

# Pediyatrik Yaş Grubundaki Normal ve Atrofik Beyinlerde Global Beyin Atrofi İndeksinin Kranial MR Görüntüleri ile Değerlendirilmesi: Retrospektif MRG Çalışması

Sefa IŞIKLAR<sup>1</sup>, Güven ÖZKAYA<sup>2</sup>, Senem ÖZDEMİR<sup>3</sup>, Rifat ÖZPAR<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Görüntüleme Teknikleri Programı, Bursa.

<sup>2</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Bursa.

<sup>3</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Bursa.

<sup>4</sup> Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

## ÖZET

Global beyin atrofi, beynin normal gelişimine etki eden çeşitli faktörler nedeniyle beyin hacminde beklenenden olağandışı bir azalma olmasıdır. Çeşitli hastalıkların ve yaşlanmanın neden olduğu global beyin atrofisinde, beyin hacminin beyin omurilik sıvısına oranlanması ile hesaplanan global beyin atrofi indeksinin (BH/BOS) eşik değerleri yetişkinlerde belirlenmiştir. Ancak yaptığımız literatür taramasında pediyatrik dönemde BH/BOS indeksi araştırmasına rastlanmamıştır. Bu çalışmada pediyatrik dönemde BH/BOS indeksinin yaşa ve cinsiyete özgü normatif verilerini oluşturup, atrofik beyindeki eşik değerlerini belirlemeyi amaçladık. Bu retrospektif çalışmaya BH/BOS indeksinin normatif verileri için, 2012-2021 yılları arasında beyin manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) yapılan 0-16 yaş arası normal radyolojik anatomiye sahip 655 hastayı [345 erkek (%52,7) ve 310 kadın (%47,3)] dahil ettik. Çeşitli hastalıklar nedeniyle MRG'sinde farklı derecelerde beyin atrofi tespit edilen 46 hastayı (ortalama yaş: 7,8±5,54) benzer yaş ve cinsiyetteki normal bireyler ile karşılaştırdık. MRICloud ile ölçtüğümüz BH/BOS indeksi verilerini SPSS (ver.28) ile analiz ettik. 0-16 yaş grubunda normal BH/BOS indeksi ortalaması 41,21±11,69'du. BH/BOS indeksinin 0-7 yaş arasında (41,70-51,71), 8-16 yaş arasında göre (31,30 - 38,25) daha yüksek olduğunu tespit ettik. Pediyatrik dönemde bu indeksin beyin atrofi için eşik değeri 25,61'di (p<0,001). BH/BOS indeksinin normatif değerlerinde ve atrofik bulgularında cinsiyet faktörü önemsizdi. Bu veriler pediyatrik global beyin atrofisini teşhis etmek için bir biyobelirteç olarak kullanılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Beyin. Beyin omurilik sıvısı. İndeks. Beyin atrofi. Pediyatri.

**Evaluation of Global Brain Atrophy Index in Normal and Atrophic Brains in Pediatric Age Group by Cranial MRI Images: A Retrospective MRI Study**

## ABSTRACT

Global brain atrophy is an unusual reduction in brain volume than expected due to various factors affecting the brain's normal development. Quantitative cut-off values for global brain atrophy caused by various diseases and aging were determined in adults by proportioning brain volume to the cerebrospinal fluid (BV/CSF). However, as far as we know, BV/CSF index has not been investigated in pediatric period. In this study, we aimed to establish the normative data of the BV/CSF index in the pediatric period and to determine the cut-off values in the atrophic brain. For the normative data of the BV/CSF index in this retrospective study, we included 655 patients [345 males (%52,7); 310 females (%47,3)] aged 0-16 years with normal radiological anatomy who underwent cranial magnetic resonance imaging between 2012 and 2021. We compared 46 patients (mean age: 7.8±5.54 years) with global brain atrophy on MRI due to various diseases with normal individuals of similar age and gender. We analyzed BV/CSF index data we measured with MRICloud with SPSS (ver.28). The mean of normal BV/CSF index in the 0-16 age group was 41.21±11.69. We found that BV/CSF index was higher between the ages of 0-7 (41.70-51.71) compared to those between the ages of 8-16 (31.30 - 38.25). In the pediatric period, the cut-off value of this index for brain atrophy was 25.61 (p<0.001). The gender factor was insignificant in the normative values and atrophic findings of the BV/CSF index. These data can be used as a biomarker to diagnose pediatric global brain atrophy.

**Keywords:** Brain. Cerebrospinal fluid. Index. Brain atrophy. Pediatrics.

**Geliş Tarihi:** 08.Ağustos.2023

**Kabul Tarihi:** 31.Ağustos.2023

Dr. Sefa IŞIKLAR  
Bursa Uludağ Üniversitesi  
Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu,  
Tıbbi Görüntüleme Teknikleri Programı  
Görükle Kampüsü  
Nilüfer/BURSA  
Tel: 0224 294 06 58  
E-posta: sefaisiklar@uludag.edu.tr

**Yazarların ORCID Bilgileri:**

Sefa IŞIKLAR: 0000-0002-2070-5193

Güven ÖZKAYA: 0000-0003-0297-846X

Senem TURAN ÖZDEMİR: 0000-0002-0407-3608

Rifat ÖZPAR: 0000-0001-6649-9287

Tüm yaşam süreci boyunca beyinde görülen yapısal değişiklikler sinirbilimde en çok araştırılan konulardandır. Bu alandaki ana sorulardan biri substantia grisea ve substantia alba'nın yaşa bağlı atrofini ile ilgilidir. Bu dokuların ne zaman yozlaşmaya (dejenere olmaya) başladığını bilmek ve bunu doğru bir yöntemle tespit edebilmek nörolojide cevap bekleyen önemli sorulardandır. Bu sorunun cevabı için sağlıklı popülasyonlarda yapılan yaşlanmaya bağlı beyindeki normal değişikliklerin bilinmesi patolojik durumların tespit edilmesinde önemlidir.

