



T.C  
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE MULTİPL  
SKLEROZ HASTALARINDA PLAK YÜKÜ İLE KORPUS  
KALLOZUM ALANI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Cemal KOZAK**  
**UZMANLIK TEZİ**  
Olarak Hazırlanmıştır

**SİVAS**  
**2022**



T.C  
SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE MULTİPL  
SKLEROZ HASTALARINDA PLAK YÜKÜ İLE KORPUS  
KALLOZUM ALANI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Cemal KOZAK**  
**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**Prof. Dr. Mehmet Haydar ATALAR**  
**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

**SİVAS**  
**2022**

## ONAY SAYFASI

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

**İmza**

**Üye:** Prof. Dr. İsmail ŞALK

**Üye:** Prof. Dr. Mehmet Haydar ATALAR

**Üye:** Prof. Dr. Erkan GÖKÇE

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

**Prof. Dr. Ahmet ALİM**  
**Tıp Fakültesi Dekanı**



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

## TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanma sürecinde her konuda bilgisi, tecrübesi ve nezaketi ile yol gösteren ve yardımcı olan tez danışmanım Prof. Dr. Sn. Mehmet Haydar ATALAR 'a,

Uzmanlık eğitimi süresince eğitimime katkıda bulunan Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam Prof. Dr. Sn. İsmail ŞALK'a, Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerimiz, Prof. Dr. Sn. Sema BULUT'a, Dr. Öğr. Üyesi Sn. Bülent YILDIZ'a, Dr. Öğr. Üyesi Sn. Nisa BAŞPINAR'a, Nöroloji Ana Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Sn. Şeyda FİGÜL GÖKÇE'ye

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan büyük memnuniyet duyduğum hekim arkadaşlarıma ve Radyoloji Anabilim Dalı çalışanlarına,

Hayatımın her döneminde hep yanımda olan, desteklerini esirgemeyen çok kıymetli aileme

Çok teşekkür ederim...

Dr. Cemal KOZAK

## ÖZET

**Manyetik Rezonans Görüntüleme İle Multipl Skleroz Hastalarında Plak Yükü İle Korpus Kallozum Alanı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi,  
Dr. Cemal KOZAK, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı, Sivas, 2022**

Bu çalışmada multipl skleroz (MS) hastalarında plak yükü ile korpus kallozum alanı (KKA) arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Çalışmamıza Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde MS tanısı alan ve Radyoloji Anabilim Dalı'nda Temmuz 2020-Mayıs 2021 tarihleri arasında manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) yapılan 153 hasta ve 152 kişiden oluşan olgu grubu dahil edildi. Çalışma ve kontrol grubu olgularının MR (manyetik rezonans) görüntülerinden mid-sagittal hatta manuel olarak KKA ve supratentorial beyin alanı (SBA) hesaplandı. Çalışma grubu olgularının MR görüntüleri görüntüleri Myrian 2.9.3 (Myrian, Intrasense, Montpellier, France) programına aktarılarak toplam MS plak hacmi hesaplandı. Ayrıca MS konusunda deneyimli bir nöroloji hekimi tarafından çalışma grubundaki olguların MS alt tipleri ve genişletilmiş özürülük durum skalası (Expanded Disability Status Scale, EDSS) skalası ölçümler öncesinde bize iletildi. Çalışma grubunda KKA ve SBA kontrol grubuna göre daha düşüktü. Çalışma grubu olgularında plak yükü ile KKA arasında negatif korelasyon, plak yükü ve EDSS skoru arasında pozitif korelasyon bulundu. Plak yükü ve SBA arasında anlamlı korelasyon izlenmedi. Ayrıca MS alt tipleri arasında sekonder progresif multiple sklerozda (SPMS) plak yükü ve EDSS skoru daha yüksek olup KKA daha düşüktü. MS alt tipleri arasında SBA açısından anlamlı fark yoktu.

**Anahtar Kelimeler:** Manyetik Rezonans Görüntüleme, Genişletilmiş Özürülük Durum Skalası, Supratentorial Beyin Alanı, İlerleyici Multipl Skleroz

## ABSTRACT

### **Evaluation of the Relationship Between Plaque Load and Corpus Callosum Area in Multiple Sclerosis Patients by Magnetic Resonance Imaging, Dr. Cemal KOZAK, Sivas Cumhuriyet University, Department of Radiology, Sivas, 2022**

In this study, we aimed to investigate the relationship between plaque load and corpus callosum area (CCA) in multiple sclerosis (MS) patients. 153 patients who were diagnosed with MS in Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine Hospital and underwent magnetic resonance imaging (MRI) between July 2020 and May 2021 in the Radiology Department and a case group consisting of 152 people were included in our study. CCA and supratentorial brain area (SBA) were calculated manually on the mid-sagittal line from the MR (magnetic resonance) images of the study and control group cases. The MR images of the study group cases were transferred to the Myrian 2.9.3 (Myrian, Intrasure, Montpellier, France) program and the total MS plaque volume was calculated. In addition, MS subtypes and the Expanded Disability Status Scale (EDSS) scale of the cases in the study group were conveyed to us by a neurologist experienced in MS before the measurements. CCA and SBA were lower in the study group than in the control group. In the study group cases, a negative correlation was found between plaque load and CCA, a positive correlation was found between plaque load and EDSS score. There was no significant correlation between plaque load and SBA. In addition, among MS subtypes, plaque load and EDSS score were higher and CCA was lower in secondary progressive multiple sclerosis (SPMS). There was no significant difference between MS subtypes in terms of SBA.

**Keywords:** Magnetic Resonance Imaging, Extended Disability Status Scale, Supratentorial Brain Area, Progressive Multiple Sclerosis

## İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET</b> .....	<b>v</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>vi</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>vii</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR</b> .....	<b>viii</b>
<b>ŞEKİLLER</b> .....	<b>x</b>
<b>TABLolar</b> .....	<b>xii</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1. Multipl Skleroz</b> .....	<b>2</b>
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3. Patogenez.....	2
2.1.4. Etyoloji .....	3
2.1.5. MS tipleri.....	3
2.1.6. Klinik .....	5
2.1.7. Tanı .....	5
<b>2.2. Korpus Kallosum</b> .....	<b>10</b>
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>12</b>
<b>3.1. Çalışmanın Şekli</b> .....	<b>12</b>
<b>3.2. Hasta Seçimi</b> .....	<b>12</b>
<b>3.3. Görüntüleme Parametreleri ve Tekniği</b> .....	<b>12</b>
<b>3.4. Ölçümler</b> .....	<b>13</b>
<b>3.5. İstatistiksel Analiz</b> .....	<b>15</b>
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>17</b>
<b>5. TARTIŞMA</b> .....	<b>38</b>
<b>6. SONUÇ</b> .....	<b>47</b>
<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>48</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	<b>54</b>
<b>EKLER</b> .....	<b>55</b>
<b>EK 1: Etik kurul onam formu</b> .....	<b>.....</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

- 3B:** Üç boyutlu
- AUC:** Area under the curve (eğri altında kalan alan)
- BOS:** Beyin omurilik sıvısı
- DAG:** Difüzyon ağırlıklı görüntüler
- EBV:** Epstein-Barr Virüs
- EDSS:** Expanded Disability Status Scale (genişletilmiş özürülük durum skalası)
- FLAIR:** Fluid Attenuated Inversion Recovery
- FOV:** Field of view (görüş alanı)
- KBB:** Kan-beyin bariyeri
- KK:** Korpus kallozum
- KKA:** Korpus kallozum alanı
- KKİ:** Korpus kallozum indeksi
- MPR:** Multiplanar reformat
- MPRAGE:** Magnetization-prepared rapid gradient-echo
- MRG:** Manyetik rezonans görüntüleme
- MS:** Multiple skleroz
- MSS:** Merkezi sinir sistemini
- PACS:** Picture archiving and communication systems (görüntü saklama ve iletişim sistemleri)
- PPMS:** Primer progresif (birincil ilerleyici) multiple skleroz
- PRMS:** Progresif relapsing (ilerleyici tekrarlayıcı) multiple skleroz
- RRMS:** Relapsing remitting (tekrarlayan ve düzelen) multiple skleroz
- SBA:** Supratentorial beyin alanı
- SE:** Spin-eko
- SPACE:** Sampling perfection with application-optimized contrasts by using flip angle evolution
- SPMS:** Sekonder progresif (ikincil ilerleyici) multiple skleroz
- SPSS:** Statistical packace for social science (sosyal bilimler için istatistik program)

**SSS:** Santral sinir sistemi

**SWI:** Susceptibility-weighted imaging (Duyarlılık ağırlıklı görüntüleme)

**T1A:** T1 ağırlıklı

**T2A:** T2 ağırlıklı

**TE:** Time to echo (eko zamanı)

**TR:** Time to repetition (tekrarlama zamanı)

**VEP:** Görsel uyarılmış potansiyelleri



## ŞEKİLLER

<b>Şekil 2.1:</b> MS hastalığının klinik seyir tipleri .....	5
<b>Şekil 3.1:</b> 3B SPACE FLAIR görüntüleri üzerinden aksiyel (A1,A2), sagittal (B1,B2) ve koronal (C1,C2) planda MS plak hacmi ölçümü .....	14
<b>Şekil 3.2:</b> 3B T1 MPRAGE görüntüleri üzerinden mid-sagittal planda korpus kallozum (A1, A2) ve supratentorial beyin alanı (B1, B2) ölçümü .....	15
<b>Şekil 4.1:</b> Çalışma ve kontrol grupları arasında KKA'nın karşılaştırılmasını gösteren kutu ve çizgi grafiği.....	19
<b>Şekil 4.2:</b> Çalışma ve kontrol grupları arasında SBA'nın karşılaştırılmasını gösteren kutu ve çizgi grafiği.....	19
<b>Şekil 4.3:</b> Çalışma ve kontrol grubu arasında SBA/KKA oranının karşılaştırılmasını gösteren kutu ve çizgi grafiği.....	20
<b>Şekil 4.4:</b> Çalışma grubunda yaş ve SBA arasındaki korelasyonu gösteren dağılım grafisi.....	22
<b>Şekil 4.5:</b> Çalışma grubunda KKA ve SBA arasındaki korelasyonu gösteren dağılım grafisi.....	22
<b>Şekil 4.6:</b> Çalışma grubunda plak yükü ve KKA arasındaki korelasyonu gösteren dağılım grafisi.....	24
<b>Şekil 4.7:</b> Çalışma grubunda plak yükü ve EDSS skoru arasındaki korelasyonu gösteren dağılım grafisi .....	25
<b>Şekil 4.8:</b> Çalışma grubunda KKA ile EDSS skoru arasındaki korelasyonu gösteren dağılım grafisi.....	25
<b>Şekil 4.9:</b> Çalışma grubunda tanı süresi ile plak yükü arasındaki korelasyonu gösteren dağılım grafisi .....	26
<b>Şekil 4.10:</b> Çalışma grubunda tanı süresi ve KKA arasındaki korelasyonu gösteren dağılım grafisi.....	26
<b>Şekil 4.11:</b> Çalışma grubunda kadın ve erkekler arasında SBA'nın karşılaştırılmasını gösteren kutu ve çizgi grafiği.....	27
<b>Şekil 4.12:</b> Çalışma grubunda MS tipleri arasında KKA'nın karşılaştırılmasını gösteren kutu ve çizgi grafiği.....	30

<b>Şekil 4.13:</b> Çalışma grubunda MS tipleri arasında plak yükünün karşılaştırılmasını gösteren kutu ve çizgi grafiği.....	32
<b>Şekil 4.14:</b> Çalışma grubunda MS tipleri arasında SBA/KKA'nın karşılaştırılmasını gösteren kutu ve çizgi grafiği.....	33
<b>Şekil 4.15:</b> Çalışma grubunda MS tipleri arasında EDSS skorunun karşılaştırılmasını gösteren kutu ve çizgi grafiği.....	33
<b>Şekil 4.16:</b> Çalışma ve kontrol grubu KKA ROC analiz eğrisi.....	36
<b>Şekil 4.17:</b> Çalışma grubu MS tipleri KKA ROC analiz eğrisi .....	37



## TABLOLAR

<b>Tablo 2.1:</b> 2017 Revize McDonald Kriterleri.....	7
<b>Tablo 4.1:</b> Çalışma ve kontrol gruplarının demografik özellikleri .....	17
<b>Tablo 4.2:</b> Çalışma ve kontrol gruplarında KKA ve SBA'nın karşılaştırılması .....	18
<b>Tablo 4.3:</b> Çalışma ve kontrol grupları arasında SBA/KKA oranının karşılaştırılması.....	20
<b>Tablo 4.4:</b> Çalışma grubunda yaş, KK alanı ve supratentorial beyin alanı arasında korelasyon analizi .....	21
<b>Tablo 4.5:</b> Çalışma grubunda yaş, plak yükü, KK alanı ve supratentorial beyin alanı, SBA/KKA, EDSS skoru ve tanı süresi arasında korelasyon analizi.....	23
<b>Tablo 4.6:</b> Çalışma grubundaki kadın ve erkekler arasında plak yükü, SBA/KKA oranı, EDSS skoru ve tanı süresinin karşılaştırılması.....	28
<b>Tablo 4.7:</b> Çalışma grubunda MS tipleri arasında yaş, KKA ve SBA'nın karşılaştırılması.....	29
<b>Tablo 4.8:</b> Çalışma grubunda MS tipleri arasında plak yükü, SBA/KKA oranı, EDSS skoru ve tanı süresinin karşılaştırılması .....	31
<b>Tablo 4.9:</b> Kontrol grubundaki kadın ve erkekler arasında KKA, SBA ve SBA/KKA oranının karşılaştırılması .....	34
<b>Tablo 4.10:</b> Kontrol grubunda yaş, KK alanı, SBA ve SBA/KKA arasında korelasyon analizi .....	35
<b>Tablo 4.11:</b> KKA ölçümünün çalışma ve kontrol gruplarını ayırma gücünün öngörülmesi açısından ROC analizi sonuçlar .....	36
<b>Tablo 4.12:</b> KKA ölçümünün çalışma ve kontrol gruplarını ayırma gücünün öngörülmesi açısından ROC analizi sonuçlar .....	37

## 1. GİRİŞ

Multiple skleroz (MS) sıklıkla genç erişkinlerde görülen santral sinir sistemi (SSS) beyaz cevherinde farklı alanlarda demiyelinizasyona neden olan kronik bir hastalıktır (1). Genetik ve çevresel etkenlerin otoimmün mekanizmaları aktive etmesi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (2). Hastalar semptomsuz olabileceği gibi ataklar ve düzelmelerle giden, primer progresif veya sekonder progresif bir seyir de gösterebilirler (3).

MS tanısı için tek bir test veya klinik bulgu yoktur. Tanıya yardımcı laboratuvar testleri, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), beyin omurilik sıvısı (BOS) inceleme ve birtakım nörolojik testler vardır (4). MS tanısında ve MS hastaların takibinde MRG önemli bir yere sahiptir. MS'de tanı koyma sürecinde standart MRG protokolleri, tanı kriterleri ve takip süreleri Magnetic Resonance Imaging in MS klavuzunda ayrıntılı bir şekilde belirtilmiştir (1). 2017 yılında revize edilen McDonald's kriterlerinde tanı aşamasında tüm hastalara beyin MRG çekimi önerilmektedir. Spinal MRG mutlaka gerekli olmasa da mekânda yayılımın gösterilebilmesi açısından önemlidir. Spinal kord tutulumunu düşündüren klinik bulgular varsa, primer progresif seyirlilerde, MS'in daha nadir görüldüğü hasta gruplarında, beyin MRG ile tanı kriterlerinin tam olarak karşılanmadığı hastalarda spinal MRG önerilmektedir. MRG çekimlerinin zamanda dağılımı gösterebilmesi açısından mutlaka kontrastsız ve kontrastlı yapılması gerekmektedir. Bu hem tanı hem de hastalık etkinliğinin takibi için gereklidir (5). MRG ile demiyelinizan plaklar görüntülenebilir ve ayrıca sıklıkta tutulan korpus kallozum (KK) atrofisi de gösterebilmektedir (2, 6, 7, 8).

KK beynin en büyük sinir yolağı olup intrahemisferik ve interhemisferik alanları birbirine bağlar. Korpus kallozum atrofisinde hastalığın süresi ve/veya şiddeti arasında ilişki olduğu öne sürülmektedir. Çalışmamızda multiple skleroz hastalarında plak yükü ile korpus kallozum alanı arasındaki ilişkinin ve ayrıca KK atrofisinin yaş, cinsiyet, MS alt tipleri, tanı süresi, EDSS (Expanded Disability Status Scale (genişletilmiş özürülük durum skalası)) skoru ile bağlantısının değerlendirilmesi ve literatüre kazandırılması amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Multipl Skleroz

#### 2.1.1. Tanım

Multiple skleroz, genetik ve çevresel etkenlerin immün sistemi aktive etmesi sonucu oluştuğu düşünülen inflamasyona, demiyelinizasyona, aksonal hasara, motor ve duyu fonksiyonu kaybına neden olan, değişik nörolojik bulgular ve semptomlar ile ortaya çıkan merkezi sinir sisteminin (MSS) kronik bir hastalığıdır (9,10). İlk kez 1868 yılında Fransız nörolog Jean Martin Charcot, MS'in klinik ve patolojik tanımını "Sclerose en plaque" olarak yapmıştır (11). Genel olarak SSS beyaz cevherini tutmakla birlikte son zamanlarda gri cevher tutulumunun olduğu da bildirilmektedir (12).

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

MS hastalığı genelde genç erişkinlerde görülmekte olup hastalık 20-30 yaşlılarda pik yapar. Ortalama başlangıç yaşı 29-32 olup 10 yaşından önce ve 60 yaşından sonra görülmesi nadirdir (3). Kadınlarda daha sık görülmekte olup kadın erkek oranı 1.77/1.00'dür (13).

Hastalık görülme sıklığı enlem gradiyenti ile paralel artışı göstermektedir (1). En sık görüldüğü ülkeler Avrupa, Güney Kanada, Kuzey Amerika, Yeni Zelanda ve Güney Avustralya'dır (14).

Aynı bölgede yaşayan beyaz ırk, siyah ırk ve Asyalılara göre daha yüksek riske sahiptir (3).

Birinci derece akrabalarında MS hastalığı bulunan kişilerde bu hastalık riski artmaktadır (15).

