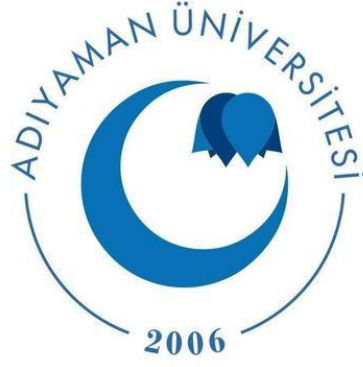




T.C.
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

MULTİPLE SKLEROZ TANILI HASTALARDA MR
GÖRÜNTÜLEMEDE KORPUS KALLOZUMUN VOLÜMETRİK
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. ALİ KARUL

TEZ DANIŞMANI
PROF.DR. HACI TANER BULUT

ADYAMAN -2024



T.C.
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

MULTİPLE SKLEROZ TANILI HASTALARDA MR
GÖRÜNTÜLEMEDE KORPUS KALLOZUMUN VOLÜMETRİK
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. ALİ KARUL

TEZ DANIŞMANI
PROF.DR. HACI TANER BULUT

ADYAMAN -2024

ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Hacı Taner BULUT danışmanlığında Dr. Ali KARUL tarafından yapılan “*Multiple Skleroz Tanılı Hastalarda MR Görüntülemeye Korpus Kallozumun Volümetrik Olarak Değerlendirilmesi*” başlıklı tez çalışması .../.../... tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Radyoloji Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Gün/ay/yıl

Prof. Dr.

.....

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve becerilerini esirgemeyen Doç. Dr. Ali Haydar BAYKAN, Doç. Dr. Mehmet ŞİRİK ve diğer hocalarıma,

Uzmanlık eğitimimde ve tez çalışmamda verdiği danışmanlık ve desteğinden ötürü tez danışmanım Prof. Dr. Hacı Taner BULUT'a

Tez çalışmam için gerekli klinik verilerin sağlanması hususundaki yardımları için Prof. Dr. Yaşar ALTUN'a

Tez sürecinde verilerin işlenmesindeki yardımlarından ötürü Uzm. Dr. Mehmet DURAN'a

Girişimsel radyoloji alanında ilk eğitimimi aldığım Prof. Dr. Nevzat ÖZCAN hocama,

Uzmanlık eğitim sürecimin bir kısmını geçirdiğim İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda görevli, temel ve ileri girişimsel radyoloji alanındaki tüm bilgi ve becerisini özveri ile bana aktaran Prof. Dr. İsmail Okan YILDIRIM'a ve desteklerinden ötürü yine aynı bölümde görevli diğer hocalarıma,

Hayatımın tüm süreçlerinde destek olan aileme,

En içten dileklerle teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Ali KARUL

Adıyaman 2024

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
KISALTMALAR.....	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT	xi
1-GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Multiple Skleroz.....	2
2.1.1. Multiple Skleroz Epidemiyolojisi.....	2
2.1.2. Multiple Skleroz Etiyolojisi.....	3
2.1.3. Multiple Skleroz Patofizyolojisi	6
2.1.4. Multiple Skleroz Klinik Belirtileri.....	9
2.1.5. Multiple Skleroz Klinik Alt Tipleri.....	11
2.1.6. Multiple Skleroz Tanı Yöntemleri.....	12
2.1.7. Multiple Skleroz Görüntüleme bulguları	14
2.1.7. Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (EDSS (Expanded Disability Status Scale)).....	16
2.2. Korpus Kallozum.....	18
2.2.1. Korpus Kallozum İndeks	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Hasta ve Kontrol Grubu.....	20
3.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme Protokolü	21
3.3. Ölçümler	21
3.4. EDSS Skoru	24
3.5. İstatiksel İncelemeler	24
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇ	38
7. KAYNAKÇA.....	39

KISALTMALAR

BOS	: Beyin omurilik sıvısı
DTG	: Difüzyon tensör görüntüleme
EBV	: Epstein-Barr virüs
EDSS	: Expanded Disability Status Scale (Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği)
FLAIR	: Fluid-attenuated inversion recovery
HLA	: İnsan lökosit antijeni
KBB	: Kan beyin bariyeri
KİS	: Klinik izole sendrom
KK	: Korpus kallozum
MHC	: Major histokompatibilite kompleksi
MOG	: Myelin Oligodendrosit Glikoprotein
MS	: Multiple skleroz
OKB	: Oligoklonal band
PPMS	: Primer Progresif MS
RİS	: Radyolojik izole sendrom
RRMS	: Ataklarla seyreden MS (Relapsing remitting MS)
SNP	: Single Nükleotid Polimorphism
SSS	: Santral sinir sistemi
SPMS	: Sekonder Progresif MS
TSHV	: Toplam serebral hemisfer volümü

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1 MS çevresel risk faktörleri oranları ve HLA gen etkileşimleri	4
Tablo 2 MS klinik özellikleri	10
Tablo 3 2017 Revize McDonald Kriterleri	13
Tablo 4 Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (EDSS (Expanded Disability Status Scale))	17
Tablo 5 Çalışmaya dahil edilen gruplardaki cinsiyet, yaş dağılımı	25
Tablo 6 Korpus kallozum volümü, beyin volümü, korpus kallozum indeksi değerlerinin multiple skleroz alt tiplerine göre karşılaştırılması	26
Tablo 7 Korpus kallozumun ölçümü yapılan segmentlerinin kontrol ve multiple skleroz tanılı hasta gruplarına göre karşılaştırılması	27
Tablo 8 KİK, KK volümü ve TSHV' nin MS ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması	28

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1 Korpus kallozum segmental yapıları	18
Şekil 2 Korpus kallozum indeksinin hesaplanma metodu	20
Şekil 3 Hasta ve kontrol grubunda korpus kallozum indeks hesaplaması için ölçümlerin yapılması	22
Şekil 4 Beyin hemisferlerinin ve korpus kallozumun hacminin hesaplanması....	23
Şekil 5 Ölçümü yapılan korpus kallozum segmentlerinin sagittal planda gösterilmesi.....	23
Şekil 6 Ölçümü yapılan korpus kallozum segmentlerinin sağ-sol olarak gösterilmesi.....	24
Şekil 7 Kontrol grubu ve MS tanılı hasta grubunda korpus kallozum volümünün karşılaştırılması.....	29
Şekil 8 Kontrol grubu ve MS tanılı hasta grubunda KKİ karşılaştırılması.....	29
Şekil 9 Kontrol grubu ve MS tanılı hasta grubunda beyin volümünün karşılaştırılması	30

ÖZET

MULTİPLE SKLEROZ TANILI HASTALARDA MR GÖRÜNTÜLEMEDE KORPUS KALLOZUMUN VOLÜMETRİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Çalışmadaki amacımız multiple skleroz hastalarında korpus kallozumun volümetrik olarak değerlendirme ve sonuçların fiziksel engelliliğe etkisini incelemektir.

Materyal ve Metod: Çalışmamızda Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyolojine kliniğinde manyetik rezonans görüntülemesi yapılan multiple skleroz tanılı hastaların elde olunan görüntüleri retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların elde olunan sagittal 3D T1 ağırlıklı görüntüleri internet tabanlı MRICloud (<https://mricloud.org/>) uygulamasına yüklenerek volümetrik ölçümler elde olunmuştur. Korpus kallozum indeks ölçümü için ise aynı manyetik rezonans sekansının sagittal planının orta düzeyinde ölçümler yapılmıştır. Hasta ve kontrol gruplarında elde olunan değerlerin ortalamalarının karşılaştırılmasında “Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA)” testi kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza 54 hasta katılmıştır ve kontrol grubu 61 kişiden oluşmaktadır. Hasta grubunun 13’ü (%24,1) erkek, 41’i (75,9) kadındı ve yaş ortalaması 33,37 idi. Kontrol grubu ise 22 (%36,1) erkek ve 39 (63,9) kadından oluşmaktadır ve grubun ortalama yaşı 33,34 idi. Hasta grubundaki 49 (%90,7) olgu RRMS, 1 (%1,9) olgu PPMS ve 4 (%7,9) olgu SPMS tanılıydı. Hasta grubunun ortalama EDSS skoru 1,7 olarak elde olundu.

Korpus kallozum volümü (KKV), korpus kallozum indeksi (KKİ) ve total serebral hemisfer volümü (TSHV) parametrelerinde hasta ve kontrol grubu ile yapılan istatistiksel karşılaştırmada KKİ’de ($p<0,001$) daha güçlü olmak üzere anlamlı farklılık izlendi ($p<0,05$). Hasta grubunda korpus kallozumunda ve serebral hemisferde atrofi olduğu görüldü. Hasta grubunda TSHV ile KKV arasında güçlü korelasyon izlendi. EDSS (Expanded Disability Status Scale (Genişletilmiş

Özürlülük Durum Ölçeği)) artışı ile TSHV değerinin azaldığı elde olunmuştur ancak KKV ve KKI ile EDSS skoru arasında istatistiksel anlamlılık izlenmedi ($p>0,05$).

Korpus kallozum segmentleri söz konusu olunca MS hastalarında spleniumda belirgin atrofi görülmüştür. Ancak bununla EDSS skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi.

Hasta ve kontrol grubunda MS alt tiplerine göre yapılan KKV, KKI ve TSHV değerlerinin analizinde istatistiksel anlamlılık izlenmedi ($p>0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda multiple sklerozlu hasta grubunda kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmada korpus kallozumda atrofi görülmüştür. Bu atrofiyi değerlendirmede volümetrik analizler daha ön planda olsa da korpus kallozum indeksi hesaplama rutinde kullanılabilecek ölçümü kısmen daha kolay bir yöntemdir. Korpus kallozumun segmental olarak incelenmesinde ise spleniumda atrofi görülmüştür. Bu hastalardaki serebral hemisfer atrofisinin, korpus kallozum atrofisi ile korele olduğu görülmüştür. Düşük EDSS skoruna sahip homojenize hasta grubunda EDSS skoru ile korpus kallozum atrofisi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmayabilir. İnternet tabanlı volüm hesaplama uygulamaları beyin yapılarını tutan hastalıklarda görülebilecek atrofiyi değerlendirmede kullanılabilecek güncel ve daha pratik yöntemlerdir.

Anahtar kelimeler: Multiple skleroz, korpus kallozum, manyetik rezonans görüntüleme, volümetrik inceleme, atrofi, korpus kallozum indeksi, EDSS

ABSTRACT

VOLUMETRIC ASSESSMENT OF THE CORPUS CALLOSUM IN MR IMAGING OF PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

Purpose: The aim of this study is to volumetrically evaluate the corpus callosum in multiple sclerosis patients and to examine the impact of the results on physical disability.

Materials and methods: In our study, the images of patients diagnosed with multiple sclerosis who underwent magnetic resonance imaging at Adıyaman University Training and Research Hospital Radiology Clinic were retrospectively examined. The sagittal 3D T1-weighted images obtained from the patients were uploaded to the internet-based MRICloud (<https://mricloud.org/>) application to obtain volumetric measurements. For the corpus callosum index measurement, measurements were taken at the mid-sagittal level of the same magnetic resonance sequence. The statistical analysis of the obtained values was performed using SPSS (IBM Statistical Package for the Social Sciences for Windows ver 27.01) software.

Results: Our study included 54 patients and a control group of 61 individuals. Of the patient group, 13 (24,1%) were male and 41 (75,9%) were female, with an average age of 33,37. The control group consisted of 22 (36,1%) males and 39 (63,9%) females, with an average age of 33,34. In the patient group, 49 (90,7%) cases were diagnosed with RRMS, 1 (1,9%) case with PPMS, and 4 (7,4%) cases with SPMS. The average EDSS score in the patient group was 1,7.

In the statistical comparison between the patient and control groups for corpus callosum volume, CCI, and TSHV parameters, a significant difference was observed, with the strongest significance in CCI ($p<0,001$) ($p<0,05$). Atrophy in the corpus callosum and cerebral hemispheres was observed in the patient group. A strong correlation between TSHV and CCV was found in the patient group. It was found that an increase in EDSS was associated with a decrease in TSHV value;

however, no statistical significance was observed between CCV and CCI with EDSS score ($p>0,05$).

When it comes to corpus callosum segments, significant atrophy was observed in the splenium in MS patients; however, no significant correlation was found between this atrophy and the EDSS score.

In the analysis of CCV, CCI, and TSHV values according to MS subtypes in the patient and control groups, no statistical significance was observed ($p>0.05$).

Conclusion: In our study, corpus callosum atrophy was observed in the multiple sclerosis patient group when compared with the control group. Although volumetric analyses are more prominent in assessing this atrophy, the calculation of the corpus callosum index is a relatively easier method that can be routinely used. Segmental analysis of the corpus callosum revealed atrophy in the splenium. It was observed that cerebral hemisphere atrophy in these patients correlated with corpus callosum atrophy. In a homogeneous patient group with low EDSS scores, there may not be a statistically significant difference between the EDSS score and corpus callosum atrophy. Internet-based volumetric calculation applications are current and more practical methods that can be used to evaluate atrophy in diseases affecting brain structures.

Keywords: Multiple sclerosis, corpus callosum, magnetic resonance imaging, volumetric analysis, atrophy, corpus callosum index, EDSS

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Multiple Skleroz (MS) çoğunlukla genç yetişkinlik döneminde ortaya çıkan, santral sinir sisteminin (SSS) beyaz cevherinin immün aracılı inflamasyon, demiyelinizasyon ve ardından gelen aksonal hasardan kaynaklanan motor ve duyu fonksiyon kaybıyla karakterize kronik bir hastalıdır.(1) MS lezyonlarındaki aksonal hasar ve iletim yollarındaki Wallerian dejenerasyon nedeniyle hastalarındaki beyin yapılarında atrofi görülür (2).

Korpus kallozum yaklaşık 250 milyon yatay uzanımlı sinir lifinin birleşmesi ile oluşan her iki hemisferi bağlayan ana komissural yolak olup MS' in yüksek oranda tutulum gösterdiği beyaz maddeden oluşur. Korpus kallozumun etkilenmesi hastalarda fiziksel bozuklukların ortaya çıkmasına neden olabilir (3). MS hastalarındaki fiziksel engelliliği EDSS (Expanded Disability Status Scale (Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği)) ile belirtmek mümkündür (4).

Konvansiyonel MR inceleme MS'in tanı sürecinde ve hastalığın seyri süresince yapılan kontrollerde önemli bir yere sahiptir. Volümetrik MR incelemede ölçümleri yapmak daha zahmetli olduğu için rutin olarak kullanılmaz ancak volümetrik MRG'deki bulgular, konvansiyonel MRG'deki radyolojik bulgulara göre MS hastalarındaki engellilik düzeyi ve bilişsel bozukluklarla daha koreledir (5).

Bizim çalışmamızın amacı; MS hastalarındaki korpus kallozum atrofisini çeşitli yöntemler ile göstermek ve bunun fiziksel engellilik ile ilişkisini incelemektir. Ayrıca korpus kallozumu segmentlere ayırıp en çok etkilenen segmenti bildirmektir. Çalışmamızda volüm ölçümü için güncel yöntem olan internet tabanlı bir uygulama kullanıldı. Korpus kallozum atrofisini değerlendirmek için kullanılan volüm ölçümü dışındaki bir başka yöntem olan korpus kallozum indeks ölçümüyle volümetrik değerlendirmeyi karşılaştırmak da amaçlarımız arasındadır. Bir diğer amacımız ise MS hastalarında en fazla tutulumun görüldüğü bölge olan serebral hemisferlerdeki atrofinin korpus kallozum atrofisine etkisini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multiple Skleroz

Multiple skleroz genellikle yetişkinliğin ilk dönemlerinde ortaya çıkan, merkezi sinir sisteminde beyaz madde ağırlıklı tutulum yapan immün aracılı inflamasyon, demiyelinizasyon ve ardından gelen aksonal hasar nedenli motor ve duyu fonksiyon kaybıyla karakterize kronik bir hastalıktır (1).

