

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

**OTİSTİK ÇOCUKLARDA KRANİAL DİFÜZYON TENSOR
MR VE MR SPEKTROSKOPİ BULGULARI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. TÖREL OĞUR**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. L.ÖZNUR BOYUNAĞA**

**ANKARA
EYLÜL 2008**

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince benden yardım ve desteklerini esirgemeyen başta Prof. Dr.Erhan Ilgıt olmak üzere sayın hocalarım Prof.Dr.Sedat Işık, Prof. Dr. E.Turgut Talı, Prof.Dr.Mehmet Araç, Prof.Dr.Ayşegül Özdemir, Prof.Dr.Cem Yücel, Doç.Dr.Baran Önal, Doç.Dr. Nil Tokgöz, Doç.Dr.Suna Özhan Oktar, Yrd.Doç.Dr.Gonca Erbaş, Yrd. Doç. Dr. Yusuf Öner, Yrd.Doç.Dr.Serap Gültekin ve Uzm. Dr. Hatice Tuna, uzman ve araştırma görevlisi olan arkadaşlarıma, bölümümüz hemşire, teknisyen ve personeline her şey için teşekkür ederim.

OÇEV ve ZİÇEV derneklerine, GATA Çocuk Ruh Sağlığı ve Psikiyatri Anabilim dalı başkanı Doç.Dr.Tümer Türkbay'a ve otistik hasta ve yakınlarına tezimin hazırlanma sürecinde destek ve sabırlarından dolayı teşekkür ederim.

Ayrıca asistanlık eğitimim süresince ve tezimin hazırlanma sürecinde bilgi ve deneyimi ile desteğini esirgemeyen sayın hocam Prof.Dr. L.Öznur Boyunağa'ya ve her türlü desteğinden dolayı değerli eşime çok teşekkür ederim.

Dr.Törel Oğur

SİMGELER ve KISALTMALAR:

ABC (Aberrant Behavior Checklist) : Anormal davranış kontrol formu

ADC (Apparent diffusion coefficient) :Görünen difüzyon katsayısı

ADP :Adenozin difosfat

Ala : Alanin

ASPA : Aspartoaçılaz

ATEC(Autism Treatment and Evaluation Checklist) : Otizm Tedavi/ Terapi
Değerlendirme Formu)

ATP : Adenozin trifosfat

BOS : Beyin Omurilik Sıvısı

CH3: Metil

Cho : Kolin

Cr : Kreatin

CSI (Chemical shift imaging) : Kimyasal kayma görüntüleme

DAG : Difüzyon ağırlıklı görüntüleme

DNA : Deoksiribonükleik asit

DTG : Difüzyon Tensör Görüntüleme

EEG : Elektroensefalografi

EPI (echo planar imaging) : Eko planar görüntüleme

FA : Fraksiyonel anizotropi

FID (Free Induction Decay) : Serbest indüksiyonun kayboluşu

Gln : Glutamine

Gly : Glisin

GRE : Gradient

Lac : Laktat

Lip : Lipid

M-CHAT : Değiştirilmiş Erken Çocukluk Dönemi Otizm Tarama Ölçeği

mI : Miyoinozitol

MR : Manyetik Rezonans

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRS : Manyetik Rezonans Spektroskopi

NAA : N-asetil aspartat

NEX : Eksitasyon sayısı

NMR : Nükleer Manyetik Rezonans

RA : Görece (rölatif) anizotropi

RF : Radyofrekans

RNA : Ribonükleik asit

ROI : İlgilenilen bölge analizi

SD : Standart sapma

SE : Spin eko

SSS : Santral Sinir Sistemi

TE (echo time) : Eko zamanı

TMS : Tetrametil silane

TR (repetition time) : Tekrarlama zamanı

VBA : Voxel-tabanlı analiz

VR : Oylum oranı

YGB : Yaygın Gelişimsel Bozukluk

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	7
2. GENEL BİLGİLER	9
2.1. Otizm	9
2.2. Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS)	13
2.2.1. Tarihçe	13
2.2.2. Genel Bilgiler	14
2.2.3. Proton MR Spektroskopi Fiziği	17
2.2.4. Spektroskopide Lokalizasyon Metodları	25
2.2.5. Proton MR Spektroskopide Metabolitler Ve Klinik Önemleri	30
2.2.6. Varyasyonları Ve Klinikte Kullanım Alanları	41
2.3. Difüzyon Tensor Manyetik Rezonans Görüntüleme	43
2.3.1. Tarihçe	43
2.3.2. Genel Bilgiler	44
2.3.3. Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG)	48
2.3.4. Veri Analizi	52
3. GEREÇ YÖNTEM	55
3.1. Hasta Seçimi	55
3.2. Kullanılan Ölçekler Ve Tarama Testleri	55
3.2.1. Değiştirilmiş Erken Çocukluk Dönemi Otizm Tarama Ölçeği	55
3.2.2. Aberrant Behavior Checklist (ABC)	58

3.2.3. Otizm Tedavi/ Terapi Değerlendirme Formu (Autism Treatment and Evaluation Checklist (ATEC))	59
3.3. Difüzyon Tensör Görüntüleme	60
3.4. MR Spektroskopi	61
4. BULGULAR	62
4.1. Nöropsikiyatrik Testler	62
4.2. MRS Ve Davranış Problemleri İle İlişkileri	64
4.3. DTG Ve Davranış Problemleri İle İlişkileri	75
5. TARTIŞMA	80
6. SONUÇ	94
7. ÖZET	96
8. SUMMARY	98
9. KAYNAKLAR	100
10.EKLER	111
11.ÖZGEÇMİŞ	113
12.ETİK KURUL ONAYI	116

GİRİŞ

Sosyal davranış, duygu ifadesi, sözel iletişim, soyutlama ve bilgi işleme gibi işlevlerde beynin yüksek kortikal disfonksiyonunu yansıtan, çeşitli nedenlere bağlı beyin fonksiyonlarının gelişimsel bir bozukluğu olarak kabul edilen otizmin, son araştırmalar ışığında nörobiyolojik kökenli olduğuna inanılmaktadır[1, 2]. Nöroanatomik görüntüleme çalışmalarında öncelikle frontal, temporal ve parietal loblarda olmak üzere özellikle gelişimin erken dönemlerinde gri ve beyaz cevherlerde farklı oran ve süreçlerde hacim değişiklikleri saptanmıştır. Nöropatolojik çalışmaların da, gelişimin erken dönemlerinde nöron ağlarında oluşan yaygın bir bozukluğa işaret ettiği düşünülmüştür. Tanımlanmasından günümüze kadar geçen süre içinde hem nöroanatomik bozuklukları hem de patofizyolojiyi araştırmaya yönelik çok sayıda yapısal ve işlevsel beyin görüntüleme çalışması yapılmıştır [2].

Proton Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS), manyetik rezonans görüntülemeye incelenen normal ya da hastalıklı dokunun biyokimyasal yapı ve doku özelliklerini bir spektrumda gösteren, gelişimsel ya da hasarlandırıcı olmayan bir tanı yöntemidir. MR spektroskopi sorunlu alandaki metabolizmayı inceleyerek kimyasal ortamın görülebilme olanağını bize tanımaktadır.

Diffüzyon tensor görüntüleme (DTG), su moleküllerinin diffüzyon hızı ve yönünün ölçülerek incelenen dokunun yapısının saptanmasına dayanmaktadır. Beyindeki sinir yollarının kalınlığı, yoğunluğu, yönleri

ve miyelin kılıf kalınlığı gibi özellikler o dokudaki diffüzyon hızını, yönünü ve izotropi değerini etkilemektedir. DTG beyaz cevherin mikroyapısında ince farkları ortaya koymada oldukça duyarlı olup yolakların hasarlanması ile moleküllerin hareketini sınırlandıran bariyerler azalmakta ve diffüzyon daha izotropik hal almaktadır.

Difüzyon Tensor MR ile otistiklerde sinir yolaklarının durumu ve MRS ile hücresel nörokimyayı ortaya koyabilmek mümkündür. Otizmde bilinmeyenin çözümü ve ileride tedavi takibi için DTG ve MRS incelemelerinin görüntüleme yöntemleri arasında önemli yer tutacağı düşünülmektedir.

GENEL BİLGİLER

OTİZM

Yaşamın erken dönemlerinde başlayan sosyal beceri, dil gelişimi ve davranış alanında uygun gelişmeme ve kaybın olduğu, bilişsel gelişmede gecikme ve sapmayla belirli, nöropsikiyatrik bir grup bozukluktur. Genel olarak bu bozukluklar birçok alanı etkilerler ve devamlı işlev bozukluklarına yol açarlar.

Otizm, yaygın gelişimsel bozukluklar kategorisinde yer alan genelde iki yaş civarında ortaya çıkıp ömür boyu süren bir bozukluktur. Konuşmada gecikmenin olması veya gelişmemesi, ilgi alanında sıklık, insanlar ile ilişki kurma yerine cansız nesnelerle ilgilenme, yaşlılarıyla oyun oynamama ve tekrar edici basmakalıp davranışlarda bulunma ile kendini gösteren gelişimsel bir bozukluktur. Doktora başvurularındaki temel gerekçe lisan gelişiminde gecikmelerden kaynaklanmaktadır.

Çocuklukta gözlenen ve en sık rastlanan gelişimsel bozukluklar arasında zihin engeli ve spastisiteden sonra üçüncü sırada yer almaktadır. Türkçe karşılığı "içe yöneliklik" olan "Otizm", terimi ilk kez 1700 yıllarında Fransa'da Jan Itard ve İngiltere'de John Halsam tarafından kullanılmıştır. Yunanca'da "kendi" anlamına gelen "autos" kelimesinden gelmektedir. Bu bilim adamları otistik kişileri herhangi bir tanı koymadan farklı bireyler olarak isimlendirmişlerdir. 1911 yılında

Eugen Bleuler'in şizofreni ile ilgili olarak şizofren hastalığının tipik düşünce bozukluğunun tarifinde, otizm kavramını iletişimin reddedilmesi ve gerçeklikle olan ilişkide bozukluk çerçevesinde nitelemiştir. Alman-Amerika'lı çocuk psikiyatristi Leo Kanner 1943'te, Avusturya'lı çocuk doktoru Hans Asperger 1944'te birbirlerinden habersiz otistik davranışları incelediler [2].

Otizm, zihin engelli onbir çocuğun, diğer zihin engelli ya da şizofren olan çocuklarla benzer şekilde davranmadıklarını fark eden Amerikalı çocuk psikiyatristi Leo Kanner tarafından ilk kez tanımlanmıştır. Kanner, çevreye karşı duyarsızlığı, otizmin en temel semptomu olarak değerlendirmiş ve gözlemlediği on bir çocuğun yaşamlarının başlangıcından itibaren diğer insanlarla ilişkiye giremediklerini belirtmiştir. Kanner'ın otizm tanımı daha sonraki yıllarda çeşitli kişiler tarafından incelenerek, geliştirilmiştir. İlk kez 1966 yılında Bernard Rimland'ın çalışması ile otizmin nörobiyolojik doğasına dikkat çekilmiştir. 1980'e kadar bu terim kullanılmıştır. 1980 öncesinde Amerikan Psikiyatri Birliğinin sınıflandırmasında yaygın gelişimsel bozukluklar çocukluk şizofrenisinin bir alt tipi olarak sınıflandırılmaktaydı.

Amerikan Psikiyatri Birliği, 1994 yılında yaygın gelişimsel bozuklukları 5 bozukluktan oluşan bir grup olarak sınıflandırmıştır. Bunlar: 1. Otistik Bozukluk 2. Rett Bozukluğu 3. Çocukluğun Dezintegratif Bozukluğu 4. Asperger Bozukluğu 5. Başka türlü adlandırılmayan yaygın gelişimsel bozukluk'tur [2].

Otizm kız çocuklarına oranla erkek çocuklarında dört kat daha sıklıkla görülmekte ancak kız çocuklarında daha ciddi bulgular izlenmektedir. Yapılan çalışmalar hastalığın etiyolojisinde ve biyolojik saatinde seks faktörünün de belirleyici olduğunu düşündürmüştür. Otistik bireylerin genel olarak yüzde yetmişinde zeka geriliği vardır.

Otizmin tanımlanmasından yarım asır geçmesine ve gittikçe artan bilgilerimize rağmen halen etyopatogenezi açıklığa kavuşmuş değildir. İlk zamanlar psikodinamik ve ailesel etmenlerle nedenler açıklanmış ancak yapılan araştırmalarla net olarak doğrulanamamıştır. Otizme sıklıkla zeka geriliğinin eşlik etmesi, epileptik bozukların ve EEG anormalliklerinin sıklığının yüksek olması, diğer tıbbi durumlar ile birlikte görülmesi, elektroensefalografik, genetik, otopsi ve nörokimyasal çalışmalarda da anormalliklerin bulunması daha çok biyolojik bir bozukluk olduğunu düşündürmüştür [3].

Seyrek görülen otozomal dominant bir hastalık olan tuberosklerozis’de %17-58 oranlarında otizmin görüldüğü, otizmde ise tuberosklerozis sıklığının %0.4-3 kadar olduğu bulunmuştur. Özellikle temporal loblara yerleşen tüberlerin otizmle birlikte olduğu bildirildiği için temporal lobların nörogelişimsel anormalliklerinin otizmin ya da atipik (başka türlü adlandırılmayan tip) otizmin gelişmesi açısından risk meydana getirebileceği ileri sürülmüştür.

Otizm tek bir hastalık değildir ve tek bir nedeni yoktur. Sosyal davranış, duygu ifadesi, sözel iletişim, soyutlama ve bilgi işleme gibi işlevlerde beynin yüksek kortikal disfonksiyonunu yansıtmakta olup çeşitli nedenlere bağlı beyin fonksiyonlarının gelişimsel bir bozukluğu olduğu düşünülmektedir. Frajil X kromozom anomalileri, Morbius sendromu, konjenital rubella sendromu, tuberosklerosis, infantil spazm, fenilketonüri, beyin malformasyonları, dejeneratif hastalıklar, Herpes (uçuk) virüsünün beyinde yaptığı tahribat veya santral sinir sistemi zedelenmesi sonucu ortaya çıkabilir.

Otistik çocuklarda sinir sistemine giren uyarıcıların yorumunun bir nedenden dolayı yapılamadığı düşünülmektedir. Otizmin tanımlanmasından günümüze kadar geçen süre içinde otizmde nöroanatomik bozuklukları ortaya koyabilmek için çok sayıda yapısal ve işlevsel beyin görüntüleme çalışması yapılmıştır. Görüntüleme çalışmaları, otizmin hem nöroanatomisini hem de patofizyolojisini açıklama çabaları açısından oldukça önemli olup çözüme yönelik bir basamağı oluşturmaktadır. Otizmde nörogörüntüleme çalışmalarını değerlendirirken pek çok farklı araştırma biçimi ve sonucunun olduğu, bu sonuçların farklı mekanizmalarla açıklanmaya çalışıldığı dikkat çekicidir.

Etyolojisi ve neye işaret ettiği bilinmese de yapısal anormallikler, nöroenezisin artmasından, nöron ölümünün azalmasından, glial hücreler ya da kan damarları gibi nöronal olmayan beyin dokusunun artmış üretiminden kaynaklanabilir. Yapısal beyin görüntüleme çalışmaları ile pek çok farklı

anatomik değişiklikler ortaya konmuştur ki, bu da gelişimin erken dönemlerinde nöron ağlarında olan yaygın bir bozukluğa işaret etmektedir [4].

MR SPEKTROSKOPİ

Tarihçe

İlk defa 1946 yılında Purcell ve arkadaşları ile Bloch ve arkadaşları nükleer manyetik rezonansın ilkelerini açıklamışlardır [5]. Proctor ve Yu, bir nükleusun rezonans frekansının başlıca iki faktöre bağlı olduğunu öne sürmüştür:

- 1) Nükleusa ait bir özellik olan jromanyetik oran,
- 2) Nükleusun bulunduğu manyetik alanın şiddeti [6]

MRS'nin biyokimyasal uygulamaları, Eakin ve arkadaşlarının ^{13}C maya süspansiyonu glikoz metabolizmasında in vivo metabolik çalışmalarda uygulanabileceğini bulmaları ile başlamıştır. Daha sonra eritrosit süspansiyonunda hücre içi PH belirlenmesinde yüzey sargıları kullanılarak ^{31}P rezonansları elde edilmiş ve bu sıralarda ilk manyetik rezonans görüntüleri oluşturulmuş, bunun sonucunda normal ve hastalıklı dokularda ilk MRS uygulamaları başlamıştır [6]. MR spektroskopisi (MRS) tıbbi uygulamalarına 1966 yılında Odeblad ve arkadaşları öncülük etmişlerdir [7]. Bütün halindeki bir dokuya ait ilk MR spektrumu 1974 (Hoult *et al.*, 1974) yılında ortaya kondu. Bu, izole edilmiş sıçan iskelet kasından elde edilmiş bir ^{31}P MR spektrumuydu ve rezonanslar inorganik

fosfat, fosfokreatin ve adenosin trifosfata göre ayarlanmıştı. İn vivo MRS'nin potansiyel tanımlayıcılığını (görüntüsel) ortaya koyduğundan dolayı, bu çalışma özel bir önem taşıyordu [8]. Beyinle ilgili ilk spektroskopi sonuçları 1983'te Yale Üniversitesi'nde Behar ve arkadaşları tarafından elde edilmiştir. Bu çalışmalarda fare beyin dokusunun yüzey sargısı içine doğrudan yerleştirilmesi ile elde edilen spektrumlar değerlendirilmiştir [9].

Genel Bilgiler

Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) spektroskopi, kimyasal analiz için 1940'larda geliştirilmiş günümüzde hala kimyasal yapıların analizi için kullanılmakta olan bir yöntemdir [10]. NMR'ın 1946 yılında keşfinden bugüne, rezonans teknikleri yaygın olarak araştırılmıştır. En iyi bilinen uygulamalar, kimyasal değişim spektrumunu saptayarak gerçekleştirilen kimyasal analizler ve manyetik alan değişiminin kullanımıyla gerçekleştirilen MRG'dir [11].

Proton MRS, MRG'de incelenen normal ya da hastalıklı dokunun biyokimyasal yapı ve doku özelliklerini bir spektrumda gösteren, girişimsel ya da hasarlandırıcı olmayan bir tanı yöntemi olup bu spektrumun elde edilmesinde genellikle hidrojen (^1H) çekirdeği kullanılmaktadır [12]. Bir çok atomla yapılabılır, ancak bedende çok bulunması ve yüksek MR duyarlılığı nedeniyle en sık kullanılan atom hidrojendir [13].

MRS, kimyasal şift etkisi temeline dayanmakta olup, protonların oluşturduğu manyetik alanın, çevrelerindeki elektronlar tarafından değiştirilmesi olarak tanımlanmaktadır. Bu etki nedeniyle kompleks moleküller içerisinde bulunan protonların presesyonu çevre ile ilişkilerine göre değişmektedir [13]. MRS doku kimyası ve fiziksel çevresi hakkında bilgi edinmek için aynı protonların su, laktat, yağ gibi farklı ortamlarda farklı salınım frekansı göstermesi yani kimyasal şift etkisinden yararlanmaktadır. Bunun en güzel örneklerinden biri de yağ baskılama tekniklerinin temel aldığı, kimyasal şift artefaktına neden olan su ve yağ protonlarının farklı presesyonlarıdır. Protonun yağdaki bağlantı şekillerinde bile daha az belirgin olmak üzere presesyon farkları vardır. Moleküler yapılarıdaki protonların presesyon frekansları bilinirse ortamdaki o moleküler yapının varlığı ya da miktarı saptanabilmektedir.

Görüntü oluşumunda etkisi olmayan kimyasal şift etkisi, yüksek Tesla gücündeki cihazlar (1,5 T ve üzeri) ve geliştirilmiş programlarla saptanarak değerlendirilmektedir. Doku hakkında elde edilebilecek bilgiler; metabolitlerin tanınması, metabolitlerin sayısal analizi, metabolitlerin miktar ve çeşitlerindeki dinamik değişiklikler, ^{13}C , ^{15}N gibi ekzojen metabolitlerin belirlenmesi, pH, ısı, intrasellüler katyonlar gibi doku ve hücresel çevre hakkında bilgi edinmek, manyetizasyon transferinin neden olduğu kimyasal reaksiyonlar ve ilişkilerinin kinetiği biçiminde sıralanabilir [12].

MRS’de klasik MRG’de kullanılan ^1H ’den farklı olarak ^{31}P , ^{19}F , ^{23}Na , ^{13}C gibi atomlar ve özel RF sargıları da kullanılabilmektedir [12]. Sadece ^{31}P ve ^1H rutin klinik değerlendirmede in vivo olarak yeterli konsantrasyonda bulunmaktadır [14]. ^{31}P daha kolay bulunduğu için kullanılmakta ancak düşük gyromanyetik sabiteye sahip olması ve fosfor içeren bileşiklerin düşük konsantrasyonları nedeniyle duyarlılığının düşük olması önemli problem oluşturmaktadır. ^1H dışındaki metabolitler için özel yüzey sargıları gerekmektedir [6].

MRS incelemesi rutin olarak insan bedeninin hemen hemen her yerine uygulanabilmekle birlikte klinik MRS incelemeler en fazla beyine yönelik yapılmaktadır. Bunun nedeni beynin daha homojen doku yapısının olması, shimming (ortamı homojenleştirme) kolaylığı, MRS’nin daha kolay uygulanması ve hareket artefaktlarının daha az olmasıdır [14].

MR spektrumundan elde edilen veriler hücresel enerji, membran yıkımı, nöronal fonksiyon, nörotransmitter aktivitesi hakkında bilgi sağlar [8]. Teknik ne olursa olsun spektroskopik incelemenin birinci aşamasında incelenecek bölgenin kesit görüntüsü elde olunur. Bu kesit içerisinde bir kutu seçilerek tüm vokseller için spektrumlar oluşturulur. Metabolitteki protonların presesyon amplitüdları, frekans değerlerine karşı bir grafik şeklinde yazdırılır. Kimyasal shift katsayısı 10^{-5} - 10^{-6} gibi çok düşük değerlerde olduğundan genellikle milyonda birim (ppm) olarak tanımlanır. MR’da sinyallerin büyük bir kısmı su protonlarından

gelmektedir bu nedenle de diğer metabolitlerden gelen küçük amplitüd farklarını örtmemesi için de sudan gelen sinyalin baskılanması gerekmektedir. H spektroskopisi ile kolin, kreatin, N-asetil aspartat (NAA) gibi metabolitler saptanabilmektedir. Fosfor spektroskopisi ile de adenzintrifosfat, fosfokreatin, inorganik fosfor gibi fosfor metabolitleri ölçülebilmektedir.

Proton MR Spektroskopi Fiziği

MR spektroskopisi de, MRG'de olduğu gibi atom çekirdeklerinin manyetik özelliklerini temel alır. Vücutta nükleer manyetik vektörü olan ve farklı kimyasal ilişkiler içerisinde bulunan bir çok atom vardır. Nükleuslarında çift sayıda proton ve nötron içeren atomların manyetik alan etkisi yoktur. Bu nedenle spektroskopide kullanılmazlar. Farklı kimyasal ortamlarda fazla miktarda bulunan, kullanımı en pratik olan ve en yüksek MR sensitivitesine sahip olan hidrojen atomu spektroskopide de en fazla kullanılan atomdur [15] .

Çalışma için nükleus seçilirken iki faktör dikkate alınmalıdır; birincisi nükleusun manyetik özellikleri, ikincisi ise çalışılacak biyokimyasallar. Organik moleküllerdeki en yaygın nükleuslar ^1H , ^{12}C , nitrogen-14 (^{14}N), ^{16}O ve ^{31}P dir. Bunlardan ikisinin, ^{12}C and ^{16}O , spinleri yoktur ve bu nedenle NMR sinyali üretmezler. Nitrojen-14'ün 1/2den daha büyük bir spini vardır ve bu nedenle manyetik moment kadar elektrik dört kutuplu “quadrupole” momente sahiptir, bu durum çizgi kalınlığının çok yaygın olmasına ve klinik kullanımının ciddi şekilde

sınırlanmasına neden olur. Fosfor-31 ve ^1H ise çalışma için son derece uyumludur [8].

Proton MRS'in temel özelliği, gönderilen RF pulsunun protonlar ile aynı frekansa (Larmor frekansında) olması durumunda protonların radyo dalgalarından enerji alıp ortama geri vermeleridir. MR'da bir çekirdeğin rezonans frekansı (f), çekirdeğin gyromanyetik katsayısının γ , dış manyetik alan gücünün ise B_0 ile simgelenildiği larmor denklemi ile tanımlanmaktadır. Larmor denklemindeki γ (gyromanyetik katsayı) değeri her atom çeşidi için aynı olmayıp vücudumuzda bulunan atom çeşitleri için farklılık göstermektedir. Denklemden anlaşılacağı üzere salınım frekansı γ ile olduğu kadar magnetimizin gücü ile de doğrudan ilişkili olup magnet gücünü değiştirdiğimiz zaman bu frekans da doğru orantılı olarak değişmektedir [16].

