



T.C.
KIRŞEHİR AHI EVRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ANATOMİ ANABİLİM DALI

MULTIPLE SKLEROZ HASTALARINDA KORTİKAL VE SUBKORTİKAL YAPILARIN İNCELENMESİ

Sinem EROĞLU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Burcu KAMAŞAK ARPAÇAY

KIRŞEHİR-ARALIK/2025



T.C.
KIRŞEHİR AHİ EVRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ANATOMİ ANABİLİM DALI

MULTIPLE SKLEROZ HASTALARINDA KORTİKAL VE SUBKORTİKAL YAPILARIN İNCELENMESİ

Sinem EROĞLU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi Burcu KAMAŞAK ARPAÇAY

KIRŞEHİR-ARALIK/2025

KABUL VE ONAY

“Multiple Skleroz Hastalarında Kortikal ve Subkortikal Yapıların İncelenmesi” adlı bu çalışma 22.12.2025 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Anatomi Anabilim Dalı Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

Dr. Öğr. Üyesi Burcu KAMAŞAK ARPAÇAY

(Danışman)

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Kenan AYCAN

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Doç. Dr. Gökçe BAĞCI UZUN

Malatya Turgut Özal Üniversitesi

Tıp Fakültesi

ETİK BEYAN VE ARAŞTIRMA FONU DESTEĞİ

Bu tez çalışmasında, etik ilkelere uyduğumu, bana ait olmayan tüm ifadelere eksiksiz atıf yaptığımı ve bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi beyan ederim.

Sinem EROĞLU

ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimim boyunca hiçbir emeğini esirgemeyen, bütün zorlu süreçlerde her zaman desteğini hissettiğim, değerli bilgileri ile bana yol gösteren kıymetli danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Burcu KAMAŞAK ARPAÇAY'a,

Kıymetli deneyim ve bilgilerini esirgemeyen, desteğiyle gelişmeye katkıda bulunan sayın Prof. Dr. Kenan AYCAN'a,

Yüksek lisans eğitimime katkıda bulunan, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım sayın Doç. Dr. Tufan ULCAY'a,

Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Anabilim dalında çalışmam için gerekli bilgileri sağlayan Dr. Öğr. Üyesi Selcen DURAN'a ve Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Anabilim dalında çalışmam için gerekli verileri sağlayan Dr. Öğr. Üyesi Şaban TİRYAKİ'ye,

Tezimin istatistiksel analizi için desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Özkan GÖRGÜLÜ'ye,

Bilgi ve deneyimlerini tez sürecim boyunca paylaşan kıymetli arkadaşım Arş. Gör. Meryem ARIKAN'a ve bu günlere gelmemi sağlayan üzerimde emeği olan tüm hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Fakültenin kapısından ilk girdiğim günden beri her anımda yanımda olan bana 9 ay boyunca bir gün bile zorluk çıkarmayan, dünyaya geldikten sonra da bütün zor anlarımda gözümün içine bakıp gülümsediğinde bana her şeyi unutturan canım oğlum Eralp EROĞLU'ya, kariyerimin büyük destekçisi olan, bu süreçte tüm kahrımı çeken sevgili eşim Kadir EROĞLU'ya, bu yaşıma kadar maddi manevi desteğini esirgemeyen, yaptığım en basit işi bile dünyanın en büyük başarısı gibi gören, yüksek lisans eğitimim boyunca torunlarına gözü gibi bakan canım annem Ruşen TURGUT ve canım babam Taner TURGUT'a, destekleri ile her zaman kızları gibi hissettiren Hamiyet EROĞLU ve Hikmet EROĞLU'ya en içten duygularımla teşekkürlerimi sunuyorum.

Aralık 2025

Sinem EROĞLU

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	viii
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ	ix
ÖZET.....	xi
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ.....	Error! Bookmark not defined.
2. GENEL BİLGİLER	Error! Bookmark not defined.
2.1.Beyin (Encephalon)	Error! Bookmark not defined.
2.1.1. Prosencephalon	4
2.1.1.1. Telencephalon (Cerebrum).....	4
2.1.1.1.1. Lobus Frontalis.....	5
2.1.1.1.2. Lobus Parietalis.....	6
2.1.1.1.3. Lobus Occipitalis	6
2.1.1.1.4. Lobus Temporalis	7
2.1.1.1.5. Lobus Insularis	8
2.1.1.1.6. Lobus Limbicus.....	8
2.1.1.2. Diencephalon.....	9
2.1.2. Mesencephalon	10
2.1.3. Rhombencephalon.....	12
2.1.3.1. Pons.....	12
2.1.3.2. Medulla Oblongata (Bulbus).....	13

2.1.3.3. Cerebellum (Beyincik).....	14
2.2. Formatio Reticularis	15
2.3. Multiple Skleroz.....	16
2.3.1. Klinik Bulgular, MS Tipleri ve Evreleri.....	17
2.3.2. Tanı ve Tedavi.....	18
2.4. Voksel Tabanlı Morfometri.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi.....	22
3.2. Araştırmanın Türü ve Yöntemi.....	23
3.3. VBM Analizi	23
3.3.1. MR Görüntülerinin Elde Edilmesi	23
3.3.2. MR Görüntülerinin İşlenmesi	23
3.3.3. VBM Aşamaları ve Analizi.....	23
3.3.4. Örneklem Gruplarının Gri Madde İstatistiksel Parametrik Haritalama Analizi.....	31
4. BULGULAR.....	34
4.1. MS Hastaları Ve Sağlıklı Grup Arasında Hacimsel Verilerin Karşılaştırılması	35
4.2. MS Hastaları Ve Sağlıklı Grubun VBM Analiz Sonuçları.....	35
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	38
KAYNAKLAR	44
EKLER.....	51
EK 1: Etik Kurul Onayı.....	52
EK 2: İl Sağlık Müdürlüğü Kurum İzin Onayı	54
ÖZGEÇMİŞ	55

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1: Beyin bölümleri (16)	3
Şekil 2.2: Beyin lobları A. Beyin loblarının üstten görünümü B. Beyin loblarının yandan görünümü (16)	Error! Bookmark not defined.
Şekil 2.3: Truncus encephali arkadan görünüşü (20)	11
Şekil 2.4: Truncus encephali önden görünüşü (20)	11
Şekil 2.5: Cerebellum. A. Cerebellum'un arka-alttan görünümü B. Cerebellum'un önden görünümü (16)	15
Şekil 2.6: Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği (EDSS) (41)	19
Şekil 3.1: MATLAB ana konsolu	24
Şekil 3.2: SPM12 ana konsolu	24
Şekil 3.3: SPM12 ekranında görüntülerin NİFTI formatına dönüştürülmesi için pencere açılması	25
Şekil 3.4: Görüntülerin DICOM formatından NİFTI formatına dönüştürülmesi	26
Şekil 3.5: CAT 12'de segmentasyon penceresinin açılması	27
Şekil 3.6: Segmentasyon aşamasının yapılması	28
Şekil 3.7: Segmentasyon işlemi sonrası GM, BM, BOS hacim sonuçları. Gri madde (GM): Yeşil, Beyaz madde (BM): Kırmızı, Beyin omurilik sıvısı (BOS): Sarı renkle gösterilmiştir	29
Şekil 3.8: SPM12'de smoothing aşaması	30
Şekil 3.9: CAT12'de istatistiksel karşılaştırma aşaması	31
Şekil 3.10: CAT12 istatistiksel analiz matrisi	32
Şekil 3.11: SPM12 sonuç bilgilendirme tablosu (Kırmızıdan maviye doğru GM yoğunluğunun azaldığı alanlar)	33
Şekil 4.1: MS hastalarında GM yoğunluğunda artış ve azalma gösteren bölgeler. A: Lobus frontalis'te artış; cerebellum'un bazı bölümleri, thalamus, bazal çekirdekler, limbik sisteme ait yapılar, lobus parietalis ve occipitalis'e ait yapılarda azalma gösteren bölgeler. B: Cerebellum'da artış; lobus temporalis, lobus frontalis ve cerebellum'un bazı bölümlerinde azalma gösteren bölgeler.	37

TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1: Katılımcılara ait sosyodemografik bilgiler	34
Tablo 4.2: MS hastalarına ait hastalık semptomları.....	34
Tablo 4.3: MS hastalarına ait hastalık bilgileri.....	35
Tablo 4.4: Grupların BOS, TIV, GM ve BM hacim ortalamaları (mm ³).....	35
Tablo 4.5: MS hastalarında kontrol grubuna göre GM yoğunluğu fazla olan alanlar	36
Tablo 4.6: MS hastalarında kontrol grubuna göre GM yoğunluğu az olan alanlar	36

SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Simgeler	:	Açıklama
%	:	Yüzde
±	:	Artı-eksi
Kısaltmalar	:	Açıklama
BM	:	Beyaz madde
BMS	:	Benign Multiple Skleroz
BOS	:	Beyin omurilik sıvısı
CAT12	:	Computational Anatomy Toolbox
DICOM	:	The Digital Imaging and Communications in Medicine
FMRIB	:	Beynin Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
For.	:	Foramen
FWHM	:	Full Width at Half Maximum
GM	:	Gri madde
JI	:	Jacobian Entegrasyonu
KİS	:	Klinik izole sendrom
MNI	:	Montreal Neurological Institute
MRG	:	Manyetik rezonans görüntüleme
MS	:	Multiple skleroz
MSS	:	Merkezi sinir sisemi
n.	:	Nervus

nuc.	:	Nucleus
NIfTI	:	Neuroimaging Informatics Technology Initiative
PPMS	:	Primer Progresif Multipl Skleroz
RPMS	:	Relapsing Progresif Multipl Skleroz
RRMS	:	Relapsing-Remitting Multipl Skleroz
SSS	:	Santral sinir sistemi
SPM12	:	Statistical Parametric Mapping
SPMS	:	Sekonder Progresif Multipl Skleroz
VBM	:	Voksel tabanlı morfometri

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MULTIPLE SKLEROZ HASTALARINDA KORTİKAL VE SUBKORTİKAL YAPILARIN İNCELENMESİ

Sinem EROĞLU

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Anatomi Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Burcu KAMAŞAK ARPAÇAY

Multiple Skleroz (MS), merkezi sinir sistemini etkileyen ve ataklarla kendini gösteren kronik bir hastalıktır. MS için tam olarak teşhis koyabilen bir laboratuvar değerlendirmesi bulunmamaktadır ancak nörolojik görüntüleme teknikleri bu hastalığın tanı ve tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. MS’te görülmesi muhtemel lezyonlar çoğunlukla optik sinir, beyin sapı, gri madde, cerebellum ve spinal kord’da yerleşim gösterdiği manyetik rezonans görüntüleme ile belirlenebilmektedir. Yapılan çalışmalarda MS hastalarında nörolojik yapıların etkilendiği tespit edilmiştir. Bu bağlamda voksel tabanlı morfometri (VBM) ile beyin parselasyonları yaparak sağlıklı bireylerin ve MS hastalarının manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılarak kortikal ve subkortikal yapılarda aktivasyon ve inaktivasyon gösteren bölgeler tespit edilerek her iki grubun sonuçlarını karşılaştırmalı olarak incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamız 18-60 yaş aralığındaki Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı’nda MS tanısı alan 60 hastanın (44 kadın, 16 erkek) ve aynı yaş aralığındaki 60 sağlıklı bireyin (44 kadın, 16 erkek) MRG üzerinden gerçekleştirilmiştir. Elde edilen MRG üzerinden VBM analizi yapılmıştır. Yapılan VBM analizi sonucuna göre MS hastalarında cerebellum (sol lobulus semilunaris

inferior), tonsilla cerebelli, gyrus frontalis (gyrus frontalis superior/medius/inferior, gyrus orbitalis), Brodmann 6-8-9-11. alanlar ve lobus frontalis (gyrus rectus)'da gri madde (GM) yoğunluğunda artış tespit edilirken; thalamus, nuc. caudatus, putamen, gyrus cinguli, hippocampus, gyrus parahippocampalis, uncus, amigdala, enthorinal cortex, cerebellum/vermis (culmen, declive, uvula), lobus temporalis (gyrus temporalis medialis/inferior), gyrus occipitotemporalis lateralis, insula, Brodmann 20-21-37-41. alanlar, lobus occipitalis/gyrus lingualis, Brodmann 18-19. alanlar, gyrus postcentralis, gyrus supramarjinalis'te ise GM yoğunluğunda azalma tespit edildi. Ayrıca hasta ve kontrol grup arasında total intrakranial hacim, gri madde ve beyaz madde hacimlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0,05$). MS'nin hem beyin (kortikal ve subkortikal) hem de beyincikteki birçok nöroanatomik yapılara olumsuz yönde etkileri saptanmıştır. Çalışmamızdaki beyin ve beyincik yapılarındaki değişikliklerin MS hastalarında görülen semptomların açığa çıkmasında etkisi olduğunu düşünmekteyiz.

Aralık 2025, 68 Sayfa

Anahtar Kelimeler: Multiple skleroz, beyin, voksel tabanlı morfometri, MRG.

ABSTRACT

M.Sc. THESIS

INVESTIGATION OF CORTICAL AND SUBCORTICAL STRUCTURES IN MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS

Sinem EROĞLU

Kırşehir Ahi Evran University

Institute of Health Sciences

Department of Anatomy

Supervisor: Asst. Prof. Dr. Burcu KAMAŞAK ARPAÇAY

Multiple Sclerosis (MS) is a chronic disease that affects the central nervous system and manifests itself through attacks. There is no laboratory test that can definitively diagnose MS, but neurological imaging techniques are widely used in the diagnosis and treatment of this disease. Lesions likely to be seen in MS are mostly located in the optic nerve, brain stem, gray matter, cerebellum, and spinal cord, and can be identified by magnetic resonance imaging. Studies have found that neurological structures are affected in MS patients. In this context, the aim was to compare the results of both groups by performing brain parcellation using voxel-based morphometry (VBM) and identifying areas showing activation and inactivation in cortical and subcortical structures using magnetic resonance imaging (MRI) in healthy individuals and MS patients. Our study was conducted on MRIs of 60 patients (44 female, 16 male) diagnosed with MS and 60 healthy individuals (44 female, 16 male) in the same age range at the Department of Neurology, Kırşehir Ahi Evran University Training and Research Hospital. VBM analysis was performed on the obtained MRIs. According to the results of the VBM analysis, an increase in GM density was detected in MS patients in the cerebellum (left lobulus semilunaris inferior), cerebellar tonsil, frontal gyrus (gyrus frontalis superior/medius/inferior, gyrus orbitalis), Brodmann areas 6-8-9-11, and frontal lobe (gyrus rectus) showed increased GM density; while the thalamus, nuc. caudatus, putamen, gyrus cinguli, hippocampus, gyrus parahippocampalis, uncus, amygdala, enthorinal cortex, cerebellum/vermis (culmen, declive, uvula), temporal lobe (gyrus temporalis

medialis/inferior), gyrus occipitotemporalis lateralis, insula, Brodmann areas 20-21-37-41, occipital lobe/gyrus lingualis, Brodmann areas 18-19, postcentral gyrus, supramarginal gyrus showed decreased GM density. Furthermore, statistically significant differences were found between the patient and control groups in terms of total intracranial volume, gray matter, and white matter volume ($p<0.05$). MS has been found to adversely affect many neuroanatomical structures in both the brain (cortical and subcortical) and cerebellum. We believe that the changes in brain and cerebellar structures observed in our study contribute to the manifestation of symptoms seen in MS patients.

December 2025, 68 Pages

Keywords: Multiple sclerosis, brain, voxel-based morphometry, MRI.



1. GİRİŞ

MS, merkezi sinir sisteminin (MSS) enflamasyon, demiyelinizasyon ve akson hasarı ile seyreden kronik ve otoimmün bir hastalıktır. Etiyolojisi henüz tam olarak bilinmemekle beraber hastalıkla alakalı multigenik (çok faktörlü) yatkınlığın varlığı düşünülmektedir (1). Çevresel ve genetik faktörler ile birlikte enfeksiyonlar, aşılar, D vitamini eksikliği, bağırsak mikrobiyası vb. risk faktörlerinin otoimmün enflamatuvar süreci başlattığı kabul edilmektedir. Hastalığın başlangıcı 20-30 yaş civarı görülmekte olup genç yetişkinleri ve kadınları daha fazla etkilemektedir. Hastalığın görülme sıklığı coğrafyaya bağlı olarak farklılık göstermektedir. Kuzey ülkelerde görülme sıklığı daha fazladır (2).

MS'in birkaç formu vardır. Bunlardan en yaygın görüleni atak ve remisyon dönemlerinin izlendiği Relapsing Remitting MS (RRMS)'tir. MS ile uyumlu atakların olduğu ancak tanı kriterlerini karşılamayan tablo "klinik izole sendrom" olarak isimlendirilmektedir. MS hastalarının %5-10'unda başlangıcından itibaren engellilik artışının olduğu Primer Progresif MS (PPMS) görülmektedir. İyileşme ve ataklar ile seyreden dönemden sonra düzelmenin ve atakların azaldığı Sekonder Progresif MS (SPMS) görülmektedir. (2,3).

MS'de MSS etkilenimine bağlı olarak en sık gözlemlenen bulgular; ekstremitelerde karıncalanma-uyuşma, Lhermitte bulgusu (servikal flexion'da spinal kord boyunca elektriklenme hissi), yorgunluk, diplopi, görme kaybı, koordinasyon- denge- duyu ve seksüel bozukluklar, ağrı ve vertigodur (3,4).

Son dönemlerde nörolojik görüntüleme teknikleri birçok hastalığın tanı ve tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. MS'de net bir teşhis koyan herhangi bir laboratuvar testi bulunmamaktadır. MS'te görülmesi muhtemel lezyonlar çoğunlukla beyin sapı, gri madde, optik sinir, spinal kord ve cerebellum'da yerleşim gösterdiği manyetik rezonans (MR) görüntüleme ile tespit edilmektedir. Kontrastlı ve kontrastsız MRG'de lezyonların dağılımı ve şeklinin yanı sıra kontrastlama özelliğine göre tanı koymayı daha mümkün hale getirmektedir (5).

MR görüntüleri kullanılarak beyin farklılıklarını belirlemek için VBM olarak bilinen yarı otomatik yöntem kullanılmaktadır. VBM yüksek çözünürlüklü yapısal MRG'nin

stereotaksik harita üzerinde standart bir şablona normalleştirilmesini sağlamaktadır. VBM ile farklı denek gruplarında gri ve beyaz maddenin voksel bazında bir dizi karşılaştırması yapılır. Bu yöntem nörolojik ve psikiyatrik işlev bozukluğu ile ilişkili çeşitli hastalıklarda beyin yapısındaki ince değişiklikleri belirlemekte yararlı olmaktadır (6).

VBM yöntemi kullanılarak MS hastalarında yapılan çalışmalarda sağlıklı bireylere kıyasla substantia grisea, substantia alba, thalamus, bazal ganglionlar, nuc. caudatus, frontal lob, parietal lob, temporal lob, occipital lob ve insula gibi yapılarda her iki grup arasında farklılık saptanmıştır (7-11).

Yapılan çalışmalarda MS hastalarında birçok nörolojik yapının etkilendiği görülmektedir. Bu bağlamda MS hastalarının ve sağlıklı bireylerin MRG üzerinden VBM ile beyin parselasyonları yaparak kortikal ve subkortikal yapılarda aktivasyon ve inaktivasyon gösteren bölgeler tespit edilerek her iki grubun sonuçlarının karşılaştırmalı olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

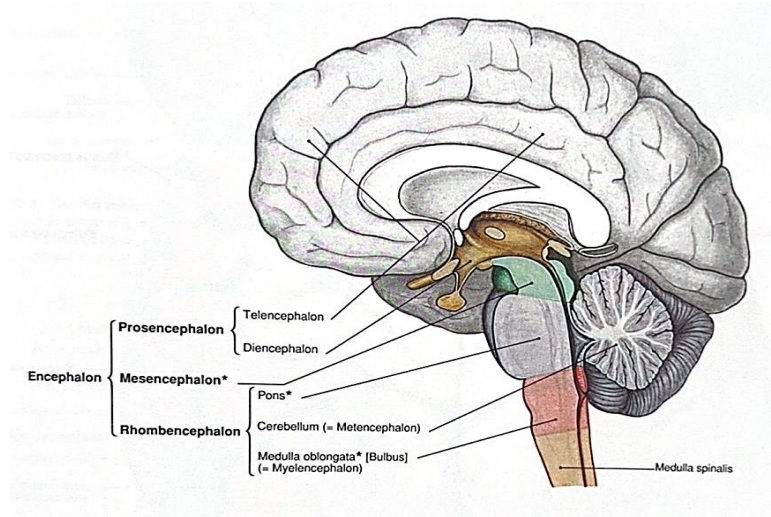
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Beyin (Encephalon)

MSS'nin bir parçası olan beyin, ortalama yenidoğanlarda 350 gr, erişkinlerde ise 1400-1450 gr civarında bulunmaktadır (12).