#### 2.1.3. Patogenez

MS'de en önemli patolojik bulgu perivasküler beyaz cevherde, serebellumda, beyin sapında, optik sinir ve spinal kordda multifokal demiyelinize plaklardır (16).

İnflamasyon esasen T-lenfositler ile oluşur. Akut dönemde, ak cevherde oluşan lezyonlar nedeniyle kan-beyin bariyeri (KBB) bozulur. Buna sekonder atılmış geçirgenlik, aktif immün hücrelerin ve serum proteinlerinin MSS'e

geçişini kolaylaştırır. Çok sayıda Th17 ve Th1 hücresi parankime ulaşır. CD8+ T hücreleri ile birlikte daha fazla CD4+ T hücresinin santral sinir sistemine geçişiyle süreç devam eder ve miyelin reaktif T-hücrelerinden salınan kemokinlerin etkisiyle inflamasyon belirgin hale gelir. İnflamasyon ile aktive olan mikrogial hücreler erken dönemdeki dejenerasyonun ana sebebidir (17, 18). Kronik lezyonlarda demiyelinize aksonlar Wallerian dejenerasyona uğrayarak uzun dönem özürüllüğü oluşturur (19).

#### **2.1.4. Etyoloji**

MS'in nedeni kesin olarak bilinmemektedir. Genetik, immünolojik ve çevresel etkenlerden oluşan multifaktöriyel bir etyolojiye sahip olduğu düşünülmektedir. İmmun sisteminde genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel etkenlerin ve viral infeksiyonların hastalık oluşumunu tetiklediği düşünülmektedir (20). HLA DR 2 genini taşıyanlarda hastalık riskinin arttığı görülmüştür (21). Araştırmalarda raporlanan MS riskini arttıran faktörler vitamin D eksikliği, sirkadiyan ritmin bozulması, sigara kullanımı, Sitomegalovirüs ve Epstein-Barr Virüs (EBV) infeksiyonlarıdır. Bu faktörlerden MS riskini artırdığı en iyi gösterilenler sigara kullanımı ve EBV infeksiyonudur (22).

#### **2.1.5. MS tipleri**

1996'da Amerika Birleşik Devletleri'nde Ulusal Multipl Skleroz Derneği (National Multiple Sclerosis Society) hastalığı relapsing remitting (tekrarlayan ve düzelen), primer progresif (birincil ilerleyici), sekonder progresif (ikincil ilerleyici), progresif relapsing (ilerleyici tekrarlayıcı) olmak üzere 4 alt tipe ayırmıştır (23). 2013 yılında sınıflamaya klinik izole sendrom, aktif progresif (aktif ilerleyici), aktif non-progresif (aktif ilerleyici olmayan), non-aktif progresif (aktif olmayan ilerleyici) ve non-aktif non-progresif (aktif olmayan ilerleyici olmayan) tipler eklenmiştir (24).

#### **Klinik İzole Sendrom**

Klinik izole sendrom SSS'de inflamasyon ve demiyelinizasyondan kaynaklanan nörolojik semptomların ilk bölümüdür. Tanımı gereği en az 24

saat sürmesi gereken epizod, MS'in karakteristiğidir ancak henüz MS tanısı kriterlerini karşılamamaktadır (24).

Tipik klinik bulguları tek taraflı optik nörit, internükleer oftalmopleji veya altıncı kranial sinir tutulumuna bağlı diplopi, beyin sapı ve serebellar sendrom bulguları (vertigo, nistagmus, dizartri, yüzde uyuşma gibi), kısmi transvers miyelit bulgularıdır (Lhermitte bulgusu, sfinkter kusuru, erektil disfonksiyon) (25).

### **Relapsing Remitting Multiple Skleroz (RRMS)**

MS'un en sık görülen tipi olup hastaların %85'inde başlangıçta bu patern görülür. Sıklıkla optik nöritle başlar ve birkaç günden birkaç haftaya dek devam eden geçici tek taraflı görme bozukluğu vardır (26). Hastalarda atak sonrası tam ya da tama yakın düzelme dönemleri görülür, ataklar arasında hastalıkta ilerleme izlenmez (15).

### **Primer Progresif Multiple Skleroz (PPMS)**

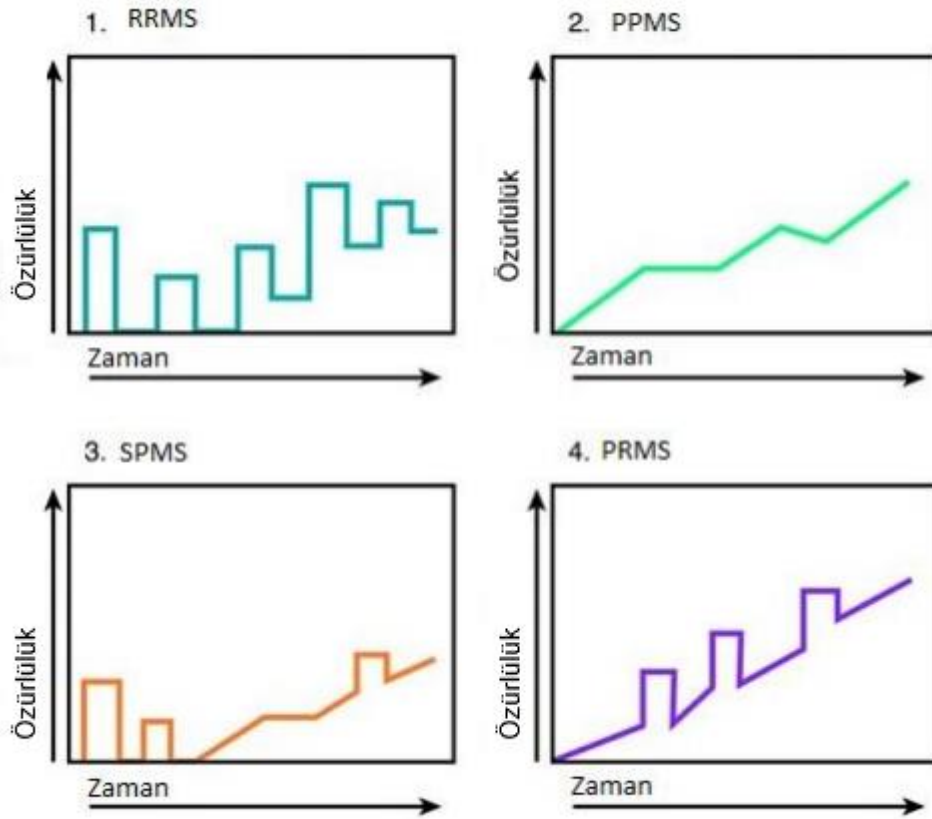
MS hastalarının %15'inde görülür. Başlangıçtan itibaren remisyon olmadan ilerleyici semptomlarla karakterizedir. Ön planda olan semptom genellikle paraparezidir (12).

### **Sekonder Progresif Multiple Skleroz (SPMS)**

Hastalık RRMS şeklinde başlar. Zamanla iyileşmeler ortadan kalkar ve progresyon görülür. RRMS hastaları tedavi almadıkları zaman on yıl içinde SPMS'ye dönüşür (12).

### **Progresif Relapsing Multiple Skleroz (PRMS)**

%5'den daha azdır. Başlangıçta hafif semptomlar varken zamanla ataklarla birlikte progresyon görülür. Erken dönemde PPMS'den ayrımı zordur (12).



**Şekil 2.1:** MS hastalığının klinik seyir tipleri

### 2.1.6. Klinik

MS hastalarında farklı belirtiler mevcuttur. Hipostezi, kas zayıflığı, denge, görme, mesane, barsak sorunları, kognitif bozukluklar ve depresyon görülebilir. Hastalığın semptomlarının derecesi ile özürülülüğün ölçümü için genişletilmiş özürülülük durum skalası (Expanded Disability Status Scale, EDSS) kullanılır (27). İlk belirtiler kas zayıflığı, parestezi, görme kaybı, sfinkter bozuklukları ve mental durum değişiklikleridir (28).

### 2.1.7. Tanı

MS tanısı temel olarak SSS lezyonlarının ve klinik tablonun zamanda ve mekânda yayılımının gösterilmesi, benzer hastalıklarının dışlanması ile konur. Kesin MS tanısı koymamızı sağlayan klinik veya laboratuvar bulgusu yoktur. BOS bulguları, kranial, spinal MRG bulguları ve görsel uyarılmış

potansiyelleri (VEP) ile tanı kriteri oluşturmaya yönelik birçok çalışma yapılmıştır.

İlk kez 1965'de klinik olarak hastalığın zamanda ve mekânda yayılımın gösterilmesine dayanan Schumacher Kriterleri oluşturulmuştur (29).

1983 yılında geliştirilen Poser Kriterlerinde laboratuvar testleri de tanı kriterlerine eklenmiştir. BOS'da oligoklonal band varlığı temel laboratuvar bulgusudur. MRG ve VEP de paraklinik kanıt olarak kabul edilmiştir (30).

2001 yılında McDonald başkanlığındaki uluslararası panelde McDonald kriterleri yayınlandı. 2005 ve 2010 yıllarında McDonald kriterleri revize edildi. McDonald kriterlerinde MRG yorumlarına standardizasyon getirildi (31,32). Bu kriterler 2017'de tekrar revize edildi ve tek atak ile başvuran hastada kesin MS tanısının konulmasının önü açıldı (25).

**Tablo 2.1: 2017 Revize McDonald Kriterleri**

Atak	Objektif klinik bulgulu lezyon sayısı	MS tanısı için gerekli ek veri
≥2 atak	≥2	Yok <sup>a</sup>
≥2 atak	1+ öyküde başka bir alanda ki lezyona ait atak <sup>b</sup>	Yok <sup>a</sup>
≥2 atak	1	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG <sup>c</sup> ile mekanda yayılımın gösterilmesi
1 atak	≥2	Ek bir klinik atak veya MRG <sup>d</sup> ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB <sup>e</sup> varlığı
1 atak	1 lezyona ait objektif klinik bulgu	SSS'de farklı bir alandaki lezyona ait yeni bir atak veya MRG <sup>c</sup> ile mekanda yayılımın gösterilmesi ve ek bir klinik atak veya MRG <sup>d</sup> ile zamanda yayılımın gösterilmesi veya BOS-spesifik OKB <sup>e</sup> varlığı
Sinsi progresyon	1 yıl klinik progresyon (retrospektif veya prospektif, ataktan bağımsız olarak)	Aşağıdakilerin 2'si <ul style="list-style-type: none"> <li>• MS tipik (periventriküler, kortikal/jukstakortikal veya infratentoryal) alanlarda ≥1 lezyon</li> <li>• Spinal kordda ≥2 lezyon</li> <li>• BOS-spesifik OKB varlığı</li> </ul>

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

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

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

<sup>d</sup>: 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.

<sup>e</sup>: BOS-spesifik OKB varlığı zamanda yayılımı göstermez ama tanıda onun yerine geçer.

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

## MRG Bulguları

Manyetik Resonans Görüntüleme, 1980'li yıllarda kullanılmaya başlanmasıyla, MS hastalarının tanısında ve takiplerinde önemli bir yere sahip olmuş, önceki görüntüleme tekniklerine göre tanı konmasında ve diğer patolojilerin dışlanması daha fazla spesifisite sağlamıştır (33).

MS'nin demiyelinizan plaklarını kesin bir doğruluğa yakın görüntüleyebilen tek tetkik yöntemi MRG'dir. MRG, SSS'nin herhangi bir yerinde klinik olarak nörolojik kayıba yol açmış lezyonların yanı sıra, klinik olarak sessiz lezyonları da büyük duyarlılıkla saptayabilir. MRG MS hastalığının neden olduğu serebral değişiklikleri göstermede ve aktif plakların tanısında büyük öneme sahiptir (34, 35).

MS plakları en sık periventriküler beyaz cevherde, internal kapsülde, korpus kallozumda, ponsda ve brakium pontisde görülür. Bununla beraber beyaz cevherin olduğu her yerde hatta gri cevherde bile görülebileceği, spinal kord ve optik sinirlerin de sıklıkla etkilendiği bilinmektedir (36).

Konvansiyonel MRG'de MS tanıda kullanılan başlıca sekanslar; T2 ağırlıklı spin-eko (SE) imajlar, FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) ve gadolinyumlu T1 ağırlıklı görüntülerdir. FLAIR sekansı, BOS'a bağlı parsiyel volüm etkisinin baskılanması ve periventriküler, jukstakortikal lezyonları göstermesi nedeniyle popülerdir; ancak beyin sapı ve spinal kord lezyonlarını göstermede yetersizdir (37).

Spinal kordda en sık servikal bölge etkilenir ve plaklar daha çok kordun posterior ve lateralinde görülür. Ayrıca transvers kesitlerde spinal kordun yarısından daha azını tutarlar ve genellikle uzun eksen boyutları iki vertebra boyunu geçmez. Servikal lezyonların, MS hastalarında %50-90 arasında görüldüğü bildirilmektedir (37).

MS plakları tipik olarak periventriküler beyaz cevherde bulunurlar. Plaklar ovoid şekilli olup ventriküle diktir. Başlangıçta lezyonlar incedir ve lineer olma eğilimindedir (Dawson parmakları). Lezyonların lineer olmasının nedeni muhtemelen meduller venin uzun eksenini boyunca oluşan inflamasyondur. Histopatolojik olarak perivasküler inflamasyonun KBB yıkımında ve myelin kaybında önemli bir aşama olduğu bilinmektedir (38).

Lezyonlar T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintensir ancak T2 hiperintensite; plağın yaşı, inflamasyonun derecesi, myelin ve aksonal hasarı göstermez. Yeni oluşan T2 hiperintens lezyon, yeni gelişen inflamasyonu gösterir ve akut dönemde 4 haftada lezyon en büyük boyutuna ulaşır. İnflamasyonun kendini sınırlamasıyla ve remyelinizasyonun oluşmasıyla sonraki 6-8 haftada lezyon boyutları küçülür. Sonuçta çoğu lezyon küçük de olsa T2 hiperintens odak şeklinde kalır. Periventriküler beyaz cevher haricinde korpus kallozum, subkortikal bölge, beyin sapı, subkortikal U lifleri, optik sinir ve vizüel yollar da lezyonların görüldüğü tipik lokalizasyonlardır (39).

Korpus kallozumdaki plakları en iyi FLAIR sekansı gösterir. MS gri cevheri de tutabilir ve bu tutulum FLAIR sekansında daha iyi görülür. Gri cevher lezyonları genellikle küçük boyutlu olup orta derecede sinyal artışı gösterir; ayrıca inflamasyon, beyaz cevher lezyonlarına oranla daha az olduğu için lezyonlar daha belirsizdir (39).

T1 ağırlıklı görüntülerde, T2 hiperintens olan akut MS plakları genelde izointensir, ancak ağır inflamatuvar ödem ve kronik doku hasarında plak hipointens (kara delik) görülür. T2 hiperintens lezyonların %5-20'si T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens olarak izlenir (40).

Hastalık progresyonu ve özürlülük T1 ağırlıklı görüntülerdeki hipointens plak yükü yakından ilişkili olmasına rağmen T2 ağırlıklı görüntülerdeki hiperintens plak yükü ilişkisi yoktur (41).

Akut dönemde KBB'nin yıkılması sonucu aktif plak lehine kontrastlanma görülür. Bu olayın aktif plaklarda konvansiyonel MRG'de saptanan ilk bulgulardan biri olduğu düşünülmektedir. Akut plağın kontrastlanması günlerden haftalara dek sürebilir ancak üç aydan daha uzun süren kontrastlanma akla MS harici diğer patolojileri getirmelidir (37).

Lezyonlar başlangıçta homojen kontrastlanırken daha sonra sıklıkla tamamlanmayan halka tarzı kontrastlanma görülür. Kontrastlı T1 ağırlıklı görüntüler, inflamatuvar aktiviteyi ölçmek amacıyla rutin kullanılır ve relapsın saptanmasında klinik değerlendirmeye göre üstündür. Dolayısıyla klinik olarak relaps düşünülmemeyen olgularda aktif plak kontrastlı MRG ile saptanabilir, bu durum kontrastlanan plakların çoğunun klinik bulgu vermediğini gösterir (37).

Kronik dönemde lezyonlar T1 ağırlıklı görüntülerde izo ya da hipointens izlenebilir ve T2 hiperintensite yıllarca devam edebilir. Akut ödeme bağlı T1 hipointensite ve kara delik (black hole) bulgusunun birbirinden ayrılması gerekir. Akut ödem geçici iken, kara delik (black hole) inflamasyonun ağır hasar bırakarak iyileştiğini gösterir. Ayrıca akut ödemde kontrast tutulumu mevcutken, kara deliklerde (black hole) kontrastlanma görülmez. Ayrıca black hole olarak tanımlanan lezyonların T1 intensitesi BOS'a çok daha yakındır (42).

## 2.2. Korpus Kallosum

Korpus kallosum serebral hemisferi birbirine bağlayan lif sisteminin en geniş yapısıdır. Anteriodan posteriora bölümleri sırasıyla rostrum, genu, korpus, isthmus ve spleniumdur. KK ve anterior komissür, memeli beyinde iki hemisferin neokorteksini bağlayarak, öğrenme, kognisyon ve istemli motor koordinasyon gibi fonksiyonların uyumunu sağlamaktadır (43).

MS hastalığında MRG ile belirlenen KK tutulumu, (fokal ya da difüz) atrofi veya T2/FLAIR ağırlıklı serilerde hiperintens görünen lezyonlardır (7). KK'nın sık tutulumunun nedeni endimal venler etrafındaki lezyonların ventriküler yüzeyden komşuluğundaki KK'ya ilermesi olduğu düşünülmektedir (44).

MS hastalarının %90'ında KK'da plaklar izlenmektedir. Bu lezyonlar sıklıkla derin kallosal-ventriküler hat boyunca yerleşir ve bu lezyonların varlığı yüksek olasılıkla MS'i düşündürür. KK plakları, aksiyel kesitlerde, karakteristik olarak lateral ventriküllerin üzerinde horizontal yerleşime sahip olup genelde 1-8 mm kalınlığındadırlar. Çoğunlukla genu ve spleniumda bulunurlar (44).