Coupé ve ark., substantia grisea'nın mutlak hacminin bebeklikten 8-10 yaşına kadar hızlı artış, 40 yaşına kadar hızlı düşüş, 40'tan 80 yaşa bir plato ve 80 yaşından sonra hızlı bir düşüş olduğunu, substantia alba'nın hacminde ise 30-40 yaşına kadar bir artış ve ardından bir hacim düşüşü olduğunu bulmuşlardı<sup>1</sup>. Beynin bu yaşam döngüsüne göre substantia grisea'nın çocuklukta veya plato aşamasında (40-80 yaş arası) hacim kaybı göstermesi alışılmadık bir durumdur. Bu durum yaşlanmaya bağlı olmayan patolojik beyin atrofidir. Diğer bir ifadeyle, belirli bir yaşta beyin normal gelişimine etki eden çeşitli faktörler nedeniyle beyin hacminde beklenenden olağandışı bir azalma olması patolojik beyin atrofini olarak tanımlanır. Yetişkinlerde nörodejenereasyona bağlı beyin atrofini neden olan hastalıkların başında Alzheimer, Parkinson, Huntington ve amyotrofik lateral skleroz gibi hastalıklar sayılır<sup>2</sup>.

Son dönemde bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) görüntüleme gibi nöroradyolojik görüntülemelerde pediatrik beyin atrofinin görülme sıklığının giderek daha fazla arttığı gözlemlenmektedir<sup>3</sup>. Pediatrik dönemde normal beyin gelişimine etki eden faktörlerin başında yer kaplayan lezyonlar ve hidrosefali gibi kafa içi basıncı artıran hastalıklar olduğu bildirilmiştir. Ayrıca merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, kafa travması, konvülsif bozukluklar ve özellikle hipoksik iskemik ensefalopati olmak üzere doğum yaralanmaları (asfiksisi) pediatrik dönemde beyin hacminde azalmanın diğer olası nedenleri arasında sayılmıştır<sup>3</sup>.

Manyetik rezonans görüntüleme ile serebral atrofinin kalitatif değerlendirilmesi klinik rutinde uygulanmak üzere güçlü bir potansiyele sahiptir<sup>4,5</sup>. Ancak değerlendiricide eğitim veya deneyim gerektirdiğinden sonuçların subjektif olma riski vardır. Bu nedenle beyin atrofini kantitatif olarak tespit etmek için beyin hacminin (BH) beyin omurilik sıvısına (BOS) oranlandığı global beyin atrofi indeksi (BH/BOS indeksi) kullanılmaktadır. Orellana ve ark., yetişkinlerdeki bu indeksin normatif ve çeşitli derecelerde global beyin atrofini için eşik değerlerini sunmuştu<sup>6</sup>. Peterson ve ark. ise beyin gelişimi çalışmasında beyin hacmini BOS'a oranlayarak relatif gelişimsel veri sunmuştu<sup>7</sup>. Ancak yaptığımız literatür

taramasında pediatrik dönemde normal/tipik gelişen bireyler ile global beyin atrofilisi hastaların BH/BOS indeksleri arasında karşılaştırma yapılmadığını tespit ettik.

Bu çalışmanın amaçları sırasıyla şöyledir; 1) BH/BOS indeksinin normal pediatrik popülasyonda yaş gruplarına özgü normatif verilerini elde etmek. 2) Pediatrik dönemde subjektif olarak beyin atrofini tanısı alanlarda BH/BOS indeksinin eşik değerleri tespit etmek. 3) Yaş ve cinsiyet faktörlerinin BH/BOS indeksine etkisini araştırmaktır.

## Gereç ve Yöntem

### Çalışma Popülasyonu

Bu çalışmayı yerel etik kurul izni ile yaptık (Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, Tarih: 13.04.2022, Karar sayısı: 2022-8/17). BH/BOS indeksinin normatif ve atrofik beyinlerdeki değerlerini hesaplayabilmek için farklı çalışmalarımızda kullandığımız pediatrik bireylerden yararlandık<sup>8-10</sup>. Bu çalışmanın "normal / tipik gelişen" grubuna dahil edilme kriterleri şöyledir; 1) Bir üç boyutlu (3B)-T1 ağırlıklı sekansa sahip olmak, 2) Pediatrik nöroradyolog tarafından pediatrik bireylerin "normal radyolojik anatomiye" sahip olduğunun raporlanması. 3) Radyoloji ve hastane bilgi sistemi kayıtlarında kesinleşmiş herhangi bir nörolojik veya psikiyatrik hastalık tanısı ile takipli olmamak. 4) Evans indeksi ve difüzyon ağırlıklı MRG'leri (yaşa uygun miyelinasyonu saptamak için) normal sınırlar içinde olmak.

Normal radyolojik anatomiye sahip olmayan herhangi bir serebral veya serebellar patolojisi olan pediatrik hastalar normal / tipik gelişen gruba dâhil edilmedi. Ancak normatif veri için kullandığımız grupta baş ağrısı, konvülsiyonlar, şüpheli nöbet benzeri aktivitesi olan ve epileptojenik patoloji ekartasyonu için MRG'si yapılan pediatrik bireyler vardı. Beyin atrofini hastalarından oluşan grubumuzdaki 12 pediatrik bireyden daha önce başka bir çalışmamızda yararlanmıştık<sup>10</sup>. Bu gruba epilepsi, hipoksik iskemik ensefalopati ve prematürite tanısı ile takipli iken radyolojik incelemede çeşitli derecelerde global beyin atrofini tespit edilen hastaları dahil ettik.

