

**T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PRİMER SJÖGREN SENDROMLU HASTALARDA 3T VOKSEL  
TABANLI MORFOMETRİ KULLANARAK GRİ VE BEYAZ  
CEVHER DEĞİŞİKLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. MEHMET AYDIN  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**SAMSUN-2019**

**T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PRİMER SJÖGREN SENDROMLU HASTALARDA 3T VOKSEL  
TABANLI MORFOMETRİ KULLANARAK GRİ VE BEYAZ  
CEVHER DEĞİŞİKLİKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. MEHMET AYDIN  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı  
Öğretim Üyesi Dr. KERİM ASLAN**

**SAMSUN-2019**



## ÖZGEÇMİŞ

<b>Adı Soyadı:</b> Mehmet AYDIN		
<b>Doğum Tarihi ve Yeri:</b> 10.10.1988 / BAFRA		
<b>Öğrenim Durumu:</b>		
<b>Derece</b>	<b>Okul</b>	<b>Yıl</b>
İlk/Orta	Barbaros İlköğretim Okulu	1995-2000
	Cumhuriyet İlköğretim Okulu	2000-2002
Lise	Bafra Anadolu Lisesi	2002-2006
Lisans	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi	2006 – 2013
Tıpta Uzmanlık	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi	2014-2019
<b>Görevler:</b>		
<b>Görev Ünvanı</b>	<b>Görev Yeri</b>	<b>Yıl</b>
Pratisyen Hekim	Alaçam Toplum Sağlığı Merkezi	2013-2014
Araştırma görevlisi	Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi	2014-2019
<b>Bilimsel Kuruluşlara Üyelikler:</b>		
1. Türk Radyoloji Derneği, 2016 –		



## **BEYAN**

“Primer Sjögren Sendromu tanılı hastalarda 3 Tesla Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Voksel Tabanlı Analiz yöntemi kullanarak beyin hacmindeki değişikliklerin belirlenmesi” başlıklı tez çalışmasının mevcut kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Primer Sjögren Sendromunda (PSS) santral sinir sistemi tutulumunun patolojik mekanizması net değildir. Daha önceki çalışmalarda, PSS’de nörolojik fonksiyon bozukluğu ile ilişkili metabolik, mikroyapısal ve fonksiyonel beyin değişiklikleri gösterildi. Fakat PSS ile ilgili az sayıdaki beyin morfometrik çalışmaları mevcut olup bunların sonuçları tutarsızdır. Bildiğimiz kadarıyla literatürde beyinde lezyon olmayan PSS hastalarında beyin hacim değişikliklerini araştıran bir çalışma yoktur. Bu çalışmanın amacı 3T voksel tabanlı morfometri (VTM) kullanarak T2 ağırlıklı MRG’de BC hiperintensitesi bulunmayan PSS’li hastalarda, gri cevher (GC) ve beyaz cevher (BC) değişikliğini değerlendirmektir.

**Gereçler ve Yöntem:** Çalışmaya 24 PSS’li hasta ile 24 yaş ve cinsiyet açısından birebir eşleştirilen sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. PSS’li hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki GC ve BC hacmindeki farklılıklar VTM kullanılarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, VTM, PSS’li hastalarda sağ süperior paryetal girus ( $p<0.001$ ), sol postsantral girus ( $p<0.001$ ) ve sağ middle frontal girus ( $p=0.001$ ) GC’lerdeki istatistiksel olarak anlamlı hacim azalmasını gösterdi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PSS’li hastalarda BC’de istatistiksel olarak anlamlı hacim farklılığı saptanmadı ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** Bu çalışma PSS’li hastalarda VTM kullanılarak GC alanlarındaki fokal azalmayı gösterdi. Bu ön sonuçlar PSS’li hastalarda beyinde lezyon olmadan hipoksiye sekonder ilk olarak GC’nin etkilenebileceğini ve bu bölgelerde patolojik nöronal fonksiyon bozukluğu olabileceğini düşündürmektedir.

**ANAHTAR KELİMELELER:** Primer Sjögren Sendrom, voksel tabanlı morfometri, gri cevher, 3T MRG

## İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

Determination of changes in brain volume using 3T MR and voxel based morphometry in patients with Primary Sjogren's Syndrome

**Background and Aim:** The pathological mechanism of central nervous system involvement in Primary Sjogren's Syndrome (PSS) is not clear. Previous studies have demonstrated metabolic, microstructural and functional brain changes associated with neurological dysfunction in PSS. However, there are few brain morphometric studies on PSS and their results are inconsistent. To the best of our knowledge, there are no studies in the literature investigating brain volume changes in PSS patients without brain lesions. The aim of this study was to evaluate the change of gray matter (GC) and white matter (BC) in patients with PSS, without BC hyperintensity on T2-weighted MRI by using 3T voxel-based morphometry (VTM).

**Materials and Methods:** Twenty-four patients with PSS and 24 age and sex matched healthy controls were included in the study. Differences in GC and BC volume between patients with PSS and healthy control group were evaluated using VTM.

**Results:** In comparison with the control group, VTM showed statistically significant volume reduction in the right superior parietal gyrus ( $p < 0.001$ ), left postsentral gyrus ( $p < 0.001$ ), and right middle frontal gyrus ( $p = 0.001$ ) in patients with PSS. There was no statistically significant volume difference in BC in patients with PSS when compared with control group ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** This study demonstrated focal reduction in GC areas using VTM in patients with PSS. These preliminary results suggest that GC may be the first secondary to hypoxia without lesions in the brain in patients with PSS and that pathological neuronal dysfunction may be present in these sites.

**KEYWORDS:** Primary Sjögren syndrome, voxel-based morphometry, gray matter, 3T brain MRI



## **İçindekiler**

ÖZGEÇMİŞ	i
BEYAN	ii
ÖZET	iii
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER	3
2.1 Beynin Histolojisi	3
2.1.1 Nöronlar	3
2.1.2 Glia hücreleri	3
2.2 Beynin Anatomi ve Fizyolojisi	4
2.2.1 Beynin makroskopik organizasyonu	4
2.2.2 Meninks	5
2.2.3 Supratentoriyal beyin	6
2.2.4 İnfratentoriyal beyin	14
2.2.5 Ventriküller	17
2.3 Sjögren Sendromu	18
2.3.1 Tanımlamalar	18
2.3.2 Epidemiyoloji ve etyopatogenez	18
2.3.3 Patoloji	18
2.3.4 Klinik bulgular	19
2.3.5 Tanı	20
2.4 Manyetik Rezonans Görüntüleme Fiziği	21
2.4.1 Tarihçe	21
2.4.2 MRG'nin çalışma prensibi	21
2.4.3 MR'da kullanılan inceleme serileri	25
2.4.4 Voksel tabanlı morfometri (VTM)	26
3 GEREÇLER VE YÖNTEM	29
3.1 Katılımcılar	29
3.2 Görüntüleme Protokolü	29
3.3.2. İstatistiksel Analiz	31
4 BULGULAR	32
5 TARTIŞMA	36
6 SONUÇLAR	41

7	KAYNAKLAR	42
8	Ekler	48
8.1	Literatür ile olan benzerlik endeksi	48

## **SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ**

1.5T: 1.5 Tesla

3T: 3-Tesla

SS: Sjögren Sendromu

PSS: Primer Sjögren Sendromu

GC: Gri cevher

BC: Beyaz cevher

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

SSS: Santral Sinir Sistemi

FLAIR: Fluid attenuated inversiyon recovery

MS: Multipl Skleroz

VBM: Voksel tabanlı morfometri

BOS: Beyin omurilik sıvısı

EBV: Epstein - Barr virüs

HTLV: İnsan T - hücre lenfotropik virüs

HIV: Human immunodeficiency virüs

ANA: Anti nükleer antikor

RF: Romatoid faktör

ENA: Extractable nükleer antikor

RF: Radyofrekans

TE: Time to eko

TR: Time to repetition

FOV: Field of view

GRE: Gradient - eko

TSE: Turbo Spin - eko

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

SE: Spin eko

SNR: Sinyal gürültü oranı

CNR: Kontrast gürültü oranı

ROI: Region of interest

PET: Pozitron Emisyon Tomografi

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1 Amerika – Avrupa Konsensus Grubu Sjögren Sendromu sınıflama kriterleri	
21	
Tablo 2 MRG protokolü sekans ve parametreleri	30
Tablo 3 Katılımcıların demografik ve klinik karekteristikleri	32
Tablo 4 PSS li hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında hacim azalması gösteren gri cevher bölgeleri ve p değerleri	33

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 Z ekseninde görülen longitudinal manyetizasyona dik oluşan Y eksenindeki transvers manyetizasyon	34
Şekil 2 Primer Sjögren Sendromlu hastalar (PSS) ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki gri cevherdeki hacim farklılığı	43
Şekil 3 Primer Sjogren Sendromlu hastalar (PSS) ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki gri cevherdeki hacim farklılığı	44
Şekil 4 Primer Sjögren Sendromlu hastalar (PSS) ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki gri cevherdeki hacim farklılığı	44
Şekil 5 Primer Sjögren Sendromlu hastalar (PSS) ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki gri cevherdeki hacim farklılığı	45



## 1 GİRİŞ VE AMAÇ

Sjögren sendromu (SS), tükürük ve gözyaşı bezlerinde lenfositik infiltrasyon ile karakterize otoimmün bir ekzokrinopatidir. Tablonun tek başına olduğu durumlarda Primer Sjögren sendromundan (PSS) söz edilir. Eğer bir başka otoimmün konnektif doku hastalığı (romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus) ile birlikte olursa sekonder Sjögren sendromu olarak isimlendirilir. SS, erişkin popülasyonun %2-3'ünde saptanan konnektif doku hastalığıdır (1). Tükürük ve gözyaşı bezleri, T hücre aracılıklı kronik inflamasyonun temel hedef organlarıdır. Lenfoproliferatif özellikte olan bu sendrom sadece glandular değil, aynı zamanda ekstraplandular tutulumlar da gösterir. Bu ekstraplandular tutulum gastrointestinal (disfaji), solunumsal (bronşit, alveolit), endokrin (tiroidit), deri, hematolojik (anemi), renal (glomerulonefrit, renal tubuler asidoz) ve nörolojik tutulumlar şeklindedir (2). Orijinal klinik tanımdan beri, PSS'de nörolojik tutulum bildirildi [2-5]. Ancak santral sinir sistemi (SSS) tutulumunun prevalansı ve tipi tartışmalıdır. SSS bulgularının sıklığının, çalışılan parametrelere bağlı olarak (örneğin, hasta seçimi, tanı kriterleri, görüntüleme metodları) %0-60 arasında değiştiği bildirilmektedir [2, 7]. PSS'de apati, depresyon, anksiyete, hafıza ve dikkatte azalma, kognitif ve emosyonel bozuklukları içeren nöropsikiyatrik semptomlar görülebilmektedir [2].

Önceki çalışmalar, PSS'de SSS tutulumunun heterojen olduğunu göstermiştir. PSS'li hastalarda yapılan nörogörüntüleme çalışmalarında FLAIR ve T2 ağırlıklı görüntülerde periventriküler ve subkortikal beyaz cevherde sinyal artışları gösterildi (3-6). Bu lezyonların SSS tutulumu ile ilişkisi net değildir (3-6). PSS'de prevalansın geniş aralığı ve çeşitli SSS komplikasyonları nedeniyle, SSS tutulumunun patolojisi tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda, PSS'de nörolojik fonksiyon bozukluğu ile ilişkili metabolik, mikroyapısal ve fonksiyonel beyin değişiklikleri bildirildi. Pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanılarak yapılan çalışmalarda, PSS'li hastalarda serebral kan akımında azalma ve glikoz metabolizmasında düşüklük raporlandı (7-10). Difüzyon tensör görüntüleme çalışmaları, PSS'li hastalarda muhtemelen



demiyelinizasyonla ilişkili BC'de mikroyapısal bütünlüğünün kaybını gösterdi (11, 12). Son zamanlarda yapılan dinlenme durumundaki fonksiyonel MRG ile yürütülen çalışmada, PSS'li hastalarda görsel korteks ve fronto-parietal bölgede anormal beyin aktivitesi görüldü (13). Sağlıklı kontrol grubu kullanılmadan yapılan çalışmalarda, görsel değerlendirme ile PSS'li hastaların %16-40'ında serebral atrofi olduğunu raporladı (13). Bu bulgulara rağmen, PSS'de SSS tutulumu patofizyolojisi net değildir.

PSS ile ilgili az sayıdaki beyin volümetrik çalışmaların sonuçları tutarsızdır (14-17). Segal ve arkadaşları (11) FreeSurfer kullanarak yaptıkları çalışmada, PSS hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında kortikal kalınlık, ventriküler hacim veya beyin parankim hacimleri arasında fark bulmadı. Voksel tabanlı morfometri (VTM), gruplar arasında bölgesel serebral volümdeki farklılıkların kantitatif ve objektif değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir (14, 18). VTM kullanarak yapılan çalışmalarda, Tzarouchi ve arkadaşları (10) kontrollerle kıyaslandığında PSS olan hastalarda, korteks, derin gri madde ve serebellumda azalmış GC hacmini ve GC atrofisine uyan alanlarda ve korpus kallosumda BC hacim kaybını raporladı. Ayrıca GC ve BC atrofisi ile ilişkili yüksek BC hiperintensitesi sıklığını gösterdi (10). Lauvsnes ve arkadaşları ise sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdığında PSS'li hastalarda genel BC hacminde azalma olduğunu, ancak genel GC hacminde farklılık olmadığını ve ayrıca lokalize alanlarda BC ve GC hacim farklılığının olmadığını raporladı (19). Hammonds SK ve arkadaşları (17) son zamanlarda yaptıkları çalışmada BC lezyonuna sahip PSS'li hastalarda yorgunlukla ilişkili serebral hacim farklılığı olmadığını gösterdi. Bildiğimiz kadarıyla literatürde BC hiperintensitesi olmayan ve ek bir kronik hastalığı bulunmayan PSS hastalarında BC ve GC değişikliklerini araştıran bir çalışma yoktur.

Bu çalışmanın amacı VTM yöntemi kullanarak, nöropsikiyatrik semptomaya sahip olmayan, ek bir kronik hastalığı bulunmayan ve BC hiperintensitesi olmayan PSS'li hastaların, BC ve GC volüm değişikliklerini değerlendirmektir.



## **2 GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Beynin Histolojisi**

#### **2.1.1 Nöronlar**

Üç bölümden oluşurlar. Dendritler, uyarıları çevreden almak üzere özelleşmiş çok sayıda uzantılardır. Hücre gövdesi, bir diğer adıyla soma, tüm hücrenin beslenmesini sağlayıp, uyarıyı alan kısımken, akson ise tek bir uzantı olup, sinir uyarısını diğer hücelere iletir. Dendritler ve soma impulsun doğduğu yer, akson ise iletildiği yerdir. Aksonlar, akson yumruları veya sinaptik yumrular adı verilen ve içlerinde bol miktarlarda veziküller içeren çok sayıda düğme şeklindeki oluşumlarla sonlanırlar. Veziküller içinde bulunan nörotransmitterler, bir nöronda aksiyon potansiyeli olarak taşınan bilginin, diğer bir nörona aktarılmasında aracılık eden moleküllerdir. Sinapslar sinir uyarılarının tek yönlü aktarımından sorumlu yapılardır.

Bazı nöronların aksonlarında glia hücreleri tarafından oluşturulan miyelin kılıf vardır. Miyelin kılıf aksonun etrafını kesintili olarak çevreler ve bu yapılara ranvier boğumu adı verilir. Ranvier boğumları, aksiyon potansiyelinin son derece hızla yayılmasını ve çevre nöronlarının uyarılarından etkilenmesini önler. Miyelinli nöronlarda aksiyon potansiyeli bir ranvier boğumundan diğerine sıçrayarak taşınmaktadır.