Hakkında bazı kayıtlar bulunan ilk MS hastasının 14. yüzyılda Hollanda'da yaşamış olan Saint Lidwina van Schiedam (1380-1433) isimli bir kadın olduğu bildirilmiştir (6). Ancak tarihte en iyi tanımlanmış MS olduğu düşünülen vaka ise 3. George'un torunu Augustus d'Esté (1794-1848) olup hastalığın başladığı 1822 yılından ölüm yılı olan 1848 yılına kadar hastalıkla ilgili bilgileri günlüğüne yazmıştır (7). Parisli anatomist Cruveilhier hastalığın klinik özellikleri ile ilgili bazı tıbbi tanımlamalar yapmıştır. 1868 yılında ise Jean-Martin Charcot hizmetçisinde gözlemlediği MS'teki klinik belirtilerin ilk ayrıntılı tanımlamalarını yaparak tanı kriterleri oluşturmuştur. Bu klinik belirtileri otopsi yaparak bazı patolojik değişiklikler ile ilişkilendirmiştir (8). MS lezyonları ilk defa Charcot tarafından mikroskop kullanılarak incelenmiştir. Charcot hastalığın ismine skloreze plak ismini vermiştir daha sonra İngilizce konuşulan ülkelerde hastalığın ismine insular skleroz denmiş olsa da en son multiple skleroz isminde karar kılınmıştır (9).

2.1.1. Multiple Skleroz Epidemiyolojisi

Multiple skleroz ortaya çıkma zamanı çoğunlukla 20-40 yaşları arasında olup kadınlardaki ortaya çıkma sıklığı erkeklere göre iki veya üç kat daha fazladır (10). MS prevalansının yıllar içerisinde giderek arttığı bildirilmektedir ve Uluslararası Multiple Skleroz Federasyonu'na göre global MS prevalansı 37/100.000 olup 2023 yılında dünya üzerinde yaklaşık olarak 2.856.877 MS tanısı almış kişinin yaşadığı düşünülmektedir. Bu oran her 3000 kişiden birisinin MS tanısı aldığını göstermektedir. Multiple skleroz dünyanın bütün bölgelerinde görülmekle birlikte en fazla 137/100000 prevalans ile Avrupa ve 111/100.000 prevalans ile Amerika kıtasında görülmektedir. Avrupa ülkeleri içerisinde ise San Marino (337/100.000),

Danimarka (301/100.000) ve Almanya (300/100.000) MS görülme oranı en yüksek ülkelerdir. Türkiye’de MS prevalansı konusunda ülke çapında geniş bir çalışma yapılmamış olmakla birlikte ortalama düzeyde bir prevalansa sahip olduğu belirtilmektedir. Multiple Skleroz Atlası’na göre Türkiye 51-100/100.000 grubunda yer alıp yaklaşık 70/100.000 prevalansa sahiptir ve yaklaşık 58401 MS tanılı hasta bulunmakta olup bu hasta grubunun %33’nün erkek %67’sinin ise kadın olduğu ifade edilmiştir (11).

Orta Karadeniz bölgesindeki bazı illerde (Sinop, Ordu, Samsun, Tokat, Çorum, Amasya) yapılan bir çalışmada 1584 MS tanılı hasta olduğu bildirilmiş ve MS prevalansı 43.2/100000 olarak hesaplanmıştır (12). 2021 yılında yayınlanan, Gevye’de 17.100 ve Kandıra’da 12.120 kişi ile yapılan çalışmada Gevye’de 10 kişiye, Kandıra’da ise 4 kişiye MS tanısı konularak kaba MS prevalansı 47,9/100.000 hesaplanmıştır. Multiple skleroz tanısı konulanlar içerisinde 9 hastanın RRMS, 4 hastanın SPMS ve 1 hastanın PPMS olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada MS tanısı alan kadınlar ile erkeklerin oranı ise 2.5 olarak bulunmuştur. Bu çalışma 10 yıl önce Gevye ve Kandıra’da aynı grup ve metod ile yapılan çalışmada bu iki kırsal bölgede MS prevalansında artış olmadığı bildirilmiştir (13).

Multiple skleroz sadece yetişkinlerde ortaya çıkan bir hastalık değildir. Pediatrik gruptaki MS hasta sayısı hakkındaki bilgiler sınırlı olmakla birlikte 47 ülkeden gelen raporlara göre pediatrik gruptaki MS hastası sayısı yaklaşık olarak 32.938 olarak bildirilmiştir. Bu sayı bu ülkelerdeki toplam MS hastası sayısının yaklaşık olarak %1,5’ine denk gelmektedir (11).

2.1.2. Multiple Skleroz Etiyolojisi

Multiple sklerozun etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte uzun yıllardır yapılan çalışmalarla bazı genetik ve çevresel risk faktörleri belirlenmiştir. (14, 15). Kuzey Avrupa’da bir tanesine MS tanısı konan monozygotik ikizlerin diğerinde MS görülme oranı %20-30 olarak bildirilmiştir (16). Multiple sklerozun genetik risk faktörlerini araştıran bir çok araştırma yapılmış olup MHC I ve II üzerindeki bazı lokalizasyonların mutasyonları saptanmıştır. 6. Kromozom üzerindeki MHC II’deki HLA-DRB1 lokusundaki özellikle 15:01 alleli olmak üzere

bazı mutasyonların MS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. HLA-DRB1 15:01 mutasyonu ile hastalığın klinik seyri arasında bir ilişki bulunamadığı bildirilmiştir (17). Ayrıca bu lokalizasyon dışında tanımlanan önemli bölgelerden bazıları IL2RA ve IL7R'dir. Kromozom 10p15'deki İnterlökin 2 reseptörünün alfa zincirini kodlayan IL2RA geninin intron 1'indeki rs12722489 ve rs2104286 polimorfizmleri(SNP) MS ile yakın ilişkili bulunmuştur. İnterlökin 7 reseptörünün(CD127) IL7Rα zincirinin transmembran alanını kodlayan 5p13 kromozomu üzerinde yer alan bir gen olan IL7RA'nın 6. ekzonundaki rs6897932 polimorfizmi (SNP) MS için risk faktörü olarak bulunmuştur (18).

Multiple sklerozun çevresel risk faktörleri arasında en yüksek risk grubundaki nedenler Epstein-Bar virüs (EBV) enfeksiyonu olmak üzere, Adolesan dönemi obezitesi, gün ışığına az maruz kalma/ vitamin D yetersizliği(50nm) , gece çalışma, aktif ve pasif sigara içiciliğidir. Bunlar arasında EBV enfeksiyonu en yüksek risk oranına sahiptir. Daha düşük çevresel MS risk nedenleri ise oral tütün ve nikotin kullanımı, alkol ve kahve kullanımı olarak bildirilmiştir. Bunlardan EBV enfeksiyonu, aktif ve pasif sigar içiciliği, adolesan çağı obezitesinin HLA geni ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir. MS'in çevresel risk faktörleri oranları Tablo 1'de belirtilmiştir (19).

Tablo 1: MS çevresel risk faktörleri oranları ve HLA gen etkileşimleri (19)

Faktör	Risk oranı	HLA gen etkileşimi	Esas olarak adolesan dönemindeki etki
Sigara içiciliği	~1.6	+	Hayır
EBV serolojisi	~3.6	+	Evet
Vitamin D <50 nm	~1.4	Yok	Muhtemelen
Adolesan obezitesi BMI>27	~2	+	Evet
Gece çalışma	~1.7	Yok	Evet
Düşük gün ışığı maruziyeti	~2	Yok	Muhtemelen
Enfeksiyöz mononükleoz	~2	+	Evet
Pasif sigara içiciliği	~1.3	+	Hayır
Oral tütün/nikotin kullanımı	0.5	Belirlenmedi	Bilinmiyor
Alkol	~0.6	Belirlenmedi	Bilinmiyor
Kahve	~0.7	Belirlenmedi	Bilinmiyor

EBV'nin MS gelişiminde farklı rolleri olduğu düşünülmekte olup bunların bazılarının EBV ve merkezi sinir sistemi antijenleri arasındaki çapraz reaktivite nedeniyle olarak EBV'ye özgü CD8+ T hücrelerinin merkezi sinir sisteminde hasara neden olması, merkezi sinir sisteminde EBV tarafından kodlanan RNA moleküllerinin doğal bağışıklık aktivasyonu, enfekte olan otoreaktif B hücrelerinin zararlı antikolar üretmesi ve merkezi sinir sistemindeki otoreaktif T hücrelerine uyarıcı hayatta kalma sinyali gönderilmesi olarak düşünülmektedir (20). EBV ile ilişkili RNA merkezi sinir sistemindeki lenfoid infiltrasyonlarda tespit edilmiştir.(21) Multiple sklerozu önlemek için erken çocukluk döneminde EBV'ye karşı aşı yapılması önerilmektedir. Ancak sürecin başarılı olup olmadığını anlamak on yılları alabileceği bildirilmiştir. EBV negatif adolesanlar aşılansak EBV nedenli bulaşıcı bir hastalık olan ve MS gelişimine neden olabileceği bildirilmiş enfeksiyöz mononükleozun engellenmesi daha umut verici olarak görülmüştür (22). Öte yandan EBV aşılması ile oluşacak immün yanıtın MS gelişimine yatkın kişilerde otoimmünite indüksiyonuna neden olabileceği riski belirtilerek aşı çalışmalarının dikkatli yapılması vurgulanmıştır (23).

EBV dışında MS etyolojisinde değerlendirilen diğer virüsler HHV-6, CMV, varicella-zoster, Herpes simpleks 1 ve 2'dir. Virüslerin dışında Helicobacter pylori, Chlamydia pneumoniae, Borrelia burgdorferi ve Mycobacterium Species gibi bakteriyel etkenlerin de anormal immün yanıtı yol açarak MS gelişiminde potansiyel rol oynadığı bildirilmiştir (24). EBV enfeksiyonu, virüsün ilk defa maruziyeti ile gelişen birincil enfeksiyondan yıllar sonra ortaya çıkabilecek MS, otoimmün hastalıklar ve kanserle ilişkilendirilmiştir. (25).

Covid-19 ve MS'in teorik olarak birbirlerinin başlangıcını ve seyrini etkileyebilecek immünolojik bozuklarla ilişkili olduğu belirtilmektedir. SARS-CoV virüsünün mikrobiyotayı ve kan beyin bariyerini bozması, MS ile karakterize otoimmün reaksiyonu alevlendirmesi gibi yollarla MS gelişimine olabileceği düşünülmektedir (26).

Spinal korda ve beyne doğrudan zarar veren ciddi travmaların kan beyin bariyerindeki geçirgenliği artırarak Th1 hücrelerinin MSS'ye girişini

kolaylaştırdığını ve bunun miyelin yıkımına, MS lezyonlarının oluşumuna yol açan enflamatuvar yanıt için başlatıcı faktör olabileceği ifade edilmiştir (27, 28).

2.1.3. Multiple Skleroz Patofizyolojisi

Multiple skleroz, sırasıyla demiyelinizasyon, aksonal hasar ve nöral kaybın görüldüğü, MSS'nin devam eden inflamatuvar süreçlerin olduğu nörodejeneratif bir hastalıktır (29).

Multiple skleroz lenfositlerin beyinde ve spinal kordda infiltrasyonu sonrasında ortaya çıkan inflamasyonun miyelin kılıf ve aksonda hasara yol açması ile karakterizedir. Aksonların demiyelinizasyonu başlangıçta parsiyeldir ve miyelin kaybı sonucu nöronların aksonları implusları iletemez hale gelir. Bunun sonucunda semptomlar ortaya çıkmaya başlar (30). Öncesinde MS'in sadece beyaz maddeyi tuttuğu düşünülmekteydi ancak sonrasında yapılan çalışmalar ile kortikal ve gri maddedeki inflamasyonun beyaz maddeden daha fazla olabileceği ifade edilmiştir. Postmortem ve in vivo çalışmalarda gri madde yapılarında geniş lezyonların varlığı ortaya konmuştur (31, 32).

Multiple sklerozda görülen inflamatuvar, demiyelinizan, aksonal hasar süreçlerini kısaca özetlemek gerekirse;

İnflamasyon evresi

Periferdeki MSS'ye karşı reaktif T hücrelerinin aktivasyonu ile MS'in inflamasyon sürecinin başladığı düşünülmektedir. Bu reaktif T hücrelerinin aktivasyonunu açıklamak için ön planda olan iki hipotez mevcuttur. Bunlar yabancı antijenlerle immün çapraz reaktivite ve MSS kaynaklı antijenlerin lenf düğümlerine sızarak otoreaktif CD4+ T hücrelerini aktive etmesidir (33). Bu hipotezleri biraz daha açıklamak gerekirse; yabancı antijenler deri, intestinal ve akciğer gibi organlarda antijen sunan hücrelerce yakalanması ve lenf nodlarına göç ederek burada MSS'ye karşı reaktif T hücrelerini çapraz reaksiyonla aktif edebilir. Beyin omurilik sıvısında bulunan çözülebilir antijenlerin derin lenf nodlarına göçü ve sonrasında T hücrelerini aktif etmesi de mümkündür (34, 35).

Kan beyin bariyeri, MSS'ye dolaşımdaki hücrelerin ve boyutu fazla olan moleküllerin geçişini engeller. Bu durum santral sinir sistemini immünolojik olarak ayrıcalıklı bir hale getirmektedir. Bundan dolayı periferde aktive olan T lenfositlerin MSS'de hasara neden olabilmek için kan beyin bariyerini geçmesi gereklidir. Multiple skleroz lezyonlarında bazı adezyon moleküllerinin artmış olması T lenfositlerinin bu moleküller ile etkileşim kurarak kan beyin bariyerini geçtiği düşünülmektedir. Bu moleküller ve ligandlarından bazıları ICAM-1/LFA-1 ve VCAM-1/VLA 4' tür. Fare deneylerinde yapılan bazı çalışmalarda VLA-4 eksiliği olan farelerde otoreaktif T lenfositlerin MSS'ye geçemediği gösterilmiştir. Buradan yola çıkarak VLA-4 blokajı yapan natalizumab etken maddeli ilaçlar MS tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (36).

Periferde aktive olan myelin antijenlerine(myelin basic proteini, proteolipid protein, myelin oligodendrosit glikoprotein, myelin-associated glycoprotein) spesifik T hücrelerinin MSS'ye girişi sonrasında farklılaşmamış CD4 T lenfositler farklılaşarak Th1, Th17 ve Th2'ye dönüşürler. Th1 ve Th17 hücreleri interleukin-2, tümör nekroz faktör, interferon gama gibi proinflamatuvar sitokinler üretir, antijen sunan hücreleri ve makrofajları aktive eder. Th2 hücreleri ise antiinflamatuvar sitokinleri üretir. Buradan yola çıkarak MS' teki inflamasyonun büyük ölçüde aşırı aktif bir Th1 ve Th17 yanıtından kaynaklandığı öne sürülmektedir (37).

Multiple sklerozun erken lezyonlarında kan beyin bariyerindeki sızıntı nedenli periferik bağışıklık hücrelerinin istilasına görülür ki infiltratta makrofajlar baskındır, ardından CD8+ T hücreleri gelir; daha az miktarda da CD4+ T lenfositler, B lenfositleri ile plazma hücreleri bulunabilir (38).

Demiyelinizasyon evresi

Miyelin kılıf oligodendrositler tarafından oluşturulur ve korunur. Demiyelinizasyon miyelin lamellerinin soyulması ve ortaya çıkan parçaların fagositler tarafından ortamdan uzaklaştırılmasını içerir ve MS patolojisinde son aşamadır.