### Manyetik Rezonans Görüntüleme Yöntemi

Bu çalışmada 3 tesla MR cihazından (Achieva 3.0 T TX; Philips Medical Systems, Best, Hollanda) elde edilen 3B-T1 ağırlıklı *Fast Field Echo* (FFE) MR sekansı kullanılmıştır. Bu sekansın voksel boyutu isotropik (1 x 1 x 1 mm<sup>3</sup>) ve kesit kalınlığı 1 mm'dir. Görüntü alanı (FOV) 250 mm; tekrarlamaya zamanı (*time repetition* [TR]): 8,2 ms; dinleme zamanı (*time echo* [TE]): 3,8 ms; flip angle (FA): 80; imaj matrisi: 240 x 240'dı.

## 0-16 Yaş Grubunda Global Beyin Atrofi İndeksi

### *Beyin ve BOS hacminin kantitatif analizi ve BH/BOS indeksinin hesaplanması*

Beyin hacmi MRICloud çevrimiçi yazılımı (<https://braingps.mricloud.org>) ile ölçüldü. MRICloud, beyin görüntüleme analiz araçları için bulut tabanlı bir yazılımdır<sup>11,12</sup>. Bu çevrimiçi yazılım, beyin MR verileri için ROI (ilgi bölgesi) destekli görüntü analizi gerçekleştirmek üzere tasarlandığı için yaş ve hastalık gruplarına özel atlaslara sahiptir. Bu programı kullanmak için 3B-T1 ağırlıklı MRG'leri "DICOM" formatından bu yazılımın kullanım formatı olan "Analyzed" formatına dönüştürdük. Bu formatta *header* (HDR) ve *image* (IMG) adında iki dosya oluşturulmuştur. Bu dosyaları MRICloud yazılımının "Segmentasyon" bölümündeki "T1-Multiatlas" alanına yaşa uygun atlası seçerek yükledik. Yazılımın "İş Durumum" sekmesi altındaki "Sonucu Görüntüle" bölümünden her MRG için elde edilen segmentasyon haritalarını, beyin yapısının kalite kontrolü için görsel olarak inceledik (Şekil 1 ve 2). Segmentasyon haritası açılmayan veya görüntü-atlas uyumsuzluğu olan bireyleri çalışma dışı bıraktık. BH/BOS indeksini Excel 2016 (Microsoft, Redmond, WA) yardımıyla hesapladık. MRICloud sonuç dosyasından total gri cevher, total beyaz cevher ve BOS hacim verilerini excel dosyasına aktardık. BH/BOS indeksini "(total gri cevher + total beyaz cevher) / BOS" formülü ile hesapladık.

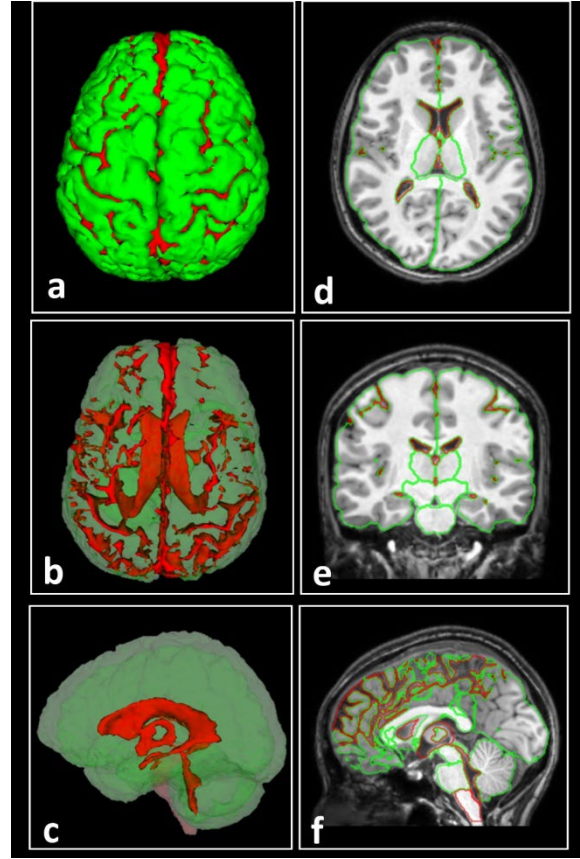
### *İstatistiksel Analiz*

Tüm istatistiksel analizler, IBM SPSS ver.28.0 (IBM Corp. Released 2021. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0. Armonk, NY: IBM Corp.) yazılımı ile yapıldı. Kullandığımız istatistiksel testlerde anlamlılık değeri  $p < 0,05$  olarak kabul edildi. Bu çalışmada değerlendirdiğimiz H0 hipotezleri ve kullandığımız istatistiksel testler şunlardır:

H0-1: 0-16 yaş arası 21 farklı yaş grubu arasında BH/BOS indeksinin normatif değerleri arasında anlamlı fark yoktur. Bu hipotezi çürütmek için yaş gruplarını Tek Yönlü Varyans Analizi testi (ANOVA) ile karşılaştırdık. Yaş grupları arasında ikili karşılaştırma için Tukey Honestly Significant Difference (HSD) testini kullandık.

H0-2: 0-16 yaş arası BH/BOS indeksinin normatif değerlerinde cinsel dimorfizm yoktur. Bu hipotezi çürütmek için, cinsiyetler arası farklılık araştırması amacıyla Student t-testi (parametrik veriler üzerinde) veya Mann-Whitney U (parametrik olmayan veriler üzerinde) testlerini kullandık.