Manyetik alanlar içinde spinler arasında etkileşim olur, bu etkileşime Zeeman etkileşimi denir. Manyetik alan içindeki spinin presesyon aksı sabittir. Zeeman etkileşim, spinin hiçbir zaman 0 olmayan z komponentine neden olur [17].

Güçlü manyetik alan içindeki, net manyetik vektörü magnetin manyetik vektörü ile paralel olan dokuya 90° RF puls uygulandığında, dokunun net manyetik vektörü Z ekseninden 90 derece saparak X-Y ekseninde dönmeye başlar. Bu anda sisteme alıcı sargı eklenecek olunursa, belirli frekansta devamlı dönmekte olan bu manyetik vektör, alıcı sargıda elektrik akımına (sinyal) neden

olmaktadır. Ancak elde ettiğimiz bu sinyalin amplitüdü, çok hızlı bir biçimde azalmaktadır, bunu zamana karşı grafiklersek, manyetik vektör frekansı ile uyumlu, amplitüdü gittikçe, hızlı biçimde azalan bir grafik elde ederiz. Bu olaya *Free Induction Decay (FID)* (serbest indüksiyonun kayboluşu) adı verilir. FID başlıca iki nedene bağlıdır. Birincisi, güçlü manyetik alanın (magnetin) homojen olmaması; ikincisi ise doku içerisindeki mikroskopik manyetik çevre farklılıklarıdır [16]. FID, sinyal büyüklüğünün kayboluşunun, zamanın bir fonksiyonu olarak ifadesi olup, frekansın fonksiyonuna dönüştürülebilir (FourierTransformation). Bu bilginin fourier transformasyonu, frekans sıklık bölgelerinde yani değişik Larmor frekanslarında bilgi sağlar. Frekans skalasında farklı amplitüd ve frekanstaki pikleri gösterir. Her rezonans pikinin yeri, genişliği ve altındaki alan spektrumun değerlendirilmesinde önemlidir. Pik alanı sinyal üreten spinlerin sayısı ile doğru orantılıdır. Pik pozisyonu spinin tipini ve özellikle moleküler çevresini tanımlamak için kullanılır. MR spektrumlarının çoğunda iki tip pik bulunur: Lorentzian ve Gaussian tip. Lorentzian’da spinler tek moleküler ortamda hızlı takla atan ve genellikle küçük moleküllerdedir. Gaussian tipinde spinler multiple ortamdadır. Çizgi şeklinin analizi genellikle sinyalin tek tip spinden veya multiple tip spinden olduğunu ayırt etmek için kullanılır. Bu halde, farklı nükleusların varlığında, her nükleusa özgü rezonanslar, farklı pikler şeklinde bir spektrumda ortaya çıkar.

MRS’de kullanılan bir diğer temel özellik ise protonların moleküler bağ yapısından kaynaklanan kimyasal kaymadır. Protonlar, içerisinde bulundukları

dokuya göre farklı bağlar yapmaktadırlar. Sudaki H atomları temel olarak Oksijen (O_2) ile kimyasal ilişki içerisinde iken yağ dokusunda bulunan H atomları karbon (C) ile kimyasal ilişki içerisinde. Dolayısı ile bu farklı ilişkilerde MRG’de görüntü oluşturmak için faydalandığımız Hidrojen protonlarımızı çevreleyen elektron yapıları farklı olacaktır.

Farklı yapıdaki elektronların oluşturduğu farklı manyetik alanlar, etkiledikleri protonlar arasında farklı salınım frekanslarına neden olmaktadır. Bu etki özellikle yağ ve su protonları arasında belirgindir. Elektronların oluşturduğu bu farklılık protonların manyetik duyarlılıklarında (giromanyetik sabitelerinde) bir miktar farklılığa neden olmaktadır. Manyetik alan içerisinde, su ve yağ dokusunda bulunan protonlar arasında 3.5 ppm lik frekans farkı ortaya çıkar. Aynı vokselle içerisindeki yağ ve su protonları, farklı salınım frekanslarında olduğundan farklı piksellere kodlanırlar. Buna kimyasal kayma artefaktı denir.

Yağ içeren dokular, frekans kodlama yönünde gerçek pozisyonlarına göre kayarlar. Normalde MRG’de ölçtüğümüz sinyalin çoğu su ve yağ dokusundan gelmektedir ve bunların salınım frekansları kimyasal şifte bağlı olarak bir miktar farklıdır. Dolayısıyla bunu frekans ekseninde amplitüd olarak değerlendirirsek iki belirgin pik elde ederiz. Aslında bu iki pik tüm MR incelemelerinde gözlenmektedir ve 1,5 Tesla cihazlarda bu frekans farklılığı yaklaşık 250Hz kadardır. Bu farklılık düşük Tesla değerli cihazlarda bu kadar belirgin olmadığından, bunlar ile spektroskopik inceleme yapılamaz (düşük Tesla değerli

cihazlarda kimyasal şift artefaktının görülmemesinin de nedeni budur) [16]. Spektral grafide su yüksek frekansa, yağ düşük frekansa, metabolitler ise bunların arasında yer almaktadır.

MRS uygulanan sistemde manyetik alan homojen olmalıdır. Manyetik alan homojenitesini sağlamak için su rezonansından önce otomatik olarak “shimming” yapılır. Shimming manuel olarak ya da daha önce planlanmış olan “shim”dosyalarını kullanarak da sağlanabilir. MR görüntülemesinde su ve yağ protonlarının sinyalleri diğer metabolitlerin sinyallerinden 1000-100000 kat fazladır. Bu yüzden diğer metabolitlerin görüntülenmesi için yüksek konsantrasyona sahip su protonlarının baskılanarak düşük konsantrasyonlu metabolitlerin görüntülenmesi gerekmektedir. Suyu baskılamak için CHESS (chemical shift selective excitation) gibi teknikler kullanılır. Bu teknikte frekans seçici 90° pulsları kullanılmaktadır.

Su çizgisi gölgeleme ve baskılama sonucu 0.2 ppm'den daha az olmalıdır. Spektrumdaki horizontal aksis Larmor frekansındaki değişiklikleri (frekans farkı) milyonda bir parçacıklar halinde gösterir. Metabolitin pik yeri, metabolitin kimyasal ortamının su protonlarına ayarlı sistemi temel alması nedeniyle, MR spektrumundaki frekans farkı hertz yerine “ppm” (parts per million) ile ifade edilir. Ppm skalası manyetik alan gücüne bağlı değildir. Spektra üzerinde metabolitlerin yerleşimleri tetrametil silane (TMS) referans alınıp ppm olarak gösterildiğinden teslalar farklı da olsa metabolitlerin spektra üzerindeki

yerleşimleri o metabolit için özgün pozisyonudur [15, 16, 18]. Vertikal aksis, metabolitlerin rölatif sinyal amplitüdünü seçilen birimlere göre belirlemektedir. TMS'de gölgelenme etkisi (shielding), diğer organik moleküllere göre daha fazla olup, piki diğer piklerle örtüşmemektedir. TMS, ^{13}C spektroskopisi için de referans değerdir ancak ^{31}P için referans, fosfokreatin'dir.

MRS'de spektrumdaki horizontal aks Larmor frekansındaki değişiklikleri yani kimyasal kaymaları milyonda bir parçacıklar halinde, vertical aks metabolitlerin rölatif sinyal amplitüdünü seçilen birimlere göre belirler. Her bir piki karakterize eden parametreler rezonans frekansı, yüksekliği ve yarı yükseklikteki genişliğidir. Maksimum pik intensitesi (yükseklik); pikin altındaki alan ve rölatif proton konsantrasyonun bir ölçüsüdür. Yarı yükseklikteki genişlik $1/T_2$ ile orantılı olup relaksasyon zamanı hakkında bilgi verir. Gürültü ve çözünilemeyen metabolitler baz hattını oluşturur [19].

MRS'de elde edilen spektrum, metabolitlerin konsantrasyonuna olduğu kadar kullanılan puls sekansları, TR ve TE gibi parametrelere de bağlıdır. MRS tek ya da çok voksel olarak ikiye ayrılmaktadır. Genellikle tek voksel teknikleri daha kısa eko zamanlarında ve spektroskopik görüntüleme uzun eko zamanları ile yapılmaktadır. Sıklıkla tek voksel spektroskopide STEAM (stimulated echo acquisition method) ve PRESS (point-resolved surface coil spectroscopy) puls sekansları kullanılmaktadır. STEAM bir volümde kesişen 3 adet 90° RF puls uygulanımı sonucu oluşan ekonun kaydı ile oluşmaktadır. Bu teknik ile kısa TE

(20msn)'ye sahip metabolitler görüntülenebilmektedir [20]. STEAM ile daha düşük voksele sahip spektrumlar elde olunabilmesine karşın eksternal yağ dokusundan (voksel dışından) kirlenme daha fazladır. Sınırlılığı ise harekete daha duyarlı olması ve metabolitlerin T2 relaksasyon zamanlarında kayıp oluşturmasıdır. Sinyal kaybı daha fazladır.

PRESS ise ortogonal gradient varlığında, uzaysal selektif bir seri 180^0 inversiyon plus ve ardından uygulanan 90^0 puls ile oluşmaktadır [20]. PRESS tekniği ise harekete daha az duyarlı olup sinyal gürültü oranı daha iyidir. Eksternal manyetik alan inhomojenitesine daha az duyarlı, bu sebeple yüzeyel yerleştirilen sargılarda daha iyi sonuç vermektedir. T2 relaksasyonundan olan sinyal kaybı minimaldir, daha az sayıda uyarı yeterlidir. Daha geniş dokulardan örnekleme sağlamaktadır. Uzun TE ile uzun relaksasyon zamanı olan metabolitler daha iyi görüntülenebilmektedir.

Kısa eko zamanlarında daha fazla bileşikten sinyal alınmakta fakat daha fazla sıvı ve yağ kirlenmesi olmaktadır. Uzun TE'nin spektruma etkisi az sayıda pik ve pikler arasında, büyük oranda ve belirgin gürültü olarak söylenebilir. Uzun ekolarda görülmeyen ek bileşiklerin kısa ekolarda görülmesinin nedeni kısa T2 relaksasyon zamanları veya J çiftleşmesinin defaze edici etkisidir. Kullanılacak esas TE değeri pek çok faktöre bağlı olmakla birlikte, asıl konu hangi metabolitin görülmek istendiğidir. Buna göre de kullanılacak sekanslar da değişmektedir.

Düşük TE değerlerinde ($TE < 60$ ms) STEAM sekansı uygulanmalıdır. Uzun TE değerlerinde ise ($TE > 60$ ms) PRESS sekansı tercih edilmelidir.

Tek voksel spektroskopinin görece olarak daha düşük “acquisition” zamanı olduğundan T1 ve T2 ölçümleri ile metabolitlerin ölçümleri yapılabilmektedir. Tek voksel spektroskopide lezyon lokalizasyonu daha iyi yapılabilmekte, manyetik alan homojenitesi optimum sağlanabilmekte, su baskılama daha kolay olmaktadır. En küçük voksel ise 1 cm^3 ’tür. Beynin küçük bir kısmının değerlendirilmesine izin verdiğinden beyin metabolizmasının tamamının görüntülenmesini engellemektedir. Ventriküler sistem ve kalvaryal kemiğe yakın lokalizasyonların değerlendirilmesinde tek voksel spektroskopi seçilmesi daha uygun olmaktadır.

Çok vokselli spektroskopide geometrik rezolusyon yüksektir. Daha küçük voksel seçilebilmekte, çok sayıda spektrum elde edilebilmektedir. Konvansiyonel görüntüye eklenebilir. Elde edilen bilgi daha fazladır. Hem lezyon bölgesinden hem de sağlıklı bölgeden örnekleme mümkün olabilmektedir.

Sağlıklı bir beyinde bulunan önemli metabolitlere ait pikler uzun TE spektrumlarında görülmektedir. Bu metabolitler 2.02 ppm’de NAA, 3.20 ppm’de kolin, 3.02 ve 3.9 ppm’de bulunan kreatindir. Kısa TE spektrumlar 3.56 ppm’de görülen myo-inozitol, 2.05-2.5 ppm arasında 3.65 ve 3.8 ppm arasında görülen

glutamin ve glutamat ile 3.43 ppm'de görülen glukoz dahil olmak üzere ek pikler içermektedir.

Santral sinir sisteminde bilinen diğer metabolitler düşük proton konsantrasyonları (asetil kolin, norepinefrin, dopamin ve serotonin gibi) nedeniyle ve çoğu makromolekülünde (miyelin, protein, nükleozid, RNA, DNA gibi) sınırlı hareketlerinden dolayı MRS ile henüz tespit edilememektedir [6].

Özetle MRS şu aşamalardan oluşur: Çekirdeğin uyarılması, Free induction decay, fourier Transformasyon, Spektrumun gösterilmesi [19].

Spektroskopide Lokalizasyon Metodları

Spektroskopik görüntülemenin amacına uygun ve yararlı olması için anatomik lokalizasyonun belirlenmesi gerekmektedir. Anatomik MR görüntüleri kullanılarak ilgilenilen hacmin (VOI) keskin sınırlı olacak biçimde belirlenmesine izin veren bir metod olmalıdır. Belirlenen VOI, voksel dışındaki sinyal rekabetinden etkilenmemelidir. Spektra iyi sinyal/gürültü oranına, dar piklere ve düzgün baseline'a sahip olmalıdır. Kolay uygulanabilmeli ve hızlı olmalıdır. Klinik olarak yerleştirme işlemlerinin temelini genellikle B_0 gradientlerle uzaysal seçicilik oluşturmaktadır. MRG'de kullanılan kesit belirleme ve faz kodlama gradientleri aynıdır.

İlk lokalizasyon yöntemlerinden olan topikal manyetik rezonans, statik manyetik alanların profiline dayanmaktadır ve yeterli homojenliğe sahip küçük bir alan yüksek rezolüsyonda görüntü verebilmektedir. Günümüzde rutin olarak kullanılan uzaysal lokalizasyon tekniklerinin çoğunluğu metodların kombinasyonu olma avantajına sahiptir [8]. VOI dışındaki sinyalleri dışlayan teknikler (saturasyon bandları, sinyal silme) ve kesit belirleme gradienti (DRESS, PRESS, ISIS, STEAM) ve faz kodlama gradienti gibi (CSI) B_0 gradientleri temeline dayalı tekniklerden gelişir [17].

Yüzey Sargı Metodu

Kasların incelemesinde hayvan çalışmalarında kullanılmış olup günümüzde pek kullanılmamaktadır. Sargıya yakın doku metabolitlerinde kabaca bir lokalizasyon sağlamaktadır. Sadece yüzeyden gelen sinyallerin çıkarılmasıyla, derin dokulardan sinyal alınabilmekteydi. Yüzeyel bölgeler basitçe ilgilenilen alanın karşısına küçük ve düz bir koil yerleştirilerek çalışılır. Yüzeyel sargılar doğal bir gradiente sahip nonlinear B_1 alanları oluşturur [17].

Puls Manyetik Alan Gradientlerinde Kullanılan Metod

Rutinde kullanılan dört teknik mevcuttur: ISIS(Image selected in vivo spectroscopy), STEAM (Stimulated echo acquisition mode), PRESS (Point-resolved surface coil spectroscopy), CSI (kimyasal çift görüntüleme olarak da

bilinen faz kodlama metodu). İlk üçünü single voksel spektroskopi başlığı altında toplayabiliriz.

ISIS’de birbirine dik gradientlerin varlığında frekans seçici RF pulsları olarak inversiyon pulslarından sonra dördüncü olarak sinyali gözlemleyebilmek için seçici olmayan puls gönderilir. Son RF pulsundan hemen sonra sinyal alındığı için kısa T2 değerli nukleusların kullanılması gerekmektedir. Bunun içinde ^{31}P kullanılmaktadır. PRESS ve STEAM metodlarında ise su baskılama teknikleriyle birlikte ^1H MRS kullanılır [17, 21].

Su ve Yağ Baskılama

Su ve yağ protonlarının rezonansları proton spektrumuna egemendir. Proton spektroskopi ile anlamlı bir spektrum elde edebilmek için bazı hazırlık aşamalarının geçilmesi gerekmektedir. Bu hazırlık aşamaları manyetik alanın homojenitesinin sağlanması,shimming yapılması ve dokunun yoğun su sinyalinin baskılanmasıdır [17].

Homojen olmayan manyetik alanda farklı pozisyonlardaki protonların farklı manyetik alan gücüne maruz kalmaları nedeniyle geniş tabanlı bir pik elde edilecektir. Aynı zamanda homojen olmayan manyetik alan transvers relaksasyonun daha kısa sürmesine, T2*ın kısılmasına ve FID sinyalinde de daha hızlı azalmaya neden olarak daha az sinyal elde edilmesine neden olacaktır.

Homojen bir manyetik alanda daha dar bir pik, ve bileşimin doğal T2 sinin elde edilmesi mümkündür.

Sudan binlerce kere daha düşük konsantrasyonları ile metabolitlerin zayıf sinyallerinin ölçülmesini geniş su sinyalleri engellemektedir. Klinik MRS çalışmalarında ölçüm sekansları spektrumda dominant olan su sinyallerini baskılayabilmelidir. Su piki amplitüdünün 50-100 kat azaltılması gerekmektedir.

Suyun baskılama yöntemlerinden in vivo çalışmalarda en yaygın kullanılanı, her birini gradient pulsun takip ettiği üç RF puls serisi kullanılarak, su rezonansının frekans selektif 90^0 puls ile eksitasyonudur. Bu sekans CHESS (chemical shift selection saturation) olarak bilinmektedir. Optimal baskılama için işlem öncesinde bu pulsların amplitudlerinin ayarlanmasına ihtiyaç vardır [17].

Multivoksel görüntülemeye, ilgilenilen alan dışındaki orbita ve saçlı deri gibi yoğun yağ içeren dokularda kısa TE sekanslarında yağın baskılanması gerekmektedir. Bunun için saturasyon bandları kullanılabilir. Diğer yöntem ise uzun TE sekanslarla bilginin elde olunması sırasında veya matematik algoritmelerle post processing işlemleri sırasında lipid sinyalleri dışlanabilir.

Proton Ayrılması (decoupling)

Spektroskopik görüntüyü etkileyen diğer bir etki komşu atomlar arasındaki manyetik çiftleşmedir. Bir molekül içindeki spinler birbiriyle etkileşir. Her nukleusun etrafındaki elektronlar, lokal manyetik alanı etkiler. Bu durum metabolitlerin rezonans frekansında farklılıklar oluşturarak çatallaşmaya, bölünmeye neden olur.

1.33 ppm'deki "doublet" pikten, laktat molekülündeki -CH₃ (metil) protonları sorumluyken, "quartet" pikten laktat yapısındaki -CH protonları sorumludur. Laktat yapısındaki -CH₃ ve -CH protonları arasında 7 Hz'lik rezonans farkı bulunur. Bu 7 Hz, "J değeri", bu iki proton arası etkileşim ise "J çiftleşmesi" olarak bilinir. Görülüyor ki aynı zamanda J çiftleşmesi bir multipletin farklı TE zamanlarda farklı lokalizasyonlarda bulunmasına neden olmaktadır. Standart quantum mekaniği etkileri ile, modülasyon etkileri, laktat pikinin TE=135 ms'de ters dönüşüyle sonuçlanır. Gerçekte "doublet" TE=270 ms'de yukarı yönlü ve en yüksek değere sahiptir. TE değeri azaldıkça pik ters dönerek TE=135 ms'de en yüksek değerine ulaşır. Böylece, "J modülasyon" etkileri yukarı ve aşağı yönlü laktat "doublet"leri arasında $1/J=135$ ms periodunda siklus oluştururlar. Pikin yukarı veya aşağı yönlü oluşu, -CH₃ ve -CH yapılarındaki protonların $1/J=135$ ms'de bir, faze ve defaze oluşlarıyla ilgilidir. Laktatın esas "doublet" piki -CH₃ protonlarından kaynaklanmaktadır. -CH'in etkisiyle bu pik "doublet" iken, ikinci pik -CH₃'ün 3 protonunun etkisiyle "quartet" tarzındadır. Bu etkileşimin esas nedeni yine "J-coupling, J modülasyon" etkileridir. J-çiftleşme katsayısı ana manyetik alanla değişiklik göstermez. Uzun

ekolarda görülmeyen ek metabolitlerin kısa ekolarda görülmesinin bir nedeni de J çiftleşmenin defaze edici etkisidir.

Proton MR Spektroskopide Metabolitler Ve Klinik Önemleri

N-Asetil Aspartat (NAA)

NAA proton MR spektrumunda 2,02 ppm'de yerleşik, en belirgin ¹H spektral pikine sahip bir nöron belirleyicisidir [22]. Gri cevher ve nöronlarda yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. NAA yükseltisinin %10-15'ini oluşturan analogu N-asetil aspartat glutamatın da nöron gövdesinde bulunduğu immünokimyasal olarak kanıtlanmıştır [23].

Nöronlarda aspartat ve asetil-koenzim A'dan sentezlenen sinir sistemine spesifik N-asetilaspartat metaboliti, SSS metabolizmasının bu farklı biyokimyasal özellikleri (lipid sentezi, enerji üretimi gibi) arasında temel ilişkiyi sağlıyor görünmektedir. Erken postnatal SSS gelişimi sırasında, oligodentrositlerdeki lipojenik enzimlerin ekspresyonu (NAA-parçalayıcı enzim olan aspartoasılaz (ASPA) dahil), nöronlardaki artmış NAA üretimi ile birlikte artmaktadır. NAA nöronlardan oligodentrositlerin stoplazmasına taşınırken [24], ASPA yağ asidi ve steroid sentezinde kullanılmak üzere asetat parçasını ayırmaktadır. Üretilen yağ asitleri ve steroidler daha sonra myelin lipid sentezi için yapıtaşı olarak kullanılmaktadır. ASPA genindeki mutasyonlar ölümcül lökodistrofi olan ve

halen etkin bir tedavisi olmayan Canavan hastalığı ile sonuçlanmaktadır. Postnatal myelinizasyon tamamlandıktan sonra, NAA yetişkinlerde myelin metabolizmasında yer almaya devam etmektedir, ancak aynı zamanda nöronal mitokondrideki biyoenerjetik rolü gibi diğer görevlere adapte olduğu görülmektedir. NAA ve ATP metabolizmasının dolaylı olarak ilişkili olduğu görülmektedir. Aspartatın asetilasyonu onun nöronal mitokondriden ayrılmasını kolaylaştırabilirken, bu durum glutamatın alfa ketoglutarata dönüşümünü indükler ve böylece enerji üretimi için trikarboksilik asit siklusuna girebilir. Glutamattan mitokondrial enerji üretimini artırma rolü kapsamında, NAA, nöronların sağlıklılık durumu, canlılığı ve sayısı için manyetik rezonans spektroskopi markeri olarak anahtar bir rol alır. Bulgular; NAA'nın insan beyinde en yoğun nöropeptit olan nöron spesifik dipeptit N-asetilaspartilglutamat'ın enzimatik sentezi için doğrudan bir prekürsör olduğunu düşündürmektedir. NAA için öngörülen diğer görevler nöronal ozmoregülasyon ve akson-gliyal sinyal iletimidir [25, 26].

Özetle NAA

- 1- Nöronlardan suyu uzaklaştırmak için ozmolit [24]
- 2- Miyelin kılıfı sentezinde bir asetat sağlayıcısı [27]
- 3- Bir mitokondriyal enerji kaynağı
- 4- *N*-asetil glutamat için bir prekürsör ve
- 5-Bazı metabotropik glutamat reseptörleri için bağlayıcı olarak görev yapmaktadır [25, 26] [28] .

Bu araştırmaların ışığında Glitz ve ark. Özellikle ocuklarda nöropsikiyatrik hastalıklarda NAA'daki azalmanın bozulmuş mitokondri enerji üretimini yansıtır olabileceğini öne sürmüşlerdir [29].

Tümörlerin MRS spektrumundaki NAA varlığı, glioma gibi infiltratif tümörler içinde canlı nöronların varlığını göstermektedir [30].

Kolin (Cho)

Kolin rezonansı esas olarak fosfolipit metabolizmasının anabolik ve katabolik bileşenlerinden olan fosfokolin ve gliserofosfokolin gibi fosfolipit metabolizması ara ürünlerinden kaynaklanmakta olup H MR spektrumunda 3,22 ppm'de tek yükselti yapmaktadır. Kolin glial hücre dansitesini ayrıca membran sentezinde artış ya da yıkım ile dansitede artışı göstermektedir [25]. Sıklıkla hücre membran ve miyelin belirleyicisi olarak bilinmektedir. Fosfotidilkolin bileşiğinden oluşan kolin hücre membranında, miyelinde ve diğerkerebral lipid havuzunda yer almaktadır. Normalde MR'da görülmezken akut miyelin yıkımı ve hücre yoğunluğunda artış şeklinde iki durumda görülebilir hale gelmektedir [22]. Tümörlerin nekrotik kesimlerinde kolin seviyesi azalmaktadır. Kolinin bazı çalışmalarda tümör evrelemesi için tek başına kullanılabileceği savunulurken bazı çalışmalarda da tek başına tümör evrelemesi için yeterli olmadığına dair araştırma sonuçları sunmuşlardır [9].

