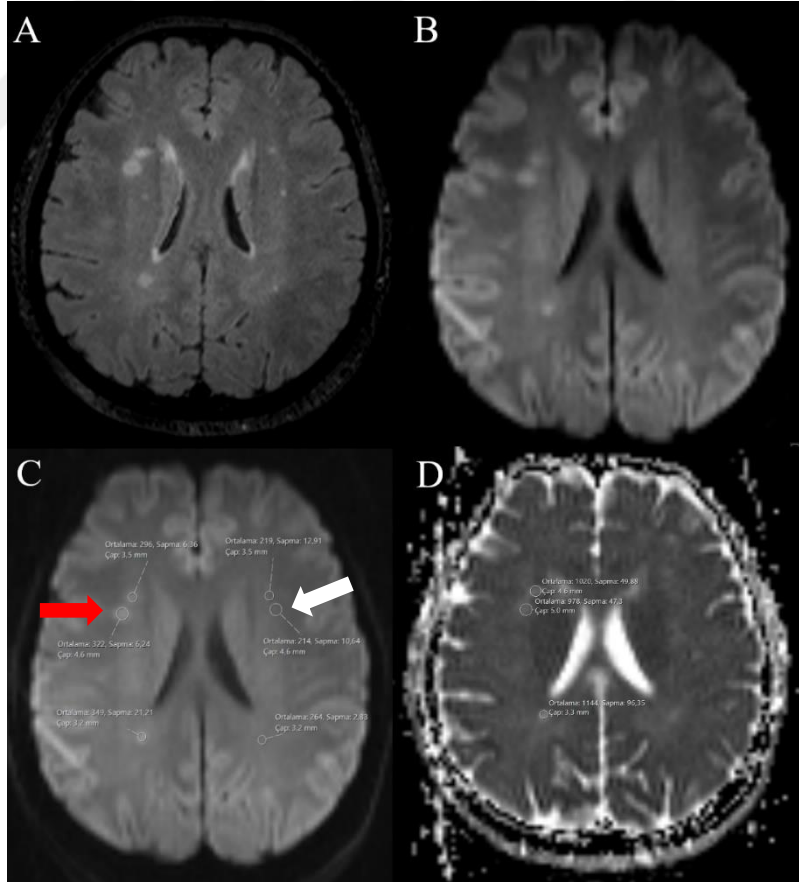
Tablo 23. Hasta Düzeyinde Lojistik Regresyon Analiz Sonuçlarına Göre Modelin Doğruluk ve Tahmin Performansı Tablosu

Model Adımı	Modeldeki Parametreler	MS-Dışı Doğru Tahmin	MS Doğru Tahmin	Genel Doğruluk (%)
1. Adım	DAG-b1000 HİL	%50.6	%92.5	%70.4
2. Adım	DAG-b1000 HİL Hasta NGBC SiO	%81.5	%79.4	%80.5
3. Adım	DAG-b1000 HİL Hasta NGBC SiO Hasta Th SiO	%81.5	%79.4	%80.5

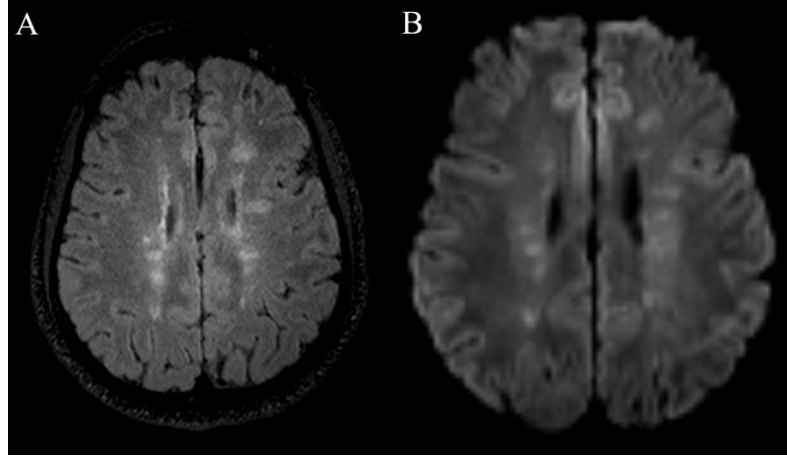
5 OLGU ÖRNEKLERİ



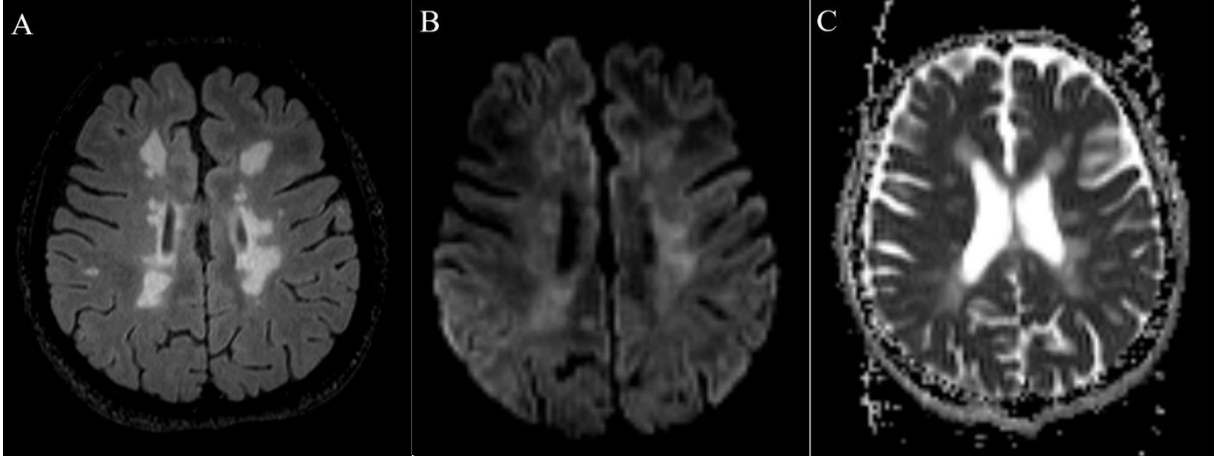
Şekil 26. Talamus ve normal görünen beyaz cevher DAG-b1000 (A) ve ADC (B) ölçümleri



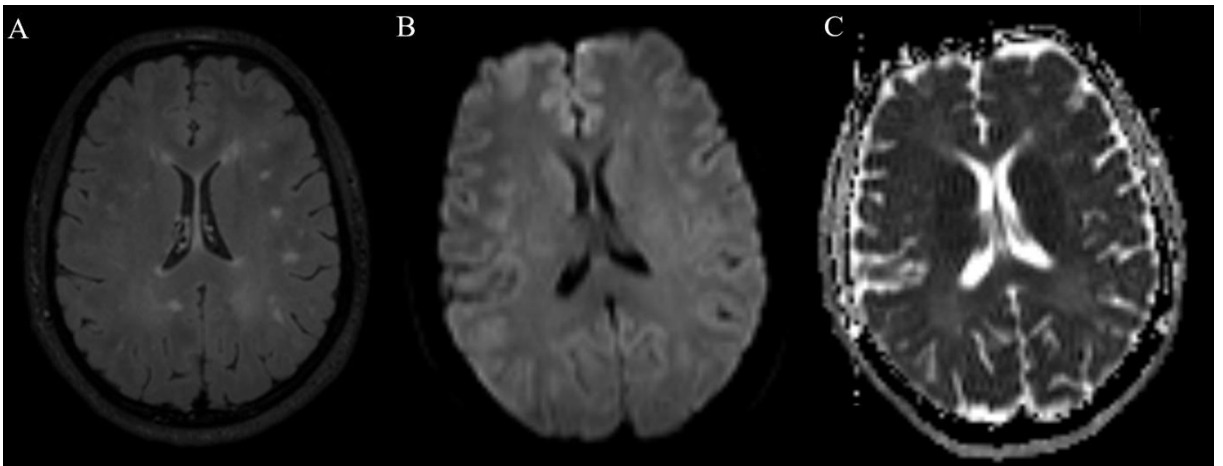
Şekil 27. MS tanılı olguda aksiyel T2A-FLAIR (A) ve DAG-b1000 (B) görüntülerde lezyonlar hiperintens olarak izlenmekte. DAG-b1000 (C) ve ADC (D) görüntülerde lezyon (kırmızı ok) ve karşı hemisfer Sİ ölçümleri (beyaz ok)



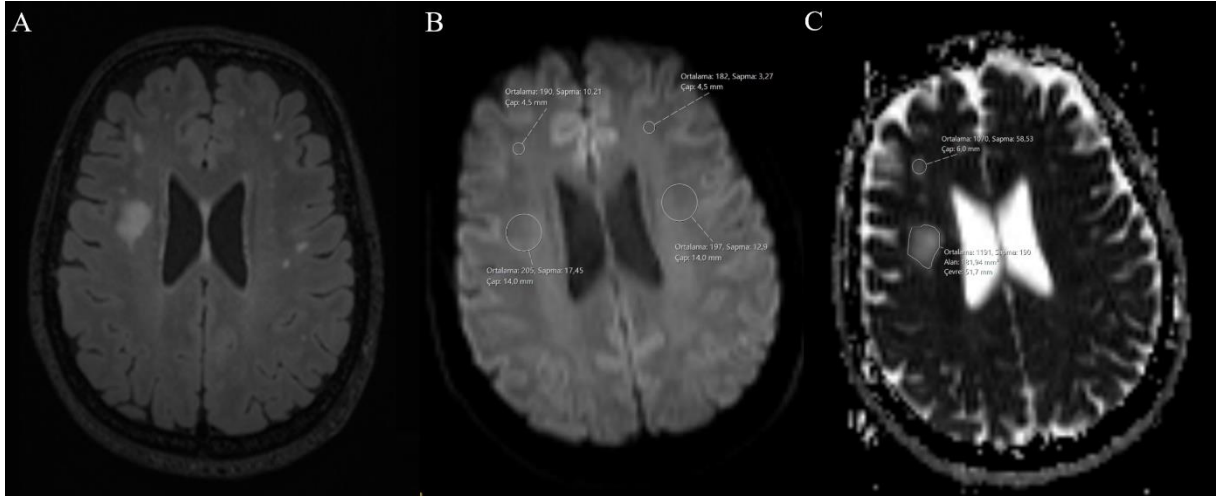
Şekil 28. MS tanılı olguda T2A-FLAİR ve DAG-b1000 hiperintens Dawson finger lezyonları



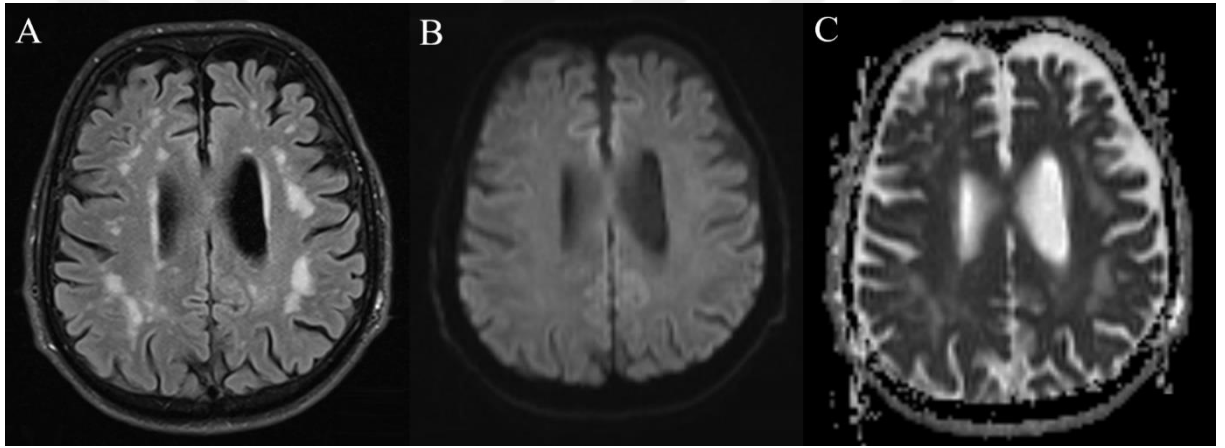
Şekil 29. MS tanılı olguda T2A-FLAİR hiperintens konfluen lezyonlar DAG-b1000 ve ADC görüntülerde de hiperintens olarak izlenmektedir.