Beynin hafıza, düşünebilme ve şuur gibi hayati öneme sahip fonksiyonları vardır. Bunlar beynin karmaşık fonksiyonlarından birkaç tanesidir. Çevremizde tüm uyarılar ilgili reseptörler aracılığıyla alınarak sinir impulsları biçiminde beyne iletilmektedir. Gelen bu bilgiler beyin tarafından incelenip değerlendirilir ve sonuçta korteksinde duyu olarak anlamlandırılmaktadır. Beynin bir başka önemli görevi de organların belirli bir düzende çalışmasını, motor hareketi, endokrin ve somatik fonksiyonları kontrol etmektir (12,13).

İnsan beyni; beyin hemisferleri, truncus encephali ve cerebellum olarak 3 bölüme ayrılır fakat gelişimsel olarak prosencephalon, mesencephalon ve rhombencephalon şeklinde incelenmektedir (14). Mesencephalon, pons ve medulla oblongata (bulbus) üçlüsü truncus encephali (beyin sapı) olarak adlandırılmaktadır. Kranial sinir nucleusları ve bazı yollar bu üç yapıda bulunmaktadır. Ventriculus quartus (4. ventrikül)'ün tabanını da bulbus ve pons oluşturmaktadır (Şekil 2.1) (12).



Şekil 2.1: Beynin bölümleri (16).

2.1.1. Prosencephalon

Telencephalon ve diencephalon olmak üzere iki ana bölümden oluşmaktadır. Telencephalon hemisferium cerebri olarak adlandırılan beyin yarım kürelerinden, diencephalon ise hemisferium cerebri'nin derinindeki kısımlardan oluşmaktadır (14).

2.1.1.1. Telencephalon (Cerebrum)

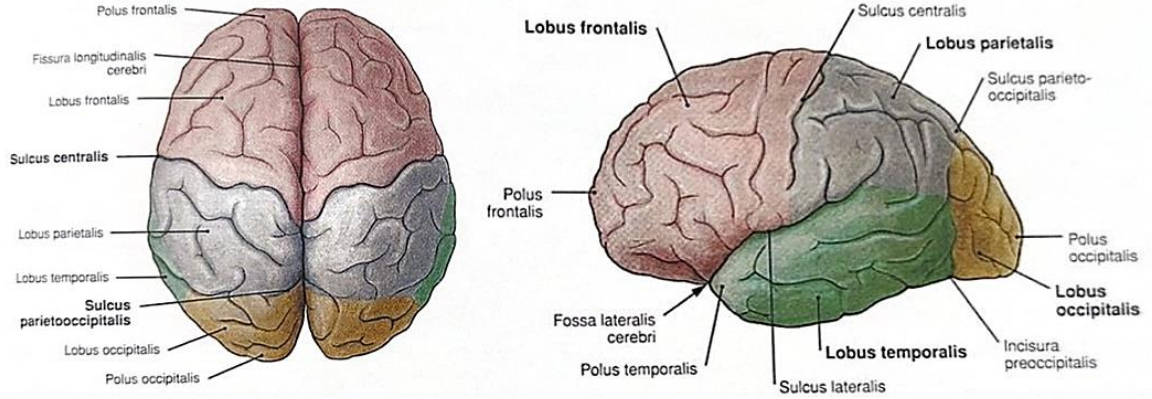
Cerebrum, beynin en geniş kısmı olup corpus callosum'un birleştirmekte olduğu iki hemispherium cerebri'den oluşmaktadır. Dış kısmında cortex cerebri veya substantia grisea olarak adlandırılan gri cevherden oluşurken içte ise medulla veya substantia alba olarak adlandırılan beyaz cevherden oluşmaktadır. Cortex cerebri birçok psişik, duyu ve motor merkezlerin analiz ve sentez yapılan bölgesidir. Cortex cerebri'de her lobda birçok fonksiyon için özel merkezler yer alır. Bu merkezler Brodmann tarafından numaralandırılmıştır (14).

MSS'nin büyük kısmını telencephalon oluşturmaktadır. Telencephalon iki hemisfer ve bunları birleştiren yapılardan oluşur ve bu yapıların tamamına cerebrum (beyin) adı verilir. Her bir hemisfer dış tarafta cortex cerebri adı verilen ve nöronlar tarafından oluşturulan gri cevher, iç tarafta substantia alba denilen ve nöronların uzantılarının oluşturduğu beyaz cevher tabakası, beyaz cevher arasında ve subkortikal yerleşimli basal çekirdekler, rhinencephalon ve hippocampus'tan oluşur (12, 13).

Beynin dış yüzü olan cortex cerebri'de temel olarak pyramidal, fusiform ve granüler hücreler olmak üzere üç tip nöron bulunur ve bunlardan pyramidal hücreler daha fazla bulunmaktadır (15). Beyin hemisferleri birbirinden fissura longitudinalis cerebri ile ayrılmıştır. Beyin hemisferleri ile cerebellum arasında ise fissura transversa cerebri bulunmaktadır. Hemisferlerin arasında beyin omurilik sıvısı (BOS) ile dolu olarak bulunan ventriculus adı verilen boşluklar görülür. Beyin hemisferleri dıştan içe doğru beyin zarlarından dura mater, aracnoid mater ve pia mater ile sarılıdır (13).

Beynin facies inferior, facies medialis ve facies superolateralis olarak üç yüzü bulunmaktadır. Beyin yüzeyi üzerinde gyri cerebri olarak bilinen kıvrımlı çıkıntılar ve sulci cerebri adı verilen oluklar bulunmaktadır. Beyin ağırlığının %85'ini telencephalon, %10'unu cerebellum, %5'ini beyin sapı oluşturmaktadır (14).

Her bir beyin hemisferinde lobus frontalis, lobus parietalis, lobus occipital, lobus temporalis olmak üzere dört lob vardır (Şekil 2.2). Ayrıca lobus insularis ile lobus limbicus olmak üzere iki fonksiyonel lob da bulunmaktadır (13).



Şekil 2.2: Beyin lobları A. Beyin loblarının üstten görünümü B. Beyin loblarının yandan görünümü (16).

2.1.1.1. Lobus Frontalis

Beynin ön ve üst kısmında yer alan en büyük beyin lobu lobus frontalis'tir. Arka kısmında lobus parietalis'ten sulcus centralis'le, alt dış kısmında ise lobus temporalis'ten sulcus lateralis ile ayrılır. Ön tarafta çıkıntılı kısmına polus frontalis denir (12). Beynin her yüzünde bölümleri bulunmaktadır. Üst ve dış yüzünde sulcus centralis'in önünde sulcus precentralis uzanır. Sulcus centralis ile sulcus precentralis arasında gyrus precentralis bulunmaktadır. Gyrus precentralis hemisferin medial yüzünde devam ederek gyrus postcentralis ile beraber lobulus paracentralis (kortikal defekasyon ve miksiyon merkezi)'i oluşturmaktadır. Sulcus precentralis'in önüne doğru iki oluk uzanır ve bu oluklara sulcus frontalis inferior ve superior denir. Bu oluklar lobus frontalis'i gyrus frontalis superior, medius ve inferior olarak üç bölüme ayırmaktadır (15). Beynin iç yüzünde gyrus frontalis superior'un altında gyrus frontalis medius, corpus callosum, sulcus cinguli, gyrus cinguli'nin ön kısmı ve sulcus corporis callosi görülmektedir. Gyrus frontalis inferior'u sulcus lateralis'in ramus ascendens ve ramus anterior'u üç kısma ayırmaktadır. Ramus anterior'un önünde pars orbitalis arkasında ise pars triangularis bulunurken ramus ascendens'in arka kısmında pars opercularis bulunmaktadır. Sol hemisfer'in gyrus frontalis inferior'u çoğunlukla sağ hemisfere göre daha fazla kıvrımlıdır ve bu kısma Broca'nın konuşma merkezi (Brodman 44-45. alan) adı verilmektedir (12,15).

Lobus frontalis'in alt yüzünde sulcus olfactorius görülmektedir. Bu oluğun medial tarafında düz bir şekilde devam eden kısmına gyrus rectus, dış taraftaki bölüme ise gyri orbitales adı verilmektedir. Sulcus olfactorius'ta rhinencephalon'da bulunan tractus olfactorius bulunmaktadır (12).

2.1.1.1.2. Lobus Parietalis

Sulcus lateralis'in üst kısmında, sulcus parietooccipitalis'in ön kısmında ve sulcus centralis'in arka tarafında bulunan kısım lobus parietalis olarak adlandırılır. Beynin hem medial hem de lateral yüzünde bölümleri bulunmaktadır (13). Lateral yüzü iki sulcus ile üç bölüme ayrılmaktadır. Sulcus centralis'in arka tarafında bulunan ve ona paralel bir şekilde uzanan oluk sulcus postcentralis olarak adlandırılmaktadır. Bu iki oluk arasında gyrus postcentralis bulunmaktadır ve burda vücudun karşı yarımından gelen duyular toplanmaktadır (Brodmann 3-1-2. alanlar). Sulcus postcentralis'in ortasından arka kısma doğru uzanan sulcus intraparietalis vasıtasıyla parietal lob, lobulus parietalis inferior ve superior olarak adlandırılan iki lobcuğa ayrılmaktadır. Lobulus parietalis inferior'da bulunan gyrus supramarginalis sulcus lateralis'in, gyrus angularis ise sulcus temporalis superior'un arka kısmını çevreleyen bölümlerdir. Lobulus parietalis inferior'un alt-ön bölümü sulcus centralis'in alt kısmından geçer ve ön tarafta gyrus frontalis inferior'un pars opercularis'i ve gyrus precentralis ile birleşerek operculum frontoparietale'yi oluşturmaktadır (14)

Lobus parietalis'in medial yüzünde sulcus cinguli'nin kıvrılan kısmından aşağı ve arkaya doğru uzanan sulcus subparietalis bulunmaktadır. Sulcus cinguli'nin arka bölümü ile sulcus parietooccipitalis'in arasında bulunan bölüme precuneus adı verilmektedir (12).

2.1.1.1.3. Lobus Occipitalis

Hemisferlerin arka kısmında temporal lobun üst kısmında ve parietal lobun alt bölümünde lobus occipitalis yer almaktadır. Görsel duyuları alan ve bu duyuları değerlendiren piramit şeklindeki en küçük lob olarak bilinmektedir (12). Facies medialis, lateralis ve inferior olarak üç yüzü bulunmaktadır. Parietal lob ile arasında sulcus parietooccipitalis bulunmaktadır. Bu lob lateral üst yüzden küçük, medial yüzden ise daha geniş olarak gözükmemektedir. Arka taraftaki uç kısmına polus occipitalis adı verilmektedir. Hemisferlerin medial yüzünde bulunan sulcus calcarinus occipital lobu iki bölüme ayırmaktadır. Üstte kalan bölümüne cuneus, alttaki ve dil şeklinde uzanan bölüme ise gyrus lingualis adı verilmektedir (15). Lateral yüzün ön sınırını, üst kısımda sulcus parietooccipitalis'i alt

kısımda bulunan inc. preoccipitalis'e birleştiren hayali bir hat oluşturmaktadır. Lateral yüzde sulcus occipitalis transversus'un üst tarafında bulunan gri cevhere gyrus occipitalis superior adı verilirken, alt tarafında bulunana ise gyrus occipitalis inferior adı verilmektedir. Lobus occipital lob ile lobus temporalis beraber gyrus occipitotemporalis'leri oluşturmaktadır (12).

2.1.1.1.4. Lobus Temporalis

Sulcus lateralis ile lobus frontalis'ten, üst-arka tarafında sulcus lateralis'in arka uç kısmında bulunan polus occipitalis'e birleştiren hattın ön yarısı ile lobus parietalis'ten, arka tarafta sulcus parietooccipitalis ile inc. preoccipitalis'e birleştiren hattın alt yarısı ile lobus occipitalis'ten ayrılır (13). Ön taraftaki çıkıntılı kısmına polus temporalis denir. Lateral yüzünde lobus temporalis'in uzun eksenini boyunca ön kısımdan arka kısma doğru uzanan sulcus temporalis inferior ve superior görülür. Bu oluklar vasıtasıyla lobus temporalis'te aşağıdan yukarıya doğru sırayla gyrus temporalis inferior, medius ve superior olmak üzere üç gyrus bulunur. Gyrus temporalis superior'un lobus insularis'in üzerini örten kısmına operculum temporale denir. Bu yüzde gyrus temporalis superior'dan corpus geniculatum mediale'ye doğru uzanmakta olan işitme merkezinin (Brodmann 41. ve 42. alanlar) bulunduğu gyri temporales transversus (Heschl gyrusları) bulunur (12).

Lobus temporalis'in inferior yüzü lobus occipitalis'in inferior yüzü ile devamlılık gösterir fakat aralarında belirgin bir sınır bulunmamakla birlikte alt-dış kenardaki inc. preoccipitalis aralarındaki sınır belirlemektedir. Bu yüzün lateral kısmında gyrus temporalis inferior ile gyrus occipitotemporalis lateralis kaynaşmış vaziyette olup medialde gyrus lingualis ile gyrus hippocampi, orta kısmında ise gyrus occipitotemporalis medialis bulunur. Gyrus hippocampi arka kısmında gyrus lingualis olarak devam eder. Lobus temporalis'in alt kısmında olan ve içten sulcus occipitotemporalis'in sınırladığı gyrus occipitotemporalis lateralis bulunur. Dışta gyrus temporalis inferior ile kaynaşmış vaziyette görünür. Gyrus hippocampi'nin çengel gibi kıvrılan ön ucuna uncus adı verilir. Splenium corporis callosi'den uncus gyri hippocampi'nin iç kısmına kadar sulcus hippocampi uzanır ve bu derin oluk hippocampus olarak adlandırılan bir kabarıntı meydana getirir (15).

2.1.1.1.5. Lobus Insularis

Lobus insularis sulcus lateralis'in iç kısmında temporal, frontal ve parietal lob ile örtülmüş olarak bulunur (13). Bu ana lobların insula'yı örten bölümlerine operculum parietale, operculum temporale ve operculum frontale adı verilmektedir. Üçgen şeklinde görünmekte

olan insula'nın etrafı sulcus circularis insula ile sınırlanmaktadır. Orta kısmındaki derin oluğa sulcus centralis insula ismi verilmektedir. Bu oluğun ön kısmında bulunan çıkıntılı kısma gyrus brevis insula ismi verilirken arka kısımda bulunan çıkıntılara gyrus longus insula ismi verilir (12).

2.1.1.1.6. Lobus Limbicus

Lobus temporalis, lobus frontalis, lobus occipitalis ve lobus parietalis'in hemisferlerin iç yüzünde birbirleriyle devam eden aynı zamanda hypothalamus'u çevrelemekte olan kortikal alanların oluşturduğu loba lobus limbicus ismi verilmektedir. Emosyonel duyuyla alakalı olup büyük bölümünü koku yolları ile hippocampus oluşturmaktadır. Hemisferin iç kısmında bulunmakta olan bu lob gyrus parahippocampalis, gyrus fasciolaris, gyrus dentatus ve gyrus cinguli'den oluşur (12).

Lobus limbicus'un area septales (nuclei septales), epithalamus, hypothalamus, corpus amygdaloideum ve thalamus çekirdekleriyle arasında bağlantı vardır. Limbik sistemin merkezi olarak bilinen hypothalamus, visseral beyin olarak da bilinir (15).

Hippocampus'u area septales ve corpus mamillare'ye fornix bağlar. Hippocampus'teki hücrelerin aksonları ve gyrus dentatus, hippocampus'u saran alveus'u oluşturur. Alveus'un medialde gyrus dentatus'a doğru yaptığı çıkıntıya fimbria adı verilir. Alveus ile birlikte fimbria, arka tarafta crus fornicis'i oluşturur. Her iki taraftaki crus fornicis'ler arasında commissura hippocampi (commissura fornicis) adı verilen transvers uzanan lifler bulunur. Thalamus'u arkadan dolanan crus fornicis'ler yukarıya çıkarken corpus fornicis'i oluşturur ve for. interventriculare yakınında birbirinden uzaklaşarak columna fornicis adını alır. Columna fornicis, for. interventriculare'nin ön tarafından geçtikten sonra arka ve aşağıya doğru yönelip commissura anterior'un önünden geçerek hypothalamus'un içerisine girerek corpus mamillare'de sonlanır. Fornix'in bazı lifleri thalamus'un önünde ve area septales'te sonlanır. Fornix'ten gelen uyarılar dolaylı yoldan mesencephalon'a iletilir. Area septales'den çıkan bazı lifler de fornix içerisinde hippocampus'a bağlanır. Fornix'in bazı lifleri commissura anterior'un arkasından bazıları da önünden geçer (12). Hippocampus'tan başlayarak corpus mamillare, fornix, thalamus'un anterior çekirdekleri, cingulum, gyrus cinguli ve tekrar hippocampus'a ulaşan liflerin oluşturduğu yapıya Papez halkası adı verilir (13).

2.1.1.2. Diencephalon

Beyin yarım küreleri ile mesencephalon arasında bulunmakta olan diencephalon, ventriculus tertius (3. ventrikül)'ün büyük kısmını yan taraflardan sınırlar. Arka-alt kısımda aqueductus mesencephali ile ventriculus tertius'un birleştiği yerden başlayarak ön-üstte foramen interventriculare'ye kadar uzanır. Diencephalon'un sadece facies inferior'u görünmektedir ve burada arkadan öne doğru corpus mamillare, tuber cinereum, infundibulum, tr. opticus ve chiasma opticum bulunmaktadır. Chiasma opticum'u for. interventriculare'ye birleştiren bir çizgiyle telencephalon'dan, commissura posterior'dan corpus mamillare'ye çekilen hayali bir çizgiyle mesencephalon'dan ayrılır. Diencephalon'un dış yüzünü capsula interna çevrelemektedir. İç kısmının üst bölümünü thalamus, alt kısmını ise hypothalamus oluşturmaktadır (12-15).

Diencephalon; epithalamus, thalamus, metathalamus, subthalamus ve hypothalamus olarak beş alt kısımda incelenmektedir. Epithalamus, thalamus'un üst-arka bölümünde bulunmaktadır. Trigonum habenula, commissura posterior ve corpus pineale bu bölümdedir. Commissura posterior çapraz yapmış sinir liflerinden meydana gelmektedir. Nuc. habenula, trigonum habenula'da bulunur. Corpus pineale olarak adlandırılan endokrin bezin salgıları hem beyin omurilik sıvısı (BOS) hem de kan yoluyla organları etkilemektedir. Thalamus'un arka kısmında metathalamus bulunmaktadır. Corpus geniculatum laterale ve mediale burada konumlanmıştır. Bu oluşumlar görme ve işitme ile alakalı nöronları içerir (12,15)

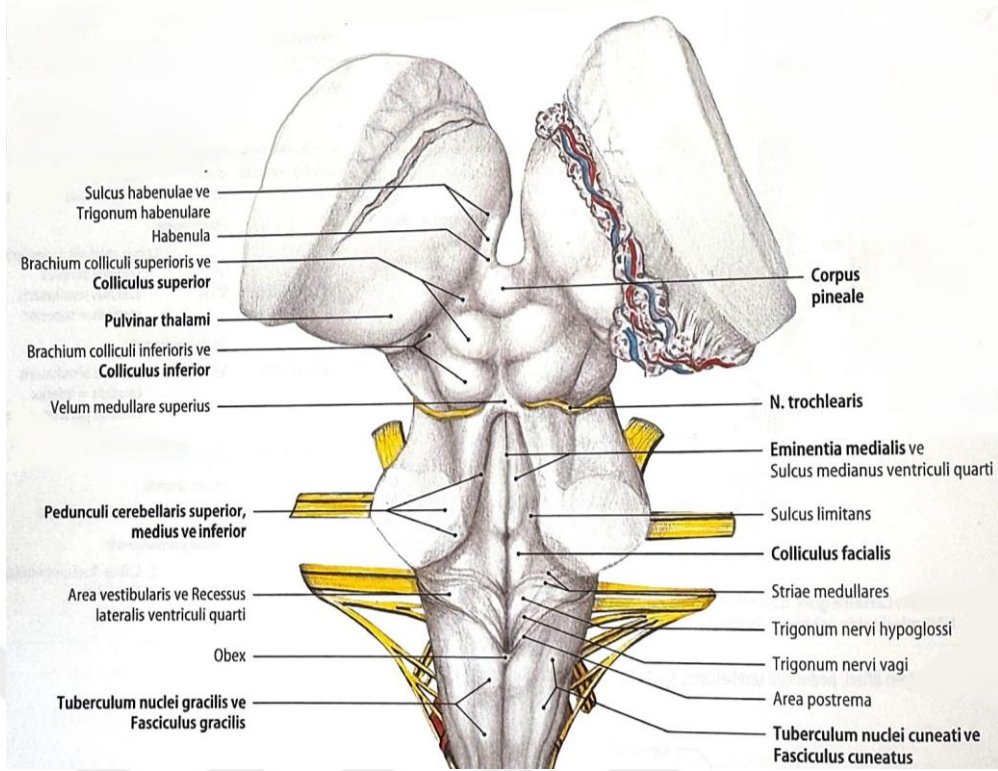
Diencephalon'un en büyük bölümü olan thalamus aynı zamanda bir gri cevher kitlesidir. Koku duyusu hariç bütün duysal impulsların cortex'e gitmeden önce geçtiği merkez olan thalamus önemli bir durak görevi görür. Hypothalamus ve lobus frontalis ile thalamus arasında çok fazla bağlantıya sahip olması thalamus'un emosyonel, somatik ve visseral fonksiyonlar arasında da bir bağlantı oluşturduğunu göstermektedir. Diencephalon'un en küçük parçası ise hypothalamus olmasına rağmen çok önemli ve büyük bir göreve sahiptir. Hypothalamus chiasma opticum'dan, corpus mamillare'nin arkasına uzanarak thalamus'un ön kısmında konumlanır. Hypothalamus limbik sistemden, iç organlardan, cortex'ten ve koku mukozasından birçok lif alarak endokrin sistem ile otonom sistem arasında ilişkiyi sağlamaktadır. Tegmentum mesencephali ile thalamus arasında subthalamus bulunur. Substantia nigra'nın kranial bölümleri ile nuc. ruber subthalamus içerisine doğru uzanmaktadır. Ekstrapiramidal sisteme ait olan subthalamus motor yolların ara durağı görevini üstlenmektedir (17,18).