Kolinde artış klinik olarak değerlendirildiğinde değişen membran metabolizması ile büyüyen tümoral lezyon, gelişim sürecindeki beyin ve remiyelinizasyonun etkilendiği uzamış demiyelinizan hastalıklarda artışını görebilmekteyiz [21]. Yüksek evreli malign tümörlerde artmış Cho piki izlenmekle birlikte sellülaritesi atmış ancak histolojik olarak benign tümörlerde de artmış Cho piki izlenebilir.

Kreatin (Cr)

Kreatin sinyali glial ya da tüm hücrelerin dansitesini yansıtmaktadır. Fosfokreatin şekli yüksek enerji fosfat metabolizması için anahtar komponenttir [25]. Kreatin için pik değeri 3.03 ppm'dir ve bu pik Kreatin ile birlikte Kreatinfosfat ve daha az miktarlarda δ -Aminobütirik asid, lizin ve glutatyonu içermektedir [31]. Cr için bir başka pik $\delta = 3.94$ 'te görülebilir. Bu yüzden total Cr olarak anılır. Kreatin, ATP ve ADP depolarında bir tampon gibi ve yüksek enerjili fosfat için bir depo gibi görev yaparak beyin hücrelerinde enerji bağımlı sistemlerin sürdürülmesinde olasılıkla rol oynamaktadır. Hipometabolik durumlarda artış ve hipermetabolik durumlarda ise azalma göstermektedir. Normal spektrumda kreatin kolinin hemen sağında lokalizedir ve üçüncü en yüksek piktir [19]. Kreatin sinyali diğerlerine nazaran sabit olduğundan referans konsantrasyon değeri gibi kullanılagelmektedir [31].

Malign tümörler, hücre içinde ortak bir taşıyıcı olan ve oksidatif fosforilasyon veya anaerobik glikolizde kullanılan, adenosin trifosfat kullanırlar [32]. Bazı tümörlerde kreatin azalması gözlenmekle birlikte, bu durum destekleyici bulguların yokluğuna rağmen, sıklıkla, glikolize olan tümörlerin düşük enerji durumlarına atfedilmektedir [31]. Yüksek evreli tümörlerin nekrotik kısımlarında genellikle kreatin seviyelerinde anlamlı azalma görülmekle birlikte eşlik eden ödem durumlarında da azaldığı izlenmektedir. Düşük kreatin seviyeleri sıklıkla nekroz ya da ödem alanı ile ilişkilidir [31]. Kranioserebral travmaya hiperosmolar yanıtta olduğu gibi kreatin seviyesinde artış ya da nadir konjenital hastalıklarda kreatin yetersizliğinin olduğu olgular gibi durumlarda, yokluğuna da rastlanılabilmektedir [14].

Cr'in ekstraserebral sentezlerle beyine taşındığı bilinmektedir. Böbrek ve karaciğer Cr biyosentez zincirindeki halkaları oluşturan organlar olup sistemik bir hastalık beyindeki kreatini ve dolayısıyla MR spektrumunu da etkileyecektir [33].

Laktat (Lac)

Laktat 1.33ppm'de iki pik olarak gözlenir. Laktat yükselişinin özel bir konfigürasyonu vardır. "Doublet" adı verilen birbirinden ayrı iki eş pikten oluşur ve komşu protonlar arasında meydana gelen manyetik alan etkileşimlerinden kaynaklanır (J çiftleşmesi-eşleşmesi) [19]. Laktat'ın bir başka piki 5-4.3 ppm'dedir. Bu pik "quartet" olup, 4.7 ppm'deki su pikine çok yakın olduğundan

rutin spektroskopide genellikle görülmez. 1.33 ppm'deki "doublet" pikten, laktat molekülündeki -CH₃ (metil) protonları sorumluyken, "quartet" pikten laktat yapısındaki -CH protonları sorumludur. Laktatın J-çiftleşme katsayısı yaklaşık olarak 7Hz'dir . 1.3ppm'de yaklaşık 7Hz ile ayrılmış iki pik olarak görülür. J çiftleşme katsayısı ana manyetik alanla değişiklik göstermez. TE düşüğe (20-35msn) veya yükseğe (270-288msn) laktat piki baz hattın üzerindedir. Orta TE değerlerinde (135-144msn) ise laktat piki orta hattın altında izlenir ve bu özellik laktatın lipidlerden ve bu lokalizasyonda izlenen bazı makromoleküllerden ayırımına imkan verir. Orta TE değerinde baz hattın altında yer alma aminoasitlerden alaninin de bir özelliğidir [14]. Lipid rezonansı (δ =1.1-1.6 ppm) laktat pikini kirletebileceğinden, yüzeysel beyin lezyonlarında ve iskelet kasında laktatın geçerliliği tartışmalıdır.

Normal fonksiyon gören beyin dokusunda, ölçülebilir miktarlarda bulunmaz. Krebs siklusunun bozulması (mitokondrial hasar), TCA siklusuna girecek 2 karbonlu bileşiklerin olduğu yolda son enzim olan purivat dehidrojenaz'ın yokluğu veya inhibisyonu, daha sık olarak glikolizin artması (tümör dokularında ve iyileşen hipoksik dokularda), beyin spektrumunda laktatın görülmesinin başlıca nedenleridir. Oksidatif fosforilasyonun engellenmesi ya da anaerobik glikolizin başlamasıyla laktat seviyesinde anlamlı artış olmaktadır [14]. Hiperventilasyon ya da fonksiyonel aktivasyonu takiben spektrumda laktat seviyelerinde geçici artış gözlenmiştir [34].

Laktat tümörlerde sıklıkla gözlenir, bu kısmen aerobik glikoliz tercihlerine bağlı olarak ortaya çıkar ve genellikle de yüksek evreli tümörlerde en siktir. Bununla birlikte PET’le ortaya konduğu gibi gibi metabolik hız ya da tümör evrelemesiyle laktat seviyesinin iyi bir korelasyonu yoktur.

Laktat hem hücre içi hem de hücre dışı alanda yer alır ve toplam laktat miktarı metabolik hız ve klerensin bir göstergesidir. Yüksek evreli tümörlerle ilişkili olan artmış glikolizisden bağımsız olarak nekrotik ya da kistik lokalizasyonlarda azalmış temizlenme oranı laktat seviyelerinde artışa neden olabilir [30].

Laktat, bir nöromodülatör olarak lokal nöronların uyarılabilirliğini değiştirerek bir rol oynayabilir [19].

Miyoinozitol (mI)

Sadece glial hücrelerde mevcut olduğundan glial markerdir [35]. Miyoinozitol, hormon duyarlı nöroreseptif rol oynayan bir metabolittir ve xenobiotiklerin konjugasyon yoluyla detoksifikasyonunda rol oynayan glukronik asidin prekürsörüdür [19]. Myoinositol 3.56 ppm.’de pik yapmakta ve kısa TE’de gözlenebilmektedir [30]. Beyinde miyoinozitolün azalışı, manide lityumun koruyucu etkisi ve diabetik nöropati gelişimiyle yakın ilişki göstermektedir. Ayrıca, mI’un fosforlanmış türevi olan *myoinozitol-1,4,5 trifosfat* intraselüler

kalsiyum mobilize eden hormonların 2. habercisi olarak görev görür. Alzheimer'lı olgularda artmış ml ve azalmış NAA seviyeleri birlikte görülebilmektedir. Myoinositol piki, SSS dışındaki dokularda, örneğin baş ve boyun karsinomlarında anlamlıdır [19]. Ayrıca düşük evreli gliomlarda yüksek oranda bulunurken sinir kılıfı tümörü (schwannom) ya da menenjiyom gibi glial olmayan tümörlerde yok ya da çok az oranda bulunmaktadır. Miyoinositol, lipid metabolizmasında da bir prekürsördür ve hücre proliferasyonunun artması durumunda da artış gösterebilmektedir. İnflamatuvar durumlarda da artmaktadır [30].

Miyoinozitol plazma membranının bir osmoliti ve plazma membranının iç tabakasında lokalize inozitol sinyal yolu için bir prekürsörü olarak pik yapmaktadır. Miyoinozitol osmolitlerin salınımı ve nöronların destrüksiyonunun bir sonucu olarak malign tümörlerde yükselmektedir. Malign tümörlerde, hızlı hücre bölünmesiyle inozitol sinyal yolağının bir aktivasyonu sonucu da miyoinozitol seviyesi artmaktadır. Bu metabolit radyasyon nekrozu alanında kaybolmaktadır [32].

Serum sodyum seviyesini yansıtır ve osmolariteye de duyarlıdır. Hiponatremide azalırken hipernatremide artış gösterir. Beyaz cevher hastalıklarında da seviyesinde değişiklikler gözlenebilmektedir [35].

Glisin (Gly)

Van der Knaap ve arkadaşları glisinin bir eksitatör aminoasit ve beyinde bir nörotransmitter olduğunu ve çok farklı beyin hastalıklarında (nonketotik hiperglisinemi, inme, meningoensefalit, hungtinton kore'si, migren, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı gibi) BOS'da arttığını bildirmişlerdir [36].

3.56 ppm'de miyoinositol ile aynı alanda izlenmektedir. Bazı tümörlerde miyoinositolün 3,56 ppm'deki yükseltisine katkıda bulunur ve mIG olarak isimlendirilir. Astrositomada uzun TE'de 3.56 ppm'de küçük bir yükselti saptanmış ve bu yükseltinin uzun T2 zamanından dolayı glisinden kaynaklandığı düşünülmüştür. Tümör biyopsi çalışmalarında astrositomlarda azalan evre ile birlikte hem miyoinositolde hem de glisinde artış izlenmekte ancak menenjiomlarda gözlenmemektedir [30].

Glutamat ve Glutamin (Glx)

Glutamat, mitokondrial metabolizmada rol oynayan uyarıcı bir nörotransmitterdir [19]. İnsan beyinde en fazla konsantrasyonda bulunan aminoasittir. *Gama-amino butirik asid* glutamat'ın önemli bir ürünüdür. Glutamine (Gln) aminoasidi bir prekürsördür ve astrositlerde lokalize glutamatın depo şeklidir [34]. Glutamin, detoksifikasyonda ve nörotransmitter aktivitesininin düzenlenmesinde rol oynar. Bu iki metabolit birbirine çok yakın rezonans

göstermektedir. Pikleri 2.1 ile 2.5 ppm arasındaki piklerinin toplamıdır [19]. Ancak 3T ve üzeri yüksek rezonanslarda glutamat ve glutamin rezonansları ayrılmaya başlar.

Tümör gruplarında ve bireysel hastalarda glutamat ve glutaminin farklı miktarlarının anlam ve rolü belirsiz olmakla birlikte, bu metabolitlerin miktarlarının bilinmesi örneğin koroid pleksus papillomasından medullablastoma ya da astrositoma gibi tümörlerin ayrılmasında kullanılabilmektedir [37].

Serebral glutamat konsantrasyonunda, serebral iskemi, hepatik ensefalopati ve Rett's sendromunda artış olduğu bildirilmiştir [34]. En yüksek glutamat konsantrasyonu ise pineal germinoma ve medullablastomda ölçülmüştür. En yüksek glutamin konsantrasyonu astrositom ve ependimomda ölçülmüştür. Tümörler arasında koroid pleksus papillomasında ve kanserinde glutaminin benzer düşük konsantrasyonları ölçülmüştür [37].

Glutamin hiperamonyakemiye neden olan hepatik ensefalopatide ve diğer hiperamonyakemi yapan meatabolik durumlarda artış gösterir [14, 35]. Total glutamat ve glutamin HIV ve diğer viral enfeksiyonlarda artış göstermektedir [35].

Alanin (Ala)

Alanin fonksiyonu tam olarak bilinmeyen, metil grubu içeren nonesansiyel aminoasittir. 1,3 ve 1.4 ppm'de yükselti yapmaktadır. Laktata benzer biçimde, 1.47 ppm'de doublet ve 3.77 ppm quartet yapmakta, orta TE'de (135-144) taban çizgisinin altında ve uzun TE'de (270) ise üzerinde izlenmektedir [19]. Bu nedenle laktat varlığında gölgelenebilmektedir. Menenjiom, piyojenik abseler ve iskemiye takiben yükselebilir. İntratumoral nekrozun artmasıyla alanin piki azalmaktadır [18].

Lipid (Lip)

0.9 ve 1.5 ppm'de yükselti yapmaktadır. Normal beyinde saptanmaz. Kısa eko zamanlı spektrumlarında gösterilebilmektedir. Membran yıkım ürünlerini temsil eder. Akut inflamasyon ve nekrotik tümörlerde artışı izlenmektedir. Kafa tabanı ya da skalpdeki cild altı yağdan kontamine olmasından çekinilerek ilgili alanın dikkatle lokalize edilmesi gerekmektedir [14].

MR'da görülmesi beklenen lipidler normal beyin dokusunda miyelin ve membran makromoleküllerine bağlı olduğundan görülmezler. Bu yapılar ciddi patolojik durumlarda eksilmesiyle lipid yıkımında artışa ve daha mobil lipidlere yol açar. Mobil lipidler toxoplazma, lenfoma ve yüksek evreli gliomalarda görülebilir [18, 22].

Varyasyonları Ve Klinikte Kullanım Alanları

MRS'de spektrumda gelişimsel, yaş ve anatomik değişikliklere bağlı farklılıklar izlenebilmektedir. Doğumda baskın olan metabolit ml'dür, ancak büyük infantlarda en büyük yükseltiyi Cho oluşturmaktadır. NAA ve Cr erişkinlere göre neonatal dönemde daha az izlenir. Ancak hayatın ilk birkaç haftasında NAA ve Cr artarken, Cho ve ml azalmaktadır [38]. Cho ve ml seviyeleri 8 ay ve 2 yaşları arasında aktif miyelinizasyon ve normal düzeye gelme eğilimleri nedeniyle 8 aydan sonra yükselmektedir. Term ve preterm bebeklerde ve 4 aylığın üzerindeki infantlarda Cho ve ml düzeyleri NAA'dan daha yüksek düzeylerdedir [20]. Beyin matur hale geldikçe NAA/Cr ve NAA/Cho oranı artarken Cho/Cr oranı azalmaktadır. Doğumdan sonra nöron sayısında anlamlı artış olmayacağı için ilk yaşlardaki nöronal maturasyonu (akson, dendrit ve sinapslarda artışı) yansıtmaktadır. Ana değişiklikler ilk yaşta olmakla birlikte yaş ilerledikçe yavaşlar. Ancak iki yaşın üzerindeki çocuklarda yetişkinlerdekine benzer metabolit oranları bulunmaktadır. İlk bir yaşta bazal ganglia Cho'ı dereceli olarak azalarak 1 yaş civarında plato değerine ulaşır [18, 20].

Özellikle genç erişkinlerde olmak üzere beyin spektrumunda anatomik varyasyonlara da yönelik çalışmalar yapılmıştır. Lateral ventrikül ve daha superiorunda genellikle beyaz cevherde Cho ve NAA gri cevhere göre daha fazla oranda bulunmaktadır. Ponsda diğer serebral alanlara göre daha yüksek oranda

Cho bulunmaktadır. Üçüncü ventrikül düzeyinde ve altında ise beyin spektrumunda önemli varyasyonlar bulunmaktadır. Temporal bölgede NAA düzeylerinin daha düşük olduğu gözlenmiştir [6]. Cho ve Cr düzeyleri talamus ve serebellumda serebral beyaz cevhere göre önemli ölçüde fazladır.

Single voksel bir çalışmada da NAA bileşenlerinin homojen dağılım gösterdiği N- Asetilaspartil glutamatın ise beyaz cevherde gri cevherden daha yüksek derişimde olduğu saptanmıştır. Kreatin, ml, glutamat ve glutaminin kortikal beyaz cevherde gri cevherden daha az oranda olduğu gözlenmiştir. Beyinde enerji gerektiren durumlara ve kreatin kinazın dağılımına paralel kreatin seviyeleri en yüksek serebellumda saptanmıştır. ml'da serebellumda en yüksek konsantrasyonda saptanmıştır [39].

Mutlak metabolit derişimlerinden ölçülen metabolit oranlarının beyaz, gri ve derin gri cevhere göre incelendiğinde matür beyinde NAA/Cr oranlarının beyaz cevherde gri ve derin gri cevhere kıyasla daha yüksek; NAA/Cho en yüksek beyaz cevherde en düşük ise derin gri cevherde; Cho/Cr ve ml/Cr oranlarının ise beyaz, gri ve derin gri cevherde benzer oranlarda olduğu izlenmiştir.

Klinikte MRS tümör, inme, abse, demiyelinizan hastalıklar, metabolik hastalıklar gibi değişik intrakraniyel patolojilerdeki metabolit derişimlerini saptama ve bunların ayırd edici tanısında; tümör evresini belirlemede, tedavinin planlanmasında, tedaviye yanıt ve progresyonun izlenmesinde, rezidü/nüks

tümörün radyasyon nekrozundan ayırtedilmesinde kullanılagelmiştir. Epilepside ise odak yeri belirlenebilir, ayrıca iktal ve interiktal dönemlerde enerji metabolizmasındaki ve metabolit konsantrasyonundaki değişiklikler saptanabilir. Kitlenin menenjiom ya da gliom olmasından, nörodejeneratif bozukluklara kadar değişen geniş spektrumda hastalıkların benzer ya da tamamen ayırt edici özellikleriyle MR spektroskopi kullanımı geniş yer tutmuştur. Yüksek TESLA MR cihazlarında daha yüksek sinyal de elde edilebildiği için daha az miktardaki GABA, glutamat gibi metabolitlerin ayrımı da daha kolaylıkla yapılabilmektedir.

Diffüzyon Tensor MR Görüntüleme

Tarihçe

1985'te Bushel ve Taylor, difüzyon MR ile MR görüntüleme tekniğini birleştirip difüzyon ağırlıklı görüntüleme tekniğini geliştirdiler. 1994'te, Bassar ve arkadaşlarının, difüzyon verisini birden fazla yönde ölçen, diffüzyon tensör görüntüleme adı verilen bir görüntüleme yöntemi ortaya koydular ve bu yöntemin klinik uygulaması ilk kez 1996'da Pierpaoli ve ark. tarafından yapıldı.

Öncelikle DTG, çeşitli patolojik durumlarda beyaz cevher değişikliklerine son derece duyarlı olan fraksiyonel anizotropi gibi mikroyapısal organizasyonların

miktarsal ölçümlemlerini verir (Basser and Pierpaoli, 1996). İkinci olarak görünümde homojen olan beyaz cevherin, beyaz cevheri oluşturan yolaklarının görüntülenmesine yönelik bilgi sağlar. Bu avantajlar birlikte ele alındığında beyaz cevherin değerlendirilmesi konusunda bir değişim ve gelişim sağlamıştır [40].

Genel Bilgiler

Moleküllerin kinetik enerjilerine bağılı olarak rastlantısal her yönde oluşan hareketlerine difüzyon denir. Temelde Brownian hareket olarak adlandırılan difüzyon, su moleküllerinin üç boyutlu ortamda yaptıkları ısı bağımlı serbest devinimidir. Bir manyetik gradient uygulanmasıyla moleküler difüzyon spin eko sinyal amplitüdünde azalmaya yol açar. Ancak difüzyonun bu etkisi standart spin eko görüntülerde fark edilemeyecek kadar küçüktür. Difüzyon etkisini ortaya koyabilmek için herhangi bir sekansı difüzyona hassaslaştıran güçlü gradientler kullanılır.

Çevrede sınırlayıcı bir yapı olmadığı sürece ya da mikroyapıları rastgele dizilmiş dokularda bu hareket her yöne eşit olur ve rastlantısal olarak devam eder. Bu tür difüzyona *izotropik difüzyon* denir. Hücre zarı gibi kısıtlayıcı yapıların varlığında ya da mikroyapıları belli bir düzende olan dokularda difüzyon hareketi, yöne bağımlı olması gerektiğinden bir yönde diğer yönlele göre daha fazla olabilir. Bu difüzyon hareketine de *anizotropik difüzyon* denmektedir. Sinir hücrelerini saran miyelin kılıflar nedeni ile difüzyon liflere dik yönde

kısıtlandığından beyaz cevherde anizotropik difüzyon gözlenirken gri cevherde ise daha çok izotropik difüzyon gözlenmektedir. Normal dokulardaki sınırlanmamış difüzyon, enfarkt gibi sitotoksik ödeme yol açan durumlarda hücre şişmesine bağlı olarak yavaşlar. Bu durum difüzyonun yavaşlamasına neden olmaktadır [41].

Difüzyon ağırlıklı MR ile difüzyona hassas gradientler kullanılarak moleküllerin difüzyon hızı ölçülebilir. Moleküllerin difüzyon sonucu hareketi, MR sinyalinde kayba yol açmakta, kaybın oranı ise difüzyon hızını göstermektedir. Protonlar bulundukları konumlara göre uygulanan gradient ile farklı faz kaymaları ile karşılaşmaktadır. 180° lik geri çevirme pulsu sonrası aynı miktar gradient ile hareketsiz protonlar için oluşturulan faz farkı geri döndürülür. Fakat ilk faz kaydırmadan sonra hareket ederek yer değiştirmiş olan serbest su protonlarının faz farkı geri döndürülemez. Bu durum sinyal kaybına neden olur. Bu sinyal kaybı Brownian harekete bağlı gradient uygulanan yöndeki net yer değiştirmeyi göstermektedir. Bu nedenle çok hızlı sekansların kullanılması gerekmektedir. Bu amaçla EPI (echo planar imaging) ya da hızlı gradient sekansları kullanılmaktadır. EPI tekli kesit elde etme yöntemi olduğundan hasta hareketine bağlı artefaktları azaltmada mükemmel bir yöntemdir.

EPI, okuma gradientinin polarite ve amplitidündeki hızlı değişimleri kapsar. Bu şekilde tek bir spin uyarımının sinyali tekrar odaklanır ve görüntünün tamamı için gereken ekolar üretilir. Eko planar görüntüleme teknikleri kullanılan

spin hazırlama teknikleri tarafından belirlenilir. Gradient eko (GRE-EPI) serbest indüksiyonun bozulması FID-tabanlı görüntü oluşturan tek bir RF uygulananından oluşmaktadır. Bir çift RF puls treni RF eko oluşturur ki bu spin eko(SE-EPI) görüntülerinin temelidir.

Dokudaki difüzyonu ölçebilmek için kullanılan sekansa biri 180 derece pulsunun önüne diğeri ise arkasına olmak üzere iki adet güçlü gradient (difüzyon gradientleri) eklenilir. Bu gradientlerin uygulanması arasında kalan süre, difüzyon gözleme periyodudur. Spin ekonun amplitüdü (sinyal) bu intervalde ortaya çıkan su difüzyonu miktarına bağlıdır.

Normal beyin dokusunda rastlantısal su difüzyonu faz bağlantısızlığı nedeniyle sinyalin amplitüdünde düşmeye yol açmaktadır. Uyarılan protonlar birinci gradientle defaze ikinci gradientle de refaze hale geçerler. Bu süreçte protonlar hareket etmemişlerse defaze ve refaze olan miktar aynı olduğundan güçlü bir sinyal elde edilir. Başka bir deyişle faz uygunluğu korunur ve difüzyon izleme süresi boyunca sinyal artar. İki gradient arasında ortamdaki protonlar hareket nedeniyle faz farkı oluşturmuşlarsa refaze olan miktarda azalma olur ve sinyal azalır. Difüzyonun neden olduğu bu sinyal kaybı eksponansiyeldir.

$$S = S_0 \times \exp(-bD)$$

S= ölçülen sinyal.

S₀= difüzyon gradiyentler olmaksızın elde edilen sinyal.

b = difüzyon ağırlık faktörü

D = dokunun difüzyon sabiti.

Sinyal difüzyon ağırlığı (b), uygulanan gradientlerin gücü, genişliği, iki gradient başlangıcı arasındaki süre ile ifade edilmektedir. Güçlü gradiyentler ve daha yüksek manyetik alan gücüne sahip sistemlerde yani yüksek b değerlerinde daha fazla difüzyon etkisi görülmektedir. Sinyal difüzyon ağırlığı (b), difüzyon duyarlık faktörü olup değeri arttıkça enfarkt alanının çevreye göre belirginliği artar, sinyal gürültü oranı da azalır. Dokudaki difüzyon ya da kullandığımız yöntemin difüzyon ağırlığı arttıkça sinyal hızla azalır.