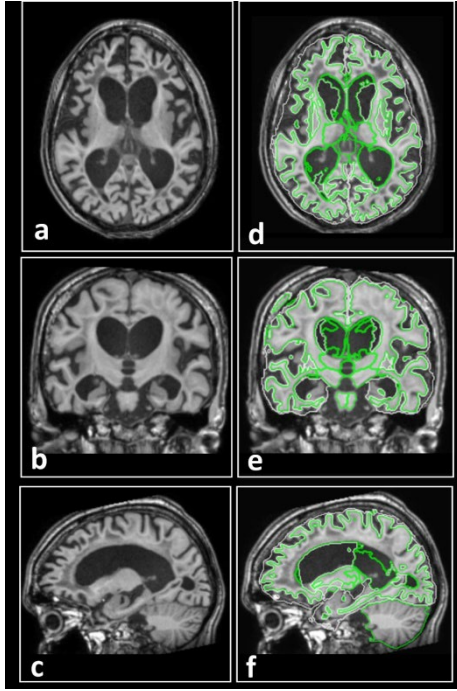
H0-3: Yaş faktörü ile BH/BOS indeksinin normatif değerlerinde arasında anlamlı bir ilişki yoktur. Bu durumu araştırmak için yaş faktörü ile indeks değerlerinin arasında bir ilişki olup olmadığını belirlemek için Pearson (parametrik verilerde) ve Spearman rank (parametrik olmayan verilerde) korelasyon testleri kullandık.



**Şekil 1.**

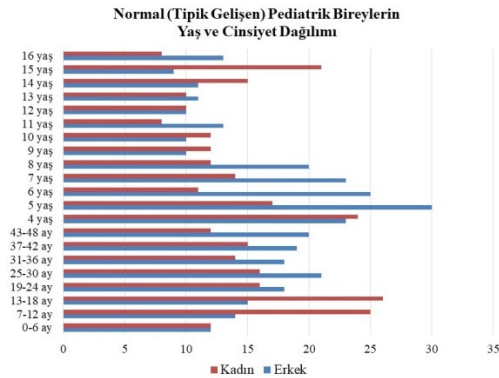
*On altı yaşında normal / tipik gelişen pediatrik bireyin beyin ve beyin omurilik sıvısı (BOS) hacimlerinin MRICloud ile ölçümlerinin yapılması. Şekil 1a'da MRICloud tarafından yapılan total beyin parankiminin (yeşil renk ile temsil edilen substantia grisea ve substantia alba alanları) ve BOS alanlarının (kırmızı renk ile temsil edilen alanlar) otomatik segmentasyonu sonucu oluşturulan üç boyutlu (3B) görüntüde telencephalon'un üst kısmı gösterilmiştir. Şekil 1b'de beyin parankimi şeffaflaştırılarak sadece BOS alanları gösterilmiştir. Şekil 1c'de ise sadece ventriculus cerebri sol yan taraftan gösterilmiştir. MRICloud'un yaşa özgü atlaslarının 3B-T1 ağırlıklı MRG'lere uygulanması sonucu şekil 1d'de aksiyal, şekil 1e'de koronal ve şekil 1f'de sagittal kesitlerde gösterildiği gibi segmentasyon sonuçlarının kontrol edilmesi gösterilmiştir.*

H0-4: BH/BOS indeksinin normatif değerleri ile beyin atrofi grubundan elde edilen değerler arasında anlamlı farklılık yoktur. Beyin atrofi olan pediatrik bireylerde tanı aracı olarak BH/BOS indeksinin duyarlılığını ve özgüllüğünü değerlendirmek için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yaptık. ROC eğrisinin altındaki alan (Area Under the ROC Curve [AUC]), her oranın ayırt edici özelliğini vurgulamaktadır.



**Şekil 2.**

On dört yaşında global beyin atrofsi olan epilepsili pediatrik bireye ait kesitsel MR görüntüleri ve bu görüntülere MRICloud'un segmentasyon atlaslarının uygulanması. Şekil 2a'da aksiyal, şekil 2b'de koronal ve şekil 2c'de sagittal 3B-T1 ağırlıklı kesitsel MR görüntüleri sunulmuştur. Aynı kesitsel görüntülere MRICloud segmentasyon atlaslarının uygulanmasına ait görseller ise şekil 2d, şekil 2e ve şekil 2f'de sunulmuştur.



**Şekil 3.**

Çalışmamızdaki normal / tipik gelişen 0-16 yaş arasındaki pediatrik bireylerin 21 farklı yaş grubundaki cinsiyete göre kantitatif durumu.

## Bulgular

Çalışmamızın normal popülasyonu 2012-2021 yılları arasında MRG'si olan ve çalışmamızın dahil edilme kriterlerine uyan 655 pediatrik bireyden (ortalama yaş: 5,90±4,83) oluşmaktaydı. Bu çalışmada BH/BOS indeksinin yaş gruplarına özgü normatif verilerini

tespit etmek için 0-16 yaş arasında 21 farklı yaş grubu belirledik. Çalışmamızdaki normatif veriler için beyin gelişiminin en hızlı dönemi olan bebeklik ve erken çocukluk döneminde (0-3 yaş arası) altı aylık periyotlarda 8 alt grup, 4-16 yaş arasında ise 12 aylık periyotlarda 13 alt grup oluşturduk. Normal grupta erkekler %52,7 (345 kişi; ortalama yaş: 5,88±4,57), kadınlar ise %47,3 (310 kişi; ortalama yaş: 5,93±5,12) oranında araştırmaya katılmıştır. Çalışmamızdaki 21 farklı yaş grubundaki pediatrik bireylerin cinsiyete göre kantitatif durumu Şekil 3'de sunulmuştur.