2.1.2. Mesencephalon

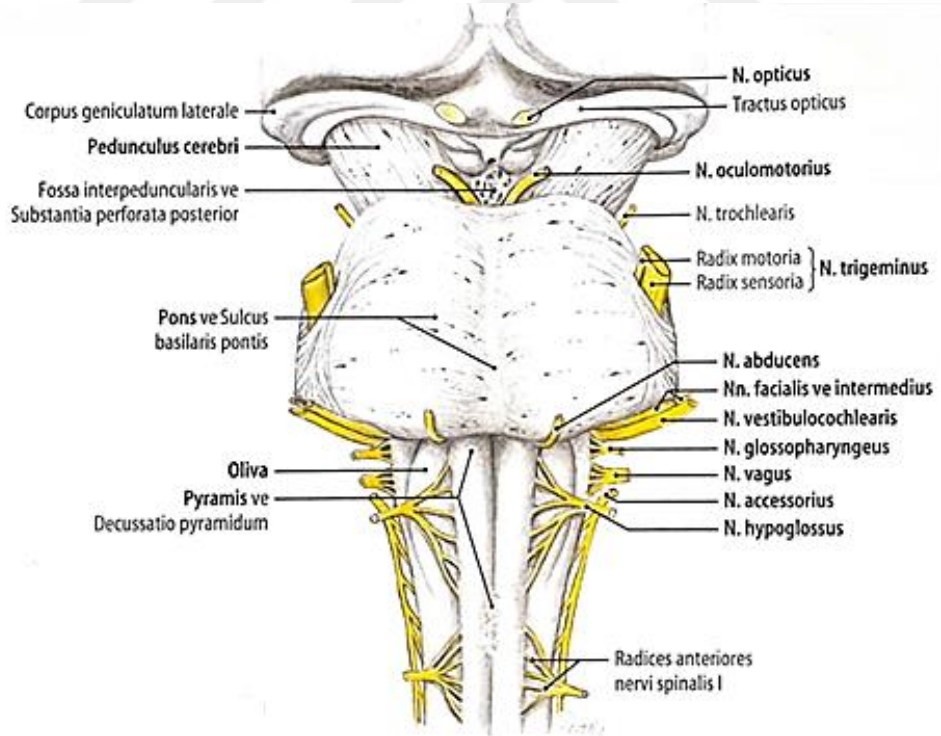
Temel hayati önem taşıyan merkezlerin yer almakta olduğu omurilik ile beyni birbirine bağlayan kısma *truncus encephali* (beyin sapı) adı verilir (Şekil 2.3, Şekil 2.4). Beyin sapı *medulla spinalis*'ten çıkan duyu ve üst merkezlerden inen motor uyarılar ile alakalı bilgileri düzenlemekle görevlidir. Beyin sapı üç kısımdan oluşur; Mesencephalon, Pons ve Medulla oblongata (*Bulbus*) (13).

Mesencephalon; beyin sapının en kısa bölümü olup yaklaşık 2 cm'lik bir kısmı oluşturmaktadır (14). Üst tarafında diencephalon, alt tarafında pons, arka tarafında ise cerebellum yer almaktadır. Pons'la arasındaki sınırı önde *sulcus pontocerebellaris* arkada ise *n. trochlearis* oluşturmaktadır. Diencephalon ile mesencephalon arasında bulunan sınırı *corpus mamillare* ile *commissura posterior*'u birleştiren bir çizgi oluşturmaktadır. Mesencephalon'un arka yüzünde *lamina tecti* olarak adlandırılan 4 adet yuvarlak çıkıntı bulunmaktadır. Bu çıkıntılar *colliculus superior* (görme refleks merkezi) ve *colliculus inferior* (işitme refleks merkezi) olarak adlandırılmaktadır. Bu çıkıntılar arasında vertikal seyirli bulunmakta olan oluğun yukarı ucunda *corpus pineale*, alt ucunda ise *velum medullare superius* bulunmaktadır. *N. trochlearis* bu çıkıntıların alt tarafından çıkmaktadır (Şekil 2.3) (15). Mesencephalon'un lateral yüzünde *brachium colliculi inferioris* ve *brachium colliculi superioris* bulunmaktadır. Mesencephalon'un anterior yüzünde *crus cerebri*'ler bulunmaktadır. Bu yapılar diencephalon'a doğru giderek birbirlerinden uzaklaşırlar ve aralarında *fossa interpeduncularis* olarak adlandırılan bir çukurluk oluşmaktadır (19).

Mesencephalon, arkadan öne doğru *tectum*, *tegmentum* ve *crus cerebri*'den oluşmaktadır. Mesencephalon'un orta bölümünden *aqueductus mesencephali* geçmektedir. Bu yapı *ventriculus quartus*'u *ventriculus tertius*'a bağlamaktadır. *Aqueductus mesencephali*, mesencephalon'u *pedunculus cerebri* ve *tectum mesencephalicum* olarak iki parçaya ayırmaktadır. Bu iki bölüm arasında *substantia nigra* bulunmaktadır (14, 19).



Şekil 2.3: Truncus encephali arkadan görünüşü (20).



Şekil 2.4: Truncus encephali önden görünüşü (20).

2.1.3. Rhombencephalon

Rhombencephalon; Pons, Medulla Oblongata (Bulbus) ve Cerebellum olmak üzere 3 bölümden oluşur.

2.1.1.1. Pons

Beyin sapının orta bölümü olan ve köprü anlamına gelen kısma pons adı verilmektedir (14). Pons, ön tarafta sulcus bulbopontinus ile bulbus'tan, sulcus pontocruralis ile de mesencephalon'dan ayrılmaktadır. Arka tarafında cerebellum yer almakta olup aralarında dördüncü ventriküle ait olan fossa rhomboidea'nın superior parçası bulunur. Pedunculus cerebellaris medius sayesinde cerebellum ile bağlantısı sağlanmaktadır. Pons'un anterior yüzü kabarık bir yapıda olup orta bölümünde sulcus basillaris görülür (13). Pons'un anterior yüzünde fibrae pontis transversae olarak adlandırılan enine seyreden lifler sayesinde çizgili bir yapıda görülmektedir. Bu lifler yan kısımlarda birleşerek geriye doğru dönerek cerebellum'a uzanıp burada pedunculus cerebellaris medius'u oluştururlar (Şekil 2.4). Pons iki bölümden oluşmaktadır. Anterior bölümüne pars basillaris pontis, posterior bölümüne ise tegmentum pontis adı verilmektedir. Bu iki bölüm birbirlerinden corpus trapezoideum ile ayrılmaktadır. Pars basillaris kısmında corticospinal yollar ve aralarında cortex'ten cerebellum'dan giden lifler için ara nöron görevi yapan nuclei pontis'ler bulunur. Tegmentum pontis, medulla oblongata'nın yukarıya doğru devamı şeklinde olan bir yapı olarak bilinmektedir. Burada formatio reticularis'e ait çekirdekler, kranial sinir çekirdekleri, uyku, solunum ve tat ile alakalı bölümler yer almaktadır. Bulbus ve cerebellum gibi pons da fossa cranii posterior'da yer alır (14, 15).

Pons'un ön yüzünün a. basillaris, os occipitale'nin pars basillaris'i ve os sfenoidale'nin dorsum sella bölümü ile komşuluğu bulunur. Pons'ta aynı zamanda n. facialis, n. abducens, n. trigeminus ve n. vestibulocochlearis'in çekirdekleri ile tr. corticopontinus, tr. corticonuclearis, tr. corticospinalis, lemniscus spinalis, lemniscus medialis, lemniscus lateralis ve fasciculus longitudinalis medialis bulunur. Burada bulunan yapılar nedeniyle pons'ta oluşan herhangi bir kanama, tümör gibi durumlarda bu önemli yapıların harap olması nedeniyle birçok mühim fonksiyon bozuklukları görülür (15).

Pons'un arka yüzünde cerebellum bulunur. Fossa rhomboidea'nın üst kısmını pons'un arka yüzü oluşturur. 4. ventrikül'ün tabanı olan bu yüzü yandan pedunculus cerebellaris superior sınırlar. Orta kısmında sulcus medianus bulunur. Sulcus medianus'un yanlarında bulunan

kabarıntıya eminentia medialis adı verilir. Eminentia medialis'i yanda sulcus limitans sınırlandırır ve ortasında bulunan kabarıntıya da colliculus facialis adı verilir. Sulcus limitans'ın üst tarafında locus caeruleus bulunur. Sulcus limitans'ın dış kısmında vestibular çekirdek bulunduran alana area vestibularis denir (Şekil 2.3) (12).

2.1.3.2. Medulla Oblongata (Bulbus)

Medulla oblongata (bulbus), temel yaşamsal işlevlerden olan kan basıncı refleksi, solunum ritmi, yutma, kalp kızı refleksi, öksürük ve kusma merkezlerinin kontrol edildiği bir bölgedir (14).

Bulbus taban kısmı yukarıda bulunan tepesi kesilmiş bir koniye benzetilmektedir. Pons'un altında, medulla spinalis'in üst kısmında, cerebellum'un ön tarafında konumlanmaktadır. Medulla spinalis ile aralarındaki sınırı for. magnum hizasından geçen horizontal bir düzlem aynı zamanda 1. cervical spinal sinirin çıkış yeri ve decussatio pyramidum yapmaktadır. Medulla spinalis'teki canalis centralis bulbus'un alt yarımında aynı şekilde devam etmekte fakat üst yarımında genişleme yaparak 4. ventrikülün alt yarımını oluşturmaktadır (12).

Pons ile arasında bulunan sınırı ön kısımda sulcus bulbopontinus, arka kısmında ventriculus quartus'un (4. ventrikül) recessus lateralis'lerini birleştiren çizgi oluşturmaktadır (15). Sulcus bulbopontinus'tan lateraleden mediale doğru n. vestibulocochlearis n. facialis, n. abducens çıkmaktadır (12).

Ön yüzünün orta bölümünde fissura mediana anterior bulunurken bu yapının iki tarafında pyramis olarak adlandırılan içerisinde piramidal yolların geçtiği kabarıntılar bulunmaktadır. Pyramis'ler aşağı doğru incelmekte olup bulbus'un alt yarımında her iki tarafın pyramis'i ile birleşerek decussatio pyramidum'u oluşturmaktadır. Decussatio pyramidum'da tr. corticospinalis'in liflerinin yaklaşık olarak %90'ı çapraz yaparak karşı tarafa geçmektedir. Fibrilla arcuata externa anterior adı verilen bir kısım lifler decussatio pyramidum'un alt kısmında fissura mediana anterior'dan çıkarak bulbus'un ön kısmında laterale doğru seyretmektedir. Pyramis'lerin dış tarafında medulla spinalis'te bulunan oluğun devamı şeklinde olan sulcus anterolateralis görünmektedir. Sulcus anterolateralis'lerin yan tarafında nuc. olivaris inferior'un oluşturmakta olduğu kabarıntıya oliva adı verilmektedir. Oliva'nın dış tarafında sulcus retroolivaris bulunmaktadır. Sulcus retroolivaris'in dış tarafında ise tuberculum trigeminale görünmekte olup bunun arka kısmında sulcus posterolateralis yer

almaktadır. Fissura mediana anterior pons'a kadar uzanmaktadır ve burada bulunan yapıya for. caecum adı verilmektedir (Şekil 2.4) (12-15).

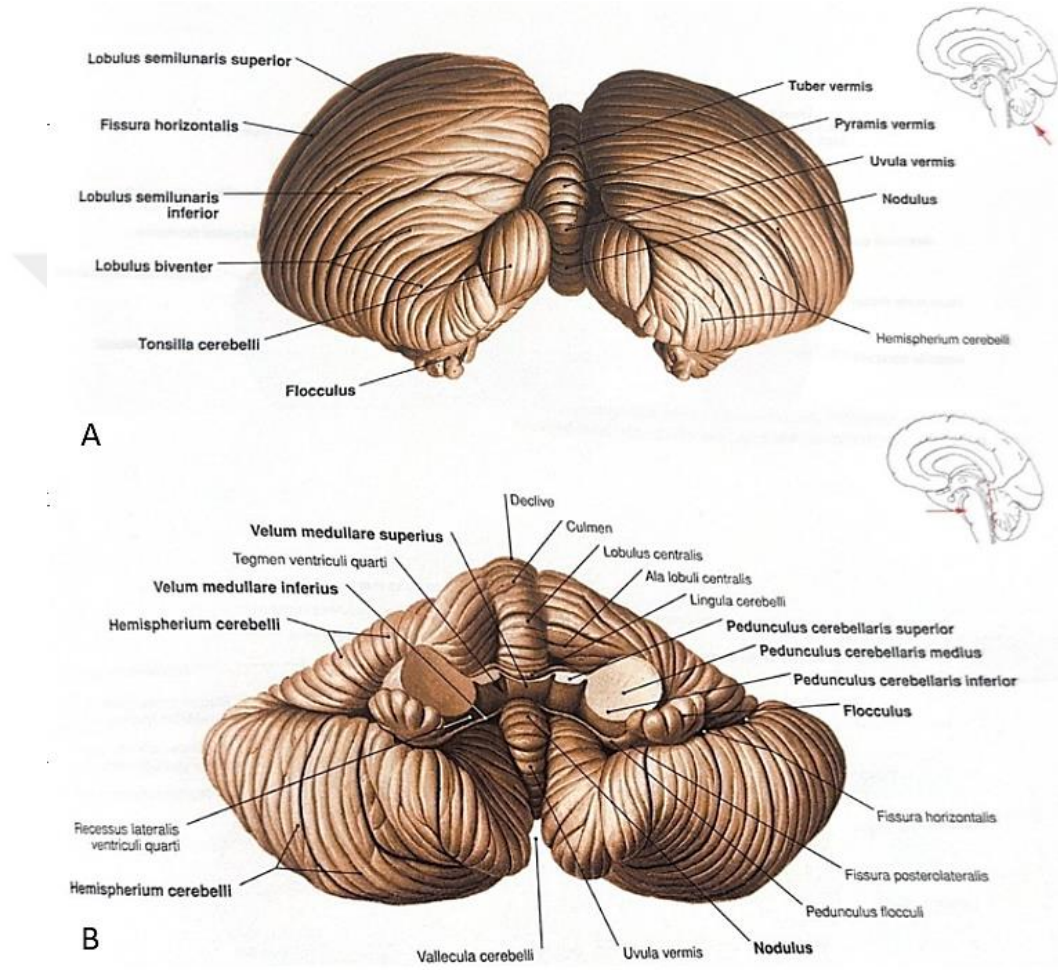
Bulbus'un arka bölümünde ventriculus quartus yer alır. Bu yapının taban bölümünü oluşturan eşkenar dörtgene benzeyen yapıya fossa rhomboidea adı verilmektedir. Bu yapı horizontal bir çizgi ile iki eş üçgene ayrılacak olursa arka alt bölümü bulbus'ta, arka üst bölümü pons'ta kalmaktadır. Bulbus'un arka-ortasında medulla spinalis'te aynı isimli devam eden sulcus medianus posterior bulunur. Posterior yüzün dış kısmında yine medulla spinalis'te aynı isimle devam eden sulcus posterolateralis yer alır. Sulcus posterolateralis ile sulcus medianus posterior arasında funiculus posterior'u ikiye ayıran sulcus intermedius posterior bulunur. Medialde fasciculus gracilis, lateralde ise fasciculus cuneatus olarak ikiye ayrılır. Bunlar üst kısımda tuberculum cuneatum ve tuberculum gracile adı verilen ve içerisinde nuc. cuneatus ve nuc. gracilis bulunduran kabarıntılarla sonlanır. N. vagus, n. accessorius ve n. glossopharyngeus'un kranial kısmının çıktığı yerin arkasında kalan kabarıntıya tuberculum trigeminale (tuberculum cinereum) adı verilir ve derininde nuc. spinalis nervi trigemini bulunur. Kranial sinirler içerisinde 6 tanesi bulbus'tan veya pons ile arasındaki sulcus bulbopontinus'tan beyne girer veya beyni terk eder (12,15). Medulla oblongata'nın içinde; truncus encephali yapıları olan extrapiramidal sistem, afferent-efferent yollar, formatio reticularis'e ait çekirdekler ve cranial sinir nucleus'ları bulunur (Şekil 2.4) (14).

2.1.3.3. Cerebellum (Beyincik)

Cerebellum, fossa cranii posterior'da beyin sapının arka tarafında bulunan ve hareketlerin koordineli bir şekilde yapılmasını sağlayan bir organdır. Cerebellum ventriculus quartus vasıtasıyla pons ve bulbus, tentorium cerebelli vasıtasıyla beynin temporal ve occipital lobları ile komşudur (13,14).

Cerebellum, hemisferium cerebelli ile iki hemisferi birleştiren vermis cerebelli'den oluşur. Her bir hemisfer; lobus flocculonodularis, lobus posterior, lobus anterior olarak üç lobdan oluşmaktadır. Hemisferlerin aralarında incisura cerebelli anterior ve posterior bulunur. Incisura cerebelli posterior içine falx cerebri denilen dura mater oluşumu girmektedir. Hemisferlerin dış yüzünde folia cerebelli denilen kıvrımlar bulunur. Bu kıvrımların aralarında fissurae cerebelli yer alır (15). Lobus posterior ve lobus anterior arasında fissura prima, lobus flocculonodularis ile lobus posterior arasında da fissura posterolateralis bulunur. Lobulus semilunaris inferior ve lobulus semilunaris superior'un arasında yer

almakta olan fissura horizontalis cerebellum'un alt ve üst yüzlerini birbirinden ayırmaktadır. Cerebellum'un dışında gri cevher, içinde ise beyaz cevher bulunmaktadır. Gri cevher farklı nöron grupları içerirken beyaz cevher ise cerebellum'un afferent ve efferent liflerinin geçtiği aksonlar ile nuclei cerebelli adı verilen çekirdekleri içerir. Cerebellum'un orta hattından yapılan kesitlerde beyaz cevher bir ağaca benzetilir ve arbor vitae cerebelli olarak adlandırılır (Şekil 2.5) (14).



Şekil 2.5: Cerebellum. A. Cerebellum'un arka-alttan görünümü B. Cerebellum'un önden görünümü (16).

2.2.Formatio Reticularis

Beyin sapı ve beyin birden fazla alanında bulunmakta olan retiküler çekirdeklerin oluşturduğu yapıya formatio reticularis adı verilmektedir. Bunların büyük bir kısmı beyin sapında konumlanmaktadır. Filogenetik açıdan oluşmuş olan en eski kıvrım formatio reticularis'tir. Medulla spinalis'te bulunan nöronlar arasındaki bağlantının uzantısı olarak kabul edilir. Vücudun çok sayıda bölgesinden ve beyin birçok merkezlerinden uyarıları

olarak gerekli yerlere iletmekle görevlidirler. İnsan vücudunun ‘alarm sistemi’ olarak çalışmakla beraber beyni sürekli olarak uyararak uyanık tutmaktadırlar. *Formatio reticularis* çekirdeklerinden başlayan aksonlar, beyin sapının üst ve alt kısımlarında bulunan MSS kısımlarında ve kranial sinir çekirdeklerinde sonlanır (14). *Formatio reticularis*’e ait çekirdekler beyin sapındaki konumlarına göre lateral, medial ve median hücre kolonları oluşturmaktadır (12).