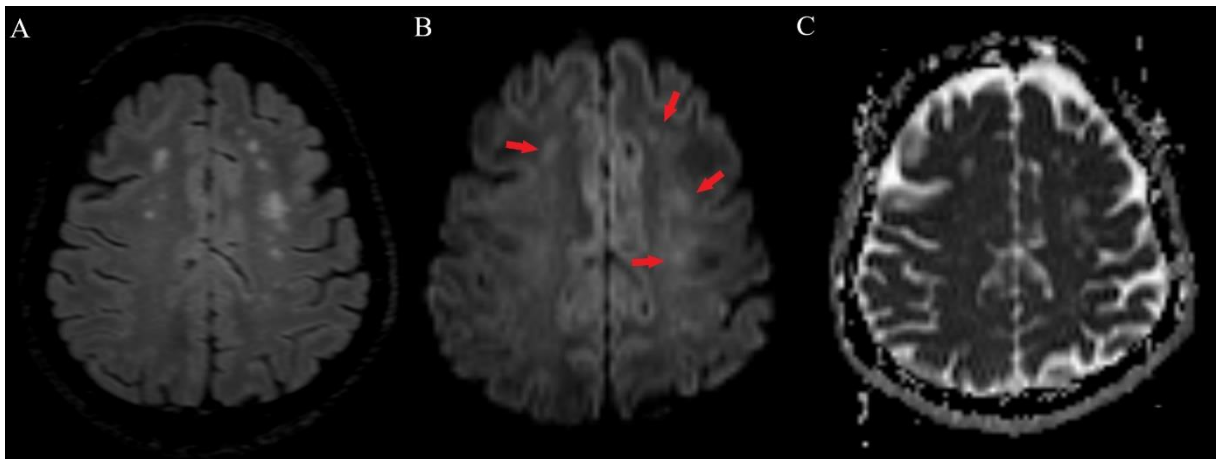
Şekil 30. MS tanılı olguda T2A-FLAİR hiperintens lezyonlar mevcut. Ancak bu lezyonlar DAG-b1000 görüntülerde izointens ADC görüntülerde hafif hiperintens olarak seçilebilmekte.



Şekil 31. Vasküler orijinli T2A-FLAİR hiperintens lezyonları bulunan olguda DAG-b1000 ve ADC görüntülerde lezyon ve karşı hemisfer Sİ ölçümleri. DAG-b1000 görüntülerde lezyonların izointens olduğuna dikkat ediniz.



Şekil 32. Serebral küçük damar hastalığı bulunan olguda T2A-FLAİR hiperintens konfluen lezyonlar DAG-b1000 görüntülerde izointens olarak izlenmektedir.



Şekil 33. Vasküler orijinli hiperintens lezyonları bulunan olguda T2A-FLAİR ve DAG-b1000 görüntülerde lezyonlar hiperintens olarak izlenmektedir.

6 TARTIŞMA

Yetişkinlerde serebral beyaz madde lezyonları, klinik rutin MRG incelemelerinde yaygın olarak karşılaşılan bir bulgudur (183). Bu lezyonlar, nonspesifik ve yaşa bağlı olabileceği gibi, ciddi nörolojik hastalıkların başlangıcına da işaret edebilir (183). Görüntü morfolojisi kısmen örtüşmekte olup, T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens görünüm bu değişikliklerin ortak özelliğini temsil etmektedir. Bu nedenle, ayırıcı tanının doğru bir şekilde yapılabilmesi için klinik-nörolojik veriler ile BOS analizi de dahil olmak üzere laboratuvar bulguları büyük önem taşımaktadır (183).

Multipl skleroz tanısı ile karıştırılan demiyelinizan dışı en yaygın durumlar; migren (%22), fibromiyalji (%15) ve MRG’ de anomalisi bulunan nonspesifik veya lokalize edilemeyen nörolojik semptomlar (%12) olarak belirtilmiştir (9). Ayrıca Solomon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MS ile en sık karıştırılan lezyonların nonspesifik beyaz madde lezyonları, küçük damar hastalığı ve migren olduğu bildirilmiştir (11). Zou ve arkadaşlarının genç erişkinler üzerinde yaptığı çalışmada hafif dereceli beyaz cevher lezyon prevalansı %37 olarak saptanmış olup prevalansın bu denli yüksek olması ayırıcı tanıda zorlukların artmasına neden olmaktadır (12). Serebral küçük damar hastalığında multipl beyaz madde hiperintensitesi bulunması nedeniyle MS ile benzer MRG bulgularına sahip olabilir. Vasküler orijinli olduğu düşünülen beyaz madde lezyonları ile MS lezyonları nadiren karışsa da KDH bulgularının %20’sinin 50 yaş altındaki olgularda ortaya çıkması tanısal zorluklara neden olabilmektedir (184). Bu nedenle, laboratuvar sonuçları ve klinik bulgular değerli bilgiler sağlasa da belirsiz vakalarda MS ile vasküler kökenli hiperintensiteleri ayırt etmek güç olabilmektedir. Çalışmanın amacı difüzyon ağırlıklı görüntülerin MS ve nonspesifik-insidental ve vasküler kökenli olduğu düşünülen hiperintensitelerin ayırıcı tanısında kalitatif ve kantitatif katkısını saptamak ve ayırıcı tanıda günlük rutinde kullanılabilecek pratik bulguları belirlemektir.

Çalışmada lezyonların DAG-b1000 Sİ değerlerinin ölçülmesi yalnızca görsel olarak lezyonun hiperintensitesini değerlendirmenin yanında kantitatif bir ölçüm de sağlamakta ve lezyon parlaklığının derecelendirilmesinde katkı sağlamaktadır.

6.1 Demografik Verilerin İncelenmesi

MS olgularının ortalama yaşı 35,3, MS-Dışı olgularının 41,1 olarak bulunmuş olup her iki grupta da kadınların oranı daha fazladır (sırasıyla %78 ve %72). Literatürde MS'de kadınların %75, küçük damar hastalığında %57 sıklıkta olduğu belirtilmektedir (142,185). MS hastalarında başvuru kliniği en sık uyuşma, his kaybı gibi supratentorial (%36,1) tutulum ilişkili bulgular iken 2. sıklıkta optik sinir (%31,9) patolojileri gelmektedir. MS-Dışı hasta grubunda en sık eşlik eden patolojiler sırasıyla hipertansiyon (%14,5), migren (%8,2) ve diyabet (%8,2) olarak bulunmuş olup literatürde de bu bulgular benzerdir.

6.2 Lezyon Morfolojisi ve Sayısının İncelenmesi

MS grubunda konfluent lezyonların daha sık gözlenmesi ($p<0,001$), hastalığın kronik inflamatuvar süreci ve miyelin kaybının zamanla ilerlemesiyle ilişkilidir. Tekrarlayan inflamatuvar ataklar sonucunda, özellikle periventriküler ve derin beyaz cevher bölgelerinde lezyonların birleşerek konfluent patern oluşturmaları beklenen bir bulgudur. Ayrıca, MS hastalarının bir kısmının uzun süredir tanılı olması, inflamatuvar aktivitenin birikmesine ve lezyonların birleşme eğiliminin artmasına katkıda bulunabilir. Buna karşılık, MS-Dışı grubunda lezyonların daha çok dağınık patern görülmesi (Fazekas 1 ve Fazekas 2), özellikle küçük damar hastalıklarına bağlı lezyonların genellikle erken evrelerde hipoksi-iskemiye sekonder olarak sınırlı, fokal odaklar şeklinde izlenmesine bağlı olabilir. MS-Dışı grubunun beklenenden daha genç yaş ortalamasına sahip olması da vasküler hasarın daha az olmasıyla ilişkili olabilir. Çalışmada saptanan bu bulgu MS'in daha yıkıcı seyrinden ya da vasküler kökenli hiperintens lezyonları bulunan olguların yaş grubunun görece olarak genç olmasından kaynaklanmaktadır. Literatürde beyaz cevher hiperintensiteleri yaşla birlikte artış gösterdiği ve prevelansın arttığı gösterilmiştir (186). Bu nedenle ileri yaş hasta grubu ile karşılaştırmalarda bu farkın oluşmayabileceği düşünülebilir.

T2A görüntülerde hiperintens lezyon sayısının MS grubunda anlamlı olarak yüksek bulunması, hastalığın multifokal inflamasyon ve miyelin kaybı ile karakterize olmasıyla tutarlıdır. Relapsing-remitting MS'te inflamatuvar süreçler tekrarlayan lezyon oluşumuna neden olurken, MS-Dışı grubunda lezyonların daha sınırlı kalması, hastalık mekanizmalarının farklılığını yansıtmaktadır.

MS ve MS-Dışı grupları arasındaki DAG-b1000 hiperintens lezyon sayılarının dağılımına bakıldığında MS-Dışı hastalarının %50,6'sında hiç hiperintens lezyon

bulunmazken, MS hastalarında bu oran yalnızca %7,5'tir. DAG-b1000 hiperintens lezyon sayısı 5-9 arasında olan hastalar MS grubunda anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur (%30,6'ya karşı %3,4). Benzer şekilde, 10 ve üzeri hiperintens lezyonu bulunan hastalar yalnızca MS grubunda gözlenmiştir (%8,1). Bu durum, MS hastalığında DAG-b1000 hiperintens lezyon yükünün MS-Dışı grubuna kıyasla belirgin şekilde daha yüksek olduğunu göstermektedir. Gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ve sonuçlar hiperintens lezyon sayısı arttıkça MS tanısı alma olasılığının da anlamlı bir şekilde arttığını ortaya koymaktadır ($p<0,001$). Literatürde DAG özellikle aktif inflamatuvar lezyonları saptanmasında ve MS plaklarının karakterizasyonunda yardımcı olabileceği bildirilmiştir (187–189). Bir çalışmada DAG-b1000 görüntülerde hiperintens olarak izlenen 40 lezyonun tamamının kontrastlı T1A kontrast tutulumu gösterdiği ve McDonald kriterlerine göre DIT ve DIS tanısının tek bir MRG incelemesiyle konulabileceği bildirilmiştir (190). Ancak bu çalışmada aktif MS plakları değerlendirilmiş olup bizim çalışmamızda bu olgular dışlanmıştır. Yuzkan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MS hastalarında SKDH'a ya göre DAG-b1000 hiperintens lezyon sayısının daha fazla olduğu saptanmıştır (21). Bizim çalışmamız da bu açıdan benzer bulgulara sahip olup hasta bazlı görüntülerde görsel olarak fazla sayıda DAG-b1000 hiperintens lezyon varlığının MS tanısını desteklediğini göstermektedir.

Ölçüm yapılan tüm lezyonların gruplar arasında kümülatif değerlendirilmesinde MS grubunda DAG-b1000 hiperintens lezyonların oranının (%86,4) belirgin şekilde yüksek, MS-Dışı grubunda ise izointens lezyon oranının (%67,9) anlamlı derecede fazla olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$). DAG-b1000 hiperintens lezyonların MS grubunda belirgin şekilde fazla olması ve ayrıca ADC görüntülerde de lezyonların parlak görünmesi altta yatan patofizyolojik mekanizmalara bağlı olarak T2 shine through etkisinin artmasına sekonder olabilir. MS'te gelişen inflamatuvar süreçler, kan-beyin bariyerinin bozulmasına, perivasküler inflamasyonun artmasına ve miyelin yıkımıyla sonuçlanan immün yanıtın aktive olmasına neden olur (46). Bu süreçlerin bir sonucu olarak lezyonların su içeriğinde artış meydana gelir ve bu da T2 ağırlıklı görüntülemelerde hiperintensite olarak izlenir. Öte yandan, MS-Dışı grubunda izointens lezyon oranının yüksek bulunması, bu gruptaki patolojilerin daha az miyelin kaybı, inflamasyon düzeyinin düşük olması veya farklı patolojik süreçlere bağlı olarak gelişmesiyle ilişkili olabilir (117). MS-Dışı grubundaki lezyonların etyolojisine bağlı olarak gliosis veya non-demyelinizan süreçlerin daha sık görülmesi, lezyonların difüzyon ağırlıklı görüntülerde izointens görünümde kalmasına neden olabilir. Bu durum DAG-b1000 hiperintens lezyonların MS hastalarının radyolojik değerlendirilmesinde önemli bir ayırt edici kriter olarak kullanılabileceğini ortaya koymaktadır.