#### **2.1.2 Glia hücreleri**

Santral sinir sisteminde oligodendrosit, astrosit, ependim ve mikroglia olmak üzere dört adet glia hücreleri bulunur. Oligodendrositler merkezi sinir sistemindeki nöronların miyelin kılıfından sorumludur. Astrositler glia hücreleri arasında sayısı en fazla olanıdır. Nöronları kılcal kan damarlarına ve pia matere bağlayıp destek görevi görürken, aynı zamanda nöronların iyonik ve kimyasal ortamını kontrol ederler. Ayrıca santral sinir sistemi hasar gördüğünde çoğalıp yara iyileşme dokusu oluştururlar. Ependim hücreleri beyin ventriküllerini ve spinal kord santral kanalını döşer. Mikroglia sinir dokusundaki fagositik hücreler olup, kemik iliğindeki öncü

hücrelerden köken alırlar. İnflamasyon ve onarım görevleri olup santral sinir sisteminin makrofajıdır.

Merkezi sinir sistemi kesitlerinde beyaz ve gri bölgeler izlenir. Bu farklılığı miyelinin SSS'deki dağılımı oluşturmaktadır. Ak maddenin ana bileşeni miyelinli aksonlar ve oligodendrositlerdir. Ak madde nöron gövdesi içermez. Gri maddede, nöron gövdeleri dendritler ve aksonlarla, glia hücrelerinin başlangıç bölümündeki miyelinsiz kısımları vardır. Sinapsların oluşturulduğu bölgedir. Gri madde serebrum ve serebellumun yüzeyinde belirgin olup, korteksi oluştururken beyaz madde daha derinde yer alır. Gri cevher yapıları aynı zamanda beyaz maddede gömülü olan ve nükleus olarak adlandırılan adalarda da bulunmaktadır.

## **2.2 Beynin Anatomi ve Fizyolojisi**

### **2.2.1 Beynin makroskopik organizasyonu**

Yetişkinlerde beyin ağırlığı 1000-1700 gr arasında olup, yaşlandıkça beyin ağırlığı yaklaşık 120 gr azalmaktadır. Bu ağırlığın %90'ı serebrum, %10'u serebellum tarafından oluşturulmaktadır.

Kraniumda üç kranial fossa bulunmaktadır: ön, orta ve arka kranial fossalar. Ön - orta kranial fossa sfenoid kemik kanadı tarafından; orta - arka kranial fossa ise temporal kemiğin petröz segmentinin süperioru tarafından ayrılmaktadır. Orta kranial fossa sella tursica lateralinde ve tentoryumun üzerinde yer alır. Posterior kranial fossa ise temporal kemik petröz parça ve klivus posteriorunda ve tentoryumun altında yer almaktadır. Posterior kranial fossa, anterior ve orta kranial fossa ile tentoryal insisura, spinal kanal ile foramen magnum aracılığıyla bağlantılıdır. Anatomik olarak tentoryumun üstünde kalan anterior ve medial kranial fossada yer alan bir lezyon supratentoryal yerleşimli, inferiorunda kalan posterior kranial fossa ise infratentoryal yerleşimlidir.

Supratentoryal alanda beyin yüzeyine doğru uzanan derin yarıklar fissür olarak adlandırılır. İnterhemisferik fissür her iki serebral hemisferi ayırırken, sylvian fissür frontoparyetal ve temporal operkulumları ayırır. Sulkus, sadece supratentoryal

kompartmanda giruslar arasındaki BOS ile dolu boşlukları ifade eder. Subaraknoid sisternler ise beyin parankimini saran BOS havuzunu tanımlamaktadır.

Broadman'ın fonksiyonel açıdan üç alanı; motor, duyusal ve yorumlayıcı (asosiasyon) alanıdır. Broadman'ın haritasında 3,1,2 duyusal (somatosensoriyal) korteks iken; 4 motor kortektir. 17,18,19 görme alanı; 8,9,10,11 prefrontal asosiyatif korteks; 44,45 Broca alanı, 41,42 işitme alanı; 22 Wernicke alanıdır. Wernicke ve Broca alanları arkuat fasikulus ile bağlanırlar.

### **2.2.2 Meninks**

Beyin dokusu 3 katlı meningiyal yapı tarafından örtülmüştür. Dıştan içe doğru dura-araknoid ve pia mater olarak adlandırılmıştır. Dura mater diğerlerine göre daha kalın olup, dış periosteal ve iç meningial tabaka olarak ikiye ayrılır. Dış periosteal tabaka, komşuluğundaki kemik yapının iç yüzeyine yapışık olup sütün boşluklarında sonlanmaktadır. İç meningial tabaka dural yüzeylerde devamlılık gösterir iken orta hatta ve lateralde içeri doğru keskin dönüş yaparak falks ve tentoryum yapılarını oluşturur. Dural venöz yapılar meningeal tabakanın yüzeyel ve derin katmanları arasında uzanmaktadır. Süperior sagital sinüs falksın periferinde, inferior sagital sinüs falksın derindeki serbest parçası boyunca yerleşmiştir. Falksın posterior segmenti ile tentoryum bileşkesi arasında ise sinüs rektus yer alır. Her iki transvers sinüs ise lateral seyirle tentoryumun her iki posterolateral kenarı boyunca seyir gösterip petröz piramitlerin lateral kenarından aşağıya doğru uzanım gösterir ve bu düzeyden itibaren sigmoid sinüs adını alır. Sigmoid sinüsler ise foramen jugulare düzeyinden itibaren juguler ven adını alır. Süperior sagital sinüs, sinüs rektus ve her iki transvers sinüsün orta hat posteriordaki birleştikleri yere ise konfluens sinuum diğer bir deyişle torcular herofili olarak isimlendirilir. Beynin venöz drenajı anteriordan posteriora ve inferiora doğrudur.

Duranın derininde sırasıyla araknoid mater ve pia materden oluşan ince leptomeningeal tabaka yer alır. Beyin omurilik sıvısı araknoid ile pia mater arasında yer alır. Bazı bölümlerde araknoid, dura mater içindeki venöz sinüslerde sonlanan

kıvrımlaşmalar oluşturacak şekilde dura materi delerek geçer ve araknoid granülasyonları oluşturur. Bu yapılar endotel hücreleri ile örtülü olup, BOS'un venöz sinüslere drenajını sağlar. Kan damarları pia mater ile örtülü kanallar boyunca SSS'e girmektedir. Kan-beyin bariyeri endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlar ve pia materin aralık bırakmadan kılcal kan damarlarının çevresini sarmasıyla oluşur ve antibiyotikler, kimyasal maddeler ve bakteriler gibi maddelerin kandan sinir dokusuna geçmesini önleyen işlevsel bir bariyer oluşturur.

## 2.2.3 Supratentoriyal beyin

### 2.2.3.1 Korteks

Serebrum iki hemisferden oluşmaktadır. Her iki hemisferin lateral yüzeyi, koveksitesi, kalvaryumun iç yüzeyine; düz medial yüzeyi falksa ve karşı hemisfere doğru komşuluk gösterir. Konkav inferior yüzeyi ise kafa tabanına ve tentoryuma komşudur. Anatomik açıdan serebrum loblar, lobüller ve giruslara bölünmüştür (20-23). Her bir hemisferde frontal, paryetal, temporal, oksipital ve insular lob olarak, beş adet lob mevcuttur.

#### 2.2.3.1.1 Frontal lob

Konveks yüzü, sylvian fissür üzerinde, frontal polden santral sulkusa kadar uzanır. Süperiordan inferiora doğru sırasıyla; süperior, orta ve inferior frontal giruslar mevcuttur. Bu yapılar süperior ve inferior frontal sulkuslar ile ayrılmaktadır. Bu yapıların hemen posteriorundaki presantral sulkusun arkasında ve santral sulkusun anteriorunda, presantral girus yerleşim gösterir. Presantral girusta primer motor korteks bulunmaktadır. Frontal lob medial yüzü singulat sulkusun periferindedir. Girus rektus, süperior frontal girusun medial kesimi ve parasantral lobülün anterior kesimi bulunur. İnférieur yüzeyinde ise girus rektus, olfaktor sulkus, orbital girus bulunur. Olfaktor sulkus üzerinde olfaktor bulbus ve traktus bulunmaktadır (20-23).

Frontal lobun anterior kısmı prefrontal korteks olarak adlandırılır. Prefrontal korteks algısal analiz, kişilik oluşumu, soyut düşünme, sosyal davranış, yargılama yetisi, planlama ve strateji oluşturma, karar verme, dürtü kontrolü gibi işlevlerden sorumludur. Tüm duyulardan iletilen bilgileri düzenlemekte ve organize etmektedir. Frontal lobun posterior kesiminde bulunan primer motor korteks, hareket işlevlerinin gerçekleştirilmesini, premotor ise bu hareketlerin düzenlenmesi ile ilgilidir (20-23).

Broca alanı sol frontal lobun alt kısmında yer alır. Broca alanı serebral korteksin lisan ile ilgili temel alanlarından biridir. Konuşma ile ilgili motor işlevlerin kontrolünden sorumludur. Broca alanı Wernicke alanıyla ilişkili olup, Wernicke

kısmı lisan algılama ve işleme işlevleriyle ilişkilidir. Wernicke ve Broca alanları arkuat fasikulus ile bağlanırlar (20-23).



#### 2.2.3.1.2 Paryetal lob

Paryetal lobun konveks yüzeyi santral sulkustan başlayarak posteriorda temporoparyetooksipital konfluensine kadar uzanım gösterir. Anteriyorda santral sulkusun posteriorunda, postsantral sulkusun anteriorunda yer alan postsantral girus, primer somatosensoriyal alandır. Presantral girusa göre daha ince görülür. Posteriorda paryetal lob, derin arkuat intraparyetal sulkus tarafından süperior ve inferior paryetal lob olarak ayrılır. Medial yüzeyi anteriyorda santral sulkus, posteriorda pariyetooksipital sulkus ve inferiyorda subparyetal sulkus arasındadır. Pars marjinalis - parasantral sulkus arasında yerleşim gösteren parasantral lobülün posterior parçası ve pars marjinalis arkasında, paryetooksipital sulkusun önünde yerleşim gösteren prekuneus olmak üzere iki adet girus içerir (20-23).

Süperior paryetal lobül somatik asosiasyon alanının bir parçası olup, somatosensoriyal alandan, ventromedial talamus çekirdeğinden, talamusun diğer bölümlerinden, görsel ve işitsel korteksten sinyal alır. Bu alan karmaşık cisimleri ve yapıları kavrama yetisinden, vücudun bütün olarak durumu ve uzaysal koordinasyondan sorumludur (24, 25).

Primer somatosensoriyal alanın işlevi, deri, kas ve eklemlerde bulunan mekanoreseptörlerden gelen uyarıların yerini ve şiddetini tespit ederler. Bu alanın arkasında bulunan somatik asosiasyon alanı, somatosensoriyal alandan, ventromedial talamus çekirdeğinden, talamusun diğer bölümlerinden, görsel ve işitsel korteksten sinyal alır. Bu alan karmaşık cisimleri ve yapıları kavrama yetisinden sorumludur. Vücudun bütün olarak durumu ve uzaysal koordinasyondan sorumludur (20-23).

#### 2.2.3.1.3 Temporal ve oksipital loblar

Temporal lobun konveks yüzeyi sylvian fissür inferiorunda, temporoparyetooksipital konfluensine kadar uzanır. Süperior ve inferior sulkuslarla ayrılan süperior temporal girus, orta temporal girus ve inferior temporal giruslar bulunmaktadır (20-23).

Lateral yüzeyi süperior, orta ve inferior oksipital giruslar, süperior ve inferior oksipital sulkuslar ile ayrılır. Medial yüzeyinde paryetooksipital sulkusun anteriorunda prekuneus, bu sulkusun arkasında ve kalkarin sulkusun süperiorunda ise

kuneus bulunur. Kalkarin sulkusun inferiorunda medial oksipitotemporal girus yerleşim gösterir (20-23).

Temporal ve oksipital lobların tentoryum üzerinde birleşmesi ile inferomedial yüzde konfluens oluşur. Anteriorda lateralden mediale doğru her iki temporal lobun inferomedial yüzeyini oluşturan inferiomedial girus, lateral oksipitotemporal girus ve lateral oksipitotemporal sulkus ile kollateral sulkuslarla ayrılan parahipokampal girus sıralanır. Medialde, parahipokampal girus, temporal lobun tüm uzunluğu boyunca en medial kenarı oluşturur. Parahipokampal girusun anterior ucu, posterior, süperior ve mediale keskin bir kıvrım yaparak unkusu oluşturur. Süperiorda Heschl girusu temporal lobun üst yüzeyinde oblik olarak seyreder. Heschl girusu, primer işitme merkezi olarak tanımlanır. İşitsel asosiasyon alanı primer işitme merkezinin altında bulunmakta olup, anatomik ve işlevsel olarak bağlantılıdır. Primer işitme alanı ses kalitesinin (şiddet ve ton) algılanması; asosiasyon alanı ise bu sesleri gürültü, müzik ya da konuşma olarak ilişkilendirme ile görevlidir. İnferiorda lateral oksipitotemporal girus ise yüz tanıma merkezi olarak tanımlanır (20-23, 26, 27).

Dil kavrama alanı diğer adıyla Wernicke alanı, temporal lobun üst girusunun arka bölümündeki primer işitsel kortekstedir. Baskın hemisferin, konuşmanın çözümlenmesi ve yorumlanmasını sağlayan duysal bölümüdür. Birincil ve ikincil işitme alanları yakınında yerleşmiştir. Aynı zamanda yazılı sözcüklerle iletilen görsel bilgi görsel asosiasyon alanı olan angular girusa, oradan da Wernicke alanına gelir (20-23).

Hipokampal formasyon medial temporal korteksin mediale katlanmasıyla, gri ve beyaz cevherden oluşmaktadır. Gri cevher, inferiorda subikulum, süperiorda dentat girus, süperolateralde ise hipokampustan oluşurken, beyaz cevher forniksten oluşur.

Amigdala unkusun hemen lateralinde yerleşim göstermekte olup, lateral ventrikülün temporal hornunun anterosüperior duvarını oluşturur (26).

Limbik sistem ise hipokampusun da içinde bulunduğu parahipokampal girus, singulat girus, singulat girusun isthmik parçası ve amigdala tarafından oluşmakta olup mezensefalonu çevrelemektedir (26). Limbik sistem; dürtüleri, duyguları ve iç

dünyamızın kontrolünü sağlar ve duygusal tepkileri kontrol eder. Ödül ve ceza, öğrenme ve bellek gibi fonksiyonları da bulunur (26).

Temporal lob, duyuşal girdilerin organize edilmesinde, işitsel algılamada, dil ve konuşma işlevlerinde ve ayrıca hafıza ilişkilendirilmesi ve oluşturulmasında önemli rol oynar.

Oksipital lobun konveks yüzeyi paryetal ve temporal loblardan oksipital pole uzanır. Serebral korteksin arka kısmında bulunmakta ve görsel işlevlerden sorumludur. Primer vizual korteks (Broadman 19), beynin retinadan gelen görsel iletileri karşıladığı kısım olup, görsel asosiasyon alanı (Broadman 17,18) ise bu uyarıların işlenmesinden sorumludur. Şekil, uzaklık, derinlik kavrama gibi analizlerle ilişkilidir. Ayrıca paryetal ve orta alt lob temporal loblardaki görsel alanlarla da ilişki içerisindedir (20-23).