Formatio reticularis’in ana görevleri; dolaşım ve solunum fonksiyonları gibi otonomik olayları kontrol etmek, *medulla spinalis*’teki *cornu posterius*’a gelen uyarıları etkileyerek ağrının algılanmasını düzenlemek, *tr.bulboreticulospinalis* ve *tr.pontoreticulospinalis* vasıtasıyla refleksleri ve kas tonusunu düzenlemek, beyni uyanık tutarak dikkat ve davranış bakımından aktif olmayı sağlamaktır (19).

2.3. Multiple Skleroz

Multiple skleroz (MS) ilk defa Jean Martin Charcot (Fransız nörolog) tarafından 1868 yılında literatüre geçmiş olup genç yetişkinlerde sıklıkla (20-40 yaşlarında) görülen MSS’nin inflamatuvar ve kronik bir hastalığıdır. Dünya etrafında yaklaşık 2,3 milyon bireyi etkilediği tahmin edilmekte olan MS hastalığının görülme prevalansı yaşanan coğrafyaya bağlı olarak farklılık göstermekte olup günümüzde sık görülen bir hastalık olmaktadır (1).

MS görülme yoğunluğu yaşanan coğrafya, etnik topluluklar ve ırklar bakımından farklılık göstermektedir. Kuzey ülkelerde görülme sıklığı artmaktadır. Beyazlarda siyah ırka göre neredeyse iki kat fazla görülmektedir (21,22). Ülkemizde MS’in görülme yoğunluğunu araştıran çalışmalarda MS hastalığının görülme oranı 51-100 / 100.000 olarak tespit edilmiştir (23-26).

Multifaktöriyel bozulmalar sebebiyle MS etyolojisi ayrıntılı olarak aydınlatılamamaktadır. MS oluşumunda çevresel ve genetik faktörlerin etkisinin olduğu bilinmektedir (27). MS’in bazı etnik topluluklarda ve aile üyelerinde görülme yoğunluğu normal toplumlara göre daha fazladır. Birinci derece akrabalarında MS hastalığı bulunan bireylerin MS hastalığına yakalanma yüzdesinin daha fazla bulunması (10-50 kat) genetik bir hastalık olduğunu kanıtlamaktadır (1,28). MS hastalığının farklı coğrafyalarda görülme oranının farklılık göstermesi çevresel faktörlerin hastalık üzerinde etkisinin olduğunu düşündürmektedir (29). Sigara kullanımı ve D vitamini seviyesi MS’in etyolojisinde etkin çevresel faktörlerdendir.

Sigara kullanan kişilerde MS hastalığına yakalanma oranı içmeyen kişilere göre %50 oranında daha fazla olduğu tespit edilmiştir (1).

2.3.1 Klinik Bulgular, MS Tipleri ve Evreleri

MS omurilik veya beyinde oluşan lezyonlardan kaynaklanan klinik semptomlarla ilişkili olan bir hastalıktır. MS’de MSS’de bulunan ve plak oluşumuna sebep olan lezyonların büyüklüğüne ve etkilenen bölgesine göre klinik bulgu ve belirtiler değişiklik göstermektedir (29-32). Bulguların ve belirtilerin bazıları MS hastalarında sıklıkla ortaya çıkarken bazı hastalarda daha seyrek görülmektedir (2).

MS hastalarında baş ağrısı, görme kaybı, mesane ve bağırsak disfonksiyonu, yorgunluk, kognitif ve emosyonel problemler, ağrı, konuşma ve yutma problemleri sık görülmekle beraber işitme kaybı ve epileptik nöbet daha seyrek görülmektedir. Bu gibi problemler MS’li bireylerin günlük yaşamını olumsuz etkilemektedir (2-4).

MS hastalarında bilişsel semptomlarda bozukluk gözlemlenmektedir. Bu durum hem de kortikal akson kaybının hastalığın erken dönemlerinden itibaren görülmesi hem de limbik sistemin etkilenimi ile ilişkilendirilmektedir. Bilişsel hasarda kısa ve uzun süreli hafızada bozulmalar çok sık gözlenmektedir (30). MS hastalarında zihinsel faaliyetlerin yavaşlaması, bozulmuş algı gibi belirtiler sık görülmektedir. MS hastalarının çoğu duygularını kontrol etmekte zorlanmakta ve bu kişilerde duygu durum bozuklukları görülmektedir. Durum böyle olunca hastalığın yanı sıra psikiyatrik komorbiditeler de eşlik etmektedir (33).

Relapsing-Remitting Multipl Skleroz (RRMS)

Remisyon ve atak dönemleriyle seyreden MS vakalarını kapsar. Ataklardan dolayı meydana gelmiş olan sekellerin birikimi ile engel durumu artabilir fakat ataklar haricinde engel durumunda devamlı bir ilerleme gözlemlenmez. Çok fazla rastlanan formdur (% 80-85). Ataklar hemen hemen 2 yılda birdir. Genç kadınlarda görülme sıklığı artmaktadır. Hastaların neredeyse yarısında hastalığın ilk 10 yılından sonra sekonder progresif tipe geçiş olur. Hastaların %15’i relapsing progresif tipe dönmektedir (34).

Sekonder Progresif Multipl Skleroz (SPMS)

İkincil ilerleme gözlemlenen MS, RRMS olan vakaların çoğunun geçiş gözlemlendiği bu tipte engel durumu ataklardan bağımsız olarak gelişme göstermektedir. RRMS’li vakaların %90’ ı 25 yıl, %50’ si 10 yıl içinde SPMS’ e döner. Progresif MS’ de supresör T hücrelerinde

azalma ve devam eden immün aktivasyon gözlemlenmektedir. Progresif tipe neden dönüştüğü tam olarak bilinmemekle birlikte T hücrelerinin kortikosteroidlere dirençli oluşu, T hücre fonksiyonunda azalma ve apoptoz sebebi ile gözlemlenebileceği düşünülmektedir (34).

Primer Progresif Multipl Skleroz (PPMS)

PPMS’de herhangi bir düzelme gözlemlenmeden sürekli ilerleyici bir gidişat mevcuttur. Bu tip MS hastalarının %10-15’inde görülür. Hastalığın seyir hızı değişkendir, bu tip yaşlı vakalarda daha sık gözlemlenmektedir. Özellikle medulla spinalis tutulumu görülür. Başlangıçtan itibaren progresyon vardır ama relaps yoktur. %10-15 oranında kısmi iyileşmeler olabilir. Serebral MR’da lezyon ağırlığı diğer tiplere kıyasla daha azdır (34).

Relapsing Progresif Multipl Skleroz (RPMS)

Progresif bir gidişata sahip olup tamamen düzelme görülmeyen relapsların da dahil olduğu tiptir. Görülme sıklığı %5’ den daha azdır (34).

2.3.2 Tanı ve Tedavi

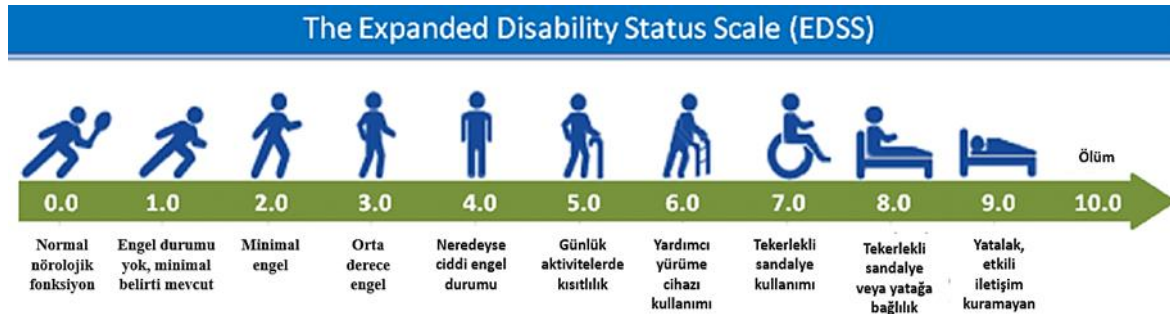
MS hastalığının tanısını belirlemekteki ana prensip MSS lezyonlarının varlığı, bu hastalığın alanda ve zamanda yaygınlığının belirlenmesi ve klinik durumu açıklayacak başka nörolojik hastalıkların dışlanmasıdır (35). Klinik olarak MS tanısı laboratuvar sonuçları ve görüntüleme yöntemleri vasıtasıyla konulmaktadır (36). Hastalığın erken döneminde yapılan klinik ve radyolojik bulguların netlik sağlanmayan vakalarda MS tanısı alması için takip gerekebilmektedir. MS tanısını kesin olarak koyabilecek bir test bulunmamaktadır. MS’de tanı kriterleri belirlemek ve belirlenen tanı kriterlerini ilerletebilmek için çok sayıda araştırma yapılmıştır. 1965 yılında ilk kez Schumacher panelinde tanı koymaktaki temel ilkeyi santral sinir sistemindeki hastalığın klinik durumda zamanda ve alanda yaygınlığının gösterilmesini esas alınarak MS hastalığı için net bir tanı kriteri belirlenmiştir. Bu kriter sonrasında geliştirilen başka tanı kriterlerinin yapı taşını oluşturmuştur. 1983 yılında tanı koymada laboratuvar bulgularının da yer verildiği Poser tanı kriterleri belirlenmiş ve Schumacher tanı kriterleri yerine Poser tanı kriterleri kullanılmaya başlanmıştır (37). 2001 yılında McDonald önderliğinde toplanan uluslararası panelde tanı koymak için MR’ın sağladığı fayda arttırılarak yeni tanı kriterleri belirlenmiş olup bu kriterler McDonald kriterleri ismini almıştır. 2005’de Polman önderliğinde uluslararası panel bir kez daha toplanmış olup 4 yıl boyunca toplanan verileri değerlendirerek McDonald kriterlerinde BOS

ile alakalı yanlış yorumlamaya sebep olan özellikler sadeleştirilmiştir (2). 2010 senesinde McDonald kriterlerinin duyarlılığı arttırılmıştır. Daha sonra uluslararası panel üyeleri 2010 kriterlerini güncelleyip McDonald kriterlerinin 2017 düzeltmesini yayınlamıştır (2,7).

MS hastalarında nörolojik durumu belirleyen ölçüm yöntemlerinden biri Kurtzke tarafından 1955'te geliştirilen Disability Status Scale (DSS)'dir (38). DSS, yine Kurtzke tarafından 1983'te önerilen ve genişletilmiş formu olan Expanded Disability Status Scale (EDSS)'ye kadar 20 yıl boyunca kullanılmıştır (Şekil 2.6) (39). EDSS'de nörolojik tutulumun tipi ve şiddeti aşağıdaki işlevsel sistemlerin tutulum derecesiyle ortaya konur:

- Piramidal (istemli hareketler),
- Serebellar (hareketin eşgüdümü ve denge),
- Beyin sapı (kraniyal sinir ve bağlantılarının tutulumu),
- Duysal (gövde ve ekstremitelerdeki duysal tutulum),
- Mesane-barsak (retansiyon ya da inkontinans),
- Görsel (daha kötü durumdaki gözdeki görme bozukluğu),
- Serebral (bellek, konsantrasyon, duygudurum),
- Diğer (örneğin yorgunluk).

EDSS, her ne kadar bilişsel bozulma ve üst ekstremité işlevlerini ölçmede yetersizlik gibi dezavantajlara sahip olsa da klinik çalışmalarda MS'in etkilerini gösterebilecek standart bir ölçektir (40).



Şekil 2.6: Genişletilmiş Engellilik Durum Ölçeği (EDSS) (41).

MS hastalığı gençlerde çok daha yaygın görülen bir rahatsızlık olması nedeniyle önemli ölçüde bireylerin yaşam kalitesini etkilemektedir. MS'te bireyin yaşam kalitesini bozarak

aktif olma durumunu etkileyen belirti ve atakların tedavi edilmesi, günlük yaşama uyumunun sağlanması, hastanın yaşamını devam ettirebilmesi açısından önemlidir (42). MS için küratif tedavi sağlayabilecek bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Günümüzde uygulanmakta olan tedavi yaklaşımları MS ataklarını önlemeye yönelik tedaviler ve ataklara bağlı olarak oluşmakta olan engellilik durumunu azaltmayı, semptomların hafifletilmesini, oluşabilecek komplikasyonların önüne geçilmesini ve hastalığın progresif faza geçişini geciktirmeyi amaçlamaktadır (43).

2.4. Voksel Tabanlı Morfometri (VBM)

VBM yöntemi yaygın bir şekilde kullanılmakta olan beyin morfometri yöntemidir. Farklı grupların beyin MR görüntülemeleri arasındaki yapısal farklılıkları açığa çıkaran bir yöntem olarak bilinmektedir. VBM yöntemi bir pikselin 3 boyutlu karşılığı (voxel) düzeyinde, belirli iki farklı grup arasındaki gri madde özkütlesinin karşılaştırılmasını hedefleyen bir nörogörüntüleme analiz yöntemidir (6). VBM yöntemi beynin anatomik durumundaki farklılıkları açığa çıkartarak sağlıklı-hasta kıyaslamasını istatistiksel analiz yöntemiyle yapmaya olanak sağlayan ve bu farklılıkları stereotaksik bir harita üstünde görselleştirir. Bu görüntülerdeki yoğunluk farklarını göz önünde bulundurarak görüntüleri farklı doku türlerine ayırmaktadır (44). Beyin, beyincik ve diğer bölgeler bir bütün halinde ve yarı otomatik yöntemlerle işlenir. Sağlıklı ve hasta grupların verileri aynı koordinatlara getirilerek farklılıkların kıyaslanması amaçlanmaktadır. VBM, beyin yapılarının hatalı hizalanması, doku türlerinin yanlış sınıflandırılması ve kortikal kalınlık gibi farklılıklara karşı duyarlıdır (6).

Geleneksel morfometri, beynin tamamı veya beynin belirli kısımlarının hacimlerini çevreleyerek ve tarayarak hesaplar. Belirli bölgedeki hacimleri ölçer. Bu metod vakit kaybı yaratır ve detaylı bir ölçüm sağlamaz. Hacimdeki minimal değişiklikler gözden kaçabilir. VBM tüm görüntüleri bir şablonda birleştirir ve büyük anatomik değişimleri yok eder. Her görüntüyü aynı koordinatlara yerleştirir. Deformasyon göz önünde bulundurulur. Beyin görüntüleri; her bir vokselin yanındakinin ve kendisinin ortalamasını vermesi amacıyla yumuşatılır. Sonucunda görüntü hacimleri voksel bazında kıyaslanır (45).

Yapısal beyin MR görüntüleri kullanmakta olan VBM, nörolojik vakalarda hastalık ilerlemesinin erken ve ayırıcı tanısı olması ve bu durumun değerlendirilebilmesi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemin yarı otomatik şekilde uygulanabilmesi sebebiyle

kullanıcıya göre değişmekte olan farklılıklar en az düzeye indirgenmektedir (6). Son 25 yılda birçok psikiyatrik ve nörolojik bozuklukların nöroanatomik yapıyla bağdaştırılmasına fayda sağlamıştır. Yapılan çalışmalarda daha çok grupların bölgesel hacmi ve MR görüntülerinde yoğunluk farklılıklarının analizini yapmak için VBM kullanılmaktadır (7, 11, 46-48).

Klasik VBM analizi, T1 ağırlıklı volumetrik MR görüntülerinde çalışarak 3 boyutlu bir şekilde tüm beyincik ve beyin anatomisindeki farklılıkları belirlemeye yardımcı olur. Normal olarak dağılmış topluluklarda parametrik istatistiklere (Independent t-testi) dayanır. İstatistik analizinden önce MR görüntülerinin smoothing, modülasyon, segmentasyon ve normalizasyon olarak 4 temel aşamada ön işleme gerekmektedir (46). Bu aşamalar şu şekildedir;

Smoothing, görüntülerin izotropik bir Gauss kernel değeri ile ayrıştırılması işlemidir. Hemodinamik cevap olarak beklenen etkiyi başarılı bir şekilde ölçebilmek için etkinin boyutu kadar izotropik bir Gauss çekirdeği ile yumuşatılarak görüntüyü bulanıklaştırır. Bu faz, istatistiksel modeldeki hataların olasılık dağılımını normal dağılıma yakınlıştırdığından istatistiksel gücü artırır (6). Modülasyonda ise normalizasyon sonrası oluşan hacim farklılıklarını düzelterek dokunun asıl hacmi korunur (49). Segmentasyonda görüntüdeki voksel yoğunluğuna göre görüntü beyin omurilik sıvısı, gri madde ve beyaz madde olarak sınıflandırır. Daha sonra her bir görüntü için hacim değeri hesaplanmaktadır (50). Her bir görüntüdeki koordinatlar aynı anatomik bölgeyi işaret eder. Bu yüzden MR görüntüleri bu aşamada hizalanır. Yani gyrus'lar, sulcus'lar ve diğer beyin yapıları ortak bir alana sıralanır ve buna işleme de normalizasyon denir (6).

VBM'in yapı taşı voxel-wise istatistiktir. Bölgelerin hangisinin önemli miktardaki farklılığını belirlemek için Genel Doğrusal Model kullanılmaktadır. Bu aşamada VBM Paired t-testi ya da Independent t-testi yapar. Son aşamasında bulunan farklılıkların doğru yorumlanması için Z skor haritaları oluşturur. Z skor haritalarında renk skalası bulunmaktadır ve bu kişilerin anatomik olarak belirli bir standarda koyulmuş MR görüntülerini gösterir (51). Sonuçlardan istatistiksel açıdan anlamlı olan sahaları koordinatlarıyla beraber horizontal, sagittal ve koronal planda gösterir (6).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza başlamadan önce etik kurul izni Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2024-18/152 karar numarası ile alındı (Bkz. EK-1). Çalışmanın Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde yürütülebilmesi için gereken kurum izni ise etik kurul onayı ile eş zamanlı olarak Kırşehir İl Sağlık Müdürlüğüne onaylanmıştır (Bkz. EK-2).

3.1. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmamızın evrenini, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda MS tanısı almış hastalar ve sağlıklı bireyler oluşturmaktadır. Örneklem ise evrenin özelliğini taşıyan 60 hasta ve 60 sağlıklı birey olmak üzere 120 kişiden oluşmaktadır. Çalışmanın örneklem büyüklüğü G*Power 3.1.9.6 (Frans Faul, Universitat Kiel, Germany) programı ile hesaplanmıştır. Power analizinde Effect size $d=0,5$, $\alpha=0,05$, Power ($1-\beta$ err prob)=0,85, Allocation Ratio $N2/N1=1$ alınarak, çalışılması gereken minimum birey sayısı 118 olarak hesaplanmıştır.

Dahil Olma Kriterleri

- 18 yaşından büyük kadın ve erkek bireyler,
- 60 yaşından küçük kadın ve erkek bireyler,
- 2017 McDonald kriterlerine göre MS tanısı almış hastalar.

Dışlama Kriterleri

- MS dışında herhangi bir nörolojik veya sistemik hastalığı bulunmak,
- 18 yaşından küçük 60 yaşından büyük kadın ve erkek bireyler,
- Rutin MR taramasının uygun şekilde yapılmamış olması,
- Görüntülerde artefakt olması,

- Kanser olmak,
- Hamile olmak.

3.2. Araştırmanın Türü ve Yöntemi

Araştırma 18-60 yaş aralığındaki Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda MS tanısı alan 60 hastanın (44 kadın, 16 erkek) ve aynı yaş aralığındaki 60 sağlıklı bireyin (44 kadın, 16 erkek), hastanenin PACS (Picture Archiving and Communication System=Görüntü Arşivleme ve İletişim Sistemi) arşivinde son 10 yıl içerisinde çekilmiş olan MR görüntüleri kullanılarak retrospektif olarak gerçekleştirildi. Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı'ndan alınan bu MR görüntüleri üzerinden VBM analizi yapıldı.

3.3.VBM Analizi

3.3.1. MR Görüntülerinin Elde Edilmesi

Çekimler 1.5T MRI cihazı (GE SIGNA Explored 2020, United States) ile yapıldı. Anatomik detayların iyi görüldüğü yüksek rezolüsyonlu, sagittal plan T1 ağırlıklı 3D Bravo sekansı kullanıldı. TR (repetition time): 1700 ms, TE (Echo Time): 2.99 ms FOV (Field of View) 250x250 mm², Matrix: 256x256x256, Kesit kalınlığı: 1mm. 3D TIW total 270 görüntü yaklaşık 3 dk 30 sn'de alındı. Hastaların görüntüleri PACS sisteminden alındı.