MS lezyonlarındaki miyelin tahribatına neden olan inflamasyonun temelde T hücrelerinin makrofaj ve mikroglia hücrelerini aktive etmesi ile oluştuğu bildirilmiş olup bu konuda 4 paternden söz edilmiştir;

- 1- Makrofaj aracılı demiyelinizasyon: T hücrelerinin makrofaj/mikroglia aktivasyonu sonrası makrofaj toksinleri demiyelinizasyona neden olur.
- 2- Antikor aracılı demiyelinizasyon: Birinci paterne benzer şekilde T hücrelerinin makrofaj/mikroglia aktivasyonuna ilave olarak aktif bölgelerde immünglobulin ve aktiveleştirilmiş kompleman birikmesi ile demiyelinizasyon oluşur.
- 3- Distal oligodendrogliopati: T hücre ilişkili küçük damar vaskülitinde endotel hücre hasarı ve mikrodamar trombozuna sekonder beyaz madde iskemik hasar sonrası görülür. Distal oligodentrositlerde dejenerasyon ve sonrasında apoptosis ve demiyelinizasyon oluşur.
- 4- Pimer oligodentrosit hasarına sekonder demiyelinizasyon: Birinci paternle benzer olarak T hücre ilişkili inflamasyon ile makrofaj/mikroglia aktivasyonu ile salınan makrofaj toksinleri oligodendrositlerde dejenerasyona neden olur ve buna sekonder demiyelinizasyon gerçekleşir. Oligodentrosit dejenerasyon plak etrafındaki beyaz madde de küçük bir halka olarak görülür (39).

Aksonal kayıp evresi

Hastalıkla ilgili süreç devam ettikçe yaygın inflamasyon, demiyelinizasyon ve sonrasında aksonal kayıp, nörodejenerasyon görülür. Bu süreçler progresif MS hastalarında daha çok görülür. Aksonal kayıp MS'teki engelliliğin ve atrofinin nedenidir. Görülen atrofi global olabileceği gibi beyni oluşturan daha küçük yapılarda da olabilir. Aksonal kayba neden olan mekanizmaların bazıları ise mitokondriyal hasar, oksidatif strese yok açan iyon maruziyeti ve iyon kanal bozukluklarıdır (40).

Multiple skleroz lezyonlarında remiyelinizasyon görülür ancak bu üretilen myelin genellikle daha kısa ve incedir. Bu parsiyel remiyelinizasyon MS hastasında demiyelinizasyon atak nedenli ortaya çıkan klinik bulguların tamamen iyileşmemesinin nedeni olabilir diye düşünülmektedir. (41).

2.1.4. Multiple Skleroz Klinik Belirtileri

Multiple sklerozun klinik bulguları genellikle lezyon tutulumuna bağılı olarak iletimin bozulduğu lokalizasyonlarla korele ortaya çıkmakta olup hastalığın başlangıcında ve ilerleyişinde değişkenlik göstermektedir. Multiple skleroz vakalarının çoğu muhtemelen inflamasyon sonrası demiyelinizasyona yol açan otoimmün reaksiyonlar aracılığıyla gerçekleşen nörolojik bozukluk atakları ile gelirler. Bu ataklar tam ya da kısmi iyileşme ile sonuçlanır. Ortaya çıkan semptomların en çok görülenleri genellikle paralizi, duyu bozuklukları, görme bozukluğudur. Serebrumdaki lezyonlar hemifasiyal güçsüzlük, ağrı ve motor bozukluklar ile birlikte ilerlemiş vakalarda hafıza, dikkat problemlerinin ve bilgi işleme hızının yavaşlamasının eşlik ettiği bilişsel bozukluklara neden olur. Hastalığın ilerleyen evrelerinde demans, bipolar bozukluklar, patolojik gülme ve ağlama, psikoz gibi psikiyatrik bozukluklar da görülebilir. Depresyon ise hastaların %60'ında görülür. Lezyonların tutulum yaptığı lokalizasyonlara göre ortaya çıkan bulgular Tablo 2'de gösterilmiştir (42).

Tablo 2: MS klinik özellikleri

Lezyon lokalizasyonu	Klinik Bulgu
Serebrum	Hemifasiyal güçsüzlük ve ağrı Motor bozukluklar Kognitif bozukluklar (hafıza ve dikkat bozukluğu) Psikiatrik bozukluklar(demans, bipolar hastalık, depresyon)
Korteks	Motor, duyuşal, kognitif bozukluklar
Optik sinir	Optik nörit (genellikle monoküler akut bulanıklık veya görme kaybı)
Serebellum	Postüral ve hareket halinde tremor Uzuv koordinasyon bozukluğu Yürüyüş dengesizliği ve ataksi
Beyin sapı	Çift görme Baş dönmesi Konuşma ve yutma bozukluğu Paroksizmal bazı belirtiler (nöbetler, dizartri)
Spinal kord	Azalmış el becerisi Spastisite (paraparezi, titreme, ilerleyici ambulator engellilik,sertlik) Otonom bozukluklar (cinsel iktidarsızlık, mesane disfonksiyonu, kabızlık) Ağrı (Lhermitte fenomeni)
Diğerleri	Yorgunluk Sıcağa duyarlılık (Unthoff fenomeni)

Lhermitte fenomeninde boyun fleksiyona getirildiğinde yanıt olarak aşağıya doğru vuran bir elektriklenme hissi görülür. Bu durum sinir liflerinin gerilmesinden kaynaklanır. MS ve servikal omurga hastalıklarında görülür. Unthoff fenomeni ise başlangıçta 1890 yılında Unthoff tarafından fiziksel aktivite ile görmenin geçici olarak bozulması olarak tanımlanmıştır. Sonrasında ise sıcaklık maruziyetiyle (genellikle egzersiz veya sıcak duş sonrasında) daha öncesinde var olan nörolojik semptomların kötüleşmesi veya yeni nörolojik semptomların ortaya çıkması olarak tanımlanmıştır. Bu semptomlar geçicidir ve demiyelinize sinir liflerindeki geçici bloğa bağlıdır. Unthoff fenomeninin varlığı, MS nüksünü veya devam eden bir

nörolojik hasarı temsil etmez. Bazı hastalarda sıcaklık duyarlılığı nedeniyle günlük aktiviteler kısıtlanabilirken bazıları sıcaklığa duyarlı değildir (43).

2.1.5. Multiple Skleroz Klinik Alt Tipleri

Multiple skleroz alt tipleri ilk olarak 1996 yılında ABD Ulusal MS Derneği MS Klinik Araştırmalar Danışma Komitesi tarafından ataklarla seyreden MS (RRMS), primer progresif MS (PPMS), sekonder progresif MS ve progresif relapsing MS (PRMS) şeklinde 4 alt tip olarak belirlenmiştir. Daha sonra 2013 yılında komite revizyona gitmiş olup sonuçlar 2014 yılında Lublin ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Komite 1996 yılındaki fenotiplerin korunmasını önermekle birlikte aktivite ve ilerleme tanımlayıcılarını tanıtarak karakterizasyonunu geliştirdi. MS alt tipleri KİS, relapsing (ataklarla seyreden) MS, progresif (ilerleyici) MS olarak 3'e ayrılmıştır. Radyolojik izole sendrom (RİS) ve klinik izole sendrom (KİS) olmak üzere iki adet yeni hastalık seyri rapor edilmiş olup KİS alt tip olarak kabul edilmiştir. Bunun dışında progresif hastalık içerisinde 1996 yılında belirlenen progresif relapsing (PRMS) alt tipi 2013 yılında çıkartılmış olup progresif hastalık primer ve sekonder olarak tiplendirilmiştir.

2014 yılında yayınlanan Lublin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RİS bir MS alt tip olarak kabul edilmemiştir. RİS tanısı için başka bir nedenle MRG incelemesi yapılan kişilerde rastlantısal olarak MS düşündüren, alanda dağılım kriterlerini karşılayan lezyonların saptanması ve MS düşündüren semptomu ve muayenesi olmayan veya normal nörolojik muayenesi olan kişilerde MRG'de rastlantısal olarak saptanan lezyonların başka bir nedenle açıklanamaması gereklidir. RİS hastalarının yaklaşık olarak %10'unda PPMS geliştiği gözlenmiştir.

Ataklarla seyreden MS (RRMS): En yaygın MS fenotipi olup MS hastalarının yaklaşık olarak %85'inde görülmektedir. Yeni semptom veya mevcut semptomların kötüleşmesi şeklinde akut ataklar ve atak sonrasında semptomların tamamen veya kısmen iyileşmesi, ataklar arasında hastalığın ilerlememesi ile karakterizedir.

Progresif seyreden MS: Primer ve sekonder olarak ayrılmıştır. Primer tipte nüks veya remisyon olmaksızın başlangıçtan itibaren nörolojik fonksiyonların

giderek kötüleşmesi görülür. MS hastalarının yaklaşık olarak %10-20'sini oluşturur. Sekonder tipte ise ataklar ve remisyonlarla giden bir RRMS döneminden sonra atak olmadan progresyon görülür. SPMS teşhisi genellikle progresyon başladıktan yıllar sonra yapılan retrospektif inceleme ile konur (44).

Klinik İzole Sendrom (KİS): Klinik izole sendrom, MSS' deki inflamatuvar demiyelinizan süreç nedenli ortaya çıkan MS'i düşündüren klinik bulgulara sahip ilk atağı ifade eder. Klinik izole sendrom hastalarına kesin MS tanısı koyabilmek için zamanda ve alanda yayılımın olması zorunludur. Klinik izole sendrom bulguları optik sinir, beyin sapı, spinal kord, serebellum daha az olarak da serebral hemisferlerin tutulumun bağlı olarak ortaya çıkar ve monofokal veya multifokal olabilir. PPMS hariç MS, bir veya birkaç sistemi tutan KİS olarak başlar. Ancak her KİS'te MS'e dönüşüm görülmemektedir. Yapılan çalışmalarda BOS ve MRG negatifliği halinde 5 yıl içerisinde MS'e dönüşüm %30, ikisinden birisinin pozitifliği halinde %50, her ikisi de pozitif ise oran %80 olarak ifade edilmiştir (45).

2.1.6. Multiple Skleroz Tanı Yöntemleri

Multiple skleroz tanısı için MSS'deki lezyonlar nedeniyle ortaya çıkan klinik tablonun zamanda ve mekanda yayılımın gösterilmesi ve benzer özelliklere sahip, ayırıcı tanı içerisinde yer alan hastalıkların klinik ve tetkikler ile dışlanması gereklidir. Kesin tanı için patognomonik bir bulgusu olmadığı için yıllar içerisinde tanı amacıyla bazı kriterler ortaya koyabilmek için çalışmalar yapılmıştır. İlk olarak 1965 yılında klinik özelliklere dayanan Schumacher paneli tanımlanmış olup sonrasında oluşturan klinik tanı kriterlerinin temelini oluşturmuştur. Sonrasında 1983 yılına gelindiğinde Poser tanı kriterleri yayınlanmış olup laboratuvar verileri de kriterler içerisinde yer almıştır. Sonrasında 2001 yılında yapılan uluslararası toplantıda McDonald kriterleri kullanıma sunulmuştur. 2005, 2010 2017 yıllarında bu kriterler revizyon edilmiş olup şuan 2017 McDonald kriterleri kullanımdadır (Tablo 2). 2017 revizyonunda hasta kriterleri karşılıyorsa ve diğer hastalıklar elendiye tanı MS olarak kabul edilmektedir. Bulgular MS lehine ise ancak belirtilen kriterlere tam olarak uymuyorsa olası MS olarak kabul edilmektedir (46).

Tablo 3: 2017 Revize McDonald Kriterleri (47)

Atak	Objektif klinik bulgulu lezyon sayısı	MS tanısı için gerekli ek veri
≥ 2 atak	≥ 2	Yok ^a
≥ 2 atak	1+ öyküde başka bir alandaki 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
Sinsi progresyon	1 yıllık 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 tetkikleri yapılmalıdır. Bu tetkikler yapılamadıysa 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 dokümanite edilmiş objektif nörolojik bulgular yoksa, öykü enflamatuvar demiyelinizan 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 tanıda onun yerine geçer.

Radyolojik izole sendrom tanısı için Okuda ve arkadaşlarının 2009 yılında yayınladığı kriterler mevcuttur . Toksik bir sürece maruz kalmayan, MSS'yi tutan demiyelinizan hastalıklar gibi bir hastalığı olmayan kişilerde MRG'de 3 mm'den büyük T2 hiperintens, oval, homojen, keskin sınırlı lezyonlar olması ve mekanda yayılımı gösterebilmek için 4 Barkhof kriterlerinden en az 3'ünü karşılanması kriterler arasındadır. Barkhof kriterleri ise 9 veya dokuzdan daha fazla sayıda ya da

kontrast tutan T2 hiperintens lezyon olması, bir veya daha fazla infratentorial lezyon olması, bir veya birden daha fazla jukstakortikal lezyon olması ve 4 veya daha fazla periventriküler lezyon olmasıdır (48).

2.1.7. Multiple Skleroz Görüntüleme bulguları

McDonald tanı kriterlerinde beyin ve spinal korddaki MS açısından tipik lezyonların yeri, sayısı, boyutu önemli bir yer tutmaktadır. Konvansiyonel MR'deki T2 ağırlık seriler ve kontrast madde kullanımı takiben alınan T1 ağırlıklı serilerde lezyonların sayısını ve yerinin değerlendirilmesi mümkündür (47). MS beyin lezyonları genellikle periventriküler ve jukstakortikal beyaz madde, korpus kallozum (Dawson parmakları), pons ve serebellumda medulla ve mezensefalondan daha sık olmak üzere infratentoryal alanlarda oval veya eliptik şekilde görülür (49). MS lezyonları MRG'de T2 ağırlıklı veya proton dansite ağırlıklı serilerde uzun aksında 3 mm veya daha büyük ölçülen hiperintens alanlardır. Periventriküler lezyonlar araya ak madde girmemiş, lateral ventriküllerle temas halinde olan T2 ağırlıklı serilerde hiperintens görünümde ak madde lezyonlardır. Korpus kallozumda bulunan ventriküllere temas eden lezyonlar da bu gruptadır (47). Periventriküler lezyonlar tipik dağılımı derin medüller venler etrafı boyuncadır (perivenüler) ve ana eksenleri lateral ventriküllere diktir. Görünümleri aksiyal planlarda oval şekildedir ve "Dawson'un parmakları" olarak isimlendirirler. Bu lezyonların tespiti için ve bazı görünümlerden (perivasküler boşluklar gibi) ayırt etmek için özellikle T2 FLAİR seriler yüksek duyarlılığa sahiptir. Tercihen 3 boyutlu serilerin kullanılması önerilir (50).

Multiple sklerozda görülen jukstakortikal lezyonlar arada beyaz madde olmadan korteksle doğrudan teması olan T2 ağırlıklı serilerde (en iyi şekilde T2 FLAİR serilerde tespit edilirler) hiperintens görülen beyaz madde lezyonlar olup bu lezyonlar U-fiberlerini içerirler ve tüm beyin lobları ile birlikte serebellumda da görülürler (51).

Gadolinyumlu kontrast madde kullanılarak elde edilen T1 ağırlıklı görüntüler MS hastalığında önemli bir rol oynamaktadır. T2 lezyonlarda olduğu gibi kontrast tutulumu izlenen lezyonlar da engellilik oranı ile ilgili bir korelasyon sağlar. Kontrast madde uygulamasından yaklaşık 5 dakika sonra çekimi yapılan T1 ağırlıklı

görüntülerde en az 3 mm'lik bir alanda belirgin hiperintesite görülmesi lezyonun kontrast tuttuğunu gösterir (51). Kontrast madde tutan lezyonlar artmış kan-beyin bariyeri geçirgenliği sonucu enflamasyonun devam ettiği bölgelere karşılık gelir ve inaktif lezyonlardan ayrımı sağlar. Ayrıca kontrast sonrası T1 serilerdeki dirençli bir şekilde koyu görülen lezyonlar ise ciddi doku kaybı (hem demiyelinizasyon hem de akson kaybı) ile ilişkilidir (49).

Manyetizasyon transfer (MT) MRG makromoleküllere bağlı protonlar ile serbest sıvıdaki protonlar arasındaki etkileşimlere dayanır. Manyetizasyon transfer oranı radyofrekans pulsu öncesi ve sonrasında elde olunan görüntülerdeki sinyal yoğunluğu farkı hesaplanarak bulunur. Düşük MT oranı çevredeki sıvı molekülleri ile dokudaki makromoleküller arasındaki manyetizasyon transferinin azaldığı göstermekte olup miyelin ve aksonal zarlar gibi yapılarda hasar olduğu şeklinde yorumlanır (52). Multiple skleroz hastalarında normal görülen beyaz maddede lezyonlar fark edilebilir düzeye gelmeden önce MT oranında azalma olduğu görülmüştür (53).

