



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

**MULTİPLE SKLEROZ OLGULARINDA KORPUS KALLOZUM
MORFOLOJİSİNİN ENDEKSLER VE YAPAY ZEKA İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Selahattin DEMİRBAŞ

Antalya, 2021



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

**MULTİPLE SKLEROZ OLGULARINDA KORPUS KALLOZUM
MORFOLOJİSİNİN ENDEKSLER VE YAPAY ZEKA İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Selahattin DEMİRBAŞ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Kamil KARAALİ

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2021

TEŞEKKÜR

Radyoloji uzmanlık eğitimim süresince bilgi, tutum ve becerilerimin gelişmesinde emeği geçen, tez çalışmasının planlanması, yürütülmesi ve yazımı aşamasında her kademedede vermiş olduğu desteklerinden dolayı başta tez danışmanım saygıdeğer Prof.Dr. Kamil KARAALİ' ye sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum. Ayrıca bölümümüzün değerli hocaları Prof.Dr. H.Timur SİNDEL, Prof.Dr.Ali APAYDIN, Prof.Dr.Can ÖZKAYNAK, Prof.Dr.Utku ŞENOL, Prof.Dr.S.Metin ÇUBUK, Prof.Dr.A.Gökhan ARSLAN, Prof.Dr. Emel DURMAZ, Dr.Öğr.Üyesi.Kağan ÇEKEN ve Dr.Öğr.Üyesi.Özhan ÖZGÜR'e,

Tez çalışmamda engin bilgilerinden ve hasta seçiminde desteğinden yararlandığım saygıdeğer Noröloji Anabilim Dalı hocamız Prof.Dr.Ferah KIZILAY'a,

Ayrıca tez çalışmamızın yapay zeka aşamasında katkıları ve çalışmanın bu alanda gelecekteki çalışmalara ışık tutmasında öncülüklerinden dolayı sayın Dr.Öğr.Üyesi Onur KARAMAN, Dr.Öğr.Üyesi, Yalçın ALBAYRAK ve yazılım mühendisi Tahirhan YILDIZOĞLU 'na,

Umutsuzluğa kapıldığım her noktada desteğini hiç esirgemeyen, yol arkadaşım, yüzümü güldürenim, birtanecik canım eşim Ayşe DÜZENÇİ DEMİRBAŞ'a,

Emek ve özverileriyle benim ve kardeşlerimin bugünlere gelmemizde büyük payı olan, bana olan inançlarını bir an olsun yitirmeyen annem Hatun DEMİRBAŞ'a, babam Zübeyir DEMİRBAŞ'a,

Birlikte çalıştığım Rayoloji Anabilim Dalı araştırma görevlisi arkadaşlarım ve Radyoloji Anabilim Dalı personeline,

En içten teşekkürlerimi sunarım ...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Çizelgeler Dizini	vi
Şekiller Dizini	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇLAR	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Multiple Skleroz	3
2.1.1. Multiple Skleroz Epidemiyoloji	3
2.1.2. Multiple Skleroz Etiyolojisi	4
2.1.3. Multiple Skleroz Patofizyolojisi	5
2.2. Multiple Skleroz Tanı Yöntemleri	8
2.2.1. Laboratuvar Testleri	8
2.2.2. Görüntüleme Yöntemleri	10
2.3. Multiple Skleroz Klinik Bulguları	13
2.4. Multiple Skleroz Subtipleri	15
2.4.1. Klinik İzole Sendrom (KİS)	15
2.4.2. Ataklarla Seyreden MS (RRMS)	16
2.4.3. Progresif MS	16
2.5. Korpus Kallozum	17
2.6. Korpus Kallozum İndeksi	19
2.7. Yapay Zeka	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Hasta Seçimi	22
3.2. Görüntüleme Parametreleri ve Tekniği	22
3.3. Ölçümler	23
3.4. Yapay Zeka Modaliteleri ile Korpus Kallozum Segmentasyonu	24
3.4.1. Segmentasyonun Amacı	24
3.4.2. Eğitim Verisetleri Hakkında Bilgilendirme	24
3.4.3. Kullanılan Kütüphaneler, Frameworkler, Platformlar	25

3.4.4. Model Mimarisi Anlatımı	25
3.4.5. Eğitim Aşamaları ve Model Metrikleri	27
3.5. İstatistiksel İncelemeler	27
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	51
7. ÖZET	53
8. ABSTRACT	55
9. KAYNAKLAR	57
10. EKLER	64
Ek 1 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	64

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

KK	Korpus Kallozum
MS	Multipl Skleroz
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
SSS	Santral Sinir Sistemi
KBB	Kan Beyin Bariyeri
KİS	Klinik İzole Sendrom
RİS	Radyolojik İzole Sendrom
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BT	Bilgisayarlı Tomografi
RRMS	Relapsing-Remitting Multiple Skleroz
PPMS	Primer Progresif Multiple Skleroz
SPMS	Sekonder Progresif Multiple Skleroz
KKİ	Korpus Kallozum İndeksi
OKB	Oligoklonal Bant
MAG	Myelin Associated Glycoprotein
MBP	Myelin Basic Protein
MBP	Proteolipid protein
AI	Artificial İntelligent (Yapay Zeka)

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Cizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Revize McDonald Kriterleri (2017)	9
2.2. MS Tanısı ve Ayırıcı Tanısında Kullanılan Tetkikler	10
2.3. MS Belirtileri ve Sıklıkları	14
3.1. Kategorik Ölçüm İstatistikleri Tablosu	22
4.1. Çalışma Grubu ve Kontrol Grubunda Normallik Testi Ölçümleri	29
4.2. KKI Skorunun Normallik Dağılım Grafiği	29
4.3. Genel Parametre İstatistikleri Tablosu	30
4.4. KKI Skorunun Çalışma ve Kontrol Grupları Arasında Karşılaştırılması	30
4.5. ROC Analizi	31
4.7. ROC Analizi	31
4.7. MS Subtiplerinde Karşılaştırma	32
4.8. MS Subtiplerinde Karşılaştırma	33
4.9. Çalışma Grubundaki Hastaların KKI Skorlarının Cinsiyet Korelasyonu	33
4.10. Korelasyon analizi	34
4.11. Literatür ve çalışmamızdaki kontrol grubu KKI ortalamalarının cinsiyetlere göre dağılımı	38
4.12. Literatür ve çalışmamızdaki çalışma grubu KKI ortalamalarının cinsiyetlere göre dağılımı	39

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Multipl Skleroz ve Hastalık Subtiplerinin Klinik Gidişatı	16
2.2. Korpus Kallozum Anatomisi	17
2.3. Korpus Kallozum İndeksi	19
3.1. Çalışma Grubunda Korpus Kallozum İndeksi Ölçümleri	24
3.2. U-Net Mimarisi	25
3.3. Rectifier Linear Unit (ReLU) Fonksiyonu Cevap Grafiği	26
4.1. Veriseti Başarı Hesaplama Formülü	34
4.2. Çalışma Grubu Hastalarında Orijinal Görüntüler ve Yapay Zeka Çıktıları	35
4.3. Çalışma Grubu Hastalarında Orijinal Görüntüler ve Yapay Zeka Çıktıları	36
4.4. Kontrol grubu hastalarında orijinal görüntüler ve yapay zeka çıktıları	37

1. GİRİŞ VE AMAÇLAR

Multipl Skleroz (MS), genellikle genç yetişkinlerde görülen, santral sinir sistemi beyaz cevherini farklı lokalizasyonlarda etkileyen demiyelinizan ve kronik süreçli bir hastalıktır. Etyopatogenezinde, genetik ve çevresel etkenlerin değişken etkileşimleri sonucu aktive olduğu varsayılan otoimmün mekanizmaların sorumlu olduğu sanılmaktadır (1).

Multipl Skleroz tanısındaki temel prensip, SSS(santral sinir sistemi) içindeki lezyonların ve neden olduğu klinik tablonun zamanda ve alanda yayılımının gösterilmesi ve benzer özelliklere sahip diğer hastalıkların uygun klinik ve/veya inceleme yöntemleri ile ayırıcı tanısının doğru yapılarak dışlanmasıdır. Bazı olgularda tanı, klinik ve laboratuvar bulguları ile kolaylıkla konulabilirken bazı olgularda ayırıcı tanı yapmak daha güçtür. Özellikle hastalığın çok başında olan klinik ve radyolojik bulguların tam oturmadığı olgularda tanı ve ayırıcı tanı için takip gerekebilmektedir. Kesin MS tanısını koymayı sağlayacak patognomonik bir klinik veya laboratuvar bulgusu olmadığı için uzun yıllardan beri tanı kriterleri oluşturmaya ve geliştirmeye yönelik birçok çalışma yapılmıştır (2,3).

Günümüzde MS tanısında ve takibinde klinik değerlendirmeden sonra en önemli parametre Manyetik Rezonans Görüntüleme' dir. Klinik olarak kesin MS tanısı konulabiliyor olsa dahi, atipik radyolojik bulgular elde edilebilmektedir. MRG tetkiki yapılmadan MS tanısı koymaktan kaçınmak gerekir. MS'de tanı koyma sürecinde uygun olan standart MRG protokolleri, tanı kriterleri ve takip süreleri Magnetic Resonance Imaging in MS (MAGNIMS) klavuzunda ayrıntılı bir şekilde anlatılmıştır (1).

McDonald kriterleri 2017 revizyonunda , tanı aşamasında iken tüm hastalara beyin MRG çekilmesini önermektedir (2). Spinal MRG mutlak gerekli olmasa da, mekanda yayılımın gösterilebilmesi açısından önemlidir. Spinal kord tutulumu düşündüren klinik bulgular ile başvuranlarda, primer progresif seyirlielerde, MS' in daha nadir görüldüğü popülasyonlarda, beyin MRG ile tanı kriterlerinin tam karşılanmadığı hastalarda spinal MRG önerilmektedir. MRG çekimleri mutlaka

zamanda dağılımı gösterebilmesi açısından kontrastsız ve kontrastlı yapılmalıdır. Bu, hem tanı hem de hastalık aktivasyonunun takibi için gereklidir (4).

Manyetik Rezonans Görüntüleme ile MS hastalığındaki demiyelinizan lezyonlar tam olarak görüntülenebilmektedir. MRG incelemesi ile demiyelinizan lezyonların (plakların) yoğun olarak görüldüğü periventriküler alan, 4.ventrikül taban ve tavanı, optik sinir, pons, akuadukt çevresi ve spinal kord görüntülenebildiği gibi, MS' li hastalarda sıklıkla tutulan korpus kallozumun demiyelinasyonu yada atrofisi de gösterilebilmektedir (5).

Korpus kallozum; intrahemisferik ve interhemisferik bölgeleri birbirine bağlayan, 200-800 milyon arası akson lifi içeren, beynin en büyük sinir lifi yolağıdır. Korpus kallozum, beyinde, iki hemisferin karşılık gelen homolog alanları arasında; duyuşal bütünleşme, inhibisyon ve dikkat süreçleri arasında iletişim kurmakta belirgin rol oynamaktadır. Korpus kallozumun atrofisinin, hastalığın uzun dönem birikmiş etkilerine bir ölçüm sağladığı, hastalığın süresi ve/veya yoğunluğu ile korelasyon gösterdiği öne sürülmektedir (6).

Korpus kallozum indeksi; uzun dönem MS hastalarında korpus kallozum atrofisinin tespiti açısından oldukça pratik bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu indeks korpus kallozum anterior (genu) kısmı kalınlığı, santral (korpus) kısmı kalınlığı ve posterior (splenium) kısmı kalınlığının toplanıp, korpus kallozumun ön-arka uzunluğuna bölünmesi neticesinde elde edilmektedir (7).

Yapay zekâ, insan zekâsına özgü olan, algılama, öğrenme, çoğul kavramları bağlama, düşünme, fikir yürütme, sorun çözme, iletişim kurma, çıkarımsama yapma ve karar verme gibi yüksek bilişsel, fonksiyonel veya otonom davranışları sergilemesi beklenen yapay bir işletim sistemidir. Çalışmamızda kronik dönem MS hastalarında korpus kallozum atrofisinin yapay zeka teknolojileri ile değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Bu sayede çalışmamız aynı zamanda yapay zekanın sağlık alanında kullanımı açısından gelecekte yapılacak çalışmalara ışık tutacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multiple Skleroz

Multipl skleroz, genç erişkinlerde görülen, genellikle ataklar ve düzelmeler ile seyreden, genetik olarak duyarlı olan kişilerde çevresel faktörlerin tetiklediği otoimmün mekanizmalar yoluyla gelişen, santral sinir sisteminin demiyelinizan kronik bir hastalığıdır (1). Etiyopatogenezinde, genetik ve çevresel etkenlerin karışık etkileşimleri sonucu aktive olduğu varsayılan otoimmün mekanizmaların sorumlu olduğu düşünülmektedir (8).

Multiple Skleroz hastalığı, sıklıkla genç erişkinlerde görülür. Görülme yaş aralığı en sık 20-30 yaşları arasındır, 10 yaşından önce ve 60 yaşından sonra görülmesi nadirdir (9). Hastalık kadınlarda daha sık olup kadın/erkek oranı 1,8-2 / 1'dir. Çocukluk çağında ise bu oran 5-10 / 1'e kadar çıkar (10). Başlangıç yaşı geç olan hastalarda, cinsiyet oranı eşit olarak bildirilmektedir (9).

2.1.1. Multiple Skleroz Epidemiyolojisi

Coğrafi özelliklere bakıldığında, çok sayıda epidemiyolojik çalışma sonuçlarının değerlendirilmesi ile belirlenen yüksek, orta ve düşük prevalanslı coğrafi bölgeler tarif edilmiştir. Genel olarak, MS hastalığının prevalansı enlem derecesi ile paralel artış göstermektedir (1). Kuzey ve güney yarımkürelerde 65°'ye kadar enlem arttıkça, hastalığın görülme sıklığı da artmaktadır. 65° üzerinde ise bu oranların düştüğü gözlenmiştir (9)

Aynı coğrafyada yaşayan farklı ırk ve etnik gruplarda belirgin prevalans farklılıkları bildirilmiştir. MS hastalığı açısından beyaz ırk yüksek risk altındayken siyah ırk ve Asyalılar daha düşük risk oranlarına sahiptir (9).

Prevalansın, farklı coğrafi bölgelerdeki değişkenliği, çalışmaların göçmenler üzerinde odaklanmasına neden olmuştur. Bu çalışmalar ise çevresel faktörlerin, genetik faktörler sabitken, MS riskine etkileri açısından kanıt sağlamaktadır. Bunun yanında göç yaşının da önemli olduğu vurgulanmakta; 15 yaşın altındaki

göçmenlerde, prevalansı yüksek bölgeden, daha düşük prevalanslı bölgeye göç halinde MS riskinin düştüğü gösterilmektedir (1,9).

Son zamanlarda artan kanıtlar ışığında MS' e genetik yatkınlığın da önemli olduğu bilinmektedir. Genel olarak birinci derece akrabalarında MS tanısı olan kişiler normal popülasyona göre 30-50 kat daha fazla risk altındadır (11).

2.1.2. Multiple Skleroz Etiyolojisi

Multiple Skleroz' un kesin sebebi bilinmemektedir. Genetik olarak yatkın kişilerde çevresel faktörler ve tetikleyicilerin etkisi ile hastalığın oluştuğu düşünülmektedir. MS hastalarının büyük çoğunluğunda hastalık ile ilişkili olabilecek aday genlerin immünolojik patolojiler ile ilgili olabileceği belirtilmektedir. MS ve diğer otoimmün hastalıkların ilişkili olduğu genomik bölgeler birbiri ile ilişkili olabilir. MS dışında başka bir otoimmün hastalığın, MS ile beraber aynı genomik bölgeyi paylaştığı durumlarda bu durum MS' in başlaması için tetikleyici bir faktör olabilmektedir. Genetik olarak yatkın kişilerde otoimmünite direkt olarak etkili olabileceği gibi, immün hücrelerin aktivasyonuna çevresel faktörlerin de katkısı olabilmektedir (12,13).

Çevresel faktörler otoreaktif T hücrelerinin direkt tetiklenmesinde görev alır. Bu hastalıkta etyoloji genellikle viral veya mikrobiyal etkenlerdir. Moleküler benzerlik ile (çevresel antijenlerin, SSS' de hedef olan moleküle benzemesi) bu antijenler etkilerini gösterirler. Aynı zamanda SSS' ye affinitesi yüksek olan enfeksiyöz ajanlar SSS antijenlerinin perifere salınmasını kolaylaştırırlar (12,13).

Enfeksiyona bağlı periferik inflamasyonun SSS üzerine direkt etkisi olabilir. Lokal olarak salınan sitokinler afferent sinir sonlanmalarını uyarır. İmmün sistem hücreleri uyarıldıktan sonra dolaşımda yüksek konsantrasyonlarda sitokinler görülmeye başlar. Bu sitokinler kan beyin bariyerini (KBB) geçer ve perivasküler makrofajları uyarır. İmmün sistem SSS iletişimi sonucunda mikroglial hücrelerin aktivasyonu meydana gelir. Bazı vakalarda MS; SSS' ye karşı direkt bir otoreaktif cevap olmaksızın, indirekt olarak periferik inflamasyonun mikroglial nörodenerasyonu tetiklemesi ile meydana gelmektedir (14).

Bugüne kadar literatürde raporlanan MS riskini arttıran çevresel faktörler çok çeşitlidir. Bunlar vitamin D eksikliği, Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu, sirkadiyan ritmin bozulması, sigara içimi, Epstein Barr Virüs (EBV) enfeksiyonlarıdır. Bu şüpheli çevresel faktörler arasında MS riskini artırdığı en iyi gösterilenler sigara içimi ve EBV enfeksiyonudur (15).

Multiple Skleroz ile ilişkili şu ana kadar, hastalık ile kesin ilişkisi tanımlanan tek bir otoantijen, otoantikör veya enfeksiyöz ajan tanımlanmamıştır. Fakat diğer otoimmün hastalıklarla ortak şüpheli gen bölgelerini paylaştığı görülmüştür. Otoimmün tiroid hastalığı, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve psöriasis gibi bazı otoimmün hastalıkların ortaya çıkma riskinin MS hastalarında arttığı görülmüştür (16).

2.1.3. Multiple Skleroz Patofizyolojisi

Santral sinir sisteminde myelin yapımından sorumlu hücreler oligodendrositlerdir. Myelin kılıf, aksonu halkalar şeklinde saran, yalıtkan özellikte hidrofobik lipoproteinlerden oluşmaktadır. Her oligodendrosit yaklaşık 50 akson ile temas halindedir (3) .

Myelin kılıf aksonlar üzerinde kesintisiz değildir ve Ranvier boğumları denilen bölgelerde aksonlar intersitisyum ile ilişki göstermektedir. Aksiyon potansiyeli Ranvier boğumları arasında atlamalı olarak ilerler, çünkü myelin oldukça iyi bir yalıtandır ve bu durum iletinin normalden çok daha hızlı olmasına neden olur (3).

Myelindeki başlıca protein Myelin Basic Protein (MBP) olup stoplazmada yer alır ve hücre zarının iç kesimine bağlıdır. Proteolipid protein (PLP) ise hücre zarının dış kısmına bağlı olup ekstrasellüler mesafe ile ilişkilidir. PLP myelin ağırlığının yaklaşık yarısını oluşturur ve ekstrasellüler mesafeyi katederek myelin kılıfı oluşturan lameller yapıdaki homofilik membranları birbirine bağlayıp stabilizasyonu sağlar. Bunun haricinde diğer bir myelin bileşeni de Myelin Associated Glycoprotein (MAG) olup aksonal - glial temastan sorumludur (3).