#### 2.2.3.1.4 İnsular lob

Sylvian fissür derininde, frontoparyetal ve temporal operkulumun altında, dikey oryantasyonu bulunan lateralde konveks morfolojiye sahiptir. Santral sulkusun inferior kesimi oblik seyir gösterip insulayı çaprazlar ve insular korteksi anterior ve posterior lobül olarak ayırır. Orta serebral arterin insular segmenti (M2 segmenti) insular yüzün lateralinde seyreder (20-23).

İnsular lob, otonom sinir sistemi, duyuşal işlevler ve tat alma işlevlerinden sorumludur.

#### 2.2.3.2 Derin gri cevher

Kaudat nükleus, putamen, globus pallidus, nükleus akkumbensin septumu, orta beyindeki substansia nigra, klastrum, epitalamus, hipotalamus, subtalamus (21-23, 28-31)

Bazal ganglionlar; serebral korteks ve serebellumla birlikte çalışarak iskelet kaslarının motor aktivitesini düzenleyip, hareketlerin planlanması ve programlanmasına katkıda bulunurlar. İsteğimizle başlatılan birçok hareketin daha

sonra otomatik olarak devam etmesinde ve kalıplaşmış hareketlerin sürdürülmesinde bazal ganglionların önemli rolleri vardır (21-23, 28-31).

#### 2.2.3.2.1 Striatum

Kaudat nükleus ve putamen ortak adıdır. Her iki lateral ventrikülün üst lateral sınırı boyunca uzanım göstermektedir. Kaudat nükleusun uzun, ince kuyruğu ventriküler atriumların lateral duvarı boyunca uzanım gösterip anteriora doğru kıvrılarak temporal hornun lateral duvarını oluşturarak anteriorda amigdalada sonlanır (21-23, 28-31).

#### 2.2.3.2.2 Nükleus akkumbens

Nükleus akkumbens olup kaudat ve putamen bileşkesi medialinde ve internal kapsül ön bacağı inferomedialinde yer alan geniş bir gri nükleustur (21-23, 28-31).

#### 2.2.3.2.3 Lentiküler nükleus

Putamen, globus pallidus internus ve eksternusun ortak adıdır. Lateralde putamen, ortada globus pallidus eksternus, en medialde ise globus pallidus internus bulunur(21-23, 28-31).

#### 2.2.3.2.4 Klastrum

İnsula medialinde, ekstrem kapsül ve eksternal kapsül arasında yer alan ince gri cevher laminasıdır (21-23, 28-31).

#### 2.2.3.2.5 Talamus

Her iki hemisferde geniş ve oval yapılı olup çok sayıda nükleustan oluşmaktadır. 3. Ventrikülün lateral duvarını oluşturur. Orta hatta her iki talamus, 3. Ventrikülün direk içerisinde geçen massa intermedia tarafından birbirine bağlanmaktadır. Massa intermedia gri cevher bağlantısı olup, komissürel yol değildir. Talamusun anteriorunda anterior talamik nükleus, posteriorunda pulvinar tarafından oluşturulur. Lateral parçasında ise motor sistemin parçası olan ventral anterior ve ventral lateral çekirdekler vardır. Ventral posterolateral ve ventral posteromedial çekirdekler ise sırasıyla vücut ve yüzden gelen primer sensoriyal datanın sinaps oluşturduğu çekirdeklerdir. Her iki tarafta posterolateralde, medial genikül nükleus işitsel veriyi

talamustan Heschl girusuna iletir. Lateral genikülat nükleus ise görsel veriyi primer görme alanına iletir (21-23, 28-31).

Talamus, çevreden gelen uyarıları yüksek beyin bölgelerinin algılayacağı biçimlere çevirmek, bilgiyi derlemek, süzmek ve korteksten gelen yanıtları alt beyin bölgelerine iletmekten sorumludur. Afferent nöronlarla taşınan koku duyusu dışındaki tüm duyu bilgilerinin toplandığı ve buradan kortekste alanlara gönderildiği bir istasyon gibi görev yapmasının yanı sıra bu bilgileri yorumlama işlevi de bulunmaktadır (21-23, 28-31).

#### 2.2.3.2.6 Epitalamus

Epitalamus 3. Ventrikülün inferoposteriorunda yerleşim gösteren epifiz bezi, her iki habenula, habenular komissür ve posterior komissürü içeren bazal çekirdektir. Posterior komissür, akuaduktus serebrinin anterior kesiminde çatı oluşturur (21-23, 28-31).

#### 2.2.3.2.7 Hipotalamus

Talamusun inferiorunda, 3. Ventrikülün alt duvarı boyunca uzanım gösterir. Tuber sinereum, infundibulum gövdesi, mamiller cisimler gibi birçok nükleustan oluşur. Ana fonksiyonları; uyku-uyanıklık durumunun düzenlenmesi. Vücut sıvı dengesinin korunması, vücut sıcaklığının korunması, iyot dengesinin korunması, açlık-susuzluk hislerinin düzenlenmesi, annelik davranışı, doğum ve süt salgılama, otonom sinir sisteminin düzenlenmesi, tüm hormon dengesinin düzenlenmesi, öfke, heyecan, korku gibi emosyonel davranışların düzenlenmesidir (21-23, 28-31).

#### 2.2.3.2.8 Subtalamus

Beyin sapı, hipotalamus ve talamus bileşkesinde yer alır. Her iki subtalamik nükleusu içerir. Talamusların lateral yarısı inferiorunda, substansia nigra superiorunda, serebral pedinküllerin medialinde yerleşim gösterir (21-23, 28-31).

#### 2.2.3.3 Beyaz cevher yolakları

Komissural, projeksiyon ve asosiasyon lifleri olmak üzere üç ana grup vardır (21-23, 32, 33).

#### 2.2.3.3.1 Komissural lifler

Komissural yolak orta hattı geçer ve iki hemisferdeki aynı noktaları birbirine bağlar (21-23, 32, 33).

##### 2.2.3.3.1.1 Korpus kallozum

Orta hatta falks serebrinin serbest kenarının inferiorundadır. Her iki serebral hemisferi birbirine bağlayan en büyük komissural trakttır. Unilateral kortikal aktivitenin bilateral olmasını sağlar. Anteriordan posteriora doğru sırasıyla; rostrum, korpus, istmus ve splenium olarak isimlendirilir. Somatotopik olarak anteriordan-posteriora ve dorsalden ventrale doğru organize olup, beynin anterior kompartmanından köken alan lifler daha anteriordan karşı tarafa geçerken, posterior hemisferinden kaynaklanan lifler ise daha posteriordan karşı tarafa geçer. Sensorimotor lifler kontralateral hemisfere istmus anteriorundan ve korpus posteriorundan geçiş yapmaktadır. Ayrıca korteksin en medialinden kaynaklanan aksonlar korpus kallozumun dorsalinden kontralateral hemisfere geçerken, hemisferin lateral kesiminden orijin alan aksonlar ise korpus kallozumun daha inferiorundan kontralateral hemisfere geçmektedir (21-23, 32, 33).

##### 2.2.3.3.1.2 Anterior komissür

Korpus kallozum rostrum ve lamina terminalis bileşkesinden ve üçüncü ventrikül anterior duvarından geçer. Her iki lateral temporal lobu ve her iki olfaktor bulbusu birbirine bağlar (21-23, 32, 33).

#### 2.2.3.3.2 Projeksiyon lifleri

İpsilateral ya da kontralateral uzanım paterni göstererek birbirine uzak farklı yapıları birbirine bağlar (32, 33).

##### 2.2.3.3.2.1 Korona radyata

Bu yolak, serebral korteksten orijin alarak internal kapsül üzerinde konverjans oluşturup internal kapsül içerisinden geçerek beyin sapı ve spinal kanala ulaşır (32, 33).

#### 2.2.3.3.2.2 Kortikospinal traktus

Bu yolak sensorimotor korteksten orijin alıp, korona radyata üzerinden internal kapsülün arka bacağına posterior yarısına ulaşır. Sırasıyla serebral pedinkül, basis pontis, medullanın piramidal parçaları ve medullanın inferior kesimine ulaşır. Bu liflerin yüzde doksanı medullanın en kaudalinde çaprazlaşıp kontralateral spinal kord yarısının lateral kolonunda aşağı doğru lateral kortikospinal trakt olarak uzanır. Bu lifler ekstremitelerin özellikle distal kesiminde, beceri gerektiren hareketleri kontrol eder. Kalan yüzde on lif ise çaprazlaşma yapmayıp, spinal kordun ipsilateral anterior segmentinde anterior kortikospinal trakt adını alarak ilerler. Bu lifler ise üst torasik ve servikal düzeyde, spinal kordun ventral komissüründen çaprazlaşma yaparak karşı hemikord üzerindeki nöronlarda sonlanır (21-23, 32, 33).

#### 2.2.3.3.2.3 Forniks

Bilateral hipokampal formasyonlardan kaynaklanır. Korpus kallozum spleniumunun anteriorundan yukarı doğru yönelip, korpusu altında seyrederek ve mamiller cisimlere ulaşan iki adet anterior kolona ayrılır. Her iki tarafta anterior kolonlar foramen Monronun anteromedial duvarını oluşturur. Hipokampus ile diğer bölgeler arasındaki bağlantıyı sağlar ve yıkımı, öğrenme ve hafıza işlevlerinde bozulmaya yol açabilir (21-23, 32, 33).

#### 2.2.3.3.3 Asosiasyon lifleri

Aynı hemisferdeki kısa ve uzun mesafeleri geçerek, önemli yapılar arasında bağlantı oluşturur.

##### 2.2.3.3.3.1 U lifleri

Komşu girusları, subkortikal beyaz cevher alanları ile birbirine bağlar.

##### 2.2.3.3.3.2 Uzun asosiasyon lifleri

Mediyalde, singulum traktı mevcut olup, korpus kallozum çevresinde singulat girusun derin tabakasında yerleşim gösterir. Uzun bir ark yapısında olup, frontal ve paryetal loblar ile mediyal temporal lob -entorinal korteks- arasında bağlantı oluşturur.

Arkuat fasikül lateralde yer alır. İnsula etrafında ark oluşturarak frontal, paryetal ve temporal lobları arasında, posterior temporal ve inferior paryetaldeki Wernike alanı ve inferior frontaldeki Broca alanını birbirine bağlar. Diğer bir deyişle frontal asosiasyon korteksi ile paryetal ve temporal asosiasyon korteksini ilişkilendirir (21-23, 32, 33).

#### 2.2.3.3.4 Kapsüller

Geniş, ince beyaz madde tabakasını ifade eden bir terimdir. Derin gri cevher nükleusları çevresinde yer alırlar. Projeksiyon ve/veya asosiasyon liflerinden oluşurlar (21-23, 32, 33).

##### 2.2.3.3.4.1 Ekstrem ve eksternal kapsül

Ekstrem kapsül, insular korteks ile klaustrum arasında yerleşim gösterirken; eksternal kapsül klaustrum ile putamen arasında yerleşir (21-23, 32, 33).

##### 2.2.3.3.4.2 İnternal kapsül

Kalın koni yapısında olup, lentiküler nükleus ile kaudat nükleus ve talamus arasında yerleşir. Anterior ve posterior bacaklar, genu, retrolentiküler internal kapsül, sublentiküler internal kapsül olmak üzere toplamda beş komponenti vardır. Anterior bacak ve genu kesiminden prefrontal lifler; posterior bacağın ön yarısından premotor lifler; posterior bacağın arka yarısından kortikospinal trakt, posterior paryetal ve temporal lifler geçer. İnternal kapsülün retrolentiküler parçasından ise optik radyasyon geçmekte olup, lateral genikülat nükleus ve kalkarin korteks arasında bağlantı oluşturur. Auditer radyasyon ise internal kapsülün kaudal yerleşimli sublentiküler parçasından geçerek mediyal genikülat nükleus ve primer auditer korteks arasında bağlantı oluşturur (21-23, 32, 33).

## 2.2.4 İnfraentoriyal beyin

### 2.2.4.1 Beyin sapı

Talamus ve spinal kord arasında uzanır. İnfериordan süperiora doğru sırasıyla; medulla oblangata, pons ve mezensefalon olarak üç kompartmana ayrılır. Her kompartman serebellum ile pedinküller aracılığıyla bağlantılıdır. Medulla inferior



serebellar pedinkül, pons orta serebellar pedinkül, mezensefalon ile süperior serebellar pedinkül aracılığıyla bağlantı gösterir. Mezensefalondan üç ve dördüncü kraniyal sinirler, ponstan beşten sekize kadarki kraniyal sinirler, bulbustan ise dokuzdan on ikiye kadarki kraniyal sinirlerin nükleusları bulunur. Solunum ve dolaşım merkezleri beyin sapında bulunmaktadır. Öksürme, kusma, emme, yutma gibi fonksiyonların merkezi de buradadır. Ayrıca retiküler formasyon adı verilen, çoklu nöron gruplarının oluşturduğu ve fonksiyonu iskelet kaslarının motor aktivitesi, uyku-uyanıklık durumunu düzenlemek olan bir merkez de bulunmaktadır. Mezensefalon ek olarak görme ve işitme refleks merkezleri ile kas tonusunu ve vücudun duruşunu sağlar (21-23, 29, 30, 32, 34).

#### 2.2.4.1.1 Medulla oblongata (bulbus)

İnferiorda kortikospinal traktusun çaprazlaşma noktasının hemen distalinden, süperiorda pontomedüller sulkusa kadarki beyin sapı bölümüdür. Ventralden dorsale doğru kortikospinal traktı içeren her iki piramis, inferior oliver nükleusu içeren her iki oliv çıkıntısı, ipsilateral spinal korddan asendan yol ile gelen posterior spinoserebellar traktus, karşı inferior oliver nükleustan gelen olivo serebellar traktusun oluşturduğu inferior serebellar pedinkül ve lemniskus medialis olarak sıralanır. Bulbusun posterior kesiminin üst yarısı dördüncü ventrikülün tabanının alt yarısını oluşturur (21-23, 29, 30, 32, 34).

#### 2.2.4.1.2 Pons

İnferiorda pontomedüller sulkustan, süperiorda pontomezensefalik sulkus ve inferior kollikulusun alt kenarına kadar uzanır. Her iki tarafta pontin nükleustan köken alan transvers pontoserebellar liflerin büyük kısmı orta hattı çaprazlayarak kontralateral orta serebellar pedinküllerden kontralateral serebellar hemisferlere geçerler. Ponsun posterior kesiminin alt yarısı dördüncü ventrikülün tabanının üst yarısını oluşturur (21-23, 29, 30, 32, 34).

#### 2.2.4.1.3 Mezensefalon(orta beyin)

İnferiorda pontomezensefalik sulkustan süperiorda optik kiyazma kaudal kenarına kadarki beyin sapı bölümüdür. Kortikospinal ve kortikobulber traktları içerir.

Mezensefalon tegmentumu ventralinde GABAerjik nöronları bulunduran substansia nigra pars retikulata, bunun hemen dorsalinde ise dopaminerjik nöronları bulunduran substansia nigra pars kompakta vardır. Süperior kesiminde her iki nükleus ruber, inferiorıda ise her iki süperior serebellar traktın çaprazlaşmış lifleri bulunur. Tektumda süperior ve inferior kollikulus çiftleri bulunur. Süperior kollikulus tentoryum hattı üzerinde iken inferior kollikulus ise altında yer alır (21-23, 29, 30, 32, 34).