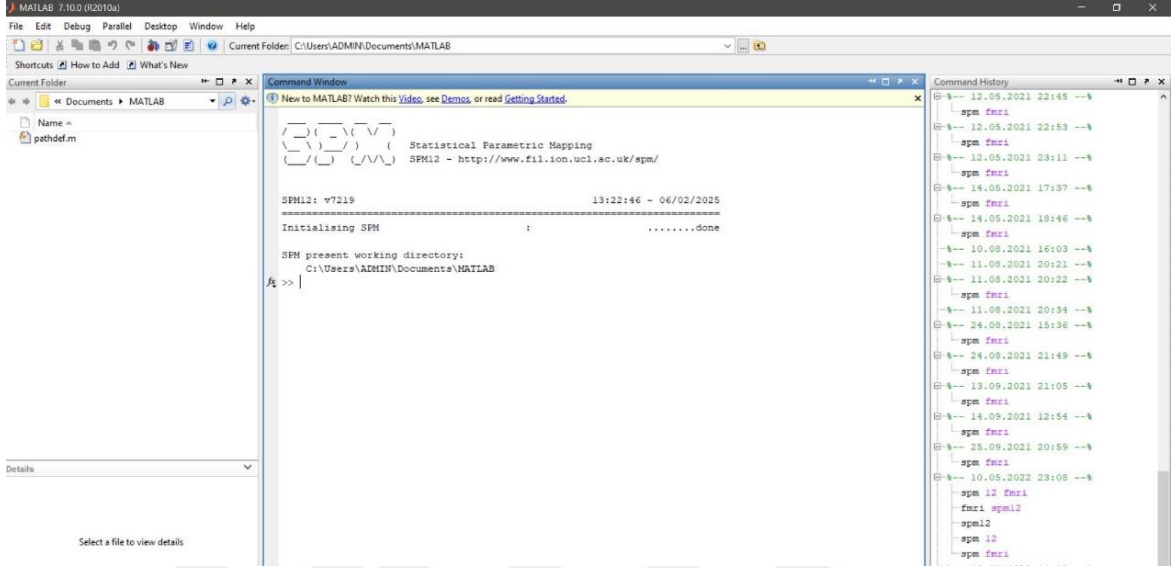
3.3.2. MR Görüntülerinin İşlenmesi

Görüntüler, CAT12 (Computational Anatomy Toolbox) araç kutusu ve MATLAB 7.10.0 (R2010a)' da yürütülen SPM12 (Statistical Parametric Mapping) yazılımı (Wellcome Department of Imaging Neuroscience Group, London, UK- www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/) kullanılarak analiz edildi. VBM'den önce görüntülerin tamamı yapısal farklılıklar ve görüntü artefaktları bakımından incelendi.

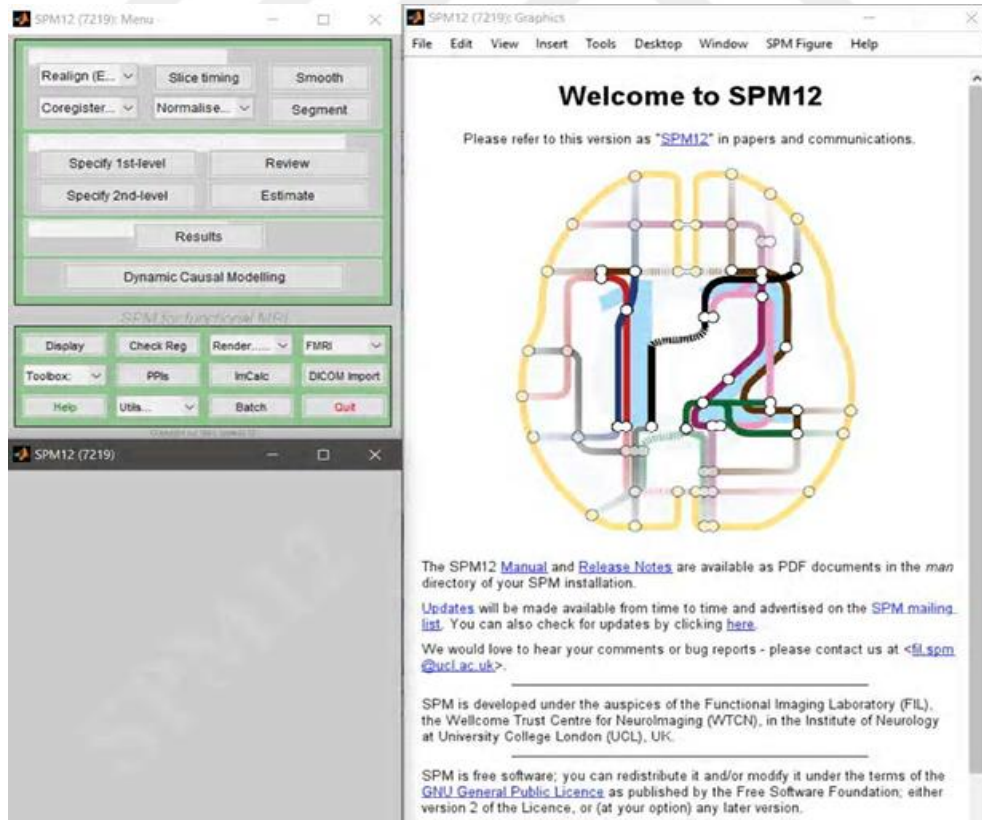
3.3.3. VBM Aşamaları ve Analizi

Çalışmamızdaki hasta ve sağlıklı bireylerin beyin MR'ları çekildikten sonra VBM analizi için bilgisayara MATLAB 7.10.0 (Şekil 3.1) programı kuruldu. Program kullanım kolaylığı ve uyumu bakımından İstatistiksel Parametrik Haritalama programının SPM12 versiyonu

kullanıldı (Şekil 3.2). Hasta adlarını gizlemek için tümünün MRG çekim sırasına göre, MS'li grup 'hasta' biçiminde, herhangi bir nörolojik defisiti bulunmayan gönüllü sağlıklı grup 'kontrol' şeklinde kodlanarak sıralandı.

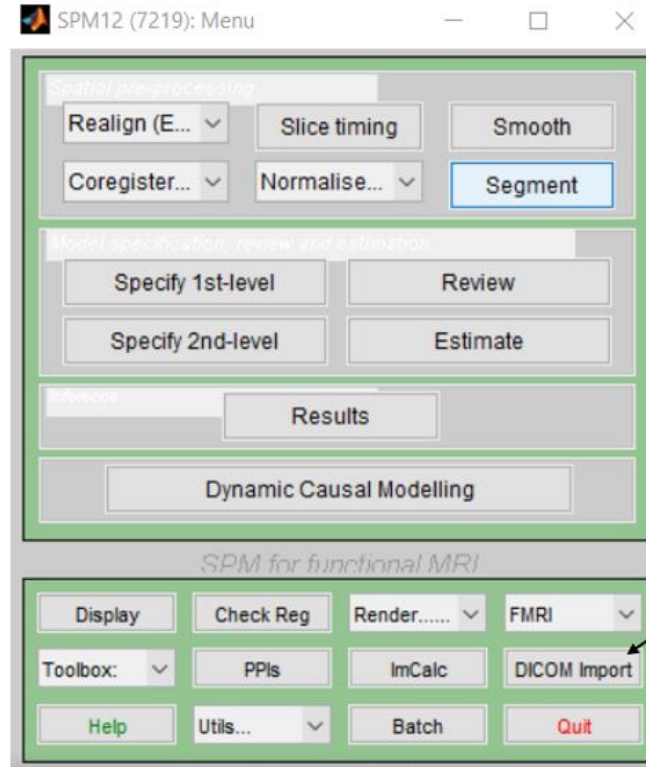


Şekil 3.1: MATLAB ana konsolu.

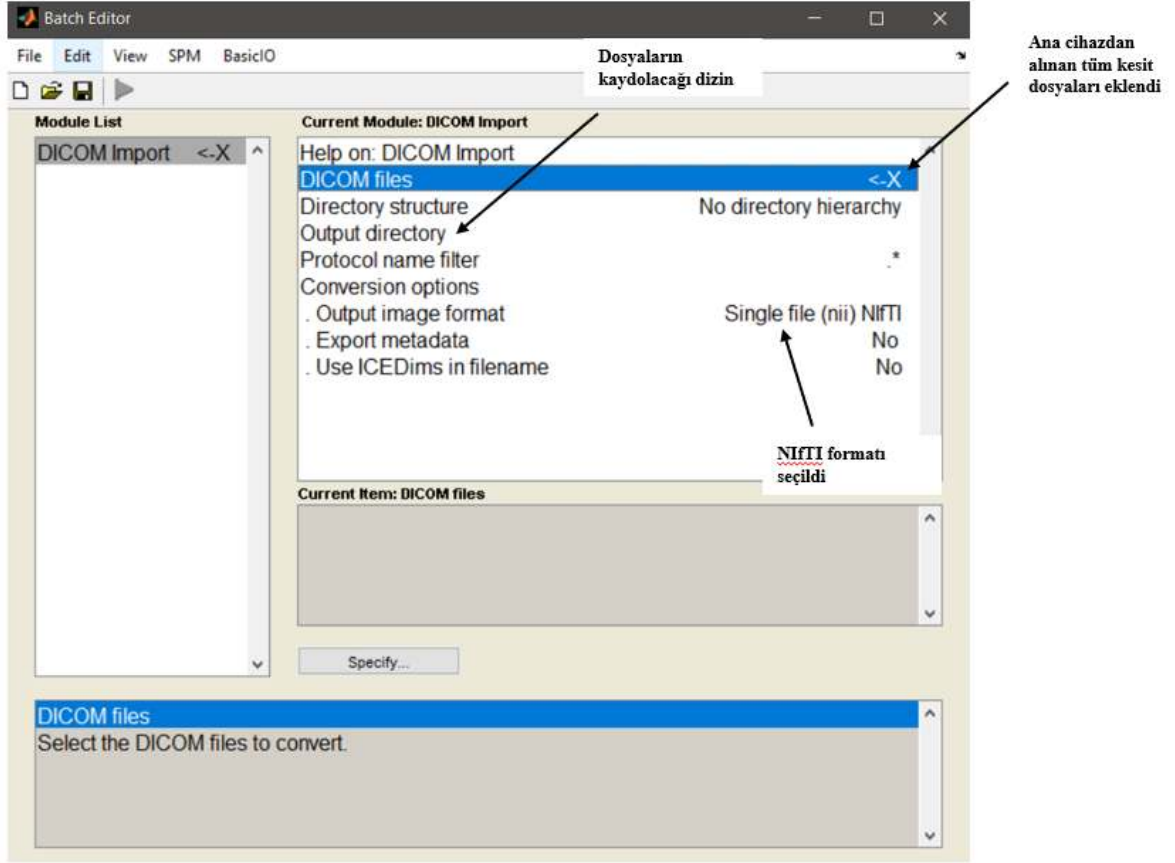


Şekil 3.2: SPM12 ana konsolu.

Hasta ve kontrol grubunun 3D T1 ağırlıklı sagittal MR görüntüleri kişilerin adlarından bağımsız bir şekilde kodlandı ve DICOM (The Digital Imaging and Communications in Medicine) şeklinde alınan görüntüler bilgisayara kaydedildi. Volümetrik incelemenin yapılabilmesi için görüntüler SPM12 ile DICOM formatından NIfTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) formatına dönüştürüldü (Şekil 3.3, Şekil 3.4). Bu dönüşümün yapılmasının amacı SPM12 ya da CAT12'nin T1 ağırlıklı volümetrik görüntüleri NIfTI olarak işlemesidir.



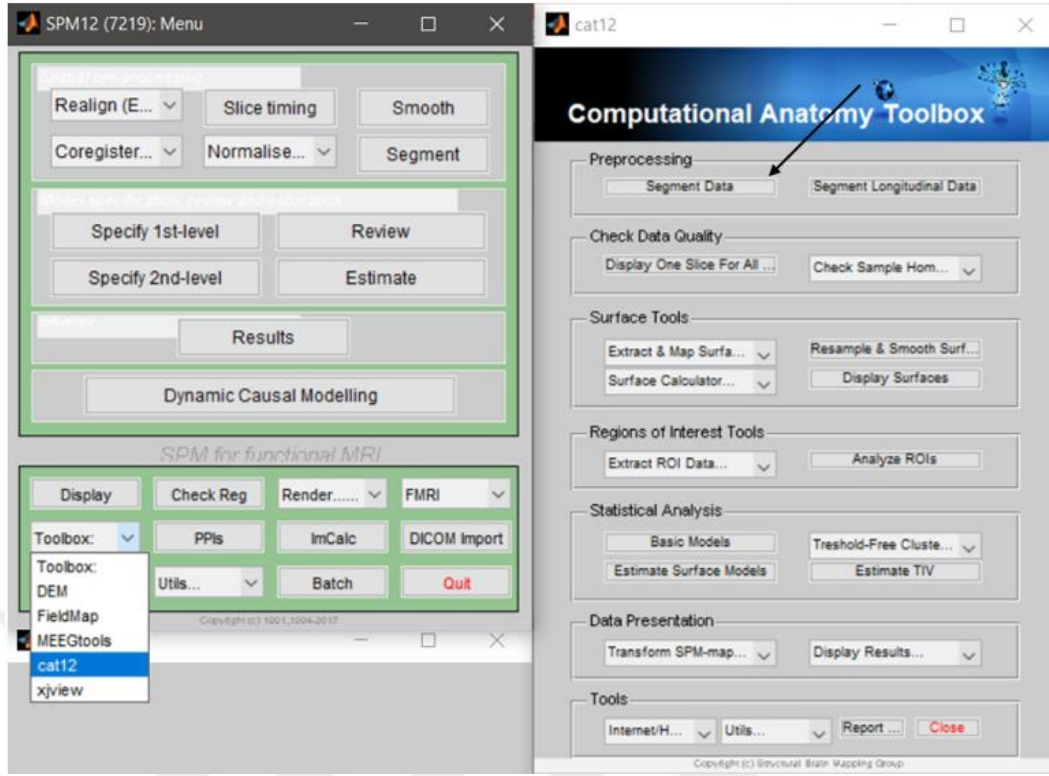
Şekil 3.3: SPM12 ekranında görüntülerin NIfTI formatına dönüştürülmesi için pencere açılması.



Şekil 3.4: Görüntülerin DICOM formatından NIfTI formatına dönüştürülmesi.

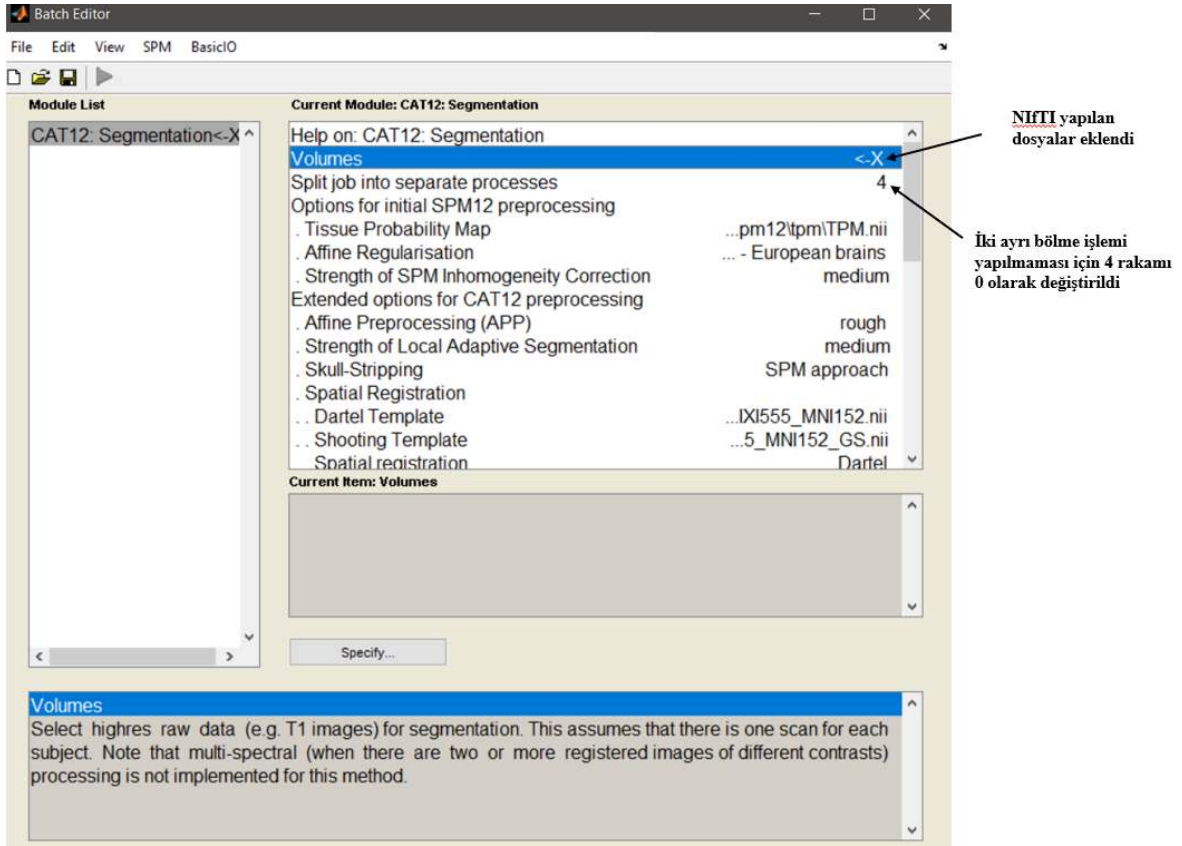
Her bir kişinin NIfTI formatıyla yapılmış sagittal düzlemdeki görüntüleri commissura anterior başlangıç olacak şekilde belirlenerek koordinat merkezi kabul edildi. SPM12'deki sonuçlar nörolojik bir haritalama yöntemi olan MNI (Montreal Neurological Institute) ile değerlendirildi (SPM12, 2021). Bütün kişilerin MNI koordinatları x, y, z eksenlerindeki arka-ön ve sol-sağ doğrultuları commissura anterior üzerinde sıfırlanmış ($x = 0$, $y = 0$, $z = 0$) koordinat eksenine göre düzenlendi.

Koordinat ve oryantasyon düzenlemeleri yapılmış veriler CAT12'deki "segment data" sekmesiyle SPM12 programına aktarıldı (Şekil 3.5).



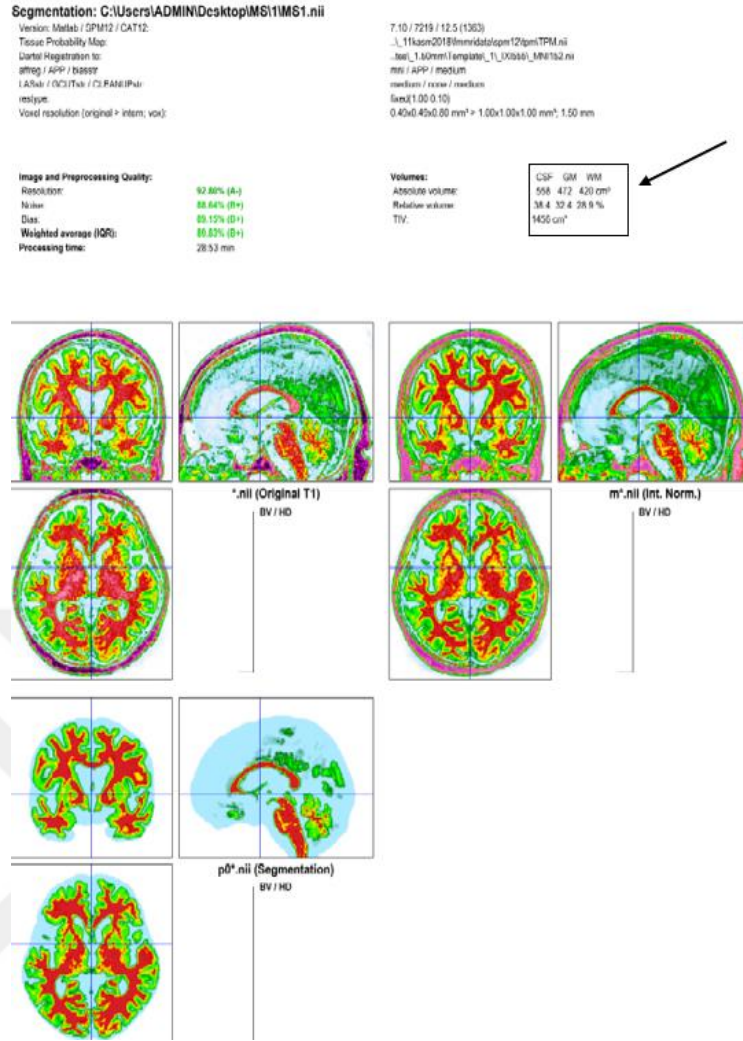
Şekil 3.5: CAT 12’de segmentasyon penceresinin açılması.