Multiple Skleroz' da inflamasyonun temel hedefi myelin yapımından sorumlu olan oligodendrositlerdir. Dolayısıyla gelişen demyelinizasyonda aksondaki atlamalı ileti bozulurken kısmi demyelinize alanlarda iletide yavaşlama görülür. Ayrıca remyelinizasyon sürecinde yapılan yeni miyelin kılıflar eskisine oranla daha ince ve daha az efektiftirler. MS, hasar ve sonrasında gelişen tamir süreciyle devam eden kronik bir hastalıktır. Hasar süreci ana hatlarıyla; inflamasyon, demyelinizasyon ve kalıcı hasarın temel nedeni olan aksonal zedelenmeden oluşur (4,5).

- **İnflamasyon**

Normalde kan beyin bariyeri (KBB) nedeniyle T lenfositlerin sinir sistemine geçmesi mümkün değildir ancak herhangi bir enfeksiyon varlığında KBB' deki tight junction tipi bağlantılar gevşeyerek T lenfositlerin geçişine izin verir. Enfeksiyonun bitmesinin ardından, KBB bütünlüğü yeniden sağlanırken T lenfositler merkezi sinir sisteminde kısıtlı kalırlar. Yapılan araştırmalarda T helper 1 ve T helper 17 hücrelerin inflamasyonda önemli rol aldığı gösterilmiştir. IL12 adlı sitokin T lenfositlerin inflamatuvar Th1 ve Th17 ye dönüşümünü hızlandırmaktadır (20).

Periferde MHC- 2 antijen sunan hücreler, myelin basic protein (MBP) reaktif-CD4 T hücrelerini aktive ederler ve myelin reaktif T hücreleri, kan beyin bariyerini geçmelerini sağlayan adezyon molekülünü eksprese ederler. Kan beyin bariyerini (KBB) geçen aktive T hücreleri, mikroglialarla karşılaştığında IFN-gama ve TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinleri salgılayan Th 1 hücrelerine dönüşürler. Mikroglialar bir yandan serbest radikal, nitrik oksit ve proteaz salgılayarak doku hasarına neden olurken diğer yandan salgıladıkları IL 12 ile T hücre aktivasyonu artırırlar. B hücre aktivasyonu da aktive T hücrelerinin salgılamış olduğu sitokinler aracılığıyla lenf nodlarında gerçekleşir. Reaktif B hücreleri KBB yi geçerek inflamasyona katılırlar (20).

Beyin omurilik sıvısında elektroforez yöntemiyle oligoklonal band paterni görülmesi; IgG düzeylerinin arttığını, dolayısıyla humoral immunitenin MS patofizyolojisinde rol aldığını gösterir. Sonuç olarak myeline karşı gelişen antikolar intratekal ya da periferel oluşabilirler. MS' de kan beyin bariyerinin bozulduğu ve lezyonların merkezinde perivasküler inflamasyonun olduğu uzun

zamandan beri bilinmektedir. Normal görünümlü beyaz cevherde kan beyin bariyerinin bozulduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (21,22).

- **Demyelinizasyon**

İnflamasyon sonucu gelişen demyelinizasyonda çeşitli immünolojik mekanizmalar rol oynar ve bu mekanizmalar nöroimmunolojik çalışmalarla aktif MS plaklarında gösterilebilmektedir (23). Yapılan çalışmalarda inflamasyonun aynı hastada homojen, fakat farklı hastalarda heterojen olduğu tespit edilmiştir. Bunun anlamı bir hastada gelişen inflamatuvar yanıt örneğin makrofaj ve T lenfosit ağırlıklıyken, diğer hastada immunoglobulin ve kompleman ağırlıklı olmasıdır (24).

Demyelinizasyon sürecinde farklı immünolojik mekanizmaların işlediğinden bahsetmiştik. Sınıflandırma şu şekilde yapılabilir:

Tip I : Makrofaj ilişkili demyelinizasyon

Tip II : Makrofajlara ek olarak, aktif demyelinizasyon olan kesimlerde Ig ve kompleman (özellikle C9) birikimi

Tip III : Makrofajlara ek olarak, myelin ilgili glikoprotein (MAG) ve oligodendrosit apoptozisi (selektif MAG kaybı tipiktir.)

Tip IV : Makrofajın yapmış olduğu inflamasyona ek olarak, plak çevresindeki beyaz cevherde görülen oligodendrosit kaybı, demyelinizasyon

Demyelinizasyon sürecinde, kalan az miktardaki oligodendrosit remyelinizasyonu başlatır. Ancak bu sınırlı remyelinizasyon inflamasyon derecesi ile ters orantılıdır (24,25).

- **Aksonal Zedelenme**

Demyelinizasyon süreci aksonal iletinin bozulmasında önemli rol oynamaktadır. Laboratuvar şartlarında elde edilen bilgilere göre demyelinizasyonun ilk elektrofizyolojik sonucu aksonal iletideki bloktur (6). Aksonal zedelenme MS' deki progresif nörolojik sakatlığın major nedenidir (7).

2.2. Multiple Skleroz Tanı Yöntemleri

2.2.1 Laboratuvar Testleri

Multiple Skleroz tanısı konulurken revize McDonald tanı kriterlerinden (2) yararlanılır (**Tablo 2.1**). MS tanısı SSS içindeki lezyonların ve bu lezyonların sebep olduğu klinik tablonun zamanda ve alanda yayılımının gösterilmesi; ayırıcı tanısına giren diğer hastalıkların klinik ve/veya inceleme yöntemleri ile dışlanması ile konulmaktadır (28).

Bazı olgularda tanı klinik ve destekleyici laboratuvar bulguları ile konulabilmektedir. Özellikle KİS (Klinik İzole Sendrom) döneminde, atipik klinik ve MRG özelliklerine sahip olgularda tanı güçlükleri yaşanmaktadır. Buna benzer olgularda tanı klinik ve radyolojik takip sonunda kesinleştirilir (28,29).

Radyolojik izole sendrom (RİS) günümüzde MS olarak kabul edilmemekte, bu hastalara klinik ve radyolojik takip önerilmektedir. İlk defa 1983 yılında geliştirilen Poser tanı kriterlerinde (8) laboratuvar verileri de tanı kriterleri içerisine girmiştir (**Tablo 2.2**). Laboratuvara ait destekleyici bulguların eklenmeye başlaması ile [oligoklonal bant pozitifliği (OKB) ve IgG indeks yüksekliği gibi] ilk atakta dahi MS tanısı koyma ihtimali artmıştır (29).

Tablo 2. 2017 Revize McDonald kriterleri (Thompson ve arkadaşları)

Atak	Objektif klinik bulgulu lezyon sayısı	MS tanısı için gerekli ek veri
≥2 atak	≥2	Yok ^a
≥2 atak	1+ öyküde başka bir alanda ki lezyona ait atak ^b	Yok ^a
≥2 atak	1	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ^c ile mekanda yayılımın gösterilmesi
1 atak	≥2	Ek bir klinik atak veya MRG ^d ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB ^e varlığı
1 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG ^e ile mekanda yayılımın gösterilmesi ve ek bir klinik atak veya MRG ^d ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB ^e varlığı
Sinsi progresyon	1 yıl klinik progresyon (retrospektif veya prospektif, ataktan bağımsız olarak)	Aşağıdakilerin 2'si • MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal veya infratentoryal) alanlarda ≥1 lezyon • Spinal kordda ≥2 lezyon • BOS-spesifik OKB varlığı

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

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

^c: MRG'de alanda yayılım; MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal, infratentoryal ve spinal kord) 4 alanın ≥2'sinde ≥1 lezyon olması.

^d: MRG'de zamanda yayılım; herhangi bir zamanda çekilen MRG'de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların aynı anda bulunması veya takip MRG'sinde ilk MRG (çekildiği zamandan bağımsız olarak) referans alındığında yeni bir T2 hiperintens lezyonun ya da kontrast tutan lezyonun olması.

^e: BOS-spesifik OKB varlığı zamanda yayılımı göstermez ama tanıdan onun yerine geçer.

MS: Multipl skleroz, SSS: Santral sinir sistemi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, BOS: Beyin omurilik sıvısı, OKB: Oligoklonal band

Tablo 2.1 : 2017 Revize McDonald Kriterleri

Kaynak:Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, vd. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria . C. 17, The Lancet Neurology. Lancet Publishing Group; 2018 . s. 162–73.

BOS' da OKB pozitifliği saptanması ve IgG indeks yükseklikleri MS tanısına gitmede önemli parametrelerdir. OKB pozitifliği ve IgG indeksi intratekal IgG sentezini göstermektedir. Bu sentez MS için karakteristiktir ama MS' e spesifik değildir. BOS ve serum IgG düzeylerinin oranının, BOS ve serum albümin düzeyi oranlarına bölünmesi ile IgG indeksi elde edilir. Kabul gören ve önerilen yöntem BOS ve serumda 'izoelektirik fokuslama' ile OKB' lerin incelenmesidir (29).

Temel testler
Kan tetkikleri
MRG
BOS analizleri
İkincil testler
Uyandırılmış potansiyeller (görsel, somatosensoriyel)
Optik koherens tomografi
Nörokognitif testler
Diğer testler
Ürodinami
Biyopsi (Deri, Lenf nodülü, beyin-leptomeniks, diğerleri)
Anjiyografi (serebral, fluorescein, MR)
Elektrofizyoloji (Sinir iletimleri, EMG)
Akciğer grafisi (hiler adenopati)
Diğerleri (Schirmer testi, tükürük bezi sintigrafisi, SPECT, Kveim testi, Gallium scan gibi)
MS: Multipl skleroz, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, BOS: Beyin omurilik sıvısı, EMG: Elektromiyografi, SPECT: Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi

Tablo 2.2 : MS tanısı ve ayırıcı tanısında kullanılan tetkikler (Poser Tanı Kriterleri)

Kaynak: Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, Kuenz B, Hauser A, Berger T, vd. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. Brain . Brain; Kasım 2008 ;131(11):3072–80.

2.2.2. Görüntüleme Yöntemleri

Bilgisayarlı Tomografi’ nin ve BT Myelografinin, 1970’ li yılların ortalarında MS ile karışabilecek neoplastik, dejeneratif veya vasküler patolojileri dışlamak, lezyonların tipik uzaysal ve zamansal dağılımını göstermek amacıyla kullanıldığı ve MS’ in erken tanısına olanak sağladığı bilinmektedir. MRG, 1980’ li yılların başlangıcında kullanıma girmesiyle, MS hastalarının tanılarında ve takiplerinde önemli role sahip olmuş, daha önce kullanılan görüntüleme tetkiklerine göre tanı konmasında ve diğer patolojilerin dışlanmasında daha fazla spesifisite sağlamıştır (30).

Demyelinizan plakları hemen daima kesin bir doğrulukla görüntüleyebilen tek tetkik yöntemi MRG’ dir. MRG, SSS’ de herhangi bir lokalizasyonda klinik

olarak nörolojik defisite yol açmış lezyonlar yanında, klinik olarak sessiz lezyonları da büyük duyarlılıkla saptayabilmektedir. MRG' nin, akut ya da kronik süreçteki MS lezyonlarının neden olduğu serebral değişikliklerin ve aktif plakların tanınmasında büyük yararlar sağladığı bilinmektedir (31,32).

Multiple Skleroz plaklarının en sık geliştiği lokalizasyonlar, periventriküler beyaz cevher, internal kapsül, korpus kallozum, pons ve brakium pontis olmakla beraber miyelinizasyon gösteren beyaz cevherin olduğu her yerde hatta gri cevherde bile gelişebileceği, spinal kord ve optik sinirlerin de sıklıkla etkilendiği bilinmektedir (33).

Konvansiyonel MRG; MS lezyonlarını saptamada, lezyonların natüründeki değişiklikleri göstermede ve MS tanısının konulmasında oldukça önemli bir role sahiptir. Tanıda kullanılan başlıca sekanslar; T2 ağırlıklı spin-eko (SE) imajlar, FLAIR ve gadolinyumlu T1 ağırlıklı görüntülerdir. T2 ağırlıklı imajlar posterior fossa lezyonları ve periventriküler lezyonları göstermede oldukça kullanışlıdır. Öte yandan FLAIR sekansı, BOS' a bağlı parsiyel volüm etkisinin baskılanması ve periventriküler, jukstakortikal lezyonları göstermesi nedeniyle popülerdir; ancak beyin sapı ve spinal kord lezyonlarını göstermede başarısız olabilmektedir (34).

Multiple Skleroz plakları beyinde herhangi bir yerde olabilir ancak tipik lokalizasyonları periventriküler beyaz cevherdir. Plaklar ovoid şekilli olup major eksenleri ventriküle diktir. Başlangıçta lezyon incedir ve lineer olma eğilimindedir (Dawson parmakları). Lezyonun lineer şekilli olmasının nedeni muhtemelen meduller venin uzun eksenini boyunca oluşan inflamasyondur, böylece perivenüler dilate boşluklar gelişir. Histopatolojik olarak perivasküler inflamasyonun KBB yıkımında ve miyelın kaybında önemli bir basamak olduğu bilinmektedir (35).

Lezyonlar uzun T2 relaksasyon zamanı nedeniyle hiperintens görülürler ancak T2 hiperintensite; plağın yaşı, inflamasyonun derecesi, miyelın ve aksonal hasarı göstermez. Yeni oluşan T2 hiperintens lezyon, gelişen inflamasyonu gösterir ve lezyon boyutu akut dönemde 4 haftada en büyük çapa ulaşır. İnflamasyonun kendini sınırlamasıyla ve remyelinizasyonun gelişmesiyle bir

sonraki 6-8 haftada lezyon boyutları küçülür. Sonuçta çoğu lezyon küçük de olsa T2 hiperintens odak bırakır. MS' de periventriküler bölge haricinde korpus kallozum, subkortikal bölge, beyin sapı, subkortikal U lifleri, optik sinir ve vizüel yollar da plakların bulunduğu tipik lokalizasyonlardır (36).

Korpus kallozuma yerleşmiş plaklar en iyi FLAIR sekansında görülürler. MS beyaz cevher hastalığı olarak bilinse de lezyonlar gri cevheri de tutabilir ve bu tutulum FLAIR sekansında daha iyi görülür. Gri cevher lezyonları genellikle küçük boyutlu olup orta derecede sinyal artışı gösterir; ayrıca inflamasyon, beyaz cevher lezyonlarına oranla daha az olduğu için lezyonlar daha belirsiz ve seçilmesi güçtür (36).

Spinal kord lezyonları en sık servikalde görülür ve kordun daha çok posterior ve lateralini tutma eğilimindedirler. Ayrıca transvers kesitlerde spinal kordun yarısından daha azını tutarlar ve genellikle uzun eksen boyutları iki vertebra boyunu geçmez. Servikal lezyonların, MS hastalarında %50-90 arasında görüldüğü bildirilmektedir (37).

Optik nörit, erken dönemde MS' in ilk ve tek bulgusu olabilir. Yağ baskılı ve kontrastlı görüntüler ya da STIR sekansı ile saptanabilir. T1 ağırlıklı görüntülerde, T2 hiperintens olan akut MS plakları genellikle izointensitir, ancak ağır inflamatuvar ödem ve kronik doku hasarında plak hipointens (kara delik) görülür. T2 hiperintens lezyonların %5-20' si T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens olarak izlenir (38).

T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens plak yükü hastalığın progresyonu ve özürlülükle yakından ilişkilidir, oysa T2 hiperintens lezyon yükü ve özürlülük arasında zayıf bir ilişki söz konusudur (39).

Akut inflamatuvar fazda KBB' nin yıkılması sonucunda vasküler endoteldeki sıkı bağlantılar bozulur ve kontrast madde geçişi sonucu aktif plak lehine kontrastlanma görülür. Bu olayın aktif plaklarda konvansiyonel MRG' de saptanan ilk bulgulardan biri olduğu düşünülmektedir. Akut plağın

kontrastlanması günlerden haftalara dek sürebilir ancak üç aydan daha uzun süren kontrastlanma akla MS harici patolojileri getirmelidir (37).

Lezyonlar öncelikle homojen kontrastlanma göstermekle birlikte daha sonra halka tarzı boyanma dikkat çeker. Kontrastlı T1 ağırlıklı görüntüler, inflamatuvar aktiviteyi ölçmek amacıyla rutin kullanılır ve relapsın saptanmasında klinik değerlendirmeye göre üstündür. Dolayısıyla klinik olarak relaps düşünülmeyen olgularda aktif plak kontrastlı MRG ile saptanabilir, bu durum kontrastlanan plakların çoğunun klinik bulgu vermediğini gösterir (37).

Kronik dönemde ise lezyon T1 ağırlıklı görüntülerde izo ya da hipointens izlenebilir ve T2 hiperintensite yıllarca devam edebilir. Akut ödeme bağlı T1 hipointensite ve kara delik (black hole) birbirinden ayrılması gereken iki antitedir. Akut ödem geçici iken, kara delik (black hole) inflamasyonun ağır hasar bırakarak iyileştiğini gösterir. Ayrıca akut ödemde kontrast tutulumu mevcutken, kara deliklerde (black hole) boyanma olmaz (40). Ayrıca black hole olarak tanımlanan lezyonların T1 intensitesi BOS' a çok daha yakındır.

2.3. Multiple Skleroz Klinik Bulguları

Multiple Skleroz hastalarında SSS hasarına bağlı tüm belirti ve bulgular ortaya çıkabilirse de bazıları çok sık, bazıları da kırmızı bayrak kabul edilecek kadar seyrek ortaya çıkarlar. Ekstremitelerde güçsüzlük, duyuşal belirtiler, ataksi, mesane problemleri, yorgunluk, diplopi, görme bulanıklığı gibi görsel belirtiler, dizatri, bellek-konsantrasyon-dikkat bozukluğu gibi kognitif yakınmalar sık görülen belirtilerdir. Buna karşılık hareket bozuklukları, epileptik nöbet, baş ağrısı, demans düzeyinde kognitif yıkım, kortikal belirtiler, işitme kaybı, amiotrofi seyrek görülen belirti ve bulgulardır (41). MS' de görülen klinik belirtiler ve sıklıkları **Tablo 2.3** ' te belirtilmiştir (9).

MS hastalığının kliniğinde, hastalığın süresi, subtipi ve lezyonların yerine göre farklılık gösteren birçok semptom bulunabilir. Bazı semptomlar kısa süreli ve geri dönüşlü iken, bazıları daha kalıcı, hatta özürlülük nedeni olabilirler (1).

Ekstremitelerde güçsüzlüğü, sık görülen bir bulgudur. İlerlemiş vakaların neredeyse tamamında bulunabilir. Monoparezi, hemiparezi, tetraparezi

görülebilsen de, en sık asimetrik monoparezi görülür. Spastisite, hiperrefleksi ve patolojik refleksler, diğer motor semptomlardır (9).

Bir ya da daha fazla ekstremitede güçsüzlük	%35
Optik nörit	%20
Parestezi	%20
Diplopi	%10
Vertigo	%5
Mesane problemleri	%5
Diğer	<%5

Tablo 2.3 : MS belirtileri ve sıklıkları

Kaynak: Efendi H, Yandım Kuşçu D. Multipl Skleroz Tani ve Tedavi Kılavuzu. 2018. 9-25 s

Somatosensoriyel semptomlar %52-70 oranında görülebilirler. Uyuşukluk, hissizlik, karıncalanma, yanma, kaşıntı, ağrı, elektriklenme hissi, semptomlardan bazılarıdır. Lhermitte bulgusu (aktif yada pasif boyun fleksiyonu sonrasında sırtta aşağı doğru hissedilen elektriklenme hissi), MS için patognomonik bulgu olarak sayılabilir (42).

Hastaların %20-30' unda başlangıç belirtisi görme ile ilgilidir. Görme keskinliğinde azalma, renkli görme kaybı, optik disk bulguları, görme alanı defektleri, diplopi, osilopsi yanında pupil anomalileri de saptanabilmektedir. Başka semptom ve bulgu olmadan ani optik nörit gelişimi, genellikle MS' in ilk semptomu olarak değerlendirilir (1,9).