Yaş gruplarını karşılaştırdığımızda BH/BOS indeksinin en yüksek değerini 0-6 ay grubunda (51,71±18,79) en düşük değerini ise 11 yaşındaki grupta (31,30±4,82) tespit ettik (Tablo I). ANOVA testinde 0-16 yaş arası 21 farklı yaş grubu arasında BH/BOS indeksinin normatif değerleri arasında anlamlı farklılık olduğunu bulduk ( $p < 0,05$ ). Post Hoc Tukey HSD testinin homojen alt kümelerini incelediğimizde 0-16 yaş arasında BH/BOS indeksinin 0-7 yaş arasında (41,70 - 51,71) ve 8-16 yaş arasında (31,30 - 38,25) iki anlamlı kümeye sahip olduğunu tespit ettik ( $p < 0,05$ ). Korelasyon testinde BH/BOS indeksi ile yaş faktörü arasında anlamlı farklılık tespit ettik ( $p < 0,001$ ). Korelasyon katsayısına göre değerlendirildiğinde BH/BOS indeksi ile yaş arasında düşük seviyede negatif ilişki vardı ( $r: -0,368$ ).

Çalışmamızda 0-16 yaş grubunda BH/BOS indeksinin normal ortalama değerini 41,21±11,69 bulduk. Kadınların ortalama değeri (41,20±11,92) erkeklerden (40,55±10,79) yüksek olmasına rağmen cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit etmedik ( $p: 0,463$ ; Tablo II). Yaş gruplarında cinsel dimorfizmi incelediğimizde 12 yaşındaki pediatrik bireyler tarafından oluşturulan grup dışında cinsiyetler arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p > 0,05$ ; Tablo II).

Beyin atrofsi grubumuz epilepsi, hipoksik iskemik ensefalopati ve prematürite tanısı ile takipli iken radyolojik incelemede çeşitli derecelerde global beyin atrofsi tespit edilen 0-16 yaş arası 46 hastadan (ortalama yaş: 7,8±5,54) oluşmaktaydı. Atrofi grubunda bulunan 24 kadın (ortalama yaş: 6,75±5,35) ve 22 erkeğin (ortalama yaş: 8,95±5,63) yaşları arasında anlamlı farklılık yoktu. Atrofi grubunda BH/BOS indeksinin ortalama değerini 21,00±2,58 bulduk. Atrofi grubunda erkek (21,29±2,67) ve kadın (20,72±2,52) hastaların ortalama indeks değerleri arasında fark yoktu ( $p: 0,462$ ). Bu atrofi hastalarının BH/BOS indeksleri aynı yaş ve cinsiyette 46 sağlıklı birey ile karşılaştırıldı. Global beyin atrofsisinde %100 duyarlılık ve %100 özgüllük ile BH/BOS indeksinin eşik değerinin 25,61 olduğunu bulduk [ROC analizi 1,00 eğri altında bir alan sağladı ( $p < 0,001$ ; Tablo III)]. BH/BOS indeksinin kadınlar (25,49) ve erkeklerdeki (25,61) eşik değerinin arasında anlamlı farklılık yoktu. Pediatrik dönemde normal BH/BOS indeksinin 0-7 ve 8-16 yaş arasında anlamlı farklılık göstermesi nedeniyle atrofi grubumuzun bu iki yaş aralığında eşik değerlerinde farklılık olup olmadığını araştırdık. 0-7 yaş grubundaki eşik değerinin (26,04), 8-16 yaş grubundan (25,61) yüksek olduğunu tespit ettik.

## 0-16 Yaş Grubunda Global Beyin Atrofi İndeksi

**Tablo I.** Normal / tipik gelişen pediatrik popülasyondaki 655 bireyin beyin hacmi / beyin omurilik sıvısı (BH/BOS) indeksinin cinsiyet faktöründen bağımsız olarak yaş gruplarına göre karşılaştırılması

Yaş Grubu	Pediatrik Birey Sayısı	Ortalama	Standart Sapma (±)	Ortalama için %95 Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
0-6 ay	24	51,706	18,787	44,118	59,294
7-12 ay	39	44,142	16,453	38,809	49,476
13-18 ay	41	45,397	13,346	41,184	49,609
19-24 ay	34	45,539	10,096	42,016	49,061
25-30 ay	37	42,540	10,646	38,991	46,090
31-36 ay	32	48,073	12,320	43,631	52,514
37-42 ay	34	45,583	10,675	41,859	49,308
43-48 ay	32	42,951	6,765	40,512	45,390
4 yaş	47	41,696	6,267	39,856	43,537
5 yaş	47	43,439	7,552	41,221	45,656
6 yaş	36	43,104	6,836	40,791	45,417
7 yaş	37	44,579	8,199	41,845	47,312
8 yaş	32	38,248	9,119	34,960	41,536
9 yaş	22	32,190	3,752	30,526	33,854
10 yaş	22	31,804	3,985	30,038	33,571
11 yaş	21	31,295	4,817	29,103	33,488
12 yaş	20	31,717	3,071	30,280	33,154
13 yaş	21	33,847	11,062	28,812	38,882
14 yaş	26	31,370	4,881	29,398	33,341
15 yaş	30	33,123	5,730	30,983	35,262
16 yaş	21	32,761	9,631	28,377	37,144
0-16 yaş	655	41,213	11,692	36,539	43,139

**Tablo II.** Normal / tipik gelişen pediatrik popülasyondaki 655 bireyin beyin hacmi / beyin omurilik sıvısı (BH/BOS) indeksinin yaş gruplarında cinsiyetler arası karşılaştırılması

Yaş Grubu	Pediatrik Birey Sayısı (K: Kadın; E: Erkek)	Kadın		Erkek		p
		Ortalama	Standart Sapma (±)	Ortalama	Standart Sapma (±)	
0-6 ay	12 K / 12 E	53,986 ▲	20,012	49,426	17,987	0,547
7-12 ay	25 K / 14 E	46,399 ▲	15,705	40,112	17,569	0,258
13-18 ay	26 K / 15 E	45,867 ▲	15,120	44,581	9,976	0,771
19-24 ay	16 K / 18 E	43,451	10,214	47,394 ^	9,903	0,262
25-30 ay	16 K / 21 E	44,017 ▲	11,920	41,414	9,714	0,469
31-36 ay	14 K / 18 E	48,826 ▲	14,160	47,487	11,073	0,766
37-42 ay	15 K / 19 E	44,176	10,890	46,694 ^	10,663	0,503
43-48 ay	12 K / 20 E	41,175	6,024	44,017 ^	7,104	0,256
4 yaş	24 K / 23 E	40,587	6,499	42,854 ^	5,935	0,219
5 yaş	17 K / 30 E	45,559 ▲	8,131	42,237	7,062	0,149
6 yaş	11 K / 25 E	44,226 ▲	7,037	42,611	6,832	0,522
7 yaş	14 K / 23 E	45,555 ▲	8,340	43,984	8,242	0,579
8 yaş	12 K / 20 E	40,494 ▲	9,194	36,901	9,035	0,288
9 yaş	12 K / 10 E	32,168	3,894	32,216 ^	3,784	0,977
10 yaş	12 K / 10 E	31,964 ▲	4,076	31,612	4,083	0,842
11 yaş	8 K / 13 E	33,349 ▲	6,401	30,031	3,198	0,128
12 yaş	10 K / 10 E	33,174 ▲	2,901	30,260	2,603	0,030*
13 yaş	10 K / 11 E	32,885	4,276	34,721 ^	15,050	0,714
14 yaş	15 K / 11 E	31,706 ▲	5,764	30,911	3,555	0,690
15 yaş	21 K / 9 E	33,767 ▲	5,872	31,619	5,404	0,356
16 yaş	8 K / 13 E	34,988 ▲	12,057	31,390	8,027	0,420
0-16 yaş	310 K / 345 E	41,202 ▲	11,922	40,551	10,786	0,463

Her bir yaş grubundaki BH/BOS indekinin ortalama değerinin kadınlarda yüksek olanları "▲" üst işaretiyle, erkeklerde yüksek olanları "▲" üst işaretiyle, "p" istatistiksel anlamlılık değeri 0,05 altında olanlar ise "\*" üst işareti ile tabloda gösterilmektedir.

**Tablo III.** Normal ve atrofik beyinlerin ayırıcı tanısında beyin hacmi / beyin omurilik sıvısı (BH/BOS) indeksinin eşik değerleri ve ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi analiz sonuçları

BH/BOS indeksi	ROC Eğrisini n Altındaki Alan	Asimptotik %95 Güven Aralığı		p	Eşik Değeri	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
		Alt Sınır	Üst Sınır				
Atrofik Beyinde (n:46)	1,000	1,000	1,000	<0,001	25,61	100	100
Atrofik Kadın Beyinde (n:24)	1,000	1,000	1,000	<0,001	25,49	100	100
Atrofik Erkek Beyinde (n:22)	1,000	1,000	1,000	<0,001	25,61	100	100
0-7 Yaş Grubundaki Atrofik Beyinde (n:22)	1,000	1,000	1,000	<0,001	26,04	100	100
8-16 Yaş Grubundaki Atrofik Beyinde (n:24)	1,000	1,000	1,000	<0,001	25,61	100	100

## Tartışma ve Sonuç

Beyin atrofisinin beyin hacminin relatif intrakraniyal hacminden saptığında ortaya çıktığı belirtilmiştir<sup>13</sup>. Beyin atrofi normal yaşlanmada beklenen bir durum olmasına rağmen çeşitli nörodejeneratif bozukluklarda da ortaya çıkabilir<sup>6</sup>. Beyin atrofisinin nedenleri arasında doğum asfiksisi, doğuştan metabolizma hastalıkları, travma, enfeksiyon, yetersiz beslenme, sitotoksik ilaçlar ve radyasyon yaralanmaları bildirilmiştir<sup>14</sup>. Çocuklarda beyin hacminde azalmanın en belirgin nedenleri ise yer kaplayan lezyonlar ve hidrosefali gibi kafa içi basıncı arttıran hastalıklardır. Ayrıca merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, kafa travması, anti epileptik ilaçlar ile birlikte konvülsif bozukluklar ve özellikle hipoksik iskemik ensefalopati olmak üzere doğum yaralanmalarının da pediatrik dönemde atrofiye neden olabileceği belirtilmiştir<sup>3</sup>.

Beyindeki mikroyapısal nörodejenerasyon (dendrit, miyelin ve aksonal kayıp), makroyapısal olarak MR görüntülerine atrofi olarak yansır. Manyetik rezonans görüntülerine dayalı atrofi ölçümleri, çeşitli nedenlerle hastalık durumu ve ilerlemesinin geçerli biyobelirteçleri olarak kabul edilir<sup>5</sup>. Bu atrofi biyobelirtecinin klinikte uygun kullanımı için çeşitli hastalıklarda ve belirli yaş gruplarında vaka-kontrol çalışmalarının yapılması gerekir. Bu şekilde ortaya çıkan kantitatif veriler ile kalitatif değerlendirme desteklenmiş olur. Orellana ve ark., 55-94 yaş arasındaki normal bireyler ile Alzheimer hastalığı olan

bireyleri beyin atrofisi açısından karşılaştırmışlardı<sup>6</sup>. Her iki grup için farklı yaş aralıklarında farklı atrofi modelleri olduğunu rapor ettiler. Bu durumu BH/BOS indeksinin eşik değerleri ile kantitatif olarak ispatladılar. Orellana ve ark., BH/BOS indeksinin eşik değerlerinin hastalık faktörü yanında yaş faktöründen de etkilendiğini ortaya koydu. Buradan yola çıkarak bizde gelişmekte olan beyinde BH/BOS indeksinin yaş faktöründen nasıl etkilendiğini araştırdık.