6.3 Lezyon Düzeyinde Analizlerin İncelenmesi

Çalışmanın bulgularına göre DAG-b1000 görüntülerde lezyonların ölçülen sinyal intensite değerleri (MS grubunda b-1000 Sİ değeri $273,84 \pm 44,15$, MS-Dışı grubunda $216,56 \pm 38,14$) MS ve MS-Dışı grupları arasında anlamlı farklılık göstermektedir. Bu farklılık MS lezyonlarının DAG-b1000 görüntülerde daha parlak görüldüğünü kantitatif olarak da desteklemektedir. Bununla orantılı olarak lezyonların KH SİO (MS grubunda $1,30 \pm 0,147$, MS-Dışı grubunda ise $1,10 \pm 0,096$), Lezyon/NGBC (MS grubunda $1,61 \pm 0,29$, MS-Dışı grubunda $1,38 \pm 0,20$) ve Lezyon/Talamus SİO değerleri (MS grubunda $1,42 \pm 0,26$, MS-Dışı grubunda $1,24 \pm 0,19$) MS grubu lezyonlarda yüksek olarak saptanmıştır. Analizlerin hiperintens ve izointens lezyonlar için ayrı ayrı yapılan değerlendirmesinde DAG-b1000 hiperintens lezyonlarda bu parametrelerin belirgin yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca DAG-b1000 izointens lezyonlarda görsel olarak algılanamasa da lezyonların karşı hemisfer Sİ oranlarında anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu bulgu görsel olarak belirgin olmasa da izointens lezyonlarda mikroyapısal değişikliklerin difüzyon ağırlıklı görüntüler ile saptanabileceğini düşündürmektedir. Post-Hoc Bonferroni Düzeltilmiş Mann-Whitney U testi sonuçlarına göre MS ve MS-Dışı gruplarında hem hiperintens hem de izointens lezyonlar için KH SİO değerleri arasında, MS ve MS-Dışı hiperintens lezyonlar için DAG-b1000 Sİ ve lezyon/NGBC SİO değerleri arasında anlamlı farklılıklar bulunmuş olup bu parametrelerin iki grup ayırıcı tanısında biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmüştür. Literatürde bu parametrelerin tümünü birlikte değerlendiren bir çalışma bulunmamıştır. Yuzkan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lezyonların görsel olarak DAG-b1000 hiperintensitesi ve talamus referans kullanılarak DAG-b1000 ve T2A görüntülerde Sİ ortalama ve maksimum oranları üzerinde analizler gerçekleştirilmiştir (21).

100 MS hastası üzerinde DAG ve geç faz kontrastlı T1A görüntüler üzerinde aktif ve inaktif plakları karşılaştıran bir çalışmada DAG hiperintensitelerin aktif lezyonlarda daha sık görüldüğü (%68,3) ancak inaktif hastalarda nadiren görüldüğü (%1,7) bildirilmiştir (20). Ancak bu çalışmada DAG hiperintens görünümünün görsel kriteri detaylandırılmamış olup lezyonlardan Sİ değeri ölçümü yapılmamıştır. Çalışmamızda hasta grubu klinik olarak inaktif hastalardan seçilmiş olup DAG-b1000 hiperintens lezyon oranı %86,4 olarak saptanmıştır. Ancak çalışmanın metodu gereği bu bulgu her hastadan daha az sayıda lezyon ölçülmesinden kaynaklı olabilir.

Lezyonların ADC değerleri açısından değerlendirildiğinde, MS grubunda ortalama ADC değeri $1,085 \pm 0,17 \text{ mm}^2/\text{sn}$, MS-Dışı grubunda ise $1,11 \pm 0,13 \text{ mm}^2/\text{sn}$ olarak hesaplanmıştır. Lezyon/NGBC ADC oranı (MS grubunda $1,46 \pm 0,24$, MS-Dışı grubunda $1,53 \pm 0,18$) ve Lezyon/Talamus ADC oranı (MS grubunda $1,54 \pm 0,24$, MS-Dışı grubunda $1,57 \pm 0,19$) açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu görülmektedir ($p < 0.001$). ADC değişimlerinin hastalık sürecindeki inflamatuvar aktivite, hücresel yoğunluk değişiklikleri ve miyelin kaybı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Değerlerin her iki grupta da yüksek olması MS hasta grubunda DAG-b1000 hiperintensitelerin olasılıkla T2 shine through nedeniyle olabileceğini daha fazla desteklemektedir. DAG-b1000 hiperintens ve izointens lezyon gruplarına göre karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi uygulanan gruplar arası analizlerde lezyon/ NGBC ADC oranında MS ve MS-Dışı grupların hiperintens lezyonları arasında anlamlı fark saptanmıştır.

6.4 Hasta Düzeyinde Analizlerin İncelenmesi

Hasta düzeyinde değerlendirmelerde normal görünen frontal beyaz cevher hem DAG-b1000 Sİ değerleri ortalamasında hem de ADC ortalamasında MS grubunda MS-Dışı grubuna göre anlamlı yükseklik saptanmıştır. Zacharzewska-Gondek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MS hastalarında diğer beyaz cevher hiperintensitesi bulunan olgulara göre NGBC ADC değerlerinde artış olduğu saptanmıştır (18). Bulgularımız literatür ile benzer olup difüzyon ağırlıklı görüntülerin normal görünen beyaz cevherdeki mikroyapısal patolojileri de tespit edebileceği ve ayırıcı tanıda faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca bu çalışmada MS grubunda, hastalık süresi ile ortalama ADC değerleri ve lezyon yükü ile ortalama ADC değerleri arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Bizim çalışmamızda hastalık süresi ile ADC değerlerinde anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Elliott ve arkadaşlarının çalışmasında, multipl skleroz hastalarında normal görünen beyaz cevherin aslında mikroyapısal değişiklikler içerdiği ve yeni lezyonlar oluşmadan önce bu bölgelerde MTR düşüşü ve nT2 artışı görüldüğü gösterilmiştir (191). Çalışma, lezyonların rastgele değil, belirli hassas bölgelerde geliştiğini ve bu değişikliklerin lezyon oluşumundan yıllar önce tespit edilebileceğini ortaya koyarak, MS'in erken tanısında NGBC anormalliklerinin biyobelirteç olarak kullanılabileceğini belirtmektedir. Bulgularımız bu açıdan literatürü desteklemektedir.

Öztoprak ve arkadaşları ADC değerlerini kullanarak talamustaki mikroyapısal değişiklikleri belirlemek ve MS ile SKDH arasındaki farkı ortaya koymak amacıyla, 50

serebral küçük damar hastalığı ve 35 MS hastasını değerlendirmiştir (192). Bu çalışmada talamusun ADC değerlerinin, MS ve SKDH ayırt edilmesine yardımcı olabileceği bildirilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda talamus ADC değerleri arasında MS ve MS-Dışı grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu açıdan randomize kontrollü çalışmalara gereksinim olduğunu göstermektedir. Farklılık olarak bizim çalışmamızda talamus Sİ değerlerinin iki grup arasında anlamlı farklılık gösterdiği dikkat çekmektedir.

6.5 Alt Grup Analizlerinin İncelenmesi

Multipl skleroz hasta grubuna yönelik analizlerde beklendiği üzere lezyon sayısının ve konfluent lezyonların tedavi ve takip süresi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu durum lezyon yükü arttıkça hem tedavi hem de takip süresinin uzadığını göstermektedir.

Literatürde bir çalışmada 24 MS ve 30 sağlıklı kontrol üzerinde, difüzyon ağırlıklı MRG ve ADC ölçümlerinin, akut MS ataklarında inflamasyonun değerlendirilmesi ve tedavi yanıtının izlenmesi için önemli biyobelirteçler olabileceği gösterilmiştir (193). Metilprednizolon tedavisi sonrası akut plaklar ve normal görünen beyaz cevherin ADC değerlerinin anlamlı şekilde azaldığı ve EDSS ile ADC değerlerindeki değişim arasında anlamlı korelasyon olduğu bildirilmiştir. Ayrıca Zacharzewska-Gondek ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada NGBC ADC değerleri, MS hastalarında IFN- β tedavisi altındaki hastalık aktivitesini öngörmeye yardımcı olabileceği bildirilmiştir (194). Şahin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, MS hastalarında akut ve kronik plakların ADC değerlerinin tedavi sonrası azaldığı, akut plakların ADC değerlerinin tedavi öncesinde kronik plaklardan daha yüksek olduğu ve NGBC bölgelerinde sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek ADC değerleri izlendiği gösterilmiştir (195). Ancak çalışmamızda tedavi durumu, tedavi ve takip süresi ile difüzyon ağırlıklı görüntülerde değerlendirilen diğer parametrelerin anlamlı korelasyon göstermediği saptanmıştır. Bunun nedeni çalışmamızın bireysel bazlı hasta tedavi sürecini değerlendirmemesi ve aktif evre lezyonların dışarıda bırakılmasından kaynaklı olabilir. Bizim çalışmamızın üstünlüğü difüzyon ağırlıklı görüntülerde sadece ADC değerlerinin değil DAG-b1000 görüntülerin de hem kalitatif hem kantitatif olarak kullanılabileceğini gösteriyor olmasıdır.

MS-Dışı grubuna yönelik alt grup analizlerinde vasküler orijinli olduğu düşünülen beyaz cevher hiperintensiteleri ile nonspesifik beyaz cevher hiperintensiteleri bulunan hasta gruplarında Lezyon ADC değeri, Lezyon/ Talamus ADC oranı, hasta ADC ortalaması

arasında gruplar arasında anlamlı farklılık mevcut iken diğer parametrelerde anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgular nonspesifik lezyonların da yüksek olasılıkla vasküler orijinli olduğunu desteklemektedir. Bu parametrelerdeki farklılıklar olasılıkla lezyonların gelişim basamaklarında farklı aşamalarda olmasına ve patolojik hasarın daha hafif olmasına bağlı ortaya çıkmış olabilir. Literatürde bu iki grubu karşılaştıran bir çalışma bulunamamıştır.

6.6 Forward-Stepwise Lojistik Regresyon Analizi ile Oluşturulan Modelin İncelenmesi

MS ve MS-Dışı hastalarının ayırımında Forward Stepwise yöntemiyle geliştirilen model, MS tanısında DAG-b1000 hiperintens lezyon varlığının önemli bir belirleyici olduğunu göstermiştir. Başlangıçta yalnızca rastgele tahminleme ile %51,1 olan sınıflandırma doğruluk oranı, modele lezyon DAG-b1000 görünümü değişkeni eklendiğinde %77,0'ye yükselmiştir. Bu bulgu, DAG-b1000 hiperintens lezyonların MS hastalarında daha yaygın olduğunu ve difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde MS'in önemli bir bulgusu olabileceğini göstermektedir. Lezyon düzeyinde tek değişkenli analizde DAG-b1000 hiperintens lezyonların MS teşhisini yaklaşık 13 kat artırdığı (OR = 13.450, $p < 0.001$) bulunmuştur. Modele eklenen diğer parametrelerden Karşı Hemisfer SİO (OR = 6.136, $p < 0.001$) ve Lezyon/NGBC SİO (OR = 2.653, $p < 0.001$) değişkenlerinin de MS tanısında önemli prediktörler olduğu belirlenmiştir. Bu değişkenlerin modele eklenmesiyle genel sınıflandırma doğruluğu %80,9'a yükselmiştir. Bu değişkenlerin modele katılmasının amacı lezyonların DAG-b1000 görüntülerde normal görünen beyaz cevhere göre hiperintensitesini objektif olarak ölçülmesini ve görüntünün piksel değerlerinin çekim tekniğine göre değişiklik göstermesinin önüne geçilmesini sağlamaktır. Modelin tahmin performansı incelendiğinde, MS hastalarının %82,4 doğrulukla, MS-Dışı hastalarının ise %79,5 doğrulukla doğru tahmin edildiği görülmüştür.

Hasta düzeyinde lojistik regresyon analizinde, ilk adımda modele DAG-b1000 hiperintens lezyon sayısı değişkeni eklenmiş ve modelin sensitivitesi %92,5, spesifitesi %50,6 ve genel doğruluk oranı %70,4 olarak saptanmıştır. Modele Hasta b1000/NGBC Sİ ortalama değişkeninin dahil edilmesiyle modelin genel doğruluk oranı %80,5 seviyesine yükselmiştir. Üçüncü adımda ise Hasta b1000/talamus Sİ ortalama değişkeni eklenmiş, ancak modelin genel doğruluk oranında değişiklik gözlenmemiştir. DAG-b1000 hiperintens lezyon sayısı MS teşhisinde en önemli prediktör olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar, hiperintens lezyonların ve Hasta/NGBC sinyal ortalamasının MS teşhisinde dikkate alınması gerektiğini göstermektedir. Buna ek olarak, Hasta b1000/Talamus Sİ Ortalama değişkeninin eklenmesi modelin genel

doğruluk oranını artırmamıştır. Bu bulgu, talamus sinyal değişikliklerinin MS hastalarında heterojen bir dağılım gösterebileceğini ve bireyler arası farklılıkların yüksek olabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla, talamus sinyal yoğunluğunun MS tanısındaki tanısal değeri, ileri çalışmalarda daha büyük hasta gruplarında detaylandırılmalıdır. Model doğruluk oranlarının yüksek olması, klinik pratikte bu değişkenlerin kullanılması durumunda MS teşhis sürecinin daha doğru ve güvenilir hale gelebileceğini göstermektedir. Ancak, bu modelin daha geniş ve farklı hasta gruplarında doğrulanması gerekmektedir. Gelecekteki çalışmalarda, farklı MS alt tiplerinde modelin uygulanabilirliği test edilmeli ve modelin zaman içindeki prediktif gücü prospektif çalışmalarla değerlendirilmelidir.