Kranial sinir ve beyin sapı bulguları arasında ataklar halindeki vertigo, trigeminal sensoriyel nöropati, internükleer oftalmopleji, 3. , 4. ve 6. kranial sinir paralizileri, nistagmus, fasial paralizi bulunmaktadır (43).

Multiple Skleroz hastalarındaki psikiyatrik tablolar, depresyon, öfori, patolojik gülme-ağlama atakları şeklinde olabilmektedirler. Depresyon, en sık karşılaşılan nöropsikiyatrik durum olup MS hastalarının yaklaşık % 40' ında görülür. Karşımıza anksiyete, umutsuzluk, kızgınlık gibi diğer bozukluklar da çıkabilir. MS' e bağlı ölümlerin %15 kadarının intihar olduğu bildirilmiştir (44).

Bunlar dışında, otonomik semptomlar arasında, bağırsak ve mesane fonksiyon bozukluğu, cinsel disfonksiyon sayılabilir. Genel olarak karşımıza sık idrara çıkma, yetişememe, kaçırma, tam boşaltamama hissi ve idrar yapmakta zorluk çekme olarak çıkar. İdrar retansiyonu sonucunda üriner enfeksiyon riski de artmaktadır (45).

Kognitif kayıp, yorgunluk, uyku bozuklukları görülebilen diğer bulgular arasındadır. Hastalığın tüm subtiplerinde ve her safhada görülebilmekle birlikte en sık karşılaşılan bozukluklar; hafıza, dikkat, bilgi işleme hızı, vizüel – spasyal ve yürütücü işlev kayıplarıdır. Demans ise oldukça nadir görülür. Kognitif defisitler, fiziksel özürllükten bağımsız olup nörolojik disfonksiyon olmaksızın da gelişebilir (46,47).

2.4. Multiple Skleroz Subtipleri

Multiple Skleroz klinik subtipleri 2013 yılında Lublin ve arkadaşları tarafından Klinik İzole Sendrom (KİS), relapsing (atakl) ve progresif (kötüleşen) MS olarak üç başlık altında tanımlanmıştır (48).

Bu klinik tipleri tanımlamada, hastalığın aktive olması ya da hastalığın ilerlemesi, özürllüğün giderek artması göz önünde bulundurulmuştur. Daha önceki kılavuzlarda kullanılmış bir terim olan progresif- relapsing terimi artık kullanılmamaktadır, çünkü bu hastalar progresif-aktif hastalar grubu içine alınmıştır. KİS, MS fenotipleri arasına dahil edilmiştir. Radyolojik izole sendrom (RİS) grubuna ait hastalar klinik belirti ve bulgulara sahip olmadığından bir MS fenotipi olarak belirlenmemiştir (48). Multipl Skleroz ve hastalık subtiplerinin klinik gidişatı **Şekil 2.1'** de verilmiştir (10).

2.4.1. Klinik İzole Sendrom (KİS)

İzole optik nöropati, medulla spinalis tutulumu, beyin sapı sendromu ve daha az oranda hemisferik tutulum şeklinde bulgu vererek ortaya çıkan, SSS' nin inflamatuvar demyelinizan özellikte etkilendiği ilk nörolojik tablo KİS olarak adlandırılmaktadır (11). KİS kavramıyla; ateş ve enfeksiyona dair klinik kanıt olmadan SSS' ne ait objektif klinik bulgularla ortaya çıkan, 24 saatten uzun süren, monofazik klinik bir tablo ifade edilmektedir. Tipik klinik bulguları unilateral

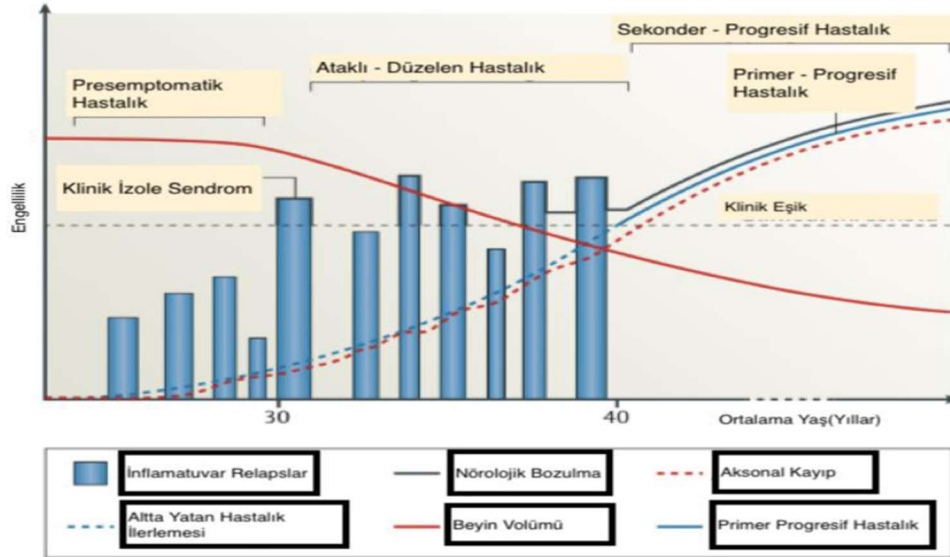
optik nöropati, medulla spinalisin parsiyel tutulumu, beyin sapı veya serebellar sendrom, daha az sıklıkla hemisferik tutulum şeklindedir. MRG' de MS' i düşündürülen semptomatik ya da asemptomatik lezyonların varlığı gözlenir (12).

2.4.2. Ataklarla Seyreden MS (RRMS)

Akut atakları izleyen tam ya da tama yakın düzelme dönemleri mevcuttur, ataklar arasında hastalıkta ilerleme gözlenmez (11). MS hastalarının %85' ini etkileyen, en sık görülen formdur (13).

2.4.3. Progresif MS

Hastalık seyri sırasında özür lülüğün geliştiği subtiptir. Atak ve iyileşmeler ile giden ortalama 5-6 senelik erken dönem sonrası atak sayısının azaldığı, düzelmenin az olduğu, özür lülüğün giderek arttığı ikinci ilerleyici dönem gözlenebilir (sekonder progresif MS (SPMS)). SPMS' de inflamatuvar lezyonlar spesifik değildir. SSS atrofisine ilerleyici nörolojik fonksiyon kaybı da eşlik eder. Hastalık ilerledikçe beyin volümü azalır, artmış aksonal kayıp bu azalmaya eşlik eder (50). Başlangıçtan itibaren ilerleyici bir kötüleşme varsa, bu durum primer progresif MS (PPMS) olarak adlandırılmaktadır (51). PPMS, MS hastalarının yaklaşık %10' unu oluşturur. Burada ataklar kötüleşmeye eşlik etmez (50).

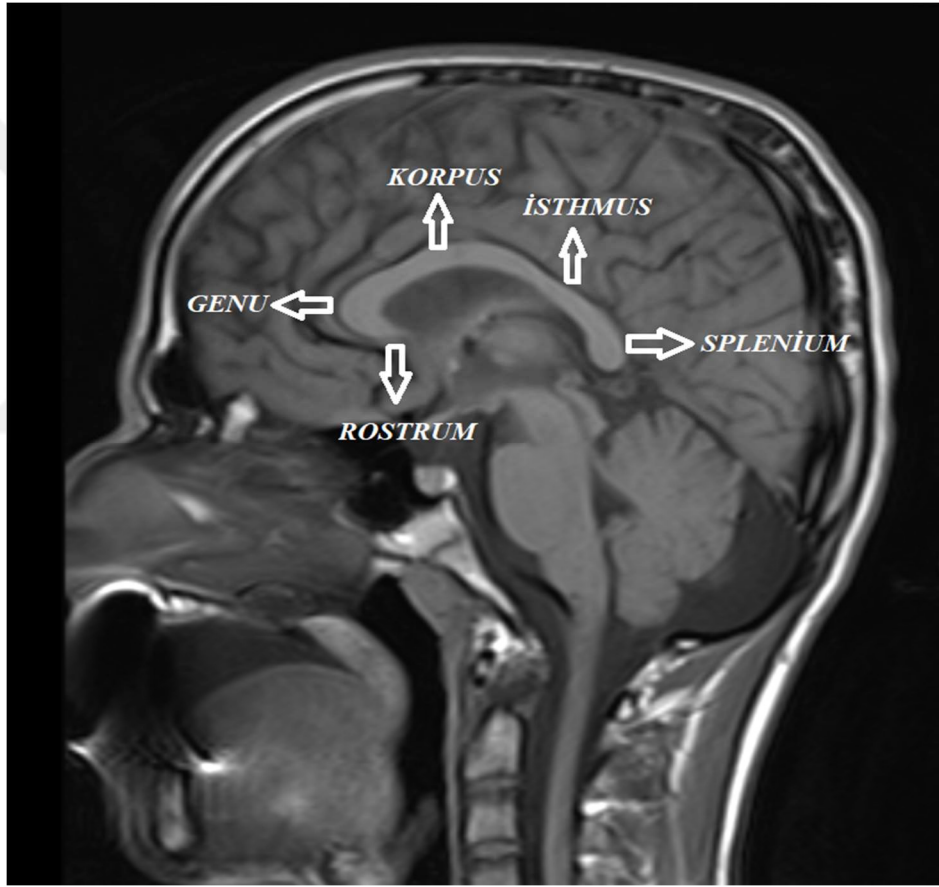


Şekil 2.1 : Multipl Skleroz ve hastalık subtiplerinin klinik gidişatı

Kaynak: Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis . C. 15, Nature Reviews Immunology. Nature Publishing Group; 2015 . s. 545–58.

2.5. Korpus Kallozum

Korpus kallozum, serebral komissürler denen, iki serebral hemisferi fonksiyonel ve anatomik olarak birbirine bağlayan lif sisteminin en genişidir. Anterior komissürden başlayarak posterioara doğru korpus kallozumun bölümleri sırasıyla; rostrum, genu, korpus, isthmus ve spleniumdur. Korpus kallozum ve anterior komissür, memeli beyinde direkt olarak iki hemisferin neokorteksini bağlamak suretiyle algılama, kognisyon, öğrenme ve istemli motor koordinasyon gibi fonksiyonların birliğini sağlamaktadır (52).



Şekil 2.2 : Korpus Kallozum Anatomisi

Korpus kallozumun en uzun A-P çapı dikkate alındığında; anterior 1/3 lük kısmı rostrum, genu ve korpusun 1/3 ön kısmı tarafından oluşturulur. Son 1/3 lük kısmı ise isthmus ve splenium tarafından, son 1/5 lik kısmı ise sadece splenium tarafından oluşturulur (53).

İnsan beyinde bu komissürlerde ortalama 109 akson bulunduğu tahmin edilmektedir. Bunların yaklaşık yarısı geniş ve miyelinli liflerden, geri kalanı ise miyelinsiz, bir kısmı sayılamayacak kadar küçük çaplı liflerden oluşmaktadır. Komissüral sistemler, her iki hemisferdeki ayna projeksiyon alanlarını birleştirmek üzere düzenlenmiştir (30).

Multiple Skleroz’ da korpus kallozumun sık tutulumunun, endimal venler etrafındaki lezyonların ventriküler yüzeyden komşuluğundaki ak maddeye yani korpus kallozuma doğru çekilmesi sebebiyle olduğu düşünülmektedir (54).

Korpus kallozumun T2 ağırlıklı kesitlerde sıklıkla izlenen hiperintens demiyelinizan lezyonları (plakları), MS hastalarının %90’ ında saptanmaktadır. Bu lezyonlar genellikle derin kallozal-ventriküler sınır boyunca yerleşmektedir ve bunların varlığı yüksek olasılıkla MS’i düşündürmektedir. Korpus kallozum plaklarının, aksiyel kesitlerde, lateral ventriküllerin üzerinde karakteristik horizontal yerleşime sahip olmakla beraber, genellikle 1-8 mm kalınlığında olduğu ve çoğunlukla genu ve spleniumda bulunduğu bilinmektedir (54).

Korpus kallozum atrofisi, en iyi sagittal T1 ağırlıklı görüntülerde görülebilmektedir. Ventriküllerin çevresindeki ufak bozukluklar, muhtemelen lokal demiyelinasyona ve volüm kaybına sekonderdir. Korpus kallozum atrofisi ile sıkça beraberlik gösteren diğer bulgu, parasagittal kesitlerdeki perikallozal ak maddenin ‘güve yeniği’ görüntüsüdür. Bu görüntü, perikallozal ak maddedeki plaklardan kaynaklanmaktadır. Daha difüz kallozal volüm kaybının, lokal lezyonlara ve ventriküllerin köşesindeki birçok distal lezyonun Wallerian dejenerasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir (30).

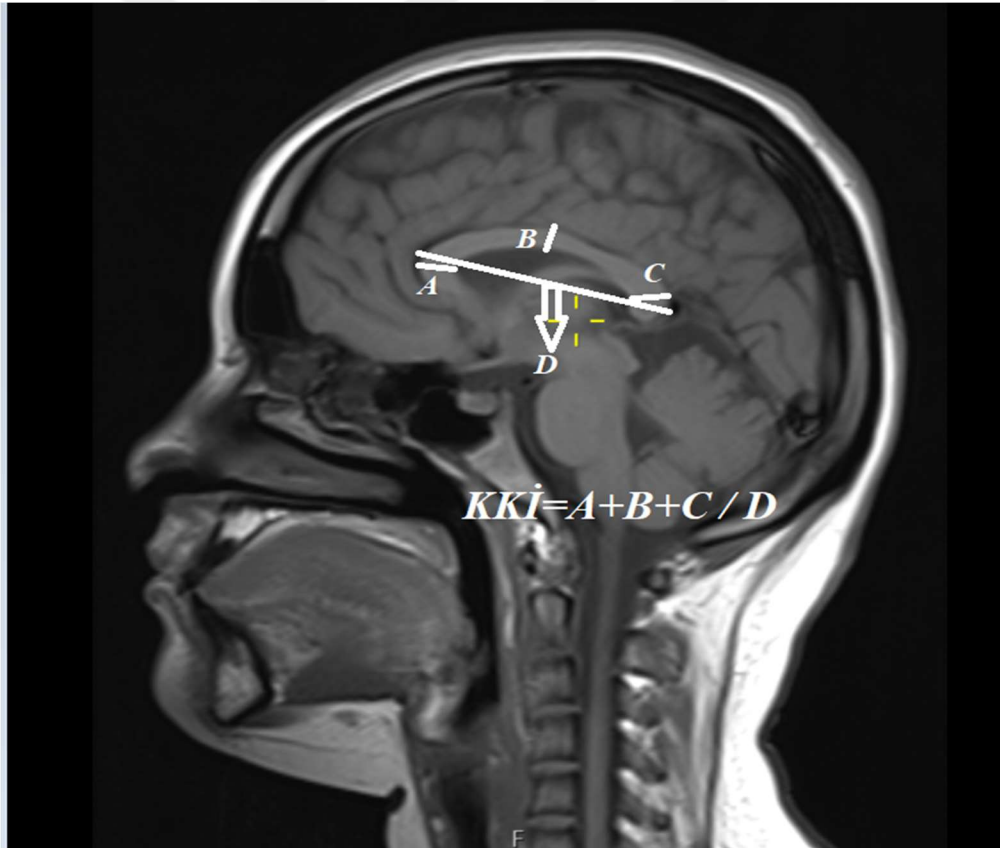
Vizüel inspeksiyonla yada kantitatif ölçümlerle belirlenmiş korpus kallozum atrofisinin, hastalığın uzun dönem, birikmiş etkilerine bir ölçüm sağladığı, hastalığın süresi ve/veya yoğunluğu ile korelasyon gösterdiği ileri sürülmüştür (30).

2.6. Korpus Kallozum İndeksi

Korpus Kallozum İndeksi (KKİ), kronik dönem MS hastalarında korpus kallozum lif demetlerindeki atrofinin değerlendirilmesi açısından oldukça pratik bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır (55).

Korpus Kallozum İndeksi (KKİ); konvansiyonel MRG’ de mid-sagittal T1 ağırlıklı görüntülerde, korpus kallozum kesitleri kullanılarak genu, korpus ve splenium kalınlıklarının toplanıp, korpus kallozumun ön-arka uzunluğuna bölünmesi neticesinde elde edilmektedir (56).

Yapılan çalışmalarda 20-40 yaş arası sağlıklı bireylerde ölçülen KKİ değerleri ile uzun dönem MS ile takipli hastalarda ölçülen KKİ değerlerinin karşılaştırılması neticesinde, her iki grup arasında korpus kallozumun atrofisini ölçmek açısından KKİ ‘ nin gücünün oldukça fazla olduğu tespit edilmiştir (57).



Şekil 2.3 : Korpus Kallozum İndeksi (A: genu kalınlığı, B:korpus kalınlığı, C: splenium kalınlığı, D: korpus kallozum ön-arka toplam uzunluğu)

2.7. Yapay Zeka

Yapay zekâ, insan zekâsına özgü olan, algılama, öğrenme, çoğul kavramları bağlama, düşünme, fikir yürütme, sorun çözme, iletişim kurma, çıkarımsama yapma ve karar verme gibi yüksek bilişsel, fonksiyonel veya otonom davranışları sergilemesi beklenen yapay bir işletim sistemidir. Bu sistem aynı zamanda düşüncelerinden tepkiler üretebilmeli (eyleyici yapay zekâ) ve bu tepkileri fiziksel olarak dışa vurabilmelidir (58).

Yapay zeka kavramının geçmişi modern bilgisayar bilimi kadar eskidir. Fikir babası, "Makineler düşünebilir mi?" sorunsalını ortaya atarak makine zekâsını tartışmaya açan Alan Mathison Turing' dir. 1943' te II.Dünya Savaşı sırasında Kripto analizi gereksinimleri ile üretilen elektromekanik cihazlar sayesinde bilgisayar bilimi ve yapay zekâ kavramları doğmuştur (59).

Alan Turing, Nazilerin Enigma makinesinin şifre algoritmasını çözmeye çalışan matematikçilerin en ünlü olanlarından biriydi. İngiltere, Bletchley Park' ta şifre çözme amacı ile başlatılan çalışmalar, Turing' in prensiplerinin oluşturduğu bilgisayar prototipleri olan Heath Robinson, Bombe Bilgisayarı ve Colossus Bilgisayarları, Boole cebirine dayanan veri işleme mantığı ile Makine Zekâsı kavramının oluşmasına sebep olmuştur(59).

Modern bilgisayarın atası olan bu makineler ve programlama mantıkları aslında insan zekâsından ilham almışlardı. Ancak sonraları, modern bilgisayarlarımız daha çok uzman sistemler diyebileceğimiz programlar ile gündelik hayatımızın sorunlarını çözmeye yönelik kullanım alanlarında daha çok yaygınlaştılar. 1970' li yıllarda büyük bilgisayar üreticileri bilgisayarı popüler hale getirdiler ve yaygınlaştırdılar. Yapay zekâ çalışmaları ise daha dar bir araştırma çevresi tarafından geliştirilmeye devam etti (59).

Yapay zeka temelde iki ana kavramı ihtiva etmektedir. Bunlar makine öğrenmesi (machine learning) ve derin öğrenme (deep learning) kavramlarıdır. Makine öğrenmesi, kendi başına öğrenen bir yapay zeka uygulaması alt kümesidir. Daha çok veriyi alıp kullanmasıyla birlikte gittikçe artan bir doğrulukla gerçekleştirmek üzere tasarlandığı belirli bir görevi gerçekleştirmek için kendini yeniden programlar. Derin öğrenme, insan müdahalesi olmadan

giderek artan doğruluk oranıyla kendini belirli bir görevi yerine getirme konusunda eğiten bir makine öğrenme uygulaması alt kümesidir (60).