#### 2.2.4.1.4 Beyin sapının uzun projeksiyon lifleri

##### 2.2.4.1.4.1 Kortikospinal trakt

Sırasıyla serebral pedinkülün mid-lateral kesiminden, basis pontis orta segmentinden, medulla alt sınırındaki piramid yapılarından desendan olarak yol alır. Bu liflerin yüzde doksanı medulla kaudalinde çaprazlaşma yaparak spinal hemikordun posterior yarısında, lateral kolona yerleşim gösterir. Diğer yüzde on kesimi ise kaudale direk iniş yaparak ipsilateral spinal kordun mediyal kesiminde anterior kolonda yerleşim gösterip ventral kortikospinal traktus adını alır (21-23, 29, 30, 32, 34).

##### 2.2.4.1.4.2 Kortikobulbar traktus

Kortikopontin ve kortikobulbar lifler, orta beyinden aşağı iniş yaparak ipsilateral pontin ve medüller nükleuslar ile sinaps yapar.

##### 2.2.4.1.4.3 Medial lemniskus

Bilateral sensoriyal lifler spinal kord dorsali boyunca medulla oblangataya kadar devam edip, medulla oblangata inferiorunda nükleus gracilis ve kuneatus ile sinaps yapar. Takiben ikincil postsinaptik lifler medulla kaudalinde çaprazlaşma yaparak, lemniskus medialis oluşturur. Pons düzeyi üst yarısında yavaşça daireselleşip laterale doğru yönelerek, talamusun ventroposterolateral nükleusuna kadar paramedian olarak seyreder (21-23, 29, 30, 32, 34).

##### 2.2.4.1.4.4 Medial longitudinal fasiküller

Ponsun tegmentum parçası, mezensefalon boyunca asendan ilerleyip paramedian olarak dört, altı ve üçüncü kraniyal sinir nükleuslarının hemen ventralinde bulunur.

Bu trakt altı, dört ve üçüncü kranial sinir nükleusları ve vestibüler nükleuslar arasında bağlantı oluşturarak konjuge bakışı ve baş hareketlerine rağmen bakış noktasının sabit tutulmasını sağlar (21-23, 29, 30, 32, 34).

#### 2.2.4.1.4.5 Spinoserebellar trakt

Posterior spinoserebellar trakt medulla alt yarısı boyunca asendan ilerler ve inferior serebellar pedinkül aracılığıyla serebelluma ulaşır. Anterior spinoserebellar trakt pons ve medulla anterolateralinde asendan ilerler ve süperior ve orta serebellar pedinkül aracılığıyla serebelluma ulaşır (21-23, 29, 30, 32, 34).

#### 2.2.4.1.5 Serebellum

Beyin doku ağırlığının yüzde onu kadardır, ancak beyindeki hücre miktarının yüzde ellisine sahiptir. Orta hatta vermiş ve her iki lateralde serebellar hemisfer olarak üç ana parçası vardır. Ayrıca flokkülönodüler, anterior ve posterior olmak üzere üç lobu vardır. Primer ve posterolateral fissürler anterior, posterior ve flokkülönodüler lobu ayırır. Serebellumun dışarı yönelim gösteren katlantıları folyum adını alır. Folya ve fissürler transvers uzanım gösterir. Her iki serebellar hemisferdeki santral beyaz cevher alanları korpus medullare adını alır. İç yapısında çapraz oluşturan birçok lif bulunur. Serebellumda dördüncü ventrikül çevresinde, medialden laterale doğru sırasıyla fastigial nükleus çiftleri, interstisyel hücre grupları, lateral vestibüler nükleuslar, nükleus globosus, nükleus emboliformis ve dentat nükleus şeklinde, altı çift derin serebellar nükleus dizilir (21-23, 29, 30, 32, 34).

Serebellum; hareketin dengeli ve senkronize yapılmasından sorumludur. Hareketlerin planlanması, uygulanması ve kontrolü gibi fonksiyonları yanı sıra, yeni hareketlerin öğrenilmesindeki motor adaptasyondan da sorumludur. Dengenin en önemli kontrol merkezidir (21-23, 29, 30, 32, 34).

### 2.2.5 Ventriküller

Dört adet intrakranial ventrikül mevcuttur. Lateral ventriküller orta hattın iki yanında simetrik yerleşirler. Her iki lateral ventrikül boynuz olarak adlandırılan çıkıntılar ile açıklığı öne bakan C harfine benzer. Anterolateralde frontal boynuz,

posteriorda oksipital boynuz, inferiora yönelim gösteren temporal boynuz korpus ve atrium komponentlerinden oluşur. Korpus kallozum çatısını, septum pellucidum, forniks ve derin gri nükleus frontal boynuzun medial duvarını oluşturur. Temporal boynuzun mediyal duvarını hipokampal formasyon oluşturur.

Üçüncü ventrikül, orta hatta her iki talamus ve hipotalamus arasında vertikal yarık şeklinde izlenir. Dördüncü ventrikül de yine orta hatta, beyin sapının posteriorunda, vermis anteriorunda yerleşimlidir. Foramen Monro, BOS'un lateral ventriküllerden üçüncü ventriküle geçişini sağlarken, üçüncü ventrikülden dördüncü ventriküle geçişi ise serebral akuaduktus sağlamaktadır. Dördüncü ventrikülün dışarı doğru açılan üç adet forameni vardır. Orta hatta bulunan foramen Magendi, dördüncü ventrikülü sisterna magnaya bağlarken, lateralde yerleşimli her iki foramen Luschka ise ipsilateral serebellopontin sisterna bağlar.

Koroid pleksus BOS'un oluşumunu sağlayan lateral, üç ve dördüncü ventrikülün içine uzanım gösteren vasküler yapıdır. Koroid pleksuslar genellikle lateral ventriküllerin atriumlarında üçüncü ventrikülün çatısında ve dördüncü ventrikülün posteriorunda bulunurken, lateral ventriküllerin frontal ve temporal hornlarında ve akuaduktus serebride koroid pleksus bulunmaz (21-23, 35).

## **2.3 Sjögren Sendromu**

### **2.3.1 Tanımlamalar**

Kronik, sistemik, otoimmün bir ekzokrinopatidir. Karakteristik tutulumu gözyaşı ve tükürük bezleri başta olmak üzere tüm ekzokrin bezlerin lenfositik infiltrasyonu şeklindedir. Başlıca semptomları ağız ve göz kuruluğu olup, hemen her türlü sistemi etkileyebilmektedir. PSS'nda altta yatan başka bir romatizmal hastalık yoktur. Özellikle romatoid artrit başta olmak üzere başka bir hastalıkla birlikte ise sekonder Sjögren Sendromu olarak adlandırılır (36).

### **2.3.2 Epidemiyoloji ve etyopatogenez**

Prevalansı yaklaşık % 0.5-5'dir. Her yaşta görülebilmekle birlikte, en sık 40-50 yaş aralığında olup, kadınlarda erkeklere göre dokuz kat daha siktir. Hastaların %50'si PSS'dir (36, 37).

Etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik, enfeksiyöz, endokrin ve psikoimmünolojik mekanizmaların katkısı olduğu düşünülmektedir. HLA-B8, HLA-DR3 gibi genetik faktörlerin; EBV, hepatit C, HTLV ve HIV gibi virüslerin SS ile ilişkisi gösterilmiştir. Östrojen hormonunun B lenfositlerin apoptozisini azaltması da etyopatogenezde rol oynayabilir. Anormal immün yanıt olarak B lenfosit sayısında artma, ANA, RF, ENA, anti Ro, anti La antikorları pozitifliği gösterilmiştir (36-40).

### **2.3.3 Patoloji**

Gland dokusunda periepitelyal CD4+ T hücrelerinin yoğun lenfositik infiltrasyonudur. Makrofaj, dendritik ve plazma hücreleri de bulunur. İnfiltrasyonla beraber asiner gland dejenerasyonu, nekroz, atrofi sonucunda organ ve dokuda fonksiyon kaybı gelişir. Alt dudak minör tükürük bezlerinden alınan 5-10 glandı içerecek biyopsi örneği incelemesinde gland dokusunun çoğunda veya tümünde fokal lenfosit infiltrasyonunun gösterilmesi ve fokus skorunun hesaplanması tanı için yeterlidir. Periduktal veya perivasküler bölgede 4 mm<sup>2</sup> alanda en azından elli lenfosit içeren fokal agregatların sayısı, fokus skorunu gösterir. Grade 0: normal, grade 1: hafif, grade 2: orta derecede mononükleer hücre infiltrasyonu, Grade 3: bir fokus varlığı, Grade 4: birden çok fokus varlığını ifade eder. Grade 3 ve 4, SS tanısını kuvvetle destekler.

### **2.3.4 Klinik bulgular**

Hastalık genellikle sinsi başlar, yavaş seyirlidir. Temel klinik semptomları ağız ve göz kuruluğu olup, diğer organ tutulumlarına ait sistemik bulgular eşlik edebilir ve multisistemik semptomlar nedeniyle tanısı güçleşebilmektedir.

Göz bulguları; fotofobi, kızarıklık, sekonder infeksiyonlar, nadiren perforasyonlar ve en sonunda göz kaybı şeklinde sıralanabilir. Tanıda gözyaşı azlığı en sık schirmer testi ile kantitatif olarak tespit edilir. Her iki alt göz kapağına yerleştirilen 30 mm uzunluğunda bir whatman kurutma kağıdının 5 dakikada 5 mm'den daha az ıslanması, kesinlikle azalmış gözyaşını ifade ederken; 8 mm'den daha az ise azalmış gözyaşını gösterir.

Oral bulgular; ağız kuruluğu, konuşmada ve özellikle kuru gıdaların çiğnenmesi ve yutulmasında güçlük, ses kısıklığı, kuru öksürük, diş çürüklerinde artma, parotislerde unilateral ya da bilateral olabilen ağrısız şişlik, tükürük kanallarında taş, enfeksiyon ve apse olarak sıralanabilir.

Hastaların %50'sinde sistemik tutulum bulunur. Sıklık sırasına göre; artrit ve artralji, Reynaud fenomeni, purpura, pulmoner tutulum, primer biliyer siroz, interstisyel nefrit, glomerulonefrit, periferik nöropati, miyozit, lenfoma olarak sıralanabilir.

Nörolojik tutulum periferik sinirleri, kranial sinirleri ve nadiren de SSS'ni etkileyebilir. Çalışmalarda SS'lu hastaların yaklaşık yarısında nörolojik bulgular görülebilmektedir. Duyusal ve motor nöropati, karpal tünel sendromu, mononöritis multipleks, demiyelinizan nöropati ve otonom nöropati görülebilir. Kranial nöropati daha çok trigeminal nevralji şeklinde görülür. Vasküler inflamasyon, dokuda lenfositik infiltrasyon ve antinöronal antikörlerin varlığı nörolojik semptomların gelişmesinde etkin olabilir. PSS'nda SSS tutulumu insidansı %0-30 arasındadır. Hastalarda stroke benzeri akut veya multipl sklerozu taklit eden progresif relaps ve remisyonlarla seyreden nörolojik bulgular olabilmektedir (40-46).

### **2.3.5 Tanı**

Sinsi başlangıç gösterebilmesi, nonspesifik ekstraplandüler bulguların sikka semptomlarından önce başlayabilmesi sikka semptomlarının başka hastalarda da görülebilmesi ve hastalığa ait spesifik belirteçlerin olmaması tanıda güçlük oluşturabilmektedir. Minör tükürük bezi biyopsisi tanıda yararlıdır, ancak tek başına yeterli değildir. % 6-9 sağlıklı insanlarda pozitif olabilir. Biyopsi bulguları, ağız ve

göz kuruluğu, sialografi, otoantikolar ile doğrulanmalıdır. Tanıda kullanılan Amerika – Avrupa Konsensus Grubu Sjögren Sendromu sınıflama kriterleri (47) tablo 1’de verilmiştir.

**Tablo 1** Amerika – Avrupa Konsensus Grubu Sjögren Sendromu sınıflama kriterleri

### **Subjektif bulgular**

**I. Göz semptomları:** Aşağıdaki sorulardan en az birisine pozitif cevap

- En az üç aydır her gün göz kuruluđunuz olur mu?
- Sık sık gözünüze çöp veya kum kaçmış hissi oluyor mu?
- Günde 3’den fazla gözyaşı damlası kullanıyor musunuz?

**I. Oral semptomları:**

- 3 aydan daha fazla süredir her gün ağız kuruluğu hissediyor musunuz?
- Tekrarlayıcı veya sürekli tükruk bezi şişliği var mı?
- Kuru gıdaları yutmak için sıklıkla sıvı almak zorunda kalıyor musunuz?

### **Objektif bulgular**

**III. Göz semptomları**

- Schirmer testi: anestezisiz uygulanacak ( $\leq 5$  mm/5 dk)
- Rose bengal testi

**IV. Histopatoloji**

Minör tükruk bezlerinde fokal lenfositik sialadenit

Fokus skoru  $\geq 1$ : lenfositik fokus olarak tanımlanan normal görünümlü mukozanın asinusları ve 50’den fazla lenfosit içeren her bir 4 mm<sup>2</sup>lik glandüler dokuda

Deneyimli bir uzman tarafından deđerlendirilmeli

**V. Tükruk bezi tutulumu:** aşağıdaki testlerden en az 1 tanesi pozitif olmalı

Uyarılmamış tükruk salgısı ( $\leq 1,5$  ml/15dk)

Parotis sialografisi ile diffüz sialektazi (obstrüksiyon olmadığı kanıtlanır)

Parotis sintigrafisi (gecikmiş uptake, azalmış konsantrasyon)

## **VI. Otoantikorlar**

Anti Ro (SS-A), Anti La (SS-B) veya her ikisi

## **2.4 Manyetik Rezonans Görüntüleme Fiziği**

### **2.4.1 Tarihçe**

Manyetik rezonans ilk olarak 1946 yılında, Bloch ve Purcell tarafından tanımlanmış ve tıbbi alanda kullanımı ilk olarak 1973 yılında Lauterbur tarafından gerçekleştirilmiştir. 1980 yılında ise Hawkens ve arkadaşları, MR'nin çok düzlemde (multiplanar) görüntü alabilme özelliğini ortaya çıkarmış ve ilk lezyonu tanımlamıştır. 1984 yılında ilk defa kontrast madde (Gadolinyum) kullanılmış ve 1986 yılından itibaren ise hızlı görüntüleme yöntemleri kullanıma girmiştir .

### **2.4.2 MRG'nin çalışma prensibi**

Elektromanyetik radyo dalgalarının vücuda gönderilmesi ve geri dönen sinyallerin görüntüye dönüştürülmesi temel prensibini oluşturmaktadır. Kuvvetli bir manyetik alan ( $B_0$ ), kesit belirleme, faz ve frekans kodlama gradientleri (voksel belirlenmesi için) ve radyofrekans sargıları kullanılır. MRG kontrast rezolüsyonu en yüksek olan görüntüleme yöntemidir.

Kuvvetli bir manyetik alan içerisinde (MR cihazı), bu alanla etkileşime giren manyetik alan gücüne sahip yapıların (protonlar) bu alana entegre bir şekilde çalışan ve kontrollü olarak yaydığı sinyaller ile enerji seviyelerini değiştirecek bir uyarın (radyo dalgası) ile etkileşmeleri ve aldıkları bu enerjiyi (radyo dalgası ile transfer edilen) geri verişleri sırasında yine çeşitli düzeylerde kontrollü olarak toplanan verilerin görüntüye dönüştürülmesi söz konusudur.