Difüzyon katsayısı, moleküler düzeyde hareketliliğin ölçütü olup hücre içi organeller, makromoleküller, membranlar; viskozite ve ısı gibi ortamın fiziksel–kimyasal özellikleri; hücre tipleri, liflerin biçimi, sıklığı ve miyelinizasyon derecesinden etkilenmektedir [42]. Difüzyon katsayısı, difüzyon denkleminde elde olunan sinyalin doğal logaritması ile b değeri grafiğinin eğimi bulunarak hesaplanılır [41].

Difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde kullanılan sekanslarda T_2 ağırlığı da olduğundan etkisinin silinmesi için sadece difüzyonun etkisinin görüldüğü ADC (Görünen difüzyon katsayısı) haritaları oluşturulur. Biyolojik dokularda difüzyon katsayısı yerine görünüşteki difüzyon katsayısı terimi kullanılmaktadır. Nedeni ise in vivo ortamlarda ölçülen sinyal kaybı in vitro ortamdan farklı olarak yalnızca su

difüzyonuna değil, damar içi akım, BOS akımı ve kardiyak pulsasyonlar gibi faktörlere de bağlı olmasıdır. Aynı puls sekansı kullanıldığı ancak difüzyon gradienti uygulanmadan ($b=0$) alınan görüntülerde enfarkt alanının yüksek sinyal intensitesi difüzyonunun değil T_2 'nin katkısını yansıtmaktadır. ADC haritası T_1 ve T_2 etkilerinin ortadan kaldırıldığı hesaplanmış bir görüntüdür. Belirli b değerlerinin ($b_1=700-1000\text{s/mm}^2$) yanı sıra b değerinin 0 ($B_0=0$) olduğu ayrı ölçümler yapılmaktadır. ADC haritaları, her bir voksel için üç farklı yönde hesaplanmış (x,y,z) ADC değerlerinin ortalaması alınarak oluşturulur. Hareketsiz su moleküllerinin bulunduğu alanlar difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG)'de hiperintens olarak gözlenmektedir. ADC ve difüzyon görüntülerinin bir arada değerlendirilmesi gerekmektedir. Difüzyon görüntülemesinde artefaktlar farklı moleküler yapıdaki dokuların bulunduğu alanlarda daha belirgin olarak bulunmaktadır. Sinyal/gürültü oranını ve rezolüsyonu arttırıp çekim süresini kısaltan tekniklerden faydalanarak bu artefaktları azaltabiliriz. Hareket artefaktları, duyarlılık farklılıklarına bağlı sinyal kayıpları, eddy akımlarına bağlı bozulmalar, tam lineer olmayan gradientlerin oluşturduğu artefaktlar difüzyon görüntülemesinde sık karşılaşılan sorunlardır.

Difüzyon Tensör Görüntüleme

Moleküler hareketliliğin her bir yönde yönler arasındaki bağlantıyı da içerecek biçimde tam olarak tanımlanması difüzyon tensor olarak belirtilmiştir. Anizotropik difüzyonun yönü ve büyüklüğü ADC ile tanımlanamaz. Difüzyon

tensörü, tüm yönlerdeki difüzyonun miktarı ve yönü hakkında bilgi verirken ADC gibi, difüzyon oranı hakkında bilgi vermez.

Herhangi bir voksel içerisindeki difüzyonun yönünü bulabilmek için en az 6 farklı yöndeki difüzyonun bileşkesi kullanılmaktadır. Matematiksel bir işlem olan tensör, farklı yönlerdeki bu difüzyonların birbirine dik sadece üç vektöre dayanılarak hesaplanılabilen vektörel bir niceliktir. Bu vektörü belirtmek için en az altı tane farklı planda difüzyon ölçümü yapılması gerekmekte ve ölçümler sonucu elde edilen vektöre “difüzyon tensor” adı verilmektedir. Difüzyon tensor 3x3’lük bir matrikste de tanımlanabilir.

D=	Dxx	Dxy	Dxz	E=	λ_1	0	0
	Dyx	Dyy	Dyz		0	λ_2	0
	Dzx	Dzy	Dzz		0	0	λ_3

Bu matriks ortogonal planlardaki görüntüleme ve difüzyon gradientleri arasındaki ilişkiyi tanımlar. Bu matriksteki diagonal elemanlar (Dxx, Dyy ve Dzz), ana yönlerde uygulanmış gradientler ile ölçülen difüzyon katsayılarını göstermektedir. Simetri özelliklerine göre (Dxy=Dyx, Dxz=Dzx, Dyz=Dzy) matrikste toplam altı değer olup altı tensör ölçümü yapılması gerekmektedir [42]. Bu matriksteki üç temel aksa paralel olan üç

ana yöndeki (D_{xx} , D_{yy} , D_{zz}) difüzyon değerlerine “eigen değerleri” (λ_1 , λ_2 , λ_3) adı verilmektedir ve her değer “eigen vektör” (ϵ_1 , ϵ_2 , ϵ_3) ile tanımlanan birer vektörü bulunmaktadır [43].

Difüzyon tensor ölçümleri ile elde edilen veriler değişik matematiksel işlemler ile işlenerek ortalama difüzyon, difüzyonun ana yönü ve anizotropi derecesi bilgisini verir. En büyük eigen değer ve vektör, o vokseldeki ana difüzyon yönünü belirler. Majör eigen vektör (e_1) en büyük eigen değerine işaret eder (λ_1) ve aynı zamanda aksiyel difüzyon (D_a) olarak kabul edilir; bu en hızlı difüzyonun yönünü yani ana difüzyon yönünü belirler. Genellikle beyaz cevherdeki akson liflerinin yönüne paralel olarak kabul edilir. Orta ve en küçük eigen değeri (sırasıyla λ_2 ve λ_3) beyaz cevher yolaklarına dik olarak kabul edilir. Dik plandaki difüzyon değeri ölçümü radial difüzyondur ($D_r=(\lambda_2+\lambda_3)/2$) [44].

Ortalama difüzyon (D) ya da diğer adıyla “görünür difüzyon katsayısı”, izotropik difüzyonu en iyi tanımlayan veridir. Bu katsayıyı hesaplamak için ana eigen değerlerin ortalaması alınır.

$$D = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$$

Anizotropik ortamlarda, D katsayısı yetersizdir [45]. Anizotropi derecelerini belirlemek için “fraksiyonel anizotropi” (FA) ve “görece (rölatif) anizotropi” (RA), oylum oranı (VR) gibi farklı anizotropi ölçekleri kullanılmaktadır. Bunlar birimsiz sayısal ölçeklerdir. Fraksiyonel anizotropi, difüzyon tensörün anizotropik bileşeninin tüm difüzyon tensöre oranını ifade etmektedir [46]. RA ise anizotropik diffüzyonun izotropik diffüzyona oranını vermekte olup hesaplanan eigen değerlerinin varyansının ortalamasına oranı olarak da tanımlanabilir. Sık kullanılan bir diğer değer ise, “oylum oranı”dır (VR). Bu değer, difüzyon elipsoidinin hacminin, çapı elipsoidin en uzun çapına eşit olan bir kürenin hacmine oranını temsil etmektedir [43, 46]. FA değeri 0 ile 1, RA değeri 0 ile $\sqrt{2}$, VR değeri ise 1 ile 0 arasında değişmektedir [43]. İzotropik diffüzyonda değerler FA’de 0, RA değeri 0 ve VR değeri ise 1’e yaklaşmaktadır. FA haritaları, daha detaylı anizotropi bilgisi ve en yüksek sinyal-gürültü oranı içerir. Beyaz maddedeki anizotropi düzeyi için FA değeri RA’dan daha güvenilirdir.

Kaliteli bir görüntüleme için 24 ya da daha fazla yönde difüzyon uygulanması gerekmektedir. Bir voksel için eigen değerlerinden yararlanılarak

farklı ölçeklemelerle renk kodlu görüntüler elde edilmektedir. Ayrıca her vokselle için bulunan tensörler yardımıyla, post processing ile vokseller arasında bağlantılar kurulup fiber traktları gösterilebilmektedir. Traktografi özgün beyaz cevher yollarının izlenmesi ve onların özel grafik teknikleri kullanılarak üç boyutlu olarak gösterilmesi işlemidir. Özellikle beyaz cevherin asosiasyon, projeksiyon, kommisural fibrilleri ayrıntılı olarak gösterilebilmektedir.

Difüzyon matriksinin diagonal elemanları difüzyonun büyüklüğü , diagonal olmayan elemanları ise yönü ile ilgili bilgi vermektedir.

Veri Analizi

DTG verilerinin analizi için yöntemler temel olarak tüm beyin voxel-tabanlı analiz (VBA) ve ilgilenilen bölge analizi (ROI) yaklaşımlarıdır. VBA ifadesi; araştırmacı bağımsızdır ve tüm beyin bölgelerinin değerlendirilmesine olanak verir. Bu, değişikliklerin yaygın olduğu durumlarda veya değişikliklerin lokalizasyonu hakkında ön bir hipotez olmadığında son derece yararlı olabilir. Bununla birlikte, yapısal ve fonksiyonel görüntüleme verileri için geliştirilen voksele dayalı yaklaşımın DTG verilerine adapte edilmesi, her zaman için mümkün değildir. İlk olarak düşük rezolüsyonlu, yüksek kontrastlı FA haritalarının bir arada değerlendirilmesi ciddi eksik tanımlama, yüksek ve düşük anizotropi alanlarında kısmi hacim artefaktlarına neden olabilir, örneğin: ventriküller civarında. İkinci olarak spesifik yollara ait değişikliklerin doğru

lokalizasyonu VBA ile zordur. Veriler, kullanılan istatistiksel yöntemin doğruluğunu garanti altına almak için sıklıkla ileri derecede yuvarlatılır.

DTG çalışmalarının çoğunluğu, daha doğru kabul edildiğinden veya VBA bulgularını doğrulamak için ROI tabanlı analizleri kullanır. ROI'ler bir hastalıkta etkilenen hipotez-spesifik yolaklara dikkati yönelten güçlü bir yöntem sunar [40]. Sadece araştırılan bölgelerdeki patolojiyi ortaya koyması öngörülemeyen patolojik bulguların atlanması ile araştırmacı ve hastaya bağlı olabilecek farklı ölçümler ROI tabanlı analizi sınırlandırmaktadır.

DTG'de farklı algoritmalar ve post processing işlemler uygulayarak renklerle kodlanmış görüntülerde elde edebilmekteyiz. Diğer post processing yöntemi ise beyindeki beyaz cevher yolaklarının izlenmesi ve özel grafik yöntemleri kullanılarak bunların 3 boyutlu olarak çizdirilmesidir. Çizgi izlem algoritmasının (line propagation) kullanılması en fazla tercih edilen ve klinik uygulamada en fazla örnekleme olan yöntemdir.

Bu işlemler arasında klasik MR sekanslarında da uygulanan eddy current düzeltme, özel ortalama (median) filtre gibi uygulamalarının yanı sıra T2 sinyal eliminasyonu, gerekirse eigen değeri ve yön düzeltmesi, D değeri hesaplama (tensor decoding), diyagonalizasyon, izlem (tracking) hesapları gibi difüzyon tensör görüntülemeye özgü işlemler de uygulanır (10).

DTG ile hasarlı nöronların gösterilmesi, yolakların işaretlenebilmesi ve devamlılıklarının izlenebilmesi, beyindeki anatomik bağlantıların ve yapısal organizasyon bozukluklarının gösterilebilmesi mümkün olabilmektedir. Beyin dokusunda itilmiş, devamlılığını kaybetmiş yolakların FA ve ADC değerlerinin verdiği bilgiler günümüzde lezyonların ayırıcı tanısında kullanılmaya başlanılmıştır.

Özellikle tümörlerde, epilepsilerde, pre ve post cerrahi değerlendirilmelerinde, demiyelinizan hastalıkların, iskemik hastalıkların, Alzheimer ve psikiyatrik hastalıkların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

Doğumdan itibaren yaşla birlikte total su miktarı azalırken, myelinizasyon ve yolakların organizasyonu artar. Bu anatomik gelişim sonucu yaşla ADC azalırken, FA artar. Bunun aksine yaşa bağlı beyaz cevher dejenerasyonu yaklaşık 40 yaş üzerinde başlar. Myelin ve aksonal yıkım sonucu çocukluk dönemindeki aksine göze dışı sıvı artar. Bu da ADC’de artışa ve FA’da azalmaya neden olur.

DTG’nin diğer metodlara göre iki önemli avantajı bulunmaktadır. Birincisi, bazı patolojik durumlarda beyaz cevher değişikliklerine son derecede duyarlı olduğu kanıtlanan fraksiyonel anizotropi gibi mikroyapı organizasyonu ile ilgili kantitatif ölçümler sağlaması diğeri ise homojen gibi görünen beyaz cevherin bir ögesi olan yolakların çözümlenmesini sağlayarak lokalize etmesidir.

Kriptojenik epilepsi ya da diffüz aksonal injury gibi in vivo olarak diğer görüntüleme yöntemleri ile gösterilemeyen beyaz cevher patolojileri için DTI-MR umut vericidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Seçimi

Proje kapsamına oniki otistik ve sekiz sağlıklı çocuk dahil edildi. Oniki hastaya anestezi madde verilmeden difüzyon tensor görüntüleri elde olundu. Hasta grubunun 11 bireyine ve kontrol grubuna orta (TE 135msn) ekoda bazal ganglia düzleminde spektroskopik görüntüleme yapıldı. 3-15 yaşlarında erkek başka herhangi bir nörolojik ya da psikiyatrik tanısı olmayan ve ailesinde de otizm ve diğer nörolojik ya da psikiyatrik hastalık tanısı olmayan otistik çocuklar çalışma grubuna dahil edildi. Otistik hastaların biri hariç diğerlerinin en erken 2.5 yaşından sonra konuşmaya başladıkları bildirildi. Biri hariç diğerlerinin özel eğitim almakta olduğu, öğrenim ve eğitim hayatına devam ettiği bildirildi.

Kullanılan Ölçekler Ve Tarama Testleri

1. Değiştirilmiş Erken Çocukluk Dönemi Otizm Tarama Ölçeği (M-CHAT)

Değiştirilmiş Erken Çocukluk Dönemi Otizm Tarama Ölçeği (M-CHAT) otizmin ya da Yaygın Gelişimsel Bozukluk (YGB)'un belirtilerini erken çocukluk döneminde tespit etmek amacıyla geliştirilmiş bir otizm tarama ölçeğidir. M-CHAT tanı koymaya yönelik bir araç değildir. M-CHAT'ten alınan sonuç uygulayıcıya değerlendirilen çocukta otizm/YGB şüphesi olup olmadığını gösterir. M-CHAT 2001 yılında Robins, Fein, Barton ve Green tarafından geliştirilmiştir. M-CHAT, Erken Çocukluk Dönemi Otizm Tarama Ölçeği (CHAT)'nin bir uzantısı olarak geliştirilmiştir. Toplam 23 maddeden oluşmaktadır. Bu 23 maddenin ilk 9 maddesi doğrudan olarak CHAT'ten alınmıştır. M-CHAT ve CHAT'ın ilk 9 maddesi birbiriyle aynıdır. Geriye kalan 14 madde Robins, Fein, Barton ve Green tarafından otizmin erken yaştaki belirtileri göz önüne alınarak geliştirilmiştir. Ölçekteki bazı maddeler doğrudan otizm/YGB'nin erken yaştaki belirtileri ile ilgili maddelerdir. Bazı maddeler ise otizm/YGB ile ilgili olmayan ancak ebeveynlerin dikkatlerini otizm üzerinde yoğunlaştırmalarını engellemek ve kaygılarını azaltmak için konmuş maddelerdir. M-CHAT'ın tüm maddeleri ebeveynler tarafından 'evet' ya da 'hayır' şeklinde cevaplandırılmaktadır. M-CHAT'ın CHAT' ten en önemli farkı tüm maddelerin ebeveynler tarafından cevaplanması ve çocuğun uygulayıcı tarafından gözlemini içermemesidir. Ebeveynler tarafından verilen yanıtlar ışığında değerlendirilen çocukta otizm şüphesi olup olmadığı belirlenmektedir. M-CHAT'ın sonucu uygulayıcıya, değerlendirilen çocukta otizm şüphesi olup olmadığını göstermektedir. M-CHAT'te başarısız olan çocuklar 'otizm/YGB şüphesi olan çocuklar'; başarılı olan çocuklar ise 'otizm/YGB şüphesi olmayan çocuklar'

olarak değerlendirilir. M-CHAT yaşı 18 ay ve 36 ay arasında olan tüm çocuklara uygulanabilir. 36 ay'dan büyük çocuklar için kullanımı yaygın olmasa da uygundur. 18 aylıktan küçük çocuklara uygulanması önerilmemektedir. M-CHAT'teki sorular ebeveynlere sorulur ve yanıtları kağıt üzerinde işaretlenir. Uygulayan kişi çocuğu ebeveynin (anne, baba ya da ikisi birlikte) verdiği bilgi üzerinden değerlendirir. Çocuk uygulayıcı tarafından gözlemlenmez. Ölçeğin uygulaması yaklaşık olarak 5-15 dakika içinde tamamlanmaktadır. Bu ölçek çocuk psikiyatristleri, çocuk doktorları, hemşireler, psikologlar, pedagoglar, çocuk gelişimi uzmanları, özel eğitimciler gibi sağlık alanında çalışan çeşitli kişilerce kullanılabilir.

M-CHAT'in maddeleri arasında otizmi ayırt etme açısından en belirleyici olan maddeler M-CHAT'in kritik maddeleridir. M-CHAT'i Türk örneklemini üzerinde kullanırken göz önüne alınması gereken 7 tane kritik madde vardır. Türk örneklemindeki kritik maddeler madde 2,6,7,9,13,14,15 nolu maddelerdir. Türk çocukları üzerinde uygulanırken, bir çocuğun M-CHAT'te başarısız olması ve 'otizm şüphesi olan çocuk' olarak kabul edilmesi için değerlendirilen çocuğun 7 kritik maddenin en az herhangi ikisinde ya da tüm 23 maddenin en az herhangi üçünde başarısız olması gerekmektedir.

M-CHAT ölçeğinin tez çalışmamızda kullanım amacı, daha öncesinde tanı konmuş otizm hastalarının tez kapsamındaki ölçümler anındaki durumlarını tespit içindir [47, 48].

2. Anormal davranış kontrol formu (Aberrant Behavior Checklist (ABC))

Otizmli çocuklarda görülen davranış problemlerini belirlemeye yönelik bir testtir. Temel olarak engelli kişilerdeki davranış problemlerini saptamak üzere geliştirilmiş olmakla birlikte nörojenetik hastalıklarda (Fragile X, Prader-Willi, Cri-du-Chat, Smith Magenis ve Angelman's sendromları), mental retardasyon durumlarında ve otizmde de etkili bir muayene aracı olduğu gösterilmiştir. ABC testinin beş alt skalası bulunmaktadır: İrritabilite, Letarji-Sosyal Geri Çekilme, Stereotipi, Hiperaktivite ve Konuşma Sorunu.

ABC ayrıca otizm hastalarında uygulanan tedavilerin etkinliğini takip için yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle irritabilite subskalası psikodinamik ilaçların sonuçlarını araştırmak amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Yine davranış terapileri sırasında irritabilite skalası değerlendirilmektedir. Bazı araştırmacılar otizmli hastalarda ABC irritabilite altskalası ile tekrarlayan hareketler ve verbal olmayan IQ arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır.

ABC ebeveynler tarafından doldurulur. Değerlendirilmesi altskalalardan elde edilen puanlara göre yapılır. ABC testinin Türkçe versiyonunda altskalalar aşağıdaki şekilde gruplandırılır.

İrritabilite toplam puanı: 2, 4, 8, 10, 14, 19, 25, 29, 34, 36, 41, 47, 50, 52 ve 57 nolu sorulardan alınan puanların toplamı

Letarji- sosyal geri çekilme toplam puanı: 3, 5, 12, 16, 20, 23, 26, 30, 32, 37, 40, 42, 43, 53, 55 ve 58 nolu sorulardan alınan puanların toplamı

Stereotipi toplam puanı: 6, 11, 17, 27, 35, 45 ve 49 nolu sorulardan alınan puanların toplamı

Hiperaktivite toplam puanı: 1, 7, 13, 15, 18, 21, 24, 28, 31, 38, 39, 44, 48, 51, 54 ve 56 nolu sorulardan alınan puanların toplamı

Konuşma sorunu toplam puanı: 9, 22, 33 ve 46 nolu sorulardan alınan puanların toplamı

ABC'nin tez çalışmamızda kullanım amacı, daha öncesinde tanı konmuş otizm hastalarının tez kapsamındaki ölçümler anındaki durumlarını tespit içindir [49, 50].

3. Otizm Tedavi/ Terapi Değerlendirme Formu (Autism Treatment and Evaluation Checklist (ATEC))

ATEC, otizmli hastalarda uygulanan bir terapinin / tedavinin etkilerinin ölçülmesini amaçlamaktadır. Hastaya herhangi bir yeni terapi ya da tedavi yöntemi uygulamaya başlandığında ve tedavinin devamı ve sonrasında uygulanarak etkinlik saptanmaya çalışılır.

ATEC'in tez çalışmamızda kullanım amacı, daha öncesinde tanı konmuş otizm hastalarının tez kapsamındaki ölçümler anındaki durumlarını tespit içindir.

DTG

Görüntüleme için 1.5T General Electric SIGNA Excite (GE Medical Systems, Milwaukee, WI) MR sistemi kullanıldı. Aksiyal planda T1, T2 ağırlıklı görüntülemenin yanı sıra , diffüzyon tensor sekansı alındı.

Diffüzyon tensör görüntüleme için. 8 kanallıWVHEAD sargısı ile EPI sekansı kullanılarak 25 yönde görüntü alındı. Difüzyon tensor için imaj parametreleri kesit kalınlığı 6mm, kesit aralığı 1mm, kesit sayısı 16 , TE=89 (minimum), TR=6500, görüntü alanı 28cm, eksitasyon sayısı (NEX) 2, b=1000sn/mm², matriks 160x128 biçimindedir. Görüntüler aksiyel-oblik planda elde olunmuştur. Difüzyon tensör görüntüleri toplam 5.51dk' da elde olunmuştur.

Hasta ve kontrol gruplarından elde edilen 416 diffüzyon tensör görüntüsü, iş istasyonuna (Advantage Workstation 4.1 GE Medical Systems) gönderilerek FA değeri hesaplanmıştır. Aksiyel imajlardan korpus kallozum genu ve splenium, her iki internal kapsul ön ve arka bacağı, temporoparietal ve frontoparietal beyaz cevher alanları, orta serebellar pedinkülde konvansiyonel ROI tekniği ile FA değerleri hesaplanmıştır.

MR Spektroskopi

Aksiyel planda fast spin echo sekansla T2 ağırlıklı görüntüler elde olundu. Kesit kalınlığı 5mm, kesit aralığı 1.5mm, TR :2950, TE:100 , görüntü alanı 24cm, eksitasyon sayısı (NEX) 2 , matrix 512 X256 , band genişliği 22.73 şeklindeydi. Bu görüntüler ölçüm sonrası işlemler sırasında 1H-MRSI voksellerindeki nöroanatomik yapıları belirlemek için kullanılmaktadır. TR/TE 1000/135, matrix 20X20, vokal kalınlığı 16mm, görüntü alanı 24cm, NEX 1 parametreleri ile bazal ganglia düzleminde aksiyel-oblik planda görüntüler elde olunmuştur. Hasta ve kontrol gruplarından elde edilen MR spektroskopi görüntüleri, iş istasyonuna (Advantage Workstation 4.1 GE Medical Systems) gönderilerek her iki hemisferden seçilen frontal beyaz cevher, inferior frontal girus, lentiform nukleus, temporoparietal girus, oksipital beyaz ve gri cevher, insuler korteks, anterior singulat, kaudat nukleus ve medial talamusdan örnekleme yapılmıştır. Otistik çocuklarda ve kontrol gruplarında TE 135msn ile Ch/Cr, NAA/Ch, NAA/Cr oranları elde olunmuştur.

İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen veriler SPSS for Windows version 16.0 istatistik yazılımı kullanılarak bilgisayara ortamında değerlendirildi. Sonuçlar uygun olan yerlerde frekans, standart sapma (SD) ve yüzde olarak sunuldu. Gruplar arası

karşılaştırmalarda Non-parametrik Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenlerin birbiriyle olan ilişkilerinin incelenmesi amacıyla Pearson korelasyon analizi yapıldı. Olasılık (probability (p)) değeri 0,05 ve altında olan durumlarda gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

1.Nöropsikiyatrik Testler

Otizm tanısıyla gelen hastalara davranış durumlarını ortaya koymak amacıyla Aberrant ABC, M-CHAT ve ATEC nöropsikiyatrik testleri yapılmıştır.

Yapılan Aberrant ABC testi ile her bir hastaya ait irritabilite, letarji-sosyal geri çekilme, stereotipi, hiperaktivite ve konuşma sorunu puanları hesaplanmıştır: Ortalama değer $\pm$ standart sapma (OD $\pm$ SD) sırası ile $10,72 \pm 8,82$; $9,90 \pm 6,99$; $6,45 \pm 4,71$; $17,00 \pm 7,48$; $2,36 \pm 2,01$ olarak elde olunmuştur (Tablo 1).

M-CHAT'te başarısız olması ve 'otizm şüphesi olan çocuk' olarak kabul edilmesi için için değerlendirilen çocuğun 7 kritik maddenin en az herhangi ikisinde ya da tüm 23 maddenin en az herhangi üçünde başarısız olması gerekmektedir. Buna göre hasta grubumuza ayrı ayrı yapılan M-CHAT ile 7 kritik madde ve 23 madde için otizm tanıları desteklenmiş oldu. 7 kritik madde için tüm

hasta grubumuzda $OD \pm SD$ $5,90 \pm 1,30$ iken 23 madde için ise $14,36 \pm 3,38$ olarak saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 1: Aberrant ABC test puanları

HASTALAR	İrritabilite	Letarji-Sosyal Geri Çekilme	Stereotipi	Hiperaktivite	Konuşma Sorunu
Hasta 1	6	11	5	18	3
Hasta 2	21	22	14	25	1
Hasta 3	4	12	4	16	4
Hasta 4	28	19	15	28	7
Hasta 5	3	0	0	12	1
Hasta 6	12	11	10	21	0
Hasta 7	17	3	2	24	3
Hasta 8	16	15	7	17	2
Hasta 9	8	8	5	14	2
Hasta 10	1	6	5	10	3
Hasta 11	2	2	4	2	0
Ortalama $\pm$ Standart Sapma	10,72 $\pm$ 8,82	9,90 $\pm$ 6,99	6,45 $\pm$ 4,71	17,00 $\pm$ 7,48	2,36 $\pm$ 2,01

Tablo 2: M-CHAT test puanları

SORULAR	TOPLAM HAYIR PUANI	2,6,7,9,13,14,15 NOLU SORULAR İÇİN HAYIR PUANI
Hasta 1	10	6
Hasta 2	18	7
Hasta 3	16	6
Hasta 4	14	6
Hasta 5	13	4
Hasta 6	15	6
Hasta 7	19	7
Hasta 8	8	3
Hasta 9	14	7
Hasta 10	18	7
Hasta 11	13	6
Ortalama $\pm$ Standart Sapma	14,36 $\pm$ 3,38	5,90 $\pm$ 1,30

Tablo 3: ATEC test puanları

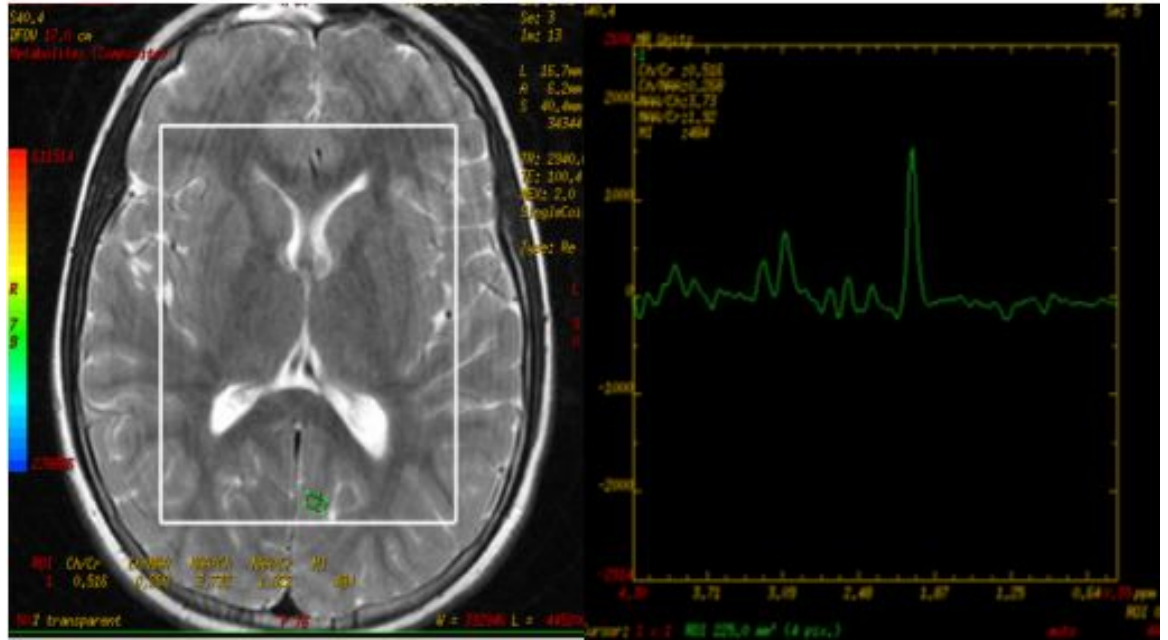
	KONUŞMA- DİL-İLETİŞİM			SOSYAL	ALGILAMA					SAĞLIK-FİZİKSEL- DAVRANIŞ			
	Doğru Değil	Biraz Doğru	Çok Doğru	Tanımlayıcı Değil	Biraz Tanımlayıcı	Çok Tanımlayıcı	Tanımlayıcı Değil	Biraz Tanımlayıcı	Çok Tanımlayıcı	Problem Yok	Biraz Problem Var	Orta Derecede Problem	Ciddi Problem Var
Hasta 1	1	6	7	11	7	2	1	9	8	12	4	6	3
Hasta 2	2	3	9	3	15	2	4	8	6	10	12	3	0
Hasta 3	0	6	8	15	5	0	5	6	7	12	8	4	1
Hasta 4	2	6	6	0	19	1	4	12	2	0	8	15	2
Hasta 5	12	2	0	19	1	0	0	5	13	17	4	0	3
Hasta 6	7	2	5	19	1	0	4	9	5	10	12	3	0
Hasta 7	0	1	13	18	2	0	0	2	16	15	6	2	2
Hasta 8	13	1	0	6	9	5	14	4	0	14	5	6	0
Hasta 9	8	0	6	2	12	5	8	6	4	19	5	1	0
Hasta 10	3	6	5	16	4	0	12	5	1	18	5	0	2
Hasta 11	6	2	6	20	0	0	2	8	8	19	2	2	2
Ortalama	4,90	3,18	5,90	11,7	6,81	1,36	4,90	6,72	6,36	13,27	6,45	3,81	1,36
±	±	±	±	2±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
Standart Sapma	4,63	2,35	3,70	7,64	6,28	1,96	4,65	2,79	4,88	5,53	3,23	4,23	1,20

ATEC, otizimli hastalarda uygulanan bir terapinin / tedavinin etkilerinin ölçülmesini amaçlamaktadır. Hastalarımızdan biri hariç diğerleri medikal tedavi, terapi ve özel eğitim almaktaydı. Buna göre özellikle tedavi gören ve görmekte olan hastalarımızın tez kapsamındaki ölçümler anındaki durumlarını ortaya koymayı amaçladık (Tablo 3)

MR Spektroskopi Bulguları Ve Davranış Problemleri İle İlişkileri

Her iki hemisferden frontal beyaz cevher, inferior frontal girus, lentiform nukleus, temporoparietal girus, oksipital beyaz ve gri cevher, insuler korteks,

anterior singulat, kaudat nukleus ve medial talamusda örneklemeler yapılmıştır. Orta TE zamanlı spektroskopik inceleme ile Ch/Cr, NAA/Ch ve NAA/Cr mutlak metabolit oranları elde olunmuştur (Resim 1). Hasta ve kontrol gruplarında elde edilen mutlak metabolit oranlarının ortalaması, minumum ve maksimum değerleri kıyaslanmıştır.



Resim 1: Otistik bir çocukta sol oksipital gri cevherde Ch/Cr, NAA/Ch ve NAA/Cr oranları

Hasta ve kontrol grupları Ch/Cr için kıyaslandığında sağ oksipital beyaz cevher ve sol lentiform nukleus için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0.05$). Sağ oksipital beyaz cevherde Ch/Cr oranında azalma ve sol lentiform nukleusda Ch/Cr oranında artış dikkati çekmektedir (Tablo 4).

Sol insular korteksde, hasta grubunda NAA/Ch oranının azaldığı ve hasta ile kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın ($p<0.05$) olduğu dikkati çekmiştir (Tablo 5).

Hasta grubunda sağ temporoparietal girusda, sol frontal beyaz cevher ve inferior frontal girusda NAA/Cr oranı azalmıştır. Bu lokalizasyonlarda hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p<0.05$) saptanmıştır (Tablo 6).

Tablo 4: Hasta ve kontrol grubunda Ch/Cr oranlarının ilişkisi

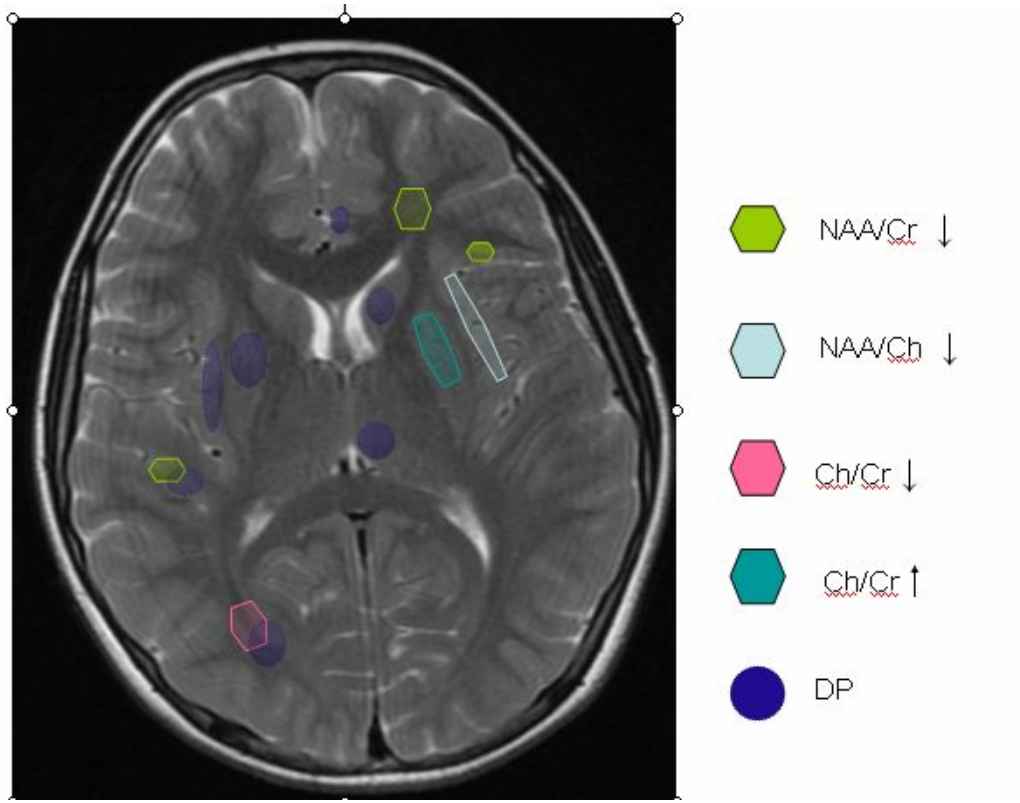
	Kontrol grubu					Hasta grubu					p
	n	Mean	SD	Min	Max	n	Mean	SD	Min	Max	
Sağ hemisfer total	8	1,044444	0,0987903	0,9180	1,2130	10	1,027700	0,1315109	0,8200	1,2070	0,902
Sağ Frontal beyaz cevher	7	1,196857	0,2271713	0,8030	1,4690	11	1,179000	0,2907580	0,7700	1,7950	0,964
Sağ İnferior frontal gyrus	8	0,871333	0,3226538	0,4800	1,5060	11	,983636	0,3747568	0,5330	1,8110	0,382
Sağ Lentiform nükleus	8	0,991667	0,2131009	0,7620	1,3810	11	1,000636	0,2923307	0,5940	1,4840	0,790
Sağ Temporoparietal gyrus	8	1,120444	0,2393883	0,7850	1,5400	11	0,969909	0,3201935	0,3340	1,5800	0,470
Sağ Oksipital beyaz cevher	8	1,147111	0,1006770	1,0550	1,3480	10	0,963500	0,2044811	0,6290	1,3160	0,014*
Sağ Oksipital gri cevher	8	0,817667	0,1910026	0,5270	1,0700	11	0,817818	0,3094753	0,4940	1,5800	0,621
Sağ İnsular korteks	8	0,878889	0,1308897	0,6680	1,1210	11	0,923000	0,1624364	0,6970	1,1700	0,676
Sağ Anterior cingulat	7	1,503714	0,6542868	0,5270	2,5160	7	1,328571	0,3786326	0,9260	2,0510	0,565
Sağ Kaudat nükleus	8	1,283667	0,5857856	0,7360	2,6450	10	1,286100	0,4430386	0,6450	2,3520	0,744
Sağ Medial talamus	8	1,116875	0,1861946	0,7580	1,3570	11	1,293545	0,2101644	0,9430	1,6430	0,099
Sol hemisfer total	8	0,988222	0,0662491	0,8730	1,0780	10	1,081500	0,1193364	0,9360	1,3110	0,094
Sol Frontal beyaz cevher	7	1,083571	0,2083945	0,7520	1,3030	10	1,064700	0,1141500	0,8460	1,2620	0,591
Sol İnferior frontal gyrus	8	0,874667	0,1765595	0,6190	1,1090	10	0,896400	0,2261741	0,5590	1,2890	1,000
Sol Lentiform nükleus	8	0,866222	0,0524185	0,7910	,9730	11	1,230545	0,6480436	0,6110	2,8830	0,033*
Sol Temporoparietal gyrus	8	0,992667	0,2286444	0,6560	1,4410	9	0,982556	0,2140053	0,7210	1,3260	0,965
Sol Oksipital beyaz cevher	8	0,983111	0,1664906	0,6740	1,2830	10	1,127000	0,2348754	0,7340	1,4710	0,102
Sol Oksipital gri cevher	8	0,771333	0,1742096	0,5570	1,1620	11	0,876636	0,2059953	0,5470	1,2320	0,171
Sol İnsular korteks	8	0,796222	0,1067190	0,6040	,9320	10	0,915900	0,1257550	0,7640	1,1860	0,072
Sol Anterior cingulat	6	1,485167	0,6651585	0,5760	2,3550	9	1,520333	0,3555615	0,9570	2,1580	0,814
Sol Kaudat nükleus	8	1,293625	0,2260404	,8030	1,5210	10	1,104600	,2145104	,7700	1,4020	0,091
Sol Medial talamus	8	1,180500	0,1656925	,9790	1,4200	11	1,240182	,2505928	,9260	1,6430	0,680

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunda NAA/Ch oranlarının ilişkisi

	Kontrol grubu					Hasta grubu					p
	N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max	
Sağ hemisfer total	8	1,571778	,1283168	1,4160	1,7480	10	1,464800	,1967134	1,0650	1,6910	,270
Sağ Frontal beyaz cevher	8	1,017750	,2302258	,6760	1,3440	10	1,063300	,4299385	,5840	2,1170	,859
Sağ İnferior frontal gyrus	8	1,792750	,2760521	1,2680	2,1330	10	1,590000	,5538987	,6090	2,5840	,328
Sağ Lentiform nükleus	8	1,516222	,2935118	,8500	1,8010	11	1,447273	,2499516	1,1660	1,9260	,382
Sağ Temporoparietal gyrus	8	1,869111	,3312735	1,5410	2,4800	10	1,672500	,3928082	1,1340	2,2600	,165
Sağ Oksipital beyaz cevher	8	1,962111	,2843319	1,6000	2,4410	10	2,112600	,6403394	1,1310	3,3770	,514
Sağ Oksipital gri cevher	8	2,687556	,6511281	1,8570	3,8750	10	2,522400	,6716223	1,5550	3,9750	,806
Sağ İnsular korteks	8	1,711222	,0845839	1,6000	1,8650	10	1,578200	,2174155	1,0940	1,9020	,072
Sağ Anterior cingulat	6	1,017167	,2082397	,7360	1,2440	9	1,055889	,3557532	,5800	1,8300	,906
Sağ Kaudat nükleus	8	1,100667	,3677842	,3810	1,4920	11	1,157727	,2615015	,8400	1,6820	,849
Sağ Medial talamus	8	1,385875	,3227845	,7300	1,8200	11	1,389909	,1972311	,9820	1,7640	,509
Sol hemisfer total	8	1,550444	,1256216	1,3930	1,7520	10	1,452000	,2110234	1,1230	1,7170	,369
Sol Frontal beyaz cevher	8	1,070625	,2710002	,7640	1,6310	11	,937909	,4076887	,5020	1,9490	,248
Sol İnferior frontal gyrus	8	1,714889	,3513152	1,4100	2,5610	8	1,304250	,3624014	,8360	1,8730	,054
Sol Lentiform nükleus	8	1,601444	,1925014	1,3420	1,9570	11	1,488182	,3280951	1,0820	2,2790	,160
Sol Temporoparietal gyrus	8	1,659111	,3713157	1,0060	2,3570	10	1,660000	,5058645	1,0290	2,7380	,870
Sol Oksipital beyaz cevher	8	1,901625	,2798892	1,7070	2,5740	10	1,892800	,6599936	,7890	2,9200	,929
Sol Oksipital gri cevher	8	2,606000	,5237440	1,6150	3,4690	10	2,214200	,5637933	1,1840	3,0800	,121
Sol İnsular korteks	8	1,657444	,1448500	1,4820	1,8870	10	1,393100	,2392337	,8930	1,7050	,009*
Sol Anterior cingulat	7	,962286	,2605077	,4880	1,3500	11	,900909	,3003846	,5840	1,4380	,497
Sol Kaudat nükleus	8	1,037889	,2352666	,7110	1,3890	10	1,227900	,2977454	,8400	1,6600	,165
Sol Medial talamus	8	1,327750	,3055621	,8200	1,6890	11	1,450727	,3334109	,9820	2,3120	,741

Tablo 6: Hasta ve kontrol grubunda seçilmiş bölgelerde NAA/Cr oranlarının ilişkisi

	Kontrol grubu					Hasta grubu					p
	N	Mean	SD	Min	Max	N	Mean	SD	Min	Max	
Sağ hemisfer total	8	1,636000	,1467140	1,4160	1,8240	10	1,585800	,2071971	1,1230	1,9080	,683
Sağ Frontal beyaz cevher	7	1,209000	,3281981	,7640	1,5370	11	1,288182	,6771914	,7360	3,1560	,683
Sağ İnferior frontal gyrus	8	1,341556	,3042873	,9570	1,8380	11	1,653909	,7893877	,7380	3,4160	,425
Sağ Lentiform nükleus	8	1,454222	,1909979	1,1720	1,6930	11	1,417636	,3426080	,7090	1,7970	,970
Sağ Temporoparietal gyrus	8	2,038111	,2563657	1,7810	2,4380	11	1,598091	,4899925	,4360	2,2660	,020*
Sağ Oksipital beyaz cevher	8	2,248444	,3641672	1,8120	2,8200	10	2,294200	,6105436	1,6390	3,2930	,713
Sağ Oksipital gri cevher	8	2,134444	,4605524	1,6270	2,9770	11	2,047364	,3731478	1,5720	2,7850	,621
Sağ İnsular korteks	8	1,498667	,1918489	1,1170	1,7930	11	1,452636	,2147460	1,0920	1,7660	,569
Sağ Anterior cingulat	7	1,569857	,4042703	1,1540	2,2850	7	1,406000	,4249172	1,0140	2,2850	,481
Sağ Kaudat nükleus	8	1,356222	,4768920	,2810	1,8400	10	1,495100	,5411914	,8200	2,7210	1,000
Sağ Medial talamus	8	1,521250	,3283634	,8200	1,9260	11	1,798273	,3926258	1,2680	2,5430	,173
Sol hemisfer total	8	1,529556	,1243635	1,3400	1,7170	10	1,557000	,1926920	1,1700	1,9120	,624
Sol Frontal beyaz cevher	7	1,173286	,1694006	,9000	1,4670	10	,881200	,2278273	,5350	1,1330	,008*
Sol İnferior frontal gyrus	8	1,548111	,3515201	1,1070	2,0800	10	1,169900	,2606848	,6640	1,5000	,034*
Sol Lentiform nükleus	8	1,384778	,1696274	1,2130	1,7620	11	1,494273	,3231873	1,0820	2,3360	,518
Sol Temporoparietal gyrus	8	1,605556	,3388389	1,0940	2,1560	9	1,590333	,2324892	1,2680	1,9710	,895
Sol Oksipital beyaz cevher	8	1,930222	,3367246	1,6450	2,6580	10	2,022100	,5288950	1,1620	3,1170	,462
Sol Oksipital gri cevher	8	1,944444	,2509179	1,5470	2,2770	11	1,964364	,3535809	1,2340	2,4430	,849
Sol İnsular korteks	8	1,314667	,1653557	,9730	1,4920	10	1,272200	,2372625	,6820	1,4940	,935
Sol Anterior cingulat	6	1,482500	,7042317	,2810	2,1890	9	1,408111	,4526454	1,0350	2,5820	,556
Sol Kaudat nükleus	8	1,406000	,4112229	,5700	2,0000	10	1,321300	,2570054	,8710	1,8090	,424
Sol Medial talamus	8	1,539750	,2903666	1,0860	1,9920	11	1,755636	,3198297	1,3590	2,4100	,173



Resim 2: Otistik grupta metabolit derişim oranlarında saptanan istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler renklerle kodlanmıştır. Davranış problemleri (DP) ile korelasyon gösteren metabolit derişim farklılıklarının izlendiği alanlar ise daire-elipsoid şeklinde kodlanmıştır.

Tablo 7: Hastaların Aberrant ABC test puanlarının CH/CR oranlarıyla olan ilişkileri

		Sağ hemisfer	Sağ frontal beyaz cevher	Sağ inferior frontal girus	Sağ lenti form nükleus	Sağ temporo- parietal girus	Sağ okspital Beyaz cevher	Sağ okspital gri cevher	Sağ insular korteks	Sağ anterior singulat	Sağ kaudat	Sağ medial talamus	Sol hemisfer	Sol frontal beyaz cevher	Sol inferior frontal girus	Sol lenti form nükleus	Sol temporo- parietal girus	Sol okspital Beyaz cevher	Sol okspital gri cevher	Sol insular korteks	Sol anterior cingulat	Sol kaudat	Sol medial talamus
Toplam Puan	r*	,544	,388	,210	,206	,576	-,099	,035	,215	-,216	-,029	,152	-,182	,250	,434	,367	,277	,402	-,319	,078	-,555	-,462	-,323
	p	,130	,268	,560	,567	,081	,801	,924	,550	,643	,942	,674	,639	,517	,244	,297	,507	,283	,369	,843	,121	,210	,363
	N	9	10	10	10	10	9	10	10	7	9	10	9	9	9	10	8	9	10	9	9	9	10
İrritabilite	r*	,505	,297	,093	,056	,568	,136	,230	,112	-,258	-,013	,003	-,048	,189	,358	,418	,314	,399	-,374	-,046	-,394	-,225	-,463
	p	,166	,404	,798	,878	,087	,727	,523	,757	,576	,973	,994	,903	,626	,344	,229	,449	,287	,287	,907	,294	,561	,177
	N	9	10	10	10	10	9	10	10	7	9	10	9	9	9	10	8	9	10	9	9	9	10
Letarji - Sosyal Geri Çekilme	r*	,338	,389	,148	,220	,533	-,427	-,021	,304	-,267	-,202	,170	-,275	,241	,476	,486	,353	,477	-,126	,142	-,696*	-,467	-,290
	p	,373	,267	,684	,541	,113	,252	,953	,393	,563	,603	,638	,474	,531	,195	,155	,391	,194	,730	,715	,037	,205	,417
	N	9	10	10	10	10	9	10	10	7	9	10	9	9	9	10	8	9	10	9	9	9	10
Stereotipi	r*	,380	,375	,123	,234	,632	-,457	-,112	,244	-,108	-,149	,097	-,097	,188	,549	,361	,242	,231	-,261	,241	-,522	-,356	-,393
	p	,313	,285	,735	,515	,050	,216	,758	,496	,818	,702	,790	,804	,628	,126	,306	,564	,549	,467	,533	,150	,347	,262
	N	9	10	10	10	10	9	10	10	7	9	10	9	9	9	10	8	9	10	9	9	9	10
Hiperaktivite	r*	,639	,414	,405	,342	,337	,184	-,040	,116	-,317	,164	,319	-,223	,257	,247	,184	,165	,395	-,423	-,037	-,508	-,545	-,121
	p	,064	,234	,245	,333	,341	,636	,912	,749	,488	,673	,370	,563	,504	,522	,610	,696	,293	,223	,925	,162	,129	,739
	N	9	10	10	10	10	9	10	10	7	9	10	9	9	9	10	8	9	10	9	9	9	10
Konuşma Sorunu	r*	,511	,063	,065	-,117	,611	,231	-,056	,308	,440	,025	-,009	-,212	,249	,418	-,227	-,248	-,161	,021	,397	,002	-,677*	,142
	p	,160	,863	,858	,747	,060	,550	,879	,386	,323	,949	,979	,584	,518	,263	,529	,554	,680	,954	,290	,996	,045	,696
	N	9	10	10	10	10	9	10	10	7	9	10	9	9	9	10	8	9	10	9	9	9	10

*r = Pearson korelasyon katsayısı

Tablo 8: Hastaların Aberrant ABC test puanlarının NAA/CH oranlarıyla olan ilişkileri

		Sağ hemisfer	Sağ frontal beyaz cevher	Sağ inferior frontal girus	Sağ lentiform nükleus	Sağ temporo- parietal girus	Sağ okspital Beyaz cevher	Sağ okspital gri cevher	Sağ insular korteks	Sağ anterior singulat	Sağ kaudat	Sağ medial talamus	sol hemisfe	Sol frontal beyaz cevher	Sol inferior frontal girus	Sol lentiform nükleus	Sol temporo- parietal girus	Sol okspital Beyaz cevher	Sol okspital gri cevher	Sol insular korteks	Sol anterior singulat	Sol kaudat	Sol medial talamus
Toplam Puan	r*	,565	,506	,418	,470	-,501	,608	-,138	,176	-,017	-,051	,246	,390	,238	-,069	-,271	,032	-,070	,107	-,060	,142	-,426	,617
	p	,113	,164	,263	,170	,170	,082	,724	,651	,964	,889	,494	,299	,509	,884	,450	,935	,859	,784	,878	,695	,253	,057
	N	9	9	9	10	9	9	9	9	9	10	10	9	10	7	10	9	9	9	9	10	9	10
İrritabilite	r*	,342	,365	,371	,380	-,537	,437	-,334	,102	,020	-,146	,140	,224	,133	,002	-,353	,067	-,134	,075	-,094	,057	-,511	,551
	p	,368	,334	,326	,279	,136	,239	,380	,795	,959	,688	,699	,563	,715	,996	,317	,863	,731	,848	,811	,875	,160	,099
	N	9	9	9	10	9	9	9	9	9	10	10	9	10	7	10	9	9	9	9	10	9	10
Letarji - Sosyal Geri Çekilme	r*	,631	,598	,287	,446	-,554	,488	-,116	,052	,000	-,052	,327	,235	,328	-,419	-,236	-,109	-,063	-,184	-,233	,188	-,343	,614
	p	,068	,089	,453	,196	,122	,183	,767	,894	,998	,887	,356	,543	,354	,349	,511	,781	,872	,635	,546	,603	,367	,059
	N	9	9	9	10	9	9	9	9	9	10	10	9	10	7	10	9	9	9	9	10	9	10
Stereotipi	r*	,609	,565	,454	,421	-,719*	,593	-,052	,258	-,030	-,028	,275	,380	,245	-,308	-,200	,074	,179	,009	,021	,136	-,486	,693*
	p	,081	,113	,220	,225	,029	,093	,894	,502	,939	,938	,443	,313	,496	,502	,580	,850	,645	,981	,957	,708	,185	,026
	N	9	9	9	10	9	9	9	9	9	10	10	9	10	7	10	9	9	9	9	10	9	10
Hiperaktivite	r*	,463	,469	,471	,367	-,181	,614	,002	,177	,015	-,034	,311	,489	,319	,251	-,236	,053	-,167	,325	,029	,218	-,241	,545
	p	,209	,203	,201	,297	,642	,079	,997	,649	,969	,927	,382	,182	,369	,588	,511	,892	,668	,393	,941	,546	,532	,104
	N	9	9	9	10	9	9	9	9	9	10	10	9	10	7	10	9	9	9	9	10	9	10
Konuşma Sorunu	r*	,741*	-,088	,089	,712*	-,017	,808**	,172	,458	-,330	,363	-,339	,666	-,383	,185	,141	,159	,007	,400	,244	-,173	-,223	-,028
	p	,022	,822	,819	,021	,966	,008	,659	,215	,387	,303	,337	,050	,274	,691	,697	,682	,986	,286	,527	,633	,565	,938
	N	9	9	9	10	9	9	9	9	9	10	10	9	10	7	10	9	9	9	9	10	9	10

*r = Pearson korelasyon katsayısı

Tablo 9: Hastaların Aberrant ABC test puanlarının NAA/CR oranlarıyla olan ilişkileri

		sağ hemisfer	Sağ frontal beyaz cevher	Sağ inferior frontal girus	Sağ lenti form nükleus	Sağ temporo- parietal girus	Sağ okspital Beyaz cevher	Sağ okspital gri cevher	Sağ insular korteks	Sağ anterior singulat	Sağ kaudat	Sağ medial talamus	Sol hemisfer	Sol frontal beyaz cevher	Sol inferior frontal girus	Sol lenti form nükleus	Sol temporo- parietal girus	Sol okspital Beyaz cevher	Sol okspital gri cevher	Sol insular korteks	Sol anterior singulat	Sol kaudat	Sol medial talamus
Toplam Puan	r*	,658	,538	,534	,409	,383	,696*	,537	,456	-,202	,107	,232	,327	-,224	,381	,385	,457	,307	,063	,019	-,484	-,865*	,270
	p	,054	,108	,112	,240	,275	,037	,109	,185	,664	,785	,520	,390	,563	,311	,271	,255	,422	,863	,962	,186	,003	,450
	N	9	10	10	10	10	9	10	10	7	9	10	9	9	9	10	8	9	10	9	9	9	10
İrritabilite	r*	,504	,426	,466	,197	,329	,692*	,587	,272	-,047	,045	,076	,238	-,335	,310	,323	,444	,214	-,167	-,065	-,370	-,719*	,077
	p	,166	,220	,175	,586	,353	,039	,075	,447	,921	,908	,835	,538	,378	,417	,362	,271	,580	,644	,868	,327	,029	,832
	N	9	10	10	10	10	9	10	10	7	9	10	9	9	9	10	8	9	10	9	9	9	10
Letarji - Sosyal Geri Çekilme	r*	,459	,582	,452	,407	,311	,474	,487	,443	-,423	-,040	,295	,105	-,233	,176	,450	,306	,314	,089	-,081	-,553	-,845*	,284
	p	,214	,077	,190	,244	,382	,198	,153	,200	,344	,918	,408	,787	,546	,650	,192	,462	,410	,807	,836	,123	,004	,427
	N	9	10	10	10	10	9	10	10	7	9	10	9	9	9	10	8	9	10	9	9	9	10
Stereotipi	r*	,538	,581	,496	,422	,335	,610	,378	,559	-,305	,033	,216	,368	-,475	,302	,571	,491	,461	,190	,160	-,437	-,828*	,261
	p	,135	,078	,145	,224	,344	,081	,282	,093	,507	,933	,550	,330	,196	,429	,085	,217	,212	,599	,681	,240	,006	,467
	N	9	10	10	10	10	9	10	10	7	9	10	9	9	9	10	8	9	10	9	9	9	10
Hiperaktivite	r*	,769*	,532	,611	,505	,294	,750*	,541	,364	-,085	,272	,361	,395	,127	,463	,243	,455	,251	,119	,020	-,381	-,724*	,401
	p	,015	,114	,060	,137	,409	,020	,107	,301	,856	,479	,305	,292	,745	,210	,499	,257	,515	,743	,960	,312	,027	,250
	N	9	10	10	10	10	9	10	10	7	9	10	9	9	9	10	8	9	10	9	9	9	10
Konuşma Sorunu	r*	,774*	-,121	,021	,291	,730*	,301	-,052	,702*	-,066	,211	-,172	,586	-,161	,622	-,136	,185	-,081	,390	,396	-,339	-,833*	,152
	p	,014	,740	,955	,415	,016	,432	,886	,024	,889	,586	,635	,098	,680	,074	,709	,660	,836	,265	,292	,372	,005	,675
	N	9	10	10	10	10	9	10	10	7	9	10	9	9	9	10	8	9	10	9	9	9	10

*r = Pearson korelasyon katsayısı

ABC testi ile her bir hastaya ait irritabilite, letarji-sosyal geri çekilme, stereotipi, hiperaktivite ve konuşma sorun puanları hesaplanarak MR spektrokopi bulguları arasında pearson korelasyon testi uygulandı.

Otizmli çocuklarda görülen davranış problemlerinin tümü sol kaudat nukleusda bulgu vermiştir. Buna göre stereotipi, hiperaktivite ve irritabilite puanları arttıkça NAA/Cr oranlarında artış, konuşma problemi puanı arttıkça Ch/Cr ve NAA/Cr oranlarında hafif artış; letarji ve sosyal geri çekilme puanı arttıkça NAA/Cr oranlarında hafif azalma dikkati çekmiştir (Tablo7-9).

Konuşma problemine ait puan arttıkça sağ hemisferdeki total NAA/Ch ve total NAA/Cr oranlarında artış; sol kaudat nukleusda Ch/Cr ve NAA/Cr oranlarında hafif artış; sağ lentiform nukleus ve sağ oksipital beyaz cevher alanında NAA/Ch oranında, sağ temporoparietal girus ve sağ insuler korteksde NAA/Cr oranında artış izlenmiştir (Tablo 8,9).

Hiperaktivite puanı arttıkça sol kaudat nukleusda, sağ hemisferde ve sağ oksipital beyaz cevher alanında NAA/Cr oranlarında artış dikkati çekmiştir (Tablo 9).

İrritabilite puanı arttıkça sağ oksipital beyaz cevher alanında ve sol kaudat nukleusda NAA/Cr oranında artış izlenmiştir (Tablo 9).

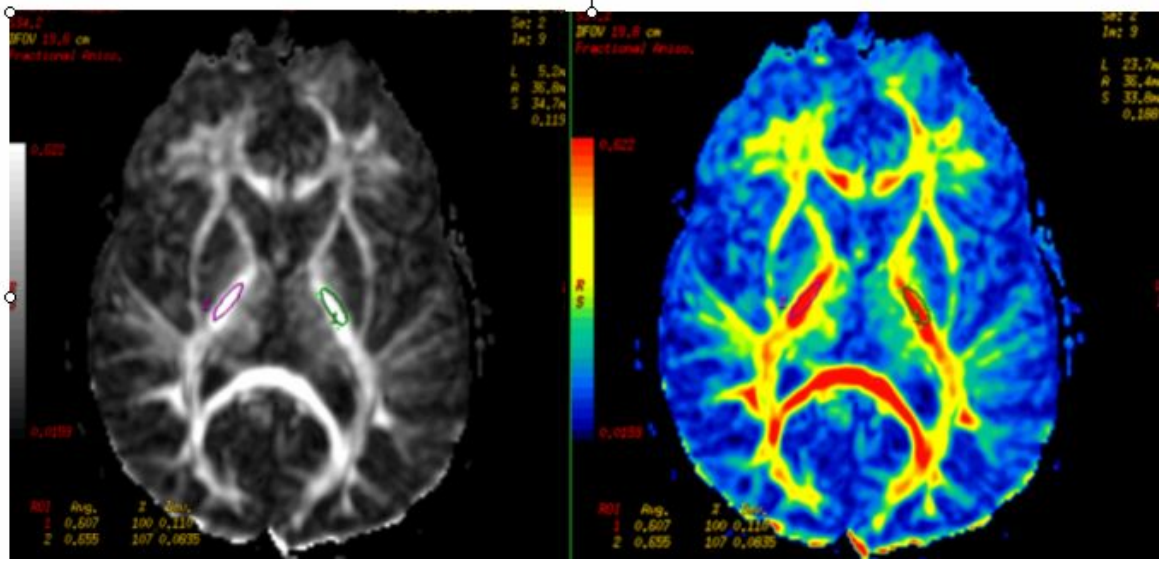
Stereotipi puanı arttıkça sağ temporoparietal girusda NAA/Ch oranında azalma, sol medial talamusda NAA/Ch oranlarında artış ve sol kaudat nukleusda NAA/Cr oranlarında hafif artış izlenmiştir (Tablo 8,9).

Letarji-Sosyal geri çekilme puanı arttıkça sol anterior singulat gyrusda Ch/Cr oranlarında azalma ve sol kaudat nukleusda NAA/Cr oranlarında azalma mevcuttu (Tablo 7,9).

DTG Bulguları Ve Davranış Problemleri İle İlişkileri

Konvansiyonel ROI tekniği ile hasta ve kontrol grubunda korpus kallozum genu ve spleniumundan, her iki hemisferde internal kapsül anterior ve posterior bacaklarından, frontoparietal ve temporoparietal beyaz cevher alanlarında, her iki orta serebellar pedinkülden FA değerleri ölçüldü (Resim 3).

Hasta grubundaki 12 hastanın verileri ile kontrol grubundaki 8 sağlıklı bireyin verileri karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmanın sonucunda, korpus kallozum genu ve spleniumunda, her iki internal kapsül anterior ve sol internal kapsül posterior bacağında, sağ frontoparietal beyaz cevher alanında ve her iki orta serebellar pedinkülde düşük FA değerleri saptandı. Hasta ve kontrol grupları kıyaslandığında tanımlanan bu lokalizasyonda istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p<0.05$) saptanmıştır (Tablo 10).



Resim 3: Otistik bir çocukda internal kapsül posterior bacaklarında konvansiyonel ROI tekniği ile FA değeri ve SD ölçümü

Tablo 10: Kontrol ve hasta gruplarında konvansiyonel ROI tekniği elde olunan FA değerlerinin ilişkisi

		Kontrol Grubu (n=8)				Hasta Grubu (n=12)				P değeri
		Mean	SD	Minimum	Maximum	Mean	SD	Minimum	Maximum	
Korpus genu	Kallozum	0,60838	0,086221	0,450	0,694	0,51775	0,095231	0,372	0,683	0,045*
Korpus splenium	Kallozum	0,72012	0,058862	0,620	0,828	0,54358	0,107038	0,394	0,772	0,002*
Sağ kapsül bacağı	internal anterior	0,45875	0,031707	0,428	0,524	0,38817	0,075291	0,288	0,547	0,011*
Sağ kapsül bacağı	internal posterior	0,64688	0,035938	0,607	0,688	0,56858	0,082265	0,463	0,694	0,054
Sol internal kapsül anterior bacağı		0,46900	0,033726	0,426	0,519	0,37942	0,084887	0,286	0,572	0,012*
Sol internal kapsül posterior bacağı		0,66638	0,040872	0,606	0,728	0,54833	0,065475	0,414	0,655	0,001*
Sağ frontoparietal beyaz cevher		0,43588	0,044315	0,367	0,498	0,32600	0,050494	0,259	0,438	0,001*
Sol frontoparietal beyaz cevher		0,38588	0,058747	0,324	0,494	0,35450	0,046915	0,280	0,445	0,316
Sağ temporoparietal beyaz cevher		0,40225	0,075179	0,325	0,544	0,36717	0,086619	0,268	0,518	0,487
Sol temporoparietal beyaz cevher		0,39975	0,072944	0,326	0,530	0,36517	0,115925	0,165	0,544	0,537
Sağ orta serebellar pedinkül		0,60525	0,073895	0,455	0,689	0,49567	0,100147	0,344	0,673	0,025*
Sol orta serebellar pedinkül		0,64525	0,078556	0,494	0,749	0,52850	0,121773	0,326	0,675	0,037*
TOTAL DTI		0,23225	0,019710	0,216	0,279	0,24042	0,046915	0,173	0,327	0,758

Tablo 11: Aberrant ABC test grup puanları ile farklı bölgelere ait DTI ölçüm değerleri arasındaki ilişki (Pearson korelasyon analizi)

		TOTAL DTI	Korpus Kallozum Genu	Korpus Kallozum splenium	Sağ internal kapsül anterior bacağı	Sağ internal kapsül posterior bacağı	Sol internal kapsül anterior bacağı	Sol internal kapsül posterior bacağı	Sağ frontoparietal beyaz cevher	Sol frontoparietal beyaz cevher	Sağ temporoparietal beyaz cevher	Sol temporoparietal beyaz cevher	Sağ orta serebellar pedinkül	Sol orta serebellar pedinkül
Toplam Puan	r*	,104	-,470	-,437	-,641*	-,045	-,064	,181	,243	-,809**	-,384	-,529	,141	-,571
	p	,762	,144	,179	,034	,895	,853	,593	,471	,003	,244	,095	,679	,066
İrritabilite	r*	,274	-,418	-,519	-,554	-,169	,033	,035	,065	-,854**	-,352	-,599	,268	-,570
	p	,416	,201	,102	,077	,619	,923	,919	,850	,001	,289	,051	,425	,067
Letarji Sosyal Geri Çekilme	- r*	-,038	-,413	-,377	-,700*	,039	-,425	,156	,496	-,642*	-,271	-,323	-,018	-,523
	p	,913	,207	,253	,016	,909	,193	,647	,121	,033	,421	,333	,958	,099
Stereotipi	r*	,098	-,490	-,596	-,626*	-,139	-,309	-,094	,232	-,812**	-,265	-,434	,139	-,519
	p	,774	,126	,053	,039	,683	,355	,784	,492	,002	,430	,182	,683	,102
Hiperaktivite	r*	,128	-,443	-,212	-,417	-,023	,299	,351	,213	-,658*	-,432	-,495	-,019	-,602*
	p	,707	,172	,532	,202	,946	,372	,290	,529	,028	,185	,122	,956	,050
Konuşma sorunu	r*	-,397	-,128	,013	-,551	,415	,133	,610*	-,179	-,342	-,348	-,378	,517	,260
	p	,226	,707	,969	,079	,204	,696	,046	,599	,303	,295	,252	,103	,441

*r = Pearson korelasyon katsayısı

ABC testi ile her bir hastaya ait irritabilite, letarji-sosyal geri çekilme, stereotipi, hiperaktivite ve konuşma sorun puanları hesaplanarak FA değerleri arasında pearson korelasyon testi uygulandı.

Stereotipi, letarji ve sosyal geri çekilme, hiperaktivite ve irritabilite puanları arttıkça *sol frontoparietal beyaz cevherde* FA değerinin azaldığı dikkati çekmiştir. Stereotipi, letarji ve sosyal geri çekilme puanı arttıkça *sağ internal kapsül anterior bacağında* ve hiperaktivite puanı arttıkça *sol orta serebellar pedinkülde* de FA değerlerinin azaldığı izlenmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Otizm belirgin olarak santral sinir sistemi tutulumuyla giden multisistemik, poligenetik, gelişimsel nörobiyolojik bir hastalıktır. Otizm spektrum bozukluklarında nörobiyoloji ve nöropatoloji tam anlaşılmış değildir. Otizmin tanımlanmasından günümüze kadar geçen süre içinde hem nöroanatomik bozuklukları hem de patofizyolojiyi araştırma amaçlı çok sayıda yapısal ve işlevsel beyin görüntüleme araştırması yapılmıştır. Beyin görüntüleme çalışmaları sosyal iletişim bozukluğu, konuşma problemleri, tekrarlayıcı hareketlerle bilinen otizmin çok sayıda beyin lokalizasyonlarını etkileyen bağlantı bozukluğu ya da fonksiyonel bozuklukla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Anormal beyin gelişimiyle ilgili orijinal tanımıyla ilk bildiri, 1943 yılında Kanner'a aittir. İlk raporunda 11 çocukta nispeten yapısal morfolojik anormalliklerin yokluğu ancak beş çocukta normalden geniş kafa çevresi tanımlamıştır [51]. İlk görüntüleme çalışmalarında postmortem çalışmaların bulguları ve baş çevresi ölçüm çalışmaları ışığında öncelikle toplam beyin hacmine odaklanılmıştı. Daha sonraları hacim artışının beynin hangi yapılarından kaynaklandığını bulmak amacıyla beynin anatomik bileşenleri, boyut farklılıkları ve hacim ölçümleri ile tek tek değerlendirilmiştir.

Beynin normalden geniş olduğu kabul edildi ancak bu postnatal gelişim süresince otizmlili tüm çocuklarda gözlenmedi. Genel olarak bebeklik döneminden

sonra baş çevresindeki hızlı büyüme giderek yavaşlamakta, hatta normal gelişen çocukların baş çevresi büyüme hızının altına düşmektedir. Yaş ile ilişkilendirildiğinde beyin volumu ile ilgili çalışmalar kompleks olup infant dönemden erişkinliğe kadar geçen süre içerisinde anormallikler saptanmıştır [52]. Sonraki dönemlerde yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında doğumda normal olan toplam beyin hacminin, 2-4 yaşları arasında beyaz cevherde daha hızlı olmak üzere arttığı, normal kontrollere göre ortalama %6-10 büyük olduğu; ancak ilerleyen yaşlarda (6-16 yaş) daha çok beyaz cevherde olmak üzere hacim artış hızında azalma, hatta duraklama ile hem gri hem de beyaz cevher hacminin kontrollerle kıyaslandığında benzer boyutlara geldiği gözlenmiştir [53, 54]. Ergenlik ve erişkinlik dönemlerinde baş çevresi ve beyin hacimleri açısından otizmde belirgin fark saptanmamıştır [55].

Total beyin, serebellum ve kaudat nukleusun kontrol gruplarına göre daha geniş korpus kallozumun ise daha küçük hacimde olduğu ortaya konmuştur. Talamusda belirgin farklılık izlenmezken amigdala ve hipokampus için tutarsız sonuçlar mevcuttur [1, 56, 57].

Geçmiş on yılın üzerinde ortaya çıkan nöropatolojik gözlemler serebellum, beyin sapı, amigdala, kortikal beyaz cevher ve serebral korteks gibi beyin pek çok bölgesini etkileyen prenatal ve postnatal döneme ait gelişimsel anormalliklere işaret eder. Bununla birlikte otizmin nöropatolojisi yeterince açık değildir.

Otizmde nörogörüntüleme çalışmalarını değerlendirirken çok sayıda farklı çalışma biçimi ve sonucunun olduğu, bu sonuçların ise farklı fizyopatolojik mekanizmalarla açıklanmaya çalışıldığı göz önünde bulundurulmalıdır. Otizmde nöral değişikliklerin daha iyi karakterize edilmesine yönelik yaklaşımlar MR spektroskopisi, PET, DTG, fonksiyonel MR gibi gri cevher ve beyaz cevher yolaklarını araştırmaya yönelik tekniklerle sağlanmaktadır. Son zamanlarda geliştirilen bir hipoteze göre otistik beyin genel olarak aksonal iletimde azalma ile karakterizedir [58].

Beyin görüntüleme çalışmalarıyla otizmdeki nörobiyolojik anormallikler bildirilmiş olmakla birlikte altta yatan nörokimyasal bozukluğun doğası ve dağılımı bilinmemektedir. Bu çalışmada proton manyetik rezonans spektroskopik görüntüleme ile serebral gri ve beyaz cevherin hücresel nörokimyasını kısmen de olsa ortaya koymak amaçlanmıştır.

Çalışmamızda orta TE (135msn) zamanlı multivoksel spektroskopik görüntüleme ile bazal ganglia düzleminde seçilen yerlerde Ch/Cr, NAA/Ch ve NAA/Cr oranları kontrol grubu ile kıyaslandı ve otizm davranış ölçek bulguları ile korelasyonuna bakıldı. Tanımlanan metabolit derişim ve oranları mitokondrial metabolizma ve nöronal dansiteyi, membran yıkımı ve fosfat metabolizmasını ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda otistik grup ile kontrol grubu kıyaslandığında *sağ oksipital beyaz cevherde Ch/Cr* oranında istatistiksel olarak anlamlı *azalma* saptanmıştır. Ch/Cr oranındaki değişiklikler, membran ve enerji metabolizmasını yansıtmaktadır. Genelde kabul edilen görüş kreatin derişiminde pek değişiklik olmadığıdır. Kolinde azalma temporal lob, anterior singulat ve talamusda [59]; başka bir çalışmada da sol anterior singulat, sol kaudat ve oksipital bölgede izlenmiştir [60, 61].