Günümüzde yapay zeka; mühendislik, otomobil sanayisi, bilişim teknolojileri, makine endüstrisi, sağlık araştırmaları gibi birçok alanda hayatımızın bir parçası olmuş bulunmaktadır. Yapay zekanın sağlık araştırmalarında kullanılması ve bu alanda yapılan çalışmalar geleceğe ışık tutmaktadır (61).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Araştırmanın çalışma grubuna Akdeniz Üniversitesi Hastanesi'nde MS tanısı alan ve Radyoloji Anabilim Dalı'nda MRG çekimleri yapılan hastalar dahil edilmiştir. Çalışma grubu hastaları, hastanemiz Nöroloji Anabilim Dalı'nda görevli ve MS konusunda deneyimli bir hekimin takip ettiği hastalar arasından MS subtipleri ve belirli bir yaş aralığı (20-50 yaş arası) dikkate alınarak seçilmiştir. MS tanısı ile takipli bu hastaların takip sürecinde aldığı MS subtipi tanıları aynı hekim aracılığıyla ölçümler öncesinde tarafımıza iletilmiştir. Kontrol grubu hastaları ise hastanemizde MRG çekimleri yapılan, 20-40 yaş arası, hastanemiz veri tabanında (MiaMED) yapılan incelemeler neticesinde hiçbir ek rahatsızlığı tespit edilmeyen, sağlıklı 70 erkek ve 80 kadın bireyden oluşmaktadır. Çalışma grubu ve kontrol grubu ölçümleri araştırmacı tarafından yapılmıştır, bunun neticesinde çalışma grubunda en fazla tespit edilen MS subtipinin RRMS olduğu görülmüştür.

ÇALIŞMA GRUBU

		N=sayı	Oran %
MS SUBTİPLERİ	SPMS	20	13,3%
	RRMS	119	79,3%
	PPMS	11	7,3%

Çizelge 3.1. Kategorik ölçüm istatistikleri tablosu

Yukarıdaki tabloda; kategorik ölçümlere ait genel dağılım verilmiştir. Çalışma grubunda, en yüksek orana sahip MS Subtipinin %79,3 ile RRMS olduğu görülmüştür.

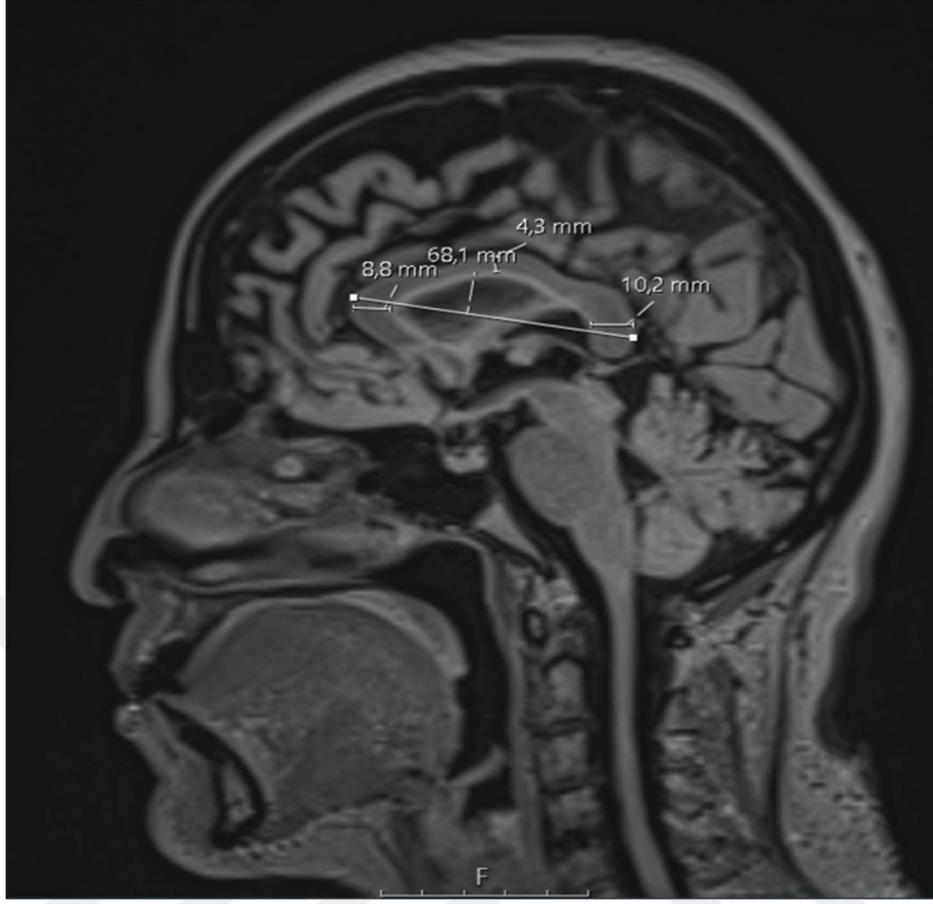
Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulu tarafından 23.10.2019 tarih ve 958 no'lu karar ile onay verilmiştir (Ek-1). Hasta görüntüleri hastanemiz Sectra-PACS sistemi kullanılarak retrospektif şekilde elde olunmuştur.

3.2. Görüntüleme Parametreleri ve Tekniği

Çalışma kapsamında MS tanılı hastalarda, MS' in uzun dönemde korpus kallozum üzerine etkilerinin tespiti amaç edinilmiştir. İncelemelerde kullanılan görüntüler 3 Tesla ve 1,5 Tesla MRG cihazlarıyla elde edilmiştir. Kontrol grubu hastalarında rutin MRG görüntülemeye; T1 sagittal, T2 transvers, T2 FLAIR transvers, SWI (Susceptibility weighted imaging); ve Diffüzyon ağırlıklı MRG sekansları alınmıştır. Ölçümler için kullanılacak olan T1 sagittal sekansta TE değeri 8,7 msn, TR değeri 490 msn, kesit kalınlığı ise 5 mm olarak belirlenmiştir. Çalışma grubu hastalarında (MS tanılı hastalar) rutin MRG görüntülemeye; sagittal FLAIR, T1 transvers, T2 transvers, T2-FLAIR transvers, SWI ve Diffüzyon ağırlıklı MRG sekansları alınmaktadır. Ölçümler için kullanılacak olan sagittal FLAIR sekansta TE değeri 336 msn, TR değeri 5000 msn, kesit kalınlığı ise 1,4 mm olarak belirlenmiştir. Yaptığımız çalışmada yapay zeka teknikleri de kullanılarak korpus kallozumun atrofisi tespit edilmeye çalışılmıştır. Bu amaçla korpus kallozumun en net olarak seçildiği kesitlerden JPEG görüntüler elde edilmiştir. Elde edilen veriler yapay zeka modaliteleri ile de değerlendirilmiştir.

3.3. Ölçümler

Yapılan incelemede çalışma grubunda yer alan hastalarda FLAIR sagittal sekans, kontrol grubunda yer alan hastalarda ise T1 sagittal sekans kullanılarak korpus kallozum indeksi (KKİ) ölçümleri araştırmacı tarafından Sectra-PACS sisteminde bulunan ölçüm araçları kullanılarak yapıldı. Korpus kallozumun en net seçilebildiği kesitlerden korpus kallozum ön kısım kalınlığı, orta kısım kalınlığı ve arka kısım kalınlıkları toplanarak, korpus kallozum ön-arka uzun aksına bölündü ve bu sayede korpus kallozum indeksi değerleri elde edildi (**Şekil 3.1.**). Elde edilen bu değerler istatistik çalışmalarında kullanılmak üzere kaydedildi. Ayrıca çalışma grubu ve kontrol grubu bireylerinin MRG' lerinde korpus kallozumun en net seçilebildiği kesitten JPEG görüntüler alınarak bunlar yapay zeka modaliteleri ile çalışılmıştır.



Şekil 3.1. Çalışma grubunda korpus kallozum indeksi ölçümleri

3.4 Yapay Zeka Modaliteleri ile Korpus Kallozum Segmentasyonu

3.4.1. Segmentasyonun Amacı

Korpus kallozum bölgesinin bilgisayarlı görü metodları yardımı ile tespiti sayesinde, korpus kallozum indeksi (KKİ) değeri ölçümü öncesi gerekli sınır bilgileri alanında uzman yazılım mühendisleri tarafından elde edilmiştir. MS hastalığı teşhisinde referans alınan KKİ değerinin, yapay zeka alanında çalışma yürüten mühendisler tarafından otomatik olarak elde edilmesi, yapay zeka değerlendirmesinin hızlandırılmasını sağlayacaktır. Segmentasyondaki temel amaç korpus kallozum bölgesini anatomik olarak tanımlamaktır.

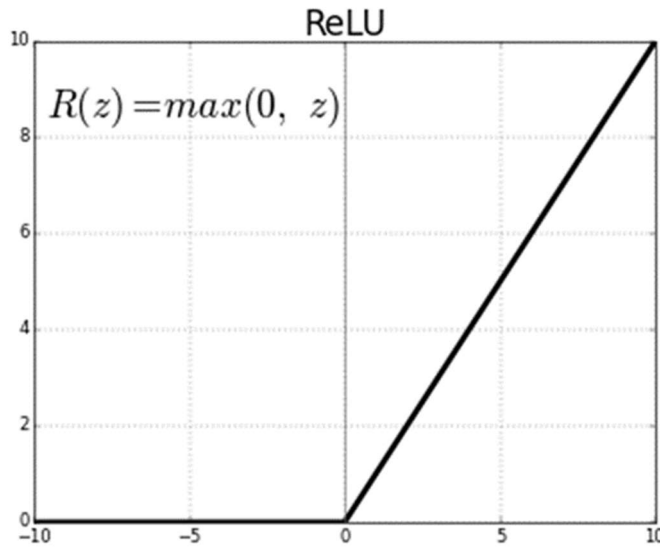
3.4.2. Eğitim Verisetleri Hakkında Bilgilendirme

Gözetimli öğrenme metodu kullanıldığından dolayı model eğitimi için etiketleme amacıyla veri seti olarak OASIS ve ABIDE kaynakları kullanılmıştır. OASIS sağlıklı bireylerin resimlerini barındırmaktadır. ABIDE ise Multipl

Yukarıdaki resimde her mavi kutu çok kanallı öznitelik haritasını temsil etmektedir. Kanal sayısı kutunun üstünde bulunmaktadır. Boyut bilgisi sol alt köşelerde bulunmaktadır. Beyaz kutular kopya öznitelik haritalarıdır. Farklı oklar ile uygulanan işlemler belirtilmiştir.

- Conv 3x3, ReLU : 3x3 maske ile gerçekleştirilen konvolüsyon işlemidir. Maskele Rectifier Linear Unit aktivasyon fonksiyonu ile yapılmaktadır. Bu fonksiyon girişe gelen değeri pozitif ise aynı şekilde çıkışa vermektedir. Girişin negatif olması durumunda ise çıkışta 0 değeri vermektedir. ReLU cevap grafiği **Şekil 3.3.** 'de gösterilmiştir.

- Copy and crop : Öznitelik haritasının kopyalanıp kırılması işlemidir.
- Max pool 2x2 : 2x2 maske ile uygulanan en büyük değerin çıktı olarak alındığı fonksiyondur.
- Up-conv 2x2 : Düşük çözünürlükten yüksek çözünürlüğe geçiş için kullanılır. Eğitimde öğrenilen parametreler ile piksel değerinin çözünürlüğü artırılır. 2x2 maskeler ile gerçekleştirilir.
- Conv 1x1 : 1x1 maske ile uygulanan konvolüsyon işlemidir.



Şekil 3.3. Rectifier Linear Unit fonksiyonu cevap grafiği [ReLU].

3.4.5. Eğitim Aşamaları ve Model Metrikleri

Veri setinin model eğitime hazır hale getirilmesi için Python uyumlu Numpy modülünden yararlanılmıştır. Bu modül sayesinde veri setindeki tüm resimler ve segmente edilmiş maske etiketleri model girişine hazır hale getirilmiştir. Mimari yapısından dolayı, resimler üzerinde yeniden boyutlandırma yapılarak genişlik ve yükseklik 128 piksel olacak şekilde bir düzenleme yapılmıştır. Boyutlandırmanın ardından oluşturulan seri “pkl” formatında kaydedilmiştir. Oluşturulan setin %70’i eğitim, %10’u doğrulama ve %20’si test için kullanılmıştır.

“Pkl” formatındaki işlenmiş veri setlerini kaydetme ve okuma işlemleri Joblib modülü ile gerçekleştirilmiştir. Ayrıca veri seti üzerine rotasyon işlemleri uygulanarak veri zenginleştirme yapılmıştır.

Yapay zeka modalitesi eğitim aşamalarında Tensorflow ve Keras modüllerine, elde edilen tüm işaretlenmiş veriseti bilgileri (işaretlenmiş resimler) tekraren yüklenerek korpus kalozumunun anatomik yapısındaki farklılığın diğer beyin bölgelerinden ayırt edilmesi ve bu alanın anatomik olarak çıkarılıp tek başına elde edilmesi amaçlanmıştır.

Eğitim öncesinde tüm veri setinin piksel değerlerinin ortalaması ve standart sapması elde edilerek ön düzenlemeler yapılmıştır. Model eğitim metrikleri aşağıda verilmiştir:

- Smooth: 1,0
- Dropout kullanıldı
- Regularizer kullanıldı
- Dropout oranı: 0,5
- Epoch sayısı: 50
- Batch büyüklüğü: 32
- Kernel boyutu: 5x5
- Başlangıç hacim büyüklüğü: 64

3.5. İstatistiksel İncelemeler

“Multipl skleroz olgularında Korpus Kallozum morfolojisinin endeksler ve Yapay Zeka ile değerlendirilmesi” amacıyla yapılan bu çalışmada, örnek büyüklüğünü hesaplamada, Power (Testin Gücü) en az 0,80 ve Tip-1 Hata 0,05 alınarak belirlenmiştir.

Çalışmadaki sürekli (continuous) değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum olarak ifade edilirken; kategorik değişkenler için Sayı (n) ve Yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. KKI ölçüm ortalamasının normal dağılıp dağılmadığına Kolmogorov-Smirnov (n>50) ve Skewness-Kurtosis testleri ile bakılmış ve değişkenler normal dağıldığından dolayı Parametrik testler uygulanmıştır. Çalışma ve Kontrol gruplarına göre ölçüm ortalamalarını karşılaştırmada Bağımsız T-testi hesaplanmıştır. MS supitlerine göre ölçümlerin karşılaştırılmasında “Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA)” yapılmıştır. KKI ölçümünün, Çalışma ve Kontrol gruplarını öngörmesi kapsamında; Eğri altında kalan alan (AUC), Sensitivite-Spesifite değerleri ve Kesim (cut off) değerleri” ROC analizi ile belirlenmiştir.

Ölçümler arası ilişkileri belirlemede Pearson korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Ki-kare testi kullanılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (IBM SPSS for Windows, ver.25) istatistik paket programı kullanılmıştır.

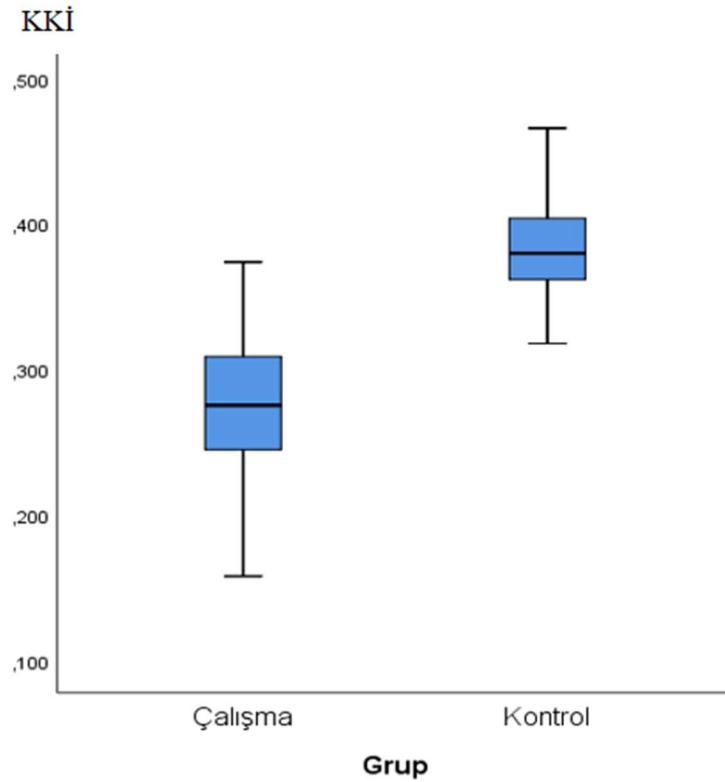
4. BULGULAR

Normallik testi (Tests of Normality)

Grup		Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk			Skewness	Kurtosis
		Statistic	n	p.	Statistic	n	p.	Statistic	Statistic
KKİ	Çalışma	,073	150	,048	,974	150	,007	-,401	-,379
	Kontrol	,047	150	,200	,992	150	,594	,116	-,293

Çizelge 4.1. Çalışma grubu ve kontrol grubunda normallik testi ölçümleri

Yukarıdaki tabloda, Kolmogorov-Smirnov ($n > 50$) testi sonuçlarına göre, KKİ skorlarının Çalışma grubunda normal dağılmadığı ancak bu skorun Skewness ve Kurtosis değerleri normal dağılım ($\pm 1,5$ aralığını) gösterdiğinden dolayı karşılaştırmalarda Parametrik testler kullanılması uygundur. KKİ skorunun normallik dağılım grafiği aşağıdaki gibidir.



Çizelge 4.2. KKİ skorunun normallik dağılım grafiği

Sürekli ölçümlere ait genel tanımlayıcı istatistikler

	Çalışma		Kontrol	
	Ort.	Std. Sap.	Ort.	Std. Sap.
KKİ	,274	,048	,382	,031
YAŞ	40,700	8,208	29,247	5,510
TANI YILI	12,693	5,915	.	.

Çizelge 4.3. Genel parametre istatistikleri tablosu

Yukarıdaki tabloda; sürekli ölçümlere ait genel tanımlayıcı istatistikler verilmiştir. Çalışma grubunun yaş ortalaması 40,7 iken kontrol grubunun yaş ortalaması 29,3’ tür. KKİ skoru ortalaması ise çalışma grubunda 0,274, kontrol grubunda 0,382 olarak bulunmuştur. “KKİ” ile “Yaş” arasında kontrol ve çalışma grubu hastalarında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir.

KKİ skorunun “Gruplara göre” karşılaştırılması

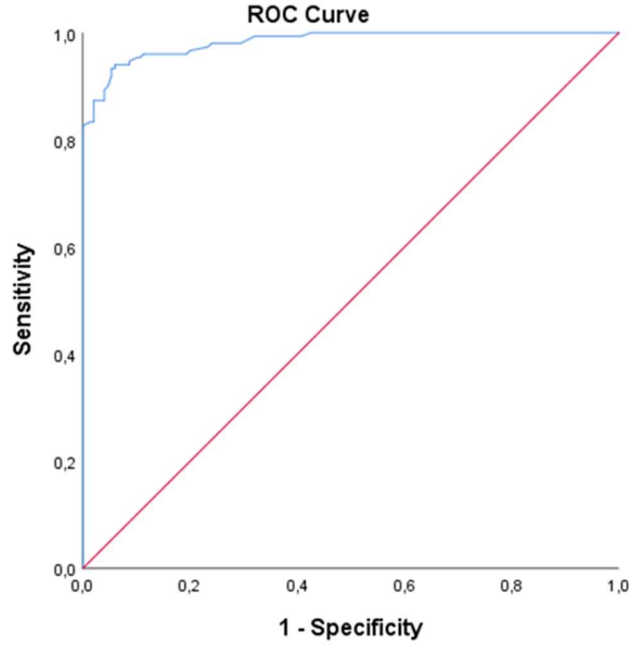
KKİ	N	Ort.	Std. Sap.	Min.	Max.	*p.
Çalışma	150	,27367	,04780 9	,158	,374	,001
Kontrol	150	,38221	,03069 7	,318	,466	
Total	300	,32794	,06755 8	,158	,466	

**Bağımsız (Independent) T-testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri*

Çizelge 4.4. KKİ skorunun çalışma ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması

Yukarıdaki tabloda; KKİ skorunun “Gruplara göre” karşılaştırma sonuçları verilmiştir. Buna göre bakıldığında; “KKİ skoru” ortalaması kontrol grubunda daha yüksek bulunmuştur. Gruplar arasındaki bu fark istatistiki olarak anlamlıdır. ($p<0,05$).