KK atrofisi, en iyi sagittal T1-ağırlıklı kesitlerde görülebilmektedir. KK atrofisi ile parasagittal kesitlerdeki perikallosal ak maddenin 'güve yeniği' görüntüsü sıklıkla beraber görülür. Bu görüntü, perikallosal beyaz maddedeki plaklardan kaynaklanır. Daha difüz kallosal hacim kaybının, lokal lezyonlara ve ventriküllerin köşesindeki birçok distal lezyonun Wallerian dejenerasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Vizüel inspeksiyonla ya da kantitatif ölçümlerle belirlenmiş KK atrofisinin, hastalığın uzun dönem, birikmiş etkilerine bir ölçüm

sağladığı, hastalığın süresi ve/veya şiddeti ile korelasyon gösterdiği ileri sürülmüştür (33).

KK'nın alan ölçümleriyle ilgili standart bir metod bulunmamaktadır. MRG kullanımının yaygınlaşmasıyla KK alanının morfometrik kantitatif ölçüm şekilleri gelişmiş ve midsagital KK alanının değişik programlar yoluyla direkt olarak hesaplanması mümkün olmuştur (6).



### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Çalışmanın Şekli**

Bu çalışma geriye dönük bir çalışma olup Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'ndan 26.05.2021 tarih ve 2021-05/06 sayılı kararı ile izin alındı (Ek 1).

#### **3.2. Hasta Seçimi**

Çalışmaya Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde MS tanısı alan ve Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda Temmuz 2020 ve Mayıs 2021 tarihleri arasında MS protokolünde kranial MRG çekimi yapılan 153 olgu dâhil edilmiştir. Hastanemiz Nöroloji Anabilim Dalı'nda görevli, MS konusunda konusunda deneyimli bir hekim tarafından hastaların MS alt tipleri ve genişletilmiş özürülük durum skalası (Expanded Disability Status Scale, EDSS) skalası ölçümler öncesinde bize iletilmiştir.

Kontrol grubu ise hastanemizde Temmuz 2020 ve Eylül 2021 tarihleri arasında kranial MRG'si çekilen, görüntülerinde üç boyutlu (3B) T1 MPRAGE (magnetization-prepared rapid gradient-echo) sekansı bulunan, hastane bilgi sisteminde (SİSOFT) yapılan inceleme sonucunda ek hastalığı bulunmayan 152 olgudan oluşmaktadır.

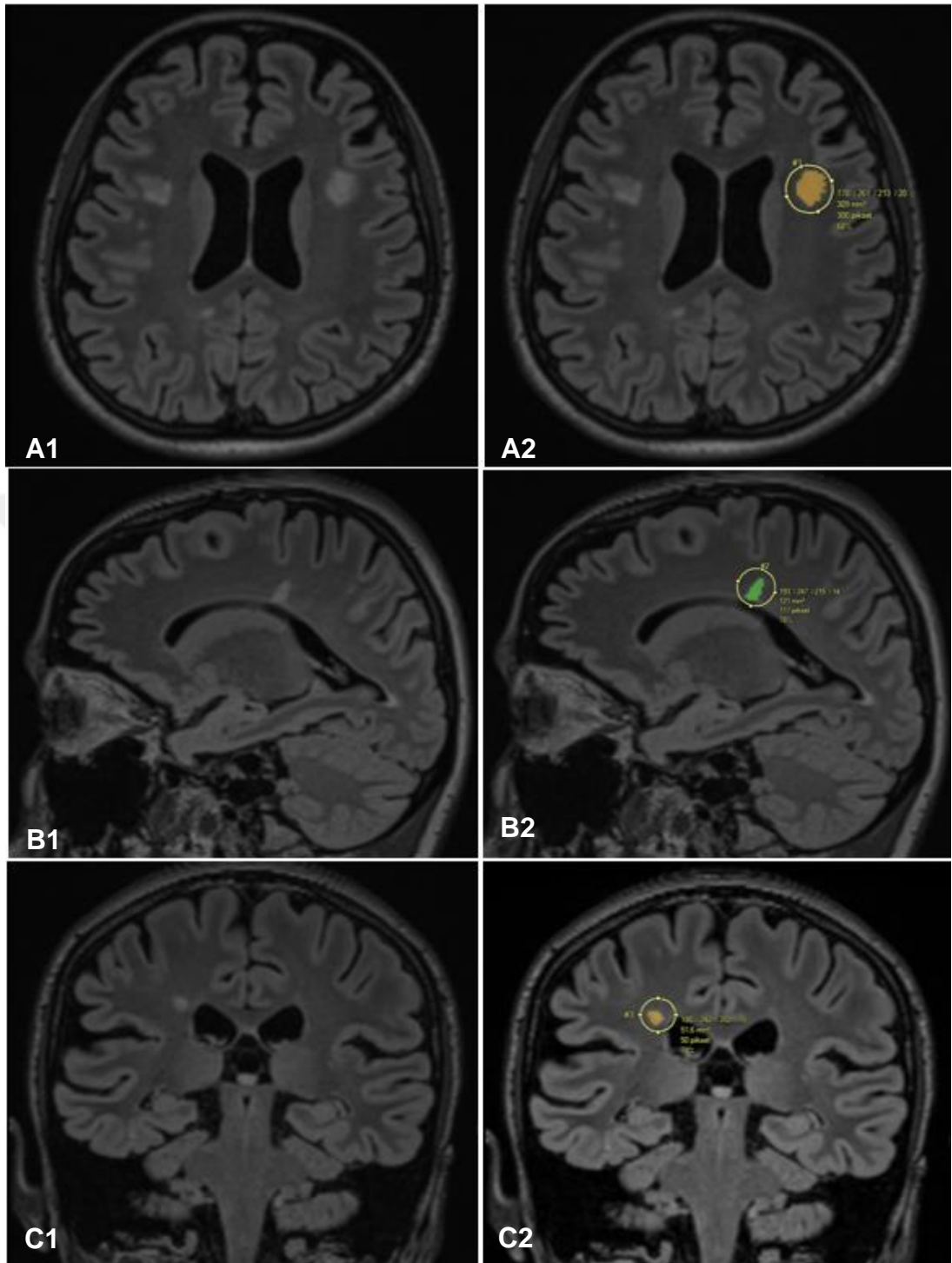
#### **3.3. Görüntüleme Parametreleri ve Tekniği**

Çalışmada kullanılan görüntüler MRG ünitemizde bulunan 20 kanallı faz dizilimli kafa koili kullanılarak 1,5 Tesla alan gücüne sahip MRG cihazı (Magnetom Aera, Siemens, Erlangen, Germany) ile elde edildi. Çalışma grubunda transvers T2 ağırlıklı (T2A) (Time to repetition (TR): 7240 msn, Time to echo (TE):102 msn, Field Of View (FOV): 240x75 mm, kesit kalınlığı 4 mm, Matrix: 320x90), yağ baskılı pre- ve post-kontrast transvers T1 ağırlıklı (T1A) (TR: 700 msn, TE: 7,5 msn, FOV: 250x78,1 mm, kesit kalınlığı 5 mm, Matrix: 259x96), sagittal 3B (Üç boyutlu) SPACE FLAIR (sampling perfection with application-optimized contrasts by using flip angle evolution) (TR: 5000 msn, TE:334 msn, FOV: 300x81,3 mm, kesit kalınlığı 1 mm, Matrix: 256x98), SWI (Susceptibility-weighted imaging; Duyarlılık ağırlıklı görüntüleme) (TR: 49 msn,

TE:40 msn, FOV: 265x62,5 mm, kesit kalınlığı 4 mm, Matrix: 256x80), pre- ve post-kontrast 3B T1 MPRAGE (TR: 1600 msn, TE: 2,45 msn, FOV: 340x68,8 mm, kesit kalınlığı 1 mm, Matrix: 192x100) sekanslar ve aksiyel difüzyon ağırlıklı görüntüler (DAG) (TR: 4800 msn, TE:98 msn, FOV: 250x93,8 mm, kesit kalınlığı 6 mm, Matrix: 192x100) alındı. Kontrol grubunda transvers T2A, transvers FLAIR (TR: 9000 msn, TE: 86 msn, FOV: 260x65,6 mm, kesit kalınlığı 4 mm, Matrix: 320x72), SWI, 3B T1 MPRAGE sekanslar ve DAG alındı.

### **3.4. Ölçümler**

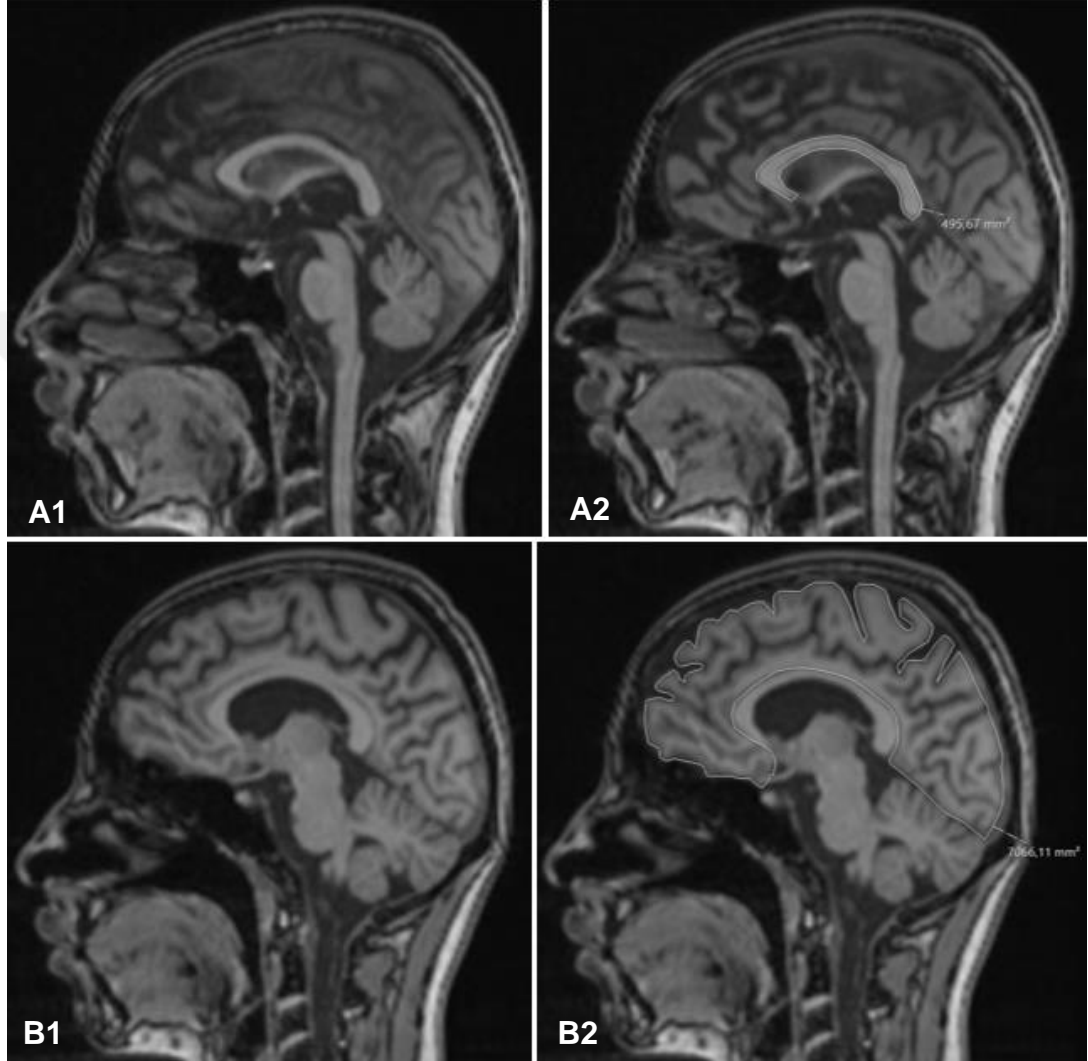
Çalışma grubu olgularının sagittal 3B SPACE FLAIR görüntüleri Myrian 2.9.3 (Myrian, Intrasense, Montpellier, France) programına aktarıldı. Görüntüler standart MRG protokolünde açıldıktan sonra multiplanar reformat (MPR) görüntüler oluşturuldu. Aksiyel, koronal ve sagittal kesitler değerlendirildi ve her bir MS plağı için en net olarak görüldüğü kesitlerde hacmi ölçülerek toplam MS plağı yükü mm<sup>3</sup> cinsinden hesaplandı.



**Şekil 3.1:** 3B SPACE FLAIR görüntüleri üzerinden aksiyel (A1, A2), sagittal (B1, B2) ve koronal (C1, C2) planda MS plak hacmi ölçümü.

Çalışma ve kontrol grubu olgularının sagittal 3B T1 MPRAGE görüntüleri Sectra (Sectra AB, Linköping, Sweden) PACS'da (Picture Archiving and Communication Systems-Görüntü Saklama ve İletişim Sistemleri) açılarak

mid-sagittal hatta manuel olarak korpus kallozum alanı (KKA) ve sol supratentorial beyin alanı (SBA) mm<sup>2</sup> cinsinden hesaplandı. Ayrıca çalışma ve kontrol grubunda supratentorial beyin alanı ve korpus kallozum arasındaki oran (SBA/KKA) da ölçüldü.



**Şekil 3.2:** 3B T1 MPRAGE görüntüleri üzerinden mid-sagittal planda korpus kallozum (A1, A2) ve supratentorial beyin alanı (B1, B2) ölçümü.

### 3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Packace for Social Science) Version 22,0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı ölçütlerden aritmetik ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, ortanca değerleri ve kategorik veriler için frekans

dağılımları verildi. Normallik dağılımına uygunluk için Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk ve Skewness-Kurtosis testi kullanıldı. Normallik dağılımına uyan değişkenler için Bağımsız Gruplar T-Testi, normallik dağılımına uymayan değişkenler için Bağımsız Gruplar Mann-Whitney U testi uygulandı. İki'den fazla grubun karşılaştırılmasında normallik dağılımına uyan değişkenler için Bağımsız Gruplar Tek Yönlü ANOVA testi ve Hochberg's GT2 post-hoc testi, normallik dağılımına uymayan değişkenler için Kruskal-Wallis H testi kullanıldı.

Ölçümler arası ilişkileri belirlemede normallik dağılımına uyan değişkenler için Pearson Korelasyon Analizi, normallik dağılımına uymayan değişkenler için Spearman's Rho testi uygulandı.

KKA ölçümünün, çalışma ve kontrol gruplarını, RRMS ve progresif MS tiplerini öngörmesi kapsamında; eğri altında kalan alan (AUC), Sensitivite-Spesifite değerleri ve Kesim (cut-off) değerleri ROC analizi ile belirlendi. ( $p < 0,05$ ) anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde MS tanısı alan ve Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda Temmuz 2020 ve Mayıs 2021 tarihleri arasında MS protokolünde kranial MRG çekimi yapılan 96 kadın, 57 erkek, toplam 153 olgu dahil edildi. Kontrol grubunda hastanemizde Temmuz 2020 ve Eylül 2021 tarihleri arasında kranial MRG çekimi yapılan, görüntülerinde 3B T1 MPRAGE sekansı bulunan, hastane bilgi sisteminde yapılan inceleme sonucunda ek hastalığı bulunmayan 92 kadın, 60 erkek, toplam 152 olgu yer aldı.

Tablo 4.1: Çalışma ve kontrol gruplarının demografik özellikleri					
Grup	Cinsiyet	Sayı (n) Yüzde (%)	Cinsiyete Göre Yaş Ortalaması	Cinsiyete göre yaş için p	Grup Yaş Ortalaması
Çalışma	Kadın	96 (%62,7)	35,96±9,31	0,048*	37,40±10,77
	Erkek	57 (%37,3)	39,82±12,59		
	Toplam	153 (%100)			
Kontrol	Kadın	92 (%60,5)	36,08±10,19	0,335	36,75±10,36
	Erkek	60 (%39,5)	37,76±10,63		
	Toplam	152 (%100)			

\*  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

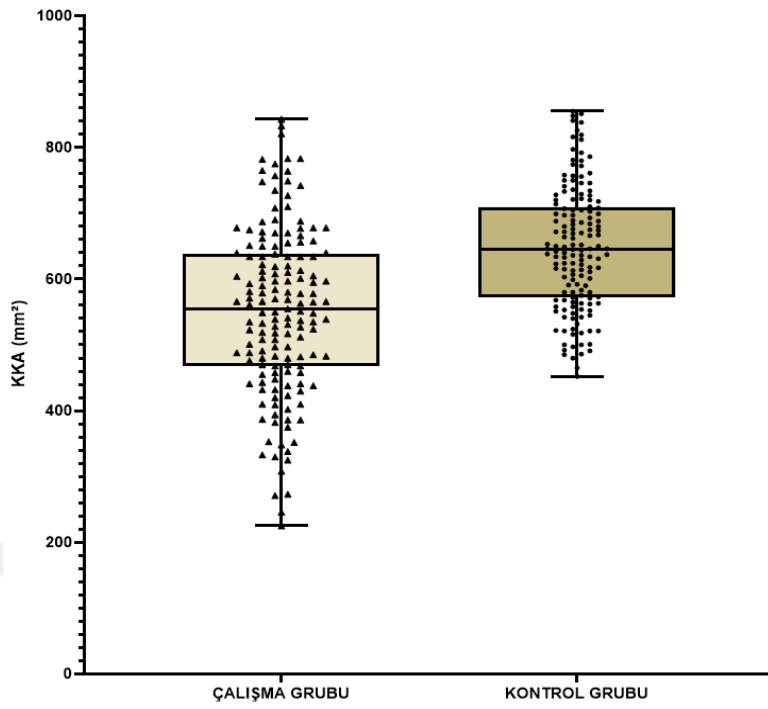
Çalışma grubunun yaş ortalaması  $37,4 \pm 10,7$ ; kontrol grubunun yaş ortalaması  $36,7 \pm 10,3$  idi. Gruplar arasında yaş yönünden istatistiki olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p > 0,05$ ). Her grubu kendi içinde değerlendirdiğimizde çalışma grubundaki kadınların yaş ortalaması  $35,9 \pm 9,3$ ; erkeklerin yaş ortalaması  $39,8 \pm 12,5$  idi. Çalışma grubundaki kadın ve erkekler arasında yaş yönünden anlamlı farklılık bulunmaktaydı ( $p < 0,05$ ). Kontrol grubundaki kadınların yaş ortalaması  $36 \pm 10,1$ ; erkeklerin yaş ortalaması  $37,7 \pm 10,6$  idi. Kontrol grubundaki kadın ve erkekler arasında yaş yönünden anlamlı farklılık yoktu ( $p > 0,05$ ).