NIfTI formatına dönüştürülen görüntüler “Segment data” sekmesinden “Volumes” bölümüne eklendi (Şekil 3.6).



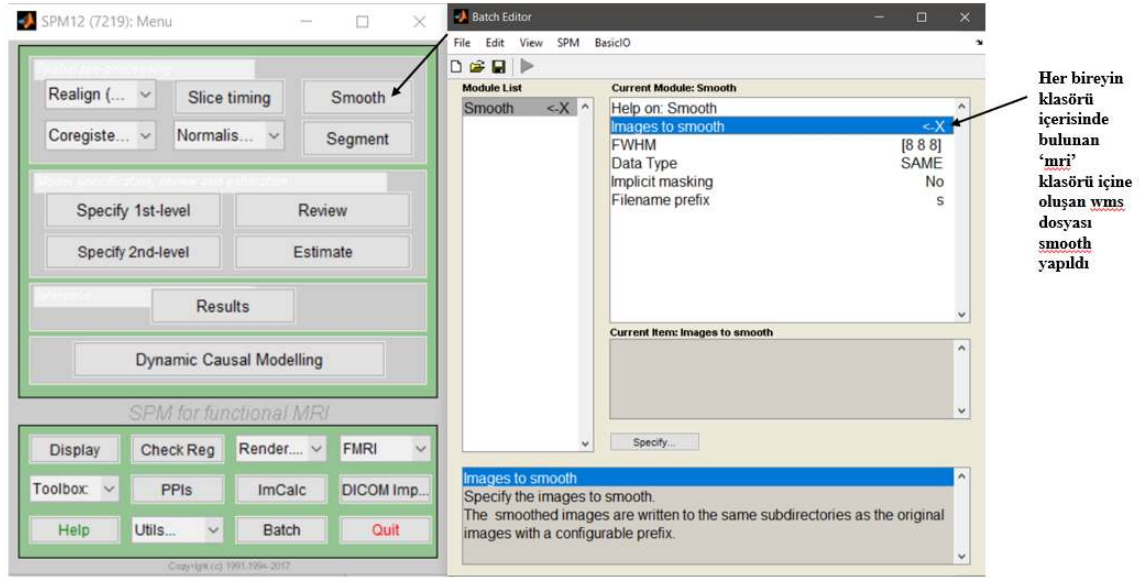
Şekil 3.6: Segmentasyon aşamasının yapılması.

Segmentasyon işlemi bittikten sonra gri madde (GM), beyaz madde (BM) ve beyin omurilik sıvısı (BOS) hacimleri hesaplandı (Şekil 3.7). Program bunu voksel frekans ve şiddetlerini kullanarak belirlemektedir.



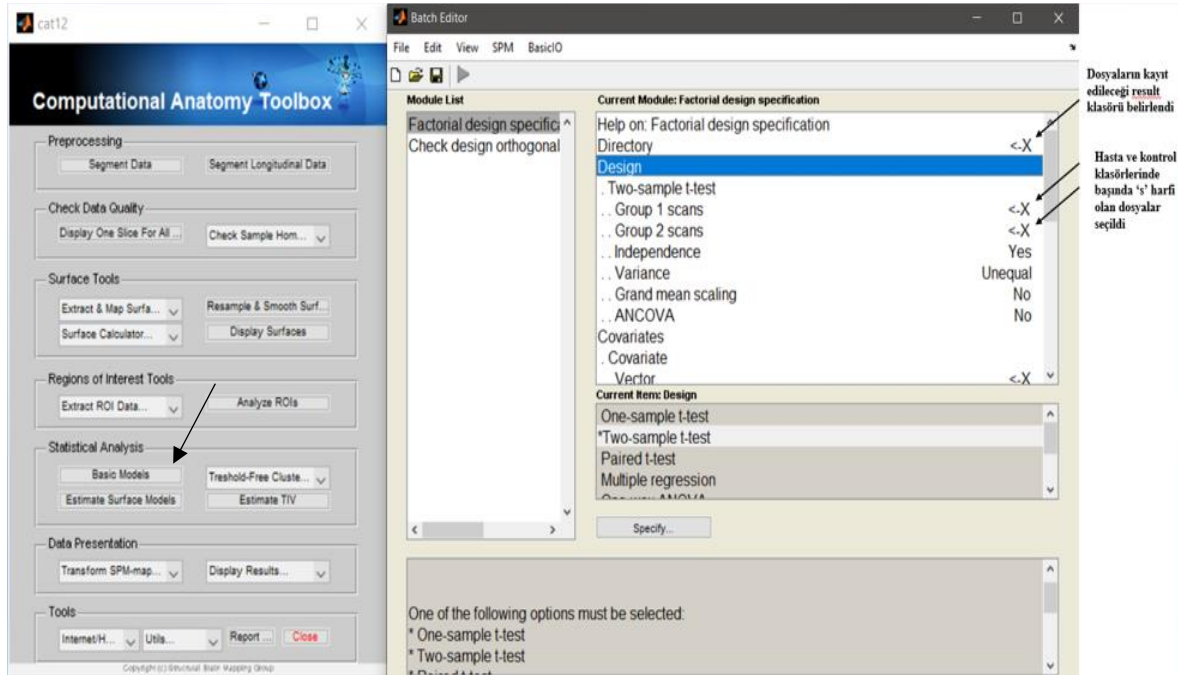
Şekil 3.7: Segmentasyon işlemi sonrası GM, WM, BOS hacim sonuçları. Gri madde (GM): Yeşil, Beyaz madde (WM): Sarı, Beyin omurilik sıvısı (BOS): Kırmızı renkle gösterilmiştir.

Segmentasyon yapıldıktan sonra her bir kişinin klasörüne “mri, report, label” isimli klasörler otomatik olarak eklenmiş oldu. Bir sonraki adımda CAT12 Toolbox’ın önceden belirlenmiş parametreleriyle görüntüler standart MNI-uzayına kaydedildi. Bütün beyin etkilerini değerlendirmek için uzamsal olarak düzeltilmiş ve normalleştirilmiş GM haritaları kullanılarak CAT12’de “smoothing (yumuşatma)” işlemi yapıldı. Bu işlem SPM12 menüsünden “Smooth” seçilerek yapıldı. Açılan sekmede “Images to smooth” kısmına her bir kişinin “mri” klasörünün içinde olan “wms” dosyası seçildi (Şekil 3.8).



Şekil 3.8: SPM12’de smoothing aşaması.

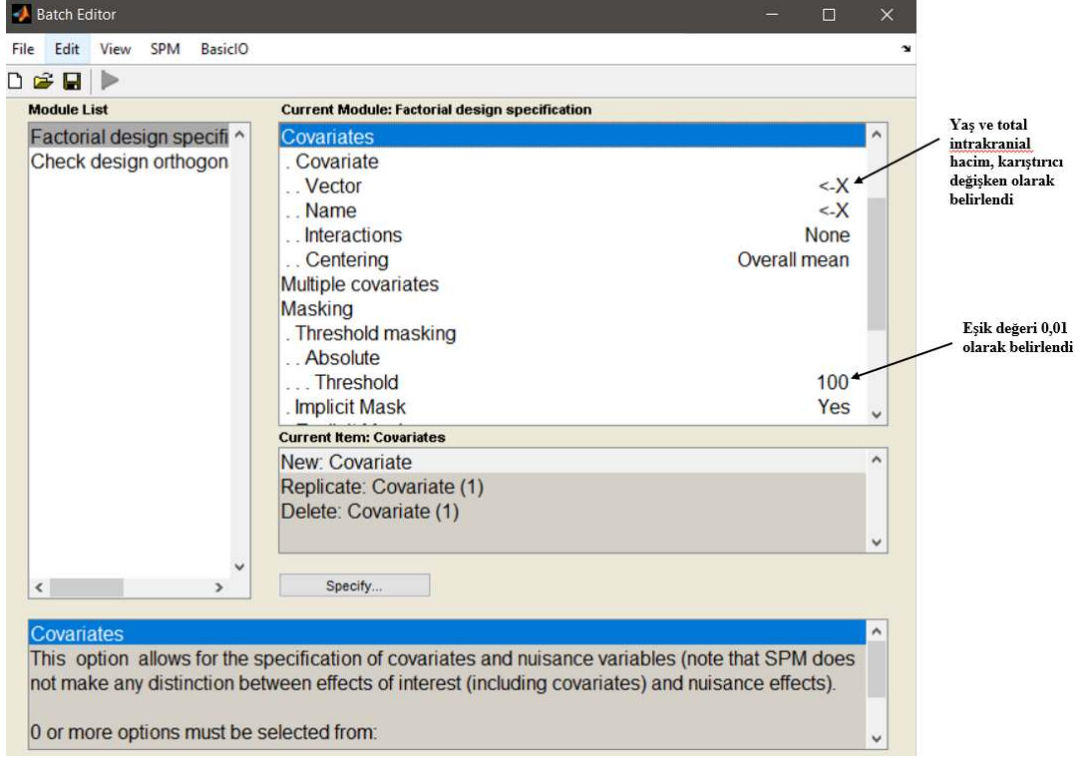
Sonrasında sapmış verilerin varlığının örneklem homojenitesiyle kontrolü sağlandı. İstatistiksel analiz yapılması için Full Width at Half Maximum (FWHM = Yan yükseklikteki maksimum genişlik) 8 mm kernel değeriyle yumuşatıldı. Smoothing’dan sonra “s” harfi ile başlayan dosyalar oluştu. Bunlar VBM’in istatistiksel karşılaştırma dosyası olarak kullanıldı. Bu işlem CAT12 ekranındaki “Basic Models” seçilerek yapıldı. Açılan sekmede “Directory” kısmına sonuçların kaydedileceği yeni bir klasör oluşturuldu. “Design” kısmına ise her iki grubun klasörlerinde “s” harfi ile başlayan dosyalar eklendi (Şekil 3.9).



Şekil 3.9: CAT12’de istatistiksel karşılaştırma aşaması.

3.3.4. Örneklem Gruplarının Gri Madde İstatistiksel Parametrik Haritalama Analizi

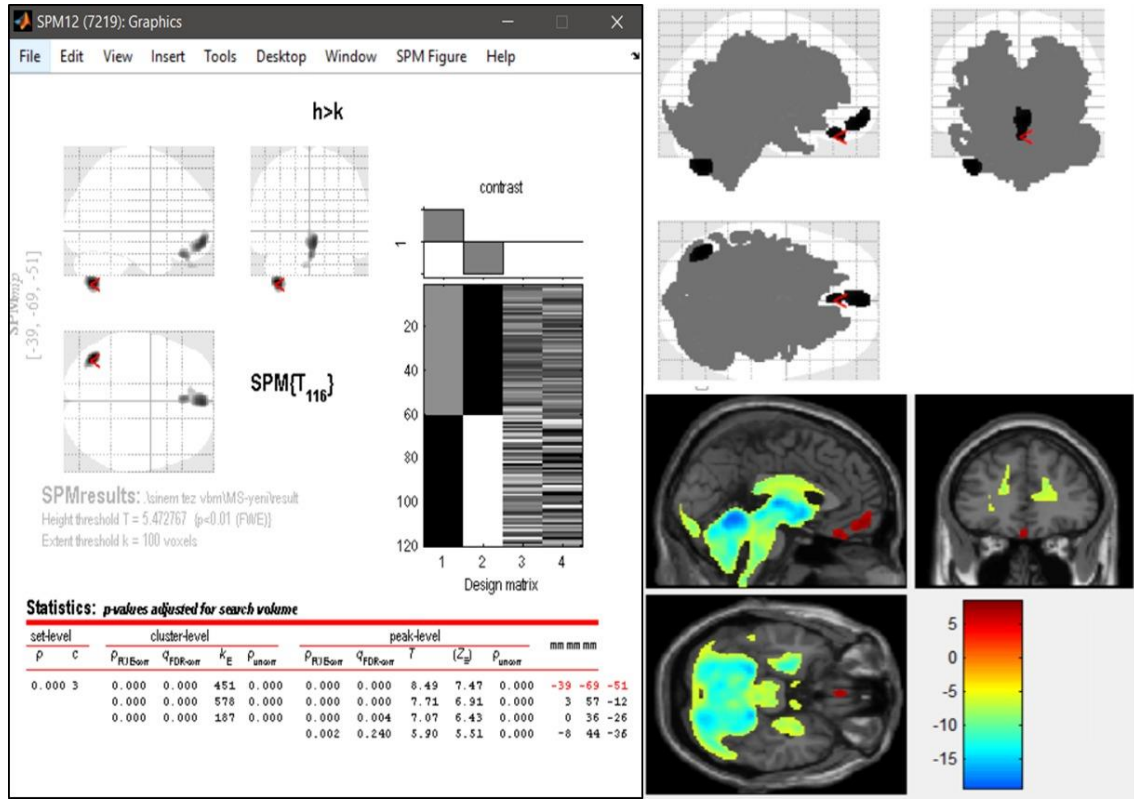
Genel lineer model kullanılarak VBM yapıldı. Total intrakranial hacim ve yaş karıştırıcı etkenler (covariate) olarak analiz matrisine eklendi. Eşik değeri (threshold) 0,01 olarak belirlendi (Şekil 3.10).



Şekil 3.10: CAT12 istatistiksel analiz matrisi.

GM karşılaştırmalarında MS hastaları ile sağlıklı gönüllü bireylerin aralarında farklılık olup olmadığını belirleyebilmek için SPM12’de bulunan bağımsız örneklem t-testi yapıldı ve bu yapılan test sonucunda analiz matrisi elde edildi.

Bulunan farklar her bir bölge için voksel sayısı şeklinde verildi. Buna göre voksel değeri 100 ve üzerinde ise karşılaştırmalar arasında fark olduğu kabul edildi. 100 voksel ve altındaki voksel değerleri ise hatalı olarak değerlendirildi ve dikkate alınmadı. Negatif yanlış sonuçları engellemek için VBM’de küme oluşturan alanların ve p değerinin 0,01’in altında 100 voksel üstünde olması koşulu arandı. Tüm işlemlerden sonra SPM12’nin “results” bölümünden her iki örneklem grubu için sonuçlar oluşturuldu (Şekil 3.11).



Şekil 3.11: SPM12 sonuç bilgilendirme tablosu. (Kırmızıdan maviye doğru GM yoğunluğunun azaldığı alanlar).

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 120 bireyin %50'si (n=60) MS tanısı almış %50'si (n=60) ise herhangi bir nörolojik defisiti bulunmayan sağlıklı bireylerden oluşturuldu. Her iki grupta da 44 kadın 16 erkek birey bulunmaktadır. Çalışmaya katılan bireylere ait sosyodemografik bilgiler (Tablo 4.1)'de gösterildi.

Tablo 4.1: Katılımcılara ait sosyodemografik bilgiler.

MS Hastaları (n=60)			Kontrol grubu (n=60)
Yaş	18-30	24	22
	30-45	27	28
	45-60	9	10
Cinsiyet	Kadın	44	44
	Erkek	16	16
Sigara kullananlar		26	30
Alkol kullananlar		10	11

MS: Multiple skleroz

MS hastalarına ait semptomlar (Tablo 4.2)'de, hastalık bilgileri (Tablo 4.3)'te belirtildi.

Tablo 4.2: MS hastalarına ait hastalık semptomları.

Semptomlar	MS Hastaları n=60 (%100)
Yorgunluk	45 (%75)
Görme Kaybı	2 (%3,3)
Bayılma	5 (%8,3)
Kuvvet Kaybı	26 (%43,3)
Uyuşukluk	18 (%30)
Baş Ağrısı	30 (%50)
Halsizlik	20 (%33,3)
Denge-Koordinasyon Bozukluğu	16 (%26,6)
Yürüme Bozukluğu	28 (%46,6)
His Kaybı	16 (%26,6)

MS: Multiple skleroz

Tablo 4.3: MS hastalarına ait hastalık bilgileri.

MS Hastaları (n=60)	RRMS (n=38, %63,3)	SPMS (n=22, %36,7)
Kadın (n=44)	29	15
Erkek (n=16)	9	7

MS: Multiple skleroz, RRMS: Relapsing Remiting Multiple Skleroz, SPMS: Sekonder Progresif Multiple Skleroz

4.1. MS Hastaları Ve Sağlıklı Grup Arasında Hacimsel Verilerin Karşılaştırılması

MS hastaları sağlıklı bireyler ile kıyaslandığında TIV, GM ve BM hacimleri sağlıklı gruba göre az bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0,05$). MS hastalarında BOS hacmine bakıldığında ise sağlıklı gruba göre bir artış görülmesine rağmen anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Grupların BOS, TIV, GM ve BM hacim ortalamaları (mm^3).

	MS Hastaları (n=60)	Sağlıklı Grup (n=60)	p
BOS	314,20±126,68	299,00±54,57	0,101
TIV	1399,31±152,38	1463,81±138,86	0,004
GM	616,71±98,64	660,20±58,43	0,017
BM	463,48±59,54	504,06±61,84	0,000

MS: Multiple Skleroz BOS: Beyin Omurilik Sıvısı TIV: Total Intrakranial Volüm GM: Gri Madde BM: Beyaz Madde

4.2. MS Hastaları Ve Sağlıklı Grubun VBM Analiz Sonuçları

Hasta ve kontrol grubu arasında total beyin ve beyincikteki BM ve GM yoğunluklarındaki değişiklikler için SPM12 programı yardımıyla bağımsız örneklem t-testi uygulandı. Bölgelerdeki farklılıklar için ayrı ayrı vokselle sayısı verildi. Bölgelerde vokselle değeri 100 ve daha fazla ise anlamlı fark olduğu kabul edilerek beyin ve beyincik bölgesinde haritalandırma işlemi yapıldı.

MS hastaları ve sağlıklı grup arasında GM yoğunluklarında 10 bölgede farklılık tespit edildi (Tablo 4.5) (Tablo 4.6) (Şekil 4.1). Tespit edilen GM yoğunluklarında istatistiksel olarak anlamlı farklar tespit edildi ($p<0,01$).

Tablo 4.5: MS hastalarında kontrol grubuna göre GM yoğunluğu fazla olan alanlar.

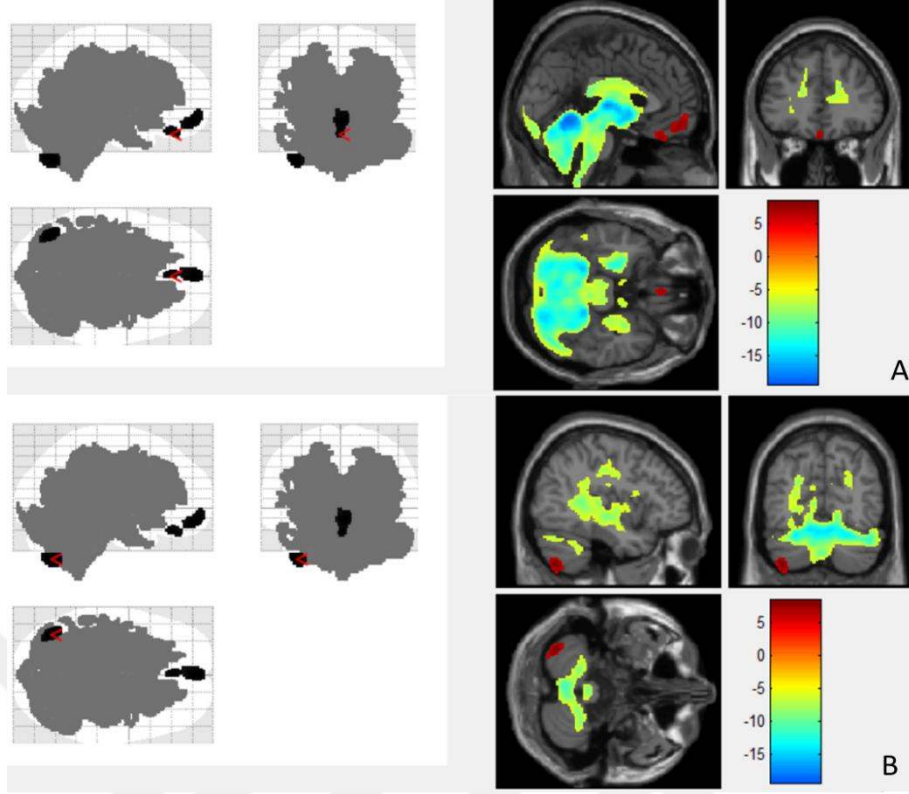
NO	Anatomik Yapı	Voksel	Koordinatlar			p
			x	y	Z	
1	Lobus Frontalis (Gyrus Rectus)	187	0	36	-26	<0,01
2	Cerebellum (Sol Lobulus Semilunaris Inferior), Tonsilla Cerebelli	451	-39	-69	-51	<0,01
3	Gyrus Frontalis (Gyrus Frontalis Superior/Medius/Inferior, Gyrus Orbitalis), Brodmann 6,8,9,11. Alanlar	578	3	57	-12	<0,01

MNI: Montreal Neurological Institute, x, y, z: Talairach Atlası göre yazılı bölgenin koordinatları. $p < 0.01$ ve voksel değeri 100 ve üstü farklar anlamlı kabul edildi.