Tanı testi (ROC Analizi)



Çizelge 4.5. ROC analizi

KKİ ölçümünün Çalışma ve Kontrol Gruplarını ayırma gücünün öngörülmesi açısından ROC analizi sonuçları

Test Variable(s)	Area (AUC)	Std. Error	p.	Cut-Off	Sensitivity	Specificity
KKİ	,983	,006	,001	,3345	,940	,940

AUC: Area Under Curve

Çizelge 4.6. ROC analizi

Yukarıdaki tablo ve grafikte; KKİ ölçümünün Çalışma ve Kontrol Gruplarını ayırma gücünün öngörülmesi açısından ROC analizi kapsamında; tanı

testleri (eğri altında kalan alan (AUC), sensitivite-spesifite değerleri ve kesim (cut-off) değerleri verilmiştir.

Buna göre; “KKİ ölçümünün” cut-off değeri (0,3345) ile %98,3 ayıricılığa (AUC) sahip olduğu görülmüştür. Bu değer, “Çalışma ile Kontrol gruplarını” cut-off değeridir. Buna göre; Sensitivite ve Spesifite değerleri %94 bulunarak, cut-off değerinin yüksek doğrulukla iyi bir ayıricılığa sahip olduğu belirlenmiştir.

Çalışma grubunda ölçümlerin “MS Subtiplerine göre” karşılaştırılması

		N	Ort.	Std. Sap.	Min.	Max.	*p.
KKİ	SPMS	20	,24055	,048660	,162	,330	,001
	RRMS	119	,28171	,043530	,158	,374	
	PPMS	11	,24691	,058731	,173	,328	
	Total	150	,27367	,047809	,158	,374	
YAŞ	SPMS	20	45,05	6,493	30	50	,002
	RRMS	119	39,52	8,164	18	50	
	PPMS	11	45,55	7,541	25	50	
	Total	150	40,70	8,208	18	50	
TANI YILI	SPMS	20	17,40	5,144	6	25	,001
	RRMS	119	11,62	5,431	3	25	
	PPMS	11	15,73	7,417	5	25	
	Total	150	12,69	5,915	3	25	

*Tek yönlü ANOVA testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri;

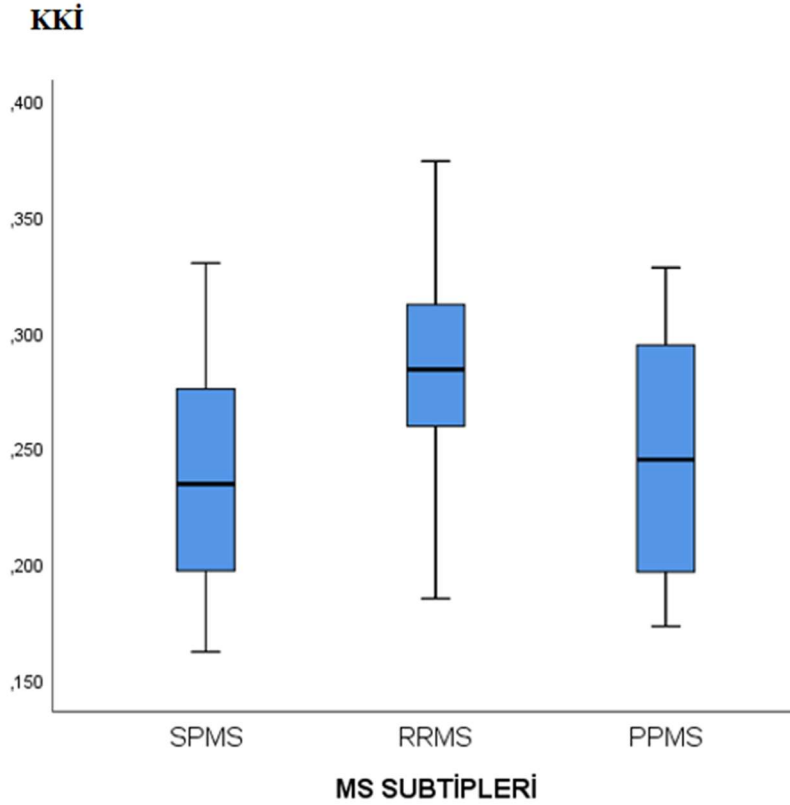
Çizelge 4.7. MS subtiplerinde karşılaştırma

Yukarıdaki tabloda; Çalışma grubunda ölçümlerin “MS Subtiplerine göre” karşılaştırma sonuçları verilmiştir. Tabloya bakıldığında; “KKİ skorunda”, “MS Subtiplerine göre” istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$). Buna göre; RRMS’de KKİ skorunun, “diğer subtiplerden” yüksek bulunması istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur.

Benzer şekilde; “Hastaların Yaşında”, “MS Subtiplerine göre” istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$). Buna göre; “RRMS’ nin “diğer subtiplerden” daha düşük yaşa sahip bulunması istatistiki olarak anlamlıdır.

Yine; “Hastaların Tanı Yılında”, “MS Subtiplerine göre” istatistik olarak yapılan incelemede “RRMS” subtipinin diğer subtiplerden daha düşük tanı yılına sahip olması istatistiki olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

Çalışma grubunda ölçümlerin “MS Subtiplerine göre” dağılımı



Çizelge 4.8. MS Subtiplerinde Karşılaştırma

Çalışma grubundan “KKİ skorunun Cinsiyete göre” karşılaştırılması

KKİ	N	Ort.	Std. Sap.	Min.	Max.	*p.
E	49	,27420	,048848	,173	,374	,924
K	101	,27341	,047542	,158	,368	
Total	150	,27367	,047809	,158	,374	

*Bağımsız (Independent) T-testi sonuçlarına göre anlamlılık düzeyleri

Çizelge 4.9. Çalışma Grubundaki Hastaların KKİ Skorlarının Cinsiyet Korelasyonu

Yukarıdaki tabloda; Çalışma grubundan “KKİ skorunun Cinsiyete göre” karşılaştırma sonuçları verilmiştir. Buna göre bakıldığında; “KKİ skorunda”, “Cinsiyete göre” istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Çalışma grubunda ölçümler arası korelasyon analizi sonuçları

		KKİ	TANI YILI
TANI YILI	r	-,837*	
	p.	,001	
YAŞ	r	-,129	,336*
	p.	,117	,001

* $p<0,05$ r: Pearson korelasyon katsayıları

Çizelge 4.10. Korelasyon analizi

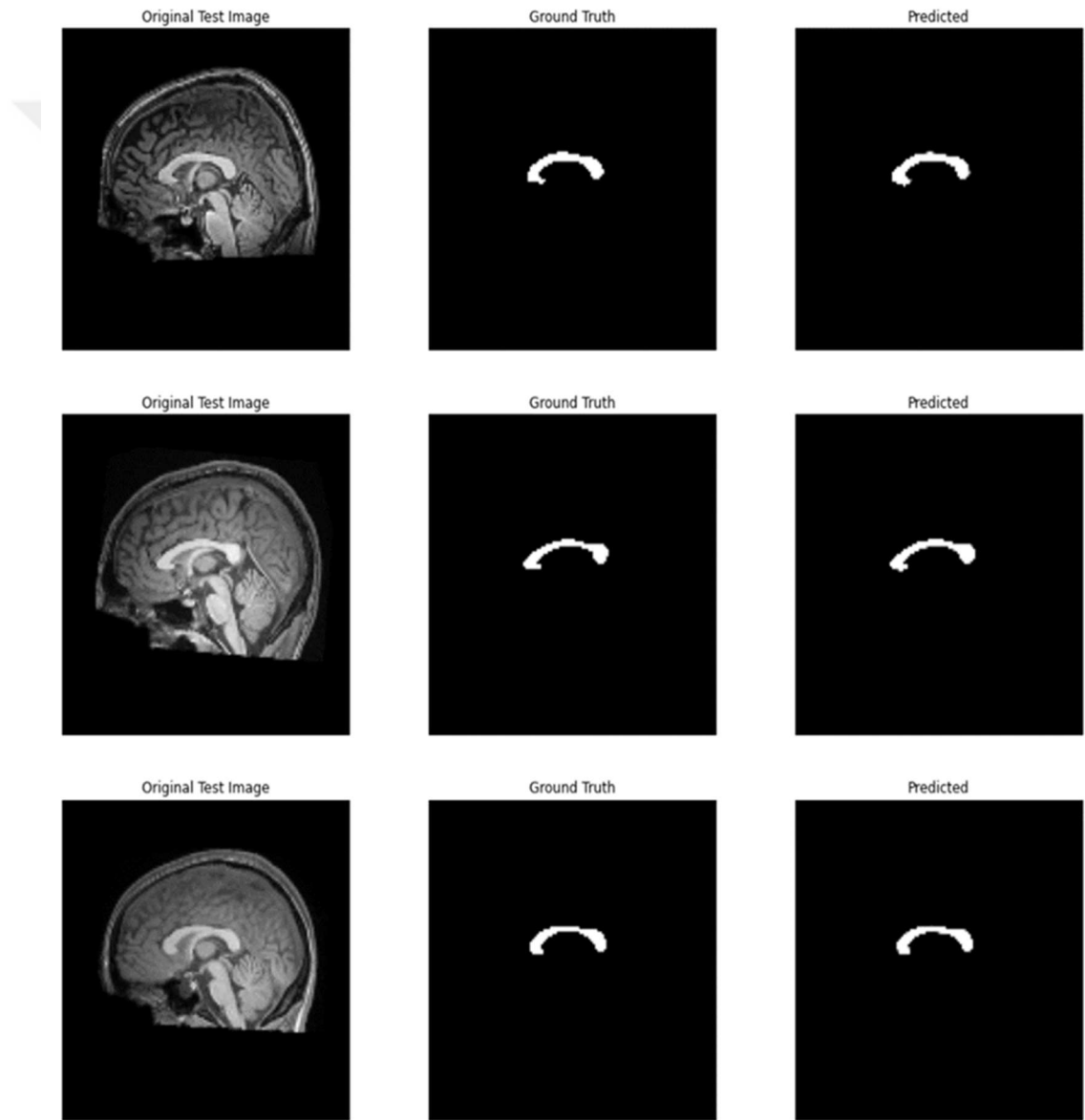
Yukarıdaki tabloda; çalışma grubunda ölçümler arası korelasyon analizi sonuçları verilmiştir. Buna göre bakıldığında; “KKİ” ile “Tanı yılı” arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Bu ilişki, %83,7’ lik negatif yönlü olduğu görülmüştür. Yani, “Tanı yılı” arttıkça “KKİ değeri” düşmektedir. Benzer şekilde; “Yaş” ile “Tanı yılı” arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Bu ilişki, %33,6’ lık Pozitif yönlü olduğu görülmüştür. Yani, “Yaş” arttıkça “Tanı yılı” da artmaktadır.

Yapay zeka modalitelerinin kullanıldığı veri seti eğitim sonucu 0.9381 başarı puanına ulaşılmıştır. Başarı puanı eğitilmiş modelin test veri seti üzerinde verdiği sonuçlar üzerinden hesaplanmıştır. Hesaplama işlemi aşağıdaki resimde bulunan formül ile gerçekleştirilmiştir.

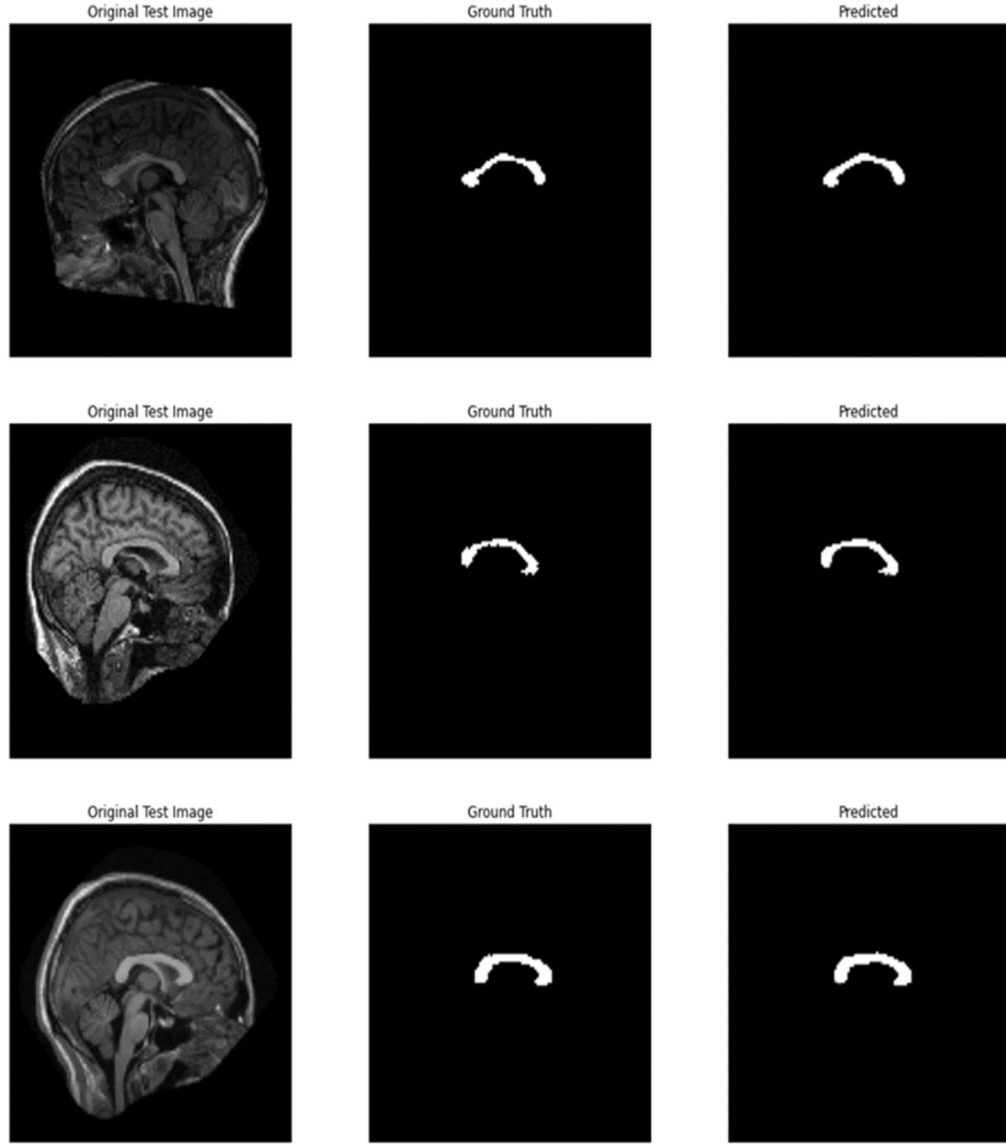
$$\text{Accuracy} = \frac{\text{TP}+\text{TN}}{\text{TP}+\text{TN}+\text{FP}+\text{FN}}$$

Şekil 4.1. Veriseti başarı hesaplama formülü (TP : Doğru korpus kallozum alanı tespiti, TN : Doğru korpus kallozum dışı alan tespiti, FP : Yanlış korpus kallozum alanı tespiti , FN : Yanlış korpus kallozum dışı alan tespiti)

Aşağıdaki resimlerde çalışma grubu hastalarının görüntülerinin orijinal halleri, korpus kallozum bölgesi ve model tahmini çıktıları yer almaktadır.

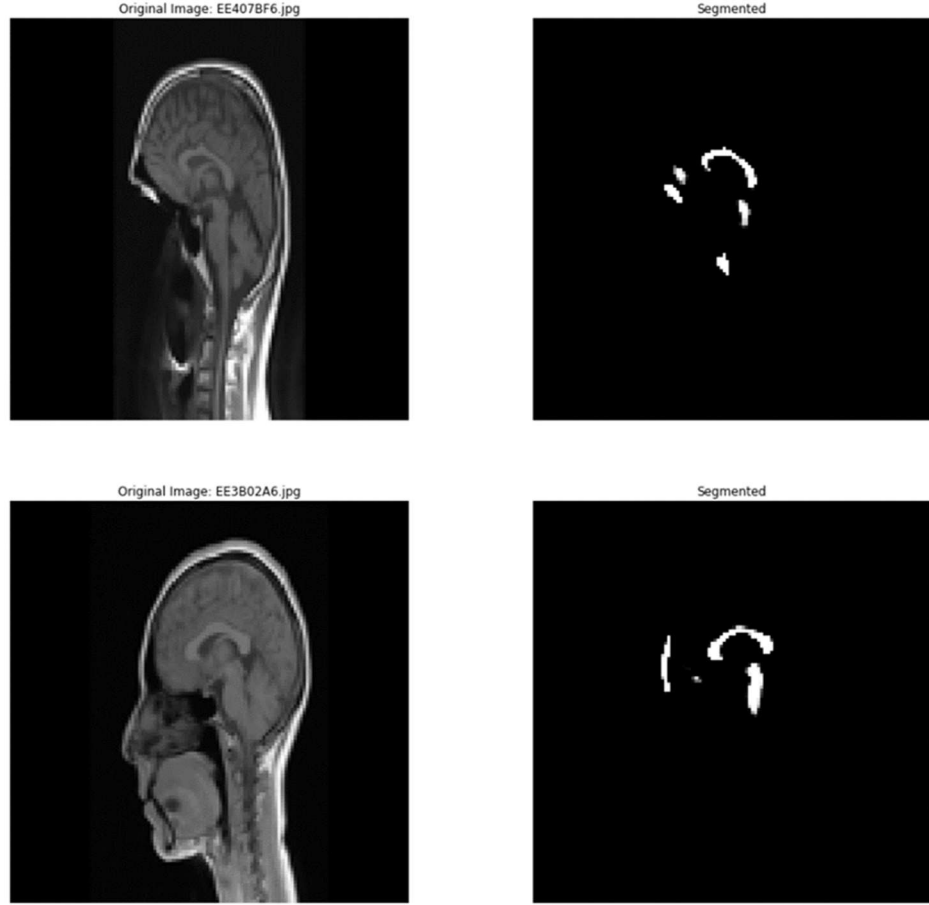


Şekil 4.2. Çalışma grubu hastalarında orijinal görüntüler ve yapay zeka çıktıları



Şekil 4.3. Çalışma grubu hastalarında orijinal görüntüler ve yapay zeka çıktıları

Kontrol grubu hastalarının orijinal görüntüleri ve model çıktıları Resim 4.4.' de görülmektedir. Kontrol grubu protokolü için yapılan tahminlerde, korpus kallozum bölgesi genellikle doğru olarak bulunmuştur. Ancak korpus kallozum bölgesi çevresinde tam olarak korpus kallozuma ait olmayan alanların da korpus kallozum görünümüne dahil edildiği de görülmektedir.



Şekil 4.4. Kontrol grubu hastalarında orijinal görüntüler ve yapay zeka çıktıları

Eğitim işlemi ve korpus kallozumun anatomik olarak net bir şekilde diğer yapılardan ayrımı ancak çalışma grubu hastalarında başarılı olmuştur. Çalışma grubu protokolü ile alınan örnek üzerindeki segmentasyon çıktılarında yapay zeka modaliteleri tama yakın (0,9381 başarı oranı) doğruluk ile sonuç vermiştir. Tarif edilen bu modele eğitim setinde yer almayan kontrol grubu protokollerinde alınmış resimler gösterildiğinde istenilen sonuçlar alınamamıştır. Kontrol grubunda korpus kallozum bölgesi doğru bir şekilde tespit edilse de eğitim modelinin korpus kallozum harici bazı alanları da çıktılarına dahil ettiği görülmüştür. Sonuç olarak çalışmamızda kullandığımız yapay zeka modelleme teknikleri çalışma grubu hastalarına uygulanmış ancak yanlış sonuçlar vermesi sebebiyle kontrol grubu hastalarına uygulanmamıştır.