Çalışma ve kontrol grubunda korpus kallozum alanı (KKA) ve supratentorial beyin alanının (SBA) Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testlerine göre ve Skewness-Kurtosis değerlerine ( $\pm 1,5$  aralığı) göre normal dağılım gösterdiği görüldü. Kontrol grubunda yaş Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testlerine göre normal dağılmadığı ancak Skewness-Kurtosis değerlerine ( $\pm 1,5$  aralığı) göre normal dağılım gösterdiği bulundu. Çalışma grubunda SBA/KKA Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testlerine göre ve Skewness, Kurtosis değerlerine ( $\pm 1,5$  aralığı) göre normal dağılım göstermemektedir.

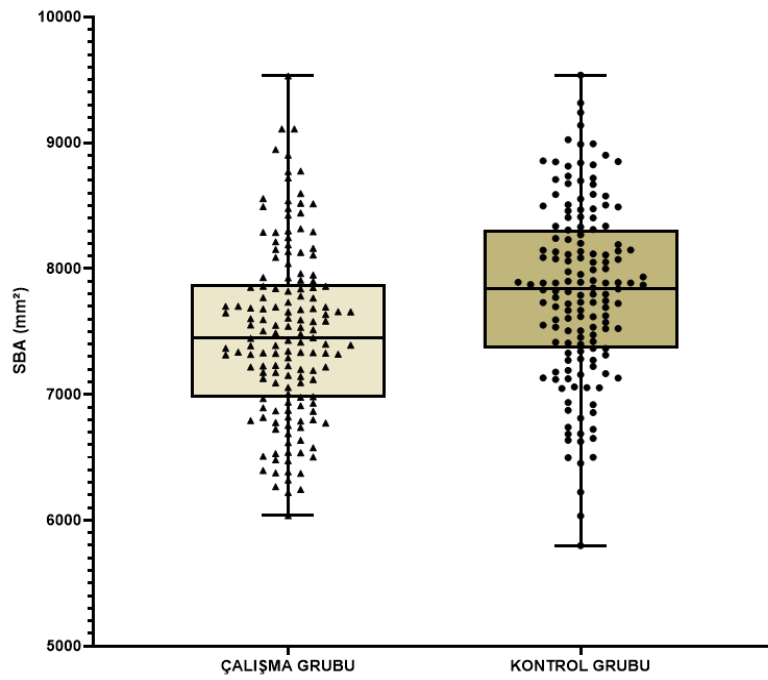
Tablo 4.2: Çalışma ve kontrol gruplarında KKA ve SBA'nın karşılaştırılması						
Grup		Sayı (n)	Median (Min-Maks)	Ortalama	t değeri	p değeri
KK alanı (mm <sup>2</sup> )	Çalışma	153	555 (225-843)	551,20±127,09	-7,500	<0,001*
	Kontrol	152	645,5 (452-855)	646,71±92,74		
Supratentorial beyin alanı (mm <sup>2</sup> )	Çalışma	153	7450 (6037-9530)	7483,90±685,81	-4,205	<0,001*
	Kontrol	152	7843 (5800-9537)	7817,66±700,24		

\*  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Yukarıda tablo incelendiğinde çalışma grubunda ortalama KKA  $551,20 \pm 127,09$  mm<sup>2</sup>, SBA  $7483,90 \pm 685,81$  mm<sup>2</sup> idi. Kontrol grubunun ortalama KKA  $646,71 \pm 92,74$  mm<sup>2</sup>, SBA  $7817,66 \pm 700,24$  mm<sup>2</sup> olup çalışma grubuna göre iki değer de daha yüksekti. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,05$ ).



**Şekil 4.1:** Çalışma ve kontrol grupları arasında KKA'nın karşılaştırılmasını gösteren kutu ve çizgi grafiği

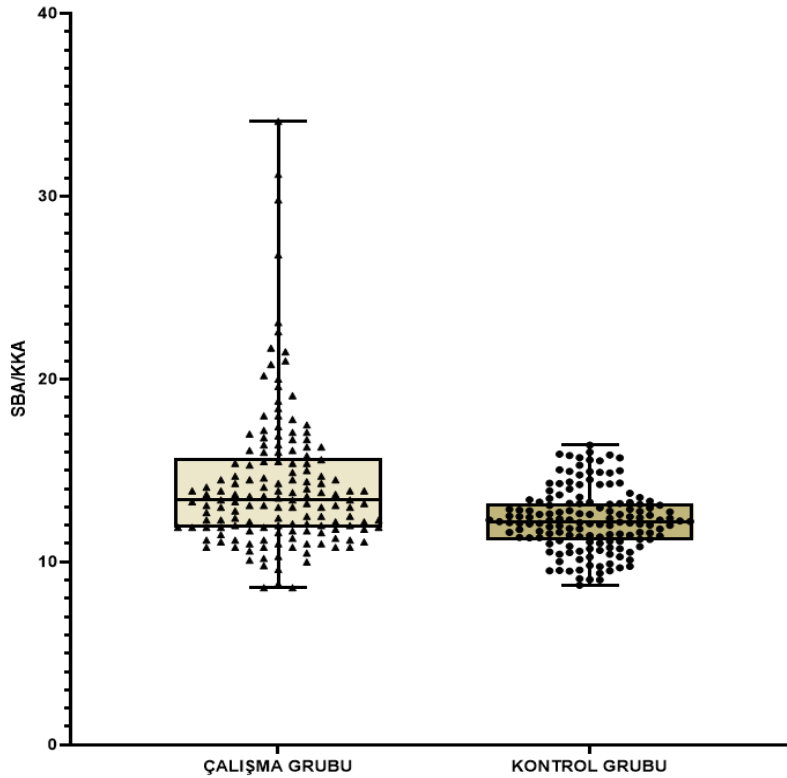


**Şekil 4.2:** Çalışma ve kontrol grupları arasında SBA'nın karşılaştırılmasını gösteren kutu ve çizgi grafiği

Tablo 4.3: Çalışma ve kontrol grupları arasında SBA/KKA oranının karşılaştırılması					
Grup		Sayı (n)	Median (Min-Maks)	Ortalama	p değeri
SBA/KKA	Çalışma	153	13,40(8,60-34,10)	14,28±3,92	<0,001*
	Kontrol	152	12,19(8,73-16,38)	12,27±1,69	

\*  $p < 0,05$  istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Yukarıdaki tablo incelendiğinde gruplar arasında SBA/KKA oranının çalışma grubunda daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiki olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p < 0,05$ ).



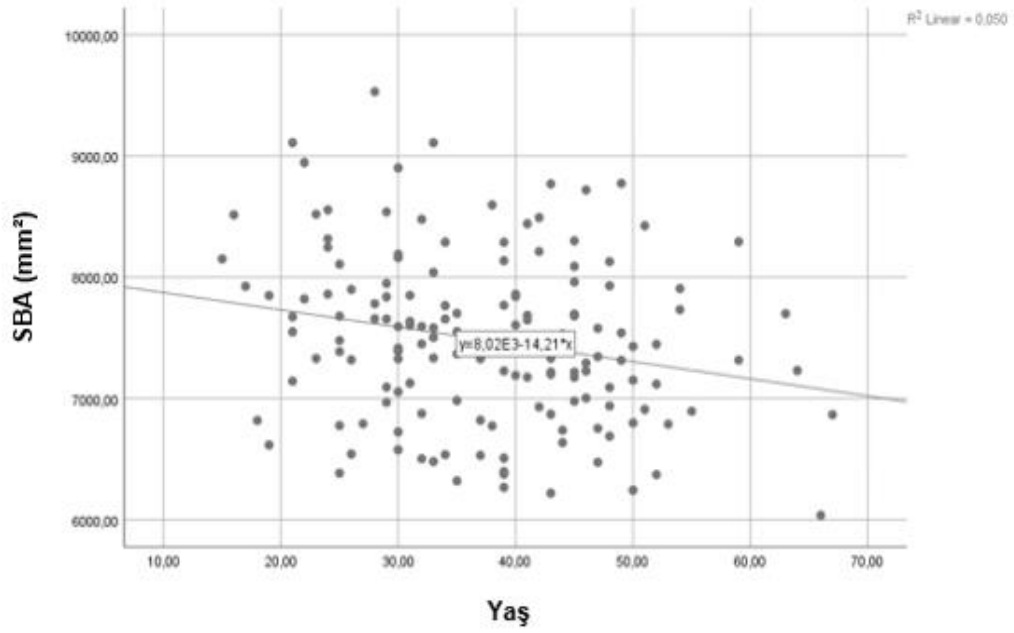
**Şekil 4.3:** Çalışma ve kontrol grubu arasında SBA/KKA oranının karşılaştırılmasını gösteren kutu ve çizgi grafiği

Çalışma grubunda yaş, KKA ve SBA'nın Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testlerine göre ve Skewness, Kurtosis değerlerine ( $\pm 1,5$  aralığı) göre normal dağılım gösterdiği, plak yükü, SBA/KKA, EDSS skoru ve tanı süresinin ise normal dağılmadığı görüldü.

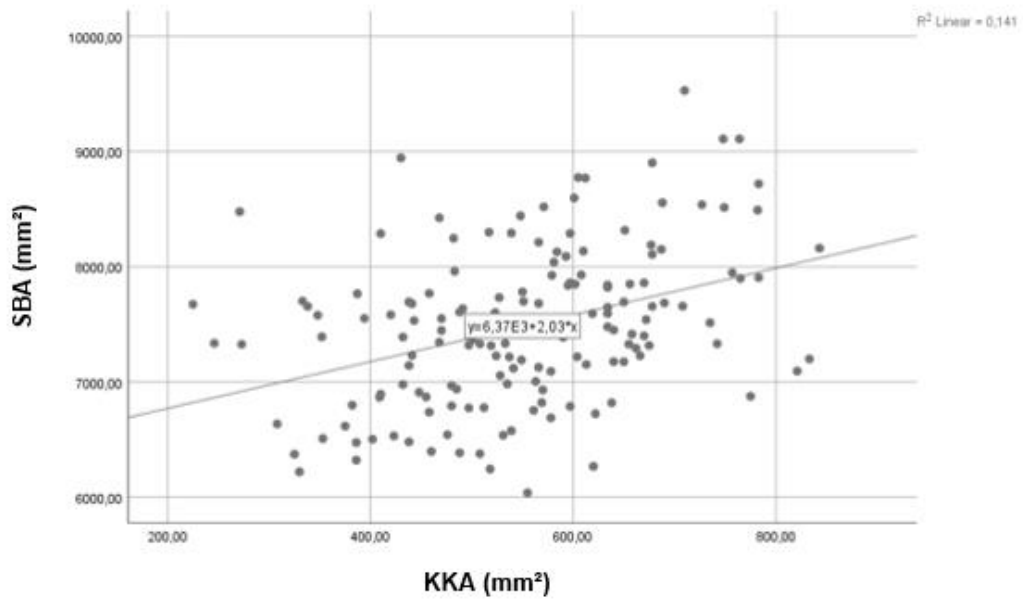
<b>Tablo 4.4:</b> Çalışma grubunda yaş, KK alanı ve supratentorial beyin alanı arasında korelasyon analizi			
<b>Çalışma grubu</b>		<b>KK alanı (mm<sup>2</sup>)</b>	<b>Supratentorial beyin alanı (mm<sup>2</sup>)</b>
<b>Yaş</b>	Pearson r	-0,115	-0,223
	p değeri	0,156	<b>0,006*</b>
<b>KK alanı (mm<sup>2</sup>)</b>	Pearson r	1	0,376
	p değeri		<b>&lt;0,001*</b>

\*  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışma grubunda yaş, KK alanı ve supratentorial beyin alanı arasındaki ilişkiyi tespit etmek için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Elde edilen bilgiler yukarıdaki tabloda gösterildi. Tablo incelendiğinde yaş ve KK alanı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ). Yaş ve supratentorial beyin alanı arasında ters orantılı zayıf düzeyde ( $r = -0,223$ ) bir ilişki bulunmakta olup bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi. KK alanı ve supratentorial beyin alanı arasında doğru orantılı zayıf düzeyde ( $r = 0,376$ ) bir ilişki bulunmakta olup bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,05$ ).



**Şekil 4.4:** Çalışma grubunda yaş ve SBA arasındaki korelasyonu gösteren dağılım grafisi



**Şekil 4.5:** Çalışma grubunda KKA ve SBA arasındaki korelasyonu gösteren dağılım grafisi

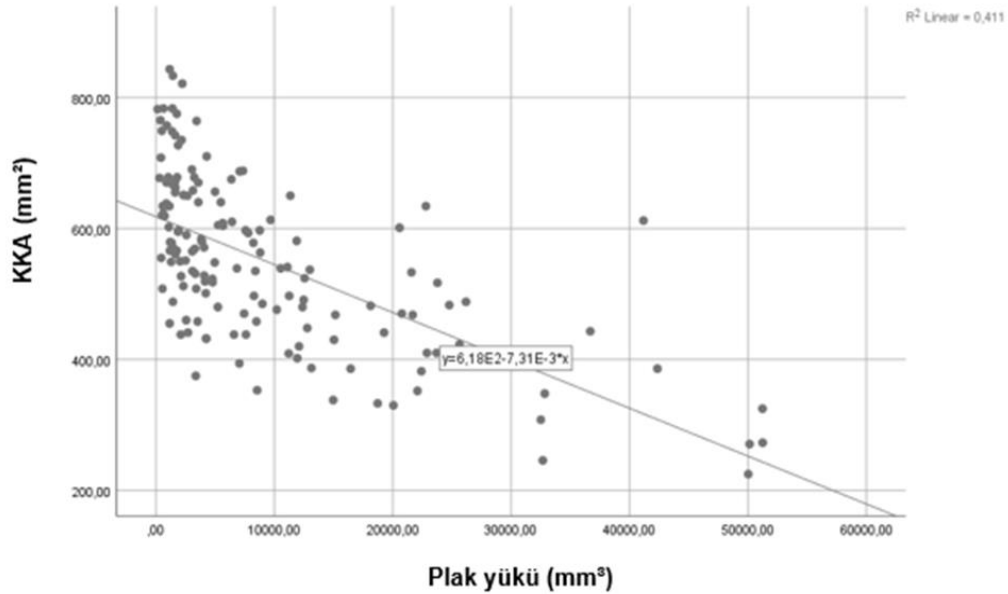
**Tablo 4.5:** Çalışma grubunda yaş, plak yükü, KK alanı, supratentorial beyin alanı, SBA/KKA, EDSS skoru ve tanı süresi arasında korelasyon analizi

Çalışma grubu			Yaş	Plak yükü (mm <sup>3</sup> )	KK alanı (mm <sup>2</sup> )	Supratentorial beyin alanı (mm <sup>2</sup> )	SBA/KKA	EDSS skoru
Spearman's rho	Yaş	Korelasyon r	1,000	0,246	-0,135	-0,214	0,066	0,261
		p değeri		<b>0,002*</b>	0,096	<b>0,008*</b>	0,417	<b>0,001*</b>
	Plak yükü (mm <sup>3</sup> )	Korelasyon r	0,246	1,000	-0,655	-0,050	0,714	0,477
		p değeri	<b>0,002*</b>		<b>&lt;0,001*</b>	0,542	<b>&lt;0,001*</b>	<b>&lt;0,001*</b>
	KK alanı (mm <sup>2</sup> )	Korelasyon r	-0,135	-0,655	1,000	0,389	-0,898	-0,431
		p değeri	0,096	<b>&lt;0,001*</b>		<b>&lt;0,001*</b>	<b>&lt;0,001*</b>	<b>&lt;0,001*</b>
	Supratentorial beyin alanı (mm <sup>2</sup> )	Korelasyon r	-0,214	-0,050	0,389	1,000	0,006	-0,071
		p değeri	<b>0,008*</b>	0,542	<b>&lt;0,001*</b>		0,945	0,386
	SBA/KKA	Korelasyon r	0,066	0,714	-0,898	0,006	1,000	0,430
		p değeri	0,417	<b>&lt;0,001*</b>	<b>&lt;0,001*</b>	0,945		<b>&lt;0,001*</b>
	EDSS skoru	Korelasyon r	0,261	0,477	-0,431	-0,071	0,430	1,000
		p	<b>0,001*</b>	<b>&lt;0,001*</b>	<b>&lt;0,001*</b>	0,386	<b>&lt;0,001*</b>	
	Tanı süresi (yıl)	Korelasyon r	0,257	0,446	-0,450	-0,124	0,426	0,482
		p değeri	<b>0,001*</b>	<b>&lt;0,001*</b>	<b>&lt;0,001*</b>	0,127	<b>&lt;0,001*</b>	<b>&lt;0,001*</b>

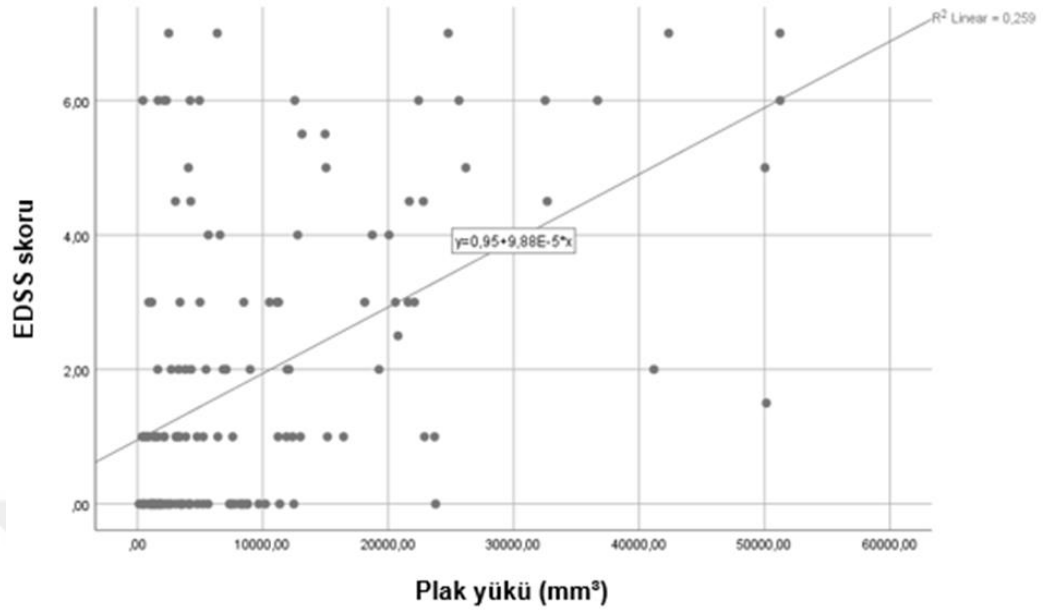
\* p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışma grubunda yaş, plak yükü, KK alanı ve supratentorial beyin alanı, SBA/KKA, EDSS skoru ve tanı süresi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek

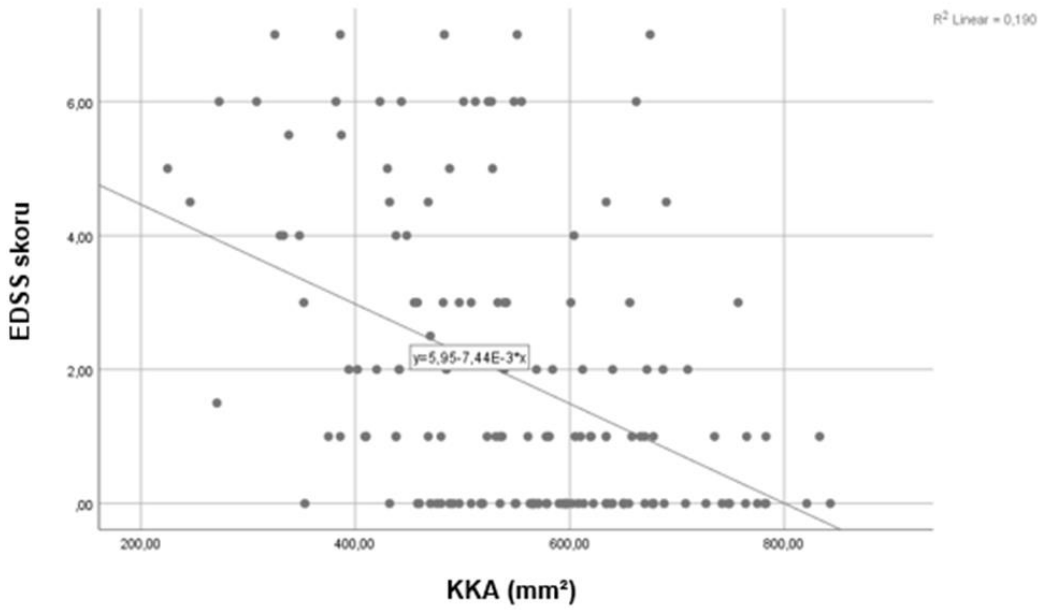
için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Elde edilen bilgiler yukarıdaki tabloda görülmektedir. Tablo incelendiğinde yaş ve plak yükü arasında zayıf düzeyde ( $r=0,246$ ) doğru orantılı, plak yükü ve KK alanı arasında ters orantılı orta düzeyde ( $r=-0,655$ ), plak yükü ve EDSS skoru arasında doğru orantılı orta düzeyde ( $r=0,477$ ), plak yükü ve SBA/KKA oranı arasında doğru orantılı güçlü düzeyde ( $r=0,714$ ), plak yükü ve tanı süresi arasında doğru orantılı orta düzeyde ( $r=0,446$ ) ilişki bulunmakta olup bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). KK alanı ve EDSS skoru arasında ters orantılı orta düzeyde ( $r=-0,431$ ), KK alanı ve tanı süresi arasında ters orantılı orta düzeyde ( $r=-0,450$ ) ilişki bulunmakta olup bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). SBA/KKA oranı ve EDSS skoru arasında doğru orantılı orta düzeyde ( $r=0,430$ ), SBA/KKA oranı ve tanı süresi arasında doğru orantılı orta düzeyde ( $r=0,426$ ) ilişki bulunmakta olup bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,05$ ). Tanı süresi ile EDSS skoru arasında orta düzeyde ( $r=0,482$ ) doğru orantılı, yaş ve EDSS skoru arasında zayıf düzeyde ( $r=0,261$ ) doğru orantılı bir ilişki vardı ve bu ilişkiler istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). Plak yükü ve supratentorial beyin alanı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).



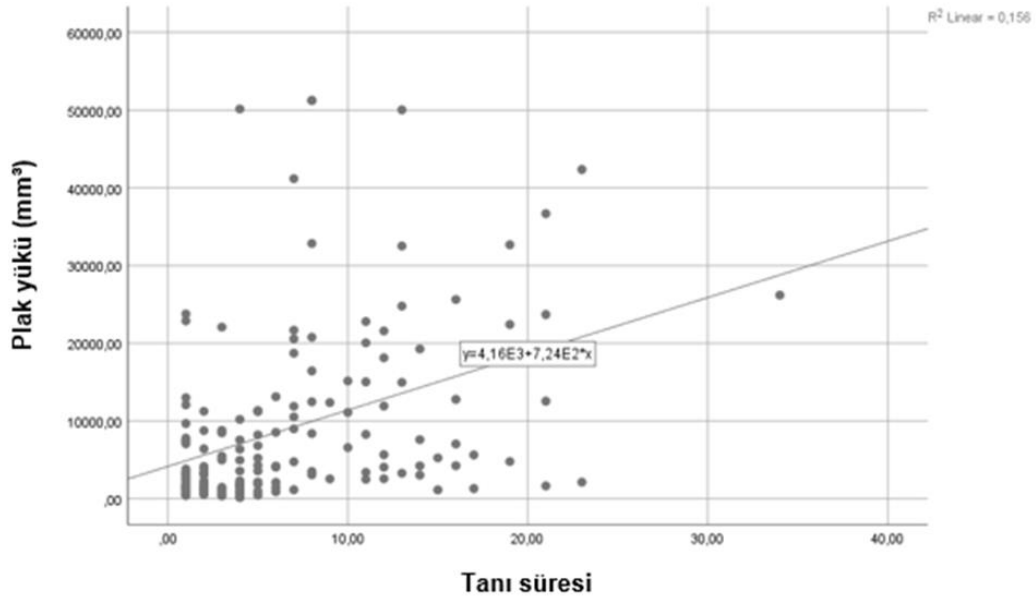
**Şekil 4.6:** Çalışma grubunda plak yükü ve KKA arasındaki korelasyonu gösteren dağılım grafisi



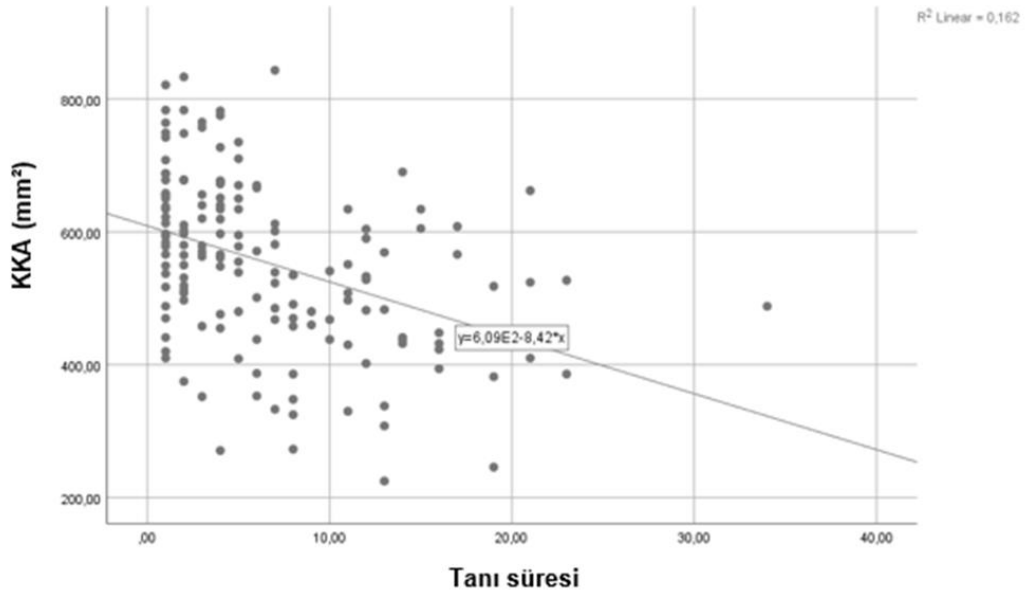
**Şekil 4.7:** Çalışma grubunda plak yükü ve EDSS skoru arasındaki korelasyonu gösteren dağılım grafisi



**Şekil 4.8:** Çalışma grubunda KKA ile EDSS skoru arasındaki korelasyonu gösteren dağılım grafisi



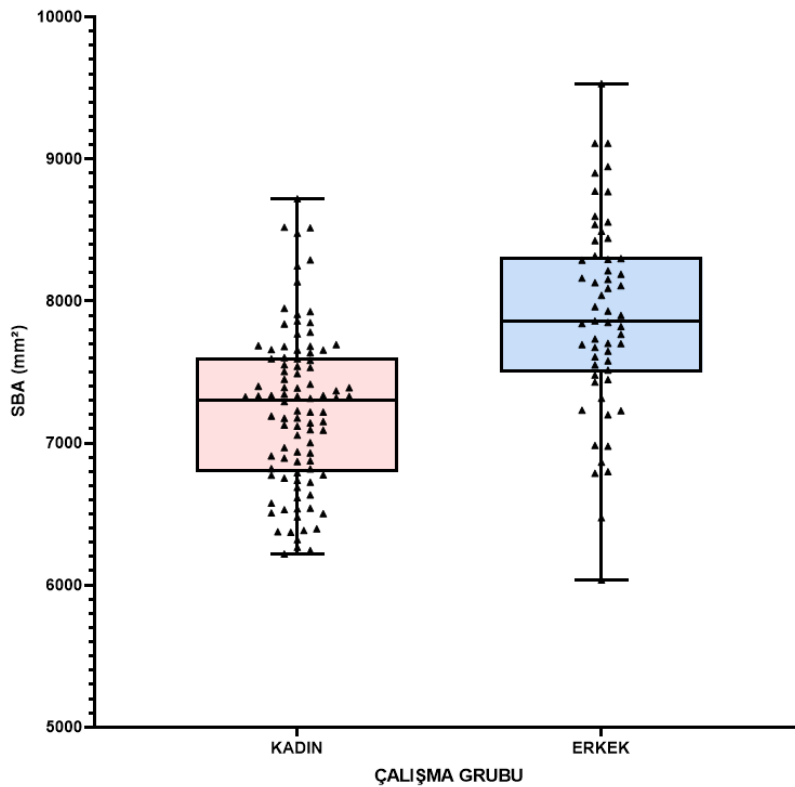
**Şekil 4.9:** Çalışma grubunda tanı süresi ile plak yükü arasındaki korelasyonu gösteren dağılım grafisi



**Şekil 4.10:** Çalışma grubunda tanı süresi ve KKA arasındaki korelasyonu gösteren dağılım grafisi

Çalışma grubundaki kadın ve erkeklerde yaş, KKA ve SBA'nın Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testlerine göre ve Skewness, Kurtosis değerlerine ( $\pm 1,5$  aralığı) göre normal dağılım gösterdiği görüldü. Plak yükü, SBA/KKA oranı, EDSS skoru ve tanı süresi Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testlerine göre ve Skewness, Kurtosis değerlerine ( $\pm 1,5$  aralığı) göre normal dağılım göstermiyordu.

Çalışma grubundaki kadınlarda ortalama SBA  $7239,35 \pm 559,37$  mm<sup>2</sup>, erkeklerde ortalama SBA  $7895,77 \pm 686,01$  mm<sup>2</sup> idi. SBA erkeklerde daha yüksek olup bu fark istatistiki olarak anlamlıydı ( $p < 0,05$ ). Çalışma grubundaki kadınlarda ortalama KKA  $536,11 \pm 121,29$  mm<sup>2</sup>, erkeklerde ortalama KKA  $576,63 \pm 133,56$  mm<sup>2</sup> olup kıyaslandığında ise istatistiki olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p > 0,05$ ).



**Şekil 4.11:** Çalışma grubunda kadın ve erkekler arasında SBA'nın karşılaştırılmasını gösteren kutu ve çizgi grafiği

<b>Tablo 4.6:</b> Çalışma grubundaki kadın ve erkekler arasında plak yükü, SBA/KKA oranı, EDSS skoru ve tanı süresinin karşılaştırılması					
<b>Çalışma grubu</b>		<b>Sayı (n)</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Median (Min-Max)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Plak yükü</b>	Kadın	96	8419,51±10733,40	4108 (415-51243)	0,536
	Erkek	57	10315,26±11824,93	4992 (136-50033)	
<b>SBA/KKA</b>	Kadın	96	14,17±3,85	13,35 (8,60-31,20)	0,614
	Erkek	57	14,47±4,06	13,60 (8,60-34,10)	
<b>EDSS skoru</b>	Kadın	96	1,61±2,01	1 (0-7)	0,97
	Erkek	57	2,24±2,36	1 (0-7)	
<b>Tanı süresi (yıl)</b>	Kadın	96	6,26±5,50	4 (1-21)	0,129
	Erkek	57	7,85±6,86	6 (1-34)	

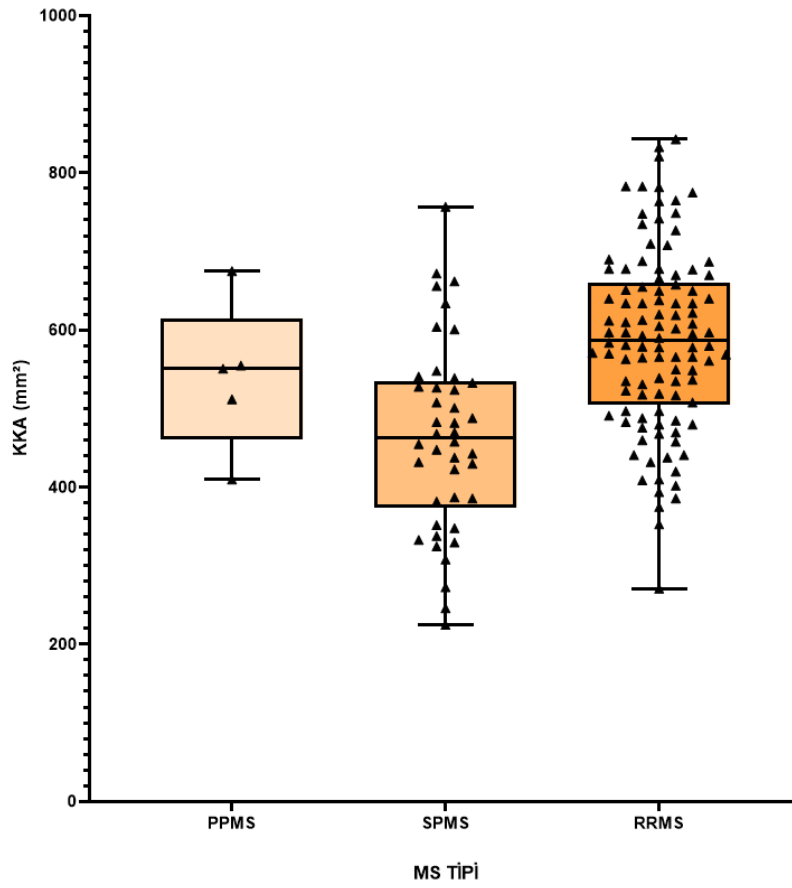
Yukarıdaki tablo incelendiğinde çalışma grubundaki kadın ve erkekler arasında plak yükü, SBA/KKA oranı, EDSS skoru ve tanı süresi kıyaslandığında istatistiki olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ).

Çalışma grubunda MS tiplerine göre yaş, KKA ve SBA'nın Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testlerine göre ve Skewness, Kurtosis değerlerine ( $\pm 1,5$  aralığı) göre normal dağılım gösterdiği görüldü. Plak yükü, SBA/KKA oranı, EDSS skoru ve tanı süresi Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testlerine göre ve Skewness, Kurtosis değerlerine ( $\pm 1,5$  aralığı) göre normal dağılım göstermiyordu.