Multiple skleroz için bir başka değerli yöntem ise biyokimyasal değişikliklerin ölçüldüğü MR Spektroskopidir. Multiple skleroz hastalarında normal görünümlü beyaz cevherde lezyonlar gözle ayırt edilemez düzeyde iken bile biyokimyasal değişiklikler izlenebilir. Multiple skleroz lezyonlarının akut dönemlerinde hücre membran döngüsünün artması nedeniyle N-asetilaspartat (NAA) seviyesinde azalma, kolin seviyesinde artma ve inflamasyondan kaynaklı laktat artışı görülür (54).

Difüzyon tensör görüntüleme (DTG) miyelin veya akson hasarının olduğu hastalıklarda beyaz maddenin değerlendirilmesinde faydalı olduğu için MS hastalarında da kullanılabilir. Traktografiyle DTG'de elde edilen veriler kullanılarak beyaz madde iletim yollarını görüntülemek mümkündür. Özellikle korpus kallozum gibi yüksek sayıda iletim lifi bulunan alanlarda faydalıdır. Bu sayede MS'teki engelliliğe neden olabilecek iletim yollarındaki bozulmaların MRG indeks değerleri tanımlanabilir (55).

Beyin ve beyindeki yapıların hacmini hesaplamak için 3D T1 ağırlıklı sekanslar kullanılır. T1 ağırlıklı sekanslarda beyaz-gri madde ayırımı izin veren kontrast farkı mevcuttur. Ayrıca 3D özelliğinden dolayı çekim sonrasında istenildiği

gibi reformat görüntüler elde edilebilir (56). Yapılan bir çok çalışmada MS tanılı hastalarda takip sırasında beyin atrofisi görüldüğü bildirilmiştir (2). Rovaris ve arkadaşlarının, 239 RRMS tanılı hasta ile yaptığı bir çalışmada hastaların beyin volümlerinde 9 aylık takipte ortalama % 0,7-0,8 azalma olduğu bildirilmiştir (57).

2.1.7. Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (EDSS (Expanded Disability Status Scale))

Genişletilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (EDSS(Expanded Disability Status Scale)) klinisyenler tarafından MS tanılı hastalarda merkezi sinir sisteminin fonksiyonel sistemlerini değerlendirmek ve hastalığın ilerlemesini tanımlamak için kullanılan fiziksel engellilik durumunu belirten bir ölçektir. Kurtzke tarafından tanımlanmıştır. 0 (normal nörolojik durum) ile 10 (MS nedeniyle ölüm) arasında 0.5 artış aralıklarından oluşan bir derecelendirme sistemidir (58).

Tablo 4: Geniştirilmiş Özürlülük Durum Ölçeği (EDSS (Expanded Disability Status Scale)) (4)

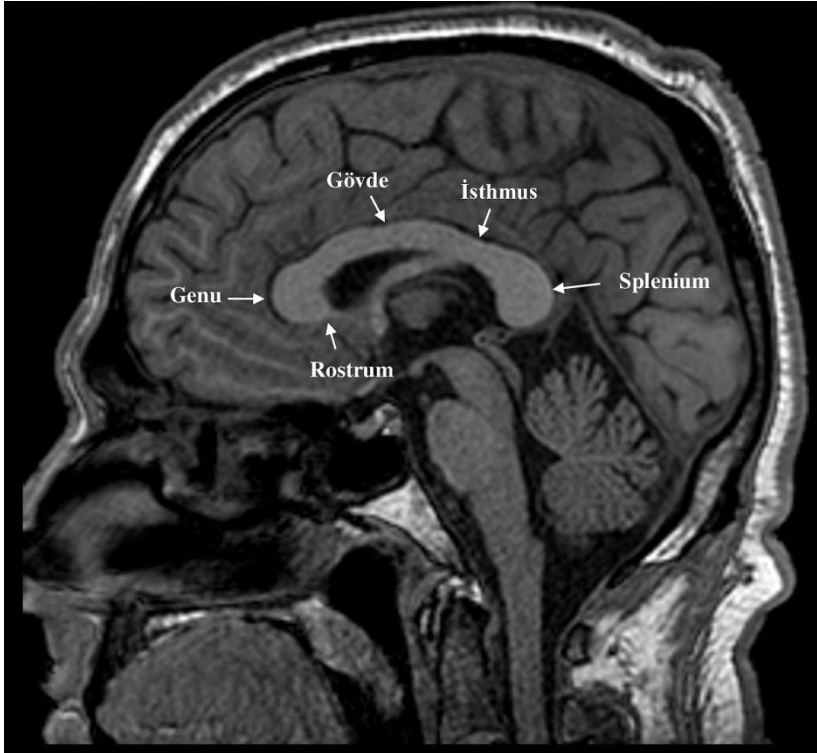
0.0	Normal nörolojik bulgular
1.0	Özürlülük yoktur, 1 işlevsel sistemde minimal anormal bulgu
1.5	Özürlülük yoktur, birden fazla fonksiyonel sistemde minimal anormal bulgu
2.0	Bir fonksiyonel sistemde minimal özürlülük (bir FS2'de grade 2, diğerleri 0 veya 1)
2.5	İki fonksiyonel sistemde minimal özürlülük (iki FS2'de grade 2, diğerleri 0 veya 1)
3.0	Bir fonksiyonel sistemde orta düzey özürlülük (Tam ambulatuvar hasta) Bir fonksiyonel sistemde grade 3, diğerlerinde 0 veya 1 3 veya 4 fonksiyonel sistemde hafif (grade 2) engellilik (diğerleri 0 veya 1)
3.5	Tam ambulatuvar hasta ancak bir fonksiyonel sistemde orta düzey özürlülük Bir FS grade 3+ bir veya iki FS grade 2 Beş FS grade 2 (Diğerleri 0 veya 1)
4.0	Bir fonksiyonel sistemde ağır özürlülüğü (grade 4) olan tam ambulatuvar hasta (destek almadan veya dinlenmeden 500 metre yürüyebilir) Önceki basamakların limitlerini aşan daha düşük derecelerin kombinasyonları
4.5	Destek almadan ve dinlenmeden 300 metre yürüyebilir Günün çoğunu yardım almadan tamamlayabilen tam ambulatuvar hasta, tam zamanlı çalışabilir, bir FS'de grade 4 özürlülük (diğerleri 0 veya 1) Önceki basamakların limitlerini aşan daha düşük derecelerin kombinasyonları
5.0	Destek almadan ve dinlenmeden 200 metre yürüyebilir Özürlülük günlük aktivitesini bozacak kadar şiddetli Bir FS'de grade 5 (diğerlerinde 0 veya 1) Düşük dereceleri aşan kombinasyonlar
6.0	Aralıklı veya tek taraflı sürekli yardımla yaklaşık 100 metre dinlenerek ya da dinlenmeden yürüyebilmek İkiden fazla FS'de 3 veya daha yüksek derecede bozukluk
6.5	Dinlenmeden 20 metre yürüyebilmek için sabit ile taraflı destek (koltuk değneği, baston vb.) gereklidir, ikiden fazla FS'de 3 veya daha yüksek derecede bozukluk
7.0	Destekle bile 5 metre den fazla yürüyemez, tekerlekli sandalyeye bağımlıdır. Kendi kendine tekerlekleri çevirebilir ve tekerlekli sandalyeye kendi başına geçebilir. Günü yaklaşık 12 saatini veya daha fazlasını tekerlekli sandalyede geçirebilir. Bir FS'de grade 4 veya daha yüksek bozukluk, na diren de olsa pramidal grade 5 bozukluk
7.5	Birkaç adımdan fazlasını atamaz. Tekerlekli sandalyeye bağımlıdır. Tekerlekli sandalyeye geçişte yardıma ihtiyaç duyabilir. Kendi kendine tekerlekleri çevirebilir. Standart tekerlekli sandalyede tüm günü geçiremeyebilir. Motorlu bir sandalyeye ihtiyaç duyabilir. Birden çok FS'de grade 4 bozukluk
8.0	Genellikle yatak/sandalyeye bağımlıdır veya tekerlekli sandalye ile hareket edebilir. Günün büyük bir kısmını yataktan çıkarak geçirebilir; kendi işlerinin çoğunu yapabilir. Birçok FS'de grade 4 ve üzeri bozukluk
8.5	Günün büyük kısmını yatakta geçirir; kollarını belli ölçüde etkili bir şekilde kullanabilir Birçok FS'de grade 4 ve üzeri bozukluk
9.0	Umutsuz yatalak hasta; iletişim kurabilir ve yemek yiyebilir. Fonksiyonel sistemlerin çoğunda 4 ve üzeri bozukluk.
9.5	Tamamen umutsuz, yatalak hasta; etkili iletişim kuramaz veya yutma ve yemesi bozulmuştur.
10.0	MS nedeniyle ölüm

FS: Fonksiyonel sistem, MS: Multiple Skleroz

2.2. Korpus Kallozum

Korpus kallozum beyindeki sağ ve sol hemisferleri birbirlerine bağlayan ana komissüral bölge olup yaklaşık olarak 200 milyon yoğun myelinli sinir lifinden oluşur. Bebeklik döneminde akson sayısının ve çapının artması, myelinin artması ile korpus kallozumun çapı hızlıca artar. Esasında korpus kallozumun gelişimi 4 yaşında tamamlanmış olsa da çok yavaş bir büyüme hayatın üçüncü dekatına kadar devam eder (59). Korpus kallozum anatomik olarak önden arkaya rostrum, genu, gövde ve splenium olmak üzere dört bölümden oluşur. İsthmus ise bir diğer anatomik isimlendirme olup gövde ve splenium arasındaki incelmış bir bölgeyi ifade eder. Her bir bölüm korteksin farklı alanlarını birbirine bağlamaktadır. Anteriordaki kallosal lifler her iki hemisferdeki frontal lobları birbirine bağlayarak motor bilginin iletimini sağlarken posterior kesimdeki lifler ise yine her iki hemisferdeki parietal, temporal ve oksipital lobları birbirine bağlar. Gövdenin orta ve posteriorundaki lifler somatosensoriyel bilgilerin iletimini, isthmus işitsel bilgilerin iletimini splenium ise görsel bilgilerin iletimini sağlar (60).

Şekil 1: Korpus kallozum segmental yapıları



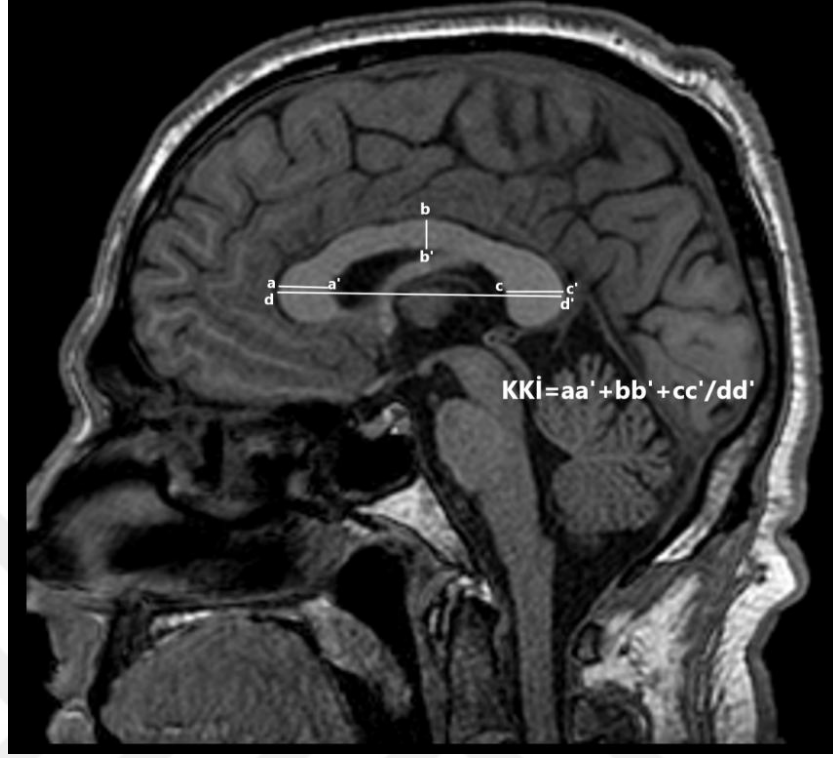
Korpus kallozum interhemisferik yerleşimli önemli bir beyaz madde yapısıdır. Multiple skleroz hastalarında korpus kallozum tutulumu sıktır ve bu lezyonlar da periventriküler lezyon olarak kabul edilebilir. Tutulum ovoid karakterde T2 Flair serilerde hiperintens lezyonlar, kallozoseptal arayüz, kallozal/subkallozal lezyonlar, uzun dönemde ise atrofi şeklindedir. Kallozoseptal arayüz korpus kallozumun alt sınırının septum pellucidum ile birleştiği alandır. T2-FLAIR serilerde kallozoseptal arayüzde nokta şeklinde nodüler hiperintensiteler ve bunların arasında korunmuş endimlere ait hipointens çizgiler nokta-çizgi bulgusu (dot dash sign) olarak adlandırılır. Bu bulgu MS hastalarında nöromyelitis optika (NMO) hastalarından daha fazla görülmekte olup MS ile NMO ayırımında değerlidir. Diğer bir kallozoseptal arayüz bulgusu ise korpus kallozumun alt yüzüne dik milimetrik çizgisel lezyonlar olup subkallozal çizgilenmeler olarak adlandırılır (61).

Korpus kallozum yaşa bağlı değişikliklere nispeten dirençli iken yüksek miyelin içermesi nedeniyle MS hastalarında fokal lezyonlar ve Wallerian dejenerasyondan belirgin şekilde etkilenir ve atrofiye uğrar (62). Yapılan bir çalışmada özellikle anterior KK atrofisinin MS'de görülen kronik yorgunluk ve hafızadaki bozulmayla ilişkisi hakkında anlamlı sonuçlar bulunmuştur (63).

2.2.1. Korpus Kallozum İndeks

Korpus kallozum indeksi (KKİ), volüm ölçümüne göre daha pratik bir şekilde MS hastalarındaki korpus kallozum atrofisini yansıtabilecek duyarlı bir ölçüm yöntemidir. Korpus kallozum indeksi T1 ağırlıklı görüntülerde sagittal planda orta düzeyde genu, korpus ve splenium kalınlıklarının toplanarak korpus kallozum ön-arka uzunluğuna bölünmesi ile hesaplanmaktadır (64).

Şekil 2: Korpus kallozum indeksinin hesaplanma metodu



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta ve Kontrol Grubu

Çalışmamıza hasta grubu olarak Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda MS konusunda deneyimli bir hekim tarafından takip edilen ve MRG çekimleri Radyoloji Anabilim Dalı'nda yapılan 18-60 yaş grubundaki MS tanılı hastalar dahil edilmiştir. Multiple skleroz tanılı bu hastaların klinik alt tipleri ve EDSS skorları aynı hekim tarafından tanımlanmıştır. Hasta grubunda 55 hasta bulunmaktadır. Kontrol grubuna dahil edilen katılımcılar ise baş ağrısı şikayeti ile MRG çekimi amacıyla Radyoloji Anabilim Dalı'na yönlendirilen ve hastanemiz veritabanı incelenerek (KarMed), kronik bir hastalığı olmayan ve görüntülemelerinde herhangi bir patolojik bulgu saptanmayan 18-60 yaş aralığındaki kişilerden oluşmaktadır. Kontrol grubu katılımcı sayısı 61 olarak belirlenmiştir. Retrospektif yöntemle yapılan bu çalışma için Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi

Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul’undan (karar tarihi: 16/01/2024, karar sayısı: 2024/1-6) izin alınmıştır.