Bu çalışmada U-Net mimarisinin çalışma grubu hastaları üzerinde gayet başarılı sonuçlar verdiği görülmüştür. Çalışma ve kontrol grubu protokolleri için de etiketli veri setleri hazırlanıp aynı mimari üzerinde aynı hiper parametreler ile eğitim yapılması halinde başarı oranı yüksek modeller elde edilebilir. Bu sayede diğer protokollerde de otomatik segmentasyon ile korpus kallozum indeksi (KKİ) değeri hesabı öncesi işlemler otomatize edilebilir.

Tüm bu çalışmalar neticesinde korpus kallozumun hasta grubu içerisinde değişimi ve kontrol grubu hastalarında korpus kallozum alanları normalize değerleri tespit edilebilir. Çalışmamız yapay zeka teknolojilerinin tıp alanında kullanımı amacıyla ileride yapılacak çalışmalara ışık tutacaktır.

Literatürde ve çalışmamızda KKİ' nin kontrol ve çalışma grubunda cinsiyetlere göre değerleri, ayrıca çalışma grubunda subtiplere göre KKİ değeri ortalamaları **Çizelge 4.11., Çizelge 4.12. ve Çizelge 4.13.'** te verilmiştir.

LİTERATÜR	KONTROL GRUBU KKİ DEĞERLERİ ORTALAMASI	
	ERKEK	KADIN
C.Valencia-Calderón(65)	0,371	0,363
Granberg ve ark. (57)	0,358	0,356
Cappelle ve ark. (67)	0,365	0,360
Gonçalves ve ark. (68)	0,342	0,344
Fujimori ve ark. (71)	0,352	0,355
Yaldızlı ve ark. (56)	0,368	0,370
Schependom ve ark. (69)	0,339	0,347
Çalışmamız	0,384	0,378

Çizelge 4.11. Literatür ve çalışmamızdaki kontrol grubu KKİ ortalamalarının cinsiyetlere göre dağılımı

	ÇALIŞMA GRUBU KKİ DEĞERLERİ ORTALAMASI	
LİTERATÜR	ERKEK	KADIN
C. Valencia-Calderón (65)	0,254	0,261
Granberg ve ark.(57)	0,247	0,238
Cappelle ve ark.(67)	0,239	0,245
Gonçalves ve ark.(68)	0,252	0,257
Fujimori ve ark.(71)	0,281	0,271
Yaldızlı ve ark.(56)	0,266	0,262
Schependom ve ark.(69)	0,244	0,253
Çalışmamız	0,274	0,273

Çizelge 4.12. Literatür ve çalışmamızdaki çalışma grubu KKİ ortalamalarının cinsiyetlere göre dağılımı

	ÇALIŞMA GRUBU KKİ DEĞERLERİ ORTALAMASI		
LİTERATÜR	RRMS Subtipi	PPMS Subtipi	SPMS Subtipi
Çilingir ve ark.(80)	0,269	0,247	0,245
Sugijono ve ark.(7)	0,253	0,238	0,230
Çalışmamız	0,281	0,246	0,240

Çizelge 4.13. Literatür ve çalışmamızdaki çalışma grubu KKİ ortalamalarının Multiple Skleroz subtiplerine göre dağılımı

5.TARTIŞMA

Multiple Skleroz, tıp literatüründe en çok çalışılan hastalıklardan biridir. Toplumun genç kesiminde daha sık görülmesi, sakatlığa neden olması ve tanı-tedavi sürecinde teknolojik gelişmelerin kullanılabilmesi, MS hastalığına ilgiyi artırmıştır. MS' de nöral parankime ait en sık tutulan yapılardan biri korpus kallozumdur. Son yıllarda görüntüleme tekniklerinin bilgisayar teknolojisiyle birlikte gelişmesi, günlük pratik kullanımda da etkilerini göstermiştir. MS tanısında MRG tartışılmaz öneme sahiptir ve günümüzde ileri MRG teknikleriyle nöral parankime ait bilgiler elde etmek mümkündür (6,62).

Çalışmamızda MS' in farklı subtiplerinden oluşan çalışma grubu hastalarında ve 20-40 yaş arası sağlıklı bireylerde MRG teknikleri kullanılarak elde edilen görüntülerden korpus kallozum indeksleri ölçülmüştür. Elden edilen indeksler kullanılarak MS tanılı hastalarda korpus kallozum atrofisinin varlığının saptanmasına ve bu atrofinin MS subtipleri, yaş, cinsiyet, tanı yılı gibi etkenlerle ilişkisi ortaya konulmaya çalışılmıştır. Öte yandan yapay zeka teknolojileri kullanılarak MS tanılı hastalar ile sağlıklı bireyler arasındaki korpus kallozum indeksi farklarının tespiti ve yapay zeka teknolojilerinin bu alanda kullanımı ile ilgili ilerideki çalışmalara ışık tutulması hedeflenmiştir.

Literatürde korpus kallozum indeksi, korpus kallozum hacim ve alan ölçümleri gibi teknikler kullanılarak MS hastalarında korpus kallozum atrofisinin tespit edildiği çalışmalar bulunmaktadır. Yapay zeka teknolojilerinin kullanılarak korpus kallozum atrofisinin tespit edilmesine yönelik bir çalışmaya yaptığımız literatür taramalarında rastlanmamıştır. Bu yönüyle çalışmamızın ilerideki çalışmalara öncülük edeceği umulmaktadır.

Multiple Skleroz hastalarında kronik inflamasyon, demiyelinizasyon, aksonal hasar gibi süreçlerin birikimi neticesinde nöral parankim, gri ve beyaz cevherler, korpus kallozum gibi yapılarda atrofi ve volüm kayıpları meydana gelmektedir (7,63). C. Klawiter ve ark. (64)' nın 38 adet Relapsing Remitting Multipl Skleroz (RRMS) tanılı hasta ve 21 adet hiçbir hastalığı bulunmayan sağlıklı birey üzerinde yaptıkları çalışmada “ korpus kallozum atrofisinin ölçümü, MS hastalarında, özürölük düzeyi düşük hastalarda bile yararlı bir görüntüleme aracı ve biyobelirteç olarak duyarlılığa sahip olabilir” denilmiştir.

Sugijono ve ark.'nın 2020 tarihli, 20 ila 61 yaşları arasındaki 30 MS hastasının geriye dönük kesitsel olarak incelendiği çalışmasında MS hastalarında beyin hacminin ve korpus kallozum indeksinin sağlıklı deneklere kıyasla önemli ölçüde daha küçük olduğu ve engelliliğin ilerlemesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (7). KKİ ile korpus kallozum hacmi (KKV) ($r=0.79$; $p<0,0001$) ve serebral beyaz cevher hacmi ($r=0.81$; $p<0,0001$) arasında çok anlamlı korelasyonlar gösterilmiştir. KKİ ile kortikal gri cevher hacmi ($r=0.64$; $p<0,0001$) ve subkortikal gri cevher hacmi ($r=0.69$; $p<0,0001$) arasında anlamlı korelasyonlar izlenmiştir.

C. Valencia-Calderón (65) 'nın yaptığı bir çalışmada korpus kallozum indeksi analiz edilmiş ve bunun demiyelinizan hastalıkların ilk aşamalarındaki beyin atrofisinin varlığı ile pozitif korelasyonu olduğu saptanmıştır. AI Perez-Alvarez ve ark. (66) 'nın MS tanılı 235 hastanın MRG görüntüleri kullanılarak yaptığı çalışmalarında korpus kallozum indeksi, hacimsel tekniklerle elde edilen toplam beyin hacmi ile ilgili bulunmuş ve demiyelinizan hastalıkların ilk aşamalarında atrofisinin varlığını yansıtabileceği, bunun da korpus kallozum indeksini hızlı ve kolay bir alternatif hesaplama aracı yapacağı sonucuna varılmıştır.

Granberg ve ark. (57) çalışmalarında '' korpus kallozum indeksi, hem EDSS (Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği) hem de SDMT (bilgi işleme hızı) ile MS araştırmalarında ve klinik çalışmalarda sonuç ölçütü olarak yaygın olarak kullanılan hacimsel ölçümlerden daha güçlü korelasyonlara sahiptir ve zaman açısından etkili ve sağlam bir biyobelirteçtir '' sonucunu elde etmişlerdir. KKA (korpus kallozum alanı) ve KKİ, hasta grubu ve kontrol grubu hastalarının ayırımında mükemmel uyum ve performans göstermiştir. KKİ, hem SDMT ($r = .82$, $P < .001$) hem de EDSS ($r = -.56$, $P < .001$) ile en güçlü korelasyona ve hastaları kontrollerden ayırt etmede en yüksek doğruluğa sahiptir (%95). MS' in ilerleyici formlarından ataklarla seyreden MS formunu ayırmada KKİ, KKA' ya göre daha iyi performans göstermiştir

Cappelle ve ark. (67) yaptıkları çalışmada korpus kallozum indeksi, normalize korpus kallozum alanı ve üçüncü ventrikülün genişliği gibi manuel ölçümlerin beyin atrofisi için potansiyel biyobelirteçler olduğunu dile

getirmişlerdir. Ayrıca korpus kallozum indeksinin özellikle daha ileri hastalığı olan hastalarda, hacimsel ölçümler ve EDSS (Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği) ile korelasyon açısından daha sağlam manuel ölçüm gösterdiğini ortaya koymuşlardır.

Gonçalves ve ark. (68) daha önceden MS tanısı almış 24 hasta ile yaptıkları çalışmada MS hastalarındaki beyin atrofisi, lezyon yükü ve bilişsel işlev bozukluğunun tespiti açısından elde edilmesi kolay bir belirteç olarak; korpus kallozum indeksinin geçerliliğini ispatlamışlardır. KKI ile total beyin hacmi, beyaz cevher hacmi ve lezyon hacimleri arasında güçlü bir korelasyon saptamışlardır.

Schependorn ve ark. (69) yaptıkları bir çalışmada hafif özürlü MS hastalarında bile, sağlıklı kontrollere kıyasla korpus kallozumda anlamlı bir azalma ($p<0,001$) gözlenmiştir. Kallozal indeks ve alan ölçümlerinin; tüm beyin beyaz cevher hacmi, T2 lezyon yükü ve derin gri cevher hacmi ile anlamlı olarak ilişkili olduğu saptanmıştır ($p<0,002$). Sonuç olarak, kallozal indeks ve alan ölçümlerinin, tüm beyin hacimlerini ölçmeye alternatif olarak kullanılabileceği gösterilmiştir.

JH. Simon ve ark. (70) multipl sklerozda korpus kallozum atrofisinin derecesini ölçmek için, normal MRG taramaları olan 48 sağlıklı kontrol grubu bireyi ve kesin multipl skleroz tanılı 41 hastada midsagittal korpus kallozum alanlarını ölçmüşlerdir. Kontrol grubu değerleri, tüm multipl skleroz (MS) hastaları (ortalama 508 mm², aralık 281-758 mm²), MS erkekleri (528 mm²) veya MS kadınları (498 mm²) için belirlenen ortalamalardan önemli ölçüde daha yüksek olarak elde edilmiştir. Korpus kallozum atrofisinin derecesinin, periventriküler ve korpus kallozumdaki yüksek sinyalli lezyonların tahmini yüküne paralel olduğu ve olası bir neden-sonuç ilişkisi gösterdiği saptanmıştır.

Fujimori ve ark. (71) Ekim 2020 tarihli bir çalışmalarında 75 MS hastası ve 21 sağlıklı kontrol grubu hastasının korpus kallozum indeksleri ve hacimsel MRG incelemelerini yapmışlardır. Korpus kallozumun hacminin ve KKI değerlerinin, MS hastalarında kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde az olduğunu görmüşlerdir. KKI ve hacimsel MRG ölçümlerini; EDSS (Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği), hastalık süresi, klinik fenotip, T2-lezyon yükü ve tüm beyin hacmi ile

önemli ölçüde ilişkili bulmuşlardır. Klinik pratikte MS hastalarında beyin atrofisinin derecesini değerlendirmek için KKİ eşik değerlerinin faydalı olabileceği kanısına varılmıştır.

Yaldızlı ve ark. (56) yaptığı çalışmada Multipl sklerozlu (MS) hastalarda uzun süreli sakatlığın öngörülmesi esas alınmıştır. Çalışmada ‘beyin hacminin MRG ile ölçümü öngörücü değerde olabilir, ancak klinik uygulamada karmaşık MRG tekniklerine genellikle erişilemez; bu nedenle korpus kallozum indeksi (KKİ), beyin hacmindeki değişiklikleri yansıtan normalleştirilmiş pratik bir ölçümdür’ denilmiştir. Bu amaçla 169 MS hastasında yapılan ölçümlerde MS hastalarında KKİ ile ölçülen beyin atrofisi, sakatlığın ilerlemesi ile ilişkilendirildi. Ancak uzun vadeli sakatlığın bağımsız bir öngörücüsü olmadığı saptanmıştır.

Zito ve ark. (72) Nisan 2014’ te yaptıkları bir çalışmada multipl skleroz (MS)’ un, merkezi sinir sistemi içindeki miyelin kılıflarını etkileyerek beyin atrofisine, nörodejenerasyona ve ayrıca kademeli fonksiyonel kopukluklara neden olduğunu söylemişlerdir. Bu amaçla MS’ de değişen aksonal bağlantının erken belirtilerini yapısal ve işlevsel bir perspektiften araştırmak için, korpus kallozumun (KK) morfolojisi dinamik bir yarıküreler arası bağlantı indeksi ile ilişkilendirmişlerdir. MS’ in tekrarlayan-düzelen (RR) formundan (EDSS≤3.5) etkilenen 20 hafif engelli hasta ve 15 sağlıklı denek, 100 kesitin üzerindeki KK kalınlığını ölçmek için yapısal MRG’ ye ve el kontrolü ile ayrılmış birincil bölgeler arasındaki spektral uyum indeksini değerlendirmek için elektroensefalografiye tabi tutulmuştur. Sonuç olarak hastalarda KK atrofisi; artan lezyon yükü, nörodejenerasyon, kademeli fonksiyonel kopukluklar ve tüm bunların neticesinde ortaya çıkan engellilik durumuyla ilişkilendirilmiştir.

Figueira ve ark. (73)’ nın yaptıkları çalışmada KKİ, günlük pratikte kullanılamayacak kadar karmaşık olmasına rağmen, toplam beyin atrofisi için yaygın olarak kabul edilen standart bir ölçü olan beyin parankimal fraksiyonu (BPF) ile karşılaştırılmıştır. KKİ’ nin, hasta grubunda BPF ile doğrusal bir korelasyon gösterdiği ispatlanmıştır ($R^2 = .301$; $p < .01$). KKİ, çalışma grubu ve kontrol grubu hastalarını ayırt edebilmiştir (sırasıyla $p = .014$ ve $p = .003$). Sonuç olarak MS’ de beyin atrofisini doğrusal veya alan ölçümleriyle değerlendirmek için iki boyutlu yöntemlerin elde edilmesi kolaydır ve boylamsal değişikliklere

karşı çok hassas olduğu kanıtlanmıştır. MS' de uzun süreli takip için herhangi bir görüntüleme protokolünün en az bir standart beyin atrofi skorlamasına dahil edilmesini önermesi gerektiği sonucuna varılmıştır. Çalışmada, KKI' nin pratik, karmaşık yazılım gereksinimleri barındırmayan ve kallozal incelemeye oldukça duyarlı olduğu ispatlanmıştır. Bu nedenle, KKI'nin MS hastalarının uzun süreli takibinde kullanıma potansiyeline sahip olduğu kanıtlanmıştır.

Öztürk ve ark. (74)' ının 2010 ' da yaptıkları çalışmanın amacı, MS hastalarında nicel kallozal MRG anormalliklerini ve bunların engellilikle olan ilişkisini karakterize etmektir. MS' li 69 katılımcı ve 29 sağlıklı gönüllüde lezyonel ve ekstrelezyonel kallozal MRG indeksleri difüzyon tensör traktografisi ile tahmin edildi. MS' li katılımcıların 53' ünde genişletilmiş özürölük durum ölçeği (EDSS) ve MS fonksiyonel bileşik (MSFC) puanları kaydedildi. Test edilen tüm kallozal MRG indeksleri MS' de yaygın olarak anormaldi. Sonuç olarak, korpus kallozumdaki anormallikler kantitatif MRG ile değerlendirilebilir ve MS' de bilişsel ve karmaşık motor disfonksiyon ile ilişkilidir. Korpus kallozumdaki inflamatuvar demiyelinizasyon, akson hasarı ve kallozal atrofi, multipl sklerozun (MS) öne çıkan özelliklerindedir ve kısmen karmaşık görevlerde bozulmuş performansı açıklayabileceği sonucu elde edilmiştir.

Papathanasiou ve ark.; 2017 tarihli çalışmalarında Multipl Skleroz' da (MS) bilişsel bozulmanın korpus kallozum atrofi ile ilişkisini araştırmışlardır (75). Bilişsel bozulma, MS' li hastalarda istihdam durumunun önemli bir göstergesidir. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) belirteçleri, doku hasarını bilişsel işlev bozukluğu ile ilişkilendirmek için kullanılmıştır. Çalışmanın amacı, SPMS' de bilişsel gerilemeyi öngören MRG belirtecini belirlemek ve bunun istihdam durumu üzerindeki etkisini araştırmaktır. Otuz SPMS hastası ve 30 sağlıklı katılımcı, İz Sürme Testi (TMT) A ve B bölümleri, semantik ve fonolojik sözel akıcılık görevi ve bilgisayarlı bilişsel tarama kapasitesi (Merkezi Sinir Sistemi Yaşamsal Belirtileri) kullanılarak nöropsikolojik değerlendirmeye tabi tutulmuştur. İstihdam durumu, yaşam kalitesi ölçüsü olarak elde edilmiştir. Tüm katılımcılara beyin MRG çekilmiştir. Toplam lezyon hacmini, üçüncü ventrikül genişliğini, talamik ve korpus kallozum atrofisini ölçmüşlerdir. SPMS hastaları için bilişsel gerileme sıklığını %80 bulmuşlardır. SPMS hastalarını, tüm

nöropsikolojik ölçümlerde kontrol grubu hastalarından önemli ölçüde farklı bulmuşlardır. Korpus kallozum alanı; bilişsel esneklik, işlem hızı, bileşik bellek, yürütücü işlevler, psikomotor hız, tepki süresi ve fonolojik sözel akıcılık görevi ile ilişkilendirilmiştir. İşleme hızı ve bileşik bellek, istihdam durumunu tahmin etmek için en hassas belirteçlerdi. Korpus kallozum alanının, bellek ve işlem hızı için en hassas MRG belirteci olduğu kanısına varılmıştır. Sonuç olarak bu çalışmada korpus kallozum atrofisi, SPMS hastalarında istihdam durumunu etkileyen klinik olarak anlamlı bir bilişsel düşüş ile yakından ilintili bulunmuştur.