<b>Tablo 4.7: Çalışma grubunda MS tipleri arasında yaş, KKA ve SBA'nın karşılaştırılması</b>					
<b>Çalışma Grubu</b>		<b>Sayı (n) Yüzde (%)</b>	<b>Median (Min-Max)</b>	<b>Ortalama</b>	<b>p değeri</b>
<b>Yaş</b>	PPMS	5 (%3)	59 (25-66)	53,6±16,51	<b>&lt;0,001*</b>
	SPMS	42 (%28)	40 (21-59)	40,42±9,02	
	RRMS	106 (%69)	34 (15-67)	35,44±10,29	
<b>KK alanı (mm<sup>2</sup>)</b>	PPMS	5 (%3)	551 (410-675)	540,6±95,20	<b>&lt;0,001*</b>
	SPMS	42 (%28)	463 (225-757)	463,95±120,76	
	RRMS	106 (%69)	587 (271-843)	586,28±114,24	
<b>Supratentorial beyin alanı (mm<sup>2</sup>)</b>	PPMS	5 (%3)	6895 (6037-7700)	6945,2±625,21	0,186
	SPMS	42 (%28)	7490 (6220-8946)	7464,35±624,42	
	RRMS	106 (%69)	7484 (6244-9530)	7517,05±706,14	

\* p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışma grubunda yaş ve KK alanı MS tipleri arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık göstermekteydi. MS tipleri kendi aralarında "Hochberg's GT2 post-hoc testi" ile değerlendirildiğinde PPMS ile SPMS, PPMS ile RRMS ve SPMS ile RRMS arasında yaş bakımından fark vardı. SPMS ile RRMS arasında KK alanı bakımından fark vardı (p<0,05). SPMS'de KK alanı daha düşüktü. PPMS ile SPMS ve PPMS ile RRMS arasında KK alanı bakımından anlamlı farklılık yoktu (p>0,05). Supratentorial beyin alanı açısından ise MS tipleri arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0,05)

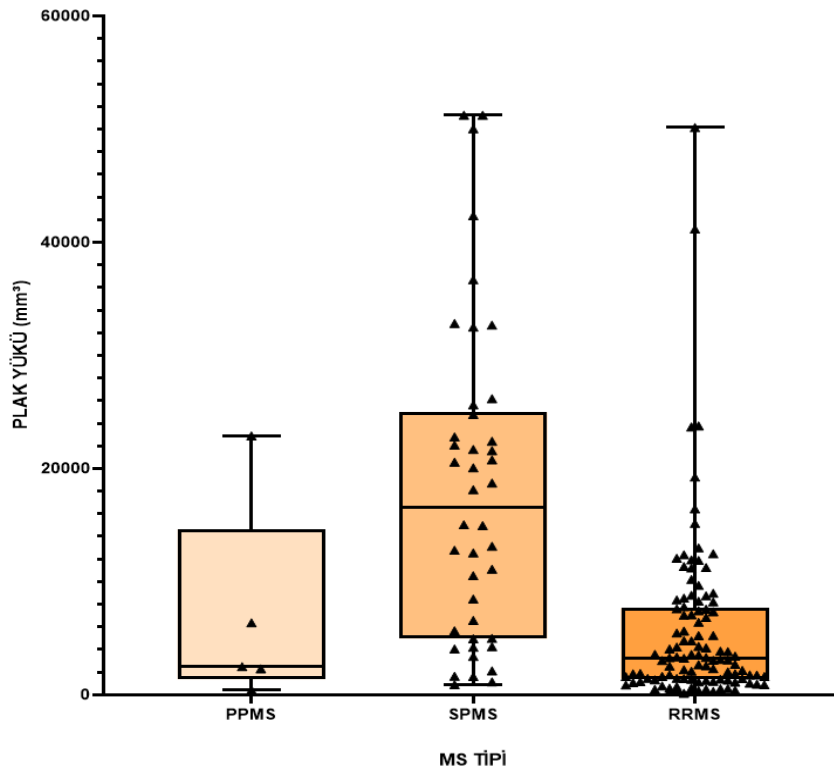


**Şekil 4.12:** Çalışma grubunda MS tipleri arasında KKA'nın karşılaştırılmasını gösteren kutu ve çizgi grafiği

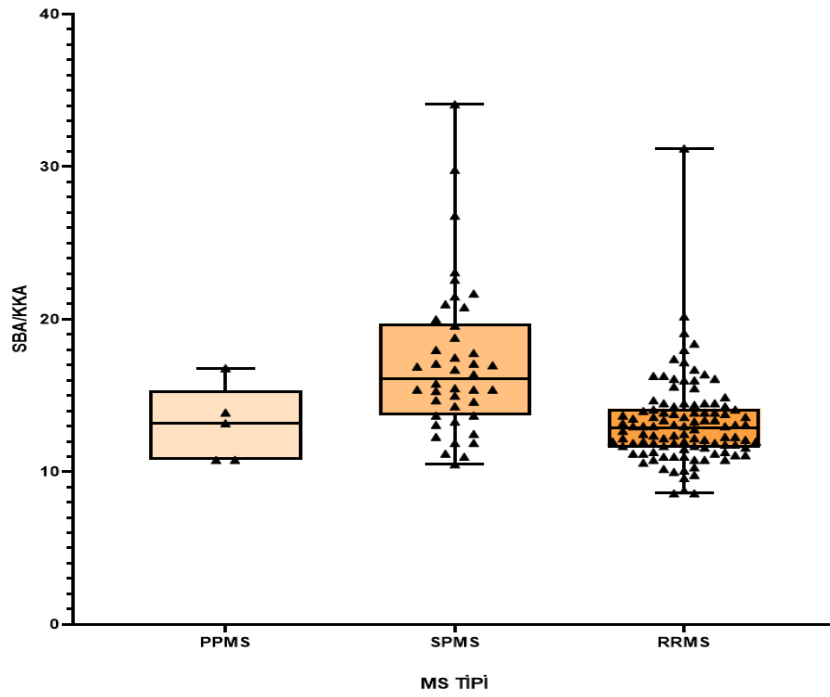
<b>Tablo 4.8:</b> Çalışma grubunda MS tipleri arasında plak yükü, SBA/KKA oranı, EDSS skoru ve tanı süresinin karşılaştırılması					
Çalışma grubu		Sayı (n) Yüzde (%)	Ortalama	Median (Min-Max)	p değeri
Plak yükü (mm <sup>3</sup> )	PPMS	5 (%3)	6903,40±9193,40	2500 (446-22891)	<0,001*
	SPMS	42 (%28)	18074,92±14110,7	16582 (912-51243)	
	RRMS	106 (%69)	5684,70±7405,44	3262 (136-50138)	
SBA/KKA	PPMS	5 (%3)	13,10±2,49	13,20 (10,80-16,80)	<0,001*
	SPMS	42 (%28)	17,16±4,95	16,10 (10,50-34,10)	
	RRMS	106 (%69)	13,19±2,81	12,90 (8,60-31,20)	
EDSS skoru	PPMS	5 (%3)	5,40±2,50	6 (1-7)	<0,001*
	SPMS	42 (%28)	4,55±1,40	4,5 (2-7)	
	RRMS	106 (%69)	0,61±0,83	0 (0-4,5)	
Tanı süresi (yıl)	PPMS	5 (%3)	4,60±3,91	4 (1-11)	<0,001*
	SPMS	42 (%28)	11,64±6,76	11 (3-34)	
	RRMS	106 (%69)	5,06±4,71	4 (1-21)	

\* p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

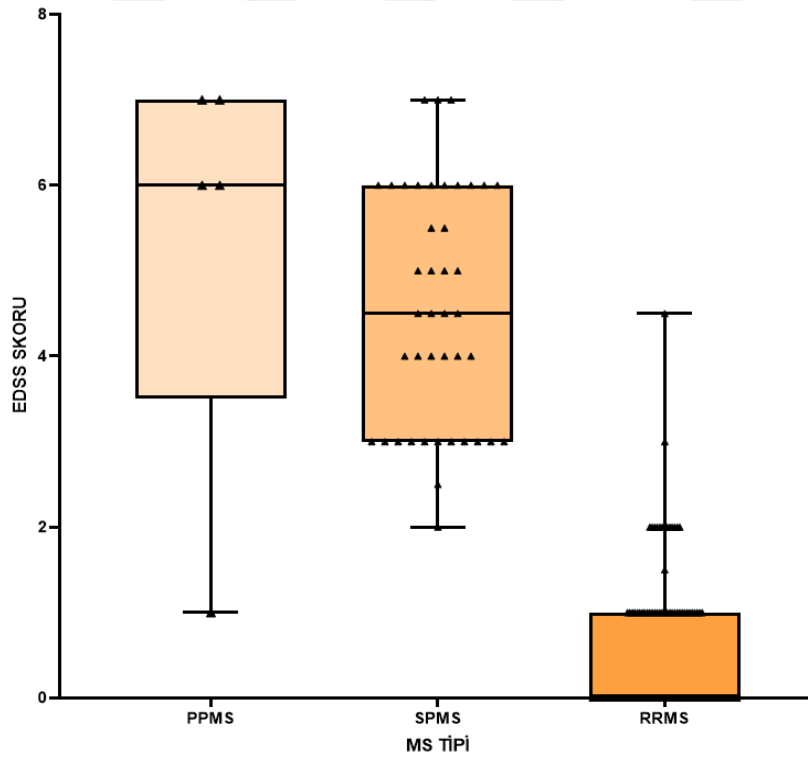
Yukarıdaki tablo değerlendirildiğinde MS tipleri arasında plak yükü, SBA/KKA oranı, EDSS skoru ve tanı süresi arasında anlamlı farklılık görüldü (p<0,05). MS tipleri kendi aralarında 'Bağımsız gruplar Mann-Whitney U testi' ile değerlendirildiğinde; SPMS ile RRMS arasında plak yükü açısından istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunmakta olup SPMS'de plak yükü daha fazlaydı (p<0,05). SPMS ile RRMS arasında SBA/KKA oranı açısından istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunmakta olup SPMS'de SBA/KKA oranı daha fazlaydı (p<0,05). SPMS ile RRMS ve PPMS ile RRMS arasında EDSS skoru açısından istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunmakta olup RRMS'de EDSS skoru daha düşüktü (p<0,05). SPMS ile RRMS arasında tanı süresi açısından istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunmakta olup SPMS'de tanı süresi daha yüksekti (p<0,05).



**Şekil 4.13:** Çalışma grubunda MS tipleri arasında plak yükünün karşılaştırılmasını gösteren kutu ve çizgi grafiği



**Şekil 4.14:** Çalışma grubunda MS tipleri arasında SBA/KKA'nın karşılaştırılmasını gösteren kutu ve çizgi grafiği



**Şekil 4.15:** Çalışma grubunda MS tipleri arasında EDSS skorunun karşılaştırılmasını gösteren kutu ve çizgi grafiği

Kontrol grubundaki kadın ve erkeklerde yaş, KKA ve SBA ve SBA/KKA oranının Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testlerine göre ve Skewness, Kurtosis değerlerine ( $\pm 1,5$  aralığı) göre normal dağılım gösterdiği görüldü

<b>Tablo 4.9:</b> Kontrol grubundaki kadın ve erkekler arasında KKA, SBA ve SBA/KKA oranının karşılaştırılması						
Kontrol Grubu		Sayı (n)	Median (Min-Max)	Ortalama	t değeri	p değeri
KK alanı (mm <sup>2</sup> )	Kadın	92	634 (452-851)	637,06±91,62	-1,597	0,112
	Erkek	60	669,5 (465-855)	661,51±93,25		
Supratentorial beyin alanı (mm <sup>2</sup> )	Kadın	92	7726,5 (5800-9138)	7659,30±621,78	-3,585	<0,001*
	Erkek	60	8140 (6036-9537)	8060,48±748,05		
SBA/KKA	Kadın	92	12,12 (8,73-16,38)	12,23±1,81	-0,360	0,719
	Erkek	60	12,23 (9,52-15,89)	12,33±1,50		

\*  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

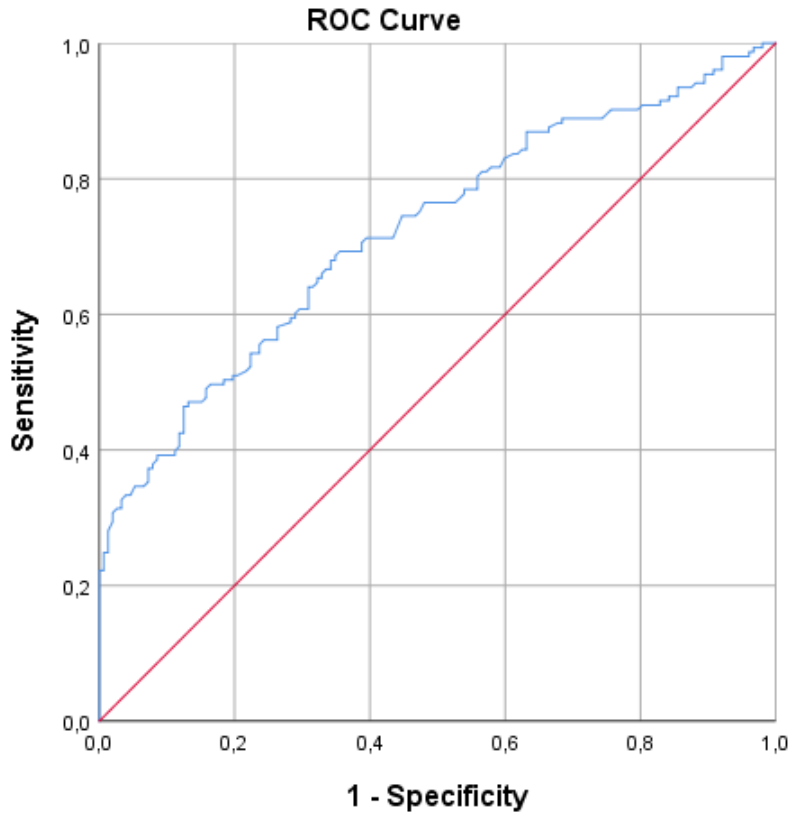
Yukarıdaki tablo incelendiğinde kontrol grubundaki kadın ve erkekler arasında SBA açısından istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunmakta olup SBA erkeklerde daha yüksekti ( $p < 0,05$ ). Kontrol grubundaki kadın ve erkekler arasında SBA/KKA oranı kıyaslandığında ise istatistiki olarak anlamlı farklılık yoktu. Erkeklerde KKA alanı kadınlara göre daha yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiki olarak anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 4.10:** Kontrol grubunda yaş, KK alanı, SBA ve SBA/KKA arasında korelasyon analizi

Kontrol grubu		Yaş	KK alanı (mm <sup>2</sup> )	Supratentorial beyin alanı (mm <sup>2</sup> )
Yaş	Pearson r	1	0,013	-0,122
	p değeri		0,873	0,136
KK alanı (mm <sup>2</sup> )	Pearson r	0,013	1	0,384
	p değeri	0,873		<b>&lt;0,001*</b>
Supratentorial beyin alanı (mm <sup>2</sup> )	Pearson r	-0,122	0,384	1
	p değeri	0,136	<b>&lt;0,001*</b>	
SBA/KKA	Pearson r	-0,090	-0,792	0,243
	p değeri	0,273	<b>&lt;0,001*</b>	<b>0,003*</b>

\* p<0,05 istatikselsel olarak anlamlı kabul edildi.

Kontrol grubunda yaş, KK alanı, supratentorial beyin alanı ve SBA/KKA oranı normal dağılım göstermekteydi. Bunlar arasındaki ilişkiyi tespit etmek için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Tablo incelendiğinde yaş ve KKA, yaş ve SBA, yaş ve SBA/KKA oranı arasındaki ilişki istatikselsel olarak anlamlı değildir (p>0,05). KKA ve SBA arasında doğru orantılı zayıf düzeyde (r=0,384) bir ilişki bulunmakta olup bu ilişki istatikselsel olarak anlamlıydı (p<0,05). Çalışma grubunda da benzer şekilde yaş ve KKA, yaş ve SBA/KKA oranı arasındaki ilişki anlamlı olmayıp KKA ve SBA arasında doğru orantılı orta düzeyde anlamlı bir ilişki bulunmaktaydı. Ancak kontrol grubundan farklı olarak çalışma grubunda yaş ve SBA arasında zayıf düzeyde ters orantılı istatistiki olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktaydı.

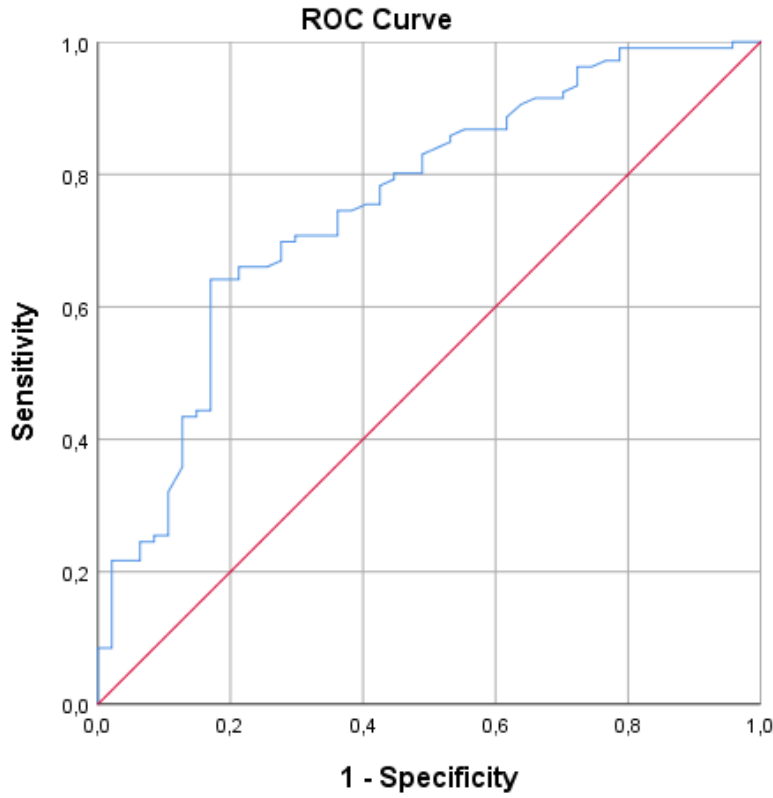


**Şekil 4.16:** Çalışma ve kontrol grubu KKA ROC analiz eğrisi

<b>Tablo 4.11:</b> KKA ölçümünün çalışma ve kontrol gruplarını ayırma gücünün öngörülmesi açısından ROC analizi sonuçları						
	<b>AUC (Area Under the Curve, eğri altındaki alan) (95%)</b>	<b>Standart hata</b>	<b>p</b>	<b>Cut-Off (Kesim)</b>	<b>Duyarlılık</b>	<b>Özgüllük</b>
<b>KKA</b>	0,722 (0,666-0,779)	0,029	<b>&lt;0,001*</b>	613,5	0,693	0,645

\*  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Yukarıdaki tablo ve şekil incelendiğinde KKA ölçümünün 613,5 mm<sup>2</sup> değeri %72,2 ayıricılığa (AUC) sahip olduğu görülmektedir. Bu eşik değeri için duyarlılık %69,3, özgüllük %64,5 olarak bulundu.



**Şekil 4.17:** Çalışma grubu MS tipleri KKA ROC analiz eğrisi

**Tablo 4.12:** KKA ölçümünün çalışma grubunda RRMS'i progresif MS tiplerinden ayırma gücünün öngörülmesi açısından ROC analizi sonuçları

	AUC (Area Under the Curve, eğri altındaki alan) (95%)	Standart hata	p	Cut-Off (Kesim)	Duyarlılık	Özgüllük
<b>KKA</b>	0,755 (0,666-0,779)	0,043	<0,001*	529,5	0,708	0,702

\* p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Yukarıdaki tablo ve şekil incelendiğinde KKA ölçümünün 529,5 mm<sup>2</sup> değeri %75,5 ayırcılığa (AUC) sahip olduğu görülmektedir. Bu eşik değeri için duyarlılık %70,8, özgüllük %70,2 olarak bulundu.