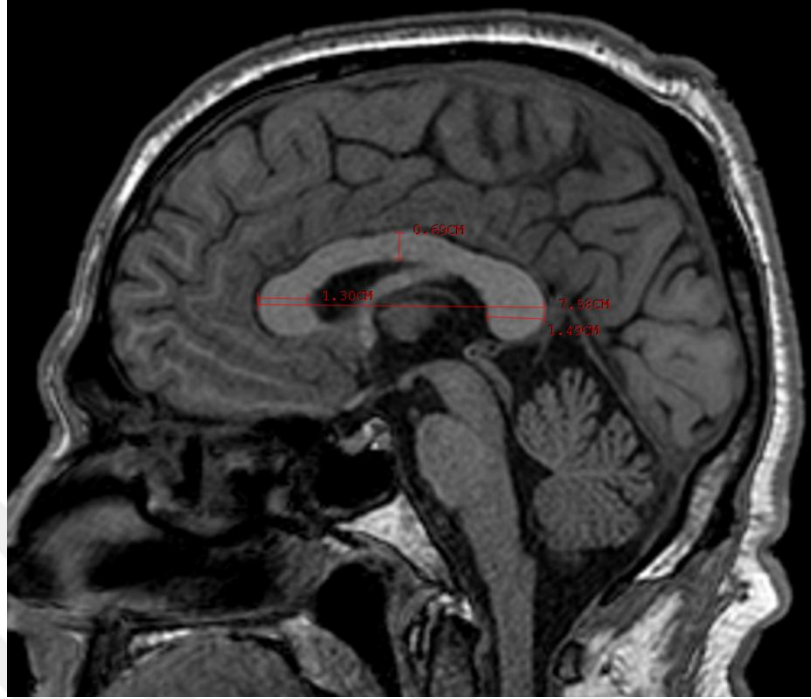
3.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme Protokolü

Hasta ve kontrol grubunun MR görüntüleri Philips Achieva 1,5 T ve GE Signa Explorer 1,5 T MRG cihazları ile elde olunmuştur. Kontrol grubunda konvansiyonel MRG’de T1 sagittal ve aksiyal, T2 aksiyal, T2 FLAIR aksiyal ve koronal, DWI (diffusion-weighted imaging) görüntüler elde olundu. Hasta grubunda MRG’de sagittal, koronal, aksiyal T2 FLAIR, aksiyal T2, aksiyal T1, DWI ve kontrast verilmesi sonrası aksiyal ve sagittal T1 görüntüleri elde olundu. Korpus kallozum indeks ve volümetrik ölçümler için Philips Achieva MRG cihazında sagittal 3D T1 ağırlıklı Fast Field Echo (matriks: 256x256 piksel, TE: 3,2 ms , TR: 25 ms, FOV: 220 mm rotasyon açısı: 30°, kesit kalınlığı: 1 mm, boşluk:0,8 mm) sekansı ve GE Signa Explorer 1,5 T MRG cihazında 3D T1 ağırlıklı IR-prepared fast SPGR (TE:2,7 ms, TR:6,9 ms, FOV:220 mm, rotasyon açısı: 12°, kesit kalınlığı:1 mm) sekansı görüntüleri kullanılmıştır.

3.3. Ölçümler

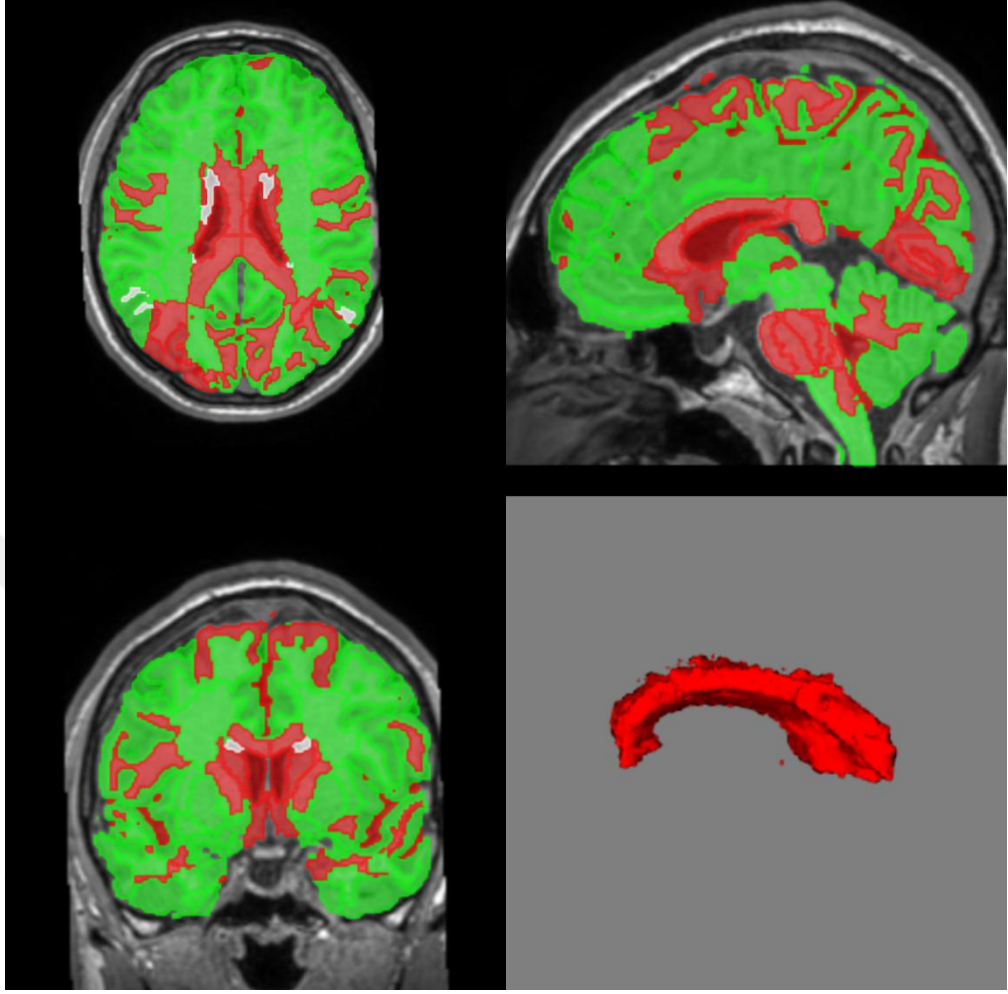
Korpus kallozum indeksi için yukarıda tarif edilmiş biçimde sagittal T1 ağırlıklı görüntüler kullanılmış olup ölçümler KarMed PACS görüntüleme sistemindeki ölçüm araçları ile hesaplanmıştır. İndeksi elde etmek için orta sagittal düzeyde korpus kallozumun genusu, korpus ve spleniumun kalınlıkları ölçülerek toplandı ve korpus kallozumun ön-arka uzunluğuna bölündü.

Şekil 3: Hasta ve kontrol grubunda korpus kallozum indeks hesaplaması için ölçümlerin yapılması

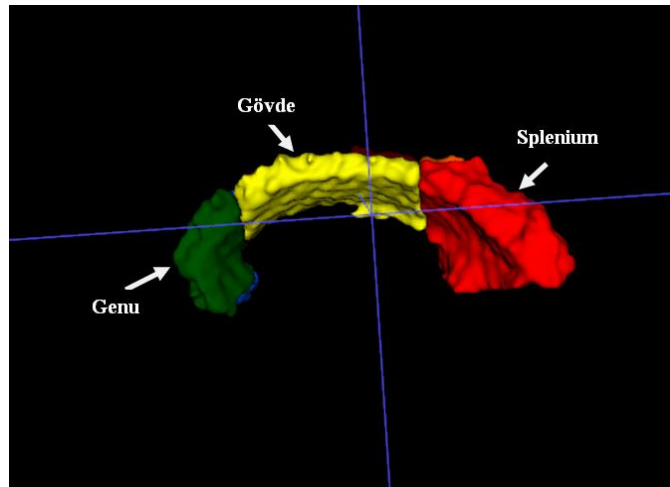


Volümetrik ölçümler için tarif edilmiş sagittal T1 ağırlıklı görüntüler Dcm2Analyze_v3 programı kullanılarak dicom formatından header ve image formatlarına dönüştürülerek internet tabanlı MRICloud (<https://mricloud.org>) sistemine yüklendi. MRICloud tarafından Adult_286labels_10atlases_V5L atlası kullanılarak otomatik segmentasyon yapıldı ve korpus kallozumun toplam hacmi, sağ ve sol korpus kallozum yarımı, sağ ve sol genu, gövde, splenium, ve toplam beyin hemisferlerinin volümetrik ölçümleri elde olundu.

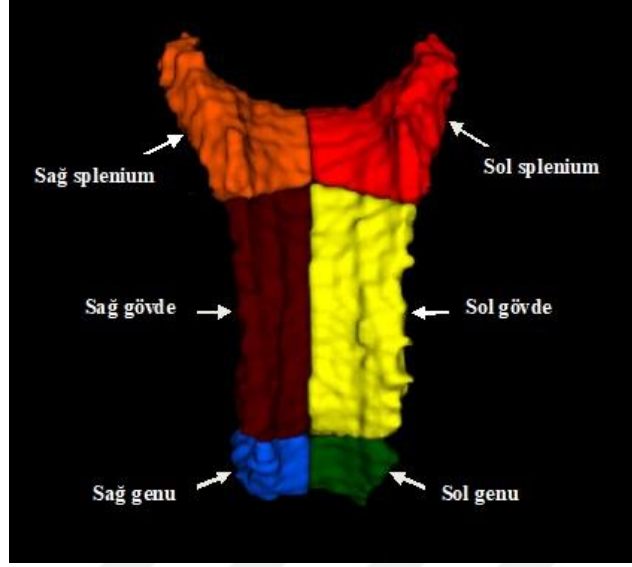
Şekil 4: Beyin hemisferlerinin ve korpus kallozumun hacminin hesaplanması



Şekil 5: Ölçümü yapılan korpus kallozum segmentlerinin sagittal planda gösterilmesi



Şekil 6: Ölçümü yapılan korpus kallozum segmentlerinin sağ-sol olarak gösterilmesi



3.4. EDSS Skoru

Hastaların EDSS skoru, takip edildikleri Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde çalışan MS hastalığı konusunda deneyimli bir nöroloji hekimi tarafından hesaplanmıştır.

3.5. İstatiksel İncelemeler

İstatistiksel analiz için SPSS (IBM Statistical Package for the Social Sciences for Windows ver 27.01) yazılımı kullanılmıştır. Hasta ve kontrol grubuna ait tanımlayıcı özellikler, hasta ve kontrol grubu arasında MRG parametrelerine ait ölçüm ortalamaları, hasta grubunun kendi içerisindeki alt grupları ve klinik ölçeklendirmeye göre veriler karşılaştırılmış olup hesaplamalarda $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarında yapılan ölçümlerin ortalamalarının karşılaştırılmasında “Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA)” testi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya 54 MS hastası ve 61 kontrol grubu olmak üzere toplam 115 olgu dahil edilmiştir. Hasta grubunun 13'ü (%24,1) erkek, 41'i (75,9) kadındı. Hasta grubundaki kadınlarda yaş ortalaması $33,31 \pm 8,2$ (18-49), median yaş 34, erkeklerdeki yaş ortalaması $33,53 \pm 8,57$ (22-46), median yaş 35, toplamda MS hastası

grubunun yaş ortalaması $33,37 \pm 8,21$ (18-49), median yaş 33,75 idi. Kontrol grubu 22(%36,1) erkek ve 39(63,9) kadından oluşmaktadır. Kontrol grubundaki kadınlarda yaş ortalaması $33,05 \pm 7,95$ (18-50), median yaş 32, erkeklerdeki yaş ortalaması $33,86 \pm 8,23$ (22-49), median yaş 34,5 toplamda kontrol grubunun yaş ortalaması $33,34 \pm 7,99$ (18-50), median yaş 33,2 idi.

Tablo 5: Çalışmaya dahil edilen gruplardaki cinsiyet, yaş dağılımı

Grup	Cinsiyet	Sayı	Oran	Ortalama yaş	Median yaş	Min. yaş	Max. yaş
MS	Kadın	41	75,90%	$33,31(\pm 8,2)$	34	18	49
	Erkek	13	24,10%	$33,53(\pm 8,57)$	35	22	46
	Toplam	54	100%	$33,37(\pm 8,21)$	33,75	18	49
Kontrol	Kadın	39	63,90%	$33,05(\pm 7,95)$	32	18	50
	Erkek	22	36,10%	$33,86(\pm 8,23)$	34,5	22	49
	Toplam	61	100%	$33,34(\pm 7,99)$	33,2	18	50

Hasta grubunda EDSS ortalama değeri $1,77 \pm 1,7$ olarak hesaplanmış olup EDSS minimum 0, maksimum 6,5 idi. Hasta grubumuzda EDSS 2 ve altında kümelenmiş olup median değeri 1 olarak hesaplanmıştır.

Hasta grubu MS alt tiplerine göre sınıflandığında RRMS tanılı olgu sayısı 49 (%90.7), PPMS tanılı olgu sayısı 1 (%1.9), SPMS tanılı olgu sayısı 4 (%7.9) idi.

Korpus kallozum volümü, toplam serebral hemisfer volümü ve KİKİ'nin MS alt tiplerine göre ortalama değerleri Tablo 6'da verilmiştir. Yapılan hesaplamalarda KK, beyin volümü ve MS klinik alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p > 0,05$). KİKİ ve MS alt tipleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiş olup p değeri 0,093 olarak hesaplandı.

Tablo 6: Korpus kallozum volümü, beyin volümü, korpus kallozum indeksi değerlerinin multiple skleroz alt tiplerine göre karşılaştırılması

Ölçüm	MS alt tip	Olgu sayısı	Ortalama değer	Std. Sapma	95% ortalama güven aralığı		Min.	Max.	p değeri
					Alt sınır	Üst sınır			
KK Toplam Volüm (mm ³)	RRMS	49	22605,55	3500,047	21600,22	23610,88	16255	29343	0,243
	PPMS	1	28524,00				28524	28524	
	SPMS	4	23004,75	2533,73	18973,02	27036	21528	26795	
	Total	54	22744,72	3480,11	21794,83	23694	16255	29343	
TSHV (mm ³)	RRMS	49	947358,77	100553,68	918476,38	976241	779588	1169331	0,203
	PPMS	1	1106410				1106410	1106410	
	SPMS	4	904663,75	80411,66	776710,84	1032616	791678	966431	
	Total	54	947141,57	100687,67	919659,12	974624	779588	1169331	
KK indeksi	RRMS	49	0,3344	0,06119	0,3169	0,3520	0,18	0,44	0,093
	PPMS	1	0,4386				0,44	0,44	
	SPMS	4	0,2916	0,04396	0,2216	0,3615	0,23	0,32	
	Total	54	0,3332	0,06198	0,3163	0,3501	0,18	0,44	

KK: Korpus kallozum, TSHV: Toplam serebral hemisfer volümü RRMS: Ataklarla seyreden mutiple skleroz (Relapsing remitting multiple skleroz), PPMS: Primer progresif multiple skleroz, SPMS: Sekonder progresif multiple skleroz

Hasta ve kontrol grubu arasında ortalama korpus kallozum ve segmental yapılarına ait volüm değerleri ve total beyin hemisfer volümü, KKİ değeri elde olunmuş olup yapılan karşılaştırmadaki istatistiksel veriler tablo 7 ve tablo 8' de belirtilmiştir.

Korpus kallozumun sağ ve sol genu, gövde, splenium ve yarımalarının volümlerinin ortalama değerleri hasta ve kontrol grubu olarak Tablo 7'de verilmiştir. Her iki grupta da genu, gövde ve splenium ortalama hacimleri karşılaştırıldığında en yüksek ortalama hacmin spleniumda olduğu görülmüştür. Bu değerlere göre yapılan istatistiksel analizlerde her iki taraf genu, gövde volümlerinde MS tanılı hasta grubu ve kontrol grubunda anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). Sağ ve sol spleniumda ve korpus kallozum sol yarım volümlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiş olup p değerleri Tablo 7'de verilmiştir ($p<0,05$). Sağ ve sol spleniumdaki anlamlı farklılık daha belirgindir ($p<0,001$). Hasta grubundaki sağ ve sol ortalama splenium ve sol korpus kallozum yarım volüm değerlerinin kontrol grubuna göre azaldığı ve bu yapıların atrofiye uğradığı gözlenmiştir. Ancak bu yapıların atrofisi ile EDSS skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi.