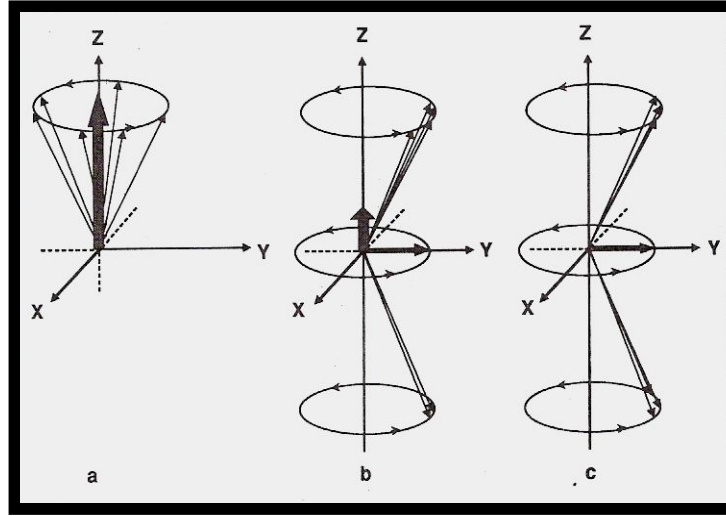
Atomun yapısını oluşturan elektron, proton ve nötronlar (daha küçük elektrik yüklü



partiküller içerir) gibi elektrik yüklü partiküllerin hareketi sonucu manyetizma oluşmaktadır. Nükleonlar, kendi etrafında devamlı olarak yaptığı spin hareketi denilen dönüşler sonucunda doğal bir manyetik alan oluştururlar. Bu da rezonans etkinin oluşturulmasından sorumludur. Görüntü oluşturmada bu manyetik dipol hareketine sahip çekirdeklerden yararlanılır. Bunlardan insan vücudunda en çok bulunan ve en güçlü manyetik dipol hareketine sahip olan atom hidrojen atomu olduğundan (tüm atomların % 80'i), MRG'de sinyal kaynağı olarak tercih edilir. Normalde  $H^+$  çekirdeklerinin dipolleri dokuda rastgele dağılmış ve net manyetizasyonu sıfır iken, güçlü bir manyetik alan içerisinde dış manyetik alanın yönüne paralel ve antiparalel dizilim gösterir. Paralel dizilim daha az enerji gerektirdiğinden, net manyetik vektör, ana manyetik alana paralel olur ve bu longitudinal manyetizasyon olarak adlandırılır. Bu longitudinal manyetizasyon, dış manyetik alanla aynı yönde olduğu için direkt olarak ölçülemez. Bu manyetik alanının ölçülebilmesi için, yönünün değiştirilmesi gerekmektedir ve bu işlem de radyofrekans (RF) dalgalarıyla gerçekleştirilir. Bu RF dalgasının protonlarla enerji etkileşimine girebilmesi için protonlarla aynı frekansta olması gerekmektedir. Yalnızca RF darbesinin protonların frekansına eşit olması durumunda protonlara enerji aktarılabilmektedir. Böylece bu protonların bazıları enerji emerek düşük enerji seviyesinden yüksek enerji seviyesine çıkarlar ve dolayısı ile antiparalel konuma gelirler. Bu etki sonucunda longitudinal manyetizasyon azalır.

RF dalgasının ikinci bir etkisi daha olmaktadır. Protonlar aynı zamanda dış manyetik alanın gücü ile orantılı şekilde manyetik vektörün etrafında salınım (precession) hareketi yapmakta olup, belli bir düzen göstermezler (aynı anda vektör uçları salınım çemberinin değişik lokalizasyonlarında). Transvers plandaki vektörlerin toplamı sıfır olmaktadır. Bu konuma out-of-faz denir. Dokunun manyetizasyonu  $B_0$  yönüne (Z düzlemi) dik bir düzlemde (x-y düzlemi) ölçülebilmekte olup, atomun salınım frekansına eşit olacak şekilde  $90^\circ$  radyofrekans pulsu vermek gereklidir. Bu sayede aynı frekansta ancak düzensiz biçimde salınım hareketi (out-of-faz) yapan protonlar in-faz konumuna geçerler (vektör uçlarının aynı anda aynı yerde olması). Böylece dokunun net manyetik vektörü z ekseninden  $90^\circ$  saparak x-y düzleminde dönmeye

başlar ve transvers manyetizasyon elde edilir. Görüntü elde etmek amacıyla kullandığımız verilerde, longitudinal manyetizasyonun yanı sıra transvers manyetizasyon da kullanılmaktadır.



**Şekil 1** Z ekseninde görülen longitudinal manyetizasyona dik oluşan Y eksenindeki transvers manyetizasyon

Puls kesildiğinde, protonlar önceki konumlarına geri dönmeye, diğer bir deyişle in-faz konumu bozulmaya başlar. Bu değişime free induction decay (FID) denir. Manyetizasyondaki bu değişim alıcı sargılar tarafından algılanır ve alternatif akıma çevrilir. Daha sonra bilgisayarlar aracılığıyla görüntüye dönüştürülür.

RF dalgası kesik kesik verilmektedir. Yani bir dalga gönderilmekte ardından beklenmekte ve tekrar dalga gönderilerek bu işlem sürekli yapılmaktadır. RF darbesi ile enerji düzeyi yükselen protonlar, RF darbesinin kesilmesi ile birlikte önceki düşük enerjili konumlarına yavaş yavaş geri dönmeye başlarlar. Bu sırada longitudinal manyetizasyon tekrar oluşur ve protonların faz uyumu kaybolarak transvers düzlemde “in faz” olan protonlar yavaş yavaş “out of faz” olurlar. Bu olaylar devam ederken net vektörel büyüklük her an değişime uğrar ve FID denilen (indüksiyonun serbest bir şekilde azalması) vektörel değişim süreci içerisinde protonlardan alıcı sarmallarda sinyal toplanır. Alternatif akıma dönüştürülen bu

sinyaller bilgisayar sistemleri yardımı ile görüntüye çevrilir.

Eksternal manyetik alan yönündeki longitudinal manyetizasyonun %63'ünün tekrar oluşması için gereken süreye T1 relaksasyon zamanı, yine eksternal manyetizasyona dik yönde protonların faz uyumu ile oluşmuş olan transvers manyetizasyonun %37 seviyesine inmesi için gereken süre de T2 relaksasyon zamanı olarak bilinmektedir. T2\* relaksasyon zamanı ise T2 relaksasyon zamanının gradiyent eko (GRE) serilerdeki karşılığıdır.

Longitudinal ve transvers relaksasyon birbirlerinden bağımsız fakat eş zamanlı olarak gerçekleşen olaylardır. Dokuların T1 zamanı, T2 zamanlarından daha uzundur. T1 ve T2 relaksasyon süreleri de her bir doku için farklılıklar gösterir. Dokuların T1 ve T2 relaksasyon zamanları görüntü karakteristiklerini etkileyen önemli faktörlerdendir. Kısa TR ve TE değerleri kullanıldığında elde edilen seriler T1 ağırlıklı; uzun TR ve TE değerleri kullanıldığında ise T2 ağırlıklı görüntüler oluşturulur. TR değeri dokuların T1 relaksasyon zamanlarını tamamlamaya izin verecek şekilde uzun, TE değeri kısa tutulduğunda (dokuların T2 relaksasyon zamanlarından daha önce) dokunun proton içeriği önem kazanır ve proton içeriği yüksek dokulardan daha çok sinyal alınır. Temel olarak bu tip seriler (uzun TR, kısa TE) proton dansite ağırlıklı (PDA) seriler olarak bilinirler.

Genel olarak MR görüntüleme için kısa TE zamanı 30 ms'den daha kısa, uzun TE zamanı da 80 ms'den daha uzun seçilen değerler; kısa TR zamanı 500 ms'den daha kısa, uzun TR zamanı da 1500 ms'den daha uzun seçilen değerlerdir.

MR'da kesit alınması ve görüntülerin oluşturulması sırasında öncelikle kesit alınması istenen düzleme dik yönde bir gradiyent uygulanarak vücut üzerindeki manyetik alan her bölgede farklı olacak şekilde kontrollü olarak değiştirilir. Daha sonra RF sarmalları kullanılarak kesit selektif eksitasyon ile sadece kesit planındaki protonların uyarılması sağlanır. Uyarım kesildikten sonra bu protonlardan gelen sinyaller toplanır. Toplanan ham sinyaller daha önceden belirlenmiş frekans ve faz eksenlerine yerleştirilerek Fourier Transformasyonu ile görüntüye çevrilir (48, 49).

### 2.4.3 MR'da kullanılan inceleme serileri

Görüntü elde etmede dört temel seri kullanılmaktadır.

#### 2.4.3.1 Saturation recovery/parsiyel saturasyon

Sadece 90° pulslar uygulanarak PDA ya da T1 ağırlıklı görüntüler elde edilir.

#### 2.4.3.2 Spin eko (SE) serisi

90° ve 180° pulslar birbirinin ardı sıra kullanılarak görüntü oluşturulur. İlk olarak spinler, o kesitin frekansına uygun kesit belirleme özelliğindeki 90° RF pulsu ile aktive edilir. Daha sonra TE/2 zamanında yine kesit seçici özellikli 180° RF pulsu ile faz dışı konumundaki protonların faz içi konumuna dönmeleri sağlanmaktadır. Daha sonra oluşan MR sinyali bir okuma gradiyenti eşliğinde analizlenir. TR ve TE değerleri değiştirilerek serinin T1 ve T2 ağırlıklı olması sağlanabilmektedir. SE görüntülemenin önemli bir özelliği hızlı akım özelliği olan kanın bu serilerde siyah görülmesidir. Bu etki 90° ve 180° pulslarının kesit seçici özellikte olmasından kaynaklanmaktadır. Erken dönemde 90° pulsu ile belli bir kesitteki protonlar uyarılır ve 180° RF pulsu da kesit seçici özellikte olduğundan dolayı sadece o uyarılmış protonların aynı kesit içerisinde kalanlarından sinyal alınması sağlanır. Damar içerisinde bulunan uyarılmış protonlar kesiti terk ettiğinden dolayı damar içerisinden sinyal alınamaz ve bu nedenle damar içi siyah olarak görüntülenir. SE görüntülemenin özelliklerinin arasında azalmış manyetik duyarlılık artefaktları da bulunmaktadır (48, 49).

#### 2.4.3.3 Inversion recovery görüntüleme:

T1 ağırlığının artırılmasını ve dolayısıyla dokunun anatomik detayının daha belirgin bir şekilde gösterilmesini sağlayan serilerdir. Yapı olarak SE serilere benzemekle birlikte ilk 90° puls öncesi 180° pulsunun uygulanması nedeniyle farklılık göstermektedir. Bu uygulamada protonlar longitudinal manyetizasyonlarını kazanana dek ortamda transvers manyetizasyon bulunmaz ve bu nedenle seri temel olarak T1A olur (48, 49).

#### 2.4.3.4 Gradyent eko serisi

GRE incelemede SE'da uygulanan 180 derece RF puls kullanılmayıp 90 dereceden küçük açıda olmak üzere tek RF puls kullanılmaktadır. 90 dereceden küçük açılardaki RF pulsları arasındaki süre TR olarak bilinir ve bu seride çok kısa TR değerleri kullanılmaktadır. Bu kadar kısa süre içerisinde birçok dokuda longitudinal relaksasyon oluşmadığından birkaç RF puls sonra dokular satüre olacak; yani ortamda longitudinal manyetizasyon kalmayacak ve buna bağlı olarak da RF pulsları ile sinyal elde edilemeyecek veya çok az bir amplitüde sinyal kaydı yapılabilecektir. Bunu önlemek için "Flip Angle" (FA) 90 derece yerine daha düşük derecelerde ayarlanır; bu durumda dokuda her zaman için longitudinal manyetizasyon kalacaktır ve sonraki RF pulslar ile dokudan sinyal elde edilebilecektir. Kısa TR değerleri ile çalışılabildiğinden görüntüleme süresi de kısalmaktadır. Bu süre zarfında birçok dokuda transvers relaksasyon tamamlanamaz, dolayısıyla ortamda longitudinal manyetizasyon ile birlikte hemen her zaman bir transvers manyetizasyon da olacaktır. İşte oluşan bu duruma "steady state free precession (SSFP)" denmektedir. Ancak T1 ağırlıklı görüntü elde edilirken, dokuların T1 sürelerinin farklı olmasından faydalanmak zorundayız; dolayısıyla steady-state konumuna ulaşmak avantajlı değildir (çünkü bu konumda dokuların T2 sürelerinin farklı olması ön plana çıkmaktadır). Bu konumdan kurtulmak için ortamda mevcut olan manyetizasyonu protonlar arasında faz şifti oluşturarak ortadan kaldıran bir gradyent kullanabiliriz. Kullanılan bu gradyente "spoiler gradient", bu yöntemin kullanıldığı GRE serisine de "fast low angle shot (FLASH)" veya "Spoiled Flash" denmektedir. SE incelemede kullanılan 180° pulslar yerine gradyent çeviriciler konulması sayesinde görüntüleme süresi daha da kısaltılmıştır. Bu seride RF pulsları arasında transvers manyetizasyon etkili biçimde "de-phase" oluyorsa; kısa TR ve 30-60 derece gibi FA açıları ile T1 ağırlıklı görüntüler elde edilebilmektedir. Bu teknikte T2 ve T2\* etkisinden kurtulmak için, TE mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır. Elde edilecek görüntünün T1 ağırlığı FA 90 dereceye yaklaştıkça artacaktır. Bu serilerde serinin T1 ve T2 ağırlıklı olması FA ve TE değerlerine bağımlılık göstermektedir (48, 49).

#### 2.4.4 Voksel tabanlı morfometri (VTM)

VTM istatistiksel parametrik haritalama yöntemi kullanarak beyin anatomisindeki küçük fokal değişiklikleri saptamayı sağlayan nörogörüntüleme analiz tekniğidir. Beyin dokusunun tümünü bir şablona göre oturtur ve böylece anatomik farkları ortadan kaldırıp, her beyin dokusunu aynı koordinatlara getirir. Ancak bu sırada oluşan deformasyon da göz önüne alınır. Görüntüler, her bir vokselin kendisi ve yanındakinin ortalamasını yansıtacak şekilde yumuşatılır. Nihayetinde voksel bazında görüntülerin karşılaştırılmasına olanak sağlar.

Diğer bir analiz yöntemi de ROİ (region of interest) olup; ROİ analizi mevcut hipotezlere dayanarak spesifik alanların etkili bir şekilde incelenmesini sağlar. Ancak tüm beyinde gözlenebilecek anormalliklerin araştırılmasında sınırlıdır. ROİ'lerin seçimi ve yerleştirilmesinin subjektif olması, atlas seçimi ve ROİ'nin bireysel veya grup ortalama haritalarında çizilip çizilmediği (muhtemelen diferansiyel kısmi hacim etkilerine neden olarak) gibi faktörler ROİ çalışmaları arasındaki heterojenlikle ilgilidir. Görüntülerde bulunan yüzlerce voksellerin belli bir alanda el ile çizilerek saptanması, hatalı sonuçlar verdiği bilim adamları tarafından kabul edilmekteydi. Bu nedenle çalışmaların sonuçları arasındaki karşılaştırılabilirlik sınırlı kalmaktadır. Ayrıca küme içerisinde gösterilebilen kompleks desenler üzerindeki tüm bilgileri atarak, voksellerin kümelenme yoluyla sinyal intensitelerinin ortalamasını alır.