Yuzkan ve arkadaşları tarafından geliştirilen modelde difüzyon parlaklığı ve talamus referans alınarak DAG-b1000 ortalama sinyal intensite oranı, T2 maksimum sinyal intensite oranları kullanılmış ve multivariable modellerin %85'in üzerinde doğruluk sağladığı ve AUC değerlerinin 0.900'ün üzerinde olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, MS ve SKDH ayırımında tek başına belirleyici olabilecek bağımsız prediktörlerin tanımlandığı belirtilmiştir. Hasta bazlı analizlerde, DAG-b1000 ortalama sinyal intensite oranı değişkeninin 1.1 kesim değeri ile %90'ın üzerinde doğruluk oranına ulaştığı ve bu etkinin 30-50 yaş aralığındaki hastalar için de geçerli olduğu rapor edilmiştir (21). Çalışmada lezyon bazlı çoklu değişkenli kantitatif modelde DAG-b1000 SİO' ya göre genel doğruluğun %63, hasta bazlı analizde ise %91,7 olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda saptanan lezyon/talamus SİO optimal kesim değeri 1,31 ve sensitivite ve spesifite sırasıyla %65,8, %66,7; hasta/talamus SİO optimal kesim değeri 1,33 ve sensitivite ve spesifite sırasıyla %70,6 ve %70,2 olarak saptanmıştır. Kullandığımız modelde lezyon/talamus SİO değerleri MS ve MS-Dışı gruplarını ayırt etmede anlamlı bir faktör olduğunu gösterse de son modelde diğer parametreler kadar ayırt edicilik sağlamamıştır. Lezyon düzeyinde doğruluk benzer bulunurken hasta düzeyinde analizde Yuzkan ve arkadaşlarının oluşturduğu modelin doğruluğuna ulaşamamıştır. Bunun olası nedeni çalışmamızda tüm lezyonların ölçüme dahil edilmemiş olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Ayrıca 3 Tesla görüntülerinde subgrup analizlerde ise DAG-b1000 serilerde modelde DAG-b1000 Sİ oranı ortalama optimal kesim değeri 1.1, doğruluk, sensitivite ve spesifite sırasıyla 82.4%, 81.7%, 84.1% olarak bildirilmiştir. Bu oranlar bizim çalışmamız ile benzerlik göstermektedir. Bizim çalışmamızın üstünlüğü, yalnızca talamusla oranlar değil, karşı hemisfer beyaz cevheri ve frontal normal beyaz cevher oranları da karşılaştırılmıştır. Ayrıca hasta ve lezyon sayısı daha fazla olup tek bir 3T MRG cihazı analizlerde kullanılmıştır. Lezyon düzeyinde ideal modelde genel doğruluk değeri %80,9 ve hasta düzeyinde ideal modelde genel doğruluk %80,5 olarak saptanmış olup Yuzkan ve

arkadaşlarının kullandığı 3 Tesla MRG alt grubuna yakın doğruluk göstermektedir. Diğer modellerinde saptanan daha yüksek doğruluk oranlarına erişilememiş olunması pratik bir yaklaşım olması adına tüm lezyonları ölçüme dahil etmememizden kaynaklı olabilir. Ayrıca ölçüm yapılan hasta ve lezyon sayımızın fazlalığı genel doğruluğu düşürmüş olabilir.

Sonuç olarak, MS tanısında DAG-b1000 hiperintens lezyonların güçlü bir belirleyici olduğu, ek olarak Karşı Hemisfer SİO ve Lezyon/NGBC SİO'nun da önemli tanısal değer taşıdığı belirlenmiştir. Bununla birlikte, mevcut literatürden farklı olarak Lezyon/Talamus SİO ve Hasta/Talamus SİO değerlerinin gruplar arasında anlamlı farklılık göstermesine ve tek başına anlamlı bir faktör olmasına rağmen optimal modele ek katkı sağlamadığı ($p>0,05$) gözlenmiştir. Yine ADC değerleri ve oranlarının gruplar arasında farklılık göstermesine rağmen modele ek katkı sağlamadığı gözlenmiştir. Bu bulgular, difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve kantitatif MRG analizlerinin MS tanısında değerli biyobelirteçler sağlayabileceğini desteklemektedir.

6.7 Çalışmanın Güçlü Yönleri ve Kısıtlılıkları

Çalışma retrospektif tasarıma sahip olduğundan, sonuçların genellenebilirliği belirli ölçüde sınırlanmış olabilir. Hasta sayısı görece fazla olmakla birlikte, özellikle alt gruplar arasında yeterli ayrımı sağlayacak düzeyde olmayabilir ve bu nedenle randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmanın temel amacı, günlük klinik pratikte MS ve MS-Dışı hasta gruplarını birbirinden ayırt edecek pratik bir yaklaşım geliştirmek olduğundan, lezyon sayısından bağımsız olarak her hastayı temsil edecek üç lezyon üzerinden ölçüm yapılmış, ancak 3 mm'nin altındaki ve posterior fossa yerleşimli lezyonlar dışlanmıştır. Bu durum, gerçek lezyon dağılımının eksiksiz bir şekilde temsil edilememesine yol açmış olabilir. Bununla birlikte, kullanılan verilerin gerçek dünya verisi olması, çalışmanın klinik pratikte daha uygulanabilir hale gelmesine olanak tanımaktadır. Hasta grubu büyük oranda takipli hastalardan oluşmakta olup olguların ilk tanı anındaki difüzyon ağırlıklı görüntülerin karşılaştırılması tanı için literatüre değerli katkılar sağlayabilir.

Çalışmada, tüm ölçümler tek bir gözlemci tarafından gerçekleştirilmiş olup, bu durum belirli ölçümlerin subjektif olmasına neden olmuş olabilir. Bu nedenle, ilerleyen çalışmalarda birden fazla gözlemcinin yer almasıyla gözlemciler arası korelasyon ve uyum analizlerinin yapılması, metodolojik güvenilirliği artırmak açısından önemli olacaktır. Ayrıca, çalışma parametrelerinin ölçümlerinin manuel olarak yapılmış olması, belirli bir ölçüde subjektif değişkenlik yaratmış olabilir. Daha objektif ve tekrarlanabilir sonuçlar elde edebilmek için, gelecekteki çalışmalarda otomatik veya yarı otomatik analiz yöntemlerinin

kullanılması önerilmektedir. Günümüzde gelişen yapay zekâ ve derin öğrenme tabanlı görüntü analizleri ile lezyonların otomatik segmentasyonu ve nicel analizi mümkün hale gelmiştir. Bu tür teknolojik yaklaşımlar, b1000 ve ADC haritalarının daha objektif değerlendirilmesine olanak tanıyabilir ve metodolojik güvenilirliği artırabilir.

Görüntüleme teknikleri açısından değerlendirildiğinde, çalışmada kullanılan MR cihazlarının teknik özellikleri, özellikle manyetik alan gücü ve çekim protokolleri, görüntülerin hassasiyeti açısından belirleyici bir faktör olarak öne çıkmaktadır. Farklı merkezlerde yapılan çekimlerde cihazlar arası varyasyonlar olabileceği gibi, çekim parametrelerindeki farklılıklar, difüzyon ağırlıklı görüntüleme bulgularının standardizasyonunu zorlaştırabilir. Gelecekte, çalışmanın çok merkezli bir tasarım ile genişletilmesi ve farklı manyetik rezonans protokollerinin karşılaştırılması, bulguların klinik geçerliliğini güçlendirebilir.

Öte yandan, çalışmamız literatürde MS ve nonspesifik ya da vasküler kökenli olduğu düşünülen hiperintens lezyonların ayırıcı tanısında, difüzyon ağırlıklı görüntülemelerin kalitatif ve kantitatif olarak kullanılabilirliğini en fazla hasta ve lezyon sayısı ile değerlendiren en kapsamlı çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Literatürde difüzyon ağırlıklı görüntüleme, genellikle aktif ve inaktif lezyon ayırımında kullanılmış olup, ayırıcı tanı amacıyla uygulanmasına yönelik veriler oldukça sınırlıdır. Bu bağlamda, çalışmamız DAG-b1000 sekanslarının çok sayıda alan ve bu alanlarla ilişkili oranlar üzerinden değerlendirilmesini sağlayan literatürdeki ilk ve tek çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Ayrıca, tedavi durumu, süresi, takip süresi ve kullanılan ilaçların da çalışmaya dahil edilmesi, difüzyon ağırlıklı görüntülemelerin klinik pratiğe entegrasyonunu ve genel kapsamda kullanılabilirliğini değerlendirme açısından çalışmanın değerini artırmıştır. DAG-b1000 görüntüler piksel değeri dışında gerçek sayısal veriye sahip olmamasına rağmen literatürde daha önce yalnızca ADC haritalar üzerinden araştırılan NGBC ve talamus sinyallerini DAG-b1000 görüntüler üzerinden karşılaştıran ilk çalışmadır. Bu görüntülerde her ne kadar piksel değeri ölçülmüş olsa da kalitatif olarak da tanısız katkı sağlayabileceği gösterilmiştir.

7 SONUÇ ve ÖNERİLER

Sonuç olarak, elde edilen bulgular, multipl skleroz ilişkili beyaz cevher lezyonları ile vasküler orijinli olduğu düşünülen ya da nonspesifik özellikteki hiperintens lezyonları bulunan hastaların ayırıcı tanısında difüzyon ağırlıklı görüntülerin hem kalitatif hem de

kantitatif olarak kullanılabileceğini ve ölçümlerin tanısal değere sahip olabileceğini göstermektedir. Özellikle DAG-b1000 Sİ değerlerinin dolayısıyla DAG-b1000 parlaklığının ve karşı hemisfer SİO, NGBC SİO ve talamus Sİ oranlarının MS-Dışı grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olması, altta yatan patofizyolojik mekanizmaların ve lezyon mikroyapısının farklılığını yansıtmaktadır. Klinik olarak MS şüphesi ile görüntüleme yapılan ve diğer beyaz cevher hiperintensiteleri ile arada kalınan olgularda diğer bulgulara ek olarak DAG-b1000 görüntülerin değerlendirilmesinde multipl hiperintens lezyonların varlığı MS tanısına katkı sağlayabilir. Oluşturduğumuz modelde DAG-b1000 parlaklığına ve sayısına ek olarak karşı hemisfer SİO ve NGBC SİO değerlerinin birlikte kullanılmasının yüksek performans özelliklerine sahip olduğunu ve güvenilir ayırt edici olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir. Gelecekte özellikle volümetrik ölçümler ve yapay zekâ uygulamaları kullanılarak daha gelişmiş modeller oluşturulabilir. Ayrıca difüzyon ağırlıklı görüntüler üzerinde bu modeller ile ayırıcı tanıya ek olarak hastalık takibi ve tedavi yanıtı da değerlendirilebilir.

8 REFERANSLAR

1. Haki M, Al-Biati HA, Al-Tameemi ZS, Ali IS, Al-Hussaniy HA. Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment. *Medicine* (Baltimore). 2024 Feb 23;103(8):e37297.
2. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *JAMA*. 2021 Feb 23;325(8):765–79.
3. Kappos L, O'Connor PW, Polman CH, Vermersch P, Wiendl H, Pace A, et al. Clinical effects of natalizumab on multiple sclerosis appear early in treatment course. *J Neurol*. 2013 May;260(5):1388–95.
4. Kalincik T. Multiple Sclerosis Relapses: Epidemiology, Outcomes and Management. A Systematic Review. *Neuroepidemiology*. 2015;44(4):199–214.
5. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, de Stefano N, Enzinger C, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2021 Aug;20(8):653–70.
6. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb 1;17(2):162–73.
7. Katz Sand I. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2015 Jun;28(3):193–205.