Tablo 7: Korpus kallozumun ölçümü yapılan segmentlerinin kontrol ve multiple skleroz tanılı hasta gruplarına göre karşılaştırılması

Segment	Grup	Sayı	Ortalama değer	Std. Sapma	95% Ortalama güven aralığı		Min.	Max.	p değeri
					Alt sınır	Üst sınır			
KK Sol Genu volümü (mm ³)	Kontrol	61	2250,02	474,495	2128,49	2371,54	1403	3518	0,211
	MS	54	2141,61	446,226	2019,81	2263,41	1165	3085	
	Toplam	115	2199,11	462,626	2113,65	2284,57	1165	3518	
KK Sol Gövde volümü (mm ³)	Kontrol	61	4203,57	3436,611	3323,42	5083,73	2304	29970	0,268
	MS	54	3674,57	644,746	3498,59	3850,56	2443	5497	
	Toplam	115	3955,17	2545,490	3484,95	4425,40	2304	29970	
KK Sol Splenium volümü (mm ³)	Kontrol	61	5882,72	815,456	5673,87	6091,57	4562	8043	<0,001
	MS	54	5268,11	813,456	5046,08	5490,14	3734	7294	
	Toplam	115	5594,12	867,486	5433,87	5754,37	3734	8043	
KK sol yarım volümü (mm ³)	Kontrol	61	11914,48	1929,924	11420,20	12408,75	8399	17794	0,016
	MS	54	11087,98	1661,171	10634,57	11541,39	8198	15048	
	Toplam	115	11526,38	1847,937	11185,02	11867,75	8198	17794	
KK sağ Genu volümü (mm ³)	Kontrol	61	2508,16	819,327	2298,32	2718,00	1508	7590	0,299
	MS	54	2374,44	491,748	2240,22	2508,67	1227	3827	
	Toplam	115	2445,37	685,733	2318,70	2572,05	1227	7590	
KK Sağ Gövde volümü (mm ³)	Kontrol	60	3737,37	736,588	3547,09	3927,65	2191	5559	0,903
	MS	54	3753,89	703,634	3561,83	3945,94	2143	5750	
	Toplam	114	3745,19	718,031	3611,96	3878,43	2143	5750	
KK Sağ Splenium volümü (mm ³)	Kontrol	61	6193,57	822,066	5983,03	6404,11	4760	8613	<0,001
	MS	54	5544,17	906,215	5296,82	5791,52	4180	7615	
	Toplam	115	5888,63	918,391	5718,98	6058,29	4180	8613	
KK sağ yarım volümü (mm ³)	Kontrol	61	12334,15	1841,520	11862,51	12805,78	8889	16780	0,054
	MS	54	11656,74	1884,778	11142,30	12171,19	7931	15938	
	Toplam	115	12016,06	1884,592	11667,92	12364,20	7931	16780	

KK: Korpus kallozum

Kopus kallozumun ortalama volümü, hasta grubunda 22744,7±3480,1 mm³, kontrol grubunda ise 24248,6±3712,6 mm³ ölçülmüş olup gruplar arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,027). Ortalama KK volümünün MS hastası grubunda kontrol grubuna göre azaldığı bulunmuştur.

Multiple sklerozlu hasta grubunda ortalama KKİ değeri 0,333, kontrol grubunda ise 0,404 olarak bulunmuş olup gruplar arasında yapılan karşılaştırmada hasta grubu ile kontrol grubu arasında KKİ değerinde anlamlı farklılık gözlenmiştir (p<0,001). MS hasta grubu içerisinde ise KKİ ile KKV arasında anlamlı istatistiksel

farklılık ($p>0,05$) izlenmezken TSHV ile anlamlı istatistiksel farklılık ($r=0,352$, $p=0,009$) izlenmiştir.

Ortalama TSHV değerlendirilmesinde, kontrol ve MS grubu arasında da anlamlı farklılık izlenmiş olup p değeri 0,021 olarak elde olundu. Ortalama toplam serebral hemisfer volümü değeri multiple sklerozlu hasta grubunda $947141,5 \pm 100687,6 \text{ mm}^3$, kontrol grubunda $990407,2 \pm 98019,9 \text{ mm}^3$ elde olunmuş olup hasta grubunda TSHV’de azalma dikkati çekmektedir. Ayrıca MS hasta grubunda yapılan analizde TSHV ile korpus kallozum volümü arasında güçlü anlamlı istatistiksel farklılık ($p<0,001$) ve pozitif korelasyon ($r=0,575$) izlendi. Buna göre korpus kallozum ve serebral hemisferlerde görülen atrofi koreledir.

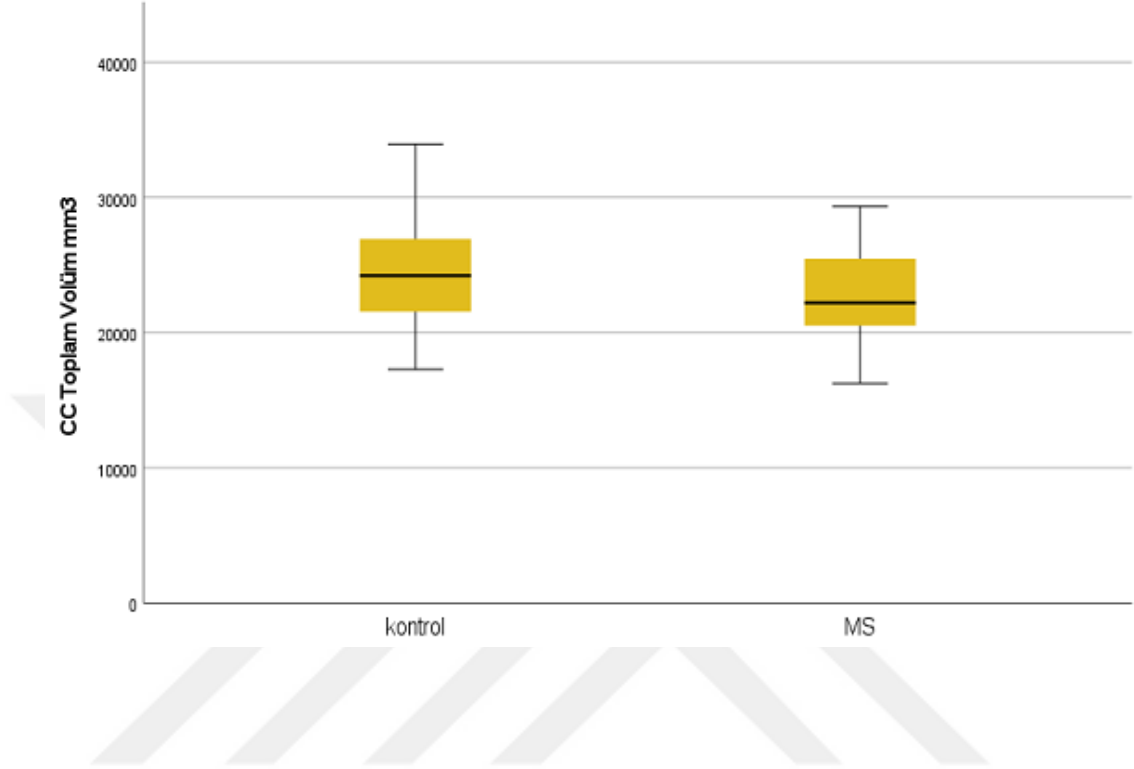
Kontrol ve MS grubu birlikte değerlendirildiğinde çalışmamızda KKI, KK volümü ve toplam hemisfer volümü arasında yapılan analizde en anlamlı farklılığın KKI’de olduğu göze çarpmıştır. Tariflenen bulgulara ait veriler Tablo 8’de belirtilmiştir.

Tablo 8: KKI, KK volümü ve TSHV’ nin MS ve kontrol grubuna göre karşılaştırılması

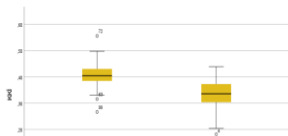
Ölçüm	Olgu	Sayı	Ortalama Değer	Std. Sapma	%95 Ortalama güven aralığı		p değeri
					Alt sınır	Üst sınır	
KK indeksi	Kontrol	61	0,4041	0,04507	0,3925	0,4156	<0,001
	MS	54	0,3332	0,06198	0,3163	0,3501	
	Toplam	115	0,3708	0,06417	0,3589	0,3827	
KK volümü (mm^3)	Kontrol	61	24248,60	3712,634	23297,77	25199,47	0,027
	MS	54	22744,70	3480,118	21794,83	23694,61	
	Toplam	115	23542,40	3667,899	22864,88	24220,01	
TSHV (mm^3)	Kontrol	61	990407,2	98019,9	965303,17	1015511,31	0,021
	MS	54	947141,5	100687,6	919659,12	974624,01	
	Toplam	115	970091,1	101194,92	951397,6	988784,77	

KK: Korpus kallozum, TSHV: Toplam serebral hemisfer volümü

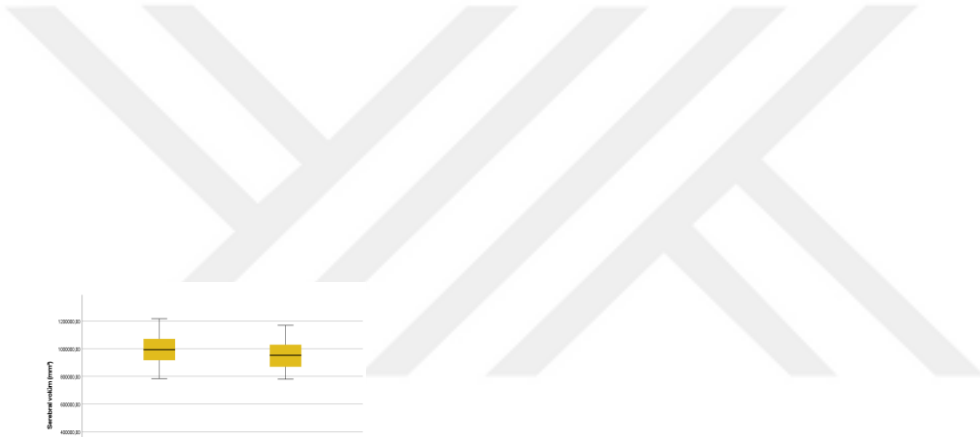
Şekil 7: Kontrol grubu ve MS tanılı hasta grubunda korpus kallozum volümünün karşılaştırılması



Şekil 8: Kontrol grubu ve MS tanılı hasta grubunda KKI karşılaştırılması



Şekil 9: Kontrol grubu ve MS tanılı hasta grubunda beyin volümünün karşılaştırılması



Hasta grubunda EDSS skoru ile KKV, KKİ ve TSHV arasındaki ilişkiye bakıldığında EDSS skoru ile TSHV arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p=0,05$) ve negatif korelasyon ($r=-0,268$) izlenmiş olup buna göre EDSS artışında TSHV'nin azaldığı elde olunmuştur. Ancak EDSS skoru ile KK volümü ve KKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). MS alt tiplerine göre analiz yapıldığında da benzer sonuçlar elde olunmuş olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$). Korpus kallozum segmentleri volümetrik ölçümleri ve EDSS skoru arasında yapılan istatistiksel analizde anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$). EDSS skoru ve hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p=0,007$) ve pozitif korelasyon ($r=0,363$) izlenmiş olup hastalık süresi artışı ile beraber EDSS skorunun arttığı sonucu elde olunmuştur.

Multiple sklerozlu hastaların tanı konulmasından sonra geçen hastalık süresi ortalama $6,76 \pm 3,95$ yıl (0,5-19) hesaplanmış olup hastalık süresi ile volümetrik parametreler ve KKİ değeriyle yapılan istatistiksel analizde anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$). Hastalık süresi ile KKİ ($r = -0,249$) ve toplam serebral hemisfer volümünde ($r = -0,139$) negatif yönlü korelasyon; KK volümü ile düşük değerli ($r = 0,024$) pozitif yönlü korelasyon izlenmiş olup korelasyon analizinde anlamlı istatistiksel farklılık izlenmedi ($p > 0,05$).

5. TARTIŞMA

Multiple sklerozun seyrinde görülen demiyelinizasyon, aksonal kayıp ve nöral dejenerasyon nedeniyle tipik fokal nörolojik belirtiler görülebildiği gibi diffüz nörolojik disfonksiyonlar, bilişsel bozukluklar da görülür. Nörolojik bozuklar ve bilişsel bozukluklar hastanın yaşam kalitesinde azalmaya neden olur (65, 66). Multiple sklerozda nörolojik bozuklukların yarattığı fiziksel engelliliği belirtmek için EDSS kullanılır (58). Korpus kallozum her iki serebral hemisferdeki homolog bölgelerdeki kortikal ve subkortikal nöronlar arasındaki interhemisferik iletişimi sağlayan ana serebral komissüral yoldur. Bu iletişim her iki hemisfer arasında bilgi aktarımı ve iki taraflı karmaşık komutların organizasyonunda önemli rol oynar (67). Korpus kallozum liflerinde miyelin yoğunluğu fazla olduğu için MS'teki demiyelizan lezyonlardan en sık etkilenen bölgelerden birisidir. Multiple skleroz hastalarında KK atrofisi çok yaygın olup bunun nedeni olarak akson kaybı, azalmış lif yoğunluğu bildirilmiştir. Bu bölgesel aksonal kayıpların serebral hemisferlerdeki beyaz madde lezyonları ile ilişkili olduğu söylenmektedir (68).

Korpus kallozum MS'te sık etkilendiği için morfolojik olarak inceleme ihtiyacı duyulmuştur. Bu amaçla kullanılan ölçüm yöntemleri KK volümetrik ölçümü, orta sagittal hatta KK alanı veya indeksi hesaplanması ve DTG ölçümleridir. Bizim çalışmamızda korpus kallozumdaki atrofiyi gösterebilmek için KK volümetrik değerlendirilmesi, KKİ hesaplaması yapılmıştır. Ayrıca serebral hemisferlerdeki lezyon yüküyle korpus kallozumdaki atrofi arasındaki korelasyonu gösteren çalışmalar mevcuttur (69). Bu nedenle toplam hemisfer volümü de incelenmiştir. Bu ölçülen parametrelerin hasta ve kontrol grubu arasındaki istatistiksel analizi ve EDSS skoru ile korelasyonuna bakılmıştır.