Sol lentiform nukleusda Ch/Cr oranında kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı *artış* saptadık. Kolin seviyesinde artış genelde tümöral lezyonlarda, hücresele proliferasyona ikincil kolin sentezinin bir sonucu olduğu gibi membran parçalanması sonrasında da yükselmektedir. Son nöropatolojik araştırmalar otistik erişkin beyinlerinde asetilkolin iletiminde aksamanın olduğunu göstermiştir [62]. Literatürde sağ kaudat nukleusda kolin ve kreatin seviyelerinde artış [60, 61] ve bir tür otistik hastalık olan asperger sendromunda prefrontal kolin seviyesinde artış izlenmiştir [59, 63]. Sadece korpus sitriatum ve anterior singulata yönelik yapılan tek voksel bir çalışmada miyoinozitol ve kolin pikinde anlamlı artış mevcuttu [64]. Bir başka çalışmada Ch/Cr oranının sol hipokampus-amigdala ve serebellumda artış gösterdiği bildirilmiş ve klinik ile birlikte değerlendirildiğinde konuşma geriliği ile anlamlı ilişki bulunduğıu saptanmış [65]. Korpus sitriatumda kolin artışının saptanması bir yönüyle bulgumuzu desteklemekte ancak başka çalışmalarda kaudat nukleusda kolin artışının

saptanması, bu artışın lentiform nukleusa ya da kaudat nukleusa ait olabileceği kuşkusunu da beraberinde getirmektedir.

NAA, nöronal fonksiyonel bütünlük belirteçidir. NAA, nöron gövdesinde sentezlendiği mitokondriden aksona hareket eder. NAA pikinin olmayışı nöronal ölümü (çoğunlukla geri dönüşsüz) ve aksonal hasarı (çoğu kez geri dönüşlü); azalması nöronal canlılık ve fonksiyonunda azalma ve nöronal kaybı düşündürmektedir. Beyin dokusunun yıkımına yol açan enfarkt ve yer kaplayan kitlelerde NAA düzeyinde keskin azalış dikkati çekmektedir. NAA azalışı, aksonal ve nöronal dejenerasyon, demiyelinizasyon hastalıklar, epilepsi , adrenolökodistrofi, HIV ilişkili CNS tutulumlarıyla da beraber anılmaktadır. Böyle durumlarda genellikle NAA/Cr oranı da azalmaktadır [66]. Otistiklerde serebral gri cevher NAA düzeyinin azalması, ya nöronal sayı azalması ya nöronal fonksiyonda azalma ya da her ikisini birden akla getirmektedir. Postmortem yapılan çalışmalarda gri cevher nöronal dansitesinde farklılık saptanmamış olup bu durum otistiklerde nöron sayısından çok nöron fonksiyonunda azalmayı ya da immatur nöronları akla getirmektedir [59, 67].

Literatürde MRS çalışmalarında sol frontal beyaz cevher [61, 68], sol frontal korteks [69], bilateral singulat gyrus [68], sol kaudat [61], sağ talamus [68], sağ temporal lob[68, 70], sol temporal lob [70], sağ parietal beyaz cevher [68], sağ hipokampus-amigdala[67] ve sol serebellumda[67] NAA düzeyinde lokal spesifik azalma izlenmiştir.

NAA/Cr oranında azalma genellikle tek başına NAA düzeyinde azalmaya sekonder olmakla birlikte kreatin düzeyindeki artışa sekonder de olabilir. Ancak bir çalışmada otistik grupta kaudat nukleusda kreatin artışından da söz edilmiştir [61]. Kreatin seviyesinde azalma ise talamus, kaudat nukleus başı, insula, oksipital gri cevher, frontal ve parietal beyaz cevher alanlarında ve korpus kallozumda bulunmuştur [61, 68].

NAA/Cr oranına göre değerlendirilen bir grup otistikde her iki hipokampus-amigdalada anlamlı azalma saptanmış ancak serebellumda kontrol ve otistik gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır [65]. Diğer bir çalışmada ise sağ medial temporal lobda NAA/Cr oranında anlamlı azalma mevcuttu[25].

Çalışmamızda otistik grupta; *sağ temporoparietal girusda, sol frontal beyaz cevherde ve sol inferior frontal girusda NAA/Cr oranında azalma bulunmuştur*. Bu bölgelerde hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p<0.05$) saptanmıştır. Önceki çalışmalarda da frontal beyaz cevher alanında ve frontal korteksde NAA/Cr oranında azalma saptanmıştı. Bizde sağ frontal beyaz cevher alanında azalmış metabolit oranları farklılık oluştururken [61, 68], sol frontal korteks NAA/Cr oranında azalma [69] ortak bulgudur. Sağ temporoparietal girus NAA/Cr oranında azalma ise yeni bulgudur. Ancak daha önceki çalışmalarda sağ temporal lob ve sağ medial temporal lobda [68, 70] NAA seviyesinde azalmadan söz edilmiştir.

Çalışmamızda hasta ile kontrol grupları arasında *sol insular korteksde NAA/Ch* oranında istatistiksel olarak anlamlı farka neden olan *azalma* izlenmiştir. İnsuler korteks ile ilgili otistik bireylerde literatürde tanımlanan tek görüntüleme bulgusu Cr seviyesinde azalmadır. Limbik sistemin bir ögesi olan insuler korteksin rostral ucunun işlevi pek anlaşılamamış olup, kaudal ucu ise somatosensör süreçte rol almaktadır.

ABC testi ile her bir hastaya ait irritabilite, letarji-sosyal geri çekilme, stereotipi, hiperaktivite ve konuşma sorun puanları hesaplanarak MR spektroskopisi bulgularımız arasında pearson korelasyon testi uyguladık.

Çalışmamızda *sol kaudat nukleus* metabolit oranları ABC testinde belirtilen tüm bulgular ile koreledir. Stereotipi, hiperaktivite ve irritabilite arttıkça NAA/Cr oranlarında, konuşma problemi puanı arttıkça Ch/Cr ve NAA/Cr oranlarında hafif artış; letarji ve sosyal geri çekilme puanı arttıkça NAA/Cr oranlarında hafif azalma dikkati çekmiştir. Bir çalışmada otistik bireylerde NAA/Cr oranı ile sosyal iletişim bozukluğu ve ciddiyeti arasında negatif korelasyon bulunmuştu [25]. NAA/Cr ve NAA/Ch oranında azalma, nöronal kayıp ya da hasarı düşündürmektedir.

Bir tür otistik hastalık olan Asperger sendromlu bireylerde artmış prefrontal NAA ile obsesyonel davranışlar ve artmış prefrontal kolin ile de sosyal fonksiyonlar korele bulunmuş tur [63].

Çalışmamızda *sağ hemisfer totalinde* hiperaktivite puanı arttıkça ve *sağ oksipital beyaz cevher alanında* hem hiperaktivite hem de irritabilite puanları arttıkça *NAA/Cr* derişim oranı artmıştır.

Konuşma problemine ait puan arttıkça *sağ hemisferde* NAA/Ch ve NAA/Cr oranlarında artış izlenmiştir. Ayrıca konuşma problemine ait puan arttıkça *sağ lentiform nukleus*, *sağ insuler korteks* ve *sağ temporoparietal girus* NAA/Cr oranında ve *sağ oksipital beyaz cevher alanında* NAA/Ch oranında korelasyon izlenmiştir. Lisan merkezi ile beyin lateralitesi arasında bir ilişki olduğu günümüzde kabul edilmektedir. Broca ve Wernicke alanı ile bunları bağlayan arkiuat fasikül insuler fibril de vererek inferiorde temporala uzanmadan önce putamen ve insula etrafında ark da oluşturmaktadır. Arkuat fasikül kadar sol talamus ve sol kaudat nukleusda lisan işlevinde görev almaktadır. Çalışmamızda sol kaudat nukleusda konuşma sorunu arttıkça Ch/Cr ve NAA/Cr oranlarında artış saptanmıştı. Diğer bulgularımız sağda ve arkuat fasikül yakın komşuluğunda yer almaktadır.

Alıcı konuşma alanı olması nedeniyle temporal lobun üst tarafında yerleşmiş olan ve beyin hemisferlerindeki lateralitenin en büyük kanıtı olan planum temporalenin normalde konuşma merkezinin olduğu hemisferde asimetric olarak büyük olması beklenir, ancak yapılan çalışmalarda otizmde bu asimetri saptanamamıştır. Başka bir çalışmada ise otistik grubda sol hemisferdeki planum temporalenin ve sol hemisferin normalden küçük hacimlerde olduğu gözlenerek

ters asimetri saptanmıştır. Bu bulgu otizmde erken gelişimsel bozukluğun bir işareti olarak kabul edilmekte ve otizmdeki dil bozukluklarının altında yatan patolojiden sorumlu olabileceği düşünülmektedir [71]. Konuşma sorunu artıkça beyin metabolit derişimlerinin daha çok sağ hemisferde yer alması da bu hipotezi bir yönüyle desteklemektedir.

Çalışmamızda stereotipi puanı arttıkça, *sağ temporoparietal girusda NAA/Ch oranında* azalma, *sol medial talamusda NAA/Ch oranında* ise artış ; *sol kaudat nukleusda* ise *NAA/Cr oranında* artış mevcuttu. Sterotipik davranışlarla bazal ganglia volumleri arasında anlamlı ilişkiler bulunmuş. Her iki kaudat [72], sağ kaudat[73] ile total putamen[73] hacimlerindeki artışın sterotipik hareketle korele olduğu gözlenmiş. Çalışmamızda, kaudat ve talamus metabolit derişim oranlarının stereotipi puanı ile korelasyonu, sterotipik davranışla seyreden otistik çocuklarda bazal ganglia disfonksiyonu hipotezini [73] desteklemektedir.

Letarji-Sosyal geri çekilme puanı arttıkça, *sol anterior singulat gyrusda Ch/Cr* oranlarında azalma mevcuttu. Sosyal geri çekilme genel olarak frontal lob lezyonlarında beklenen bir davranış biçimidir. Ancak ön singuler gyrus lezyonlarında sosyal grubun diğerlerine ilgisini kaybederek sosyal lakayt durumun ortaya çıktığı izlenmiştir. Postmortem çalışmalarda otistik grubun anterior singulat korteksinde nöronal azalmada artış izlenmiştir [4].

Otistik grup MRS incelemesinde, genel olarak metabolit derişim oranlarında anlamlı azalma izlendi. Otistik grup davranış özellikleriyle, MRS bulgularının korelasyonu araştırıldığında bir ilginç sonuç olarak metabolit derişim oranları ile davranış bozukluklarının puanı arasında pozitif korelasyon dikkati çekmiştir. Bu durum nöronların farklı lokalizasyonlarda hipo ve hiper fonksiyonlarına neden olan disfonksiyonu düşündürmektedir ya da Baron-Cohen ve arkadaşlarının 1999'da dediğı gibi otistik bireyler dil ve sosyal bilişim alanında, sanki beyinlerinin etkin olması gereken yerlerini etkinleştiremiyor ve farklı alanları etkinleştirerek aynı işleri yapmaya çalışıyor gibi görünmektedir [74].

Yapısal beyin görüntüleme çalışmaları ile pek çok farklı anatomik değişiklikler ortaya konmuştur ki, bu da gelişimin erken dönemlerinde nöron ağlarında olan yaygın bir bozukluğa işaret etmektedir [4]

DTG beyaz cevherin mikroyapısında ince farkları ortaya koymada oldukça duyarlıdır. Hücrelerin içindeki su moleküllerinin diffüzyon yönünü ve hızını ölçerek, dokunun mikroskopik yapısının değerlendirilmesini sağlar. FA, sinir hücrelerindeki anizotropi derecelerine oldukça hassastır. FA değerinde düşüş, yolaklarda harabiyet olduğunu düşündürmektedir.

Korpus kallozum beyin lateralizasyonu ve interhemisferik bağlantıda esas komponent olup beynin heteretopik ve homolog kortikal bölgeleri

arasında sinyal iletiminden sorumludur. Otizmde en çok sorumlu tutulan bölgelerden biri olan prefrontal alanı birbirine bağladığı için özellikle rostral ve genu alt parçaları araştırmalarda önem kazanmıştır. Ayrıca korpus kallozum gelişiminde daha lokal değişikliklerin izlenmesi nöroradyolojik görüntülemeye bulguların değerlendirilmesini kolaylaştırmaktadır.

Bu çalışmada konvansiyonel ROI tekniği ile korpus kallozumun genu ve spleniumu değerlendirilmiştir. Hasta grubundaki 12 hastanın verileri ile kontrol grubundaki 8 sağlıklı bireyin verileri karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmanın sonucunda korpus kallozum genu ve spleniumunda düşük FA değerleri saptandı. Hasta ve kontrol grupları kıyaslandığında tanımlanan bu lokalizasyonda istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p<0.05$) saptanmıştır. Literatürde korpus kallozumun genu ve rostrumunda FA değerlerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştı [75]. Spleniumda FA değerlerinde saptanan düşüklük, inferior temporal ve oksipital alanlarda bulunan ve genuda izlenen ise prefrontal bölgedeki kortikal nöron ya da aksonlardaki lokal bir hasarın sonucu olabilir. Andrew L. ve arkadaşları ise korpus kallozumun genu, gövde, splenium parçaları ile total korpus kallozumun FA, MD (mean diffusion), volumetrik incelemesini yapmışlar. Korpus kallozum genu, splenium ve totalinde FA değerinde kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı farklılık saptanmıştır [44].

Diğer bir çalışmada ise ventromedial prefrontal korteks, temporoparietal bileşke ve anterior singulat girusa komşu beyaz cevher alanlarında; her iki superior temporal sulkus komşuluğunda, bilateral olarak amigdalaya komşu temporal lobda, oksipitotemporal traktta FA değerlerinde azalma saptanmıştı. Beyaz cevher yolaklarındaki bu aksamının otizmde sosyal kognitif bozukla ilişkili durumu gösterdiği düşünülmüştü [75].

Bu çalışmada her iki *internal kapsul anterior ve sol internal kapsül posterior bacağında* düşük FA değerleri saptandı. Başka bir çalışmada otistik bireylerde korpus kallozuma komşu alanda ve sağ internal kapsülün retrolentiküler kesiminde FA düşük olarak saptanmıştır [76]. Bu bulgu bizi desteklemekte ve aksonal iletimde bozukluk olduğunu akla getirmektedir.

Bu çalışmada sağ frontoparietal beyaz cevher alanında düşük FA değerleri bulundu. Hasta ve kontrol grupları kıyaslandığında tanımlanan bu lokalizasyonda istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p<0.05$) saptandı. Bu lokalizasyonda sağ superior longitudinal fasikül altbirimi I (SLF I) yer almaktadır. SLF I medial ve dorsal parietal korteksten premotor ve prefrontal korteksin dorsal kesimine uzanmaktadır [77]. Sağ frontoparietal beyaz cevher alanında saptadığımız FA değerlerinde azalma, superior longitudinal fasikülde aksonal iletim bozukluğu olabileceğini akla getirmektedir.

Bu çalışmada her iki orta serebeller pedinkülde düşük FA değerleri saptandı. Hasta ve kontrol grupları kıyaslandığında tanımlanan bu lokalizasyonda istatistiksel olarak anlamlı farklılık ($p<0.05$) saptanmıştır. Orta serebeller pedinkülde bilinen esas ileti pontoserebeller modüldür. İletilerinin çoğunu orta serebeller pedinkül aracılığıyla bazal pontin çekirdekten afferentler yoluyla almaktadır. Serebral korteksten ipsilateral pontin çekirdeğe büyük bir yol gelir ve gelen afferentler dentat çekirdeğe de kollateraller gönderir. Sistem esas olarak serebral korteks, pontin çekirdek, ana inferior oliver çekirdek, dentat çekirdek ve lateral serebellar korteksten oluşmaktadır. Otistik bireylerde trombosit serotonininin %30-50 oranında yüksek olmasından yola çıkılarak yapılan PET çalışmasında işaretlenmiş triptofan uygulamasını takiben özellikle dentatotalamokortikal yollarda bölgesel serotonin sentezinde artma saptanmıştır [78]. Doğum öncesi ve erken doğum sonrası dönemlerde serotonin sentez anormalliklerinin talamokortikal bağlantıları bozarak otizme yatkınlık yarattığı düşünülmüştür [79]. Diğer bir yandan araştırmacılar in utero dönemde seratonin artışına neden olan ilaçlara maruz kalımın otistik birey sıklığını arttırdığını bulmuşlardır [80]. Yazar bulgusunu, otistik bireylerdeki dil gelişim bozukluğu ve duyumsal bütünleşmede bozukluk ile açıklamaktadır [78].

ABC testi ile her bir hastaya ait irritabilite, letarji-sosyal geri çekilme, stereotipi, hiperaktivite ve konuşma sorun puanları hesaplanarak FA değerleri arasında pearson korelasyon testi uygulandı.

Stereotipi, letarji ve sosyal geri çekilme, hiperaktivite ve iritabilite puanları arttıkça *sol frontoparietal beyaz cevherde* FA değerinin azaldığı dikkati çekmiştir

Stereotipi, letarji ve sosyal geri çekilme puanı arttıkça *sağ internal kapsül anterior bacağında* FA değerinin azaldığı dikkati çekmiştir. İnternal kapsülde pek çok yolak bulunmaktadır. Bu yolaklar öncelikle talamik ve motor olmak üzere iki komponentten oluşmaktadır. Talamik komponent tüm lobların korteksi ile ilişki halindedir. Motor saçılımı ise subkortikal nukleusla (bg, pontin ve bulbar) frontoparietal korteksle bağlantılıdır. Ön bacağında talamik yollardan frontal loba ve motor yollardan ise fronto-pontin motor fibrilleri yer almaktadır. Genel olarak internal kapsüldeki hasarın, hastalıktaki davranışsal ve entelektüel bulgulardan sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Hiperaktivite puanı arttıkça *sol orta serebellar pedinkülde* FA değerlerinin azaldığı izlenmiştir. Pontoserebellar modulde meydana gelebilecek bir yaralanma hareket bozukluklarıyla sonuçlanmaktadır. Genelde söz edilen hareket bozuklukları tremor, dissinerji, hareketlerin ayrışması gibi sıralanmaktadır. Orta serebellar pedinkülde FA değerinde azalma yeni bulgu olup önceki çalışmalarda ölçümlerin traktografiye yönelik ya da voksel tabanlı olması ve serebellumu dahil etmemelerinden dolayı saptanmamış olabilir.

Çalışmamızda ROI tekniğini kullanmamız, ölçümleri sadece önceden belirlediğimiz yerlerde manuel olarak yapmamız elde ettiğimiz sonuçları sınırlandırmıştır.

SONUÇ

Santral sinir sistemi tutulumunun belirgin olduğu multisistemik bir hastalık olan otizmde nörobiyoloji ve nöropatoloji tam anlaşılmış değildir. Bu yönde pek çok görüntüleme çalışması yapılmıştır. Yeni geliştirilen DTG beyin mikro yapısını ve MRS nörokimyayı in vivo olarak inceleme olanağı sağlamaktadır.

MRS’de kullanılan metabolit derişim oranları, mitokondrial metabolizma, nöronal dansite, membran yıkımı ve fosfat metabolizması hakkında fikir vermektedir. Otistik grupta metabolit derişimlerinde azalma literatürde de izlenen bir bulgu olup bizim bulgularımızla uyumludur. Bu çalışmadaki MRS bulguları ve davranış problemlerinin puanları ile metabolit derişim oranları arasındaki pozitif korelasyon otistiklerde yaygın nöronal disfonksiyon veya nöronal immatürite olabileceğini düşündürmektedir.

DTG ise aksonal ileti bulgularını ortaya koymada oldukça duyarlıdır. FA’de düşüş, yolaklarda sorun olduğunu düşündürmektedir. Korpus kallozum ve internal kapsül için bulgularımız literatürü desteklemekle birlikte orta serebellar pedinkül ve frontoparietal beyaz cevher alanları için elde ettiğimiz sonuçlar

yenidir. Tüm bu bölgelerde saptadığımız FA değerlerinde azalma ve davranış problemleri ile ilişkileri otistik grupta aksonal iletilerde bozukluk olduğu düşüncesini doğurmaktadır. Ancak bu konunun aydınlatılması için daha pek çok araştırmanın yapılması gerekmektedir.

ÖZET

Giriş ve amaç

Otistik çocuklarda kranial Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS) ve Difüzyon Tensor Görüntüleme (DTG) bulgularını ortaya koymak ve bu bulguların davranış problemleri ile olan ilişkilerini araştırmak hedeflendi.

Gereç ve yöntem

Otistik grup 12 (3-15y) ve kontrol grubu 8 (9-15y) kişiden oluşmaktaydı. Hasta ve kontrol grubunun hepsi erkek olup herhangi bir nörolojik hastalıkları yoktu. MR incelemeleri öncesinde premedikasyon yapılmadı. Yapılan DTG’de değişik bölgelerde fraksiyonel anizotropi (FA) değerleri ölçüldü ve kaydedildi.

Hasta grubunun 11 bireyine ve kontrol grubuna orta (TE 135msn) ekoda bazal ganglia düzleminde multivoksel spektroskopik görüntüleme yapıldı.

Hasta grubuna Aberrant Behavior Checklist (ABC) testi yapıldı. Bulgular frekans, ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunuldu, ilişkili olabilecek değerler arasında Pearson korelasyon analizi yapıldı.

Bulgular

MRS görüntülemesinde elde olunan Ch/Cr için sağ oksipital beyaz cevherde azalma, sol lentiform nükleusda artma; NAA/Ch için sol insular korteksde azalma; NAA/Cr için sağ temporoparietal girusda, sol frontal beyaz cevherde ve inferior frontal girusda azalma saptanmıştır ($p<0.05$). Sosyal geri çekilme dışında diğer davranış problemlerinin puanları arttıkça metabolit derişim oranlarında artış dikkati çekmiştir.

DTG sonuçlarına göre, korpus kallozum genu ve spleniumunda, her iki internal kapsül anterior ve sol internal kapsül posterior bacağında, sağ frontoparietal beyaz cevher alanında ve her iki orta serebellar pedinkülde FA değerleri azalmıştır ($p<0.05$). Davranış problemlerinin puanı arttıkça sol frontoparietal beyaz cevher alanında, sağ internal kapsül anterior bacağında, sol orta serebellar pedinkülde FA değerlerinin azaldığı izlenmiştir.

Sonuç

Otistik grupta DTG’de FA değerlerinde azalma ve davranış problemleri ile negatif korelasyon mevcuttu. MRS’de farklı lokalizasyonlarda metabolit derişim oranları ile davranış problemlerinin puanları arasındaki pozitif korelasyon izlendi. MRS ve DTG bulgularımız ve davranış problemleri ile ilişkileri yaygın nöronal disfonksiyon veya nöronal immatürite ile birlikte aksonal iletide aksama olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu konunun aydınlatılması için daha pek çok araştırmanın yapılması gerekmektedir.

SUMMARY

Introduction and Purpose

It was aimed to determine findings of cranial Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) and Diffusion Tensor Imaging (DTI), and relation of this findings with behavior problems in children with autism.

Materials and Methods

Autism group contained 12 (3-15 years old), and control group contained 8 children (9-15 years old). All of the participants were male and none of them have any neurological disorders. No premedication were performed before MR study. Fractional anisotropy (FA) values for different regions were measured and recorded from DTI.

Multivoxel spectroscopic imaging with medium echo (TE 135msn) at the basal ganglia plane was performed for 11 children in patient group and for the entire control group.

Aberrant Behavior Checklist (ABC) test was applied to patient group. Data were presented as frequency, mean $\pm$ standard deviation, Pearson correlation test was used for possible relationship.

Results

In MRS imaging: decrease in right occipital white matter, and increase in lentiform nucleus for Ch/Cr; decrease in left insular cortex for NAA/Ch; decrease in right temporoparietal gyrus, left frontal white matter and in inferior frontal gyrus for NAA/Cr were determined ($p < 0.05$). Metabolite ratio concentrations increased as scores of behavior problems, except social withdrawal scores. DTI results showed that FA values have been decreased in corpus callosum genu and splenium, both anterior internal capsule and left posterior internal capsule, right frontoparietal white matter area and in both middle cerebellar peduncle ($p < 0.05$). FA values in left frontoparietal white matter area, right anterior internal capsule and in left cerebellar peduncle decreased while scores of behavior problems increased.

Conclusion

There was a decrease in FA values in DTI for autism group, and a negative correlation was shown between FA values and scores of behavior problems. In MRS investigation, it was found positive correlation between metabolite concentration ratios in various regions and scores of behavior problems. MRS and DTI findings and their correlation with behavior problems make someone consider that there might be wide neuronal dysfunction or neuronal immaturity together with interruption in axonal conductivity. But further studies are needed to explain this subject.

KAYNAKLAR

1. Hrdlicka M, *Structural neuroimaging in autism. Review.* Neuro Endocrinol Lett, 2008. **29**(3): p. 281-286.
2. Turkbay T, Söhmen T, *Otizm.* Vol. 55. 2004, Ankara: Gülhane Askeri Tıp Akademisi Basımevi 1-3.
3. Eigsti IM, Shapiro T, *A systems neuroscience approach to autism: biological, cognitive, and clinical perspectives.* Ment Retard Dev Disabil Res Rev, 2003. **9**(3): p. 205-15.
4. Bauman ML, Kemper TL, *Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future directions.* Int J Dev Neurosci, 2005. **23**(2-3): p. 183-7.
5. Andrew ER, *Nuclear magnetic resonance and the brain.* Brain Topogr, 1992. **5**(2): p. 129-33.
6. Ağıldere M. *Proton MR Spektroskopisi. Nöroradyoloji Manyetik Rezonans Uygulamalar.* in *Türk Manyetik Rezonans Derneği Toplantısı.* 2006. Ankara.
7. Odeblad E, Lindstrom G, *Some preliminary observations on the proton magnetic resonance in biologic samples.* Acta radiol, 1955. **43**(6): p. 469-76.
8. Cox IJ, *Development and applications of in vivo clinical magnetic resonance spectroscopy.* Prog Biophys Mol Biol, 1996. **65**: p. 45-81.
9. Behar KL, den Hollander JA, Stromski ME, Ogino T, Shulman RG, Petroff OA, Prichard JW, *High-resolution 1H nuclear magnetic resonance*

study of cerebral hypoxia in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A, 1983. **80**(16): p. 4945-8.