Bildiğimiz kadarıyla pediatrik dönemde atrofik beyin için BH/BOS indeksinin eşik değerlerini sunan çalışma yoktu. Orellana ve ark., 55-94 yaş aralığında normal yaşlananlarda bu indeksin eşik değerinin (55-64 yaş >37,86; 65-74 yaş >24,07; 75-84 yaş >15,08; 85-94 yaş >15,56) yaşa bağlı azaldığını bildirmişlerdi<sup>6</sup>. Çalışmamızda pediatrik dönemde Orellana ve ark.'dan daha yüksek BH/BOS indeksi ortalama değeri (41,21±11,69) olduğunu bulduk. Ancak bu durum yaş gruplarında farklılık gösteriyordu (0-7 yaş arasında: 44,90; 8-16 yaş arasında: 32,93). Özellikle 9-16 yaş arasında Orellana ve ark.'dan daha düşük indeks değerleri tespit etmemizin dört nedeni olabileceğini düşünmekteyiz. İlki farklı yaş gruplarının sonuçlara etkisi olabilir, ikincisi farklı yazılım kullanmamızdan kaynaklanabilir, üçüncüsü ise bizim kullandığımız kohort nedeniyle olabilir. Son olarak sonuçlarımız kişiler arası varyasyondan etkilenmiş olabilir. Mori ve ark., altmışlı yaşlarındaki popülasyonun %11'indeki ventriküler boyutun, otuzlu yaşlarındakilerin ortalama boyutundan daha küçük olduğunu bulmuşlardı<sup>15</sup>. Bu bulgu ventriküler genişlemede yaşa bağlı beklenen artışın kişilerarası varyasyondan etkilenebileceğinin kanıtıydı.

Normal popülasyondaki yaş gruplarımızın BH/BOS indekslerinin 0-7 yaş arasında (41,70 - 51,71), 8-16 yaş arasında (31,30 - 38,25) göre daha yüksek olduğunu bulduk. Atrofi grubumuzun 0-7 yaş grubundaki eşik değerinin de (26,04), 8-16 yaş grubundan (25,61) kısmen yüksek olduğunu tespit ettik. Yani pediatrik dönemde normal ve atrofik beyinde BH/BOS indeksi için yaş faktörü önemli ancak cinsiyet faktörü önemsizdi. Peterson ve ark., çalışmamız ile uyumlu olarak BH/BOS indeksinde, herhangi bir yaşta anlamlı bir cinsiyet farklılığı bulmamışlardı<sup>7</sup>.

Üç boyutlu hacimsel MR görüntülerinin çeşitli yöntemler ve segmentasyon yazılımları ile değerlendirilmesi beyin morfolojisi hakkında yeni bilgiler elde etmemizi sağladı. Bu bilgilerin tanısal performans getirdiği üst düzey katkı sayesinde kalitatif ve kantitatif değerlendirmenin bir arada yapılması sağlandı. Bu ikili değerlendirme sistemi patolojilerin kapsamlı ve daha detaylı tespit edilmesine yardımcı oldu. Son zamanlarda kullanılan otomatik segmentasyon yazılımlarının beyin hacim verilerine ulaşmadaki zorlukları azalttığı aşikârdır. FreeSurfer segmentasyon yazılımı beyin atrofisini ölçmek için son araştırmalarda en çok kullanılan

yöntemlerdendir<sup>6,16</sup>. Ancak bu yazılımın birincil olarak "macOS" işletim sistemi kullanan bilgisayarlarda kullanılması hacimsel değerlendirmeye ulaşımı zorlaştırmaktadır. MRICloud'un bulut tabanlı yazılımı sayesinde bilgisayarın işletim sistemine bağlı olmadan çevrimiçi beyin MRG segmentasyonu yapması erişilebilirlik açısından bu yazılımı ön plana çıkarmaktadır<sup>12</sup>. Yakın zamanda MRICloud'un yaşa bağlı beyin atrofisi konusunda büyük bir veri setine uygulanması da bu yazılımının beyin atrofisi araştırmalarında kullanımını ön plana çıkarmıştır<sup>15</sup>.

Bu çalışmanın bazı sınırlılıkları vardır. İlk olarak bu çalışma normal / tipik gelişen pediatrik bireyleri kesitsel bir yöntemle incelemiştir. Kesitsel çalışmaların sonuçları bireysel farklılıklardan etkilenebilir. Bu nedenle boylamsal kohortlardan yararlanılması daha doğru sonuçlar verebilir. Ancak boylamsal çalışmalar uzun sürer ve maddi olarak külfetlidir. Ayrıca tıbbi bir problem olmaksızın boylamsal çalışma amacıyla küçük çocuklarda MR görüntüleme yapmak hem çocuklar hem de ebeveynler için zorlu bir süreçtir. Bu çalışmanın ikinci sınırlılığı katılımcıların çeşitli nedenlerle intrakranial patoloji ekartasyonu için kontrol MR görüntülemesi yapılan bir grup hastadan oluşmasıydı. Baş ağrısı, konvülsiyon ve nöbet benzeri aktivite şikayetleri ile görüntülemesi yapılan bu kohortu sıkı dahil etme kriterlerine tabi tuttuk. Daha önce farklı çalışmalarımızda yararlandığımız bu kohort MR taraması geçirme olasılığı en yüksek olan popülasyonu temsil ediyordu<sup>8,9</sup>. Çalışmamızdaki hastalık gruplarına yönelik BH/BOS indeksi incelemesini katılımcı sayılarının istatistiksel analiz için yetersiz olması ve bu durumun hastalığa özgü sonucu temsil edemeyeceği endişesinden dolayı araştırmadık. Bu nedenle hastalığa özgü verilerin oluşturulması için daha büyük vaka gruplarında çalışılmasını önermekteyiz. Bu çalışmanın katılımcıları sadece Türk pediatrik popülasyonunu içermektedir. Bu sonuçların diğer çocuk popülasyonlarına genellenip genelleştirilemeyeceğini belirlemek için ileride gerçekleştirilecek benzer çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tanısal karar verme sürecinde üç boyutlu MR görüntülerinin tam otomatik segmentasyon yazılımları ile değerlendirmesi beyin hacim verilerine ulaşmayı kolaylaştırmıştır. Sonuç olarak pediatrik dönemde sunduğumuz BH/BOS indeksinin normal ve atrofik beyinlerdeki eşik değerleri global beyin atrofisinin tespitinde görsel radyolojik incelemeyi destekleyen nicel verilerdir. Bu verilerin bilinmesinin klinikte yararlı olacağını düşünmekteyiz.