VTM genel olarak hastadan/denekten elde edilen MR görüntüleri yazılım aracılığı ile bir kaç işleme tabi tutulmaktadır. Bu işlemler yazılımlarda mevcut olan taslaklar ile normalize (normalization) edilerek, sonrasında ayrışma (segmentation), düzleştirme (smoothing) ve son olarak da istatistiksel analiz (analysis) yapılarak karşılaştırma ve/veya haritalama yapılmaktadır. Normalizasyon sürecinde beyin ölçeklendirilmesi ve beyin yüzeyinin standart bir taslağa uyması sağlanır. Elde edilen normalize görüntüler Montreal Neurological Institute (MNI) taslağı ile karşılaştırılır. Normalize edilmiş imajların beyaz, gri cevher ve beyin-omurlik sıvısı olarak ayrışması (Segmentation) gerçekleştirilir. Sonradan ayrışmış bu görüntülerdeki voksellerin

Gaussian filtre kullanılması ile düzgün ve daha az gürültülü hale getirilir (Smoothing). Sonuç olarak, elde edilen iki grubun düzeltilmiş görüntülerindeki vokselleri parametrik istatistiksel yöntemlerle karşılaştırılır. Sonuçların çıktısı Statistiksel Parametrik Haritada gri veya beyaz cevherlerde farklılığın gösterilmesi ile gerçekleşir.

VTM çalışmaları beynin tümünü araştırmakta olup, beklenen anormalliklerin lokalize olmak yerine diffüz olduğu durumlarda, ya da spesifik beyin bölgeleri hakkında herhangi bir hipotez olmadığı durumlarda daha yararlı olmaktadır. Beynin tümünün incelenmesine olanak tanıdığından beyaz madde bütünlüğünün tam olarak görüntülenir. ROI yöntemine göre daha az zaman alır ve bu sayede daha çok alanın, daha büyük hasta gruplarının karşılaştırılmasını sağlar. ROI'ye göre daha nesnedir. Ancak şablon alanı seçimi, normalizasyonun kalitesi ve interpolasyon tekniklerine bağlı olarak sonuçlar değişkenlik gösterebilir. Beyin yapılarının yanlış hizalanması, doku tiplerinin yanlış sınıflandırılması, kortikal kalınlık ve katlantı paternlerindeki farklılıklar gibi artefaktlara da duyarlıdır. Ayrıca gruplar arası rezidüel lokal anatomik farklılıklardan etkilenebilir ve çoklu istatistiksel karşılaştırmalar için düzeltmeye ihtiyaç duyarlar. Tüm bu faktörler ve anatomik özelliklerin kısıtlamaları göz önüne alındığında, VTM sonuçlarının yorumlanması veya çalışmalar arasında karşılaştırma yapılması zorlaşabilir. Bu yüzden bu tip hataları minimize etmek için, normalizasyon işlemi öncesinde gri ve beyaz cevheri ayırt eden ayrıştırma (segmentizasyon) işlemi yapmak daha doğru sonuçlar verebilir. Sonuç olarak, ayrıştırılmış (segmentize) imajların normalizasyonunun yapılması optimize VTM olarak bilinmektedir (14, 16, 50).

### **3 GEREÇLER VE YÖNTEM**

#### **3.1 Katılımcılar**

Bu çalışma kurumumuzun etik kurulu tarafından onaylandı (B.30.2.ODM.0.20.08/1484-1779). Çalışmanın prosedürleri anlatıldıktan sonra tüm PSS'li hastalardan ve sağlıklı kontrol grubundan bilgilendirilmiş yazılı onam alındı. Başlangıçta Romatoloji polikliniğinden Mart 2018 - Mayıs 2019 tarihleri arasında 49 kadın PSS'li hasta MR ünitesine gönderildi. PSS tanısı Amerikan Avrupa Konsensus Grup Kriterlerine göre konuldu. Diğer bağ dokusu hastalıkları ile ilişkisi olmayan, sadece PSS olan hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilmeme kriteri; 65 yaşından büyük, kronik böbrek yetmezliği (serum kreatinin konsantrasyonu > 1.6 mg/dL), proteinüri (> 0.5 g/d), diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık, karaciğer fonksiyon bozukluğu (transaminaz seviyeleri normalin üst sınırınının 1.5 katı), tiroid hormon bozukluğu, epilepsi hastaları, gebe, antihipertansif ilaç kullanan hastalar, çalışmadan önceki 6 ay boyunca kortikosteroidle tedavi edilen hastalar, alkol ve ilaç bağımlıları idi. Çekim sırasında hareketsiz duramayan 1 hasta ve klostrofobisi olan 2 hasta çalışma dışı bırakıldı. Nöroanatomik anormallikleri ve lezyonları dışlamak için tüm katılımcıların beyin MRG'si (T2 ağırlıklı görüntüler) nöroradyolog tarafından değerlendirildi. T2 ağırlıklı MRG serilerinde beyinde BC hiperintensitesi saptanan 21 hasta çalışmadan çıkarıldı. Ayrıca 1 hastada araknoid kist olduğu tespit edildi ve çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak, 24 kadın hasta (yaş aralığı, 33 - 64 yıl; ortalama, 50.41 [SD, 1.71] yıl) çalışmaya dahil edildi. PSS'li hastalarda anti Ro (SSA) antikor pozitiflik oranı % 54.2 iken; anti La (SSB) antikor pozitiflik oranı % 25 idi. Sağlıklı kontrol grubu yaş ve cinsiyet olarak birebir eşleştirilmiş 24 kadından (yaş aralığı, 33 - 64 yıl; ortalama, 50.41 [SD, 1.71] yıl) oluşturuldu. Tam nöropsikolojik testler yapılmadı, ancak PSS'li hastaların veya kontrol grubunun hiçbirinde SSS veya psikiyatrik bozukluğu düşündürülen bulgular yoktu.

#### **3.2 Görüntüleme Protokolü**



Tüm MRG incelemeleri 3T MRG (Ingenia; Philips Health Systems, Amsterdam, The Netherlands) cihazında 32 kanallı head-coil kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çekim sekansları olarak; aksiyal 3B T1 ağırlıklı turbo field echo (TFE) ve aksiyal T2 ağırlıklı Turbo spin eko (TSE) görüntüleri alınmıştır. Çekim parametreleri tablo 2'deki gibidir. Hiçbir hastaya anestezi uygulaması veya kontrast madde enjeksiyonu yapılmamıştır.

**Tablo 2** MRG protokolü sekans ve parametreleri

Parametreler	Sekanslar	
	T2A TSE aksiyal	T1A 3D TFE aksiyal
TR/TE (ms)	3000/80	7.9/3.5
Flip angle (°)	90	8
FOV(mm)	230x183x14 3	250x199x150
Matrix	420x269	252x199
Kesit kalınlığı/gap (mm)	5/1	1/Yok
NEX	1	1
Voksel (mm)	1x1.24x3	1x1x1

### 3.3. Ön işleme Adımları ve Voxel Tabanlı Morfometri

Tüm MRG verileri MATLAB (The Mathworks Inc., Natick, MA, USA) ortamında çalıştırılan SPM12 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>)'nin bir uzantısı olan CAT12 (C. Gaser, Structural Brain Mapping Group, Jena University Hospital, Jena, Germany;

<http://www.neuro.uni-jena.de/cat/>) kullanılarak yapılmıştır. Ön işleme adımlarından önce görüntüler artefaktlar açısından incelenmiştir. Daha sonra görüntüler merkez noktası (0, 0, 0) MNI (Montreal Neurological Institute) koordinatları olacak şekilde anteriyor kommissüre manuel şekilde ayarlanmıştır. Tüm aksiyal 3B T1 ağırlıklı TFE görüntüleri yanlışlık açısından düzeltildi; GC, BC ve beyin omurilik sıvısı bileşenlerine segmente edildi ve DARTEL algoritması kullanılarak uzaysal olarak hizalandı. Ön işleme adımları bittikten sonra görüntüler artefakt açısından görsel olarak kontrol edilerek kalite kontrolü yapıldı. Son olarak, elde edilen görüntülerin gürültü sinyal oranının artırılması ve daha kaliteli görüntü elde edilmesi için yumuşatma işlemi Gaussian kernel (FWHM=8) kullanılarak yapıldı. GC/BC sınırında olan artefaktların giderilmesi için absolute GC thresholdu olarak 0.01 kullanıldı. Ayrıca istatistiksel analizde öndeğişken olarak kullanılması için her bir görüntünün toplam intrakraniyal hacmi (TIH) hesaplandı.

İstatistiksel analizler, genel lineer model uygulanarak CAT12/SPM12 istatistiksel modülünde yapılmıştır. Hasta ve kontrol grupları arasındaki GC ve BC'deki morfometrik farklar bağımsız örneklem t-test kullanılarak test edildi. Karşılaştırmalarda TIH ve yaş öndeğişken olarak kullanıldı ve istatistiksel anlamlılık için  $P < 0.001$  alındı.

### **3.3.2. İstatistiksel Analiz**

PSS'li hastalar ile kontrol grubu arasındaki demografik karakteristik farklılıklar Student's t-testi kullanılarak yapıldı. Bu istatistiksel analiz için SPSS yazılımı kullanıldı (SPSS; IBM SPSS Statistics Version 21, IBM, Armonk, NY, USA).  $P < 0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.

#### 4 BULGULAR

PSS'li hasta ve kontrol grubu arasında ortalama yaş ( $P = 1$ ), cinsiyet oranı ( $P = 1$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Katılımcıların demografik ve klinik karekteristikleri Tablo 3'de verildi.

**Tablo 3** Katılımcıların demografik ve klinik karekteristikleri

	PSS	Sağlıklı	<i>P</i> Değeri
	Hastaları	Kontrol	
Yaş (yıl)	50.41 ± 1.71	50.41 ± 1.71	.1
Cinsiyet, kadın:erkek	24/0	24/0	.1
Hastalık süresi (ay)	35.75 ± 3.64		
Anti Ro (SSA) (%)	54.2		
Anti La (SSB) (%)	25.0		

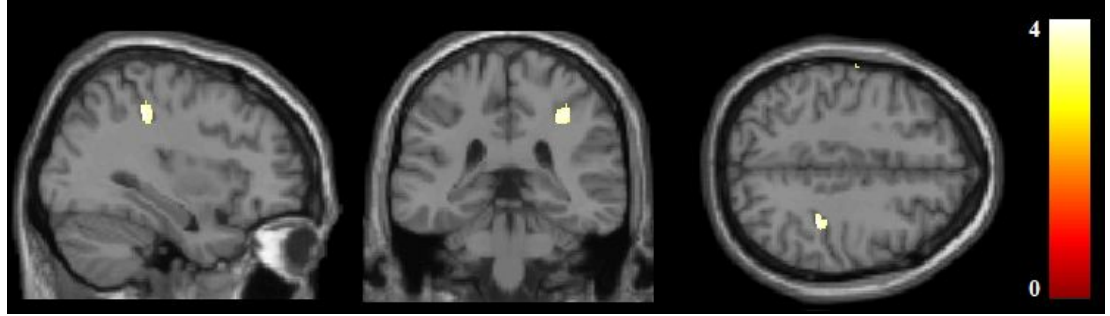
Çalışmaya dahil edilen tüm PSS'li hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda T2 ağırlıklı MRG'de hiperintens lezyon yoktu. VTM'de, PSS'li hastalarda, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı hacim kaybı gösteren GC alanları; sağ superior paryetal lobül ( $P < 0.001$ , şekil 2), sol postsantral girus ( $P < 0.001$ , şekil 3) ve sağ middle frontal girusta ( $P = 0.001$ , şekil 4) idi. (Tablo 4, Şekil 2 - 5).

PSS'li hastalar ve kontrol grubu arasında BC alanlarında istatistiksel olarak anlamlı hacim farklılıkları saptanmadı ( $P > 0.05$ ).

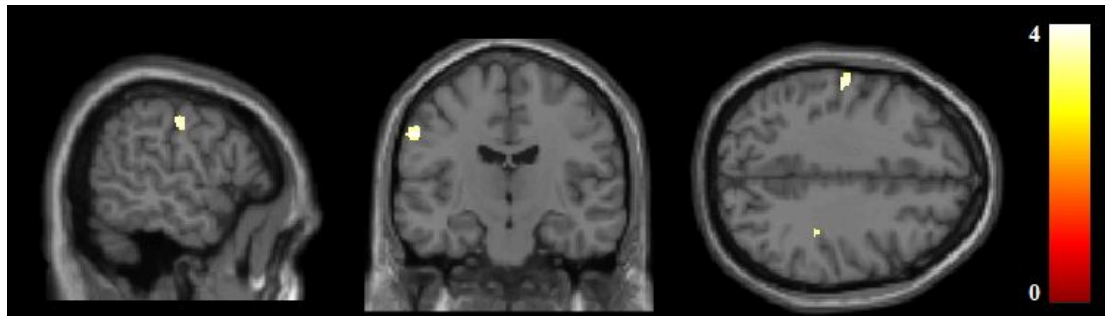


**Tablo 4** PSS li hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında hacim azalması gösteren gri cevher bölgeleri ve p değerleri

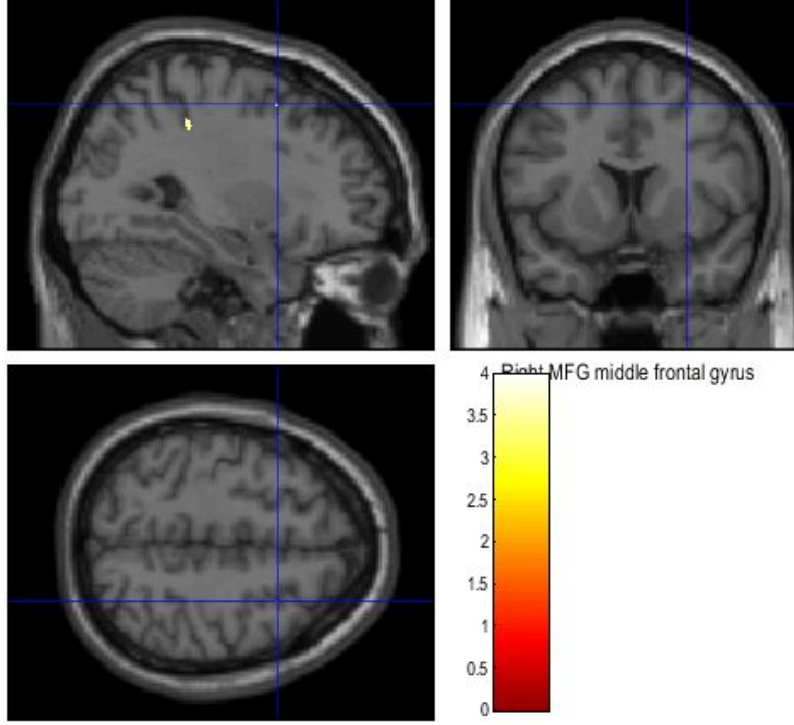
Anatomik Bölge	MNI kordinatları, mm			Küme Voksel Sayısı	P Değeri
	x	y	z		
Sol süperior paryetal lobül	35	-35	44	144	<0.001
Sağ postsantral girus	-56	-15	38	104	<0.001
Sol middle frontal girus	30	11	53	102	0.001