10. McBride DQ, Miller BL, Nikas DL, Buchthal S, Chang L, Chiang F, Booth RA, *Analysis of brain tumors using 1H magnetic resonance spectroscopy*. Surg Neurol, 1995. **44**(2): p. 137-44.
11. Hornung PA, Schuff N, *Noninvasive imaging and spectroscopy--broad applications of magnetic resonance*. Clin Chem, 1992. **38**(9): p. 1608-12.
12. Oyar O, *Manyetik Rezonans Spektroskopis(MRS):radyolojide temel fizik kavramlar*. 1 ed. 1998, İstanbul Nobel. 198-205.
13. Tuncel E, *Klinik Radyoloji*. 2007, Ankara: Nobel-Güneş. 142-146.
14. Gujar SK, Maheshwari S, Bjorkman-Burtscher I, Sundgren PC, *Magnetic resonance spectroscopy*. J Neuroophthalmol, 2005. **25**(3): p. 217-26.
15. İleri FZ, *MR Görüntüleme Yöntemleri Uygulamaları (MR Fizik Kursu Eğitim Kitabı)*. 2007, Ankara. 102-115
16. Konez O, *Manyetik rezonans görüntüleme temel bilgiler*. 1995, İstanbul: Nobel.
17. Ada E. *Manyetik Rezonans Spektroskopisi*. in *Türk Radyoloji Derneği İzmir Şubesi Eğitim Sempozyumları*. 2005. İzmir.
18. Alkan A. *Manyetik Rezonans Spektroskopisi(MRS)*. in *3. Türk Manyetik Rezonans Derneği Kongresi*. 2008. Ankara.
19. Castillo M, Kwok L, Mukherji SK, *Clinical applications of proton MR spectroscopy*. AJNR Am J Neuroradiol, 1996. **17**(1): p. 1-15.

20. Brandao La, Domingues RC, *MR Spectroscopy of the Brain*. 2004, Philadelphia: Lippincott Williams, Wilkins sf 1-15.
21. Cox J, *Development and Applications of In Vivo Clinical Magnetic Resonance Spectroscopy*
in Robert Steiner *Magnetic Resonance Unit*. 1996, Royal Postgraduate Medical School: London. p. 58-59.
22. Burtscher IM, Holtas S, *Proton MR spectroscopy in clinical routine*. J Magn Reson Imaging, 2001. **13**(4): p. 560-7.
23. Pouwels PJ, Frahm J, *Differential distribution of NAA and NAAG in human brain as determined by quantitative localized proton MRS*. NMR Biomed, 1997. **10**(2): p. 73-8.
24. Baslow MH, *Functions of N-acetyl-L-aspartate and N-acetyl-L-aspartylglutamate in the vertebrate brain: role in glial cell-specific signaling*. J Neurochem, 2000. **75**(2): p. 453-9.
25. Endo T, Shioiri T, Kitamura H, Kimura T, Endo S, Masuzawa N, Someya T, *Altered chemical metabolites in the amygdala-hippocampus region contribute to autistic symptoms of autism spectrum disorders*. Biol Psychiatry, 2007. **62**(9): p. 1030-7.
26. Moffett JR, Ross B, Arun P, Madhavarao CN, Namboodiri AM, *N-Acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology*. Prog Neurobiol, 2007. **81**(2): p. 89-131.
27. Stanley JA, *In vivo magnetic resonance spectroscopy and its application to neuropsychiatric disorders*. Can J Psychiatry, 2002. **47**(4): p. 315-26.

28. Rigotti DJ, Inglese M, Gonen O, *Whole-brain N-acetylaspartate as a surrogate marker of neuronal damage in diffuse neurologic disorders.* AJNR Am J Neuroradiol, 2007. **28**(10): p. 1843-9.
29. Glitz DA, Manji HK, Moore GJ, *Mood disorders: treatment-induced changes in brain neurochemistry and structure.* Semin Clin Neuropsychiatry, 2002. **7**(4): p. 269-80.
30. Howe FA, Opstad KS, *1H MR spectroscopy of brain tumours and masses.* NMR Biomed, 2003. **16**(3): p. 123-31.
31. Tien RD, Lai PH, Smith JS, Lazeyras F, *Single-voxel proton brain spectroscopy exam (PROBE/SV) in patients with primary brain tumors.* AJR Am J Roentgenol, 1996. **167**(1): p. 201-9.
32. Norfray JF, Tomita T, Byrd SE, Ross BD, Berger PA, Miller RS, *Clinical impact of MR spectroscopy when MR imaging is indeterminate for pediatric brain tumors.* AJR Am J Roentgenol, 1999. **173**(1): p. 119-25.
33. Wyss M, Kaddurah-Daouk R, *Creatine and creatinine metabolism.* Physiol Rev, 2000. **80**(3): p. 1107-213.
34. Govindaraju V, Young K, Maudsley AA, *Proton NMR chemical shifts and coupling constants for brain metabolites.* NMR Biomed, 2000. **13**(3): p. 129-53.
35. Zimmerman RA, Wang ZJ, *The value of proton MR spectroscopy in pediatric metabolic brain disease.* AJNR Am J Neuroradiol, 1997. **18**(10): p. 1872-9.

36. Sener RN, *Demonstration of glycine peaks at 3.50 ppm in a patient with van der Knaap syndrome*. AJNR Am J Neuroradiol, 2001. **22**(8): p. 1587-9.
37. Panigrahy A, Krieger MD, Gonzalez-Gomez I, Liu X, McComb JG, Finlay JL, Nelson MD, Jr., Gilles FH, Bluml S, *Quantitative short echo time ¹H-MR spectroscopy of untreated pediatric brain tumors: preoperative diagnosis and characterization*. AJNR Am J Neuroradiol, 2006. **27**(3): p. 560-72.
38. Kreis R, Ernst T, Ross BD, *Development of the human brain: in vivo quantification of metabolite and water content with proton magnetic resonance spectroscopy*. Magn Reson Med, 1993. **30**(4): p. 424-37.
39. Pouwels PJ, Frahm J, *Regional metabolite concentrations in human brain as determined by quantitative localized proton MRS*. Magn Reson Med, 1998. **39**(1): p. 53-60.
40. Kanaan RA, Shergill SS, Barker GJ, Catani M, Ng VW, Howard R, McGuire PK, Jones DK, *Tract-specific anisotropy measurements in diffusion tensor imaging*. Psychiatry Res, 2006. **146**(1): p. 73-82.
41. Gelal F. *Difüzyon MR Görüntüleme*. in *Türk Radyoloji Derneği İzmir Şubesi Eğitim Sempozyumları*. 2005. İzmir.
42. Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Di Chiro G, *Diffusion tensor MR imaging of the human brain*. Radiology, 1996. **201**(3): p. 637-48.
43. Bulakbaşı N. *Difüzyon Tensör Görüntüleme*. in *Nöroradyoloji Manyetik Rezonans Uygulamaları*. 2006. Ankara.

44. Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Boudos R, DuBray MB, Oakes TR, Miller JN, Lu J, Jeong EK, McMahon WM, Bigler ED, Lainhart JE, *Diffusion tensor imaging of the corpus callosum in Autism*. Neuroimage, 2007. **34**(1): p. 61-73.
45. Melhem ER, Itoh R, Jones L, Barker PB, *Diffusion tensor MR imaging of the brain: effect of diffusion weighting on trace and anisotropy measurements*. AJNR Am J Neuroradiol, 2000. **21**(10): p. 1813-20.
46. Sorensen AG, Wu O, Copen WA, Davis TL, Gonzalez RG, Koroshetz WJ, Reese TG, Rosen BR, Wedeen VJ, Weisskoff RM, *Human acute cerebral ischemia: detection of changes in water diffusion anisotropy by using MR imaging*. Radiology, 1999. **212**(3): p. 785-92.
47. Yıkgeç A, *Türk Örnekleme ile Yapılan Değiştirilmiş Erken Çocukluk Dönemi Otizm Tarama Ölçeği Geçerlik Çalışması*. 2005, Boğaziçi Üniversitesi: İstanbul.
48. Robins LD, Fein, D., Barton, M. L. & Green J. A., *The Modified Checklist for Autism in Toddlers: An Initial Study Investigating the Early Detection of Autism and Pervasive Developmental Disorders*. Journal of Autism and Developmental Disorders, 2001. **31**: p. 131-144.
49. Aman MG, Singh, N. N., Stewart, A. W., & Field, C. J. , *The aberrant behavior checklist: a behavior rating scale for the assessment of treatment effects*. American Journal of Mental Deficiency, 1985. **89**: p. 485–491.
50. Brinkley J NL, Abramson RK, Hall A, Wright HH, Gabriels R, Gilbert JR, Pericak-Vance MA, Cuccaro ML. , *Factor analysis of the aberrant*

- behavior checklist in individuals with autism spectrum disorders. J Autism Dev Disord.* , 2007. **37**(10): p. 1949-59.
51. Toal F, Murphy DG, Murphy KC, *Autistic-spectrum disorders: lessons from neuroimaging.* Br J Psychiatry, 2005. **187**: p. 395-7.
 52. Lainhart JE, *Advances in autism neuroimaging research for the clinician and geneticist.* Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2006. **142C**(1): p. 33-9.
 53. Courchesne E, Redcay E, Kennedy DP, *The autistic brain: birth through adulthood.* Curr Opin Neurol, 2004. **17**(4): p. 489-96.
 54. Aylward EH, Minshew NJ, Field K, Sparks BF, Singh N, *Effects of age on brain volume and head circumference in autism.* Neurology, 2002. **59**(2): p. 175-83.
 55. Lainhart JE, Piven J, Wzorek M, Landa R, Santangelo SL, Coon H, Folstein SE, *Macrocephaly in children and adults with autism.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1997. **36**(2): p. 282-90.
 56. Stanfield AC, McIntosh AM, Spencer MD, Philip R, Gaur S, Lawrie SM, *Towards a neuroanatomy of autism: A systematic review and meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies.* Eur Psychiatry, 2008. **23**(4): p. 289-299.
 57. Howard MA, Cowell PE, Boucher J, Broks P, Mayes A, Farrant A, Roberts N, *Convergent neuroanatomical and behavioural evidence of an amygdala hypothesis of autism.* Neuroreport, 2000. **11**(13): p. 2931-5.

58. Muller RA, *The study of autism as a distributed disorder*. Ment Retard Dev Disabil Res Rev, 2007. **13**(1): p. 85-95.
59. DeVito TJ, Drost DJ, Neufeld RW, Rajakumar N, Pavlosky W, Williamson P, Nicolson R, *Evidence for cortical dysfunction in autism: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study*. Biol Psychiatry, 2007. **61**(4): p. 465-73.
60. Friedman SD, Shaw DW, Artru AA, Dawson G, Petropoulos H, Dager SR, *Gray and white matter brain chemistry in young children with autism*. Arch Gen Psychiatry, 2006. **63**(7): p. 786-94.
61. Levitt JG, O'Neill J, Blanton RE, Smalley S, Fadale D, McCracken JT, Guthrie D, Toga AW, Alger JR, *Proton magnetic resonance spectroscopic imaging of the brain in childhood autism*. Biol Psychiatry, 2003. **54**(12): p. 1355-66.
62. Sokol DK, Dunn DW, Edwards-Brown M, Feinberg J, *Hydrogen proton magnetic resonance spectroscopy in autism: preliminary evidence of elevated choline/creatine ratio*. J Child Neurol, 2002. **17**(4): p. 245-9.
63. Murphy DG, Critchley HD, Schmitz N, McAlonan G, Van Amelsvoort T, Robertson D, Daly E, Rowe A, Russell A, Simmons A, Murphy KC, Howlin P, *Asperger syndrome: a proton magnetic resonance spectroscopy study of brain*. Arch Gen Psychiatry, 2002. **59**(10): p. 885-91.
64. Vasconcelos MM, Brito AR, Domingues RC, da Cruz LC, Gasparetto EL, Werner J, Gonc Alves JP, *Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in School-Aged Autistic Children*. J Neuroimaging, 2007.

65. Gabis L, Huang W, Azizian A, Devinent C, Tudorica A, Kesner-Baruch Y, Roche P, Pomeroy J, *1H-Magnetic Resonance Spectroscopy Markers of Cognitive and Language Ability in Clinical Subtypes of Autism Spectrum Disorders*. J Child Neurol, 2008.
66. Gokcay A, Kitis O, Ekmekci O, Karasoy H, Sener RN, *Proton MR spectroscopy in Rett syndrome*. Comput Med Imaging Graph, 2002. **26**(4): p. 271-5.
67. Otsuka H, Harada M, Mori K, Hisaoka S, Nishitani H, *Brain metabolites in the hippocampus-amygdala region and cerebellum in autism: an 1H-MR spectroscopy study*. Neuroradiology, 1999. **41**(7): p. 517-9.
68. Friedman SD, Shaw DW, Artru AA, Richards TL, Gardner J, Dawson G, Posse S, Dager SR, *Regional brain chemical alterations in young children with autism spectrum disorder*. Neurology, 2003. **60**(1): p. 100-7.
69. Kleinhans NM, Schweinsburg BC, Cohen DN, Muller RA, Courchesne E, *N-acetyl aspartate in autism spectrum disorders: regional effects and relationship to fMRI activation*. Brain Res, 2007. **1162**: p. 85-97.
70. Hisaoka S, Harada M, Nishitani H, Mori K, *Regional magnetic resonance spectroscopy of the brain in autistic individuals*. Neuroradiology, 2001. **43**(6): p. 496-8.
71. Rojas DC, Bawn SD, Benkers TL, Reite ML, Rogers SJ, *Smaller left hemisphere planum temporale in adults with autistic disorder*. Neurosci Lett, 2002. **328**(3): p. 237-40.

72. Sears LL, Vest C, Mohamed S, Bailey J, Ranson BJ, Piven J, *An MRI study of the basal ganglia in autism*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 1999. **23**(4): p. 613-24.
73. Hollander E, Anagnostou E, Chaplin W, Esposito K, Haznedar MM, Licalzi E, Wasserman S, Soorya L, Buchsbaum M, *Striatal volume on magnetic resonance imaging and repetitive behaviors in autism*. Biol Psychiatry, 2005. **58**(3): p. 226-32.
74. Baron-Cohen S, Ring HA, Wheelwright S, Bullmore ET, Brammer MJ, Simmons A, Williams SC, *Social intelligence in the normal and autistic brain: an fMRI study*. Eur J Neurosci, 1999. **11**(6): p. 1891-8.
75. Barnea-Goraly N, Kwon H, Menon V, Eliez S, Lotspeich L, Reiss AL, *White matter structure in autism: preliminary evidence from diffusion tensor imaging*. Biol Psychiatry, 2004. **55**(3): p. 323-6.
76. Keller TA, Kana RK, Just MA, *A developmental study of the structural integrity of white matter in autism*. Neuroreport, 2007. **18**(1): p. 23-7.
77. Schmahmann JD, Pandya DN, Wang R, Dai G, D'Arceuil HE, de Crespigny AJ, Wedeen VJ, *Association fibre pathways of the brain: parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography*. Brain, 2007. **130**(Pt 3): p. 630-53.
78. Chugani DC, Muzik O, Rothermel R, Behen M, Chakraborty P, Mangner T, da Silva EA, Chugani HT, *Altered serotonin synthesis in the dentatohalamocortical pathway in autistic boys*. Ann Neurol, 1997. **42**(4): p. 666-9.

79. Chugani DC, Muzik O, Behen M, Rothermel R, Janisse JJ, Lee J, Chugani HT, *Developmental changes in brain serotonin synthesis capacity in autistic and nonautistic children*. Ann Neurol, 1999. **45**(3): p. 287-95.
80. Lam KS, Aman MG, Arnold LE, *Neurochemical correlates of autistic disorder: a review of the literature*. Res Dev Disabil, 2006. **27**(3): p. 254-89.

EKLER

TABLolar

Tablo 1: Aberrant ABC test puanları	62
Tablo 2: M-CHAT test puanları	62
Tablo 3: ATEC test puanları	63
Tablo 4: Hasta ve kontrol grubunda Ch/Cr oranlarının ilişkisi	66
Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunda NAA/Ch oranlarının ilişkisi	67
Tablo 6: Hasta ve kontrol grubunda seçilmiş bölgelerde NAA/Cr oranlarının ilişkisi	68
Tablo 7: Hastaların Aberrant ABC test puanlarının CH/CR oranlarıyla olan ilişkileri	70
Tablo 8: Hastaların Aberrant ABC test puanlarının NAA/CH oranlarıyla olan ilişkileri	71
Tablo 9: Hastaların Aberrant ABC test puanlarının NAA/CR oranlarıyla olan ilişkileri	72
Tablo 10: Kontrol ve hasta gruplarında konvansiyonel ROI tekniği elde olunan FA değerlerinin ilişkisi	76
Tablo 11: Aberrant ABC test grup puanları ile farklı bölgelere ait DTI ölçüm değerleri arasındaki ilişki (Pearson korelasyon analizi)	77

RESİMLER

Resim 1: Otistik bir çocukda sol oksipital gri cevher metabolit derişim oranları	64
---	----

Resim 2: Otistik grupta metabolit derişim oranlarında saptanan istatıksel olarak anlamlı değişiklikler renklerle kodlanmıştır. Davranış problemleri (DP) ile korelasyon gösteren metabolit derişim farklılıklarının izlendiği alanlar ise daire-elipsoid şeklinde kodlanmıştır 69

Resim 3: Otistik bir çocukda internal kapsül posterior bacaklarında konvansiyonel ROI tekniği ile FA değeri ve SD ölçümü 75

Özgeçmiş

Adı: Törel

Soyadı: Oğur

Dogum Yeri ve Tarihi: Dört Yol/Hatay 09.05.1975

Eğitimi :

2003-2008 GÜTF Radyoloji ABD

2001-2003 TYİH Radyoloji Bölümü

1992-1999 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

1989-1992 Dört Yol Deneme Lisesi

1986-1989 Kara Hasan Paşa Ortaokulu(Merkez Ortaokulu)

1981-1986 Gazi İlkokulu

Yabancı Dili:İngilizce

Üye Oldugu Bilimsel Kuruluşlar: TRD

Bilimsel Etkinlikleri (aldığı burslar, ödüller, projeleri, yayınları)

MAKALELER (YURTİÇİ, YURTDIŞI)

1. Şiddetli Akut Solunum Yetmezliği Sendromunda Radyolojik Tanı.

Yazarları: Törel OĞUR, Selda YILDIZ.

Yayınlandığı Derginin adı, Sayısı, Tarihi: TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni, 2003; 2 (1): 2.

2. Evaluation of the effect of cola drinks on bone mineral density and associated factors.

Yazarları: Ogur R, Uysal B, Ogur T, Yaman H, Oztas E, Ozdemir A, Hasde M.

Yayınlandığı Derginin adı:Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2007 May;100(5):334-8

3. Clinical outcome assessment in mammography: an audit of 7,506 screening and diagnostic mammography examinations.

Yazarları: Tunçbilek I, Ozdemir A, Gültekin S, Oğur T, Erman R, Yüce C

Yayınlandığı Derginin adı: Diagn Interv Radiol. 2007 Dec;13(4):183-7.

BİLDİRİ (YURTİÇİ, YURTDIŞI)

1. Sunum Başlığı: Ileocecal Valve Syndrome Which Was Misdiagnosed As Ileocecal Valve Agenesis: Public Health Approach.

Yazarları: Törel OĞUR, Recai OĞUR,

Yapıldığı Toplantı, Yeri, Tarihi: 7th Congress of Balkan Military Medical Committee, 6-10 October 2002, Greece.

2.Sunum Başlığı: Konjenital Atlantodental Füzyon

Yazarları: Törel OĞUR, Rabia ERMAN, Serap GÜLTEKİN, Öznur BOYUNAĞA

Yapıldığı Toplantı, Yeri, Tarihi: : 25. Ulusal Radyoloji Kongresi, 2004, Antalya.

3.Sunum Başlığı: VSÜG Yapılan Bir Grup Çocukta Bulguların Değerlendirilmesi

Yazarları: Törel Oğur, Öznur Boyunağa

Yapıldığı Toplantı, Yeri, Tarihi: : 26. Ulusal Radyoloji Kongresi, 2005, Antalya

4.Sunum Başlığı: Nadir Bir Nörodejeneratif Hastalık Olan Nöroakantozis' te MR Görüntüleme Bulguları

Yazarları: Törel Oğur, Nil Tokgöz, Serap Gültekin, Mehmet Özlü, Zekiye Ruken Yüksekaya, Sergin Akpek

Yapıldığı Toplantı, Yeri, Tarihi: 27. Ulusal Radyoloji Kongresi, 2006, Antalya

5.Sunum Başlığı: “Aneurysm Of Superior Mesenteric Artery Related With Brucella Endocarditis”,

Yazarları:Ogur, T., R. Ogur ve U. Calikoglu,

Yapıldığı Toplantı, Yeri, Tarihi: 8th Congress of Balkan Military Medical Committee, 181, 21-24 September, Cluj Napoca, Romania, 2003.

6.Sunum Başlığı: “Evaluation of the effect of phosphoric acid-containing drinks on bone mineral density and associated factors”,

Yazarları: Ogur, R., B. Uysal, T. Ogur, A. Ozdemir, H. Yaman, E. Oztas ve M. Hasde,

Yapıldığı Toplantı, Yeri, Tarihi: 10th Congress of Balkan Military Medical Committee, 221, October 2-6, Varna, Bulgaria, 2005.

7.Sunum Başlığı: “Biceps Oluğunda Lipoma Arborescens Olgusu”

Yazarları: Zekiye Ruken Yüksekaya¹, Nil Tokgöz¹, Yusuf Öner¹, Kadir Ağladioğlu¹, Törel Oğur¹

Yapıldığı Toplantı, Yeri, Tarihi: :27. Ulusal Radyoloji Kongresi, 2006, Antalya

8.Sunum Başlığı: “Memede Gossipiboma”

Yazarları: Rabia Erman, Törel Oğur, Serap Gültekin, Işıl Tunçbilek, Ayşegül Özdemir

Yapıldığı Toplantı, Yeri, Tarihi: 27. Ulusal Radyoloji Kongresi, 2006, Antalya

9. Sunum Başlığı: Role Of Ultrasound Elastography İn The Differential Diagnosis Of Breast Lesions

Yazarları: A.Ozdemir, S.Gultekin, I. Tunçbilek, T Ogur, R.Erman, C. Yuce

Yapıldığı Toplantı, Yeri, Tarihi: ESR, 2007

10. Sunum Başlığı: İntrakranial Araknoid Kistler

Yazarları: T. Oğur, Ö. Boyunağa

Yapıldığı Toplantı, Yeri, Tarihi: 28. Ulusal Radyoloji Kongresi, 2007, Antalya

- 11. Sunum Başlığı:** Nöronal Migrasyon Anomalilerinde Kranial Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları Ve Eşlik Eden Patolojiler
Yazarları: A. Onay, Ö. Boyunağa, G. Işık, T. Oğur
Yapıldığı Toplantı, Yeri, Tarihi: 28. Ulusal Radyoloji Kongresi, 2007, Antalya
- 12. Sunum Başlığı:** Adolesan Ve Genç Erişkinlerde Spondiloz Ve Diskopati, Manyetik Rezonans Bulguları Ve Klinik Korelasyonu
Yazarları: T. Oğur, Ö. Boyunağa, A. Onay, Y. Öner, N. Tokgöz
Yapıldığı Toplantı, Yeri, Tarihi: 28. Ulusal Radyoloji Kongresi, 2007, Antalya
- 13. Sunum Başlığı:** Parotis Bezi Lipomasi: Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları
Yazarları: T. Oğur, R. Erman, F. Çelikyay, Y. Öner, N. Tokgöz
Yapıldığı Toplantı, Yeri, Tarihi: 28. Ulusal Radyoloji Kongresi, 2007, Antalya
- 14. Sunum Başlığı:** Çocukluk Çağı Orbita Patolojilerinin Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları
Yazarları: T. Oğur, Ö. Boyunağa
Yapıldığı Toplantı, Yeri, Tarihi: 28. Ulusal Radyoloji Kongresi, 2007, Antalya