#### **Etik Kurul Onay Bilgisi:**

Araştırmayı Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu  
Onay Tarihi: 13.04.2022  
Karar No: 2022-8/17

## 0-16 Yaş Grubunda Global Beyin Atrofi İndeksi

### Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: S.I.; Veri toplama ve işleme: S.I., R.Ö.; Analiz ve verilerin yorumlanması: G.Ö., S.I.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: S.I., S.Ö.

### Destek ve Teşekkür Beyanı:

Makale yazarlarının destek ve teşekkür beyanı yoktur.

### Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

## Kaynaklar

1. Coupé P, Catheline G, Lanuza E, Manjón JV. Towards a unified analysis of brain maturation and aging across the entire lifespan: A MRI analysis. *Hum Brain Mapp* 2017;38:5501–18. <https://doi.org/10.1002/HBM.23743>.
2. Przedborski S, Vila M, Jackson-Lewis V. Series Introduction: Neurodegeneration: What is it and where are we? *J Clin Invest* 2003;111:3–10. <https://doi.org/10.1172/jci17522>.
3. Sungura R, Shirima G, Spitsbergen J, Mpolya E, Vianney JM. A case-control study on the driving factors of childhood brain volume loss: What pediatricians must explore. *PLoS One* 2022;17:e0276433. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0276433>.
4. Scheltens P, Pasquier F, Weerts J, Barkhof F, Leys D. Qualitative assessment of cerebral atrophy on MRI. Inter- and intra-observer reliability in dementia and normal aging. *Neurobiol Aging* 1996;S114.
5. Frisoni GB, Fox NC, Jack CR, Scheltens P, Thompson PM. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2010;6:67–77. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.215>.
6. Orellana C, Ferreira D, Muehlboeck JS, et al. Measuring global brain atrophy with the brain volume/cerebrospinal fluid index: Normative values, cut-offs and clinical associations. *Neurodegener Dis*, vol. 16, *Neurodegener Dis*; 2016, p. 77–86. <https://doi.org/10.1159/000442443>.
7. Peterson MR, Cherukuri V, Paulson JN, et al. Normal Childhood Brain Growth and a Universal Sex and Anthropomorphic Relationship to Cerebrospinal Fluid. *MedRxiv* 2021:2020.05.19.20102319. <https://doi.org/10.1101/2020.05.19.20102319>.
8. Isıklar S, Turan Ozdemir S, Ozkaya G, Ozpar R. Hypothalamic volume and asymmetry in the pediatric population: a retrospective MRI study. *Brain Struct Funct* 2022;227:2489–501. <https://doi.org/10.1007/s00429-022-02542-6>.
9. Isıklar S, Ozdemir ST, Ozkaya G, Ozpar R. Three Dimensional Development and Asymmetry of the Corpus Callosum in the 0-18 Age Group: A Retrospective MRI Study. *Clin Anat* 2022. <https://doi.org/10.1002/CA.23996>.
10. İŞIKLAR S, ÖZPAR R. Corpus Callosum İndeksinin Pediatrik Yaş Grubundaki Normatif Verilerinin Atrofi ve Hidrosefali Hastalarını Ayırt Edebilirliğinin Araştırılması: Retrospektif MRG Çalışması. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg* 2023;49:77–87. <https://doi.org/10.32708/uutfd.1253773>.
11. Wu D, Ma T, Ceritoglu C, et al. Resource atlases for multi-atlas brain segmentations with multiple ontology levels based on T1-weighted MRI. *Neuroimage* 2016;125:120–30. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2015.10.042>.
12. Mori S, Wu D, Ceritoglu C, et al. MRICloud: Delivering high-throughput MRI neuroinformatics as cloud-based software as a service. *Comput Sci Eng* 2016;18:21–35. <https://doi.org/10.1109/MCSE.2016.93>.
13. Sungura R, Mpolya E, Spitsbergen JM, Onyambu C, Sauli E, Vianney JM. Novel multi-linear quantitative brain volume formula for manual radiological evaluation of brain atrophy. *Eur J Radiol Open* 2020;7:100281. <https://doi.org/10.1016/j.ejro.2020.100281>.
14. Sungura RE, Spitsbergen JM, Mpolya EA, Sauli E, Vianney J-M. The neuroimaging magnitude of pediatric brain atrophy in northern Tanzania. *Pan Afr Med J* 2020;36. <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.36.25.22515>.
15. Mori S, Onda K, Fujita S, et al. Brain atrophy in middle age using magnetic resonance imaging scans from Japan's health screening programme. *Brain Commun* 2022;4. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcac211>.
16. Ferreira D, Voevodskaya O, Imrell K, et al. Multiple sclerosis patients lacking oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid have less global and regional brain atrophy. *J Neuroimmunol* 2014;274:149–54. <https://doi.org/10.1016/J.JNEUROIM.2014.06.010>.