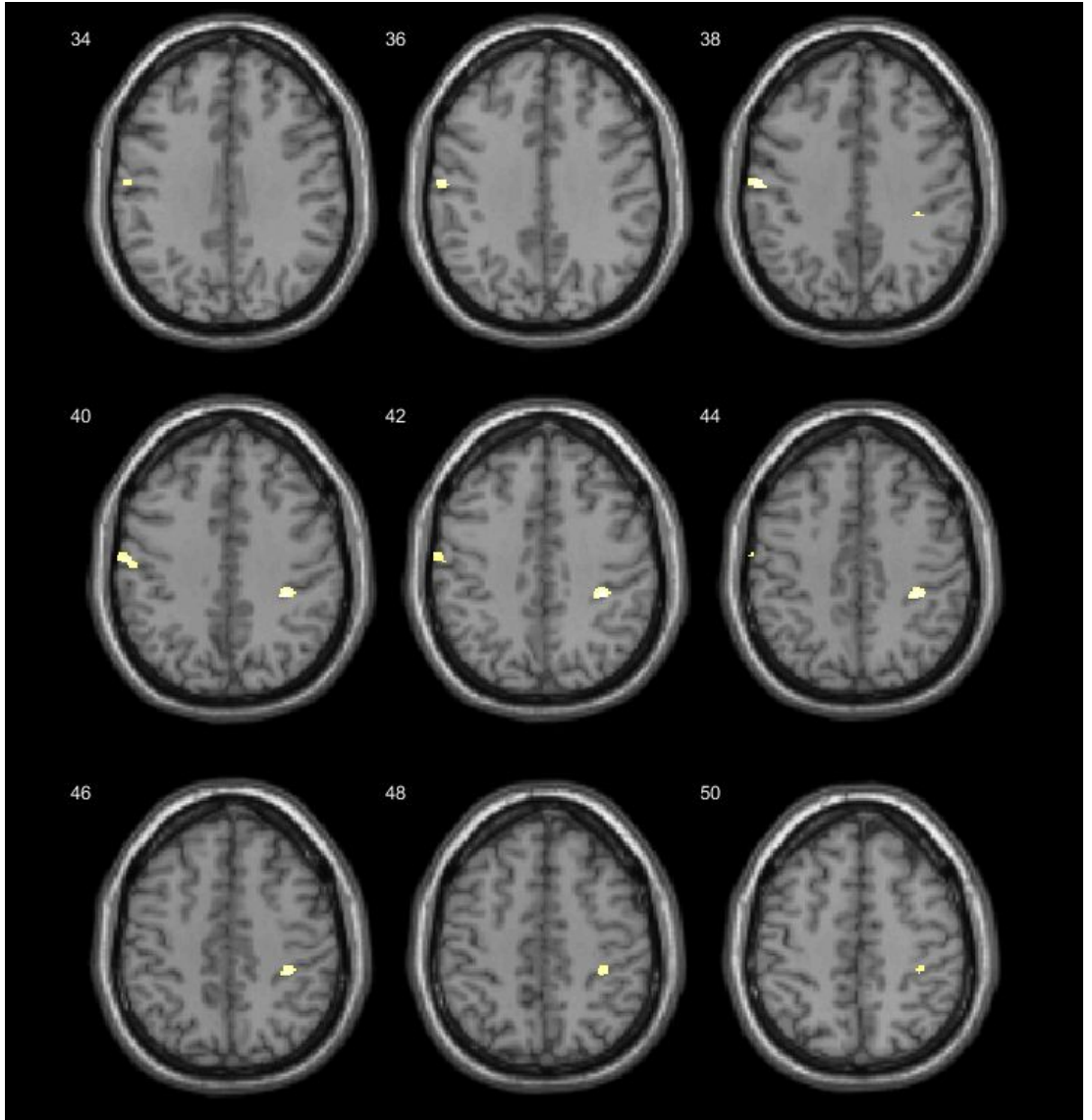
**Şekil 2** Primer Sjögren Sendromlu hastalar (PSS) ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki gri cevherdeki hacim farklılığı voksel tabanlı morfometri ile gösterilmektedir. PSS'li hastalarda sağ süperior paryetal lobülde azalan gri cevher hacmi sarı ile gösterildi.



**Şekil 3** Primer Sjogren Sendromlu hastalar (PSS) ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki gri cevherdeki hacim farklılığı vöksel tabanlı morfometri ile gösterilmektedir. PSS'li hastalarda sol postsantral girusta azalan gri cevher hacmi sarı ile gösterildi.



**Şekil 4** Primer Sjögren Sendromlu hastalar (PSS) ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki gri cevherdeki hacim farklılığı vöksel tabanlı morfometri ile gösterilmektedir. PSS'li hastalarda sağ middle frontal girusta azalan gri cevher hacmi sarı ile gösterildi.



**Şekil 5** Primer Sjögren Sendromlu hastalar (PSS) ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki gri cevherdeki hacim farklılığı voksel tabanlı morfometri ile gösterilmektedir. PSS'li hastalarda sol süperior paryetal lobül ve sağ postsantral girusta azalan gri cevher hacimleri sarı ile gösterildi.

## 5 TARTIŞMA

Bu prospektif çalışmada, PSS'li hastaların bölgesel serebral hacim farklılıklarını kantitatif ve objektif değerlendirmek için VTM methodunu kullandık. Bu çalışma ilk defa BC hiperintensitesi olmayan ve nöropsikiyatrik semptomu olmayan PSS hastalarında GC hacmindeki anlamlı değişiklikleri gösterdi. Bu çalışma sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, PSS'li hastalarda sağ süperior pariyetal lobül, sol postsantral girus ve sağ middle frontal girus gri cevher hacimlerindeki azalmayı raporladı.

PSS'li hastalarda MRG anormallikleri prevalansı %0-60 arasında büyük oranlarda değişiklik göstermektedir (6). En sık MRG bulguları T2 ağırlıklı ve FLAIR görüntülerde subkortikal ve periventriküler BC'de multifokal hiperintensitelerdir. Klinik olarak SSS tutulumu kanıtı olmasa bile PSS'li hastalarda BC hiperintensiteleri bildirildi, ancak yüksek derecede nörolojik bozukluğu olan hastalarda daha belirgin MRG anormallikleri olma eğiliminde olduğu raporlandı (6). MRG bulgularını nöropatolojik verilerle ilişkilendiren önceki bir çalışma, bazı MRG anormalliklerinin, genişlemiş perivasküler mesafeler, periventriküler gliozis, arteriyoskleroz ve infarkt ile ilişkili olduğunu gösterdi (3). PSS'de SSS tutulumunun nedeni iyi tanımlanmamıştır. Alexander EL ve arkadaşları, PSS ve SSS tutulumu olan hastalardan beyin dokusunun histopatolojik incelemesinde küçük damar mononükleer inflamatuvar ve iskemik hemorajik vaskülopatinin bulunduğunu gösterdi (51). Ayrıca Alexander EL ve arkadaşları küçük damar serebral arteriti ile uyumlu anormal serebral anjiyografik bulguları göstererek PSS'li hastalarda SSS tutulumunun patogeneğinde vasküler hasarın muhtemel rolü olduğunu raporladı (52). Serebral vaskülitin beyin tutulumunun ortak bir nedeni olduğu varsayılmaktadır. Bununla birlikte, PSS vaskülitik bir hastalık değildir, ancak bazen hastalık aktivitesi yüksek olan olgularda küçük damar vaskülitleri görülebilir. Daha büyük damarların vaskülitleri, ancak nadiren PSS'li hastalarda serebral anjiyografi çalışmalarında tanımlanmaktadır (52, 53). Son zamanlardaki Lauvsnes ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada artan inflamatuvar hücreler, proinflamatuvar sitokinler veya beyin reaktif



otoantikörlerin etkisi ile küçük damar vaskülopatisi gibi otoimmün hastalıklarla ilişkili faktörlere bağlı olduğu düşünülen, beyinde yaygın BC tutulumunu gösterdi (19).

Daha önceki Difüzyon tensör görüntüleme çalışmalarında, PSS hastalarının BC'sinde azalmış bir anizotropik skoru ve ortalama difüzyon katsayısında artış olduğunu ve yapısal hasarı ortaya çıkardığını raporladı (10-12). PET çalışmaları, PSS hastalarında beyinde azalmış serebral perfüzyonu ve zayıflamış glikoz metabolizmasını gösterdi (7-10). Xing W ve arkadaşları, fonksiyonel MRG çalışmasında PSS hastalarında görsel korteks ve fronto-parietal bölgede anormal beyin aktivitesini gösterdi ve bu bölgelerde patolojik nöronal işlev bozukluğu olduğunu raporladı (54). PSS'li hastalarda beyin atrofisi, beyin BT ve MRG'deki görsel tahminlere veya lateral ventriküllerin ölçülmesi ile değerlendiren çalışmalarla gösterildi (4, 55). Fakat bu çalışmalarda kantitatif değerler mevcut olmayıp değerlendirme için objektif olmayabilir. Bütün bu çalışmalara rağmen, PSS'de SSS tutulumu patofizyolojisi net bilinmemektedir. PSS'de beyin hacmini değerlendiren az sayıda morfometrik çalışma mevcuttur (14-16). Segal ve arkadaşları (11) FreeSurfer kullanarak PSS hastalarında herhangi bir beyin bölgesinin kortikal kalınlığında ve hacminde azalmanın olmadığını raporladı. VTM tekniği, hastalıklı ve sağlıklı beyin arasındaki bölgesel farklılıkları ortaya çıkarmada oldukça hassas bir yöntemdir (56). FreeSurfer kullanarak yapılan çalışmanın aksine VTM ile yapılan iki çalışma sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PSS'li hastaların beyin hacminde azalma olduğunu gösterdi (10, 19). Tzarouchi ve arkadaşları, PSS'li hastalarda iki taraflı çoğunlukla oksipital, parietal ve frontal lob kortikal bölgelerde ve talamus, kaudat nükleus ve serebellar hemisferlerde azalmış GC hacmini raporladı. Ayrıca PSS'li hastalarda frontal ve oksipital loblarda, serebellum ve korpus kallosumda küçük alanlardaki azalmış BC hacmini gösterdi (10). Çalışmalarında, PSS'de serebral vaskülitin BC hiperintensitesini ve GC atrofisinin yüksek prevalansını açıklayabilecek hem GC hem de BC yapılarını etkileyen beyin hipoperfüzyonuna ve hipometabolizmaya neden olabileceğini raporladı. Bu çalışmada azalan BC hacmi ve BC hiperintensitelerinin aksonal kayıp, demyelinizasyon, infarkt gibi nedenlere veya

daha belirgin GC atrofisine sekonder nöropatolojik süreçlerden kaynaklanabileceğini vurguladılar. Bildiğimiz kadarıyla, bizim çalışmamız, VTM kullanılarak kronik hastalığı olmayan ve MRG’de T2 hiperintensitesi bulunmayan PSS’li hastalarda, GC hacmindeki farklılığı değerlendiren ilk prospektif çalışmadır. Çalışmamız, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, PSS’li hastalarda sağ süperior pariyetal lobül, sol postsantral girus ve sağ middle frontal girus GC hacimlerinde azalmayı, fakat BC’de hacim değişikliği olmadığını raporladı. Çalışmamız, Tzarouchi ve arkadaşlarının çalışmasına (10) benzer şekilde GC hacminde azalmayı göstermesine rağmen, hacim kaybı daha küçük bölgesel alanlarda sınırlıydı. Wen ve arkadaşlarının da (57) belirttiği gibi BC hiperintensitesinin varlığı ile GC volümündeki azalmanın korelasyon gösterdiği ve bizim çalışmamızda BC hiperintensitesinin olmaması GC hacmindeki azalmayı daha az bölgede görmemizin nedeni olabilir. Ayrıca Tzarouchi ve arkadaşları GC’deki yaygın azalmaya rağmen BC’de daha küçük alanlarda hacim azalmasını gösterdi (10). Bizim çalışmamızda kontrol grubu ile PSS’li hastalar arasında BC’de hacim farklılığı yoktu. Serebral kortekste piramidal hücreleri içeren III. ve V. tabakalar beynin hipoksiye en duyarlı olduğu bölgeleridir. PSS’de daha önceki çalışmalarda serebral vaskülitin beyin tutulumunda önemli rolü olduğu raporlandı (10, 51, 52, 57). Bu teoriye uygun olarak, PSS’de serebral vaskülitte sekonder beyin kan akımında ve oksijenlenmede azalma hipoksiye neden olabilmekte ve hipoksiye en duyarlı olan korteksin III. ve V. tabakalarında aksonal hasar ve nöronal kayıpla sonuçlanabilmektedir. Bu sonuçlar bu çalışmada olduğu gibi PSS’de, başlangıçta BC tutulumu olmadan hipoksiye sekonder ilk etkilenen bölge olan gri cevherde hacim azalmasını gösterebilir.

Lauvsnes ve arkadaşları ise sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırdığında PSS’li hastalarda genel BC hacminde azalma, ancak genel GC hacminde farklılık olmadığını ve ayrıca lokalize alanlarda BC ve GC hacim farklılığının olmadığını raporladı (19). Bu bulgu bizim çalışmamızla paralel değildi. Literatürde bildiğimiz kadarıyla PSS’li hastalarda BC ve GC hacmini değerlendiren, 3T MRG ile yapılmış VTM çalışması bulunmamaktadır. 3T MRG’nin avantajı artan manyetik alan gücüyle doğru orantılı olarak artış gösteren ve lezyon tespitini kolaylaştıran SNR ve CNR’dır.

Ayrıca 3T görüntüleme 1.5T'ye göre daha yüksek uzaysal ve temporal rezolüsyona sahiptir (58-62). Bu yüzden bizim çalışmamızın 3T'de yapılması Lauvsnes ve arkadaşlarının çalışmasına göre beyin hacim farklılığını göstermede daha sensitiv olabileceğini öngerebilir.

Süperior paryetal lobül somatik asosiasyon alanının bir parçası olup, somatosensoriyal alandan, ventromedial talamus çekirdeğinden, talamusun diğer bölümlerinden, görsel ve işitsel korteksten sinyal alır. Bu alan karmaşık cisimleri ve yapıları kavrama yetisinden, vücudun bütün olarak durumu ve uzaysal koordinasyondan sorumludur (24, 25). Bu çalışma, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PSS'li hastalarda sağ süperior paryetal lobülde hacim azalmasını gösterdi. Bu sonuçlar PSS'li hastalarda görsel, işitsel ve koordinasyon fonksiyonlarındaki azalmanın patofizyolojisinin açıklanmasına yardımcı olabilir. Bu bulgular ile uyumlu olarak, önceki bir rapor (13), kontrollere kıyasla PSS hastalarında, bilateral fronto-parietal bölgede fonksiyon değerlerinin azaldığını gösterdi. Middle frontal girus, prefrontal korteks ve premotor alanı oluşturan kısımlardan biridir. Prefrontal korteks algısal analiz, kişilik oluşumu, soyut düşünme, sosyal davranış, yargılama yetisi, planlama ve strateji oluşturma, karar verme, dürtü kontrolü gibi işlevlerden sorumludur. Tüm duylardan iletilen bilgileri düzenlemekte ve organize etmektedir. Frontal lobun posterior kesiminde bulunan primer motor korteks, hareket işlevlerinin gerçekleştirilmesini, premotor ise bu hareketlerin düzenlenmesi ile ilgilidir (20-23). Çalışmamızda, kontrol grubuna göre PSS'li hastalarda, sağ middle frontal girustaki hacim azalması bu fonksiyonlarda etkilenim oluşturabileceğini öngörebilir. Presantral ve postsantral girus beyinin motor ve duyu merkezlerini oluşturur ve kortikospinal traktı temsil eder. Postsantral girus primer somatosensoriyal alandır (20-23). Çalışmamızda, kontrol grubuna göre PSS'li hastalarda postsantral girustaki hacim azalması nöronal kaybı düşündürür. Bu bulgular ile uyumlu olarak, Tzarouchi ve arkadaşları PSS hastalarının kortikosinal traktında BC yapısal bütünlüğünün kaybını gösterdi (12). Xing ve arkadaşları da

benzer şekilde fronto-pariyetal bölgelerde nöronal senkronizasyonun zayıfladığını raporladı (13).

Çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. İlk olarak PSS tanısı olan hasta sayısının azlığından bahsedilebilir. İkincisi, görüntüleme bulgularımızın histopatolojik korelasyonlarının eksikliği klinik yorumlama değerlerini zayıflatabilir. Bu ön sonuçları doğrulamak için görüntüleme sonuçlarını histopatolojik değerlendirme sonuçları ile karşılaştıran daha büyük hasta grubuyla yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır. Son olarak, bir görüntüleme tekniğine bağlı olan mevcut kesitsel çalışma tasarımı, GC hacminin göreceli zamanlamasının etkilerinin değerlendirilmesine izin vermez. Gelecekteki longitudinal çalışmaları bu konuyu incelemek için gereklidir.