Manson ve ark.(76) çalışmalarında, korpus kallozumdaki aksonal hasar ve kaybın, MS patolojisinin karakteristiği olduğunu ortaya koymaya çalışmışlardır. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG), potansiyel olarak bu interhemisferik aksonal kaybın nörofizyolojik sonuçlarının nicel olarak tanımlanmasına izin verir. Bu çalışmada, basit bir elle dokunma görevi sırasında 14 MS hastasında ve 14 uyumlu sağlıklı kontrolde, kontralateral primer sensorimotor korteksteki aktivasyonu ve homolog ipsilateral bölgedeki deaktivasyonu (transkallozal yolların aracılık ettiği) incelemek için 3T fMRG kullanılmıştır. Hem sağlıklı kontroller hem de MS hastaları, hareket ettirilen elin kontralateralindeki motor kortekste benzer aktivasyon göstermiştir ancak hastalar, ipsilateral motor kortekste önemli ölçüde daha küçük bir göreceli deaktivasyon göstermişlerdir ($P = 0,002$). Tüm hasta grubunun KK' si kontrol grubu hastalarından önemli ölçüde daha ince olarak tespit edilmiştir ($P = 0,001$). KK' nin atrofisi, tüm hasta grubu için ($r = -0,914$, P) için deaktivasyon kaybı ile koreleydi ($p = 0,004$). MS hastalarında interhemisferik fizyolojik inhibisyon bozulur ve potansiyel olarak motor kontrolün bozulmasına katkıda bulunur. Bu çalışmada, kallozal atrofi ile motor fonksiyonların ilerleyici kaybı arasında pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir.

Vaneckova ve ark. (77), 39 multipl skleroz hastasında, sagittal planda korpus kallozum alanı, T2 ve T1 lezyon hacimleri, beyin parankim fraksiyonu ve beyin atrofisi gibi parametreleri tanı anından 1 yıl sonra ölçmüşlerdir. Daha sonrasında 9 yıl sonra aynı parametreler ile ilgili ölçümler yapmışlardır. Hastalığın ilk yılındaki korpus kallozum atrofisi, sakatlığın ($r = -0,56$) ve 9 yıldaki artışın ($r = 0,65$) en iyi göstergesiydi. Korpus kallozum atrofisi, %93 duyarlılık ve %73 özgüllükle

(olasılık oranı = 35) kronik dönem MS hastalarında engellilik durumu ve hastalık progresyonu ile en iyi korelasyonu gösteren parametre olarak ortaya konmuştur. Sonuç olarak korpus kallozum atrofisinin, gelecekteki sakatlık birikiminin basit ve doğru bir göstergesi olduğu ve rutin klinik uygulama için uygun bir belirteç olması kanısına varılmıştır.

Mesaros ve ark.(78) 'nın çalışmasında interhemisferik transferde yer alan insan beyninin en büyük kompakt beyaz madde lif demeti olan korpus kallozumun, MS sırasında sıklıkla hasar gördüğünden bahsedilmiştir. Bu çalışmanın amacı, MS hastalarının bilişsel profili ile KK' deki doku hasarının boyutu arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, MS önemli ölçüde farklı KK yayılımına ve hacimselliğine sahipti ($P < 0.001$). Bilişsel olarak korunmuş hastalarla (kontrol grubu) karşılaştırıldığında, MS' i olanlarda KK hacmi (LV) ($P = 0.02$) anlamlı olarak daha düşük tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda ise “KKİ skorunda”, çalışma grubu ve hasta grubu arasında istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p < 0,05$). Kontrol grubunda KKİ ortalaması 0, 38221; çalışma grubunda ise 0, 27367 olarak saptanmıştır. Çalışmamızın KKİ 'nin, kontrol grubu ile çalışma grubu hastaları arasında korpus kallozum boyutundaki farklılığı açık bir şekilde ortaya koyduğu görülmektedir. Diğer çalışmaları destekler nitelikte sonuçlar alınması neticesinde; çalışmamızda KKİ' nin MS hastalarında korpus kallozum atrofisini saptamada kullanışlı, pratik ve hızlı bir yöntem olduğu anlaşılmıştır.

Eser ve ark. (79) çalışmalarında korpus kallozumun sağlıklı bireylerde normal ölçüm değerlerini bulmak ve kadın-erkek bireyler arasındaki korpus kallozum büyüklükleri arasındaki ilişkiyi saptamayı amaçlamışlardır. 20-50 yaş arası 265 sağlıklı bireyde (160 kadın, 105 erkek) T1 ağırlıklı orta sagittal kesitli MRG görüntülerinde korpus kallozumun alan, genu, trunkus, splenium ve anterior-posterior çaplarını ölçmüşlerdir. Kadınlarla erkekler arasındaki korpus kallozumun morfometrik ölçümleri karşılaştırıldığında korpus kallozumun alan, genu, anterior-posterior çapları arasında erkek grubu lehine anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p < 0.001$). KK' un trunkus ve splenium ölçümlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Bizim çalışmamızı ele alacak olursak kontrol grubu hastalarında “KKİ skorunda”, “Cinsiyete göre” istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Başka bir ifadeyle; “KKİ skoru”, kadın ve erkek hastalarda benzer bulunmuştur.

Çilingir ve ark.(80) yaptıkları çalışmada korpus kallozumun (KK), her iki hemisferi birbirine bağlayan beyindeki en büyük kompakt beyaz madde lif demeti olduğundan ve önceki MRG ve histopatolojik çalışmaların tutarlı bir şekilde KK' nin demiyelinizasyon ve aksonal kayıptan en sık etkilenen bölgelerden biri olduğunu ortaya koyduğundan bahsedilmiştir. Çalışmada ‘‘KK' yi ölçmenin farklı yolları vardır, ancak en pratik yöntem, kolayca ölçülebilen normalleştirilmiş doğrusal bir parametre olan korpus kallozum indeksidir’’ denilmiştir. Daha düşük KKİ değerleri, daha düşük bir KK hacmini gösterir. KK, orta sagittal T1 ağırlıklı görüntülemelerde keskin bir şekilde sınırlandırılmış iki boyutlu sınırlara sahip olan, geleneksel MRG ile ayrı ayrı tanımlanabilen bir beyaz cevher traktıdır. Çalışmaya göre KKİ, MS hastalarında beyin atrofisi için bir belirteç olarak önerilmiştir ve bu, pratik yatak başı parametreleri bağlamında uygulanması kolaydır. Aynı çalışmada toplam 212 MS hastası ve 52 sağlıklı kontrol grubu hastası mevcuttu. MS hastalarının 177' sinde tekrarlayan-düzelten MS (RRMS), 15' inde birincil ilerleyici MS (PPMS) ve 20' sinde ikincil ilerleyici MS (SPMS) vardı. MS subtipleri arasında grup karşılaştırmaları yapılmıştır. RRMS hastaları, PPMS ve SPMS hastalarına göre daha yüksek KKİ değerlerine değerlerine sahipti ($p < 0.01$). PPMS ve SPMS hastaları arasında ortalama KKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p = 0.625$).

Sugijono ve ark. (7) ‘ nın 30 MS hastası üzerinde yaptıkları çalışmada Relapsing-remitting (RRMS) subtipi sayısı 22 (%73,3), Sekonder Progresif (SPMS) subtipi sayısı 5 (%16), Primer Progresif (PPMS) subtipi sayısı 3 (%10) idi. KKV ve KKİ değerleri, Relapsing-remitting MS’ de diğer subtiplere göre daha yüksek bulunmuştur. Primer Progresif MS’ de ise Sekonder Progresif MS' e göre daha düşük bulunmuştur.

Bizim çalışmamıza bakıldığında; “KKİ skorunda”, “MS Subtiplerine göre” istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$). Buna göre; “RRMS” “diğer subtiplerden” yüksek bulunarak farkı oluşturmuştur. SPMS ve PPMS

subtipleri arasında yapılan karşılaştırmada ise her iki grubun KKİ skoru birbirine oldukça yakın olmakla birlikte, PPMS subtipinin, SPMS subtipine göre minimal yüksek skora sahip olduğu bulunmuştur.

Figueira ve ark. (73)' nın yaptıkları bir çalışmada, tanı yılı süresi ile korpus kallozum indeksi (KKİ) arasında negatif bir korelasyon saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise tanı yılı süresi arttıkça korpus kallozum indeksi (KKİ) azalma eğilimi göstermektedir. Bu bulgu da MS' de hastalık süresi uzadıkça yani hastalık kronikleştikçe korpus kallozum atrofisinin de ilerleyici olduğunu kanıtlamaktadır.

Bhanumurthy ve ark. (81) beyin MRG görüntülerinde tümör ve atrofi gibi anormal dokuları doğru bir şekilde tespit etmek ve segmentlere ayırmak için yapay zeka kullanan tam otomatik bir teknik üzerinde çalışmışlardır. Çalışma; özellik çıkarma, sınıflandırma ve bölütleme olmak üzere 3 aşamadan oluşmaktadır. Beyin MRG görüntülerinden elde edilen enerji, entropi, homojenlik, kontrast ve korelasyon gibi özellikler, görüntüleri normal veya anormal olarak sınıflandıran bir yapay zeka sistemine girdi olarak kullanılmıştır. Sonuç olarak beyin tümörlerinin tespiti ve segmentasyonu amacıyla otomatik bir yapay zeka programı geliştirilmiştir.

Dwyer ve ark. (82) MS hastalarında rutin T2-FLAIR MRG kullanarak talamik hacmi ölçmek için sağlam bir algoritma geliştirmek ve doğrulamak amacıyla bir çalışma yapmışlardır. Çalışmada kullanılmış olan yapay zeka programı DeepGRAI, çok merkezli kliniklerde alınan T2-FLAIR görüntülerinde hızlı, güvenilir ve klinik olarak alakalı talamik hacim ölçümü sağlar. Bu sayede, MS hastalarında meydana gelen talamik hacimde azalma potansiyeli yapay zeka modaliteleriyle tespit edilmiştir.

Shoeibi ve ark. (83)' nın çalışmasında MRG nörogörüntüleme modaliteleri kullanılarak MS 'nin doğru teşhisi için yapay zeka (AI) yöntemlerine dayalı bilgisayar destekli tanı sistemleri (CADS) üzerinde durulmuştur. Yapay zeka (AI) alanında otomatik MS teşhisi, geleneksel makine öğrenimi ve derin öğrenme teknikleri kullanılarak yürütülmüştür. MRG modaliteleri ile birleştirilmiş derin öğrenme teknikleri, otomatik MS tanısında en önemli zorluklar ve gelecekte kaydedilebilecek mesafeler ayrıntılı olarak sunulmaktadır.

Çalışmamızda MS hastalarında korpus kallozum bölgesi yapay zeka modaliteleri kullanılarak çok yüksek bir doğruluk oranı ile tespit edilmiştir. Yapay zekanın bu alanda kullanılması, korpus kallozum boyutlarındaki kronik değişimlerin tespiti açısından hızlı ve oldukça güvenilir sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır.

Yapay zeka modalitelerinin anatomik olarak korpus kallozumu tanınması, segmente ederek bu yapıyı tek bir yapı olarak çıkartması, çıkartılan bu saf korpus kallozum görüntülerinin tekraren eğitim modellerine tanıtılması neticesinde , MS hastalarında korpus kallozum boyutlarındaki değişim pratik olarak saptanabilmiştir.

Kontrol grubu hastalarından alınan sekanslara uygun veriseti alt yapısı ve eğitim modelleri geliştirilecek olursa sağlıklı bireylerde de korpus kallozum boyutu ölçümleri hızlı ve pratik bir şekilde yapılabilecektir.

Literatürde korpus kallozum bölgesinin yapay zeka modaliteleri ile tespitine yönelik herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın ileride bu alanda yapılacak çalışmalara ışık tutması umulmaktadır.

Çalışmamızın en önemli kısıtlarından birisi kontrol grubu hastalarında alınan sekansların yapay zeka veriseti tabanı ve eğitim modellerine uyumsuzluk göstermesi olmuştur. Çalışma grubunda oldukça başarılı sonuçlar elde ettiğimiz yapay zeka veriseti tabanı ve eğitim modelleri kontrol grubu hastalarında başarılı olamamıştır.

Çalışmadaki diğer bir kısıt ise çalışma grubu ve kontrol grubu hastalarında alınan MRG görüntülerinde kesit kalınlıklarının farklı olmasıdır. Bu nedenle korpus kallozum indeksi ölçümleri, daha yüksek kesit kalınlığına sahip olan yani daha az kesit sayısı bulunan kontrol grubu hastalarında, daha düşük kesit kalınlığına sahip yani daha fazla kesit sayısı bulunan çalışma grubu hastalarına göre düşük doğrulukta hesaplanmış olabilir.

Kontrol grubu ve çalışma grubu hastalarında farklı sekanslarda MRG görüntüleri alınması çalışmamızdaki önemli kısıtlardan bir tanesidir. Bu sekansların oluşturduğu görüntü kalitesi farklılıkları nedeniyle korpus kallozum indeksi, anatomik olarak korpus kallozumun daha net seçilebildiği ve rezolüsyonu

daha yüksek görüntülerden oluşan çalışma grubunda daha başarılı olarak ölçülmüştür.

Yapay zeka veriseti tabanı ve eğitim modellerine tekraren öğretilecek hasta görüntülerinin sayısı arttıkça, yapay zeka korpus kallozumu ve bu yapıdaki boyut değişimlerini daha yüksek doğrulukta saptayabilecektir. Bu sebepten ötürü çalışmamızdaki hasta grubunun sayı olarak düşük olması bir kısıt olarak kabul edilebilir.

Çalışmamızda literatüre paralel olarak, KKI değerleri tamamen sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu hastalarında daha yüksek değerlerde bulunmuştur. Ayrıca korpus kallozum boyutlarının kontrol grubunda cinsiyete göre karşılaştırmasında, korpus kallozum indeksinin kadın ve erkek cinsiyetlerde literatürle aynı doğrultuda istatistiki olarak anlamlı bir farklılık göstermediği saptanmıştır.

Multiple Skleroz hastalarını içeren çalışma grubunda tanı yılı arttıkça korpus kallozum boyutlarındaki azalma ve korpus kallozum indeksinde düşüş oranı artış göstermektedir. Diğer bir ifadeyle tanı süresinin uzaması ile korpus kallozum indeksi arasında ters bir korelasyon izlenmektedir. Literatürdeki benzer çalışmalarda da aynı sonuçlar elde edilmiştir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Multipl skleroz, genç erişkinlerde görülen, genellikle ataklar ve düzelmeler ile seyreden, genetik olarak duyarlı olan kişilerde çevresel faktörlerin tetiklediği otoimmün mekanizmalar yoluyla gelişen, santral sinir sisteminin ilerleyici demiyelinizan kronik bir hastalığıdır (1).

Multiple Skleroz tanısındaki temel prensip, SSS içindeki lezyonların ve neden olduğu klinik tablonun zamanda ve alanda yayılımının gösterilmesi ve benzer özelliklere sahip diğer hastalıkların uygun klinik ve/veya inceleme yöntemleri ile ayırıcı tanısının doğru yapılarak dışlanmasıdır. Günümüzde MS tanısında ve takibinde klinikten sonra en önemli parametre MRG' dir. MRG incelemesi ile demiyelinizan lezyonların (plakların) yoğun olarak görüldüğü periventriküler alan, 4.ventrikül taban ve tavanı, optik sinir, pons, akuadukt çevresi ve spinal kord görüntülenebildiği gibi, MS' li hastalarda sıklıkla tutulan korpus kallozumun demiyelinasyonu yada atrofisi de gösterilebilmektedir (2–5).

Korpus kallozum indeksi; uzun dönem MS hastalarında korpus kallozum atrofisinin tespiti açısından oldukça pratik bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu indeks korpus kallozum anterior (genu) kısmı kalınlığı, santral (korpus) kısmı kalınlığı ve posterior (splenium) kısmı kalınlığının toplanıp, korpus kallozumun ön-arka uzunluğuna bölünmesi neticesinde elde edilmektedir (7).

Çalışmamıza Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Polikliniği' nde takipli MS tanısı almış 150 çalışma grubu hastası ve 20-40 yaş arası hiçbir hastalığı bulunmayan Akdeniz Üniversitesi Hastanesi MRG ünitesinde çekimleri yapılan 150 kontrol grubu bireyi dâhil edilmiştir. Yapılan analizler sonucunda; “KKİ skorunda”, “Gruplara göre” istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$). Başka bir ifadeyle; “KKİ skoru”, “Kontrol grubunda” daha yüksek bulunmuştur. Kontrol grubunda KKİ ortalaması 0, 38221; çalışma grubunda ise 0, 27367 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda KKİ' nin, kontrol grubu ile çalışma grubu hastalarındaki korpus kallozum atrofisinin farklılığını açık bir şekilde ortaya koyduğu görülmektedir.

Çalışmamızı farklı bir açıdan ele alacak olursak “KKİ skorunda”, kontrol grubu hastalarında “Cinsiyete göre” istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Başka bir ifadeyle; “KKİ skoru”, kadın ve erkek hastalarda benzer bulunmuştur. Ayrıca “KKİ skorunda”, “MS Subtiplerine göre” istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$). Buna göre; “RRMS” “diğer subtiplerden” yüksek bulunarak istatistiki olarak anlamlı bir fark oluşturmuştur. SPMS ve PPMS subtipleri arasında yapılan karşılaştırmada ise her iki grup arasında KKİ skoru bakımından istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Son olarak çalışmada tanı yılı süresiyle KKİ skoru arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir, bu bulgu hastalığın kronik süreçte ilerleyici korpus kallozum atrofisine neden olduğunu doğrular niteliktedir.

Literatürde, MS’ de meydana gelen korpus kallozum atrofisinin tespit edilmeye çalışıldığı birçok çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda, literatürdeki diğer çalışmalar ile korele sonuçlar elde etmiş bulunmaktayız. Sonuç olarak çalışmamız, kronik dönem MS hastalarında korpus kallozum atrofisinin tanı yılı süresi, cinsiyet, yaş, hastalık subtipi gibi değişkenler ile farklı korelasyonları olduğunu saptamıştır. Korpus kallozum atrofisinin tespiti açısından korpus kallozum indeksi (KKİ) ‘nin oldukça pratik ve anlamlı bir skor olduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca korpus kallozum atrofisinin tespiti açısından yapay zeka teknolojilerinden de faydalanılmıştır. Bu alanda yapılan segmentasyon, machine learning, deep learning teknikleriyle elde edilen bulgular, MS hastalarında korpus kallozum bölgesini ortaya koymayı başarmıştır. Çalışmamız literatürde bu alanda yapılan ilk çalışma olma özelliğini göstermektedir. Bu açıdan çalışmamızın ileride bu alanda yapılacak çalışmalara ışık tutacağı kanatindeyiz.

7. ÖZET

MULTİPLE SKLEROZ OLGULARINDA KORPUS KALLOZUM MORFOLOJİSİNİN ENDEKSLER VE YAPAY ZEKA İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş ve Amaç: Bu çalışmayı yapmamızdaki amaç, MS hastalarında korpus kallozum atrofisinin, korpus kallozum indeksi kullanılarak ve yapay zeka modaliteleri ile tespit edilmesidir.

Materyal ve Metot: Araştırmaya Akdeniz Üniversitesi Hastanesi' nde, MS tanısı alan ve Radyoloji Anabilim Dalı' nda MRG çekimleri yapılan hastalar ve kontrol grubu olarak da klinik hiçbir şikayeti olmayan 20-40 yaş arası sağlıklı bireyler dahil edilmiştir.

Çalışmadaki sürekli (continuous) değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum olarak ifade edilirken; kategorik değişkenler için Sayı (n) ve Yüzde (%) olarak ifade edilmiştir. KKİ ölçüm ortalamasının normal dağılıp dağılmadığına Kolmogorov-Smirnov (n>50) ve Skewness-Kurtosis testleri ile bakılmış ve değişkenler normal dağıldığından dolayı Parametrik testler uygulanmıştır. Çalışma ve Kontrol gruplarına göre ölçüm ortalamalarını karşılaştırmada Bağımsız T-testi hesaplanmıştır. MS suptiplerine göre ölçümlerin karşılaştırılmasında “Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA)” yapılmıştır. KKİ ölçümünün, Çalışma ve Kontrol gruplarını öngörmesi kapsamında; Eğri altında kalan alan (AUC), Sensitivite-Spesifite değerleri ve Kesim (cut off) değerleri” ROC analizi ile belirlenmiştir.

Ölçümler arası ilişkileri belirlemede Pearson korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Ki-kare testi kullanılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (IBM SPSS for Windows, ver.25) istatistik paket programı kullanılmıştır.

Bulgular: Araştırmaya toplam 300 hasta katılmıştır. Çalışma grubunun yaş ortalaması 40,7 iken Kontrol grubunun yaş ortalaması 29,3' tür. KKİ skoru

ortalaması ise 0,274 olarak bulunmuştur. “KKİ” ile “Yaş” arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki görülememiştir.

“KKİ skorunda”, “Gruplara göre” istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$). Başka bir ifadeyle; “KKİ skoru”, “Kontrol grubunda” daha yüksek bulunmuştur. “KKİ skorunda”, “MS Subtiplerine göre” istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p<0,05$). Buna göre; “RRMS” “diğer subtiplerden” yüksek bulunarak farkı oluşturmuştur. “KKİ skorunda”, “Cinsiyete göre” istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Başka bir ifadeyle; “KKİ skoru”, “Kadın ve Erkek hastalarda benzer bulunmuştur. “KKİ” ile “Tanı yılı” arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Bu ilişki, %83,7’ lik negatif yönlü olduğu görülmüştür. Yani, “Tanı yılı” arttıkça “KKİ değeri” düşmektedir. Benzer şekilde; “Yaş” ile “Tanı yılı” arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p<0,05$). Bu ilişki, %33,6’ lık Pozitif yönlü olduğu görülmüştür. Yani, “Yaş” arttıkça “Tanı yılı” da artmaktadır.

Sonuç: Literatürde, MS’ de meydana gelen korpus kallozum atrofisinin tespit edilmeye çalışıldığı birçok çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda, literatürdeki diğer çalışmalar ile korele sonuçlar elde etmiş bulunmaktayız. Sonuç olarak çalışmamız, kronik dönem MS hastalarında korpus kallozum atrofisinin tanı yılı süresi, cinsiyet, yaş, hastalık subtipi gibi değişkenler ile farklı korelasyonları olduğunu saptamıştır. Korpus kallozum atrofisinin tespiti açısından korpus kallozum indeksi (KKİ) ‘ nin oldukça pratik ve anlamlı bir skor olduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca korpus kallozum atrofisinin tespiti açısından yapay zeka teknolojilerinden de faydalanılmıştır. Bu alanda yapılan segmentasyon, machine learning, deep learning teknikleriyle elde edilen bulgular, MS hastalarında korpus kallozum bölgesini ortaya koymayı başarmıştır. Çalışmamız literatürde bu alanda yapılan ilk çalışma olma özelliğini göstermektedir. Bu açıdan çalışmamızın ileride bu alanda yapılacak çalışmalara ışık tutacağı kanatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Multipl Skleroz, Korpus Kallozum, Korpus Kallozum İndeksi, Manyetik Rezonans Görüntüleme, Yapay Zeka

8. ABSTRACT

THE EVALUATION OF THE MORPHOLOGY OF THE CORPUS CALLOSUM WITH INDEXES AND ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN CASES OF MULTIPLE SCLEROSIS

Introduction and Aim: The purpose of this study is to detect corpus callosum atrophy in MS patients using the corpus callosum index and artificial intelligence modalities.

Material and Method: Patients who were diagnosed with MS at Akdeniz University Hospital and had MRI scans in the Radiology Department, and healthy individuals between the ages of 20 and 40 who had no clinical complaints as the control group were included in the study.

Descriptive statistics for continuous variables in the study; Expressed as Average, Standard Deviation, Minimum and Maximum; expressed as Number (n) and Percentage (%) for categorical variables. Kolmogorov-Smirnov ($n > 50$) and Skewness-Kurtosis tests were used to check whether the mean of CCI measurement was normally distributed, and because the variables were normally distributed, Parametric tests were applied. The Independent T-test was calculated to compare the means of measurement according to the Study and Control groups. "One-Way Analysis of Variance (ANOVA)" was performed to compare the measurements according to MS subtypes. Within the scope of KKI measurement, predicting the Study and Control groups; The area under the curve (AUC), Sensitivity-Specific values and Cut-off values were determined by ROC analysis.

Pearson correlation coefficients were calculated to determine the relationships between measurements. Chi-square test was used to determine the relationship between categorical variables. The statistical significance level was taken as 5% in the calculations and the SPSS (IBM SPSS for Windows, ver.25) statistical package program was used for the calculations.

Results: A total of 300 patients participated in the study. While the mean age of the study group was 40.7, the mean age of the control group was 29.3. The mean CCI score was found to be 0.274. There was no statistically significant relationship between "CCI" and "Age".

A statistically significant difference was observed in the "CCI score" and "according to the groups" ($p < 0.05$). In other words; "CCI score" was found higher in the "Control group". A statistically significant difference was observed in "CCI score" and "according to MS Subtypes" ($p < 0.05$). Here, the MS Subtypes that make up the difference are indicated by lowercase letters. According to this; "RRMS" was found to be higher than "other subtypes" and created the difference. No statistically significant difference was observed in "CCI score", "according to

gender” ($p>0.05$). In other words; “CCI score”, “Female and male patients were found to be similar. A statistically significant correlation was found between “CCI” and “year of diagnosis” ($p<0.05$). This relationship was found to be 83.7% negative. That is, as the "year of diagnosis" increases, the "CCI value" decreases. Similarly; A statistically significant relationship was found between “age” and “year of diagnosis” ($p<0.05$). This relationship was found to be positive with a rate of 33.6%. In other words, as “Age” increases, “Year of diagnosis” also increases.

Conclusion: In the literature, there are many studies in which corpus callosum atrophy in MS is tried to be determined. In our study, we have obtained results that are correlated with other studies in the literature. In conclusion, our study found that corpus callosum atrophy in chronic MS patients had different correlations with variables such as the duration of diagnosis, gender, age, and disease subtype. It has been demonstrated that the corpus callosum index (CCI) is a very practical and meaningful score for the detection of corpus callosum atrophy. In addition, artificial intelligence technologies were also used for the detection of corpus callosum atrophy. Findings obtained with segmentation, machine learning, and deep learning techniques in this area have succeeded in revealing the corpus callosum region in MS patients. Our study shows the feature of being the first study in this field in the literature. In this respect, we believe that our study will shed light on future studies in this field.

Keywords: Multiple Sclerosis, Corpus Callosum, Corpus Callosum Index, Magnetic Resonance Imaging, Artificial Intelligence

9. KAYNAKLAR

1. Tunalı G. Epidemiyoloji. Türkiye Klin Nöroloji Multiple Skleroz Özel Sayısı. 2004;2(3):161–5.
2. Yamout B,et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: 2019 revisions to the MENACTRIMS guidelines. Mult Scler Relat Disord. Ocak 2020;37:101459.
3. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. Lancet . Nisan 2017;389(10076):1336–46.
4. Aliaga ES, Barkhof F. MRI mimics of multiple sclerosis. 2014. s. 291–316.
5. Rovira À, et al. MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—clinical implementation in the diagnostic process. Nat Rev Neurol. 07 Ağustos 2015;11(8):471–82.
6. Wattjes MP,et al. Does high-field MR imaging have an influence on the classification of patients with clinically isolated syndromes according to current diagnostic mr imaging criteria for multiple sclerosis? AJNR Am J Neuroradiol . Eylül 2006;27(8):1794–8.
7. Sugijono SE,et al.corpus callosum index correlates with brain volumetry and disability in multiple sclerosis patients. Neurosciences.22 Temmuz 2020;25(3):193–9.
8. Mirza M. The Etiology And The Epidemiology of Multiple Sclerosis. Erciyes Med J. 2002;24(1):40–7.
9. Rowland P. Section XIX. Meritt’s Textbook of Neurology,. 10. baskı 1989. s. 773–92.
10. A. YNS. MS’ de Tanı Kriterleri. Türkiye Klin Nöroloji Derg. 2009;2:22–9.
11. Van der Knaap, et al. Magnetic resonance of myelination and myelin disorders. 2005. 20-21 s.
12. Münz C., et al. MS. Antiviral immune responses: triggers of or triggered by autoimmunity? Nat Rev Immunol. 2009;9(4):12.
13. Miller SD.,et al. NK. Persistent infection with Theiler’s virus leads to CNS autoimmunity via epitope spreading. Nat Med. 1997;3(10):1133.
14. Dantzer R.,et al. From inflammation to sickness and depression: when the

- immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(1):46.
15. Hedström AK, et al. Shift work at young age is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Annals of neurology*. 2011. s. 733–41.
 16. Dobson R. GG. Autoimmune disease in people with multiple sclerosis and their relatives: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 260(5):1272–85.
 17. Erden İ. *Nöroradyoloji*. Ankara. 2006;(Türk Manyetik Rezonans Derneği).
 18. Compston A and AC. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008. s. 1502–3.
 19. Simon JH. Update on multiple sclerosis. *Radiologic Clinics of North America*. 2006. s. 79–80.
 20. Fox EJ. Immunopathology of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004;63(12):3–7.
 21. McFarland HF and RM. Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity. *Nat Immunol*. 2007;8(9):913–9.
 22. K.G. Paulson O MT. A morphological Approach to the Analysis of Blood Brain Barrier Transport Function. *Brain Barrier Syst Copenhagen Munkgaard Prineas*. 1999;
 23. Prineas JW, et al. Continual Breakdown and Regeneration of Myelin in Progressive Multiple Sclerosis Plaques. *Ann N Y Acad Sci . Ann N Y Acad Sci*; 1984;436(1):11–32.
 24. Lucchinetti C, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: Implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol . Ann Neurol*; 2000 ;47(6):707–17.
 25. Lucchinetti C, et al. Multiple sclerosis: Recent developments in neuropathology, pathogenesis, magnetic resonance imaging studies and treatment . C. 14, *Current Opinion in Neurology*. *Curr Opin Neurol*; 2001. s. 259–69.
 26. Smith KJ, McDonald WI. The pathophysiology of multiple sclerosis: The mechanisms underlying the production of symptoms and the natural history of the disease. *Philos Trans R Soc B Biol Sci . Royal Society*; 29 Ekim 1999;354(1390):1649–73.
 27. Bjartmar C, et al. Axonal loss in the pathology of MS: Consequences for

- understanding the progressive phase of the disease. *J Neurol Sci* . Elsevier; 15 Şubat 2003 ;206(2):165–71.
28. Jarius S, et al. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain* . Brain; Kasım 2008 ;131(11):3072–80.
 29. Thompson AJ, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria . C. 17, *The Lancet Neurology*. Lancet Publishing Group; 2018 . s. 162–73.
 30. Jacobs L. SJ. Neuroimaging of MS and related disorders. Greenb JO *Neuroimaging Copyr*. 1995;3(17):479–502.
 31. Paty DW, et al. MRI in the diagnosis of MS: A prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology* . Neurology; 1988;38(2):180–5.
 32. Offenbacher H, et al. Assessment of mri criteria for a diagnosis of ms. *Neurology* . Neurology; 1993;43(5):905–9.
 33. Barkhof F, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* . Oxford University Press; 1997;120(11):2059–69.
 34. Filippi, M. et al. Diseases of Brain and Spinal Cord With Demyelination. *MR Imaging in White Matter Diseases of Brain and Spinal Cord*. 2005. s. 135–7.
 35. Horowitz AL. The ovoid lesion: a new MR observation in patients with multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol*. 1989;10(2):303–5.
 36. Bastianello S. Conventional magnetic resonance sequences in multiple sclerosis. C. 20, *Ital J Neurol Sci*. 1999.
 37. Filippi M. *MR Imaging in White Matter Diseases of Brain and Spinal Cord*. Springer: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2005;
 38. Arnold, D.L. et al. Proton MR spectroscopy in multiple sclerosis. *Prot MR Spectrosc Mult Scler*. 2000;10(4):789–98.
 39. Truyen, L., et al. Accumulation of hypointense lesions (“ black holes”) on T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. *Neurology*. 1996;47(6):1469–76.
 40. Keiper, M.D. et al. MR identification of white matter abnormalities in

- multiple sclerosis: a comparison between 1.5 T and 4 T. *Am J Neuroradiol*. 1998;19(8):1489–93.
41. Efendi H, Yandım Kuşçu D. Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 2018. 9-25 s.
 42. Miller AE., Lublin FD. Multiple Sclerosis in Clinical Practice. *Clin Pract Nörology*. 5:103–31.
 43. Victor m. ropper ah. Principles of Neurology, Seventh Edition. Principles of Neurology. 2001. 954-979 s.
 44. Sadovnick AD, et al. Cause of death in patients attending multiple sclerosis clinics. *Neurology* . *Neurology*; 1991;41(8):1193–6.
 45. Kurne A, Karabudak R. Multipl Skleroz’da Sıkça Karşılaşılan Semptomlarve Semptomatik Tedavi Prensipleri. *Türkiye Klin J Neurol*. *Türkiye Klinikleri*; 2004 ;2(3):237–43.
 46. Amato MP, et al. Cognitive dysfunction in early-onset multiple sclerosis: A reappraisal after 10 years. *Arch Neurol*. American Medical Association; 2001;58(10):1602–6.
 47. Lynch SG, et al. The association between cognitive impairment and physical disability in multiple sclerosis. *Mult Scler* . *Mult Scler*; Ağustos 2005 ;11(4):469–76.
 48. von Büdingen HC, et al. Expanded plasma cells in the cerebrospinal fluid of MS patients produce myelin-specific antibodies. *Eur J Immunol* . Wiley-VCH Verlag; 2008 ;38(7):2014–23.
 49. Miller D, et al. M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol*. Mayıs 2005;4(5):281–8.
 50. Dendrou CA, et al. Immunopathology of multiple sclerosis . C. 15, *Nature Reviews Immunology*. Nature Publishing Group; 2015 . s. 545–58.
 51. Lublin FD,et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions C. 83, *Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. s. 278–86.
 52. Simon JH, et al. Corpus callosum and subcallosal-periventricular lesions in multiple sclerosis: Detection with MR. *Radiology* . *Radiology*;

- 1986;160(2):363–7.
53. Raybaud C. The corpus callosum, the other great forebrain commissures, and the septum pellucidum: Anatomy, development, and malformation . C. 52, Neuroradiology. Springer Verlag; 2010 . s. 447–77.
 54. Jernigan TL, et al. Magnetic Resonance Imaging Abnormalities in Lenticular Nuclei and Cerebral Cortex in Schizophrenia. Arch Gen Psychiatry . Arch Gen Psychiatry; 1991 ;48(10):881–90.
 55. Figueira FFA, et al. corpus callosum index: A practical method for long-term follow-up in multiple sclerosis. Arq Neuropsiquiatr . Arquivos de Neuro-Psiquiatria; 2007 ;65(4 A):931–5.
 56. Yaldizli Ö, et al. corpus callosum index and long-term disability in multiple sclerosis patients. J Neurol . 03 Ağustos 2010;257(8):1256–64.
 57. Granberg T, et al. MRI-Defined Corpus Callosal Atrophy in Multiple Sclerosis: A Comparison of Volumetric Measurements, corpus kallosum Area and Index. J Neuroimaging. 2015;25(6):996–1001.
 58. Maloff M. Artificial Intelligence: An Introduction. georgetown.edu. 2012;4:32.
 59. Schank, Roger C. Where’s the AI. AI Mag. 1991;5(2).
 60. Russell and Norvig. Definition of AI as the study of intelligent agents. AI Mag. 2003;11(4):32.
 61. Gregory G. A. Understanding AI Technology. Dep Def Jt AI Cent. 2020;32(5).
 62. Michels R, et al. Long-latency reflexes, somatosensory evoked potentials and transcranial magnetic stimulation: relation of the three methods in multiple sclerosis. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Potentials Sect . Ağustos 1993;89(4):235–41.
 63. Garg N, et al. The corpus callosum in the diagnosis of multiple sclerosis and other CNS demyelinating and inflammatory diseases. J Neurol Neurosurg Psychiatry . 09 Nisan 2015;jnnp-2014-309649.
 64. Klawiter EC, et al. corpus callosum Atrophy Correlates with Gray Matter Atrophy in Patients with Multiple Sclerosis. J Neuroimaging . Ocak 2015;25(1):62–7.

65. Valencia Calderón C. Valoración de la atrofia cerebral en la esclerosis múltiple mediante el índice de cuerpo calloso. *Rev Neurol*. 2019;68(6):268.
66. Perez-Alvarez AI, et al. [Appraisal of cerebral atrophy in multiple sclerosis by means of the corpus callosum index]. *Rev Neurol*. 01 Aralık 2018;67(11):417–24.
67. Cappelle S, et al. A validation study of manual atrophy measures in patients with Multiple Sclerosis. *Neuroradiology* . 03 Ağustos 2020;62(8):955–64.
68. Gonçalves LI, et al. Correlation between the corpus callosum index and brain atrophy, lesion load, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* . Şubat 2018;20:154–8.
69. Van Schependom J, et al. The effect of morphological and microstructural integrity of the corpus callosum on cognition, fatigue and depression in mildly disabled MS patients. *Magn Reson Imaging* . Temmuz 2017;40:109–14.
70. Simon JH, et al. Quantitative determination of MS-induced corpus callosum atrophy in vivo using MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* . 8(4):599–604.
71. Fujimori J, et al. Measurements of the corpus callosum index and fractional anisotropy of the corpus callosum and their cutoff values are useful to assess global brain volume loss in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* . Ekim 2020;45:102388.
72. Zito G, et al. Inter-hemispheric functional connectivity changes with corpus callosum morphology in multiple sclerosis. *Neuroscience* . Nisan 2014;266:47–55.
73. Figueira FFA, et al. corpus callosum Index: A practical method for long-term follow-up in multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr* . Aralık 2007;65(4a):931–5.
74. Ozturk A, et al. MRI of the corpus callosum in multiple sclerosis: association with disability. *Mult Scler J* . 08 Şubat 2010;16(2):166–77.
75. Papathanasiou A, et al. P. corpus callosum atrophy as a marker of clinically meaningful cognitive decline in secondary progressive multiple sclerosis. Impact on employment status. *J Clin Neurosci* . Eylül 2017;43:170–5.

76. Manson SC, et al. Loss of interhemispheric inhibition in patients with multiple sclerosis is related to corpus callosum atrophy. *Exp Brain Res* . 02 Ekim 2006;174(4):728–33.
77. Vaneckova M, et al. corpus callosum Atrophy – A Simple Predictor of Multiple Sclerosis Progression: A Longitudinal 9-Year Study. *Eur Neurol*. 2012;68(1):23–7.
78. Mesaros S, et al. corpus callosum damage and cognitive dysfunction in benign MS. *Hum Brain Mapp* . Ağustos 2009;30(8):2656–66.
79. Eser O, et al. Korpus Kallozumun Morfometrik Ölçümleri. Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı. 2011;
80. Cilingir V, et al. The association between retinal nerve fibre layer thickness and corpus callosum index in different clinical subtypes of multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 10 Temmuz 2017;38(7):1223–32.
81. Bhanumurthy MY, Anne K. An automated detection and segmentation of tumor in brain MRI using artificial intelligence. 2014 IEEE International Conference on Computational Intelligence and Computing Research . IEEE; 2014. s. 1–6.
82. Dwyer M, et al. DeepGRAI (Deep Gray Rating via Artificial Intelligence): Fast, feasible, and clinically relevant thalamic atrophy measurement on clinical quality T2-FLAIR MRI in multiple sclerosis. *NeuroImage Clin* . 2021;30:102652.
83. Shoeibi A, et al. Applications of deep learning techniques for automated multiple sclerosis detection using magnetic resonance imaging: A review. *Comput Biol Med* . Eylül 2021;136:104697.