Granberg ve ark. 2015 yılında yaptığı çalışmada 1996 yılından itibaren 37 MS hastası takip edilmiş olup 1996, 2004, 2013 yıllarında korpus kallozum ile ilgili hacim, alan ve indeks ölçümleri yapılmış ve bu morfolojik belirteçlerin fiziksel ve bilişsel engellilik ile ilişkisi incelenmiştir. 2013 yılında 14 hasta çeşitli nedenlerle çalışmadan elenmiş ve geriye 23 MS hastası kalmıştır. 2013 yılında bu hasta grubuna 23 kontrol grubu da eklenmiş. Çalışmada fiziksel engellilik düzeyi tespiti için EDSS kullanılmış. Ortalama EDSS değeri 1996 yılında 4,5, 2004 yılında 6,5, 2013 yılında ise 6 olarak bildirilmiştir. Çalışmada karşılaştırılan diğer bir parametre ise beyin volümüdür. Ölçüm yapılan parametreler içerisinde orta sagittal düzeyde ölçülen korpus kallozum alanının EDSS skoru ($r=0.56$, $p<0.001$) ile en güçlü negatif korelasyonu verdiği bildirilmiştir. KKİ'nin ve korpus kallozum volümünün de EDSS (KKİ: $r=-0.45$ $p<0,001$, korpus kallozum volümü $r=-0.55$, $p<0.001$) ile güçlü negatif korelasyon gösterdiği söylenmiştir. Beyin volümü ile EDSS ($r=-0,45$ $p<0,001$) arasında da negatif korelasyon bildirilmiştir. 2013 yılında oluşturulan kontrol grubu ve MS hastası grubu arasındaki karşılaştırmada KK alanı, indeksi ve volümünde istatistiksel olarak güçlü anlamlı farklılık ($p<0,001$) izlenmiş olup bu ölçüm ve hesaplamaların ortalama değerlerinin MS hastası grubunda azaldığı bildirilmiştir. Beyin volümünde de istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık (p değeri=0,011) izlenmiştir. Bu çalışmada KK alanı ve KKİ'nin, KK atrofisini göstermekte volümetrik yöntemlere göre daha spesifik olduğu vurgulanmıştır. Korpus kallozum alanı ve KKİ kıyaslandığında ise KKİ ölçümünün daha hızlı ve pratik bir yöntem olduğu söylenmiştir (70). Bizim çalışmamızda korpus kallozum alanı ölçümü yapılmamıştır. Çalışmamızda ortalama EDSS değeri 1,77 olan hasta grubu ile kontrol grubu arasında KK volümü, indeksi ve TSHV arasındaki ilişki incelenmiş olup ayrıca hasta grubu içerisinde fiziksel engellilik göstergesi olan EDSS skorunun bu parametreler ile ilişkisine bakılmıştır. Bizim çalışmamızda ise hasta grubu ile kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada KKİ de görece daha güçlü anlamlı istatistiksel farklılık ($p<0,001$) izlenmiş olup KK volümü ($p=0,027$) ve serebral volümde ($p=0,021$) görece daha düşük anlamlı istatistiksel farklılık izlenmiştir. Çalışmamızda hasta grubu içerisinde yapılan ölçüm ve analizlerde EDSS ile KKİ ve KK volümü arasında negatif bir korelasyon izlense de istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ($p>0,05$) saptanmadı. Ancak TSHV ile EDSS arasında negatif korelasyon ve

istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir ($r=-0,286$, $p=0,050$). Buna göre EDSS değeri artışı ile TSHV değeri azalmaktadır. Her iki çalışma birlikte değerlendirildiğinde her iki çalışmada da hasta grubu ve kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada KKİ için yüksek istatistiksel farklılık öne çıkmaktadır. Çalışmaların EDSS skoru ve KKİ, KKV arasındaki ilişki söz konusu olunca ortaya çıkan farklılıklarının nedeni ise bizim çalışmamızın EDSS değerinin daha düşük olması olarak düşünüldü.

Heidari ve arkadaşlarının (71) yaptığı çalışmada MS hasta grubu ve kontrol grubunda beyin yapıları volümetrik olarak değerlendirilip atrofi açısından karşılaştırma yapılmıştır. Her iki grup arasında serebral hemisfer volümü göz önüne alındığında anlamlı istatistiksel farklılık izlenmemiştir ($p=0,051$). Ancak KK volümü göz önüne alındığında hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı istatistiksel farklılık izlendiği ifade edilmiştir ($p=0,015$). Bizim çalışmamızda ise atrofiyi gösterecek şekilde MS hasta grubu ve kontrol grubunda KK volümü ve serebral hemisfer volümü göz önüne alındığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmiştir. Serebral hemisferler volümünde her iki çalışmada farklı sonuçların nedeni Heidari ve arkadaşlarının çalışmasındaki hasta grubunun sadece RRMS tanılı hastalardan oluşması, hasta yaş aralığının 15-45 ile sınırlandırılması ve metodolojik farklılık olmasından kaynaklanabilir.

Brown ve arkadaşlarının (72) yaptığı çalışmada MS hasta grubu ve kontrol grubu arasında KK volümündeki farklılık ve KK volümü EDSS skoru korelasyonu karşılaştırılmıştır. Korpus kallozum ortalama volüm değerinde MS hastası ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p=0,008$) izlenmiş olup KK ortalama volüm değerinin MS hasta grubunda azaldığı bildirilmiştir. Ortalama EDSS değerinin ise 3,73 olduğu ve EDSS skoru ile KK volümün negatif korelasyon ($r=-0,669$, $p=0,12$) gösterdiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde MS hastası grubunda KK volümün azaldığı izlendi. Bizim çalışmamızda EDSS skoru ortalama değeri 1,77 ölçülmüş olup EDSS skoru ile KK volümü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ($p>0,05$) izlenmemekle beraber negatif korelasyon ($r=-0,141$) elde olunmuştur.

Sugijonu ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptığı çalışmada KKİ ile korpus kallozum volümü arasındaki korelasyon ve engelliliğe etkisi araştırılmıştır. Bu

çalışmada KKİ ile KK volümü arasında korelasyon($r=0,79$, $p<0,0001$) bulunmuştur. Ayrıca KKİ ve kortikal ve subkortikal gri madde, beyaz madde volümleri arasında da önemli bir korelasyon olduğu ifade edilmiştir (73). Bizim çalışmamızda ise KKV ile KKİ arasında anlamlı bir istatistiksel farklılık izlenmemiştir ancak KKİ ile korpus kallozumun segmenti olan sağ($r=0,388$, $p=0,004$) ve sol($r=0,425$, $p=0,001$) splenium hacmi ile ve beyin volümü arasında korelasyon ($r=0,352$, $p=0,009$) izlenmiştir.

Yaldızlı ve arkadaşlarının (63) korpus kallozum atrofisini göstermek için KKİ kullanarak yaptıkları çalışmada korpus kallozum atrofisinin EDSS ile korelasyonu elde olunmamıştır ($p>0,05$) ve daha yüksek EDSS skoruna (Yaldızlı ve arkadaşlarının çalışmasındaki ortalama EDSS skoru:3,2) sahip hasta grubu ile çalışma yapılması önerilmiştir. Bizim çalışmamızın ortalama EDSS skoru 1,7 ölçüldü ve Yaldızlı ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi EDSS skoru ile korpus kallozum atrofisi arasında korelasyon bulunamamıştır.

Sotgiu ve arkadaşlarının (74) yaptığı bizim çalışmamıza benzer düşük EDSS skorlu (Sotgiu ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama EDSS değeri 1.5 iken bizim çalışmamızda 1.7 idi.) MS hastalarında belirli zaman dilimi aralıklarında yapılan CC segmentlerine yönelik yapılan volüm analizinde baseline ölçümlerine göre splenium, body, genu ortalama değerleri incelendiğinde Sotgiu ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama volüm değerleri yüksekten düşüğe sırasıyla genu, splenium ve gövde iken bizim çalışmamızda en yüksek ortalama volüm değeri splenium olarak bulunmuştur. Sonrasında ise sırayla gövde ve genu gelmektedir. Ayrıca Sotgiu ve arkadaşlarının çalışmasında daha az sayıda hasta grubunda tekrarlı ölçümler yapılarak korpus kallozum lezyonlarının, korpus kallozum volümüne etkileri değerlendirilmiş iken bizim çalışmamızda beyaz cevher plaklarının KK volümüne etkisini karşılaştırmayı amaçlamış idik. Her iki çalışmada elde olunan değerlerin farklılığı, metodolojik farklılıklar ve kullanılan volümetrik analiz programlarından ötürü kaynaklandığı düşünülmektedir. Sotgiu ve arkadaşlarının çalışmasında yine belli aralıklarla korpus kallozum toplam volümü takibi yapılmış olup değerler arasında belirgin istatistiksel farklılık olmadığı bildirilmiş ($p>0,05$). Ayrıca bütün takiplerde korpus kallozum volümü ve EDSS skoru arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı ifade edilmiş.

Hasan ve arkadaşlarının (75) DTI ve volümetrik inceleme kullanarak yaptığı çalışmada EDSS skoru 1,5 olan RRMS hasta grubu ile kontrol grubu arasında korpus kallozum volümü incelenmiş olup hasta grubunda korpus kallozumda atrofi görülmüştür. Bizim çalışmamızda olduğu gibi korpus kallozum atrofisi ile EDSS skoru arasında anlamlı artış izlenmediği bildirilmiş ($p>0,05$). Çalışmalarda metodolojik olarak farklılık olsa dahi her iki çalışmada da çalışmaya dahil edilen hasta grubunun EDSS skorunun düşük hastalardan oluşması artofi ile fiziksel engellilik arasındaki korelasyonu sağlamamış olabilir.

Llufriu ve arkadaşlarının (69) yaptığı çalışmada MS tanılı hasta grubu ve kontrol grubu arasında KK volüm farklılığı ve KK orta sagittal hatta 7 segmente ayrılarak bu segmentlerin alan hesaplanması yapılmış ve atrofik bir değişiklik olup olmadığı incelenmiştir. Bu çalışmada MS ve kontrol grubu arasındaki korpus kallozum volümündeki farklılık incelendiğinde anlamlı istatistiksel farklılık ($p=0,007$) olduğu görülmüş ve korpus kallozumun hasta grubunda atrofiye uğradığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise istatistiksel farklılık bu kadar güçlü olmamakla birlikte yine istatistiksel farklılık ve korpus kallozumun ortalama volüm değerinin hasta grubunda azaldığı sonucu elde olundu. Llufriu ve arkadaşlarının çalışmasındaki KK segmentlerinin alan hesaplaması ile yapılan karşılaştırmada her iki grup arasında sadece rostrum alan değerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p=0,03$) bulunmuş olup rostrumun hasta grubunda atrofiye uğradığı ve EDSS ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise splenium ortalama volümünde kontrol ve hasta grubu arasında güçlü istatistiksel farklılık elde olunmuş olup splenium volümünün belirgin azaldığı görülmüştür ancak EDSS ile yapılan korelasyon analizinde splenium volümü ile EDSS skoru arasında istatistiksel anlamlılık gözlenmemekle beraber negatif bir korelasyon elde olunmuştur.

Öztürk ve arkadaşlarının (76) yaptığı çalışmada MS hasta grubu ve kontrol grubu arasında yüzdesel olarak volümetrik analiz yapılmış olup supratentoriyal beyin ve korpus kallozum volümleri karşılaştırılmıştır. Her iki parametrede de istatistiksel olarak anlamlı farklılık bildirilmiştir. Her iki parametrenin değeri de MS grubunda kontrol grubuna göre azaldığı ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızda da MS hasta grubu ve kontrol grubu arasında korpus kallozum volümü ve TSHV

karşılaştırılmış olup her iki parametrede de istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde olunmuştur.

Ajitomi ve arkadaşlarının (77) yaptığı çalışmada MS alt tipleri; RRMS ve progresif MS(PMS) arasındaki EDSS skoru ve KİK değeri ilişkisine bakılan çalışmada MS hasta grubundaki ortalama EDSS skoru 2 olarak bildirilmiş olup RRMS alt grubunda ortalama EDSS skoru 1 ve KİK değeri 0,39; PMS alt grubunda ise EDSS skoru ortalama 6 ve KİK değeri 0,26 olarak verilmiştir. Multiple skleroz alt gruplarına göre yapılan bu çalışmada EDSS skoru ve KİK değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak güçlü anlamlı farklılık ($p<0,0001$) izlendiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise MS alt tipleri arasında EDSS skoru ve KİK göz önüne alındığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. Bu durumun bizim çalışmamızda ki hastaların alt tip dağılımının Ajitomi ve arkadaşlarının çalışmasına göre daha yüksek oranda RRMS ağırlıklı olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Granberg ve arkadaşlarının(78) yaptığı çalışmada ortalama EDSS skoru 4,5 olarak hesaplanmış olup EDSS skoru ile hastalık süresi arasında pozitif korelasyon ve anlamlı istatistiksel farklılık bildirilmiştir ($r=0,411$, $p<0,001$). Buna göre hastalık süresinin artması ile EDSS skoru artmaktadır. Bizim çalışmamızda hastalık süresi ve EDSS skoru arasında istatistiksel analizde Granberg ve arkadaşlarının çalışmasındaki gibi pozitif korelasyon ve anlamlı istatistiksel farklılık izlenmiştir.

Literatür ile bizim çalışmamız birlikte değerlendirildiğinde mevcut bulgular gösteriyor ki MS hastalarında korpus kallozumda atrofi görülmektedir. Literatürde korpus kallozum atrofisinin fiziksel engellilik göstergesi olan EDSS ile ilişkisine bakıldığında farklı sonuçlar olduğu görülmektedir. Sonuçların farklı olmasının nedeni çalışmalarda ortalama EDSS skorlarının farklılığı, çalışmaya dahil edilen MS alt tip sayısının çeşitliliğinin farklı olması, metodolojik farklılıklar ve ölçüm yapılan programların farklılığı gibi nedenler olduğu düşünülmektedir. Literatürde kullanılan ölçüm programlarının farklılığı nedeniyle korpus kallozumun segmentlendirilmesi çalışmalarda farklılıklar göstermektedir ve bu nedenle çalışmalarda çok farklı segmentlerde atrofi gösterilmiştir. Literatürden farklı olarak bizim çalışmamızda korpus kallozum segmentleri genu, gövde, splenium olarak

ayrıldığı gibi her segment sağ ve sol olarak da ayrılmış ve incelenmiştir. Multiple skleroz tanılı hasta grubunda her iki taraf spleniumlarda ve korpus kallozum sol yarımında atrofi olduğu görülmüştür. Ancak bunlarla fiziksel engellilik arasında ilişki saptanmamıştır.

Serebral hemisfer volümü değerlendirildiğinde bizim çalışmamızda literatür ile benzer şekilde MS hastalarında korpus kallozum atrofisi ile serebral hemisfer atrofisinin korele olduğu görülmüştür.

Multiple skleroz alt tiplerinin homojen dağılmayıp yüksek oranda RRMS alt tipinde toplanması ve hasta grubunun düşük EDSS skoruna sahip olmasını çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır. Düşük ortalama EDSS skoru daha engelliliği daha az bir MS hasta grubunu yansıtmaktadır. Ayrıca hastalardaki lezyon yükü ve atrofiyi etkileyebilecek, lezyonlardaki inflamasyonu baskılayabilen ilaçların kullanımı çalışmamıza dahil edilmemiş olup kısıtlılıklara dahil edilebilir.

Multiple skleroz hastalarına uygulanan tedavilerin ve ilaçların dahil edildiği ortalama EDSS skorunun daha yüksek olduğu heterojen bir hasta grubunda segmental incelemede DTG’inde dahil edildiği yeni çalışmaların yapılması önerilir. Bu çalışmalar sayesinde özellikle ilaçların, hastaların engelliliğine yaptığı etki de saptanabilir.

Çalışmamızda MS hastalarında korpus kallozum segmentleri arasında spleniumda atrofi izlenmiş olup spleniumda özellikle vizüel yolların yer aldığı düşünülünce vizüel klinik bulguların ayrıntılı şekilde dahil edildiği, DTG ve traktografiyi içeren yeni çalışmalar yapılabilir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda korpus kallozumun multiple skleroz hastalarında atrofiye uğradığı elde olunmuştur. Bu atrofiyi göstermek için volümetrik inceleme en güvenilir sonucu verse de KKİ hesaplanması rutinde uygulanması daha kolay ve güvenilir sonuç veren bir yöntemdir.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda korpus kallozumun segmental incelenmesinde en büyük hacmin spleniuma ait olduğu görülmüştür. Multiple skleroz tanılı hasta grubunda korpus kallozum segmentleri içerisinde sadece sağ ve sol splenium ile korpus kallozum sol yarımında atrofi görülmüştür. Ancak bu yapıların atrofisi ile EDSS skoru arasında istatistiksel anlamlılık izlenmedi.

Korpus kallozum atrofisinin serebral hemisfer atrofisi ile korelasyonu mevcuttur. Serebral hemisferlerdeki lezyonların hemisferlerde yol açtığı atrofi korpus kallozumu da etkilemektedir.

Multiple skleroz hastalarındaki engelliliğin göstergesi olan EDSS skoru ile korpus kallozum volümü ve KKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamazken TSHV ile anlamlı farklılık bulunmuştur. Toplam serebral hemisfer atrofisinde EDSS skorunun arttığı sonucu elde olunmuştur.

Multiple skleroz hastalarında hastalık süresi ile EDSS skoru korele olarak bulunmuştur. Hastalığın süresi artışı EDSS skorunda artışa neden olmaktadır.

Manyetik rezonans görüntülemeye otomatik segmentasyon ve raporlama yapan internet tabanlı uygulamalar ile beyin yapılarının volümetrik ölçümleri eski yöntemlere göre daha pratik şekilde yapılabilmektedir.

7. KAYNAKÇA

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9648):1502-17.
2. Miller DH, Barkhof F, Frank JA, Parker GJM, Thompson AJ. Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance. *Brain*. 2002;125(8):1676-95.
3. Bodini B, Cercignani M, Khaleeli Z, Miller DH, Ron M, Penny S, et al. Corpus callosum damage predicts disability progression and cognitive dysfunction in primary-progressive MS after five years. *Hum Brain Mapp*. 2013;34(5):1163-72.
4. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-52.
5. Bermel RA, Bakshi R. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2006;5(2):158-70.
6. Medaer R. Does the history of multiple sclerosis go back as far as the 14th century? *Acta Neurol Scand*. 1979;60(3):189-92.
7. Firth D. The Case of Augustus d'Este (1794-1848): The First Account of Disseminated Sclerosis: (Section of the History of Medicine). *Proc R Soc Med*. 1941;34(7):381-4.
8. Charcot JM. Exposé des titres scientifiques: impr. Cerf et fils; 1878.
9. Murray TJ. History of Multiple Sclerosis. In: Fox RJ, Rae-Grant AD, Bethoux F, editors. New York: Springer Publishing Company. p. 1-10.
10. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(13):938-52.
11. King 3rd R. Atlas of MS. The Multiple Sclerosis International Federation September. 2020;3:2020.
12. Akdemir N, Terzi M, Arslan N, Onar M. Prevalence of Multiple Sclerosis in the Middle Black Sea Region of Turkey and Demographic Characteristics of Patients. *Noro Psikiyatr Ars*. 2017;54(1):11-4.
13. Bölük C, Türk Börü Ü, Taşdemir M, Gezer T. Epidemiology of Multiple Sclerosis in Turkey; A Ten-Year Trend in Rural Cities. *Turk J Neurol*. 2021;27(1):41-5.

14. Sadovnick AD, Ebers GC, Dyment DA, Risch NJ. Evidence for genetic basis of multiple sclerosis. The Canadian Collaborative Study Group. *Lancet*. 1996;347(9017):1728-30.
15. Sawcer S, Franklin RJ, Ban M. Multiple sclerosis genetics. *Lancet Neurol*. 2014;13(7):700-9.
16. Willer CJ, Dyment DA, Risch NJ, Sadovnick AD, Ebers GC. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(22):12877-82.
17. Beecham AH, Patsopoulos NA, Xifara DK, Davis MF, Kempainen A, Cotsapas C, et al. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet*. 2013;45(11):1353-60.
18. Risk Alleles for Multiple Sclerosis Identified by a Genomewide Study. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(9):851-62.
19. Alfredsson L, Olsson T. Lifestyle and Environmental Factors in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019;9(4).
20. Pender MP, Burrows SR. Epstein–Barr virus and multiple sclerosis: potential opportunities for immunotherapy. *Clinical & translational immunology*. 2014;3(10):e27.
21. Serafini B, Rosicarelli B, Franciotta D, Magliozzi R, Reynolds R, Cinque P, et al. Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain. *The Journal of experimental medicine*. 2007;204(12):2899-912.
22. Loosen SH, Doege C, Meuth SG, Luedde T, Kostev K, Roderburg C. Infectious mononucleosis is associated with an increased incidence of multiple sclerosis: Results from a cohort study of 32,116 outpatients in Germany. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:937583.
23. Vietzen H, Berger SM, Kühner LM, Furlano PL, Bsteh G, Berger T, et al. Ineffective control of Epstein-Barr-virus-induced autoimmunity increases the risk for multiple sclerosis. *Cell*. 2023;186(26):5705-18. e13.
24. Landry RL, Embers ME. The Probable Infectious Origin of Multiple Sclerosis. *NeuroSci*. 2023;4(3):211-34.

25. Bar-Or A, Pender MP, Khanna R, Steinman L, Hartung H-P, Maniar T, et al. Epstein–Barr virus in multiple sclerosis: theory and emerging immunotherapies. *Trends in molecular medicine*. 2020;26(3):296-310.
26. Fernandes de Souza WD, Fonseca DMD, Sartori A. COVID-19 and Multiple Sclerosis: A Complex Relationship Possibly Aggravated by Low Vitamin D Levels. *Cells*. 2023;12(5).
27. Poser CM. Physical trauma and multiple sclerosis. *Neurology*. 1994;44(7):1360--b.
28. Poser CM. The role of trauma in the pathogenesis of multiple sclerosis: a review. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 1994;96(2):103-10.
29. Reich DS, Lucchinetti CF, Calabresi PA. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;378(2):169-80.
30. Shah A, Panchal V, Patel K, Alimohamed Z, Kaka N, Sethi Y, et al. Pathogenesis and management of multiple sclerosis revisited. *Disease-a-Month*. 2023;69(9):101497.
31. Bö L, Geurts JJ, Mörk SJ, van der Valk P. Grey matter pathology in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2006;183:48-50.
32. Bø L, Vedeler CA, Nyland HI, Trapp BD, Mørk SJ. Subpial demyelination in the cerebral cortex of multiple sclerosis patients. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2003;62(7):723-32.
33. Sospedra M, Martin R. Immunology of Multiple Sclerosis. *Semin Neurol*. 2016;36(2):115-27.
34. Ransohoff RM, Engelhardt B. The anatomical and cellular basis of immune surveillance in the central nervous system. *Nat Rev Immunol*. 2012;12(9):623-35.
35. Gran B, Hemmer B, Vergelli M, McFarland HF, Martin R. Molecular mimicry and multiple sclerosis: degenerate T-cell recognition and the induction of autoimmunity. *Ann Neurol*. 1999;45(5):559-67.
36. Rodríguez Murúa S, Farez MF, Quintana FJ. The Immune Response in Multiple Sclerosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2022;17(Volume 17, 2022):121-39.
37. Rodriguez Murua S, Farez MF, Quintana FJ. The Immune Response in Multiple Sclerosis. *Annu Rev Pathol*. 2022;17:121-39.

38. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nature Reviews Immunology*. 2015;15(9):545-58.
39. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*. 2000;47(6):707-17.
40. Correale J, Marrodan M, Ysraelit MC. Mechanisms of Neurodegeneration and Axonal Dysfunction in Progressive Multiple Sclerosis. *Biomedicines*. 2019;7(1):14.
41. Henderson AP, Barnett MH, Parratt JD, Prineas JW. Multiple sclerosis: distribution of inflammatory cells in newly forming lesions. *Ann Neurol*. 2009;66(6):739-53.
42. Schaeffer J, Cossetti C, Mallucci G, Pluchino S. Chapter 30 - Multiple Sclerosis. In: Zigmond MJ, Rowland LP, Coyle JT, editors. *Neurobiology of Brain Disorders*. San Diego: Academic Press; 2015. p. 497-520.
43. Louis ED, Mayer SA, Noble JM. *Merritt's neurology*. Fourteenth edition ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2022. 2408-60 p.
44. Klineova S, Lublin FD. *Clinical Course of Multiple Sclerosis*. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018;8(9).
45. Efendi H. Clinically Isolated Syndromes: Clinical Characteristics, Differential Diagnosis, and Management. *Noro Psikiyatri Arsivi*. 2016;52:1-11.
46. Türk Nöroloji Derneği. *Multipl Skleroz Tanı ve Tedavi Klavuzu 2018*: Galenos Yayınevi; 2018.
47. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162-73.
48. Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, Waubant E, Baranzini SE, Goodin DS, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis. *Neurology*. 2009;72(9):800-5.
49. Filippi M, Preziosa P, Rocca MA. Chapter 20 - Multiple sclerosis. In: Masdeu JC, González RG, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. 135: Elsevier; 2016. p. 399-423.

50. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013;12(8):822-38.
51. Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, Barkhof F, Ciccarelli O, De Stefano N, et al. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain.* 2019;142(7):1858-75.
52. Van Waesberghe J-HT, Kamphorst W, De Groot CJ, Van Walderveen MA, Castelijns JA, Ravid R, et al. Axonal loss in multiple sclerosis lesions: magnetic resonance imaging insights into substrates of disability. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society.* 1999;46(5):747-54.
53. Filippi M, Agosta F. Magnetization transfer MRI in multiple sclerosis. *J Neuroimaging.* 2007;17 Suppl 1:22s-6s.
54. Katdare A, Ursekar M. Systematic imaging review: Multiple Sclerosis. *Ann Indian Acad Neurol.* 2015;18(Suppl 1):S24-9.
55. Ozturk A, Smith SA, Gordon-Lipkin EM, Harrison DM, Shiee N, Pham DL, et al. MRI of the corpus callosum in multiple sclerosis: association with disability. *Mult Scler.* 2010;16(2):166-77.
56. Norbeck O, Sprenger T, Avventi E, Rydén H, Kits A, Berglund J, et al. Optimizing 3D EPI for rapid T1-weighted imaging. *Magnetic Resonance in Medicine.* 2020;84(3):1441-55.
57. Rovaris M, Comi G, Rocca MA, Wolinsky JS, Filippi M. Short-term brain volume change in relapsing-remitting multiple sclerosis: effect of glatiramer acetate and implications. *Brain.* 2001;124(Pt 9):1803-12.
58. Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2014;14:58.
59. Tanaka-Arakawa MM, Matsui M, Tanaka C, Uematsu A, Uda S, Miura K, et al. Developmental changes in the corpus callosum from infancy to early adulthood: a structural magnetic resonance imaging study. *PLoS One.* 2015;10(3):e0118760.

60. Fabri M, Polonara G. Functional topography of human corpus callosum: an fMRI mapping study. *Neural Plast.* 2013;2013:251308.
61. Chen Z, Feng F, Yang Y, Li J, Ma L. MR imaging findings of the corpus callosum region in the differentiation between multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *European Journal of Radiology.* 2012;81(11):3491-5.
62. Evangelou N, Konz D, Esiri MM, Smith S, Palace J, Matthews PM. Regional axonal loss in the corpus callosum correlates with cerebral white matter lesion volume and distribution in multiple sclerosis. *Brain.* 2000;123(9):1845-9.
63. Yaldizli Ö, Penner I-K, Frontzek K, Naegelin Y, Amann M, Papadopoulou A, et al. The relationship between total and regional corpus callosum atrophy, cognitive impairment and fatigue in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis Journal.* 2014;20(3):356-64.
64. Figueira FF, Santos VS, Figueira GM, Silva AC. Corpus callosum index: a practical method for long-term follow-up in multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2007;65(4a):931-5.
65. Langdon D, Amato M, Boringa J, Brochet B, Foley F, Fredrikson S, et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). *Multiple Sclerosis Journal.* 2012;18(6):891-8.
66. Amato MP, Zipoli V, Portaccio E. Multiple sclerosis-related cognitive changes: A review of cross-sectional and longitudinal studies. *Journal of the Neurological Sciences.* 2006;245(1):41-6.
67. Bloom JS, Hynd GW. The role of the corpus callosum in interhemispheric transfer of information: excitation or inhibition? *Neuropsychology review.* 2005;15:59-71.
68. Rimkus CdM, Junqueira TdF, Lyra KP, Jackowski MP, Machado MAR, Miotto EC, et al. Corpus Callosum Microstructural Changes Correlate with Cognitive Dysfunction in Early Stages of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Axial and Radial Diffusivities Approach. *Multiple Sclerosis International.* 2011;2011(1):304875.
69. Llufríu S, Blanco Y, Martínez-Heras E, Casanova-Molla J, Gabilondo I, Sepúlveda M, et al. Influence of Corpus Callosum Damage on Cognition and

Physical Disability in Multiple Sclerosis: A Multimodal Study. PLOS ONE. 2012;7(5):e37167.

70. Granberg T, Bergendal G, Shams S, Aspelin P, Kristoffersen-Wiberg M, Fredrikson S, et al. MRI-Defined Corpus Callosal Atrophy in Multiple Sclerosis: A Comparison of Volumetric Measurements, Corpus Callosum Area and Index. J Neuroimaging. 2015;25(6):996-1001.

71. Heidari Z, Mahmoudzadeh-Sagheb H, Moghtaderi A, Ramazanpour N, Gorgich EAC. Structural changes in the brain of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis compared to controls: a MRI-based stereological study. Irish Journal of Medical Science (1971 -). 2020;189(4):1421-7.

72. Brown LN, Zhang Y, Mitchell JR, Zabad R, Metz LM. Corpus Callosum Volume and Interhemispheric Transfer in Multiple Sclerosis. Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques. 2010;37(5):615-9.

73. Sugijono SE, Mulyadi R, Firdausia S, Prihartono J, Estiasari R. Corpus callosum index correlates with brain volumetry and disability in multiple sclerosis patients. Neurosciences (Riyadh). 2020;25(3):193-9.

74. Sotgiu MA, Piga G, Mazzarello V, Zarbo R, Carta A, Saderi L, et al. Corpus callosum volumetrics and clinical progression in early multiple sclerosis. European review for medical and pharmacological sciences. 2022;26:225-31.

75. Hasan KM, Walimuni IS, Abid H, Wolinsky JS, Narayana PA. Multi-modal quantitative MRI investigation of brain tissue neurodegeneration in multiple sclerosis. J Magn Reson Imaging. 2012;35(6):1300-11.

76. Ozturk A, Smith S, Gordon-Lipkin E, Harrison D, Shiee N, Pham D, et al. MRI of the corpus callosum in multiple sclerosis: association with disability. Multiple Sclerosis Journal. 2010;16(2):166-77.

77. Ajitomi S, Fujimori J, Nakashima I. Usefulness of two-dimensional measurements for the evaluation of brain volume and disability in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical. 2022;8(1):20552173211070749.

78. Granberg T, Martola J, Bergendal G, Shams S, Damangir S, Aspelin P, et al. Corpus callosum atrophy is strongly associated with cognitive impairment in

multiple sclerosis: Results of a 17-year longitudinal study. *Mult Scler.* 2015;21(9):1151-8.





T.C.
ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Karar Tarihi	Toplantı Sayısı	Karar Sayısı
16/01/2024	1	2024/1-6

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Öğretim Üyesi, Hacı Taner BULT'un 'Multiple Skleroz Tanılı Hastalarda MR Görüntülemeye Korpus Kallozumun Volümetrik Olarak Değerlendirilmesi. adlı proje için hazırlanmış olan ve 08/01/2024 tarihinde sunulan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar İçin Başvuru Formu ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın yürürlükte olan ilgili yasal düzenlemelere uyularak yürütülmesi ve sonuçlandırılması koşulu ile gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına ve Etik Kurul kararının başvuru sahibine iletilmesine toplantıya katılan Etik Kurul Üyeleri'nin oy birliği ile karar verilmiştir.

(İmza)
Prof. Dr. Haydar BAĞIŞ
Başkan

(İmza)
Prof. Dr. Gülnur TARHAN
Üye

(İmza)
Prof. Dr. H. Sinan HATİPOĞLU
Üye

(İmza)
Prof. Dr. İsmail AĞIR
Üye

(İmza)
Doç.Dr. Bilal EGE
Üye

(İmza)
Doç. Dr. Erman ALTUNIŞIK
Üye

(İmza)
Doç.Dr. Talip KARAÇOR
Üye

(İmza)
Prof. Dr. Tuncay ÇELİK
Üye

(İmza)
Dr.Öğr.Üys. Muhittin ÖNDERCI
Üye

(İmza)
Prof. Dr. Fatih ÜÇKARDEŞ
Üye

(İmza)
Doç. Dr. Mehmet KARATAŞ
Üye

(İmza)
Doç.Dr. Serdar OLT
Üye