8. Wildner P, Stasiolek M, Matysiak M. Differential diagnosis of multiple sclerosis and other inflammatory CNS diseases. *Mult Scler Relat Disord*. 2020 Jan;37:101452.
9. Solomon AJ, Bourdette DN, Cross AH, Applebee A, Skidd PM, Howard DB, et al. The contemporary spectrum of multiple sclerosis misdiagnosis: A multicenter study. *Neurology*. 2016 Sep 27;87(13):1393–9.
10. Solomon AJ, Weinshenker BG. Misdiagnosis of multiple sclerosis: frequency, causes, effects, and prevention. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013 Dec;13(12):403.
11. Solomon AJ, Klein EP, Bourdette D. “Undiagnosing” multiple sclerosis: the challenge of misdiagnosis in MS. *Neurology*. 2012 Jun 12;78(24):1986–91.
12. Zou Q, Wang M, Zhang D, Wei X, Li W. White Matter Hyperintensities in Young Patients from a Neurological Outpatient Clinic: Prevalence, Risk Factors, and Correlation with Enlarged Perivascular Spaces. *J Pers Med*. 2023 Mar 15;13(3):525.
13. Wang B, Li X, Li H, Xiao L, Zhou Z, Chen K, et al. Clinical, Radiological and Pathological Characteristics Between Cerebral Small Vessel Disease and Multiple Sclerosis: A Review. *Front Neurol*. 2022;13:841521.
14. Wardlaw JM, Valdés Hernández MC, Muñoz-Maniega S. What are White Matter Hyperintensities Made of? *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis*. 2015 Jun 23;4(6):e001140.
15. Geraldes R, Ciccarelli O, Barkhof F, De Stefano N, Enzinger C, Filippi M, et al. The current role of MRI in differentiating multiple sclerosis from its imaging mimics. *Nat Rev Neurol*. 2018 Apr;14(4):199–213.
16. Filippi M, Inglese M. Overview of diffusion-weighted magnetic resonance studies in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2001 May 1;186 Suppl 1:S37-43.
17. Lev MH. Diffusion-weighted MR imaging of multiple sclerosis: added clinical value or “just another pretty face?” *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000 May;21(5):805–8.
18. Zacharzewska-Gondek A, Pokryszko-Dragan A, Gondek TM, Kołtowska A, Gruszka E, Budrewicz S, et al. Apparent diffusion coefficient measurements in normal appearing white matter may support the differential diagnosis between multiple sclerosis lesions and other white matter hyperintensities. *J Neurol Sci*. 2019 Feb 15;397:24–30.
19. Phuttharak W, Galassi W, Laopaiboon V, Laopaiboon M, Hesselink JR. ADC measurements in various patterns of multiple sclerosis lesions. *J Med Assoc Thai Chotmai-het Thangphaet*. 2006 Feb;89(2):196–204.
20. Ismail MA, Elsayed NM. Diffusion-Weighted Images and Contrast-Enhanced MRI in the Diagnosis of Different Stages of Multiple Sclerosis of the Central Nervous System. *Cureus*. 2023 Jul;15(7):e41650.
21. Yuzkan S, Balsak S, Cinkir U, Kocak B. Multiple sclerosis versus cerebral small vessel disease in MRI: a practical approach using qualitative and quantitative signal intensity differences in white matter lesions. *Acta Radiol*. 2024 Jan 1;65(1):106–14.
22. Murray TJ. The history of multiple sclerosis: the changing frame of the disease over the centuries. *J Neurol Sci*. 2009 Feb 1;277 Suppl 1:S3-8.

23. Fredrikson S, Kam-Hansen S. The 150-year anniversary of multiple sclerosis: does its early history give an etiological clue? *Perspect Biol Med*. 1989;32(2):237–43.
24. Gay D, Dick G. Is multiple sclerosis caused by an oral spirochaete? *Lancet Lond Engl*. 1986 Jul 12;2(8498):75–7.
25. Dighriri IM, Aldalbahi AA, Albeladi F, Tahiri AA, Kinani EM, Almohsen RA, et al. An Overview of the History, Pathophysiology, and Pharmacological Interventions of Multiple Sclerosis. *Cureus*. 2023 Jan;15(1):e33242.
26. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*. 2014 Sep 9;83(11):1022–4.
27. Howard J, Trevick S, Younger DS. Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin*. 2016 Nov;34(4):919–39.
28. Öztürk B, Taşkiran E, Demir S, Tuncer MA, Kürtüncü M, Karabudak R, et al. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Turkey: A nationwide epidemiologic study. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2024 Jun;30(7):790–9.
29. Leray E, Vukusic S, Debouverie M, Clanet M, Brochet B, de Sèze J, et al. Excess Mortality in Patients with Multiple Sclerosis Starts at 20 Years from Clinical Onset: Data from a Large-Scale French Observational Study. *PloS One*. 2015;10(7):e0132033.
30. Sospedra M, Martin R. Immunology of Multiple Sclerosis. *Semin Neurol*. 2016 Apr;36(2):115–27.
31. Nourbakhsh B, Mowry EM. Multiple Sclerosis Risk Factors and Pathogenesis. *Contin Minneap Minn*. 2019 Jun;25(3):596–610.
32. Cree BAC. Multiple sclerosis genetics. *Handb Clin Neurol*. 2014;122:193–209.
33. Ruprecht K. The role of Epstein-Barr virus in the etiology of multiple sclerosis: a current review. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020 Dec 1;16(12):1143–57.
34. Soldan SS, Lieberman PM. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis. *Nat Rev Microbiol*. 2023 Jan;21(1):51–64.
35. Gombash SE, Lee PW, Sawdai E, Lovett-Racke AE. Vitamin D as a Risk Factor for Multiple Sclerosis: Immunoregulatory or Neuroprotective? *Front Neurol*. 2022;13:796933.
36. Scazzone C, Agnello L, Bivona G, Lo Sasso B, Ciaccio M. Vitamin D and Genetic Susceptibility to Multiple Sclerosis. *Biochem Genet*. 2021 Feb;59(1):1–30.
37. Jasielski P, Piğdel F, Rocka A, Petit V, Rejdak K. Smoking as a risk factor of onset and relapse of Multiple Sclerosis - a review. *Neurol Neurochir Pol*. 2020;54(3):243–51.
38. Vitturi BK, Montecucco A, Rahmani A, Dini G, Durando P. Occupational risk factors for multiple sclerosis: a systematic review with meta-analysis. *Front Public Health*. 2023;11:1285103.

39. Artemiadis AK, Anagnostouli MC, Alexopoulos EC. Stress as a risk factor for multiple sclerosis onset or relapse: a systematic review. *Neuroepidemiology*. 2011;36(2):109–20.
40. Frischer JM, Weigand SD, Guo Y, Kale N, Parisi JE, Pirko I, et al. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. *Ann Neurol*. 2015 Nov;78(5):710–21.
41. Huang WJ, Chen WW, Zhang X. Multiple sclerosis: Pathology, diagnosis and treatments. *Exp Ther Med*. 2017 Jun;13(6):3163–6.
42. Rodríguez Murúa S, Farez MF, Quintana FJ. The Immune Response in Multiple Sclerosis. *Annu Rev Pathol*. 2022 Jan 24;17:121–39.
43. Dunalska A, Saramak K, Szejko N. The Role of Gut Microbiome in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis and Related Disorders. *Cells*. 2023 Jun 30;12(13):1760.
44. Ward M, Goldman MD. Epidemiology and Pathophysiology of Multiple Sclerosis. *Contin Minneap Minn*. 2022 Aug 1;28(4):988–1005.
45. Spencer JJ, Bell JS, DeLuca GC. Vascular pathology in multiple sclerosis: reframing pathogenesis around the blood-brain barrier. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Jan;89(1):42–52.
46. Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav*. 2015 Sep;5(9):e00362.
47. Cacciaguerra L, Rocca MA, Filippi M. Understanding the Pathophysiology and Magnetic Resonance Imaging of Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Korean J Radiol*. 2023 Dec;24(12):1260–83.
48. Teuber-Hanselmann S, Meinl E, Junker A. MicroRNAs in gray and white matter multiple sclerosis lesions: impact on pathophysiology. *J Pathol*. 2020 Apr;250(5):496–509.
49. Rahmanzadeh R, Brück W, Minagar A, Sahraian MA. Multiple sclerosis pathogenesis: missing pieces of an old puzzle. *Rev Neurosci*. 2018 Dec 19;30(1):67–83.
50. Zéphir H. Progress in understanding the pathophysiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2018 Jun;174(6):358–63.
51. Patergnani S, Fossati V, Bonora M, Giorgi C, Marchi S, Missiroli S, et al. Mitochondria in Multiple Sclerosis: Molecular Mechanisms of Pathogenesis. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2017;328:49–103.
52. Ömerhoca S, Akkaş SY, İçen NK. Multiple Sclerosis: Diagnosis and Differential Diagnosis. *Noro Psikiyatri Arsivi*. 2018;55(Suppl 1):S1–9.
53. McDonald Diagnostic Criteria [Internet]. ECTRIMS. [cited 2025 Jan 19]. Available from: <https://ectrims.eu/mcdonald-diagnostic-criteria/>
54. Wallin M. Diagnosis of multiple sclerosis: challenges and opportunities. *Lancet Neurol*. 2024 Oct;23(10):958–60.

55. Filippi M, Preziosa P, Arnold DL, Barkhof F, Harrison DM, Maggi P, et al. Present and future of the diagnostic work-up of multiple sclerosis: the imaging perspective. *J Neurol*. 2023 Mar;270(3):1286–99.
56. Hegen H, Arrambide G, Gnanapavan S, Kaplan B, Khalil M, Saadeh R, et al. Cerebrospinal fluid kappa free light chains for the diagnosis of multiple sclerosis: A consensus statement. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2023 Feb;29(2):182–95.
57. Deisenhammer F, Zetterberg H, Fitzner B, Zettl UK. The Cerebrospinal Fluid in Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2019;10:726.
58. Li M, Chen H, Yin P, Song J, Jiang F, Tang Z, et al. Identification and Clinical Validation of Key Extracellular Proteins as the Potential Biomarkers in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2021;12:753929.
59. Makhani N, Tremlett H. The multiple sclerosis prodrome. *Nat Rev Neurol*. 2021 Aug;17(8):515–21.
60. Richards RG, Sampson FC, Beard SM, Tappenden P. A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2002;6(10):1–73.
61. Balcer LJ. Clinical practice. Optic neuritis. *N Engl J Med*. 2006 Mar 23;354(12):1273–80.
62. DasGupta R, Fowler CJ. Bladder, bowel and sexual dysfunction in multiple sclerosis: management strategies. *Drugs*. 2003;63(2):153–66.
63. Wintner A, Kim MM, Bechis SK, Kreydin EI. Voiding Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Semin Neurol*. 2016 Feb;36(1):34–40.
64. Yang CC. Bladder management in multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2013 Nov;24(4):673–86.
65. Deloire MSA, Salort E, Bonnet M, Arimone Y, Boudineau M, Amieva H, et al. Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Apr;76(4):519–26.
66. Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 1991 May;41(5):685–91.
67. Arnett PA, Higginson CI, Voss WD, Bender WI, Wurst JM, Tippin JM. Depression in multiple sclerosis: relationship to working memory capacity. *Neuropsychology*. 1999 Oct;13(4):546–56.
68. Patten SB, Beck CA, Williams JVA, Barbui C, Metz LM. Major depression in multiple sclerosis: a population-based perspective. *Neurology*. 2003 Dec 9;61(11):1524–7.
69. Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, Vollmer TL. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2004 Oct;10(5):589–95.

70. Oliva Ramirez A, Keenan A, Kalau O, Worthington E, Cohen L, Singh S. Prevalence and burden of multiple sclerosis-related fatigue: a systematic literature review. *BMC Neurol*. 2021 Dec 2;21(1):468.
71. Christogianni A, O'Garro J, Bibb R, Filtness A, Filingeri D. Heat and cold sensitivity in multiple sclerosis: A patient-centred perspective on triggers, symptoms, and thermal resilience practices. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Nov;67:104075.
72. Dekker I, Wattjes MP. Brain and Spinal Cord MR Imaging Features in Multiple Sclerosis and Variants. *Neuroimaging Clin N Am*. 2017 May;27(2):205–27.
73. Giorgio A, De Stefano N. Effective Utilization of MRI in the Diagnosis and Management of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin*. 2018 Feb;36(1):27–34.
74. Filippi M, Rocca MA. MR Imaging of Multiple Sclerosis. *Radiology*. 2011 Jun;259(3):659–81.
75. Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, Barkhof F, Ciccarelli O, De Stefano N, et al. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain J Neurol*. 2019 Jul 1;142(7):1858–75.
76. Wang CT, Barnett M, Barnett Y. Imaging the multiple sclerosis lesion: insights into pathogenesis, progression and repair. *Curr Opin Neurol*. 2019 Jun;32(3):338–45.
77. Sarbu N, Shih RY, Oleaga L, Smirniotopoulos JG. RadioGraphics Update: White Matter Diseases with Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics*. 2020 May;40(3):E4–7.
78. Louapre C, Bodini B, Lubetzki C, Freeman L, Stankoff B. Imaging markers of multiple sclerosis prognosis. *Curr Opin Neurol*. 2017 Jun;30(3):231–6.
79. Río J, Auger C, Rovira À. MR Imaging in Monitoring and Predicting Treatment Response in Multiple Sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am*. 2017 May;27(2):277–87.
80. Mishra S, Bapuraj J, Srinivasan A. Multiple Sclerosis Part 2: Advanced Imaging and Emerging Techniques. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2024 May;32(2):221–31.
81. Filippi M, Agosta F. Magnetization transfer MRI in multiple sclerosis. *J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging*. 2007 Apr;17 Suppl 1:22S–26S.
82. Srinivasan R, Sailasuta N, Hurd R, Nelson S, Pelletier D. Evidence of elevated glutamate in multiple sclerosis using magnetic resonance spectroscopy at 3 T. *Brain J Neurol*. 2005 May;128(Pt 5):1016–25.
83. De Stefano N, Matthews PM, Antel JP, Preul M, Francis G, Arnold DL. Chemical pathology of acute demyelinating lesions and its correlation with disability. *Ann Neurol*. 1995 Dec;38(6):901–9.
84. Rocca MA, Margoni M, Battaglini M, Eshaghi A, Iliff J, Pagani E, et al. Emerging Perspectives on MRI Application in Multiple Sclerosis: Moving from Pathophysiology to Clinical Practice. *Radiology*. 2023 Jun;307(5):e221512.
85. Zhuo Z, Li Y, Duan Y, Cao G, Zheng F, Ding J, et al. Subtyping relapsing-remitting multiple sclerosis using structural MRI. *J Neurol*. 2021 May;268(5):1808–17.

86. Klineova S, Lublin FD. Clinical Course of Multiple Sclerosis. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018 Sep 4;8(9):a028928.
87. Cree BAC, Arnold DL, Chataway J, Chitnis T, Fox RJ, Pozo Ramajo A, et al. Secondary Progressive Multiple Sclerosis: New Insights. Neurology. 2021 Aug 24;97(8):378–88.
88. Amezcua L. Progressive Multiple Sclerosis. Contin Minneap Minn. 2022 Aug 1;28(4):1083–103.
89. Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. Lancet Neurol. 2012 Feb;11(2):157–69.
90. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. Lancet Lond Engl. 2017 Apr 1;389(10076):1336–46.
91. Hosseiny M, Newsome SD, Yousem DM. Radiologically Isolated Syndrome: A Review for Neuroradiologists. AJNR Am J Neuroradiol. 2020 Sep;41(9):1542–9.
92. Lebrun-Frenay C, Kantarci O, Siva A, Azevedo CJ, Makhani N, Pelletier D, et al. Radiologically isolated syndrome. Lancet Neurol. 2023 Nov;22(11):1075–86.
93. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. Neurology. 2009 Mar 3;72(9):800–5.
94. Yamout B, Al Khawajah M. Radiologically isolated syndrome and multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2017 Oct;17:234–7.
95. Freeman L, Longbrake EE, Coyle PK, Hendin B, Vollmer T. High-Efficacy Therapies for Treatment-Naïve Individuals with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. CNS Drugs. 2022 Dec;36(12):1285–99.
96. Yamout B, Al-Jumah M, Sahraian MA, Almalik Y, Khaburi JA, Shalaby N, et al. Consensus recommendations for diagnosis and treatment of Multiple Sclerosis: 2023 revision of the MENACTRIMS guidelines. Mult Scler Relat Disord. 2024 Mar;83:105435.
97. Doshi A, Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. Clin Med Lond Engl. 2016 Dec;16(Suppl 6):s53–9.
98. Lorenzut S, Negro ID, Pauletto G, Verriello L, Spadea L, Salati C, et al. Exploring the Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Options of Multiple Sclerosis. J Integr Neurosci. 2025 Jan 21;24(1):25081.
99. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Neurology. 1993 Apr;43(4):655–61.
100. Khan O, Rieckmann P, Boyko A, Selmaj K, Ashtamker N, Davis MD, et al. Efficacy and safety of a three-times-weekly dosing regimen of glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis patients: 3-year results of the Glatiramer Acetate Low-Frequency Administration open-label extension study. Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl. 2017 May;23(6):818–29.

101. Calabresi PA, Kieseier BC, Arnold DL, Balcer LJ, Boyko A, Pelletier J, et al. Pegylated interferon β -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *Lancet Neurol*. 2014 Jul;13(7):657–65.
102. Viglietta V, Miller D, Bar-Or A, Phillips JT, Arnold DL, Selmaj K, et al. Efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis: integrated analysis of the phase 3 trials. *Ann Clin Transl Neurol*. 2015 Feb;2(2):103–18.
103. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014 Mar;13(3):247–56.
104. Freedman MS, Devonshire V, Duquette P, Giacomini PS, Giuliani F, Levin MC, et al. Treatment Optimization in Multiple Sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. 2020 Jul;47(4):437–55.
105. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006 Mar 2;354(9):911–23.
106. Pardo G, Jones DE. The sequence of disease-modifying therapies in relapsing multiple sclerosis: safety and immunologic considerations. *J Neurol*. 2017 Dec;264(12):2351–74.
107. Kim KH, Kim SH, Park NY, Hyun JW, Kim HJ. Real-World Effectiveness of Natalizumab in Korean Patients With Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2021;12:714941.
108. Amin M, Hersh CM. Updates and advances in multiple sclerosis neurotherapeutics. *Neurodegener Dis Manag*. 2023 Feb;13(1):47–70.
109. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):209–20.
110. Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, Comi G, Correale J, Coyle PK, et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2020 Aug 6;383(6):546–57.
111. Giovannoni G, Comi G, Cook S, Rammohan K, Rieckmann P, Soelberg Sørensen P, et al. A placebo-controlled trial of oral cladribine for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010 Feb 4;362(5):416–26.
112. Cadavid D, Mellion M, Hupperts R, Edwards KR, Calabresi PA, Drulović J, et al. Safety and efficacy of opicinumab in patients with relapsing multiple sclerosis (SYNERGY): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2019 Sep;18(9):845–56.
113. Cree BAC, Cutter G, Wolinsky JS, Freedman MS, Comi G, Giovannoni G, et al. Safety and efficacy of MD1003 (high-dose biotin) in patients with progressive multiple sclerosis (SPI2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2020 Dec;19(12):988–97.
114. Gentile A, Musella A, Bullitta S, Fresegna D, De Vito F, Fantozzi R, et al. Siponimod (BAF312) prevents synaptic neurodegeneration in experimental multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*. 2016 Aug 26;13(1):207.

115. Sharma R, Sekhon S, Lui F, Cascella M. White Matter Lesions. In: StatPearls [Internet] [Internet]. StatPearls Publishing; 2024 [cited 2025 Jan 26]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562167/>
116. Merino JG. White Matter Hyperintensities on Magnetic Resonance Imaging: What Is a Clinician to Do? *Mayo Clin Proc.* 2019 Mar;94(3):380–2.
117. Lin J, Wang D, Lan L, Fan Y. Multiple Factors Involved in the Pathogenesis of White Matter Lesions. *BioMed Res Int.* 2017;2017:9372050.
118. GUZE SB. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. (DSM-IV). *Am J Psychiatry.* 1995 Aug;152(8):1228–1228.
119. Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *The BMJ.* 2010 Jul 26;341:c3666.
120. Pavlović AM, Pekmezović T, Zidverc-Trajković J, Jovanović Z, Mijajlovic M, Pavlović D, et al. What are the differences between younger and older patients with symptomatic small vessel disease? *Clin Neurol Neurosurg.* 2011 Nov;113(9):762–7.
121. Arntz RM, van den Broek SMA, van Uden IWM, Ghafoorian M, Platel B, Rutten-Jacobs LCA, et al. Accelerated development of cerebral small vessel disease in young stroke patients. *Neurology.* 2016 Sep 20;87(12):1212–9.
122. Starr JM, Wardlaw J, Ferguson K, MacLulich A, Deary IJ, Marshall I. Increased blood-brain barrier permeability in type II diabetes demonstrated by gadolinium magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003 Jan;74(1):70–6.
123. Petersen MA, Ryu JK, Akassoglou K. Fibrinogen in neurological diseases: mechanisms, imaging and therapeutics. *Nat Rev Neurosci.* 2018 May;19(5):283–301.
124. Hannawi Y. Cerebral Small Vessel Disease: a Review of the Pathophysiological Mechanisms. *Transl Stroke Res.* 2024 Dec;15(6):1050–69.
125. Lahna D, Schwartz DL, Woltjer R, Black SE, Roese N, Dodge H, et al. Venous Collagenosis as Pathogenesis of White Matter Hyperintensity. *Ann Neurol.* 2022 Dec;92(6):992–1000.
126. Fulop GA, Tarantini S, Yabluchanskiy A, Molnar A, Prodan CI, Kiss T, et al. Role of age-related alterations of the cerebral venous circulation in the pathogenesis of vascular cognitive impairment. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.* 2019 May;316(5):H1124–40.
127. Chung CP, Beggs C, Wang PN, Bergsland N, Shepherd S, Cheng CY, et al. Jugular Venous Reflux and White Matter Abnormalities in Alzheimer's Disease: A Pilot Study. *J Alzheimer's Dis.* 2014 Jan 1;39(3):601–9.
128. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol.* 2019 Jul;18(7):684–96.
129. Stewart CR, Stringer MS, Shi Y, Thrippleton MJ, Wardlaw JM. Associations Between White Matter Hyperintensity Burden, Cerebral Blood Flow and Transit Time in Small Vessel Disease: An Updated Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2021 May 4;12:647848.

130. Liu Z, Ma H, Guo Z, Wang L, Qu Y, Fan L, et al. Impaired dynamic cerebral autoregulation is associated with the severity of neuroimaging features of cerebral small vessel disease. *CNS Neurosci Ther*. 2021 Dec 11;28(2):298–306.
131. Chi NF, Hu HH, Wang CY, Chan L, Peng CK, Novak V, et al. Dynamic Cerebral Autoregulation Is an Independent Functional Outcome Predictor of Mild Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2018 Nov;49(11):2605–11.
132. Dupré N, Drieu A, Joutel A. Pathophysiology of cerebral small vessel disease: a journey through recent discoveries. *J Clin Invest*. 134(10):e172841.
133. Huang CJ, Zhou X, Yuan X, Zhang W, Li MX, You MZ, et al. Contribution of Inflammation and Hypoperfusion to White Matter Hyperintensities-Related Cognitive Impairment. *Front Neurol*. 2022 Jan 4;12:786840.
134. Rosenberg GA. Inflammation and White Matter Damage in Vascular Cognitive Impairment. *Stroke*. 2009 Mar;40(3_suppl_1):S20–3.
135. Brück W. The pathology of multiple sclerosis is the result of focal inflammatory demyelination with axonal damage. *J Neurol*. 2005 Nov;252 Suppl 5:v3-9.
136. Brück W, Stadelmann C. Inflammation and degeneration in multiple sclerosis. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2003 Dec;24 Suppl 5:S265-267.
137. Sachdev PS, Thalamuthu A, Mather KA, Ames D, Wright MJ, Wen W, et al. White Matter Hyperintensities Are Under Strong Genetic Influence. *Stroke*. 2016 Jun;47(6):1422–8.
138. Persyn E, Hanscombe KB, Howson JMM, Lewis CM, Traylor M, Markus HS. Genome-wide association study of MRI markers of cerebral small vessel disease in 42,310 participants. *Nat Commun*. 2020 May 1;11(1):2175.
139. Paternoster L, Chen W, Sudlow CLM. Genetic Determinants of White Matter Hyperintensities on Brain Scans. *Stroke*. 2009 Jun;40(6):2020–6.
140. Alijanpourtaghsara A, Strelnikov D, Piroška M, Szalontai L, Forgo B, Jokkel Z, et al. Genetic and Environmental Effects on the Development of White Matter Hyperintensities in a Middle Age Twin Population. *Medicina (Mex)*. 2022 Oct 10;58(10):1425.
141. Gouw AA, Seewann A, Flier WM van der, Barkhof F, Rozemuller AM, Scheltens P, et al. Heterogeneity of small vessel disease: a systematic review of MRI and histopathology correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Feb 1;82(2):126–35.
142. Hilal S, Mok V, Youn YC, Wong A, Ikram MK, Chen CLH. Prevalence, risk factors and consequences of cerebral small vessel diseases: data from three Asian countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Aug;88(8):669–74.
143. Huang WQ, Lin Q, Tzeng CM. Leukoaraiosis: Epidemiology, Imaging, Risk Factors, and Management of Age-Related Cerebral White Matter Hyperintensities. *J Stroke*. 2024 May;26(2):131–63.
144. O’Sullivan M. Leukoaraiosis. *Pract Neurol*. 2008 Feb;8(1):26–38.

145. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010 Jul;9(7):689–701.
146. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013 Aug;12(8):822–38.
147. Staals J, Makin SDJ, Doubal FN, Dennis MS, Wardlaw JM. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden. *Neurology*. 2014 Sep 30;83(14):1228–34.
148. de Laat KF, Tuladhar AM, van Norden AGW, Norris DG, Zwiers MP, de Leeuw FE. Loss of white matter integrity is associated with gait disorders in cerebral small vessel disease. *Brain J Neurol*. 2011 Jan;134(Pt 1):73–83.
149. Inzitari D, Simoni M, Pracucci G, Poggesi A, Basile AM, Chabriat H, et al. Risk of rapid global functional decline in elderly patients with severe cerebral age-related white matter changes: the LADIS study. *Arch Intern Med*. 2007 Jan 8;167(1):81–8.
150. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol*. 1987 Aug;149(2):351–6.
151. Vermeer SE, Longstreth WT, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2007 Jul;6(7):611–9.
152. Santos M, Gold G, Kövari E, Herrmann FR, Bozikas VP, Bouras C, et al. Differential impact of lacunes and microvascular lesions on poststroke depression. *Stroke*. 2009 Nov;40(11):3557–62.
153. Groeschel S, Chong WK, Surtees R, Hanefeld F. Virchow-Robin spaces on magnetic resonance images: normative data, their dilatation, and a review of the literature. *Neuroradiology*. 2006 Oct 1;48(10):745–54.
154. Doubal FN, MacLulich AMJ, Ferguson KJ, Dennis MS, Wardlaw JM. Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease. *Stroke*. 2010 Mar;41(3):450–4.
155. MacLulich AMJ, Wardlaw JM, Ferguson KJ, Starr JM, Seckl JR, Deary IJ. Enlarged perivascular spaces are associated with cognitive function in healthy elderly men. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Nov;75(11):1519–23.
156. Appelman APA, Exalto LG, van der Graaf Y, Biessels GJ, Mali WPTM, Geerlings MI. White matter lesions and brain atrophy: more than shared risk factors? A systematic review. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2009;28(3):227–42.
157. Aribisala BS, Valdés Hernández MC, Royle NA, Morris Z, Muñoz Maniega S, Bastin ME, et al. Brain atrophy associations with white matter lesions in the ageing brain: the Lothian Birth Cohort 1936. *Eur Radiol*. 2013 Apr;23(4):1084–92.
158. Kim TW, Kim YH, Kim KH, Chang WH. White matter hyperintensities and cognitive dysfunction in patients with infratentorial stroke. *Ann Rehabil Med*. 2014 Oct;38(5):620–7.

159. van Straaten ECW, Fazekas F, Rostrup E, Scheltens P, Schmidt R, Pantoni L, et al. Impact of white matter hyperintensities scoring method on correlations with clinical data: the LADIS study. *Stroke*. 2006 Mar;37(3):836–40.
160. Andere A, Jindal G, Molino J, Collins S, Merck D, Burton T, et al. Volumetric White Matter Hyperintensity Ranges Correspond to Fazekas Scores on Brain MRI. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 2022 Apr;31(4):106333.
161. Parikh S, Bernard G, Leventer RJ, van der Knaap MS, van Hove J, Pizzino A, et al. A clinical approach to the diagnosis of patients with leukodystrophies and genetic leukoencephalopathies. *Mol Genet Metab*. 2015 Apr;114(4):501–15.
162. Scharf EL, Graff-Radford J, Przybelski SA, Lesnick TG, Mielke MM, Knopman DS, et al. Cardiometabolic Health and Longitudinal Progression of White Matter Hyperintensity. *Stroke*. 2019 Nov;50(11):3037–44.
163. van Middelaar T, Argillander TE, Schreuder FHBM, Deinum J, Richard E, Klijn CJM. Effect of Antihypertensive Medication on Cerebral Small Vessel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2018 Jun;49(6):1531–3.
164. Wardlaw JM, Chappell FM, Valdés Hernández MDC, Makin SDJ, Staals J, Shuler K, et al. White matter hyperintensity reduction and outcomes after minor stroke. *Neurology*. 2017 Sep 5;89(10):1003–10.
165. SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group, Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, Bryan RN, Chelune G, et al. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Feb 12;321(6):553–61.
166. Smith EE, Barber P, Field TS, Ganesh A, Hachinski V, Hogan DB, et al. Canadian Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Dementia (CCCDTD)5: Guidelines for management of vascular cognitive impairment. *Alzheimers Dement N Y N*. 2020;6(1):e12056.
167. Ottavi TP, Pepper E, Bateman G, Fiorentino M, Brodtmann A. Consensus statement for the management of incidentally found brain white matter hyperintensities in general medical practice. *Med J Aust [Internet]*. 2023 Sep 18 [cited 2025 Jan 26];219(6). Available from: <https://www.mja.com.au/journal/2023/219/6/consensus-statement-management-incidentally-found-brain-white-matter>
168. Espeland MA, Erickson K, Neiberg RH, Jakicic JM, Wadden TA, Wing RR, et al. Brain and White Matter Hyperintensity Volumes After 10 Years of Random Assignment to Lifestyle Intervention. *Diabetes Care*. 2016 May;39(5):764–71.
169. Verdelho A, Madureira S, Ferro JM, Baezner H, Blahak C, Poggesi A, et al. Physical activity prevents progression for cognitive impairment and vascular dementia: results from the LADIS (Leukoaraiosis and Disability) study. *Stroke*. 2012 Dec;43(12):3331–5.
170. Gons RAR, van Norden AGW, de Laat KF, van Oudheusden LJB, van Uden IWM, Zwiers MP, et al. Cigarette smoking is associated with reduced microstructural integrity of cerebral white matter. *Brain J Neurol*. 2011 Jul;134(Pt 7):2116–24.

171. Power MC, Deal JA, Sharrett AR, Jack CR, Knopman D, Mosley TH, et al. Smoking and white matter hyperintensity progression. *Neurology*. 2015 Feb 24;84(8):841–8.
172. Wardlaw JM, DeBette S, Jokinen H, De Leeuw FE, Pantoni L, Chabriat H, et al. ESO Guideline on covert cerebral small vessel disease. *Eur Stroke J*. 2021 Jun;6(2):CXI–CLXII.
173. Hagmann P, Jonasson L, Maeder P, Thiran JP, Wedeen VJ, Meuli R. Understanding diffusion MR imaging techniques: from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. 2006 Oct;26 Suppl 1:S205-223.
174. Drake-Pérez M, Boto J, Fitsiori A, Lovblad K, Vargas MI. Clinical applications of diffusion weighted imaging in neuroradiology. *Insights Imaging*. 2018 Aug;9(4):535–47.
175. Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. *Eur J Radiol*. 2003 Mar 1;45(3):169–84.
176. Baliyan V, Das CJ, Sharma R, Gupta AK. Diffusion weighted imaging: Technique and applications. *World J Radiol*. 2016 Sep 28;8(9):785–98.
177. Abdulla DS, Clarke DC. *FRCR Physics Notes: Medical imaging physics for the First FRCR examination*. 3^o edizione. Radiology Cafe Publishing; 2020. 318 p.
178. Yucel-Finn A, Mckiddie F, Prescott S, Griffiths R. *Farr's Physics for Medical Imaging*. Niederlande?; 2023.
179. Wu W, Miller KL. Image formation in diffusion MRI: A review of recent technical developments. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2017 Sep;46(3):646–62.
180. Thian YL, Xie W, Porter DA, Weileng Ang B. Readout-segmented echo-planar imaging for diffusion-weighted imaging in the pelvis at 3T-A feasibility study. *Acad Radiol*. 2014 Apr;21(4):531–7.
181. Viallon M, Cuvinciuc V, Delattre B, Merlini L, Barnaure-Nachbar I, Toso-Patel S, et al. State-of-the-art MRI techniques in neuroradiology: principles, pitfalls, and clinical applications. *Neuroradiology*. 2015 May;57(5):441–67.
182. Liney GP, Holloway L, Al Harthi TM, Sidhom M, Moses D, Juresic E, et al. Quantitative evaluation of diffusion-weighted imaging techniques for the purposes of radiotherapy planning in the prostate. *Br J Radiol*. 2015 May;88(1049):20150034.
183. Weidauer S, Wagner M, Hattingen E. White Matter Lesions in Adults - a Differential Diagnostic Approach. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed*. 2020 Dec;192(12):1154–73.
184. J P, Aj M, Tm M, N K, Y K, E H, et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki young stroke registry. *Stroke* [Internet]. 2009 Apr [cited 2025 Feb 17];40(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19246709/>
185. Dilokthornsakul P, Valuck RJ, Nair KV, Corboy JR, Allen RR, Campbell JD. Multiple sclerosis prevalence in the United States commercially insured population. *Neurology*. 2016 Mar 15;86(11):1014–21.

186. Zhuang FJ, Chen Y, He WB, Cai ZY. Prevalence of white matter hyperintensities increases with age. *Neural Regen Res*. 2018 Dec;13(12):2141–6.
187. Lo CP, Kao HW, Chen SY, Chu CM, Hsu CC, Chen YC, et al. Comparison of diffusion-weighted imaging and contrast-enhanced T1-weighted imaging on a single baseline MRI for demonstrating dissemination in time in multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2014 May 7;14:100.
188. Tsuchiya K, Hachiya J, Maehara T. Diffusion-weighted MR imaging in multiple sclerosis: comparison with contrast-enhanced study. *Eur J Radiol*. 1999 Sep;31(3):165–9.
189. Inglese M, Bester M. Diffusion imaging in multiple sclerosis: research and clinical implications. *NMR Biomed*. 2010 Aug;23(7):865–72.
190. Radwan MEM, Aboshaera KO. One step diagnosis of multiple sclerosis disease activity, dissemination in time and space using diffusion weighted MRI. *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2016 Dec 1;47(4):1557–63.
191. Elliott C, Momayyezsiakhal P, Arnold DL, Liu D, Ke J, Zhu L, et al. Abnormalities in normal-appearing white matter from which multiple sclerosis lesions arise. *Brain Commun*. 2021 Aug 10;3(3):fcab176.
192. Öztoprak B, Öztoprak İ, Topalkara K, Erkoç MF, Şalk İ. Role of thalamic diffusion for disease differentiation between multiple sclerosis and ischemic cerebral small vessel disease. *Neuroradiology*. 2015 Apr;57(4):339–47.
193. Asaadi F, Faeghi F, Ashrafi F, Sanei Taheri M. Clinical Significance of Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging on Treatment Efficacy in MS Patients With Acute Attacks. *Basic Clin Neurosci*. 2021;12(6):729–36.
194. Zacharzewska-Gondek A, Pokryszko-Dragan A, Budrewicz S, Sasiadek M, Trybek G, Bladowska J. The role of ADC values within the normal-appearing brain in the prognosis of multiple sclerosis activity during interferon- β therapy in the 3-year follow-up: a preliminary report. *Sci Rep*. 2020 Jul 30;10(1):12828.
195. Sahin T, Bozgeyik Z, Menzilcioglu MS, Citil S, Erbay MF. Importance of Diffusion Weighted Magnetic Resonance Imaging in Evaluation of the Treatment Efficacy in Multiple Sclerosis Patients with Acute Attacks. *Pol J Radiol*. 2015;80:544–8.

EK-I. ETİK KURUL ONAY BELGESİ



T.C. EGE ÜNİVERSİTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

BAŞVURU BİLGİLERİ	
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Multiple Skleroz ve Diğer Beyaz Cevher Lezyonlarının Ayırıcı Tanısında 3 Tesla Manyetik Rezonans Difüzyon Ağırlıklı Görüntülerin Tanıya Katkısının Değerlendirilmesi
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Mehmet Cem Çallı
YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Doc. Dr. Cenk Eraslan Öğr. Gör. Dr. Bedriye Karaman Dr. Cihat Pınarcı Prof. Dr. Ayşe Nur Yüceyar Prof. Dr. Özgül Ekmekçi Prof. Dr. Ömer Kitiş
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Kazım Dirik Mah. Bornova/ İzmir
DESTEKLEYİCİ	
ARAŞTIRMA TİPİ	Niceliksel Analitik Kesitsel

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 24-12T/4	Tarih: 12.12.2024
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak Kurulumuzca incelenmiş, araştırma giderlerinin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödenilmediği koşullarda araştırmaya başlanmasının etik açıdan uygun bulunduğu toplantıya katılan etik kurul üyelerince Oy birliği ile karar verilmiştir.	