## 6 SONUÇLAR

Bu çalışma, BC hiperintensitesi olmayan PSS hastalarında GC anormalliklerini gösteren ilk çalışmadır. Çalışmamız, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PSS'li hastalarda, sağ süperior paryetal lobül, sol postsantral girus ve sağ middle frontal girusda GC hacmindeki azalmayı raporladı. Güncel çalışmamız, nöropsikiyatrik semptomu olmayan PSS'li hastalarda SSS tutulumu olabileceğini ve konvansiyonel MRG'nin normal olduğu durumlarda VTM kullanarak GC'deki hacim kaybının erken dönemde saptanabileceğini gösterdi. Bu ön sonuçlar PSS'li hastalarda beyinde lezyon olmadan ilk GC'nin etkilenebileceğini ve bu bölgelerde patolojik nöronal fonksiyon bozukluğu olabileceğini düşündürmektedir. Serebral vaskülitte sekondere beyin kan akımında azalmanın yol açtığı hipoksinin ilk olarak gri cevheri etkilemesi bu görüntüleme bulgularını açıklayabilir. Bu çalışmadaki GC tutulum bölgeleri PSS için erken dönem SSS tutulumunun potansiyel görüntüleme biyobelirteçleri olarak hizmet edebilir. Gelecekte, histopatolojik korelasyon ve daha büyük hasta grupları ile DTI, fonksiyonel MRG ve VTM gibi ileri görüntüleme metodlarını kombine eden multiparametrik görüntüleme çalışmaları, PSS'de GC anormallikleri hakkında daha fazla bilgi sağlanmasına katkıda bulunacaktır.

## 7 KAYNAKLAR

1. Fox RI, Howell FV, Bone RC, Michelson PE, editors. Primary Sjogren syndrome: clinical and immunopathologic features. Seminars in arthritis and rheumatism; 1984: Elsevier.
2. Soliotis F, Mavragani C, Moutsopoulos H. Central nervous system involvement in Sjögren's syndrome. Annals of the rheumatic diseases. 2004;63(6):616-20.
3. ALEXANDER EL, BEALL SS, Gordon B, SELNES OA, YANNAKAKIS GD, PATRONAS N, et al. Magnetic resonance imaging of cerebral lesions in patients with the Sjögren syndrome Annals of internal medicine. 1988;108(6):815-23.
4. Pierot L, Sauve C, Leger J-M, Martin N, Koeger A, Wechsler B, et al. Asymptomatic cerebral involvement in Sjögren's syndrome: MRI findings of 15 cases. Neuroradiology. 1993;35(5):378-80.
5. Coates T, Slavotinek J, Rischmueller M, Schultz D, Anderson C, Dellamelva M, et al. Cerebral white matter lesions in primary Sjögren's syndrome: a controlled study. The Journal of rheumatology. 1999;26(6):1301-5.
6. Morgen K, McFarland HF, Pillemer SR, editors. Central nervous system disease in primary Sjögren's syndrome: the role of magnetic resonance imaging. Seminars in arthritis and rheumatism; 2004: Elsevier.
7. Kim MJ, Lee MC, Lee J-H, Chung SJ. Cerebellar degeneration associated with Sjögren's syndrome. Journal of Clinical Neurology. 2012;8(2):155-9.
8. Chang C, Shiau Y, Wang J, Ho S, Kao A. Abnormal regional cerebral blood flow on 99mTc ECD brain SPECT in patients with primary Sjögren's syndrome and normal findings on brain magnetic resonance imaging. Annals of the rheumatic diseases. 2002;61(9):774-8.
9. Le Guern V, Belin C, Henegar C, Moroni C, Maillet D, Lacau C, et al. Cognitive function and 99mTc-ECD brain SPECT are significantly correlated in

patients with primary Sjögren syndrome: a case-control study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(01):132-7.

10. Tzarouchi LC, Tsifetaki N, Konitsiotis S, Zikou A, Astrakas L, Drosos A, et al. CNS Involvement in Primary Sjögren Syndrome: Assessment of Gray and White Matter Changes With MRI and Voxel-Based Morphometry. *American Journal of Roentgenology*. 2011;197(5):1207-12.

11. Segal BM, Mueller BA, Zhu X, Prosser R, Pogatchnik B, Holker E, et al. Disruption of brain white matter microstructure in primary Sjögren's syndrome: evidence from diffusion tensor imaging. *Rheumatology*. 2010;49(8):1530-9.

12. Tzarouchi L, Zikou A, Tsifetaki N, Astrakas L, Konitsiotis S, Voulgari P, et al. White matter water diffusion changes in primary Sjögren syndrome. *American Journal of Neuroradiology*. 2014;35(4):680-5.

13. Xing W, Shi W, Leng Y, Sun X, Guan T, Liao W, et al. Resting-state fMRI in primary Sjögren syndrome. *Acta Radiologica*. 2018;59(9):1091-6.

14. Ashburner J, Friston KJ. Why voxel-based morphometry should be used. *Neuroimage*. 2001;14(6):1238-43.

15. Astrakas LG, Argyropoulou MI. Shifting from region of interest (ROI) to voxel-based analysis in human brain mapping. *Pediatric radiology*. 2010;40(12):1857-67.

16. Tzarouchi LC, Astrakas LG, Konitsiotis S, Tsouli S, Margariti P, Zikou A, et al. Voxel - based morphometry and voxel - based relaxometry in parkinsonian variant of multiple system atrophy. *Journal of Neuroimaging*. 2010;20(3):260-6.

17. Hammonds SK, Lauvsnes MB, Dalen I, Beyer MK, Kurz KD, Greve OJ, et al. No structural cerebral MRI changes related to fatigue in patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology Advances in Practice*. 2017;1(1):rkx007.

18. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*. 2001;14(1):21-36.

19. Lauvsnes M, Beyer M, Appenzeller S, Greve O, Harboe E, Gøransson L, et al. Loss of cerebral white matter in primary Sjögren's syndrome: a controlled

volumetric magnetic resonance imaging study. *European journal of neurology*. 2014;21(10):1324-9.

20. Naidich TP, Valavanis AG, Kubik S. Anatomic relationships along the low-middle convexity: Part I-Normal specimens and magnetic resonance imaging. *Neurosurgery*. 1995;36(3):517-32.

21. Nieuwenhuys R, Voogd J, Van Huijzen C. *The human central nervous system: a synopsis and atlas*: Springer Science & Business Media; 2007.

22. Naidich TP, Castillo M, Cha S, Smirniotopoulos JG. *Imaging of the brain: expert radiology series*: Elsevier Health Sciences; 2012.

23. Carpenter MB, Sutin J. *Human neuroanatomy*: Williams & Wilkins; 1983.

24. Vandenberghe R, Gitelman D, Parrish TB, Mesulam M-M. Functional specificity of superior parietal mediation of spatial shifting. *Neuroimage*. 2001;14(3):661-73.

25. Koenigs M, Barbey AK, Postle BR, Grafman J. Superior parietal cortex is critical for the manipulation of information in working memory. *Journal of Neuroscience*. 2009;29(47):14980-6.

26. Naidich TP, Daniels DL, Haughton VM, Williams A, Pojunas K, Palacios E. Hippocampal formation and related structures of the limbic lobe: anatomic-MR correlation. Part I. Surface features and coronal sections. *Radiology*. 1987;162(3):747-54.

27. Kang E, Naidich T, Ortiz A, Gultekin S, Yousry I, Yousry T. The insula: Anatomic-MR correlation. *Radiology*. 2001;221:344-.

28. Drayer B, Burger P, Darwin R, Riederer S, Herfkens R, Johnson G. MRI of brain iron. *American Journal of Roentgenology*. 1986;147(1):103-10.

29. Turgut AT, Karakaş HM, Özsunar Y, Altın L, Çeken K, Alıcioğlu B, et al. Age-related changes in the incidence of pineal gland calcification in Turkey: A prospective multicenter CT study. *Pathophysiology*. 2008;15(1):41-8.

30. Doyle AJ, Anderson GD. Physiologic calcification of the pineal gland in children on computed tomography: prevalence, observer reliability and association with choroid plexus calcification. *Academic radiology*. 2006;13(7):822-6.



31. Finsterer J, Kopsa W. Basal ganglia calcification in mitochondrial disorders. *Metabolic brain disease*. 2005;20(3):219-26.
32. Gilman S, Newman S. In Manter and Gatz's. *Essentials of Clinical Neuroanatomy and Neurophysiology*.
33. Wahl M, Lauterbach-Soon B, Hattingen E, Jung P, Singer O, Volz S, et al. Human motor corpus callosum: topography, somatotopy, and link between microstructure and function. *Journal of Neuroscience*. 2007;27(45):12132-8.
34. Naidich TP, Duvernoy HM, Delman BN, Sorensen AG, Kollias SS, Haacke EM. *Duvernoy's atlas of the human brain stem and cerebellum: high-field MRI, surface anatomy, internal structure, vascularization and 3 D sectional anatomy*: Springer Science & Business Media; 2009.
35. Kwak R, Takeuchi F, Yamamoto N, Nakamura T, Kadoya S. Intracranial physiological calcification on computed tomography (Part 2): Calcification in the choroid plexus of the lateral ventricles. *No to shinkei= Brain and nerve*. 1988;40(8):707-11.
36. Ogutcen-Toller M, Gedik R, Gedik S, Goze F. Sjogren's syndrome: a case report and review of the literature. *West Indian Medical Journal*. 2012;61(3):305-8.
37. Kabasakal Y, Kitapcioglu G, Turk T, Öder G, Durusoy R, Mete N, et al. The prevalence of Sjögren's syndrome in adult women. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2006;35(5):379-83.
38. Nikolov NP, Illei GG. Pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Current opinion in rheumatology*. 2009;21(5):465.
39. Dawson L, Fox PC, Smith PM. Sjogrens syndrome—the non-apoptotic model of glandular hypofunction. *Rheumatology*. 2006;45(7):792-8.
40. Ramos-Casals M, Font J. Primary Sjogren's syndrome: current and emergent aetiopathogenic concepts. *Rheumatology*. 2005;44(11):1354-67.
41. Tzioufas AG, Voulgarelis M. Update on Sjögren's syndrome autoimmune epithelitis: from classification to increased neoplasias. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2007;21(6):989-1010.

42. Fox PC. Autoimmune diseases and Sjögren's syndrome: an autoimmune exocrinopathy. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1098(1):15-21.
43. Skopouli FN, Dafni U, Ioannidis JP, Moutsopoulos HM, editors. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjögren's syndrome. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2000: Elsevier.
44. Fox RI. Sjögren's syndrome. *The Lancet*. 2005;366(9482):321-31.
45. Miller EB, Shichmanter R, Friedman JA, Sokolowski N, editors. Granulomatous hepatitis and Sjögren's syndrome: an association. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2006: Elsevier.
46. Lazarus M, Robinson D, Mak V, Møller H, Isenberg D. Incidence of cancer in a cohort of patients with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology*. 2006;45(8):1012-5.
47. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos H, Alexander E, Carsons S, et al. European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. 2002.
48. Konez O. Manyetik Rezonans Görüntüleme: Temel Bilgiler. Nobel Yayınları Sayfa. 1995;154.
49. Oyar O. Radyolojide Temel Fizik Kavramlar: Nobel Tıp Kitabevleri; 1998.
50. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry—the methods. *Neuroimage*. 2000;11(6):805-21.
51. Alexander EL. Neurologic disease in Sjögren's syndrome: mononuclear inflammatory vasculopathy affecting central/peripheral nervous system and muscle. A clinical review and update of immunopathogenesis. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 1993;19(4):869-908.
52. Alexander E, Ranzenbach M, Kumar AJ, Kozachuk W, Rosenbaum A, Patronas N, et al. Anti - Ro (SS - A) autoantibodies in central nervous system disease associated with Sjögren's syndrome (CNS - SS): Clinical, neuroimaging, and angiographic correlates. *Neurology*. 1994;44(5):899-.

53. DROSOST A, ANpONOpOULOST A, ANCSLOPOULOS N. Neuropsychiatric abnormalities in primary Sjögren's syndrome. 1989.
54. Xing W, Shi W, Leng Y, Sun X, Guan T, Liao W, et al. Resting-state fMRI in primary Sjögren syndrome. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*. 2018;59(9):1091-6.
55. Mataró M, Escudero D, Ariza M, Sánchez-Ojanguren J, Latorre P, Junqué C, et al. Magnetic resonance abnormalities associated with cognitive dysfunction in primary Sjögren syndrome. *Journal of neurology*. 2003;250(9):1070-6.
56. Zhang W, Song L, Yin X, Zhang J, Liu C, Wang J, et al. Grey matter abnormalities in untreated hyperthyroidism: a voxel-based morphometry study using the DARTEL approach. *European journal of radiology*. 2014;83(1):e43-e8.
57. Wen W, Sachdev PS, Chen X, Anstey K. Gray matter reduction is correlated with white matter hyperintensity volume: a voxel-based morphometric study in a large epidemiological sample. *Neuroimage*. 2006;29(4):1031-9.
58. Allkemper T, Tombach B, Schwindt W, Kugel H, Schilling M, Debus O, et al. Acute and subacute intracerebral hemorrhages: comparison of MR imaging at 1.5 and 3.0 T—initial experience. *Radiology*. 2004;232(3):874-81.
59. Willinek WA, Schild HH. Clinical advantages of 3.0 T MRI over 1.5 T. *European journal of radiology*. 2008;65(1):2-14.
60. Stehling C, Wersching H, Kloska SP, Kirchof P, Ring J, Nassenstein I, et al. Detection of asymptomatic cerebral microbleeds: a comparative study at 1.5 and 3.0 T. *Academic radiology*. 2008;15(7):895-900.
61. Gibbs GF, Huston J, Bernstein MA, Riederer SJ, Brown RD. Improved image quality of intracranial aneurysms: 3.0-T versus 1.5-T time-of-flight MR angiography. *American Journal of Neuroradiology*. 2004;25(1):84-7.
62. Wattjes MP, Lutterbey GG, Harzheim M, Gieseke J, Träber F, Klotz L, et al. Higher sensitivity in the detection of inflammatory brain lesions in patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis using high field MRI: an intraindividual comparison of 1.5 T with 3.0 T. *European radiology*. 2006;16(9):2067-73.

## **8 Ekler**

### **8.1 Literatür ile olan benzerlik endeksi**

## Sjögren sendromu

ORIJİNALLIK RAPORU

%**22**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**21**

İNTERNET  
KAYNAKLARI

%**1**

YAYINLAR

%**3**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	<a href="http://angora.baskent.edu.tr">angora.baskent.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	% <b>11</b>
2	<a href="http://www.anadoluissagligi.com">www.anadoluissagligi.com</a> İnternet Kaynağı	% <b>4</b>
3	<a href="http://trakademi.com">trakademi.com</a> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
4	<a href="http://haber.kursistem.com">haber.kursistem.com</a> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
5	<a href="http://noroloji.blogspot.com">noroloji.blogspot.com</a> İnternet Kaynağı	% <b>1</b>
6	<a href="http://acikerisim.deu.edu.tr">acikerisim.deu.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	<% <b>1</b>
7	Robert Spalthoff, Christian Gaser, Igor Nenadić. "Altered gyrification in schizophrenia and its relation to other morphometric markers", Schizophrenia Research, 2018 Yayın	<% <b>1</b>
8	OFLAZ, Adnan and OFLAZ, Adnan.	