Tablo 4.6: MS hastalarında kontrol grubuna göre GM yoğunluğu az olan alanlar.

NO	Anatomik Yapı	Voksel	Koordinatlar			p
			x	y	z	
1	Gyrus Postcentralis, Gyrus Supramarjinalis	105	-48	-30	48	<0,01
2	Hippocampus, Gyrus Parahippocampalis, Uncus, Amigdala, Entorhinal Cortex	192	12	-2	-27	<0,01
3	Lobus Temporalis (Gyrus Temporalis Medius/Inferior), Gyrus Occipitotemporalis Lateralis, Insula, Brodmann 20,21,37,41. Alanlar	238	-50	-39	-23	<0,01
4	Cerebellum/Vermis (Culmen, Declive, Uvula)	799	0	-54	-11	<0,01
5	Gyrus Cinguli	1047	12	-29	3	<0,01
6	Thalamus, Nuc. Caudatus, Putamen	1464	-6	-17	-11	<0,01
7	Lobus Occipitalis / Gyrus Lingualis, Brodmann 18,19. Alanlar	1780	-3	-51	-13,5	<0,01

MNI: Montreal Neurological Institute, x, y, z: Talairach Atlası göre yazılı bölgenin koordinatları. $p < 0.01$ ve voksel değeri 100 ve üstü farklar anlamlı kabul edildi.



Şekil 4.1: MS hastalarında GM yoğunluğunda artış ve azalma gösteren bölgeler. A: Lobus frontalis'te artış; cerebellum'un bazı bölümleri, thalamus, bazal çekirdekler, limbik sisteme ait yapılar, lobus parietalis ve occipitalis'e ait yapılarda azalma gösteren bölgeler. B: Cerebellum'da artış; lobus temporalis, lobus frontalis ve cerebellum'un bazı bölümlerinde azalma gösteren bölgeler.

Yapılan VBM analizine bakılarak MS hastaları sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında MS hastalarında cerebellum (sol lobulus semilunaris inferior), tonsilla cerebelli, gyrus frontalis (gyrus frontalis superior/medius/inferior, gyrus orbitalis), Brodmann 6-8-9-11. alanlar ve lobus frontalis (gyrus rectus)'da GM yoğunluğunda artış, thalamus, nuc. caudatus, putamen, gyrus cinguli, hippocampus, gyrus parahippocampalis, uncus, amigdala, entorhinal cortex, cerebellum/vermis (culmen, declive, uvula), lobus temporalis (gyrus temporalis medius/inferior), gyrus occipitotemporalis lateralis, insula, Brodmann 20-21-37-41. alanlar, lobus occipitalis/gyrus lingualis, Brodmann 18-19. alanlar, gyrus postcentralis, gyrus supramarginalis'te ise GM yoğunluğunda azalma tespit edildi.

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

MS, MSS'nin beyaz cevher çoğunlukta olmak üzere derin gri cevherinin ve korteks'in de etkilenebildiği otoimmün hastalığıdır (52,53). MS hastalarında birçok nörolojik semptomlar ve buna bağlı gelişen fonksiyon kaybı mevcuttur. Hastalığın seyri çeşitli progresyon ve ataklarla devam edebilmektedir (54-56).

MS hastalığının neden olduğu inflamasyon, spinal kord, beyin veya optik sinirin herhangi birinde veya birkaçında ortaya çıkar. Bu inflamasyon, sinir sistemi ile alakalı belirti gösterir (57). MS hastalığı hastaların %80'e varan büyük bir kısmında relaps ve remisyonlar (RRMS) ile seyreder (58). Hastalığın başlangıç evresinden itibaren şiddetli ve yıkıcı klinik gösteren birincil ilerleyen MS (PPMS), hastaların %5-10'luk bir kısmında gösterilmiştir (59,60). 20 ile 25 yıl arasında sürecek olan relaps-remisyon dönemini takiben, hastaların çoğu sekonder progresif MS (SPMS) safhasına geçmektedir (59-61). Bizim çalışmamızı oluşturan toplamda 60 MS hastasının 38'i RRMS (%63,3) 22'si ise SPMS (%36,7) hastalık tipine sahipti.

Beyin yapılarının hacim ölçümleri MS, demans, frontotemporal, epilepsi ve alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarla yakından alakalıdır. Hacimsel veriler; hastalık teşhisini destekleme, tedavinin etkinliğini izleme ve klinisyenlerin hastalık süreçlerini daha iyi anlamalarına yardımcı olma gibi önemli uygulamalara sahiptir (62). MS hastalarında yapılan birçok nörogörüntüleme çalışması mevcuttur.

Tekin ve ark. [63]'nın RRMS tanısı konmuş 50 hasta ve 50 sağlıklı bireyde volBrain (www.volbrain.upv.es) yazılımı ile yaptığı volümetrik çalışmada, hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla toplam beyin hacmi ($1106,14 \pm 213,63 \text{ cm}^3$; $p=0,029$) ve toplam intrakraniyal hacim ($1290,34 (1222,26-1410,03) \text{ cm}^3$; $p=0,047$) değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir.

MS'de yaş ilerledikçe beyin atrofisi gelişimi artar. İleri yaş, daha düşük beyin hacimleri ve daha hızlı hacim kaybı ile ilişkilidir (64, 65). Bove ve ark. [66] MS hastasını 50 yaş altında ve 50 yaş üstünde olacak şekilde gruplara ayırmış ve MS grubunda beyin atrofisinin yaşla birlikte arttığını tespit etmişlerdir. D'ambrosio ve ark. [67]'nin yaptığı bir çalışmada 95 MS hastası ve 32 sağlıklı kontrol grubu incelenmiştir. Toplamda 52 hasta RRMS, 20 hasta BMS

ve 23 hasta SPMS tanısı almıştır. SIENAX yazılımı kullanılarak yapılan hacim ölçümleri sonucunda MS hastalarında TIV, GM ve BM hacimleri istatistiksel olarak daha düşük bulunurken toplam ve bölgesel serebellar hacimlerde MS hastaları ile kontrol grubu arasında farklılık bulunmamıştır. Yapılan bu çalışmalara benzer olarak bizim çalışmamızda da MS hastalarında TIV, GM ve BM hacimlerinde azalma tespit ettik.

Karip ve ark. [68]'nın 25-60 yaş aralığında 49 MS hastası ve 50 sağlıklı bireyde yaptığı çalışmada volBrain yazılımı kullanılarak beyin loblarının hacimsel ölçümleri incelendiğinde; diğer loblara kıyasla lobus frontalis'in en yüksek hacme sahip olduğu, lobus occipitalis'in ise en küçük hacme sahip olduğunu bulmuşlardır. MS hastalarında beyaz maddede anormal görünüm tespit edilmiş ($0,15 (0,01-10,82) \text{ cm}^3$; $p<0,001$) ve BOS hacmi kontrol grubuna göre daha fazla iken ($16,42 (4,59-35,49) \text{ cm}^3$; $p=0,002$), toplam GM ve BM hacmi ($82,2 (63,45-93,98) \text{ cm}^3$; $p=0,001$) ve polus frontalis ($0,43 (0,18-0,6) \text{ cm}^3$; $p=0,024$) hacimleri kontrol grubunda daha yüksek bulunmuştur. Lobus frontalis, lobus temporalis, lobus occipitalis değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı sonucuna varmışlardır. Karip ve ark. [68]'in çalışmasının aksine bizim çalışmamızda BOS hacminin MS hastalarında daha az olduğunu tespit ettik.

Pekmez ve ark. [69]'nın yaptığı çalışmada 50 MS hastası ve 50 sağlıklı birey olmak üzere toplam 100 kişinin lobus frontalis'i volBrain yöntemi kullanılarak incelendiğinde, bilateral gyrus frontalis superior (sağ $12,56 \pm 2,23 \text{ cm}^3$, sol $12,62 \pm 2,64 \text{ cm}^3$), gyrus frontalis medius (sağ $5,68 \pm 1,29 \text{ cm}^3$, sol $5,24 \pm 1,12 \text{ cm}^3$), gyrus precentralis (sağ $10,54 \pm 1,92 \text{ cm}^3$, sol $11,46 \pm 1,95 \text{ cm}^3$), lobus parietalis'te bilateral gyrus postcentralis (sağ $0,81 \pm 0,19 \text{ cm}^3$, sol $0,86 \pm 0,25 \text{ cm}^3$), gyrus parietalis superior (sağ $9,5 \pm 2,63 \text{ cm}^3$, sol $10,31 \pm 1,73 \text{ cm}^3$), precuneus (sağ $10,89 \pm 1,68 \text{ cm}^3$, sol $11 \pm 1,86 \text{ cm}^3$) ve sağ gyrus postcentralis ($8,15 \pm 1,29 \text{ cm}^3$) hacimlerinde kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit etmiştir. Pekmez ve ark. [69]'nın yaptığı çalışmanın aksine bizim çalışmamızda lobus frontalis'te bulunan gyrus rectus, gyrus frontalis superior/medius/inferior, gyrus orbitalis'te GM yoğunluğunda artma tespit ettik.

Inglese ve ark. [70] 26 primer-progresif MS hastası ve 20 sağlıklı kontrolün MR görüntüleri üzerinden Freesurfer yöntemi kullanarak bir yıllık takip boyunca tahmin edilen cerebellum hacim değişikliklerini incelemişlerdir. Beyin T1 lezyon hacminde ($4,03 \pm 6,48 \text{ cm}^3$; $p=0,002$), cerebellum hacminde ($111,84 \pm 12,03 \text{ cm}^3$; $p=0,001$), cerebellum korteks hacminde ($85,13 \pm 8,27 \text{ cm}^3$; $p=0,001$) ve cerebellum GM hacminde ($26,70 \pm 5,15 \text{ cm}^3$; $p=0,001$)

istatistiksel anlamlı değişiklikler bulmuşlardır. Sadece cerebellum hacmi ve cerebellum korteks hacim yüzdesi değişimi ilerleme göstermeyen hastalarla karşılaştırıldığında, klinik olarak ilerleme gösteren hastalarda anlamlı şekilde azaldığını tespit etmişlerdir. Bizim yapmış olduğumuz çalışmada ise cerebellum'da sol lobus semilunaris inferior'da ve tonsilla cerebelli'de GM yoğunluğunda artış tespit ederken cerebellum vermis'in bazı bölümlerinde GM yoğunluğunda azalma tespit ettik.

Heidari ve ark. [71]'nın 20 RRMS hastası ve 20 sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmada iki grup arasında toplam beyin, GM ve bazal çekirdek hacimleri arasında anlamlı bir fark olmadığını tespit etmişlerdir ($p>0,05$). Ancak RRMS hastalarında sol hemisfer ($446,02\pm60,28 \text{ mm}^3$; $p=0,030$), cerebellum ($121,54\pm34,83 \text{ mm}^3$; $p=0,020$), ventriculus lateralis ($24,10\pm5,96 \text{ mm}^3$; $p=0,001$), corpus callosum ($13,65\pm6,18 \text{ mm}^3$; $p=0,015$) ve beyaz madde hacmi ($568,40\pm83,83 \text{ mm}^3$; $p=0,038$) kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Heidari ve ark. [71]'nin çalışmasına benzer şekilde bizim çalışmamızda corpus callosum'un üzerinde bulunan gyrus cinguli'de GM yoğunluğunda azalma tespit ettik. Aynı çalışmada bazal çekirdek hacimlerinde herhangi bir fark tespit edilmemesine rağmen bizim çalışmamızda MS hastalarında bazal çekirdeklerden nuc. caudatus ve putamen'de GM yoğunluğunda azalma tespit ettik.

Warszawer ve ark. [72]'nin yaptığı PPMS hastalarından ve sağlıklı bireylerden oluşan çalışmada beyin parenkimi (BP), korteks, BM, GM, talamus ve cerebellum hacimleri, SynthSeg segmentasyon aracı kullanılarak incelenmiştir. 20-79 yaşları arasındaki 169 PPMS hastasından alınan 495 MRG taraması ile 20-86 yaşları arasındaki sağlıklı bireylerden alınan 563 bireyi analiz etmişlerdir. PPMS hastalarının büyük çoğunluğu cerebellum hariç tüm bölgelerde beklenenden daha düşük beyin hacimleri göstermiştir. En çok etkilenen bölgelerin BP, BM ve talamus olduğu belirlemişlerdir. Düşük beyin hacimlerinin, BP ve BM'de daha uzun hastalık süresiyle; BP, BM, korteks ve talamustaki değişikliklerin daha yüksek engel düzeyiyle ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. Warszawer ve ark. [72]'nin çalışmasına benzer şekilde bizim çalışmamızda talamus'ta GM yoğunluğunda azalma tespit ettik.

Ramezani ve ark. [73]'nin yaptığı 83 RRMS, 43 SPMS ve 89 sağlıklı kontrol üzerinde volBrain yazılımı kullanılarak yürütölen çalışmada, sağlıklı bireylerde toplam talamus hacminin ($0,008 (0,0006) \text{ mm}^3$; $p<0,001$) MS hastalarından hem RRMS hem de SPMS

grubuna göre daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Bu bulgulara paralel olarak bizim çalışmamızda thalamus'ta GM yoğunluğunda azalma tespit ettik.

Nörolojik hastalıklardaki farklılıkların belirlenmesinde kullanılan yöntemlerden biri VBM yöntemidir. Ruggieri ve ark. [74] tarafından yapılan VBM analizinde, 18–55 yaş aralığındaki 49 MS hastası ile 32 sağlıklı birey karşılaştırılmıştır. Analiz sonuçlarına göre MS hastalarında GM hacmi ($624,51 \pm 63,8$ ml; $p=0,011$) ve BM hacmi ($388,81 \pm 51,1$ ml; $p=0,044$) sağlıklı bireylere kıyasla daha düşük bulunmuştur. Ayrıca MS hastalarında tüm lobus cerebelli hacminde, toplam serebellum hacmi ($103,30 \pm 13,1$ ml; $p=0,039$), lobus cerebelli anterior hacmi ($12,76 \pm 2,3$ ml; $p=0,036$) ve lobus cerebelli posterior hacmi ($90,53 \pm 11,8$ ml; $p=0,034$) olmak üzere anlamlı hacim kaybı tespit edilmiştir.

Radetz ve ark. [75] tarafından 7 MS hastası ve 7 sağlıklı birey üzerinde gerçekleştirilen VBM analizinde, 3T MRG ve 7T MRG bulguları karşılaştırılmıştır. Çalışmada 3T MRG sonuçlarına göre MS hastalarında BM lezyon hacminde artış saptanmıştır. Kortikal ve subkortikal yapıların birleşimini oluşturan beyin parenkim hacminde ise azalma eğilimi gözlemlenmiştir. 7T MRG bulgularında ise hem BM lezyon hacminde artış ($p=0,02$) hem de beyin parenkim hacminde azalma ($p=0,02$) tespit edilmiştir. Ayrıca 7T MRG ile 3T MRG karşılaştırıldığında, BM lezyon hacmi açısından anlamlı bir fark bulunmazken ($p=0,3$), beyin parenkim hacminde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu belirlenmiştir ($p=0,007$).

Benzer şekilde bizim çalışmamızda BOS hacmi, total intrakraniyal hacim, GM hacmi ve BM hacminde MS hastalarında kontrol grubuna kıyasla azalma tespit ettik. Bu sonuçlar MS hastalarında özellikle GM ve BM hacim kaybı ile beyin parenkiminde hacim azalmasının belirgin olduğunu göstermektedir.

Liu ve ark. [76] tarafından yapılan bir çalışmada 21 MS hastası, 16 nöromiyelitis optika hastası ve 19 sağlıklı bireyin MRG'leri üzerinden gerçekleştirilen VBM analizi sonucunda kontrol grubuna kıyasla MS hastalarında gri madde hacminin sol lobus occipitalis superior, sol cuneus, sol calcarinus, sol precuneus, sol lobulus paracentralis, sağ cuneus, sol gyrus frontalis medius/superior anlamlı şekilde azaldığı bildirilmiştir. Buna karşın, MS grubunda sağ gyrus fusiformis ve sağ gyrus frontalis mediusta gri madde hacminde anlamlı artış tespit etmişlerdir. Bu sonuçlara benzer olarak bizim çalışmamızda da lobus frontalis'in gyrus rectus'u, gyrus frontalis superior/medius/inferior ve gyrus orbitalis bölgelerinde gri madde yoğunluğunda artış tespit edildi. Bu bulgular, MS hastalarında frontal lobdaki yapısal

değişimlerin hem hacimsel azalma hem de bölgesel artışlar şeklinde görülebileceğini ve hastalığın gri madde üzerindeki etkisinin karmaşık ve bölgesel farklılıklar gösterdiğini ortaya koymaktadır.

Lommers ve ark. [77] tarafından 36 MS hastası (15 RRMS, 14 PPMS ve 7 SPMS) ile nörolojik veya psikiyatrik hastalığı olmayan 36 sağlıklı kontrolün dâhil edildiği VBM analizinde, MS hastalarının GM bölgelerinde, özellikle posterior hipokampus ve gyrus precentralis'te bölgesel hacim azalması gözlenmiştir. Ayrıca insula dextra, gyrus temporalis superior dexter ve gyrus postcentralis sinister'de belirgin hacim azalması tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hipokampus, gyrus temporalis medialis ve lateralis, insula, gyrus parahippocampalis, uncus, amigdala ve entorhinal kortekste GM yoğunluğunda azalma saptanmıştır.

Andorra ve ark. [78] tarafından MS'li 140 hastanın dâhil edildiği çalışmada, Jacobian Entegrasyonu (JI) ve Beynin Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRI) Yazılım Kütüphanesi (FSL) yöntemleri kullanılmıştır. Çalışma bulgularına göre talamus, putamen, kaudat çekirdek ve hipokampus ile toplam gri madde ve beyaz madde hacimlerinde azalma saptanmıştır. Güncel çalışmalar, MS hastalarında talamus atrofinin uzun dönemde özürölülük düzeyindeki artışla ilişkili olduğunu ve talamik nöron kaybı ile atrofinin, beyaz cevher lezyonları gibi patolojik süreçlere katkıda bulunduğunu göstermektedir [79]. Bizim çalışmamızda da talamus, nucleus caudatus ve putamen bölgelerinde gri madde yoğunluğunda azalma tespit edilmiştir.

MS, klinik olarak farklı seyir biçimleri ve çok çeşitli semptomlarla karakterize, heterojen bir nörodejeneratif hastalıktır. Her hastada semptomların şiddeti, ilerleme hızı ve nörolojik etkilenim düzeyi değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle hastalığın beyin üzerindeki yapısal etkileri hem hastalığın süresi hem de alt tipine bağlı olarak farklılaşmaktadır. Literatürde yapılan çalışmalar, MS hastalarında kortikal ve subkortikal yapılarda çeşitli nörogörüntüleme yöntemleriyle belirgin hacimsel değişikliklerin tespit edildiğini, özellikle de sağlıklı bireylerle yapılan karşılaştırmalarda bu yapılarda anlamlı azalmalar gözlemlendiğini ortaya koymaktadır.

Bizim çalışmamızda da kortikal ve subkortikal yapıların hacimsel özellikleri ile aktivasyon–inaktivasyon durumları VBM yöntemi kullanılarak detaylı biçimde incelenmiştir. Elde edilen bulgular, birçok nöroanatomik yapıda anlamlı düzeyde farklılıkların mevcut olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar, MS'in yalnızca beyaz madde lezyonları ile sınırlı bir hastalık

olmadığını; gri madde ve derin beyin yapılarında da belirgin yapısal değişikliklerin meydana geldiğini desteklemektedir.

Ayrıca MS’de gözlenen bu kortikal ve subkortikal hacim azalımının, hastalarda bilişsel bozulma, motor koordinasyon kaybı, denge problemleri ve diğer nörolojik semptomlarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Beyin ve beyincik bölgelerinde saptanan bu değişikliklerin hastalığın klinik belirtilerinin ortaya çıkmasında ve ilerlemesinde önemli rol oynadığı kanaatine varılmıştır.