EGE ÜNİVERSİTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ÇALIŞMA ESASI	Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Ceyda Kabaroğlu					
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ceyda Kabaroğlu Başkan	Tıbbi Biyokimya	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Prof. Dr. Yasemin Yıldırım Başkan Yardımcısı	İç Hastalıkları Hemşireliği	Hemşirelik Fakültesi	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Doc. Dr. Aysun Ekşioğlu Raportör	Ebelik A.D.	Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Anabilim Dalı	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Prof. Dr. Aliye Mandıracıoğlu Üye	Halk Sağlığı A.D.	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Prof. Dr. Cengiz Çavuşoğlu Üye	Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	Hayır	Evet	Online Katıldı
Etik Kurul Başkanı Prof. Dr. Ceyda Kabaroğlu	e-imza	Araştırma Başvurusu Onay Belgesi		Belge Kodu 22	Rev. Tarihi / No.su: 28.09.2011/05	



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

Prof. Dr. Mehmet Çağdaş Eker Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	Hayır	Evet	Online Katıldı
Prof. Dr. Oya Türkoğlu Üye	Periodontoloji	Ege Üniversitesi Diş Hek. Fakültesi Periodontoloji A.D.	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Prof. Dr. Şafak Dağhan Üye	Halk Sağlığı Hemşireliği A.D.	Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği AD	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Prof. Dr. Yasemin Eraç Üye	Farmakoloji	Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	K	Hayır	Hayır	İzinli (Görevli)
Prof. Dr. Gülbin Rudarlı Üye	Hareket ve Antrenman Bilimleri	Ege Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Hareket ve Antrenman Bilimleri AD.	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Doc. Dr. Tahir Atik Üye	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları A.D.	E	Hayır	Hayır	Toplantıya Katılmadı
Doc. Dr. Serhad Nalçacı Üye	Göz Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	Hayır	Evet	Online Katıldı
Doc. Dr. Fatih Oltulu Üye	Histoloji ve Embriyoloji	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	E	Hayır	Evet	Online Katıldı
Doc. Dr. Fatma Sert Üye	Radyasyon Onkolojisi	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Doc. Dr. Nur Soyer Üye	Hematoloji	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Bilim Dalı	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Doc. Dr. Zümrüt Şahbudak Bal Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı	Ege Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Doc. Dr. ALİ TEKİN Üye	Çocuk Cerrahisi/Çocuk Ürolojisi	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi A.D.	E	Hayır	Evet	Online Katıldı

Etik Kurul Başkanı Prof. Dr. Ceyda Kabaroğlu	e-imza	Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu 22	Rev. Tarihi / No.su: 28.09.2011/05
---	--------	----------------------------------	------------------	---------------------------------------

9 EK-II. ARASTIRMA ONAY YAZISI

Ege Ün. Evrak Tarih ve Sayısı: 18.11.2024-E.2153891



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı
Radyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı

Sayı : E-45825579-020-2153891
Konu : Araştırma izni

Sayın Prof. Dr. Mehmet Cem ÇALLI

'Multiple Skleroz ve diğer beyaz cevher lezyonlarının ayırıcı tanısında 3 tesla manyetik rezonans difüzyon ağırlıklı görüntülerin tanıya katkısının değerlendirilmesi' konulu araştırmanın kliniğimizde yapılması ve ayrıca verilerin kullanılması uygun görülmüştür.
Gereğini bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof. Dr. Mustafa HARMAN
Anabilim Dalı Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BSN3LVE6YK4

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/ege-universitesi-ebys>



Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

10 EK-III. KLİNİK VERİ KULLANIMI ONAY YAZISI

Ege Üniv. Evrak Tarih ve Sayısı: 22.11.2024-E.2161256



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı
Nöroloji Anabilim Dalı Başkanlığı

Sayı : E-31672184-020-2161256
Konu : Çalışma İzni hk.

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi : 21.11.2024 tarihli ve 2159984 sayılı yazı.

Anabilim Dalınız Öğr. Üyesi Prof.Dr.M.Cem ÇALLI yürütücülüğünde Dr.Cihat PINARCT'nın araştırmacı olarak katıldığı 'Multiple Skleroz ve Diğer Beyaz Cevher Lezyonlarının Ayırıcı Tanısında 3 Tesla Manyetik Rezonans Difüzyon Ağırlıklı Görüntülerin Tanıya Katkısının Değerlendirilmesi' konulu tez çalışmasına, Nöroloji kliniğinde takipli hastalara yönelik retrospektif verilerin kullanılması talebi Uygundur.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Prof. Dr. Dursun Emre KUMRAL
Anabilim Dalı Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : BS53L9TRURC

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/ege-universitesi-ebys>



Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

11 EK-IV. OLGU RAPOR FORMU

OLGU RAPOR FORMU

Tarih:

Olgu No

Yaş			
Cinsiyet	K		E
Tanı Tarihi			
Takip Süresi			
Tedavi Durumu			
Ek Hastalık			
Lezyon Tipi			

Toplam Lezyon Sayısı			
Hiperintens Lezyon Sayısı			
Lezyon Lokasyonu	Sağ	Sol	
Lezyon Özelliği	Dağınık	Konfluen	
Lezyon Sinyal İntensitesi	Hiperintens	İzointens	Hipointens
Lezyon B-1000 değeri			
Lezyon ADC değeri			

Karşı Beyaz Cevher B-1000 değeri			
Karşı Beyaz Cevher ADC değeri			
Normal Frontal Beyaz Cevher B-1000 değeri	Sağ	Sol	
Normal Frontal Beyaz Cevher ADC değeri	Sağ	Sol	
Talamus B-1000 değeri	Sağ	Sol	
Talamus ADC değeri	Sağ	Sol	

Lezyon/KBC B-1000 oranı			
Lezyon/NAWM B-1000 oranı			
Lezyon/ Talamus B-1000 oranı			
Lezyon/NAWM ADC oranı			
Lezyon/Talamus ADC oranı			

12 EK-V. AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU
LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!
Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.
Bu çalışmanın adı ne?
Multiple Skleroz ve Diğer Beyaz Cevher Lezyonlarının Ayırıcı Tanısında 3 Tesla Manyetik Rezonans Difüzyon Ağırlıklı Görüntülerin Taniya Katkısının Değerlendirilmesi
Bu çalışmanın amacı ne?
Çalışmamızın amacı MS hastalığı ve diğer beyaz cevher parlak lezyonlarının ayırıcı tanısında difüzyon ağırlıklı MR görüntülerde, b-1000 değerli serilerde lezyon parlaklaşmasının taniya katkısını değerlendirmek ve kantitatif sinyal parlaklığı oranı belirlemek, ADC değerlerinin ayırıcı taniya katkısını araştırmaktır.
Size nasıl bir uygulama yapılacaktır?
MR görüntüleriniz geriye dönük olarak değerlendirilecektir. Klinik bulgularınız ve hastalık öykünüz klinik notlarınızdan geriye dönük olarak değerlendirilecektir. Size yeni bir girişim yapılmayacaktır.
Farklı tedaviler için araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı nedir?
Çalışma geriye dönük yapılacağından herhangi bir tedavi verilmeyecektir.
Ne kadar zamanınızı alacak?
Çalışma PACS sistemindeki görüntüleriniz ve hastane sistemine kayıtlı klinik verileriniz üzerinden gerçekleştirilecek olup herhangi bir zamanınızı almayacaktır.
Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı kaçtır?
400
Sizden alınacak biyolojik materyallere (kan, idrar ve doku örnekleriniz) ne olacak ve analizler nerede yapılacaktır? (Analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye gönderileceği açıklanmalı),
Herhangi bir biyolojik materyal alınmayacaktır.
Sizden beklenen nedir? Sizin sorumluluklarınız nelerdir?
Çalışma geriye dönük yapılacağından sizden herhangi bir beklenti yoktur.
Çalışmaya katılmak size ne yarar sağlayacaktır?
Ek katkı sağlamayacaktır.
Araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar nelerdir?
Çalışmanın sona erdirilmesini gerektirecek durum yoktur.
Çalışmaya katılmak size herhangi bir zarar verebilir mi?
Çalışmaya katılmak size herhangi bir zarar vermeyecektir.
Eğer katılmak istemezseniz ne olur?
Çalışmaya katılmak istemezseniz veya çalışmaya katılmanız halinde, çalışmanın herhangi bir aşamasında çalışmadan ayrılmak isterseniz, ceza almayacaksınız, hiçbir hukuki yaptırımla karşılaşmayacaksınız veya çalışmaya başlamadan önce sahip olduğunuz haklarınızı kaybetmeyeceksiniz. Verileriniz kullanılmayacaktır.
Size uygulanabilecek olan alternatif yöntemler nelerdir?
Araştırmada herhangi bir alternatif yöntem yoktur.

Bu çalışmaya katıldığım için bana herhangi bir ücret ödenecek mi?	
Hayır	
Bu çalışmaya katıldığım için ben herhangi bir ücret ödeyecek miyim?	
Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.	
Bu çalışmada size ait hangi kişisel veriler ve kişisel sağlık verileri kullanılacaktır?	
Cinsiyet, yaş, Manyetik Rezonans görüntüleri, tedavi süresi, ek hastalık öyküsü, semptom bilgisi	
Bilgilerin gizliliği:	
Tüm kişisel ve tıbbi bilgileriniz gizli kalacak, sadece bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır. Kimliğinizi ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanamayacak; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır. Araştırma kapsamında toplanacak kişisel verilerin, 6698 sayılı Kişisel Verilerin Korunması Kanunu'na uygun toplanıp işlenecek, toplama/işleme amacından başka bir amaç için kullanılmayacak ve paylaşılmayacak, gönüllünün olurlarını geri çekmesi, araştırmanın sonlanması veya kişisel verilerin işlenmesinin son bulmasıyla veriler imha edilecek ve toplanan kişisel verilerin destekleyici, sözleşmeli araştırma kuruluşları ve iştirakleri ile paylaşılmayacak, söz konusu hizmet, Kişisel Sağlık Verileri Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu ve yürürlükteki mevzuata uygun yürütülecektir.	
Bu çalışmanın sorumlusunun iletişim bilgileri	
1- Adı, soyadı:	Mehmet Cem Çallı
2- Ulaşılabilir telefon numarası:	
3- Görev yeri:	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Kazım Dirik Mah. Bornova/ İzmir

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Klinik araştırma kapsamında elde edilen tüm kişisel verilerim ile tüm kişisel sağlık verilerimin, bilimsel çalışmalarda kullanılmasını kabul ediyorum. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. "Bilgilerin gizliliği" başlığı altında belirtilen koşulları kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bilgilendirilmiş gönüllü olurunun imzalı ve tarihli bir kopyasının bana verileceğini biliyorum.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFON		
TARİH		

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFON		
TARİH		

Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TELEFON		
TARİH		

13 EK-VI. TEZ BENZEŞİM RAPORU

Cihat PINARCI

Dr. Cihat PINARCI-MULTİPL SKLEROZ VE DİĞER BEYAZ CEVHER LEZYONLARININ AYIRICI TANISINDA 3 TESLA MAN...

UZMANLIK TEZLERİ
UZMANLIK ÖĞRENCİLERİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Belge Ayrıntıları

Gönderi Kimliği
trn:oid::1:3178779089

Gönderi Tarihi
10 Mar 2025 14:55 GMT+3

İndirme Tarihi
10 Mar 2025 15:10 GMT+3

Dosya Adı
DR_CIHAT_PINARCI_TEZ.docx

Dosya Boyutu
1.4 MB

91 Sayfa
22.185 Sözcük
152.980 Karakter



Sayfa 2 of 98 - Bütünlük Genel Bakış

Gönderi Kimliği trn:oid::1:3178779089

6% Genel Benzerlik

Her veri tabanı için çıkarılan kaynaklar da dâhil tüm eşleşmelerin kombine toplamı.

Rapordan Filtrelenen

► Alıntılanan Metin

Ön Sıradaki Kaynaklar

5% İnternet kaynakları
4% Yayınlar
2% Gönderilen çalışmalar (Öğrenci Makaleleri)

Bütünlük Bayrakları

İnceleme için 0 Bütünlük Bayrağı

Herhangi bir şüpheli metin manipülasyonu belirlenmedi.

Sistemimizin algoritmaları bir belgede, onu normal bir gönderiden ayırabilecek her türlü tutarsızlığı derinlemesine inceler. Tuhaf bir şey fark edersek incelemeniz için bayrak ekleriz.

Bir Bayrak mutlaka bir sorun olduğunu göstermez. Ancak daha fazla inceleme için dikkatinizi vermenizi öneririz.