## 5. TARTIŞMA

MS inflamasyona, demiyelinizasyona, aksonal hasara, motor ve duyu fonksiyonu kaybına neden olan, farklı nörolojik bulgular ve semptomlar ile ortaya çıkan kronik bir hastalık olup korpus kallozum en sık etkilenen yapılardan biridir (9,10). MS hastalarının %90'ında KK'da plaklar izlenmektedir. Korpus kallozumun sık tutulmasının nedeni olarak, ependimal venler etrafındaki lezyonların ventriküler yüzeyden komşuluğundaki ak maddeye yani korpus kallozuma doğru ilerlemesi olduğu düşünülmektedir (44). KK atrofisi ile parasagittal kesitlerdeki perikallosal ak maddenin plaklarından kaynaklı 'güve yeniği' görüntüsü sıklıkla beraber görülür. Daha difüz kallosal volüm kaybının, lokal lezyonlara ve ventriküllerin köşesindeki birçok distal lezyonun Wallerian dejenerasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir (33). MRG MS tanı ve takibinde çok önemli bir yere sahiptir. Volümetrik MRG ile korpus kallozum alanı, beyin atrofisi ve toplam plak yükü saptanabilir (6,7).

Literatürde korpus kallozum alanını (KKA), korpus kallozum indeksini (KKİ) veya korpus kallozum hacimini ölçerek MS hastalarında korpus kallozum atrofisinin incelendiği çalışmalar bulunmaktadır. Granberg ve ark. (45) yaptıkları bir çalışmada MS hastalarını kontrol grubundan ve RRMS'i ilerleyici MS tiplerinden ayırmada korpus kallozum alan ölçümünü diğer MRG ölçüm yöntemlerinden daha iyi performans gösterdiği ortaya konulmuştur. Simon ve ark. (6) MRG ile MS hastalarında KK atrofisini değerlendirmek için 41 MS tanılı hastada ve 48 kişiden oluşan, normal MRG bulgularına sahip sağlıklı kontrol grubunda midsagittal KK alanını ölçmüşlerdir. Ortalama KK alanı kontrol grubunda 601 mm<sup>2</sup>, kontrol grubu erkeklerinde 641 mm<sup>2</sup>, kontrol grubu kadınlarında 561 mm<sup>2</sup>'dir. Ortalama KK alanı tüm MS hastalarında 508 mm<sup>2</sup>, MS'li erkek hastalarda 528 mm<sup>2</sup>, MS'li kadın hastalarda 498 mm<sup>2</sup> bulunmuş olup kontrol grubu değerlerinden önemli ölçüde daha düşüktür. Granberg ve ark. (45) MS'de MRG ile tanımlanan korpus kallozum atrofisinde hacimsel ölçümleri, KK alanını ve KK indeksini karşılaştırmak için 37 MS hastası ve 23 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ile çalışma yapmışlardır. MS hastalarını kontrol grubundan ve RRMS'i ilerleyici MS tiplerinden ayırmada KKA ölçümü

KKİ ve volumetrik ölçümlerden daha iyi performans göstermiştir. Hasta grubunda ortalama KKA  $437\pm 130$  mm<sup>2</sup>, kontrol grubunda ortalama KKA  $693\pm 100$  mm<sup>2</sup> olarak bulunmuş olup hasta grubunda anlamlı olarak daha düşüktür. Toydemir ve ark. (46) MS'de uzun latanslı refleks yanıtları ve KK alanı değerlendirmek için 23 MS hastası ve 15 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada midsagittal KK alanını ölçmüşlerdir. MS hastalarında KK alanı ( $549\pm 80$  mm<sup>2</sup>) kontrol grubuna ( $646\pm 76$  mm<sup>2</sup>) göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Klawiter ve ark. (47), 38 RRMS tanılı hasta ve 21 kişilik hiçbir hastalığı bulunmayan sağlıklı birey üzerinde yaptıkları çalışmada RRMS hastalarında KKA kontrol grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Papathanasiou ve ark. (48) MS'de bilişsel bozulmanın korpus kallozum atrofisi ile ilişkisini araştırmak için 30 SPMS hastası ve 30 sağlıklı birey üzerinde yaptıkları çalışmada hasta grubunda KKA anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Evangelou ve ark. (49) MS hastaları ve kontrol grubu ile MS'de korpus kallozumda bölgesel aksonal kaybın serebral beyaz cevher lezyon hacmi ve dağılımı ile ilişkisini değerlendirmek için yaptığı çalışmada KKA MS hastalarında anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Fujimori ve ark. (50) çalışmalarında 75 MS (59 RRMS, 12 SPMS, 1 PPMS ve 3 klinik izole sendrom) hastası ve 21 sağlıklı kontrol grubu hastasının KKİ ve hacimsel MRG incelemelerini yapmışlardır. KKİ değerlerinin, MS hastalarında kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde az olduğunu görmüşlerdir. Öztürk ve ark. (51) MS'de nicel kallozal MRG anormalliklerini ve bunların özürülülükle olan ilişkisini karakterize etmek için 35 RRMS, 20 SPMS, 14 PPMS hastası ve 29 sağlıklı gönüllü ile yaptıkları çalışmada KK volümü MS hastalarında daha düşük olarak saptanmıştır. Çalışmamızda da önceki çalışmalarla benzer şekilde MS hastalarında KK atrofisi saptanmıştır. MS hastalarında ortalama KKA alanı  $551,20$  mm<sup>2</sup>; kontrol grubunda ortalama KKA alanı  $646,71$  mm<sup>2</sup> olup kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksektir ( $p<0,05$ ).

Ayrıca biz çalışma ve kontrol grubu olgularımızda SBA'nı da değerlendirdik. Çalışma grubunda ortalama SBA  $7483,90\pm 685,81$  mm<sup>2</sup>, kontrol grubunun ortalama SBA  $7817,66\pm 700,24$  mm<sup>2</sup> olup çalışma grubuna göre iki değer de daha yüksekti. Gruplar arasındaki bu fark istatistiki olarak

anlamliydi ( $p<0,05$ ). Çalışma grubunda KKA ve SBA arasında doğru orantılı zayıf düzeyde ( $r=0,376$ ) bir ilişki, yaş ve EDSS skoru arasında zayıf düzeyde ( $r=0,261$ ) doğru orantılı bir ilişki bulunmakta olup bu ilişki istatikselsel olarak anlamliydi ( $p<0,05$ ). Plak yükü ve SBA arasındaki ilişki istatikselsel olarak anlamli değildi ( $p>0,05$ ). Litaratürde benzer çalışmalar olmadığı için karşılaştırma yapılamadı.

Fujimori ve ark. (50) 75 MS (59 RRMS, 12 SPMS, 1 PPMS ve 3 klinik izole sendrom) hastası ve 21 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada FLAIR lezyon yükü ile hasta yaşı arasında korelasyon izlenmemiştir. Bizim çalışmamızda yaş ve plak yükü arasında zayıf düzeyde ( $r=0,246$ ) doğru orantılı istatikselsel olarak anlamli ilişki vardı ( $p<0,05$ ).

Simon ve ark. (6) 41 MS tanılı hastada ve 48 kişiden oluşan, normal MRG bulgularına sahip sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada MS hastalarında periventriküler alandaki ve korpus kallosumdaki yüksek sinyalli lezyon volümünü subjektif olarak derecelendirmişlerdir. Korpus kallozum atrofisinin derecesinin, periventriküler alandaki ve korpus kallozumdaki yüksek sinyalli lezyonların tahmini yükü arttıkça korpus kallozum atrofisinin derecesinin arttığı ve olası bir neden-sonuç ilişkisi gösterdiği saptanmıştır. Granberg ve ark. (45), 37 MS hastası ve 23 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada lezyon volümü ile KKA arasında güçlü korelasyon tespit etmişlerdir. Klawiter ve ark. (47) 38 RRMS tanılı hasta ve 21 kişilik hiçbir hastalığı bulunmayan sağlıklı birey üzerinde yaptıkları çalışmada hasta grubunda FLAIR lezyon volümü  $8848\pm11453$  (80-52411) (ortalama $\pm$ SD (min-maks)) mm<sup>3</sup> olarak bulunmuş olup lezyon volümü ile KKA arasında ters korelasyon görülmüştür. Papathanasiou ve ark. (48), 30 SPMS hastası ve 30 sağlıklı birey üzerinde yaptıkları çalışmada FLAIR lezyon volümü ile KKA arasında orta dereceli bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Gonçalves ve ark. (54), 24 RRMS hastası ile yaptığı çalışmada KKİ ile FLAIR lezyon yükü arasında güçlü ters korelasyon bulunmuştur. Dietemann ve ark. (55), MS'de KK atrofisinin MRG bulguları ve klinik ile ilişkisini araştırmak için MS 110 hastası ile çalışma yapmışlardır. Hastalarda KK atrofisini ve beyaz cevher lezyon yükünü sübjektif olarak gruplandırmışlardır. KK atrofisi ile beyaz cevher

lezyon yükü arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Fujimori ve ark. (50) 75 MS (59 RRMS, 12 SPMS, 1 PPMS ve 3 klinik izole sendrom) hastası ve 21 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada KKI ile FLAIR lezyon yükü arasında ters korelasyon bulunmuştur. Yıldızlı ve ark. (52), 145'i RRMS ve 24'ü SPMS olmak üzere 169 MS hastası ile yaptıkları çalışmada hastalarda T2 ve T1 lezyonlarını incelemişlerdir. T2 lezyon yükü lezyon sayısı  $<9$  veya  $\geq 9$  olmak üzere iki gruba ayırmışlardır. Hastaları T1 lezyonu bulunanlar ve bulunmayanlar şeklinde kategorize etmişlerdir. Diğer çalışmalardan farklı olarak KKI ile T2 ve T1 plak yükü arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. MS hastalarında lezyon yükünü farklı sekansları kullanarak nicel veya nitel olarak değerlendiren çalışmalar literatürde vardır. Granberg ve ark. (45), Klawiter ve ark. (47), Papathanasiou ve ark. (48), Gonçalves ve ark. (54), Fujimori ve ark. (50) plak yükünü hesaplamak için ince kesit FLAIR sekanslarını kullanmıştır. Biz de çalışmamızda plak yükünü 3B SPACE FLAIR görüntüler üzerinden  $\text{mm}^3$  olarak hesapladık. 3B SPACE FLAIR sekansı, 3B multivoksel kullanımı ile izotropik volümetrik bilgi sağlar. Görüntü izotropik oluşturulduğu için herhangi bir düzlemde tekrar oluşturulabilir. Plak yükü ve KKA arasında ters orantılı orta düzeyde ( $r=-0,655$ ) anlamlı korelasyon saptadık ( $p<0,05$ ).

Granberg ve ark. (45) 37 MS hastası ve 23 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ile yaptığı çalışmada lezyon volümü ile EDSS skoru arasında güçlü korelasyon bulunmuştur. Dastidar ve ark. (59) yarı otomatik segmentasyon yazılımı kullanarak MS lezyonların bilgisayarlı volümetrik analizi için 23 SPMS hastası ile yaptığı çalışmada plak yükü ile EDSS skoru arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Schreiber ve ark. (56) 23 RRMS, 52 SPMS ve 11 PPMS hastası ile yaptıkları çalışmada lezyon yükü ile EDSS skoru arasında korelasyon izlenmiştir. Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde plak yükü ve EDSS skoru arasında doğru orantılı orta düzeyde ( $r=0,477$ ) ilişki bulunmakta olup bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ).

Toydemir ve ark. (46) 23 MS hastası ve 15 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada MS hastalarında KKA ile EDSS skoru arasında ters korelasyon bulunmuştur. Yıldızlı ve ark. (52) 145'i RRMS ve 24'ü SPMS olmak üzere 169 MS hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında

KKİ ile EDSS skoru arasında korelasyon bulunmuştur. Granberg ve ark. (45) 37 MS hastası ve 23 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada KKA ile EDSS skoru arasında ters korelasyon izlenmiştir. Klawiter ve ark. (47) 38 RRMS tanılı hasta ve 21 kişilik hiçbir hastalığı bulunmayan sağlıklı birey üzerinde yaptıkları çalışmada KKA ile EDSS skoru arasında korelasyon eğilimi olduğu bildirilmiştir. Sugijono ve ark. (53) 22 RRMS ve 8 SPMS hastası ile yaptıkları çalışmada KKİ ile EDSS skoru arasında ters korelasyon bulunmuştur. Dietemann ve ark. (55) MS 110 hastası ile yaptığı çalışmada KK atrofisi ile klinik bulguların ağırlığı arasında korelasyon bulunmuştur. Belirgin kallozal atrofisi olan hastalarda klinik bulguların daha ağır olduğu görülmüştür. Cappelle ve ark. (58) yaptıkları çalışmada KKİ ile EDSS skoru arasında ve normalize KKA ile EDSS skoru arasında korelasyon bulmuşlardır. Fujimori ve ark. (50) çalışmalarında 75 MS (59 RRMS, 12 SPMS, 1 PPMS ve 3 klinik izole sendrom) hastası ve 21 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunu incelemiştir. KKİ ile EDSS skoru arasında korelasyon bulunmuştur. Diğer çalışmalardan farklı olarak Gonçalves ve ark. (54) 24 RRMS hastası ile yaptığı çalışmada KKİ ile EDSS skoru arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda KKA ve EDSS skoru arasında ters orantılı orta düzeyde ( $r=-0,431$ ) ilişki bulunmakta olup bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ).

Schreiber ve ark. (56) 23 RRMS, 52 SPMS ve 11 PPMS hastası ile yaptıkları çalışmada tanı süresi ile lezyon yükü arasında korelasyon izlenmiştir. Bizim çalışmamızda tanı süresi ve plak yükü arasında orta düzeyde ( $r=0,446$ ) doğru orantılı, istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı ( $p<0,05$ ).

Toydemir ve ark. (46) 23 MS hastası ve 15 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada tanı süresi ile KKA arasında ters korelasyon bulunmuştur. Dietemann ve ark. (55) MS 110 hastası ile yaptıkları çalışmada belirgin kallozal atrofi olan hastalarda, hastalığın süresi ortalama 14 yıl, atrofi olmayan hastalarda ise ortalama 5 yıl bulunmuştur. Yıldızlı ve ark. (52) 169 MS hastası ile yaptıkları çalışmada KKİ ile tanı süresi arasında ters korelasyon bulunmuştur. Fujimori ve ark. (50) 75 MS (59 RRMS, 12 SPMS, 1 PPMS ve 3 klinik izole sendrom) hastası ve 21 sağlıklı kontrol grubu ile

yaptıkları çalışmada KKİ ile hastalık süresi korelasyon bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde KKA ve tanı süresi arasında ters orantılı orta düzeyde ( $r=-0,450$ ) ilişki bulunmakta olup bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ).

Toydemir ve ark. (46) 23 MS hastası ve 15 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada MS hastalarında tanı süresi ile EDSS skoru arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise tanı süresi ile EDSS skoru arasında orta düzeyde ( $r=0,482$ ) doğru orantılı ilişki bulunmakta olup bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ).

Yaldızlı ve ark. (52) 145'i RRMS ve 24'ü SPMS olmak üzere 169 MS hastası ile yaptıkları çalışmada SPMS hastalarında KKİ RRMS hastalarına göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Sugijono ve ark. (53) MS hastalarında korpus kallozum indeksi ile beyin hacmi ve özürlülük arasındaki ilişkiyi değerlendirmek 22 RRMS ve 8 SPMS hastası ile yaptıkları çalışmada SPMS hastaları ve RRMS hastaları karşılaştırıldığında SPMS hastalarında KKİ'nin daha düşük olduğu görülmüştür. Fujimori ve ark. (50) 75 MS (59 RRMS, 12 SPMS, 1 PPMS ve 3 klinik izole sendrom) hastası ve 21 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada RRMS hastalarında KKİ SPMS hastalarına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızı ele alacak olursak SPMS ile RRMS arasında KK alanı bakımından fark vardır ( $p<0,05$ ). SPMS'de KK alanı daha düşük olup önceki çalışmalar ile benzerdir. Ayrıca bizim çalışmamızda PPMS ile SPMS ve PPMS ile RRMS arasında KK alanı bakımından anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ).

Schreiber ve ark. (56) 23 RRMS, 52 SPMS ve 11 PPMS hastası ile MS'de özürlülük ile beyin MRG parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yaptıkları çalışmada lezyon yükünün en düşük olduğu grup RRMS hastaları ve en yüksek olduğu grup ise SPMS hastalarıydı. Ge ve ark. (57) RRMS ve SPMS hastalarında beyin atrofisi ve klinik özürlülük arasındaki ilişkiyi araştırmak için 27 RRMS, 9 SPMS toplam 36 MS hastası ve 20 sağlıklı gönüllü ile yaptığı çalışmada lezyon yükü açısından RRMS ve SPMS hastaları arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Biz de çalışmamızda Schreiber ve ark. (56) yaptığı çalışmaya benzer şekilde SPMS hastalarında lezyon yükünün en

fazla olduğunu gördük. MS tipleri arasında SPMS ile RRMS arasında plak yükü açısından istatistiki olarak anlamlı farklılık vardı ve SPMS'de plak yükü daha fazlaydı ( $p<0,05$ ).

Sugijono ve ark. (53) 22 RRMS ve 8 SPMS hastası ile yaptıkları çalışmada SPMS hastaları ve RRMS hastaları karşılaştırıldığında SPMS hastalarında EDSS skorunun daha yüksek olduğu görülmüştür. Schreiber ve ark. (56) 23 RRMS, 52 SPMS ve 11 PPMS hastası ile MS'de özürülük ile beyin MRG parametreleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yaptıkları çalışmada ortalama EDSS skoru RRMS hastalarında 3(1-6,5) (median-(min-max)), SPMS hastalarında 6,5(1,5-9) (median-(min-max)), PPMS hastalarında 8(4-9) (median-(min-max)) olarak bulunmuştur. Ge ve ark. (57) 27 RRMS, 9 SPMS toplam 36 MS hastası ve 20 sağlıklı gönüllü ile yaptığı çalışmada EDSS skoru SPMS hastalarında daha yüksek bulunmuştur. Öztürk ve ark. (51) 35 RRMS, 20 SPMS, 14 PPMS hastası ve 29 sağlıklı gönüllü ile yaptıkları çalışmada EDSS skorunun anlamlı olarak SPMS'de en yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda EDSS skoru PPMS hastalarında 6 (1-7) (median-(min-max)), SPMS hastalarında 4,5 (2-7) (median-(min-max)), RRMS hastalarında 0 (0-4,5) (median-(min-max)) bulundu. SPMS ile RRMS ve PPMS ile RRMS arasında EDSS skoru açısından istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunmakta olup diğer çalışmalarla benzer şekilde RRMS'de EDSS skoru daha düşüktü ( $p<0,05$ ).