Gelecekte yapılacak çalışmaların daha geniş örneklem gruplarıyla uzun dönemli takip verilerini içerecek şekilde tasarlanması, hastalık süreci boyunca meydana gelen yapısal değişimlerin daha sağlıklı biçimde değerlendirilmesini sağlayacaktır. Böylelikle hastalığın erken evrelerinde ortaya çıkan hacimsel değişikliklerin belirlenmesiyle klinik seyir ve tedavi yanıtının öngörülmesi mümkün olabilecektir.

Sonuç olarak, bu çalışma MS hastalarında kortikal ve subkortikal yapılardaki yapısal değişimleri VBM yöntemi ile ortaya koyarak literatürdeki sınırlı sayıdaki hacimsel çalışma bulgularını desteklemekte ve mevcut bilgi birikimine katkı sağlamaktadır. Elde edilen sonuçların ileride yapılacak çok merkezli ve prospektif araştırmalara referans oluşturacağı, ayrıca MS patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- 1-Contarlı N, Özdemir M. Multiple Skleroz'da Tedavi Yaklaşımları. İksad Publishing House; 2023.
- 2-Ünal A, Mavioğlu H, Emre U. Multipl skleroz tanı ve tedavi klavuzu. 2016.
- 3-Conrad A, Coenen M, Schmalz H, Kesselring J, Cieza A. Validation of the comprehensive ICF core set for multiple sclerosis from the perspective of physical therapists. *Physical Therapy*. 2012;92(6):799-820.
- 4-Coenen M, Cieza A, Freeman J, Khan F, Miller D, Weise A, et al. The development of ICF Core Sets for multiple sclerosis: results of the International Consensus Conference. *Journal of neurology*. 2011;258:1477-1488.
- 5-Efendi H, Kuşcu DY. Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Klavuzu 2018. İstanbul: Galenos Yayınevi; 2018.
- 6-Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry—the methods. *Neuroimage*. 2000;11(6):805-821.
- 7-Battaglini M, Giorgio A, Stromillo ML, Bartolozzi ML, Guidi L, Federico A, et al. Voxel-wise assessment of progression of regional brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 2009;282(1-2):55-60.
- 8-Bendfeldt K, Kuster P, Traud S, Egger H, Winklhofer S, Mueller-Lenke N, et al. Association of regional gray matter volume loss and progression of white matter lesions in multiple sclerosis—a longitudinal voxel-based morphometry study. *Neuroimage*. 2009;45(1):60-67.
- 9-Bodini B, Khaleeli Z, Cercignani M, Miller DH, Thompson AJ, Ciccarelli O. Exploring the relationship between white matter and gray matter damage in early primary progressive multiple sclerosis: an in vivo study with TBSS and VBM. *Human brain mapping*. 2009;30(9):2852-2861.

- 10-Duan Y, Liu Y, Liang P, Jia X, Yu C, Qin W, et al. Comparison of grey matter atrophy between patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis: a voxel-based morphometry study. *European journal of radiology*. 2012;81(2):e110-e4.
- 11-Prinster A, Quarantelli M, Orefice G, Lanzillo R, Brunetti A, Mollica C, et al. Grey matter loss in relapsing–remitting multiple sclerosis: a voxel-based morphometry study. *Neuroimage*. 2006;29(3):859-867.
- 12-Arıncı K, Elhan A. *Anatomi*. 5. Baskı. 1. Cilt. Güneş Tıp Kitabevi, Ankara; 2014.
- 13-Arifoglu Y. *Her Yönüyle Anatomi*. 3. Baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2021.
- 14-Snell RS. *Clinical neuroanatomy*: Lippincott Williams & Wilkins; 2017.
- 15-Taner D. *Fonksiyonel Nöroanotomi*. 21. Baskı. ODTÜ Yayıncılık; 2018.
- 16- Arnold W, Bechmann I, Böckers A, Brauer L, Dehghani F, Deller T, et al. *Sobotta Anatomi Konu Kitabı*. 1. Baskı. Güneş Tıp Kitabevi; 2018
- 17-Yıldırım M. *Temel Nöroanotomi*. 4. Baskı. Nobel Tıp Kitabevi; 2018.
- 18-Dere F. *Atlaslı Nöroanotomi Fonksiyonel Nöroloji*. 4. Baskı. Nobel Tıp Kitabevi, Adana; 2012.
- 19-Caviness Jr V, Kennedy D, Richelme C, Rademacher J, Filipek P. The human brain age 7–11 years: a volumetric analysis based on magnetic resonance images. *Cerebral cortex*. 1996;6(5):726-736.
- 20-Tillmann NB. *İnsan Anatomisi Atlası*. 1. Baskı. İstanbul Tıp Kitabevleri; 2018.
- 21-Cook SD. *Handbook of multiple sclerosis*. CRC Press; 2001.
- 22-Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1994;36(S1):S6-S11.
- 23-Türk Börü Ü, Alp R, Sur H, Gül L. Prevalence of multiple sclerosis door-to-door survey in Maltepe, Istanbul, Turkey. *Neuroepidemiology*. 2006;27(1):17-21.

- 24-Çelik Y, Birgili Ö, Kiyat A, Güldiken B, Özkan H, Yilmaz H, et al. Prevalence of multiple sclerosis in the metropolitan area of Edirne city, Turkey. *Balkan Medical Journal*. 2011;2011(2):193-196.
- 25-Akdemir N, Terzi M, Arslan N, Musa O. Prevalence of multiple sclerosis in the middle black sea region of Turkey and demographic characteristics of patients. *Archives of Neuropsychiatry*. 2017;54(1):11.
- 26-Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020;26(14):1816-1821.
- 27- Kamm CP, Uitdehaag BM, Polman CH. Multiple sclerosis: current knowledge and future outlook. *European neurology*. 2014;72(3-4):132-141.
- 28-Robertson N, Fraser M, Deans J, Clayton D, Walker N, Compston D. Age-adjusted recurrence risks for relatives of patients with multiple sclerosis. *Brain*. 1996;119(2):449-455.
- 29-Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2008;7(3):268-277.
- 30-Cameron MH, Nilsagard Y. Balance, gait, and falls in multiple sclerosis. *Handbook of clinical neurology*. 2018;159:237-250.
- 31-Abdel-Aziz K, Schneider T, Solanky BS, Yiannakas MC, Altmann DR, Wheeler-Kingshott CA, et al. Evidence for early neurodegeneration in the cervical cord of patients with primary progressive multiple sclerosis. *Brain*. 2015;138(6):1568-1582.
- 32-Lederman RJ. Bradley's neurology in clinical practice. *JAMA*. 2012;308(16):1694-1694.
- 33-Kesselring J, Beer S. Symptomatic therapy and neurorehabilitation in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2005;4(10):643-652.
- 34-O'Connor, P. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: an overview. *Neurology*. 2002;59(6_suppl_3):1-33.
- 35-Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *The Lancet*. 2017;389(10076):1336-1346.

- 36-Gronseth GS, Ashman EJ. Practice parameter: The usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000;54(9):1720-1725.
- 37-Şişman Şahin Ç. Multiple skleroz hastalarında serum nörofilaman hafif zincir düzeylerinin hastalık aktivitesi ile ilişkisi. 2020.
- 38-Kurtzke, J. F. On the evaluation of disability in multiple sclerosis. *Neurology*. 1961;11(8): 686.
- 39-Kurtzke, J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444.
- 40- İdman E, Özakbaş S, Yozbatıran N, Uzunel F, Oğuz M, Kürşad, F. Expanded Disability Status Scale'in işlevsel sistemleri ile sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin ilişkisi: 183 Multiple skleroz hastasının analizi. *Türk Nöroloji Dergisi*. 2004;10(5): 407-411.
- 41- Spiteri S. The neural correlates of effort-related and effort-unrelated fatigue in patients with multiple sclerosis [Doktora Tezi]. Almanya: Konstanz Üniversitesi; 2018
- 42-Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, Midgard R, Montalban X, Rieckmann P, et al. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *European journal of neurology*. 2005;12(12):939-46.
- 43-Özbek M. Multiple skleroz hastalarının sol ventrikül fonksiyonlarının strain ekokardiyografi ile değerlendirilmesi. [Uzmanlık tezi]. Dicle Üniversitesi. 2017.
- 44-Gaser C. Structural Brain Mapping Group. 2021 [Erişim Tarihi:15 Şubat 2025] Erişim adresi [<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/vbm-news/>]
- 45- Ashburner J. Computational anatomy with the SPM software. *Magnetic resonance imaging*. 2009;27(8):1163–1174.
- 46-Whitwell JL, Josephs KA, Rossor MN, Stevens JM, Revesz T, Holton JL, et al. Magnetic resonance imaging signatures of tissue pathology in frontotemporal dementia. *Archives of neurology*. 2005;62(9):1402-1408.

- 47-Saarinen A. I, Huhtaniska S, Pudas J, Björnholm L, Jukuri T, Tohka J, et al. Structural and functional alterations in the brain gray matter among first-degree relatives of schizophrenia patients: a multimodal meta-analysis of fMRI and VBM studies. *Schizophrenia research*. 2020;216:14-23.
- 48-Donzuso G, Monastero R, Cicero CE, Luca A, Mostile G, Giuliano L, et al. Hafif bilişsel bozukluğu olan erken Parkinson hastalığında nöroanatomik değişiklikler: bir VBM çalışması; Parkinson Hastalığı Bilişsel Bozukluk Çalışması (PaCoS). *Nörolojik Bilimler*. 2021;42:3723-3731.
- 49-Shu Y. MRI brain image analysis from philosophy to technology: understanding the basic principles of VBM preprocessing in one article (the most detailed analysis on the entire network). 2020 [Erişim Tarihi: 20 Şubat 2025] Erişim adresi: [https://blog.csdn.net/sinat_35907936/article/details/110087260].
- 50- Kurth F, Luders E, Gaser C. Voxel-Based Morphometry. In: Toga A (ed), *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference*. Academic Press: Elsevier, Cambridge 2015; p.: 345-349.
- 51- Matsunari I, Samuraki M, Chen W-P, Yanase D, Takeda N, Ono K, et al. Comparison of 18F-FDG PET and optimized voxel-based morphometry for detection of Alzheimer's disease: aging effect on diagnostic performance. *Journal of Nuclear Medicine*. 2007;48(12):1961-1970.
- 52- Grigoriadis N, Van pesch V. A basic overview of multiple sclerosis immunopathology. *European journal of neurology*. 2015; 22: 3-13.
- 53- Bhargava P, Calabresi PA. Metabolomics in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2016;22(4): 451-460.
- 54- Ak T. Multipl skleroz ve tedavisindeki gelişmelerin psikiyatrik yönü. *Nöropsikiyatri Arşivi*. 2008;45: 37-43.
- 55- Nicholas R, Rashid W. Multiple sclerosis. *Am Fam Physician*. 2013;87(10):712-714.
- 56- Lassmann H. Mechanisms of inflammation induced tissue injury in multiple sclerosis. *Journal of the neurological sciences*. 2008; 274(1-2): 45-47.
- 57- Yılmaz EB. Manyetik rezonans görüntülemeye multipl skleroz için kuşkulu t2 hiperintensitelerin tract based spatial statistics ve voksel tabanlı morfometri ile

değerlendirilmesi. [Uzmanlık tezi]. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Ana Bilim Dalı, İzmir. 2016.

58- Haider L. Inflammation, iron, energy failure, and oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2015;1: 725370.

59- Storoni M, Plant G. The therapeutic potential of the ketogenic diet in treating progressive multiple sclerosis. *Multiple sclerosis international*. 2015;1: 681289.

61- Gilgun-Sherki Y, Melamed E, Offen D. The role of oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis: the need for effective antioxidant therapy. *Journal of neurology*. 2004; 251(3): 261-268.

62- Giorgio A, De Stefano N. Clinical use of brain volumetry. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2013;37(1):1-14.

63- Tekin A, Rende B, Efendi H, Bunul S D, Çakır Ö, Çolak T, et al. Volumetric and asymmetric index analysis of subcortical structures in multiple sclerosis patients: a retrospective study using volBrain software. *Cureus*. 2024;16(3): e55799.

64- Ghione E, Bergsland N, Dwyer MG, Hagemeier J, Jakimovski D, Paunkoski I, et al. Aging and Brain Atrophy in Multiple Sclerosis. *J Neuroimaging*. 2019;29(4):527-535.

65- Parmar K, Fonov VS, Naegelin Y, Amann M, Wuerfel J, Collins DL, et al. Regional Cerebellar Volume Loss Predicts Future Disability in Multiple Sclerosis Patients. *Cerebellum*. 2022;21(4): 632-646.

66- Bove R, Chitnis T. Sexual disparities in the incidence and course of MS. *Clinical Immunology*. 2013;149(2): 201-210.

67- D'Ambrosio A, Pagani E, Riccitelli GC, Colombo B, Rodegher M, Falini A, et al. Cerebellar contribution to motor and cognitive performance in multiple sclerosis: an MRI sub-regional volumetric analysis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2017;23(9):1194-1203.

68- Karip B, Öztürk Köse Ö, Seykan HH, Akpınar YE, Keleş P. The relationship of multiple sclerosis with brain lobes and related structures: A volumetric analysis study. 2023;13(2):76-

- 69- Pekmez H, Altıparmak A, Inceoğlu F, Akçiçek M, Bolayır A, Özbay Z, et al. Evaluation of volume measurements of neuroanatomical structures related to speech in multiple sclerosis patients. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2024;54(4); 700-709.
- 70- Inglese M, Petracca M, Mormina E, Achiron A, Straus-Farber R, Miron S, et al. Cerebellar volume as imaging outcome in progressive multiple sclerosis. *PLoS One*. 2017;12(4); e0176519.
- 71- Heidari Z, Mahmoudzadeh-Sagheb H, Moghtaderi A, Ramazanpour N, Gorgich EAC. Structural changes in the brain of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis compared to controls: a MRI-based stereological study. *Irish Journal of Medical Science (1971-)*. 2020;189(4);1421-1427.
- 72- Warszawer Y, Gurevich M, Kerpel A, Dreyer Alster S, Nissan Y, Shirbint E. Mapping brain volume change across time in primary-progressive multiple sclerosis. *Neuroradiology*. 2024;66(7);1189-1197.
- 73- Ramezani N, Davanian F, Naghavi S, Riahi R, Zandieh G, Danesh-Mobarhan S, et al. Thalamic asymmetry in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2023;77;104853.
- 74- Ruggieri S, Bharti K, Prosperini L, Gianni C, Petsas N, Tommasin S, et al. A comprehensive approach to disentangle the effect of cerebellar damage on physical disability in multiple sclerosis. *Frontiers in neurology*. 2020;11;529.
- 75- Radetz A, Koirala N, Krämer J, Johnen A, Fleischer V, Gonzalez-Escamilla G, et al. Gray matter integrity predicts white matter network reorganization in multiple sclerosis. *Human brain mapping*, 41(4), 917-927.
- 76- LIU, Xiao-Li, et al. Analysis of cerebral gray matter structure in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Acta Anatomica Sinica*. 2020;2024;17-24.
- 77- Lommers E, Guillemin C, Reuter G, Fouarge E, Delrue G, Collette F, et al. Voxel-Based quantitative MRI reveals spatial patterns of grey matter alteration in multiple sclerosis. *Human Brain Mapping*. 2021;42(4);1003-1012.
- 78- Andorra M, Nakamura K, Lampert EJ, Pulido-Valdeolivas I, Zubizarreta I, Llufríu S, et al. Assessing biological and methodological aspects of brain volume loss in multiple sclerosis. *JAMA neurology*. 2018;75(10);1246-1255.

79- Cifelli A, Arridge M, Jezzard P, Esiri MM, Palace J, Matthews PM. Thalamic neurodegeneration in multiple sclerosis. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 2022;52(5):650-653.



EKLER

EK-1: Etik Kurul Onayı

SAĞLIK BİLİMLERİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Multiple Skleroz Hastalarında Kortikal ve Subkortikal Yapıların İncelenmesi"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Bağbaşı Yerleşkesi Merkez/KIRŞEHİR
	TELEFON	
	FAKS	0386 280 5007
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Burcu KAMAŞAK ARPAÇAY			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Anatomi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Kırşehir			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐
	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	16.10.2024	2	Türkçe ☒	İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	27.09.2024	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐ Diğer ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Recai DAĞLI
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

SAĞLIK BİLİMLERİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2024-18/152	Tarih: 05/11/2024
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacının/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmacının/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, toplantıya katılan Etik Kurul üye tamsayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. Ancak Kırşehir İl Sağlık Müdürlüğünden çalışmanın onay yazısı alındıktan sonra çalışmaya başlanabilir.	

SAĞLIK BİLİMLERİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Sağlık Bilimleri Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu Yönergesi
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç. Dr. Recai DAĞLI

05/11/2024 tarihinde aşağıdaki kişiler toplantıya katılmışlardır.

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Recai DAĞLI	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fak.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☒	
Dr. Öğr. Üyesi Arif Hüdaî KÖKEN	Tıp Tarihi ve Etik	Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fak.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Mümtaz DADALI	Üroloji	Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fak.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Gülhan ÜNLÜ	Tıbbi Farmakoloji	Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fak.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Murat DOĞAN	Aile Hekimliği	Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fak.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Anıl ÖZÜDOĞRU	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	KAEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon YO	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Uzm. Dr. Levent ÖZCAN	Halk Sağlığı Uzmanı	Kırşehir Toplum Sağlığı Merkezi/Kırşehir İl Sağlık Müdürlüğü	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Seda KOÇAK	Fizyoloji	Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fak.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Fatma ERGÜN	Beslenme ve Diyetetik	Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Aydan KÖYSÜREN	Nöroloji	Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fak.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
V.H.K.İ. Yasin KILIÇ	Memur	Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi TÖMER Merkezi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Recai DAĞLI
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK-2: İl Sağlık Müdürlüğü Kurum İzin Onayı



T.C.
KIRŞEHİR VALİLİĞİ
İl Sağlık Müdürlüğü



Sayı : E-42884709-020-259305929
Konu : Bilimsel Çalışma İzni (Dr. Öğr. Üyesi
Burcu KAMAŞIK ARPAÇAY)

17.11.2024

MÜDÜRLÜK MAKAMINA

Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesinde görevli Dr. Öğr. Üyesi Burcu KAMAŞIK ARPAÇAY'ın ekte sunmuş olduğu " **Multiple Skleroz Hastalarında Kortikal ve Subkortikal Yapıların İncelenmesi**" konulu yüksek lisans tezi statüsünde çalışma yapmayı talep etmektedir. Adı geçenin çalışma talebi 07.11.2024 tarihinde Bilimsel Çalışmaları Değerlendirme Komisyonu değerlendirmiş olup, söz konusu komisyonca Bilimsel Araştırma Talepleri Değerlendirme Formu düzenlenerek Etik Kurul'dan izin alındıktan sonra çalışmaya başlanması uygun görülmüştür.

İlgili çalışmanın "Etik Kurul İzni" alındıktan sonra Müdürlüğümüze bağlı Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Baştabipliği bünyesinde yapılması hususunu,

Takdir ve tensiplerinize arz ederim.

Dr. Öğr. Üyesi Ramazan DULKADİR
Sağlık Hizmetleri Başkanı

OLUR
Doç. Dr. Süleyman ERSOY
İl Sağlık Müdürü

Ek:
1 - Bilimsel Çalışma
2 - Tarama 11.11.2024

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge doğrulama kodu: AD917C3A-4F2C-4CDE-8400-238A9AF31D71

Belge doğrulama adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-cbys>

Nasuhdede Mahallesi 472. Sokak No: 2 40100

Bilgi için: Gözde KARABACAK
Veri Giriş Personeli



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Sinem EROĞLU
Doğum Yeri	*****
Doğum Tarihi	*****
Uyruğu	☒ T.C. ☐ Diğer:
Telefon	*****
E-Posta Adresi	*****@outlook.com
Web Adresi	-

Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	Üsküdar Üniversitesi
Fakülte	Sağlık Bilimleri Fakültesi
Bölümü	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon
Mezuniyet Yılı	2019
Yüksek Lisans	
Üniversite	Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi
Enstitü Adı	Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Anatomi Anabilim Dalı
Programı	Anatomi
Mezuniyet Tarihi	2025
İş Deneyimleri	
Terapist Sağlıklı Yaşam Merkezi- Kurucu Fizyoterapist-2019 Kırşehir Özmetehan Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi-Fizyoterapist-2019-2020 Kaman Kardelen Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi-Fizyoterapist-2021-2022 Özel Sağlık Meslek Hizmet Birimi Fizyoterapist Sinem Eroğlu-Kurucu Fizyoterapist-2025- Halen	