Eser ve ark. (60) yaptıkları çalışmalarında KK'nın sağlıklı bireylerdeki normal ölçüm değerlerini ve kadın-erkekler arasında KK büyüklükleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. 106'sı kadın, 105'i erkek olmak üzere 20-50 yaş arasındaki 265 sağlıklı bireyde T1 ağırlıklı orta sagittal kesitli MRG görüntülerinde korpus kallozumun alanı ölçmüşlerdir. Tüm olgularda ortalama KKA  $652,87\pm 81,21$  mm<sup>2</sup>, erkeklerde ortalama KKA  $677,75\pm 87,77$  mm<sup>2</sup>, kadınlarda ortalama KKA  $636,54\pm 72,36$  mm<sup>2</sup> olarak bulunmuştur. Erkeklerde KKA kadınlara göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. Bizim çalışmamızı ele alacak olursak kontrol grubunun ortalama KKA  $646,71$  mm<sup>2</sup>, kontrol grubu kadınlarının ortalama KKA  $637,06$  mm<sup>2</sup>, kontrol grubu erkeklerinin ortalama

KKA 661,51 mm<sup>2</sup> idi. Erkeklerde KKA alanı kadınlara göre daha yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiki olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

JH. Simon ve ark. (6) 41 MS tanılı hastada ve 48 kişiden oluşan, normal MRG bulgularına sahip sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada yaş ve KKA arasında bağlantı bulunmamıştır. Toydemir ve ark. (46) 23 MS hastası ve 15 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada yaş ile KKA arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Yıldızlı ve ark. (52) 169 MS hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında KKI ile yaş arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Granberg ve ark. (45) 37 MS hastası ve 23 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ile yaptığı çalışmada KKA ile yaş arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Fujimori ve ark. (50) 75 MS (59 RRMS, 12 SPMS, 1 PPMS ve 3 klinik izole sendrom) hastası ve 21 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmalarında KKI ile hasta yaşı arasında korelasyon izlenmemiştir. Bizim çalışmamızda da hem çalışma grubunda hem de kontrol grubunda yaş ile KKA arasında korelasyon izlenmedi ( $p>0,05$ ).

Granberg ve ark. (45) 37 MS hastası ve 23 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ile yaptığı çalışmada ROC analizi sonucu MS hastalarını sağlıklı bireylerden ayırmada KKA için doğrulama değeri %86 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca RRMS'i progresif MS tiplerinden ayırmada KKA için doğrulama değeri %72 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise ROC analizi sonucu MS hastalarını sağlıklı bireylerden ayırmada KKA ölçümünün 613,5 mm<sup>2</sup> cut-off değeri için %72,2 ayıricılığa (AUC), %69,3 duyarlılığa, %64,5 özgüllüğe sahipti. Ayrıca RRMS'i ilerleyici MS tiplerinden ayırmada KKA ölçümünün 529,5 mm<sup>2</sup> cut-off değeri için %75,5 ayıricılığa (AUC), %70,8 duyarlılığa, %70,2 özgüllüğe sahipti.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Bu kısıtlılıklardan biri ölçümlerin manuel olarak yapılmasıdır. Diğer PPMS hasta sayısının az olmasıdır. Bir başka kısıtlama ise çalışma grubundaki kadın ve erkek olgular arasında yaş yönünden istatistikî olarak fark bulunmasıdır.

Belirtilen kısıtlamalara rağmen midsagital planda KKA ölçümünün KK atrofisini gösteren güvenli bir yöntem olduğu görüldü. Plak yükü artışı ile birlikte KKA'nda azalma ve EDSS skorunda artış izlendi. MS hastalarında KKA

ölçümünün hastalığın şiddetini öngörmeye kullanılabileceğini düşünülmüş olup çalışmamız ileri çalışmalara yol gösterici olacaktır.



## 6. SONUÇ

Çalışmamızda da farklı MS subtiplerinden oluşan 153 çalışma grubu hastalarında ve 152 kontrol grubu bireylerinde volümetrik MRG sekansları kullanılarak KK alanı, supratentorial beyin alanı ölçüldü. Ayrıca çalışma grubundaki hastalarda toplam plak yükü hesaplandı. Elde edilen veriler kullanılarak MS hastalarında plak yükü ile KK atrofisi arasındaki ilişkinin saptanmasına ve atrofinin yaş, cinsiyet, MS subtipleri, tanı süresi, EDSS skoru ile bağlantısının değerlendirilmesine çalışıldı. Böylece ilerideki çalışmalara ışık tutulması amaçlanmıştır. Yapılan analizler sonucu:

- 1- Çalışma grubunda KKA ve SBA kontrol grubundan istatistiki olarak daha düşük bulunmuştur. Çalışmamızda KKA'nın, çalışma grubu hastaları ile sağlıklı bireyler arasındaki KK atrofisinin farklılığını açık bir şekilde ortaya koyduğu görülmektedir.
- 2- Çalışma grubunda MS plak yükü ile KKA arasında, KKA ile EDSS skoru arasında ters korelasyon, MS plak yükü ile EDSS skoru arasında doğru korelasyon izlendi. KKA azaldıkça hastalığın şiddetinin artacağı düşünülebilir.
- 3- Çalışma grubunda tanı süresi arttıkça plak yükü ve EDSS skorunda artma KKA'nda azalma görüldü. Buna göre MS hastalarında zaman içerisinde KKA'larının azalacağı, EDSS skorunun artacağı yani özürülük durumlarının artacağı öngörüsünde bulunulabilir.
- 4- Çalışma grubunda yaş ile KKA arasında anlamlı ilişki izlenmedi.
- 5- Çalışma grubunda KKA, plak yükü ve EDSS skoru cinsiyete göre anlamlı farklılık göstermedi.
- 6- MS tipleri arasında KKA, SPMS'de daha düşük olup plak yükü ve EDSS skoru SPMS'de daha yüksek bulundu. Yani MS hastaları içinde SPMS alt tipindeki hastaların prognozu daha kötüdür.
- 7- KKA bakımından kontrol grubunda cinsiyete göre anlamlı farklılık gözlemlenmedi.
- 8- Kontrol grubunda yaş ve KKA arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

## KAYNAKLAR

1. Tunalı G. Türkiye Klinikleri Nöroloji Multipl Skleroz Özel Sayısı, Cilt:2, Sayı:3, Aralık 2004
2. Yamout B, Sahraian M, Bohlega S, Al-Jumah M, Goueider R, Dahdaleh M, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of multiple sclerosis: 2019 revisions to the MENACTRIMS guidelines. *Mult Scler Relat Disord*, Jan; 37:101459, 2020.
3. Rowland PL. *Meritt's Textbook of Neurology, Tenth Edition, Section XIX., Chapter 133: 773-792.*
4. Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. *Lancet*, 389(10076):1336– 46, 2017.
5. Aliaga ES, Barkhof F. MRI mimics of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol.*, 122:291-316, 2014.
6. Simon JH, Schiffer RB, Rudick RA and Herndon RM. Quantitative Determination of MS-Induced Corpus Callosum Atrophy In Vivo Using MR Imaging. *AJNR*, July/August: 8: 599-604, 1987.
7. Simon JH, Holtas SL, Schiffer RB, Rudick RA, Herndon RM, Kido DK, et al. Corpus Callosum and Periventricular Lesions in Multiple Sclerosis: Detection with MR. *Radiology*, 160:363-367, 1986.
8. Barnard RO and Triggs M. Corpus Callosum in Multiple Sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 37: 1259-1264, 1974
9. Karussis D. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: A critical review. *Journal of Autoimmunity*, Feb-Mar: 48-49, 134-142, 2014.
10. Cavenaghi VB, Dobrianskyj FM, Olivall GS, Carneiro RPCD, Tilbery CP. Characterization of the first symptoms of multiple sclerosis in a Brazilian center: cross-sectional study. *Sao Paulo Med J.*, 135(3):222-5, 2017.
11. Poser CM. Onset symptoms of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, Feb; 58(2): 253–254, 1995.
12. Eraksoy M, Akman Demir G. Merkezi sinir sisteminin miyelin hastalıkları. Öge AE, editörler. *Nöroloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri*, 505- 534, 2004.

13. Coyle PK. Gender issues. *Neurol Clin.*, Feb;23(1):39-60, 2005.
14. Sadiq SA. Demyelinizan hastalıklar. In: Rowland LP (eds) *Merritt's Neurology*, Ankara, Lippincott Williams & Wilkins, 941-963, 2008
15. Van der Knaap MS, Valk J. Magnetic resonance of myelination and myelin disorders. Springer, 20-21 s., 2005.
16. 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.*, Jun;47(6):707-17, 2000.
17. Amedei A, Prisco D, D'Elia MM. Multiple sclerosis: the role of cytokines in pathogenesis and in therapies. *Int J Mol Sci.*, 13 (10): 13438-13460, 2012
18. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med.*, 338:278- 285, 1998
19. Hawker K, Frohman E. Multiple sclerosis. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, vol. 31, pp. 201-226, 2004.
20. Öncel S. Multipl skleroz ve rehabilitasyonu. *Fiziksel tıp ve rehabilitasyon*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, s.2839-2852, 2011.
21. Barcellos LF, Oksenberg JR, Green AJ, Bucher P, Rimmler JB, Schmidt S, et al. Genetic basis for clinical expression in multiple sclerosis. *Brain*, Jan;125(Pt 1):150-8, 2002.
22. Hedström AK, Akerstedt T, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Shift work at young age is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Annals of neurology*, s. 733–41, 2011.
23. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*, Apr;46(4):907-11, 1996.
24. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*, Jul 15;83(3):278-86, 2014.

25. 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 Neurology*, Feb;17(2):162-173, 2018.
26. Kraft GH, Brown T. *Comprehensive Management of Multiple Sclerosis. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon İlkeler ve Uygulamalar*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, 1753-1770, 2007.
27. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis. *Neurology*, 33(11): p. 1444-1444, 1983.
28. McDonald I, Compston A. The symptoms and signs of Multiple Sclerosis, in *Mc Alpine's Multiple Sclerosis*. Churchill Livingstone Elsevier, p. p: 287-346, 2006.
29. Schumacker GA, Bebe G, Kibler RF, Kurland LT, Krutzke JF, McDowell F, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci.*, 122:552-568, 1965
30. Poser CM, Paty DW, Scheinberg LC, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol.*, 13:227-231,1983.
31. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis. 2005 revisions to the "McDonald criteria". *Ann Neurol.*, 58(6):840-846, 2005.
32. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.*, Feb; 69(2): 292–302, 2011
33. Jacobs L, Simon JH. Neuroimaging of MS and related disorders. In: Greenberg JO. *Neuroimaging. Part III*, 17:479-502, 1995.
34. Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF, Hashimoto SA, Hooge JP, Eisen AA, et al. MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology*, Feb;38(2):180-5, 1988.

35. Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R, Freidl W, Flooh E, Payer F, Lechner H. Assessment of MRI criteria for a diagnosis of MS. *Neurology*, 43:905-909, 1993.
36. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain*, Nov;120 (Pt 11):2059-69, 1997.
37. Filippi M, Rocca MA. Multiple Sclerosis: Other MR Techniques. *MR Imaging in White Matter Diseases of Brain and Spinal Cord*, s.225–40, 2005.
38. Horowitz AL. The ovoid lesion: a new MR observation in patients with multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol*. 10(2):303–5, 1989.
39. Bastianello S. Conventional magnetic resonance sequences in multiple sclerosis. *C. 20, Ital J Neurol Sci.*, 1999.
40. Arnold DL, De Stefano N, Narayanan S, Matthews PM. Proton MR spectroscopy in multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am.*, Nov;10(4):789-98, 2000.
41. Truyen L, van Waesberghe JH, van Walderveen MA, van Oosten BW, Polman CH, Hommes OR, et al. Accumulation of hypointense lesions ("black holes") on T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. *Neurology*, 1996 Dec;47(6):1469-76, 1996.
42. Keiper MD, Grossman RI, Hirsch JA, Bolinger L, Ott IL, Mannon LJ, et al. MR identification of white matter abnormalities in multiple sclerosis: a comparison between 1.5 T and 4 T. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1998 Sep;19(8):1489-93, 1998.
43. Jernigan TL, Zisook S, Heaton RK, Moranville JT, Hesselink JR, Braff DL. Magnetic resonance imaging abnormalities in lenticular nuclei and cerebral cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, Oct;48(10):881-90, 1991.
44. Hesselink JR, Hicks RJ. Brain: Periventricular White Matter Abnormalities. *Clinical Magnetic Resonance Imaging. Part II*, 18:545-562, 1990.
45. 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*, Nov-Dec;25(6):996-1001, 2015.

46. Ertaşoğlu Toydemir H, Gökyiğit M, Kıymaz Seleker F, Gündoğdu Çelebi L, Uysal E, Başak M. Long-latency Reflexes and Area Measurements of Corpus Callosum in Patients with Multiple Sclerosis. *Bezmialem Science*, 4:5-11, 2016.
47. Klawiter EC, Ceccarelli A, Arora A, Jackson J, Bakshi S, Kim G, et al. Corpus callosum atrophy correlates with gray matter atrophy in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimaging*, Jan-Feb;25(1):62-7, 2015.
48. Papathanasiou A, Messinis L, Zampakis P, Papathanasopoulos P. Corpus callosum atrophy as a marker of clinically meaningful cognitive decline in secondary progressive multiple sclerosis. Impact on employment status. *J Clin Neurosci.*, Sep;43:170-175, 2017.
49. 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*, Sep;123 ( Pt 9):1845-9, 2000.
50. Fujimori J, Uryu K, Fujihara K, Wattjes MP, Suzuki C, Nakashima I. Measurements of the corpus callosum index and fractional anisotropy of the corpus callosum and their cutoff values are useful to assess global brain volume loss in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.*, Oct; 45: 102388, 2020.
51. 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.*, Feb; 16(2): 166-77, 2010.
52. Yaldizli O, Atefy R, Gass A, Sturm D, Glassl S, Tettenborn B, et al. Corpus callosum index and long-term disability in multiple sclerosis patients. *J Neurol.*, Aug;257(8):1256-64, 2010.
53. 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)*, Jul;25(3):193-199, 2020.
54. Gonçalves LI, Dos Passos GR, Conzatti LP, Burger JLP, Tomasi GH, Zandoná MÉ, et al. Correlation between the corpus callosum index and brain atrophy,

lesion load, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.*, Feb; 20: 154-158, 2018.

55. Dietemann JL, Beigelman C, Rumbach L, Vouge M, Tajahmady T, Faubert C, et al. Multiple sclerosis and corpus callosum atrophy: relationship of MRI findings to clinical data. *Neuroradiology*, 30(6):478-80, 1988.
56. Schreiber K, Sørensen PS, Koch-Henriksen N, Wagner A, Blinkenberg M, Svarer C, et al. Correlations of brain MRI parameters to disability in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.*, Jul;104(1):24-30, 2001.
57. Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, Wei L, Mannon LJ, Polansky M, et al. Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis and secondary progressive multiple sclerosis: longitudinal quantitative analysis. *Radiology*, Mar;214(3):665-70, 2000.
58. Cappelle S, Pareto D, Tintoré M, Vidal-Jordana A, Alyafeai R, Alberich M, et al. A validation study of manual atrophy measures in patients with Multiple Sclerosis. *Neuroradiology*, Aug;62(8):955-964, 2020.
59. Dastidar P, Heinonen T, Vahvelainen T, Elovaara I, Eskola H. Computerised volumetric analysis of lesions in multiple sclerosis using new semi-automatic segmentation software. *Med Biol Eng Comput.*, Jan;37(1):104-7, 1999.
60. Eser O, Haktandır A, Boyacı MG, Doğan FA, Karavelioğlu E. Korpus Kallozumun Morfometrik Ölçümleri. *Türk Nöroşirürji Dergisi*, Cilt: 21, Sayı: 1, 14-17, 2011.


## ÖZGEÇMİŞ

**Adı ve Soyadı:** Cemal KOZAK  
**Lise:** Denizli Servergazi Lisesi: 1996-1999  
**Lisans:** Ege Üniversitesi Tekstil Mühendisliği: 1999-2004  
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi: 2010-2016  
**Uzmanlık Eğitimi:** Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji  
Anabilim Dalı: 2017-2022  
**Yabancı Dili:** İngilizce



## EKLER

## EK 1: Etik kurul onam formu

		<b>SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ</b> <b>GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR</b> <b>FORMU</b>		
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Multipl Skleroz Hastalarında Plak Yükü İle Korpus Kallozum Alanı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi		
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	AÇIK ADRESİ:	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı TR-58140 Merkez/Sivas		
	TELEFON			
	FAKS	-		
	E-POSTA			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Mehmet Haydar Atalar		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Radyoloji		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı		
	DESTEKLEYİCİ	-		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-		
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Uzmanlık tezi		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>
<p>Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr./Gülşay Yıldırım İmza:</p>				



**SİVAS CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR**  
**FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Multipl Skleroz Hastalarında Plak Yükü İle Korpus Kallozum Alanı Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi
-----------------------	---

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
DİĞER:	<input type="checkbox"/>			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2021-05/06	Tarih: 26.05.2021		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmann/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmann/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerden gerekli izin alınarak gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

**KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

<b>ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI</b>	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu, Helsinki Bildirgesi, Cumhuriyet Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi
<b>BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:</b>	<b>Prof. Dr. Gülay Yıldırım</b>

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Gülay Yıldırım (Başkan)	Tıp Tarihi ve Etik	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Binnur Bağcı (Başkan Yardımcısı)	Beslenme ve Diyetetik	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hüseyin Aydın (Raportör)	Tıbbi Biyokimya	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Meral Kelleci	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hakan Demir	Protetik Diş Tedavisi	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ataş	Farmasötik Mikrobiyoloji	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Ataş	İç Hastalıkları	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Esra Gültürk	Biyoistatistik	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi, Ahmet Şevki Taşkiran	Fizyoloji	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

\*: Toplantıda bulunma

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Gülay Yıldırım  
İmza: