

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYODİAGNOSTİK
ANABİLİM DALI

PEDİYATRİK
MİTOKONDRIAL ENSEFALOPATİ
OLGULARINDA GÖRÜNEN DİFÜZYON
KATSAYISININ ÖLÇÜLMESİ VE TAKİP
DİFÜZYON KATSAYISI ÖLÇÜMLERİ İLE
HASTALIĞA BAĞLI PARANKİMAL
DEĞİŞİMLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. FATMA UYSAL

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. HANDAN ÇAKMAKÇI

İZMİR-2009

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYODİAGNOSTİK
ANABİLİM DALI

PEDİYATRİK
MİTOKONDRIAL ENSEFALOPATİ
OLGULARINDA GÖRÜNEN DİFÜZYON
KATSAYISININ ÖLÇÜLMESİ VE TAKİP
DİFÜZYON KATSAYISI ÖLÇÜMLERİ İLE
HASTALIĞA BAĞLI PARANKİMAL
DEĞİŞİMLERİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. FATMA UYSAL

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. HANDAN ÇAKMAKÇI

İZMİR-2009

İÇİNDEKİLER

TABLO VE RESİM LİSTESİ

KISALTMALAR

TEŞEKKÜR

1. GİRİŞ VE AMAÇ

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mitokondri ve mitokondrial hastalıklar

2.1.1. Mitokondri ve Mitokondrial DNA'nın yapısı ve fonksiyonu

2.1.2. Mitokondrial hastalıklar

2.1.3. Mitokondrial hastalıklarda klinik bulgular:

2.1.3.1. Norolojik Bulgular

2.1.3.2. Diabetes Mellitus

2.1.3.3. Diğer Endokrin Bozukluklar

2.1.3.4. Kardiyovasküler Sistem

2.1.3.5. Solunum Sistemi

2.1.3.6. Üriner Sistem

2.1.3.7. Gastrointestinal Sistem

2.1.3.8. Hematopoietik Sistem

2.1.3.9. Dermatoloji

2.1.4. Mitokondrial ensefalopati tipleri:

2.1.4.1 Mitokondrial Ensefalopati- Laktik Asidoz- Strok like epizod(MELAS)

2.1.4.2. Leber'in herediter optik nöropatisi

2.1.4.3. Kearns-Sayre sendromu

2.1.4.4. Mitokondrial nörogastrointestinal ensefalomyati

2.1.4.5. Leigh sendromu ve Mitokondrial lokoensefalopatiler

2.1.4.6. MERRF(Myoklonik epilepsi, 'ragged red fibers')

2.1.4.7. Alper's sendromu

2.1.4.8. NARP(nöropati, ataksi ve retinitis pigmentoza)

2.2. MRG fizik prensipleri ve inceleme sekansları

2.2.1. MRG'de tarihçe ve fizik prensipleri

2.2.2. Hızlı Görüntüleme Teknikleri

2.2.3. MRG'de kullanılan inceleme sekansları

2.3. Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

2.3.1. Moleküler difüzyon

2.3.2. Difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme tekniği

2.3.3. Temel fizik prensipler

2.3.4. Difüzyon MRG'nin elde edilmesi

2.3.5. Teknik donanım ve difüzyon teknikleri

2.3.6. Difüzyon tensor görüntüleme (DTG)

2.3.7. Difüzyon ağırlıklı MRG'de artefaktlar ve yorum hataları

2.4. Difüzyon MRG'nin pediatrik yaş grubunda klinik kullanım alanları

2.4.1. Akut serebral iskemi

2.4.2. Beyin matürasyonunun (myelinizasyon) değerlendirilmesi

2.4.3. Hipoksik iskemik ensefalopati (HİE)

2.4.4. Beyin tümörlerinde hücresel içeriğin (tümör derecesi) değerlendirilmesi

2.4.5. Santral sinir sistemi enfeksiyonları

2.4.6. Pediatrik epilepsiler

3. GEREÇ ve YÖNTEM

4. BULGULAR VE OLGU ÖRNEKLERİ

5. TARTIŞMA

6. SONUÇ

7. ÖZETLER

7.1 Türkçe özet

7.2 İngilizce özet(Summary)

8. KAYNAKLAR

9. EK (Etik kurul onay formu)

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 1: Mitokondrial hastalıkların sistemik bulguları

Tablo 2: Mitokondrial hastalıkların nörolojik bulguları:

Tablo 3: Hastaların yaş dağılımı, kontrol tetkik elde edilme süreleri, cinsiyetleri, önemli nörolojik bulguları ve tanı yöntemleri

Tablo 4: Hastaların ilk yapılan incelemelerindeki lezyon lokalizasyonları ve difüzyon karakteristikleri

Tablo 5: Yaşayan hastaların kontrol incelemelerindeki lezyon lokalizasyonları ve difüzyon karakteristikleri

Tablo 6: Hastaların ilk incelemeleri ve kontrol tetkiklerinde lezyon lokalizasyonları ve ADC değerleri

Şekil 1-2-3: Mitokondrinin yapısı

Şekil 4: İzotropik ve anizotropik difüzyon

Şekil 5: Spin eko difüzyon MR diagramı.

Şekil 6: DAG'in elde edilmesi

Şekil 7: Beyaz cevher dizilimi, diffüzyon tensör matriksi ve matriksin elipsoid şekilde gösterimi.

Şekil 8: (A) Normal beyin dokusu. (B) Sitotoksik ödem (C) Vazojenik ödem

KISALTMALAR:

DAG	Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
ADC	Apparent Diffusion Coefficient ‘ görünen difüzyon katsayısı’
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MELAS	Mitokondrial Ensefalopati- Laktik Asidoz- Strok like epizod
MERRF	Myoklonik epilepsi, ‘ragged red fibers’
MNGIE	Mitokondrial nörogastrointestinal ensefalopati
LHON	Leber’in herediter optik nöropatisi
MS	Multipl skleroz
KSS	Kearns-Sayre sendromu
CSF	Serebrospinal sıvı
BT	Bilgisayarlı tomografi
NARP	Nöropati, ataksi ve retinitis pigmentoza
LS	Leigh sendromu
HİE	Hipoksik iskemik ansefalopati
SE	Spin eko

TEŞEKKÜR :

Tıp Fakültesine başladığım andan itibaren, bir ömür boyu devam edeceğini bildiğim tıp eğitiminin mühim merhalelerinden biri olan asistanlık eğitimim süresince, bilgi, beceri, tecrübe ve en önemlisi de derin hoşgörü ve insanlığından feyiz aldığım tez danışmanım sayın Prof. Dr. Handan Çakmakçı'ya tezimin her aşamasında gösterdiği destek ve ilgiden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Ve yine asistanlığım sürecinde bilimselliği ve disiplinini bir düstur olarak kabul ettiğim saygıdeğer ana bilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Oğuz Dicle'ye, kişilikleriyle örnek aldığım her konuda yakın ilgi ve desteklerini esirgemeyen değerli hocalarıma, beş yıllık asistanlık sürem içinde yardım ve desteklerini gördüğüm departman çalışanlarımıza, her türlü zorlukta bir ağacın dalları gibi kendilerini sürekli yanımda gördüğüm dostlarıma yani asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Hayatımın her aşamasında bitmez tükenmez bir sabır ve anlayışla beni destekleyen aileme ve eşime şükranlarımı sunarım.

Dr. FATMA UYSAL

1.GİRİŞ VE AMAC

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) santral sinir sisteminin incelenmesinde sık başvurulan bir radyolojik tanı yöntemidir (1). Bu yöntem yüksek kontrast doku rezolüsyonuna sahip olması, üç düzlemde görüntü alabilme yeteneği, kemiklerin yarattığı artefaktlardan etkilenmemesi, vasküler yapıların kontrastsız olarak görüntülenebilmesi, iyonizan radyasyon içermemesi ve kullanılan kontrast maddelerin iyotlu kontrast maddelerden daha güvenilir olması nedeni ile özellikle serebral incelemelerde bilgisayarlı tomografiye (BT) göre daha sık tercih edilir duruma gelmiştir (2). Buna karşılık konvansiyonel spin eko (SE) sekansının inceleme süresinin uzun olması ve dolayısı ile hareket artefaktına duyarlılığı, kalsifikasyonları BT kadar hassas bir şekilde saptayamaması ve pahalı olması bu yöntemin dezavantajlarıdır (3,4).

Ancak son yirmi yıl içerisinde teknik ilerlemelere paralel olarak hızla gelişen güçlü gradientlerin yapılması ve elde edilen verilerin işlenebileceği bilgisayar programlarının geliştirilmesi sayesinde saniyeler ile ifade edilebilecek kadar kısa sürelerde kesitsel anatomik görüntüler elde edilmiş, bunun yanı sıra fonksiyonel incelemeler yapabilmek mümkün olabilmektedir. Günümüzde pekçok klinikte hızlı MRG teknikleri rutin MR incelemenin bir komponenti durumuna gelmiştir. Bu teknikler çekim süresini kısaltan, görüntü kalitesini arttıran, hareket artefaktını azaltan veya yok eden fonksiyonel MR teknikleridir. Her hızlı MRG tekniğinin kendine özgü kontrast özelliği, farklı parametreleri ve önemli artefaktları vardır. Sistemlere göre endikasyonlar değişmekte, yöntemlerin etkinliği bilinerek uygulandığında tanısal değerleri ve klinik uygulamaları artmaktadır (5).

Difüzyon ağırlıklı MRG yakın zamanda klinik kullanıma giren fonksiyonel bir görüntüleme yöntemidir. Bu yöntemde görüntü kontrastı suyun mikroskobik hareketine dayanır (6,9). Fizik prensipleri ve uygulama yöntemi ilk kez Le Bihan ve arkadaşları tarafından tarif edilmiş ve ardından 1990'ların ortalarında klinik kullanıma girmiştir (10). Günümüzde bu yöntemin başta serebral iskemi olmak üzere birçok lezyonda kalitatif ve kantitatif değerlendirmeler ile tanıya katkısı ortaya konmuş ve difüzyon MRG pek çok radyoloji departmanında rutin inceleme konumuna gelmiştir (11).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) pediatrik yaş grubunda yetişkin hastalardan daha sonra kullanılmaya başlanmışsa da pediatrik nöroradyoloji alanında oldukça farklı endikasyonlarda yer bulmuştur (12). Yetişkin hastalarda olduğu gibi çocuk hastalarda da akut infarktın birkaç dakika sonra oluşan sitotoksik ödemi yüksek duyarlılıkla saptayabilmektedir (13). DAG pediatrik yaş grubunda sık olarak hipoksik iskemik ensefalopatinin tanısında ve takibinde kullanılmaktadır. Bu sayede nöron koruyucu ilaçların zamanında ve yerinde kullanımı ile hastanın nörolojik gidişine yön vermektedir (14,15). Beyinde normal myelinizasyonunun değerlendirilmesinde konvansiyonel sekanslara alternatif olabileceğini bildiren yayınlar bulunmaktadır (16,17). Bu alanda da gittikçe daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Pediatrik olgularda metabolik ve nörodejeneratif hastalıklarda DAG ile altta yatan patofizyolojiyi açıklamak ve farklı difüzyon karakteristiklerini saptayarak hastalığın gidişi konusunda yorum yapabilmek mümkün olmaktadır (18,19). Santral sinir sistemi enfeksiyonlarında etkilenen alanları konvansiyonel MR sekanslarına göre daha yüksek duyarlılıkla göstermesi tanısız yararlılığı arttırmaktadır (20,21). Ayrıca multipl sklerozda akut plak saptanmasında ve normal görünen beyaz cevherin durumunun değerlendirilmesinde DAG'nin yeri araştırılmaktadır (22). Pediatrik intrakranial tümörlerin difüzyon farklılıkları ve '**apparent diffusion coefficient**' (ADC= **görünen difüzyon katsayısı**) ölçümleri ile ayırıcı tanı yapılabileceğini bildiren yayınlar vardır (23).

Mitokondrial ensefalopati, oksidatif metabolik yolda enerji üretiminde, olasılıkla yapısal ve fonksiyonel mitokondriyal defektlerin neden olduğu heterojen nöromuskuler hastalıklar grubunu oluşturur. Radyolojik bulgular genel olarak bazal ganglionlarda anormal sinyal artışı, bazal ganglionlarda kalsifikasyon, serebral ve serebellar atrofi, bilateral strial nekroz, serebellar hipoplazi, infarktlar ve lökoensefalopatidir. Laboratuvar bulguları laktik asidoz, kan ve BOS'ta laktat-pürüvat ve alanin oranlarında artış, kreatinkinaz artışı ve myoglobinüri'dir (24,25).

MRG incelemede mitokondrial ensefalopatilerde genel olarak özellikle putamen ve kaudat nukleuslar olmak üzere bazal ganglionlarda, pons, mezensefalonda, serebral ve serebellar beyaz cevherde T2 sinyal artışı izlenir (26,27). DAG'de hastalığın erken evrelerinde beyaz cevherin süngerimsi dejenerasyonu sonucu oluşan myelin ödemi ve astrositlerin şişmesi nedeniyle difüzyon kısıtlanması ve düşük ADC değerleri; ilerleyen dönemlerinde difüzyon artışı ve yüksek ADC değerleri saptanır (26,28).

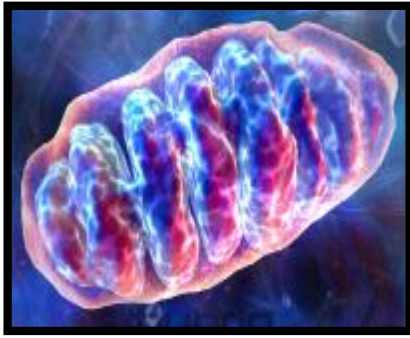
Bizim çalışmamızda, bölümümüzde beyin MRG incelemesi yapılan pediatrik yaş grubundaki 10 mitokondrial ensefalopati tanılı hastada DAG ve MRG'nin tanıya olan katkısının ortaya konması ve bunun ötesinde tutulan parankim alanlarında hastalığa bağlı parankimal değişimlerin ADC parametresi ile araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla hasta grubunda ADC haritasında belirlenen 20 alandan yapılan ölçümlerde '**apparent diffusion coefficient**' (ADC= **görünen difüzyon katsayısı**) değerleri kontrol grupları ile karşılaştırılarak değerlendirilmiş, ADC katsayısı ölçümünün konvansiyonel sekanslara üstünlüğü ya da katkısı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

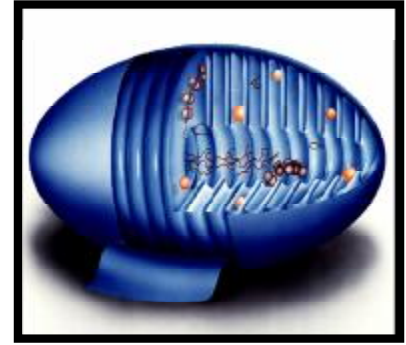
2.1. Mitokondri ve Mitokondrial DNA'nın yapısı ve fonksiyonu:

Mitokondriler (Yunanca, mitos-iplik, chondrion-granül) ökaryotik hücrelerin sitoplazmasında bulunan çomak ya da granül biçimindeki organellerdir (29). Şekil 1–2

İlk kez 19. yüzyılın sonlarında Altman ve Benda tarafından keşfedilmiştir. Hemen hemen bütün ökaryotik hücrelerde ve ökaryotik mikroorganizmalarda bulunur. Eritrositlerde, bakterilerde ve yeşil alglerde mitokondri yoktur. Bu hücrelerde mitokondrinin görevini hücre zarı üstlenmiştir (30)



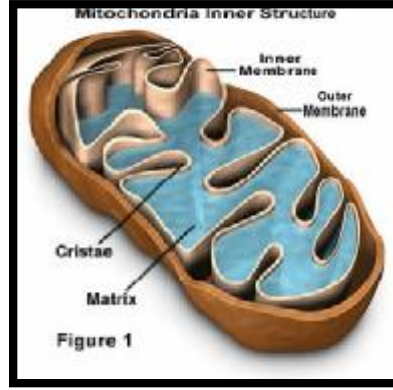
Şekil 1



Şekil 2

Hücre içinde en erken tanımlanan organeller arasında yer alan mitokondrilerin içyapı ayrıntıları elektron mikroskobu gözlemleriyle aydınlatılmıştır; aralarında 80 Angstrom (A°) kadar aralık bulunan çift trilaminar unit zarla çevrelenmiş oluşumlardır. İç yandaki unit zar

krista adı verilen çıkıntıları yapar. Kristalar birbirlerine paralel düzende mitokondriyon iç boşluğuna doğru uzanarak karşılıklı birbirlerinin aralarına girerler. Kristaların aralarını biçimli elemanlardan yoksun matriks olarak adlandırılan sıvı doldurur. İç zar tanecikleri solunum ve fosforilasyon yapan enzimlerden oluşurlar ve belirli bir diziliş düzeni göstererek enzimlerle ilgili biyokimyasal olayların bir sıra halinde gerçekleşmesini sağlarlar(29). (Şekil 3)



Şekil 3: Mitokondrinin şematik olarak yapısı

Hücre içindeki yaşamsal işlevler için gerekli olan enerjinin %95'ini sağlayan mitokondriyonlar, hücre nükleusundan farklı olarak ilk kez 1981 yılında gen dizinleri tanımlanmış olan kendi ekstra kromozomal DNA'larını içerirler. İnsan mtDNA'sı (diğer insan genomu olarak da bilinir) 16569 baz çifti içeren sirküler ve çift sarmallı bir yapıya sahiptir. Mitokondrilerin diğer organellerden farklı olarak; kendi DNA'sını içermesi, nükleer DNA'dan bağımsız olarak kendi DNA'sını replike, transkripte ve translate edebilme yeteneğine sahip olması nedeniyle farklı bir organizmadan hücrenin bir organeli olarak geliştiği düşünülmektedir (31,32). mtDNA; nükleer DNA'dan 10 kat daha fazla mutasyona uğramaktadır. Bunun nedeni mitokondrial genomun, nükleer DNA genlerinden 5–10 kez daha hızlı bir şekilde kendini yenilemesi dolayısıyla her replikasyonda 16,6 kilobazlık (kb) genomda 2–3 “mismatch” mutasyon şansı olmasıdır. Bunun yanısıra mtDNA histon içermediğinden kimyasal etmenlerden çok daha fazla etkilenmektedir. Ayrıca aerobik metabolizma sırasında oluşan süperoksit, hidroksi radikaller, hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen metabolitleri de mtDNA'da hasara neden olmaktadır. mtDNA'nın efektif bir tamir sistemine sahip olmaması da oluşan hasarın kalıcı olmasına neden olmaktadır (33). Memelilerde mtDNA bir sonraki kuşağa anne tarafından aktarılmaktadır. Bu fenomenin temel

nedeni fertilizasyon sırasında spermin kuyruk kesiminde yer alan ve spermin hareketini sağlayan mitokondrinin ve dolayısıyla mtDNA oosit içerisine girememesidir. Böylece gelişen embriyodaki mitokondri anneden aktarılmış olur. Her biri 2–10 DNA içerir, her hücrede farklı sayıda mitokondri olduğu düşünülecek olursa, bir hücrede binlerce mtDNA; hem mutant hemde normal (wild tip) yapıda mtDNA saptamak mümkündür. Bu olaya "heteroplazmi" adı verilir ve letal mutasyonların görülmesini önleyen önemli bir mekanizmadır. "Homoplazmi" ise hücrenin ya tamamen normal ya da tamamen mutant mtDNA icermesidir. Replikatif ayırım sırasında mutant ve normal moleküllerin taşınma oranı kardeş hücreye geçen mtDNA'nın yapısını belirler. Böylece populasyon genetiğinin temeli olan Mendeliyan kalıtım ile mtDNA yönetilir. Seleksiyon, moleküler ve hücresel düzeyde olabildiği gibi organizmanın kendisi tarafından da yapılır. Delesyona uğramış fenotipin belirlenmesinde mutant mtDNA oranı önemlidir ve bu oran kişiler, organ sistemleri ve hatta dokular arasında da farklılık gösterir (33,34,35,36).

Klasik mitokondrial hastalıklara neden olan mtDNA'daki büyük yapısal değişiklikler tek delesyon, multipl delesyon ya da duplikasyonlar sonucu ya da nokta mutasyonlara bağlı olarak gelişir. Eğer hücre heteroplazm gösteriyorsa, mtDNA'nın kritik bölgelerinde oluşan nokta mutasyonlar ya da büyük yapısal anormallikler sonucu hasarlı mitokondride oksidatif fosforilasyonda ölümcül bozukluklar olsa bile hücre yaşamını sürdürebilir (35). Protein kodlayan genlerdeki "missens" veya hafif derecedeki mutasyonlar homoplazm gösterirler. Mutasyonların her bir mtDNA geninde olabilmesine karşın, tRNA mutasyonlarının mitokondrial ensefalopatide, protein kodlayan genlerdeki mutasyonun ise Leber'in herediter optik nöropatisinde daha sık olarak gözlendiği bilinmektedir (33,35,36). Son yayınlarda 12S rRNA genindeki nokta mutasyonun spontan ya da antibiyotik kullanımına bağlı sensorionoral sağırlığa neden olduğu bildirilmektedir (37).

2.2. Mitokondrial hastalıklar:

Mitokondrial hastalıklar; enerji aktarımından sorumlu mitokondrial enzim eksiklikleri ile giden, özellikle enerji gereksiniminin arttığı durumlarda aerobik metabolizmanın yetersizliği ile karakterize multisistemik hastalıklar grubudur (33,34). İlk kez 1988 yılında bu hastalık grubuna eşlik eden mitokondrial defektin tanımlanmasından sonra, birçok hastalıkta giderek artan oranlarda mitokondrial DNA (mtDNA) defektleri tanımlanmıştır (38,39). Bugün

için bilinen 100'den fazla genetik defekt vardır. Bunların bir kısmı yaşamla bağdaşmayan ve erken neonatal ölümlere neden olan defektlerdir (40).

Patojenik mtDNA defektleri aslında beklenenden çok daha fazladır ve hastayı hekime çok farklı semptomlarla getirmektedir. İlk bulguları genellikle tek bir organda sınırlı iken, zamanla diğer sistemleri ilgilendiren bulguların ortaya çıkması ile multidisipliner bir yaklaşıma gereksinim gösterir (33,34).

2.3. Mitokondrial hastalıklarda klinik bulgular:

Mitokondrial solunum zinciri aerobik metabolizma için gereklidir. Herbir mitokondri solunum zincirinin en uygun şartlarda çalışması için gerekli olan 13 polipeptid kodlayan değişik sayıda mtDNA içerir. Patolojik mutasyonlar oksidatif metabolizmaya bağımlı olan birçok organı etkiler. Metabolizmadaki bu bozukluk santral veya periferik nöronları, iskelet kasını, pankreatik beta hücrelerini, diğer endokrin organları, miyokardı, renal tubuler hücreleri ve gastrointestinal sistemi etkiler (41). Ayrıca daha az oranda hematolojik ve dermatolojik bulgular görülür.(34) (Tablo 1).

Tablo 1. Mitokondrial hastalıkların sistemik bulguları

Kardiyomiopati	Proksimal nefron disfonksiyonu
Diabetes Mellitus	Glomerulopati
Hipoparatiroidizm	Hepatopati
Pigmenter retinopati	İntestinal psodoobstruksiyon
Katarakt	Epizodik bulantı-kusma
Laktik asidoz	Pansitopeni
İşitme kaybı	Ekzokrin pankreas disfonksiyonu

2.3.1. Nörolojik Bulgular

Mitokondrial hastalığı olan kişilerde sıklıkla nörolojik bulgular görülür. Bu hastaların çok az bir kısmı epileptik nöbet, “stroke” benzeri atak ve subakut serebral disfonksiyonla giden tRNALeu(UUR)'nın 3243 pozisyonundaki nukleotidde defekt sonucu oluşan MELAS

(42,43); miyoklonus, miyoklonik epilepsi, serebellar ataksi, miyopati ve histolojik olarak "ragged-red fiber"la (küçük kırmızı iplikle) karakterize olan tRNALys 8344 ve 8356 pozisyonundaki genomda mutasyon olan MERRF (44); pitozis, oftalmopleji, miyopati gibi klinik bulguları olan kronik progresif oftalmopleji (45) ve 20 yaşından önce başlayan atipik pigmenter retinopati, ataksi, kalp bloğu, eksternal oftalmopleji gibi bulgularla seyreden Kearns-Sayre sendromu gibi spesifik sendromlarla karakterizedir (45). Yine benzer şekilde genç erkeklerde bilateral subakut görme kaybı, kuvvetle Leber'in herediter optik nöropatisi (LHON)'ni düşündürür. (46).

Ancak birçok hasta, bu şekilde spesifik sendromlar yerine, açıklanamayan multisistem nörolojik bozukluklarla hekime başvurur. mtDNA defektleri nörolojik sistemin herbir komponentini etkiler. Ancak bulgular kombine halde ise mitokondrial etyoloji akla gelir. Mitokondrial hastalığı olan kişilerde göz bulguları sıklıkla görülür; göz kapağından başlayarak kornea, ekstraoküler kaslar ve oksipital kortekse kadar uzanan bulgular olabilir. Eksternal oftalmopleji sık görülmekle birlikte, geç bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastalarda ileri dönemlerde göz hareketlerinde ileri derecede kısıtlılık gelişir, konjuge bakış kaybolur ve diplopi belirgin hale gelir. Göz bulgularından optik atrofi de sıktır. Pigmenter retinopati görülebilir ve yine bu hastalarda katarakt da bir klinik bulgu olarak karşımıza çıkabilir (47,49). Proksimal nöropati gibi sık görülen bir nörolojik bulgu da bilateral sensorionoral sağırliktır (50).

İleri derecede kas güçsüzlüğü ve halsizlik nadirdir. Periferal nöropati görülebilir; ancak bu genellikle asemptomatiktir. Mitokondrial hastalığı olan kişiler subakut ansefalopatinin neden olduğu nöbetler ve demans gelişmeden önce tamamen normaldirler; bu hastalarda hem spontan hemde uyarana duyarlı miyoklonus saptanabilir. Serebellar ataksi de nadir olmayarak görülen bir bulgudur. Ayrıca piramidal ve ekstrapiramidal bulgular da bu hastalarda görülebilir (51,52).

Bir başka semptom grubu da migren ve "stroke" ataklarıdır. Olguların %50'sinden fazlasında migrene benzer baş ağrısı saptamak mümkündür ve bu olguların çok az bir kısmında şiddetli migrene bağlı "stroke" benzeri ataklar görülebilir. Bu bulguların migrenin etyolojisinde mitokondrial disfonksiyonun önemli bir yere sahip olduğunu düşündürmesine karşın bu konuda tam bir bağlantı gösterilmemiştir. Değişik çalışmalarda gençlerde görülen "stroke ataklarda" %0,5–8 oranında mtDNA anormallikleri saptanmıştır. Bu nedenle 50 yaş

altında kardiyovasküler hastalığı, trombositoz ya da vaskuliti olmayan hastalardaki “stroke” ataklarında mitokondrial hastalıklar araştırılmalıdır (53) (Tablo 2).

Tablo 2. Mitokondrial hastalıkların nörolojik bulguları:

Oftalmopleji	Sensorinoral işitme kaybı
Genç erişkinlerde “stroke” atağı	Ataksi
Nöbet	Demans
Miyoklonus	Periferik noropati
Optik noropati	Vasküler başağrısı
Miyopati	Miyelopati
Yorgunluk ve egzersiz intoleransı	Distoni
Serebrospinal sıvıda protein artışı	Bazal ganglionlarda kalsifikasyon

2.3.2. Diabetes Mellitus

Diabet sık görülen bir mtDNA hastalığıdır. Genel kanı mtDNA defektlerinin %1,5 oranında diabete yol açtığı ve Avrupadaki prevalansının 1/200000 olduğudur (54). Mitokondrial diabet tipik olarak genç-orta yaşta karşımıza çıkar; ortalama başlangıç yaşı 22-35'dir. Hastalardaki temel defekt insulin salınımındadır. Bu olgularda ketoasidoz nadiren görülür. Kardiyak ve renal komplikasyonlar görülmekle birlikte bunlar diabetin komplikasyonu olmaktan çok mtDNA defektine bağlı olarak ortaya çıkmaktadırlar (41). Pankreatik hücreleri oksidatif fosforilasyona son derece bağımlıdır ve özellikle glikoza bağımlı insulin sekresyonu intraseluler ATP/ADP oranına bağımlılık gösterir. Histopatolojik olarak mitokondrial diabeti olanlarda adacık hücre atrofisi görülmekte ve ilginç olarak bu olgularda dolaşımda anti-adacık hücre antikorları saptanmaktadır. mtDNA defektine bağlı hücre harabiyeti ya antikor oluşumuna neden olmakta, ya da pankreatik otoimmünite ve mitokondrial defekt kombine olarak diabet gelişimine neden olmaktadır. Bu nokta tam olarak aydınlatılamamıştır. Kalıtsal mtDNA mutasyonu olmayanlarda genellikle diabet orta yaşlarda ortaya çıkmakta; bu da postmitotik hücrelerinde yaşa bağımlı olarak mutant DNA birikimine yol açmaktadır. Bu durumda akla başka bir soru gelmektedir. "Hangi diabet hastaları mitokondrial defekt taşımaktadır?". Zorunlu olmamakla birlikte mitokondrial hastalığı olan bireylerde sensorinoral sağırılık görülmektedir. Diğer nörolojik bulguların varlığı ve diğer

organ tutulumları mitokondrial hastalığı akla getirir. Ailede anne tarafında diabet ve sağırılık öyküsünün olması mtDNA defekti olduğunu düşündüren bulgulardır (41,54,55).

2.3.3. Diğer Endokrin Bozukluklar

Hipoparatiroidizm bir başka bulgudur ve bu hastalarda mtDNA'nın farklı bir şekilde düzenlendiği dikkati çeker. Hipotiroidizm de nadir değildir ve mitokondrial diabetteki gibi genellikle organ spesifik otoantikörlerin yüksek titreleri ile birlikte görülür. İzole olgularda büyüme hormonu yetersizliği ve ön hipofiz yetmezlikleri bildirilmiştir (34).

2.3.4. Kardiyovasküler Sistem

mtDNA defektlerinde izole olarak kardiyak defektler görülmekte ya da Kearns-Sayre sendromu gibi diğer sendromların bir parçası olarak karşımıza çıkmaktadırlar. Bu olgularda dilate ve hipertrofik kardiyomiopati tanımlanmıştır. Ayrıca ciddi progresif kalp blokları görülmüştür. Aberan atrio-ventrikuler yollar, Leber'in hereditör optik nöropatisi olan hastalarda ve MELAS olan bir hastada tanımlanmıştır. İskemik kalp hastalıklarında da mtDNA mutasyonları saptanır; fakat bu anormallikler olasılıkla serbest radikallere bağlı oksidatif hasar sonucu ortaya çıkmaktadır (56).

2.3.5. Solunum Sistemi

Mitokondrial disfonksiyon çok çeşitli bulgularla hastayı göğüs hastalıkları uzmanına götürür. Laktik asidoz hiperventilasyona neden olabilir. Kronik laktik asidemisi olan hastalarda sistemik asidoz çok belirgin olmayabilir ve bu hastalarda serum bikarbonat düzeyide düşük olduğundan histerik hiperventilasyon sendromu olarak değerlendirilebilir. Buna karşın ciddi ensefalopatisi olan hastalarda santral hipoventilasyona bağlı, özellikle çocuklardaki Leigh sendromunun akut ataklarında respiratuvar ve metabolik asidoz (mikst tip asidoz) saptanabilir. Mitokondrial disfonksiyona bağlı olarak hem santral hemde periferik komponenti olan uyku apneleri özellikle ileri yaşlardaki hastalarda tanımlanmıştır. Solunum yetmezliği; Leigh sendromu, MELAS, MERRF ve Kearns-Sayre sendromlarında tanımlanmıştır. Özellikle otonomik solunum kontrolünün kaybı ile santral uyku apnesi,

nokturnal hipoventilasyon, solunum ritminde bozulma infantil ve adult Leigh sendromunun karakteristik bulgularıdır. Barohn, mitokondrial sitopatiye sekonder gelişen solunum yetmezliklerinde hipoksi ve hiperkapniye solunum yanıtının azaldığını göstermiştir (57). Ayrıca solunum kaslarındaki ve diyafragmadaki güçsüzlük de solunum yetmezliğine katkıda bulunurlar. Aspirasyon, bronkopnömoni, anestezi ve cerrahi girişimler, sedasyon ve sistemik enfeksiyonlar da solunum yetmezliğini ortaya çıkaran faktörler arasındadır. Bu olgularda solunum yetmezliğine ait diğer bir bulgu da kas disfonksiyonuna bağlı aspirasyon ve buna sekonder gelişen pnömonilerdir. Sonuçta kas iskelet sistemine ait kronik bozukluklarda çeşitli nedenlere bağlı ortaya çıkan hipoventilasyon sonucu pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği de bu olgularda gelişmektedir (58).

2.3.6. Üriner Sistem

Mitokondrial hastalıklarda aminoasiduri (özellikle laktat, pürivat ve alanin) sık görülen bir bulgudur ve renal disfonksiyon yerine sistemik metabolik bir bozukluğu yansıtır. Glomerüler disfonksiyon bildirilmesine karşın oldukça nadir görülürken, tübüler disfonksiyon ve bazı tübülointerstisyel hastalıklar sık olarak karşımıza çıkar (59). Renal oksijen gereksiniminin %90'ı proksimal tübül ve Henle kulbunun çıkan kolunda Na⁺/ K⁺ ATPaz sistemi için ATP üretmekte kullanılır. Dolayısıyla mtDNA defekti olduğunda renal tübüler hastalık gelişmesi hiç de şaşırtıcı değildir. Mitokondrial hastalığı olan çocuklarda nonselektif aminoasit, glukoz, fosfat ve bikarbonat kaybı ile giden ve Toni-Fanconi-Debre sendromu olarak adlandırılan ciddi renal disfonksiyon görülebilir (60). Erişkinlerde ise bu defekt genellikle çok ciddi değildir ve nadiren klinik önem taşır. Jeneralize aminoasiduri ise erişkinlerde çok yaygın olarak görülen bir bozukluktur. Bunun yanı sıra Kearns- Sayre ve MELAS sendromlarında renal tübuler asidoz ve ayrıca bazı olgularda Bartter sendromu tanımlanmıştır (34,61).

2.3.7. Gastrointestinal Sistem

Mitokondrial hastalığı olan kişiler epizodik bulantı ve kusma yakınması ile gastroenteroloğa başvurabilirler. Bu durum sistemik laktik asidoza bağlı olabilir; ancak bunu söyleyebilmek için diğer nedenleri ekarte etmek gerekir. Mitokondrial nörogastrointestinal

ensefalopati (MNGIE) ve polinoropati, oftalmopleji, lökoensefalopati ve intestinal psödoobstruksiyon (POLIP) gibi gastrointestinal bulguların ön planda olduğu hastalarda barsak dismotilitesi dikkat çeker. Bu hastalıklar, mtDNA defekti olmasına karşın otozomal dominant kalıtım gösterirler. Bugün için hem barsak miyopatisi, hemde myenterik plexus nöropatisinin MNGIE'nin bir alt grubu olduğu söylenmekte ise de nasıl oluştuklarını tam olarak bilinmemektedir. Barsak dismotilitesi diğer mtDNA mutasyonları ile de tanımlanmıştır ve bu hastalarda aşırı bakteriyel proliferasyona bağlı malabsorbsiyon görülebilmektedir. Ekzokrin pankreas yetmezliğine bağlı olarak da malabsorbsiyonlar bildirilmiş, kronik diare ve villus atrofileri de tanımlanmıştır. MNGIE ve pankreas ekzokrin yetmezlikleri nadir görülen durumlar olmakla birlikte; %15 olguda disfaji, kronik konstipasyon, ya da ikisi birden tanımlanmıştır. Disfaji ilerleyicidir ve gastrotomi bile gerektirebilir (62). Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde mitokondrial hastalığa bağlı hepatik yetmezlik sık olarak görülür ve metabolik asidozun artmasına katkıda bulunur (34).

2.3.8. Hematopoietik Sistem

Sideroblastik anemi erişkinlerde mitokondrial sitopatiye bağlı olarak tanımlanmıştır. Çocuklarda ise pansitopeni ve ekzokrin pankreas yetmezliğinin bir arada olduğu Pearson sendromuna neden olur. Diğer sideroblastik ya da aplastik anemi formlarında akkiz ya da konjenital mtDNA mutasyonlarına bağlı olarak oluşabilmektedir (34).

2.3.9. Dermatoloji

Servikal lipomatozis; miyoklonik epilepsi ve miyopati komponentlerinden oluşan Ekbom sendromunun bir parçası olarak görülür. Yine toraksta at boynu şeklinde görünüme neden olan multipl simetrik lipomalar mtDNA mutasyonları sonucu görülebilirler (34).

2.4. Pediatrik mitokondrial hastalıklar

Yenidoğan döneminde sıklıkla metabolik hastalıklarla karıştırılan ve oksidatif metabolik yolda enerji üretiminde, olasılıkla yapısal ve fonksiyonel mitokondriyel defektlerin

neden olduğu heterojen nöromuskuler hastalıklar grubunu oluşturur. mtDNA mutasyonlarının prevalansı tahminen canlı doğumlarda 4–5/100.000 denilmektedir(24).

Patojenik mtDNA mutasyonu olan çocuklar genellikle 4 farklı şekilde karşımıza çıkmaktadırlar.

İlk olarak; mitokondrial hastalık, metabolik ensefalopati, sistemik asidoz ve genellikle buna eşlik eden hepatik ve kardiyak yetmezlikle birlikte neonatal dönemde karşımıza çıkar(63,64,). Bütün çabalara karşın bu bebekler kaybedilirler. Ayrıca yenidoğan döneminde büyümenin hızlı olması nedeniyle mitokondrial bozukluklar erken dönemde bulgu verebilirler. Bu bulgular arasında; hipotoni, letarji, beslenme ve solunum güçlüğü, nöbetler, kusma, gelişme geriliği ve psikomotor gerilik sayılabilir. Burada önemli olan en kısa sürede tanı koyabilmektir. Ayrıca bu form, biotinidaz eksikliği gibi tedavi edilebilir hastalıkları taklit edebilir ve bu hastalıklara tanı konulamaz ise yeniden sağlıklı bir çocuk sahibi olmak isteyen aileye de gerekli doğru bilginin verilmesi olanaksız olur (63,65). Yenidoğan döneminde nadir görülen diğeri bir mitokondrial hastalık Pearson sendromudur (66). Bundan başka; vertebral, anal, kardiyovasküler, trakeo-ösefagial, renal ve ekstremitelerde deformiteleri ile karakterize olan VACTERL sendromunda da mitokondrial genomda np3243 nokta mutasyonu tanımlanmıştır (67).

İkinci olarak; mtDNA mutasyonu süt çocukluğu ve oyun çocuğu dönemlerinde en sık Leigh sendromuna neden olabilir (63,68). Leigh sendromu, serebral ve serebellar bozuklukların bir arada olduğu yineleyen ensefalopati atakları ile birlikte dir. Bu hastaların kranial manyetik rezonans görüntülemesinde bilateral bazal ganglionlarda hipodens alanlar görülür ve subakut ataklar sırasında kan ve beyin omurilik sıvısı (BOS) laktat düzeylerinde artış saptanır. Leigh sendromunda respiratuar zincir kompleks eksikliklerini saptamak mümkündür. Kompleks IV (sitokrom c oksidaz) eksikliği en sık görülen nedendir; bunu kompleks I (NADH dehidrogenaz) eksikliği izler. Hastaların çoğunda nükleer DNA'da defekt vardır, ancak önemli bir oranda da mtDNA mutasyonu (genellikle 89q3 pozisyonundaki ATPaz geninde nokta mutasyon) saptamak mümkündür. Pürivat dehidrogenaz eksikliği de Leigh sendromuna neden olur ve bu eksiklikten X kromozomundaki bir defekt sorumludur. Bu hastalığın tanısı da bir sonraki çocuğun bundan nasıl etkilenebileceğini belirtmek açısından önemlidir (63) ve erken süt çocukluğu döneminde karaciğeri yetmezliğinin önemli nedenleri arasında yer alır. Özellikle hastalık hızlı bir seyir gösteriyorsa, laktik asidoz, multisistem tutulumu, nöromuskuler tutulum eşlik ediyorsa ve karaciğeri biyopsisinde hepatik

steatoz görülürse mitokondrial bozukluk akıla gelmelidir (64). Bir çalışmada nedeni bilinmeyen kardiyomiyopatiler incelendiğinde mitokondrial hastalıkların önemli bir yere sahip olduğu gösterilmiştir (69).

Üçüncü olarak; mtDNA defekti olan çocuklar sideroblastik anemi, pankreas ekzokrin yetmezlik ve pansitopeni ile seyreden Pearson sendromu ile karşımıza çıkabilirler. Bu çocuklar destek tedavisi ile erişkin çağa kadar gelebilirler; ancak 18–20 yaşlarında Kearns-Sayre sendromuna sahip olma olasılıkları vardır.

Son olarak; mitokondrial hastalığı olan çocuklarda büyüme ve gelişme geriliği, hipotoni gözlenebilir. Bu hastalarda da mitokondrial değişikliği saptamak önemlidir. Bunun için ailede nörolojik hastalık öyküsü, yineleyen düşük, özellikle sistemik asidoz ile erken neonatal dönemde ölüm, otozomal dominant bir hastalığı ya da mitokondrial genetik defekti akla getirmelidir (63).

2.4. Mitokodrial ensefalopati tipleri:

2.4.1 Mitokodrial Ensefalopati- Laktik Asidoz- Strok like epizod (MELAS)

Hastalar doğumda normal olup genelde erken gelişimleri normaldir. Başlangıç yaşı 3–40 yaş arasında olabilir. Ancak ilk semptomları genellikle ergenlik döneminde ortaya çıkar. Progresif olan bulgular büyüme gelişme bozukluğu ve epileptik nöbetler genellikle ilk semptomlardır. Kognitif regresyon, öğrenme bozukluğu, egzersiz intoleransı, ekstremitte güçsüzlüğü hastalığın sık semptomlarıdır. MELAS'ta myopatik özellikler nadiren çok baskındır (70).

Ayrıca mitokodrial hastalıklarda ortak olarak görülen kısa boy, bulantı-kusma atakları, genel veya lokal nöbetler, demans, laktik asidoz sensorinöral işitme kaybı, alternan hemiparezi, hemianopsi veya kortikal körlük görülebilir (71).

Gecikmiş puberte, infertilite ve hipotalamik hipogonadizm görülebilir. Diabetes Mellitus, büyüme hormon eksikliği, hipotiroidizm, hipoparatiroidizm, hipoaldosteronizm gelişebilir. Hastaların yarısından daha azında myoklonus, serebellar ataksi, epizotik koma, periferik nöropati, pigmenter retinopati, oftalmopleji, pitozis, optik atrofi, hipertrofik kardiomyopati, kardiyak blok ve nefropati görülebilir(70).

MELAS-MERFF overlap sendromda strok benzeri epizotlar ve myoklonik epilepsi görülür. LHON-MELAS overlap sendromda tipik Leber herediter optik nöropati ve strok benzeri epizotlar görülür (70).

Laboratuvar bulgularında çoğu hastada laktik asidoz mevcuttur. BOS laktat ve protein düzeyi genelde yüksektir. EMG'de myopatik patern görülebilir. Çoğu hastada kas biopsisinde ragged red fibers saptanır (70).

Koryonik villus örneklerinde mutant mitokondrial DNA saptanamadığından antenatal tanıda mitokondrial DNA defektinin saptanması oldukça güçtür. Histokimyasal olarak oksidatif yolak enzimlerinden NADH dehidrogenaz, süksinat dehidrogenaz, sitokrom c oksidaz anormal paternde boyanma gösterir. Elektron mikroskopisinde myofibriller, sarkolemma mitokondrisinde toplanmış ragged red fibers görülür. Mitokondriler anormal yapı ve boyutta, krista sayıları artmış ve irregüler olarak izlenir (70).

Bilgisayarlı tomografi(BT) bulgusu kaudat nükleus ve globus pallidusta kalsiyum depositlerinin görülmesidir. Bazen putamen ve talamusta da kalsiyum depozitleri izlenebilir. Akut faz strok benzeri epizod sırasında bir veya birden çok, asimetrik dağılımlı, büyük hipodens, ödemli alanlar görülebilir (70).

MRG'de bazal ganglionlardaki kalsiyum depozitlerinin saptanması zordur. Korteks korunmuş olmakla birlikte sıklıkla subkortikal beyaz cevher tutulmuştur. Periventriküler beyaz cevher sıklıkla korunmuştur. Lezyonlar değişik boyutlarda bazen küçük bazen büyük, tek yada sıklıkla multipl, genellikle asimetriktir. Lezyonların tutlumu daha çok oksipital ve posterior temporal alanlardadır. Diğer tutulan alanları talamus, bazal ganglionlar ve beyin sapıdır. Diffüz serebellar tutulum da tariflenmiştir. Akut lezyon alanları çoğunlukla ödemlidir ve T2 A serilerde sinyal artışı görülür. Birkaç hafta içinde lezyonların sinyal intensitesi değişir ve bu alanda atrofi gelişmeye başlar. Yıllar sonra MRG'de migratuvar inaraktlar trasesinde progresif atrofiye sekonder ventriküler sistem ve subaraknoid mesafede genişleme izlenir. Serebellar atrofi de görülebilir (70).

Değişik MRG teknikleri MELAS tanısında avantaj sağlayabilir. Gradient eko tekniği diğer tekniklere göre kalsiyum depozitlerine daha hassastır. FLAIR görüntüler süperior yerleşimli küçük kortikal lezyonarı daha iyi gösterir. Klinik semptomlardan olan strok lezyonlar olmadan da meydana çıkabilir (70).

Difüzyon ağırlıklı görüntüler ve ADC haritasında akut dönem strok benzeri epizot sırasında çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bir çalışmada akut fazda iskemik enfarktlara zıt olarak,

normal veya artmış ADC değerleri saptanmıştır (71). Diğer bir çalışmada(Wang al.2003) akut lezyonlarda sitotoksik ödeme bağlı olarak kuvvetli ADC azalması bulunmuştur.

2.4.2. Leber'in herediter optik nöropatisi

Leber'in herediter optik nöropatisi (LHON)'da maternal kalıtım gösteren, bileteral santral yerleşimli lezyonlar görülür. Başlangıç genellikle asimetriktir. Tipik olarak 15–35 yaşlar arasında bulgular başlar. Genel görüş bulgular kalıcı olmakla birlikte spontan düzelme görülebilir. Isı ya da egzersizle geçici kötüleşme görülebilir(Uthhoff semptomu). Santral ya da kosantral görme defekti, baş ağrısı, görme bozukluğu, görme kaybı görülebilir. Hastalığın ilk bulgusu oftalmoskopiyle saptanabilen presemptomatik dönemde görülen peripapiller telenjiyektazik mikroanjiopatiidir. Bazen görme bozukluklarına ek olarak Wolff-Parkinson-White sendromuna benzer kardiyak anomaliler de eşlik edebilir. Minör nörolojik anomaliler olarak hiperfleksi, Babinski işareti, ataksi, periferik nöropati raporlanmıştır (70).

Multipl skleroz benzeri hastalıkta epizodik nörolojin anomaliler meydana gelir. Optik nöropati, spastisite, serebellar ataksi, duyuşal bozukluk, vertigo, diplopi, internükleer oftalmopleji ve miksiyon güçlüğü görülebilir. Klinik bulgular MS ile karıştırılır. LHON'da aile öyküsü mevcuttur. Ağır ve bilateral vizual bulguları olan hastada tanıda MS yanında LHON'da akılda tutulmalıdır. Mitokondrial DNA'da noktasal mutasyon gösterilebilir. Patolojik olarak LHON'da optik sinir santral kesiminde ve pregenekulat yolakta myelin kaybı ve ağır aksonal dejenerasyon bulunmuştur. Serebral MS benzeri beyaz cevher lezyonları henüz araştırılmaktadır (70).

MRG'de LHON hastalarında STIR sekansında optik sinir anormalliği görülebilir. Optik sinirin orta ve posterior intraorbital kesiminde sinyal artışı görülürken anterior kesim genellikle korunmuştur. Çoğu hastada beyin MRG normaldir. LHON hastalığındaki distoni bilateral putamen lezyonları ile ilişkili bulunmuştur. Serebellar atrofi de raporlanmıştır. MS benzeri hastalıkta multipl beyaz cevher lezyonları görülmüş olup bu lezyonlar serebral hemisferde periventriküler ve derin beyaz cevherde, beyin sapı ve serebellumda görülür. MRG bulguları ile LHON ve MS ayrımı mümkün değildir. Bu hastalıkta MRS'de laktat piki görülmez (70).

2.4.3. Kearns-Sayre sendromu

Kearns-Sayre sendromu(KSS) nadir, sporadik, kadın ve erkekte eşit oranda görülen bir hastalıktır. Genellikle 20 yaşından önce başlar. Erken dönemde hastaların gelişimi normaldir.

Başlangıç semptomları genellikle pitoz ve kronik progresif eksternal oftalmoplejidir. Tipik klinik triad progresif eksternal oftalmopleji, retinada pigmenter dejenerasyon ve kardiak bloktur. Diğer sık görülen bulgular; progresif büyüme gelişme geriliği, psikomotor gelişme geriliği, sensorinöral işitme kaybı, serebellar ataksi, proksimal myopati, kardiomyopati ve duyuşal nöropatidir. Daha az olarak piramidal disfonksiyon, demans ve nöbet görülebilir. Endokrin bozukluklar ve hipomagnezemi görülebilir. Bazı hastalarda hiperpigmente cilt lekeleri saptanmıştır. Kardiak aritmi, konjestif kardiomyopati, kardiyogenik emboli ve stroke ölüm nedeni olabilir (70).

Rastlantısal saptanan bazı hastalarda KSS infantlardaki Pearson sendromunu takip edebilir. Pearson sendromunda transfüzyon gerektiren refrakter sideroblastik anemi, trombositopeni, nötropeni, pankreas yetmezliği ve hepatik disfonksiyon görülür. Başlangıç sıklıkla infant ve erken puberte dönemindedir. Bu hastalarda sonradan KSS gelişebilir (70).

KSS'da laboratuvar bulguları serebrospinal sıvı(CSF) protein seviyesinde artış, kan ve CSF laktat ve pürüvat seviyesinde artıştır. Sıklıkla eşlik eden değişik endokrin yetmezlik bulguları mevcuttur. Elektromyografi(EMG)'de myopati bulguları açığa çıkar. EKG ve PA akciğer gafisinde kardiomegali mevcuttur. Biyokimyasal analizde kas dokusunda respiratuvar kompleks I, III, IV aktivitesi tek tek yada kombine olarak azalmış bulunur. Patolojik olarak kas biopsisinde ragged red fibers görülebilir (70).

KSS'da BT'de globus pallidus ve kaudat nükleuslarda kalsiyum depozitleri, serebral beyaz cevherde dansite azalması ve progresif atrofi görülür. Bazı hastalarda kalsiyum depozitleri serebral beyaz cevherde ve yaygın olarak görülebilir. Kalsiyum depoziti yokluğunda globus pallidus düşük dansitede görülebilir (70).

MRG'de karakteristik bulgu globus pallidus ve talamusta simetrik lezyonlar ve beyaz cevher anomalileridir. Diğer santral nükleuslarda da kaudat nükleus, substansia nigra da tutulum olabilir. Putamen tutulumu daha az görülür. Beyaz cevher anormallikleri simetrik ve yamasal birleşme eğilimindedir. Serebellar beyaz cevherde tutulabilir. Beyin sapı tutulumu yaygındır. Serebellar ve daha az olarak serebral atrofi görülebilir (70).

2.4.4. Mitokondrial nörogastrointestinal ensefalomyopati

Mitokondrial nörogastrointestinal ensefalomyopati(MNGIE) multisistem mitokondrial hastalık olup myonörogastrointestinal ensefalomyati olarakta bilinmektedir. Polinöropati, optalmopleji, lökoansefalopati, intestinal pseudoobstrüksiyon(POLIP); okulogastrointestinal muskuler distrofi(OGIMD); mitokondrial ensefalopati, sensorimotor polinöropati, oftalmopleji ve pseudoobstrüksiyon(MEPOP); kronik intestinal pseudoobstrüksiyon(CIPO) ile myopati ve oftalmopleji görülebilir. Otozomal resesif kalıtım gösteren ve 1–5. dekalarda arasında görülebilen hastalıktır. Başlangıç semptomu sıklıkla gastrointestinal, okuler ya da ikisi birdendir. Gastrointestinal bulgular disfaji, abdominal ağrı, kramplar, tekrarlayan bulantı-kusma, diare, malabsorbsiyon, divertikülozis ve pseudoobstrüksiyondur. Visseral myopati ve nöropatiye bağlı olarak gastrointestinal dismotilite gelişir. Bazı hastalarda karaciğer sirozu gelişmiş olup parenteral nütrisyonu bağlanmıştır. Oküler bulgular kronik progresif eksternal oftalmopleji, pitozis ve pigmenter retinopatidir. Diğer sık görülen bulgular ekstremitelerde güçsüzlüğü, periferik nöropati, sensorinöral işitme kaybıdır. Arefleksi ve nadiren mental retardasyon görülebilir. Laboratuvar bulguları kan laktat ve pürüvat seviyesinde artış, CSF protein seviyesinde belirgin artıştır. Tanıda lökosit timidin fosforilaz aktivite defekti ve plazma timidin seviyesinde artış saptanabilir (70).

MNGIE'de BT bulguları; serebral ve serebellar beyaz cevherde hipodansite görülebilir. MRG'de T2 A ve FLAIR görüntülerde serebral ve serebellar beyaz cevherde diffüz yüksek sinyal intensitesi görülür. Fakat U lifleri ve korpus kallozum korunmuştur. Bazı hastalarda talamus ve bazal ganglionlarda yamasal sinyal değişiklikleri izlenir. Bazı hastalarda MRG'de izlenen beyaz cevher anomalileri periventriküler beyaz cevherle sınırlıdır (70).

2.4.5. Leigh sendromu ve Mitokondrial lokoensefalopatiler

Leigh sendromu(subakut nekrotizan ensefalopati) çoğunlukla hayatın ilk 2 yılında ortaya çıkmakla beraber daha geç çocukluk döneminde hatta erişkin yaşta da başlayabilir. Çok farklı klinik tablolara neden olabilmekle beraber ortak klinik bulguları psikomotor regresyon, hipotoni, ekstrapiramidal bulgular(rijidite, hipokinezi, korea, athetozis, myoklonus, tremor, ballismus), ataksi, spastisite, körlük, optik atrofi, solunum güçlüğü, kusma ve kranial sinir tutulumudur. Bazı hastalarda akut başlangıçlı koma, konvülsiyon bazen status epileptikus

baskın klinik tablodur. Ölüm nedeni sıklıkla nörolojik bozukluklara bağlı status epileptikus, ani gelişen koma, pnömoni ve kardiyak problemlere bağlıdır (70).

Söz konusu tek bir biyokimyasal anomali değildir, benzer klinik ve görüntüleme bulgularına neden olan bir grup enzim eksikliği bu isim altında toplanır. Pürüvat dehidrogenaz enzim kompleksinde eksiklik, sitokrom c oksidaz, pürüvat dekarboksilaz eksiklikleri olabileceği gibi endorfin metabolizma bozuklukları da bu klinik tabloya yol açabilir. Aile hikâyesi sık olmakla birlikte çoğu vaka sporadik olarak görülmektedir. Hastalık akut başlayabileceği gibi ataklarla seyredebilir veya kronik progresif bir seyir gösterebilir(70).

Leigh sendromunda histopatolojik anomalilik santral gri cevherdedir. Beyin ve spinal kord etkilenebilir. En sık pons, orta beyin, tegmentum, substansia nigra, ventral medulla, putamen, kaudat nükleus, serebellum(özellikle dent nükleuslar), optik sinirler ve talamus tutulur (74,75,76).

Leigh sendromunda BT ve MRG'de bazal ganglionlar ve beyin sapında etkilenme mevcuttur. Putamen ve kaudat nükleusta sıklıkla etkilenir. Globus pallidus, subtalamik nükleus, dentat nükleus, substansia nigra, pons, periaquaduktal gri cevher, red nükleus, medulla ve diğer beyin sapı yapıları da tutulabilir. Kollikuli, talamus, hipotalamus ve korteks daha az sıklıkla tutulan bölgelerdir. Lezyonlar simetrik ya da asimetrik olabilir. Akut dönem lezyonlar ödemli olup zamanla küçülerek atrofi ve kistik lezyon halini alır. Akut dönem lezyonlar kontrast tutulumu gösterebilir ve ödem etkisi bulunabilir. Bazı hastalarda yaygın serebral ve serebellar atrofiye bağlı olarak subdural efüzyon görülebilir. Klinik semptomların başlaması myelinizasyonda gecikme ya da eksikliğe bağlıdır. Sıklıkla T2 A serilerde serebral ve serebellar beyaz cevherde anormal sinyal artımı mevcuttur. Bazı hastalarda beyaz cevher tutulumu subkortikal alanda, bazı hastalarda periventriküler alanda görülürken bazende diffüz tutulum izlenir. Anormal beyaz cevher alanında iyi sınırlı, küçük kistler(bazende büyük boyutlarda) görülebilir (70). Spinal kord tutulumunda özellikle piramidal traktuslar, anterior boynuz ile dorsal kolon tutulabilir. Lezyonlar zaman içinde düzelme gösterebilir (77). Kronik dönemde yeni lezyonlar belirebilir(74).

2.4.6. MERRF(Myoklonik epilepsi, 'ragged red fibers'):

Asıl olarak yetişkin dönemde ortaya çıkar. Çocuklarda nadirdir. Tanı kas biopsisinde 'ragged red' fibrillerinin görülmesiyle konur. Myoklonik nöbet, serebellar ataksi ve iskelet

kası biopsisinde düzensiz kırmızı lifler görülür. Radyolojik görünümü MELAS'a bezer. Spesifik MRG bulguları olmamakla birlikte sıklıkla serebral ve serebellar atrofi bulunur (78,79).

2.4.7. Alper's sendromu

Esas olarak gri cevheri ilgilendiren, yaşamın ilk yılında görülen, hızlı progresyon gösteren hastalıktır. Klinik olarak myoklonus, inatçı nöbetler, psikomotor gerileme, spastisite ve kortikal körlük ile karakterizedir. Frontal, temporal ve oksipital loblarda kortikal incelleme, gecikmiş myelinizasyon ve subdural hematoma bildirilmiştir (76,80).

2.4.8. NARP(nöropati, ataksi ve retinitis pigmentoza)

Multisistem tutulumu gösteren, gelişimsel gerileme, retinitis pigmentoza, mikst serebellar tip ataksi, sensorial nöropati, demans, proksimal kas güçsüzlüğü ile karakterizedir. MRG bulguları spesifik olmayıp serebral ve serebellar kortikal atrofi ve bilateral lentiküler nükleusta T2 ağırlıklı serilerde sinyal artışı görülen lezyonlar mevcuttur (81,82).

Yukarıda genel özellikleri belirtilen belli başlı mitokondial hastalıklar anlatılmıştır. Bu hastalıklardan daha belirgin olarak gri cevheri ya da daha belirgin olarak beyaz cevheri tutanlar aşağıda ayrı biçimde açıklanmıştır.

Gri cevheri tutanlar:

MELAS 'ta nöronal kayıp ve gliosis ile ilişkili oksipital, parietal ve temporal loblarda kortekste multifokal infarkt benzeri lezyonlar mevcuttur. Bazal ganglionlar, serebellum, talamus ve beyin sapında da nöronal kayıp görülür.

MERRF'te başlıca subkortikal dokuda örneğin nükleus dentatus, beyin sapı, özellikle inferior medüller olive ve serebellar kortikal hücrelerde dejenerasyona bağlı olarak nöronal kayıp ve multisistem dejenerasyon görülür.

Alpers hastalığında hemisferik korteks, talamus ve daha az sıklıkta serebellar korteks harabiyeti ile karakterize nekrotizan lezyonlar(mikrokistik dejenerasyon, kapiller

proliferasyon, farklı paternde hücre ölümü) ve aynı zamanda hemisferik beyaz cevherde ciddi nöronal kayıp görülür.

Leigh sendromu(LS) nekrotizan ensefalopati, gliosis, daha çok bazal gaglion, talamus ve beyin sapını tutan, bilateral simetrik nekrotizan lezyonlar ile karakterizedir. Serebral kortekste spongiodejenerasyon ve kapiller proliferasyon, purkinje hücrelerinin kaybı izlenir (83,84).

Beyaz cevheri tutanlar:

Kearn-Sayre sendromu(KSS) hemisferik beyaz cevher ve beyin sapında spongiodejenerasyon, beyin sapı nükleusları ve purkinje hücre tabakasında nöronal kayıp tanımlanmıştır.

İnfantil hepatoserebral sendrom deoksiguanozin kinaz(dGK) gen mutasyonu ve mtDNA azalması sonucu, serebral ve serebellar hemisferlerde beyaz cevherde gliosis ile ilişkili fokal spongiodejenerasyon izlenir (83,84).

Ağırlıklı olarak gri cevheri tutanlar

MERRF

MELAS

Alpers Syndrome

Leigh Syndromes (LS)

Ağırlıklı olarak beyaz cevheri tutanlar

Kearns-Sayre Syndrome (KSS)

İnfantil hepatoserebral sendrom

Bazı Leigh sendrom vakaları

2.2. MRG FİZİK PRENSİPLERİ VE İNCELEME SEKANSLARI

2.2.1. MRG Tarihçe ve fizik prensipleri

İlk olarak Pauli 1924 yılında elektronların yüksek hızda spin hareketi yaptığını ileri sürmüştür. Purcel ve Bloch 1946 yılında birbirinden bağımsız olarak MRG ve dolayısıyla MRS'nin fizik prensiplerini tanımladılar. Bu çalışmalarlarıyla 1952'de Nobel ödülünü almışlar. (1,2) Ardından 1965 yılında Stejskal ve Tanner isimli iki araştırmacı difüzyon ağırlıklı görüntülemenin temel fizik prensiplerini geliştirmiştir (7). Difüzyon olayının MR sinyali üzerine olan etkileri ilk kez Hahn tarafından tarif edilip spin eko sekansında denenerek

yayınlanmıştır (6). Ancak bu tekniğin rutin olarak kullanılabilmesi 1990'lı yılların başında MR mühendislerinin güçlü manyetik alan gradientlerini yapabilmeleri ile mümkün olabilmıştır. 1990'da Moseley ve arkadaşlarının kedi beyinde fokal iskemi alanları yaratarak yaptıkları deneysel çalışmada konvansiyonel MR görüntüleri normalden ölçülen ADC değerlerinde %50'den daha fazla azalma olduğunu saptamaları difüzyon MR tekniğinin klinik kullanımını hızlandırmıştır (85).

Yumuşak doku kontrast çözümüleme gücü en yüksek olan radyolojik görüntüleme yöntemi MRG' dir.

Atom çekirdeğinin temel yapısını proton ve nötronlar oluşturur. Proton ve nötronlar kendi eksenleri etrafında "spin hareketi" adı verilen devamlı olarak bir dönüş hareketi yaparlar. Spin hareketi sayesinde nükleonların çevresinde doğal bir manyetik alan oluşur. Ancak çekirdekdeki nükleonlar çift sayıda bulduklarında birbirlerinin spin hareketini ortadan kaldıracak şekilde dizilim gösterdiklerinden doğal manyetizasyonları yoktur. Bu nedenle sadece tek sayıda nükleonu bulunan çekirdeklerde doğal manyetizasyon ya da manyetik dipol hareketi bulunmaktadır (86).

MRG'de sinyal kaynağı olarak manyetik dipol hareketine sahip çekirdeklerden faydalanılır. Bunlardan H⁺ atomu, tek bir prototondan ibaret çekirdek yapısı ile en güçlü manyetik dipol hareketine sahip olması, su ve yağda daha yoğun olmak üzere biyolojik dokularda yaygın olarak bulunması nedeniyle MRG'de sinyal kaynağı olarak tercih edilmektedir (86,87).

Normalde dokular içinde rastlantısal olarak dağılmış olan ve net manyetizasyonları sıfır olan H⁺ atomları güçlü bir manyetik alan içine yerleştirildiklerinde manyetik alan doğrultusuna paralel ve antiparalel bir şekilde dizilim gösterirler. Paralel dizilim daha az enerji gerektirdiği için, paralel dizilim gösteren atom sayısı antiparalel dizilen atom sayısından daha fazladır. Bu nedenle net manyetik vektör ana manyetik alan vektörüne paralel olur.

Protonlar kendi etraflarında spin hareketi yaparken, bir yandan da içine yerleştirildikleri manyetik alan gücü ile orantılı olarak değişen precession (salınım) hareketi gösterirler. Precession hareketi ana manyetik alan gücü ile ilişkili olarak "Larmor frekansı" adı verilen bir frekansta gerçekleşir.

$$W (\text{precession frekansı}) = g (\text{Gyromanyetik katsayı}) \times B_0 (\text{manyetik alan gücü})$$

Manyetik alana paralel olarak dizilmiş olan protonlardan sinyal almak mümkün değildir. Bunlardan sinyal elde edebilmek için ana manyetik alan gücünde ve larmor frekansı eşitliğinde dışarıdan bir 90° RF pulsu vermek gereklidir. Bu sayede longitudinal manyetizasyon olarak ifade edilen vektörel ok manyetik alana dik düzleme yatırılmış olacaktır (transvers manyetizasyon). RF pulsu kesildiğinde protonlar önceki düşük seviyeli konumlarına geri dönmeye başlar; böylece transvers manyetizasyon azalırken, longitudinal manyetizasyon artar. Bu arada protonların transvers manyetizasyonu sağlandığında gösterdikleri faz uyumu da bozulmaya başlar. Bu değişim “free induction decay=FID” olarak tanımlanır. Sinyal kaydı bu aşamada gerçekleşir. Zaman içinde azalarak değişen bu manyetizasyon, alıcı sargılar tarafından algılanır ve alternatif akıma dönüştürülür. Daha sonra tüm bu bilgiler bilgisayarlar yardımıyla görüntüye çevrilir (86,88).

90° RF pulsu verildikten sonra eksternal manyetik alan yönündeki longitudinal manyetizasyonun %63' ünün yeniden kazanılması için gereken süre “T1 relaksasyon zamanı” olarak adlandırılır. T1 relaksasyon süresi ana manyetik alanın gücüne ve dokuların iç yapı özelliklerine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. 90° RF pulsu verildikten sonra maksimum düzeye ulaşan transvers manyetizasyonun başlangıçtaki seviyesinin %37'sine inmesine kadar geçen süre “T2 relaksasyon zamanı” olarak adlandırılır. İnternal ve eksternal manyetik alan inhomojenitelerinden etkilenir (86).

Gerçek T2 süresi sadece dokuların fiziksel özelliklerinden etkilenir. Hem dış manyetik alan inhomojenitelerinden, hem de dokuların fiziksel özelliklerinden kaynaklanan relaksasyona “T2* relaksasyon” denir. Su molekülleri küçük ve hızlı hareket ettiklerinden uyarıldıklarında enerjilerini çevreye kolayca transfer edememekte, T1 ve T2 relaksasyon süreleri yaklaşık birbirlerine eşit halde bulunmaktadır (86,88).

MRG' de veri toplama ve görüntü oluşturulması şu esaslara dayanır:

- 1) İnceleme için vücut ana manyetik alana yerleştirilir.
- 2) Kesit alınması istenilen düzleme dik yönde kesit belirleme gradienti uygulanır. Bu şekilde baş ve ayak ucu arasında farklılaşmış manyetik alan gücü sağlanır ve her bölge farklı rezonans frekansına sahip olur.
- 3) RF sargıları ile kesit alınacak düzlemdeki manyetik alan gücü değerinde (Larmour denklemine göre) bir puls gönderilerek, sadece istenen kesit alanındaki protonlar uyarılır. Pulsun frekansı kesit yerini, bant genişliği ise kesit kalınlığını belirlemiş olur.

4) Uyarım kesildikten sonra, ilgili kesitteki protonların rezonansından oluşan sinyaller algılayıcı sargılar tarafından toplanır.

5) Toplanan ham sinyaller daha önceden seçilmiş frekans ve faz eksenlerine yerleştirilerek Fourier transformasyonu denilen bir dizi bilgisayar işlemine tabi tutularak görüntüye çevrilir.

Dokulardan gelen MR sinyallerinin Fourier transformasyondan sonra uzaysal frekanslarına göre kodlanarak yerleştirildiği yere “K alanı” adı verilir. K alanı bir kavramdır ve görüntüsü asıl MR görüntüsünden farklıdır. K alanında, y ekseninde faz kodlama, x ekseninde frekans kodlama gradientlerinden alınan sinyallerin frekanslarına göre yerleri belirlenir. Merkezde toplananlar düşük uzaysal frekanslı sinyallerdir ve kontrast rezolüsyondan sorumludurlar. Çevrede toplananlar ise yüksek frekanslıdır ve geometrik rezolüsyondan sorumludurlar. Faz kodlama gradientlerinin sayısı ya da aralıklarının artırılması ile K-alanı büyütülebilir. Bu da görüntünün geometrik rezolüsyonunu artırır (86).

Frekans kodlama gradienti, kesit belirleme gradientine dik, kesite paralel konumda olup, ilgili kesitte paralel sinyalin hangi vokselden geldiğini belirler. Kesit içinde farklı gradientler oluşmasını sağlar. Ancak sıraların belirlenmesi ve matrisin oluşturulması için sinyalin hangi sıralardan kaynaklandığının da bilinmesi gereklidir. Bunun için üçüncü bir boyut olarak kesit belirleme ve frekans kodlama gradientlerine dik faz kodlama gradienti uygulanır (86).

2.2.2. Hızlı Görüntüleme Teknikleri

Half-Fourier transformasyon: Faz kodlama doğrultusunda sinyallerin yarısından biraz fazlasının toplandığı, geri kalanının ise bilgisayar tarafından tamamlandığı bir tekniktir. Tetkik süresi kısalmış ancak sinyal/gürültü oranı azaldığı için rezolüsyon olumsuz etkilenir.

Rektangular FOV: K-alanının boyutlarında küçülme olmadan, faz gradientlerinin gücü sabit tutulurken çizgi aralıkları artırılıp, çizgi sayısı azaltılır. K alanının boyutu değişmediği için rezolüsyon kaybı olmaz (87).

2.2.3. MR’da Kullanılan İnceleme Sekansları

2.2.3.1. *Saturation recovery, Partial saturation*

90° RF pulsu uygulamasının ardından FID sinyallerinin toplanması ile karakterize sekanslardır. TR süresine bağlı olarak görüntüler “T1” ya da “proton dansite” özelliğinde olurlar. TR uzun seçildiğinde protonların saturasyonu için yeterli süre tanınmış olacağından imajlar proton dansite ağırlıklıdır (saturation recovery). 90° pulslar arasındaki zaman kısaltıkça imajlar T1 ağırlıklı olarak elde edilir (partial saturation) (86,88).

2.2.3.2. *Spin eko (SE) sekans*

En yaygın kullanılan puls sekansıdır. Önce transvers manyetizasyonu sağlamak için ana manyetik alana dik 90° RF puls gönderilir. TE (90° RF pulsundan, maksimum eko sinyali elde edilene dek geçen süre= time eko) değerinin yarısı kadar süre beklendikten sonra 90° nin tersi yönde 180° lik ikinci bir puls gönderilerek dokuların yeniden faz durumuna gelmesi sağlanır. TE süresi sonunda oluşan eko sinyali toplanır. Bu işlem eşit aralıklar ile TR (90° pulslar arasındaki zaman aralığı= time repetition) zamanı kadar sonra tekrarlanmaktadır. TR görüntünün T1 ağırlığından, TE değeri görüntünün T2 ağırlığından sorumludur.

2.2.3.3. *Gradient Eko (GE)*

90° RF pulsu yerine daha küçük açı değerinde (flip angle = FA) puls uygulanır. Böylece T1 kazanımı için daha az süre beklenerek daha kısa TR değerleri seçilebilir. 180° RF puls yerine gradient çeviriciler konmuştur. GE sekanında sinyal yoğunluğu ve kontrastını TR, TE, ve FA değerleri belirlemektedir. İki FA arası mesafe TR; FA-maksimum eko sinyali arasındaki süre de TE’ yi göstermektedir. Görüntünün T1, T2 veya proton ağırlığını FA ve TE değerleri belirler.

2.2.3.4. Inversion Recovery (IR)

Inversion recovery sekansında 90° RF pulstan önce 180° RF puls kullanılmaktadır. 180° RF pulstan belli bir süre sonra (TI= time inversion) 90° RF puls uygulanır. Eğer dokuda paralel ya da antiparalel olsun bir longitudinal manyetizasyon var ise uyguladığımız 90° RF puls etkili olacaktır. 90° RF puls uygulandığı anda dokuda longitudinal manyetizasyon yok ise transvers manyetizasyon da oluşmayacaktır. Her dokunun bu ilk uygulanan 180° RF puls sonrası süreçte, 90° RF pulsa cevap vermediği yani o anda o dokuda longitudinal manyetizasyonun olmadığı bir anı vardır. Dokuların 90° RF pulsa cevap vermedikleri bu noktalarına “null point” denmektedir. Null point yaklaşık olarak dokunun T1 süresinin %69’una eşittir. Sekansta kullanılan ikinci 180° RF pulsun etkisi spin eko’da kullanılan 180° RF puls ile aynıdır. Yani protonlar arasında in phase oluşturarak ekosinyale neden olmaktadır. Dolayısıyla IR sekansı ile hem T1 hem de T2 ağırlıklı görüntüler elde edilebilmektedir. TR ilk 180° RF puls ile üçüncü 180° RF puls arasındaki süre; TE ise 90° RF puls ile eko-sinyal arasındaki süredir. Bu sekansın bazı dezavantajları vardır. Bunlardan en önemlisi uzun TR gerektirmesidir (1500-2500 msn gibi). Dolayısıyla inceleme süresi daha uzun olacaktır (86,88).

2.2.3.5. Short Time Inversion Recovery (STIR)

Inversion recovery (IR) sekansının özel bir uygulamasıdır. STIR tekniğinde yağdan gelen parlak sinyalleri baskılanmaktadır. Yağ dokularının 180° puls sonrası longitudinal manyetizasyon vektörünün sıfır olduğu anda (null point) dokulara 90° lik ikinci bir puls gönderilmektedir. Böylece yağ dokusunda transvers manyetizasyon oluşmayacak ve dolayısı ile sinyal alınmayacaktır. Yağ baskılama için TI değeri 300 msn’nin altında tutulmalıdır. Görüntülerin T2 özellikleri T2 ağırlıklı imajlara benzemektedir (86,88).

2.2.3.6. Frekans selektif yağ baskılama

Bu teknikte temel mekanizma protonlar arasında kimyasal şifftir. Yağ dokusunda bulunan protonlar ile suda bulunan protonlar farklı frekansta salınım hareketi yaparlar. Normal puls sekansından hemen önce yağ dokusunda bulunan protonlar ile uyumlu (aynı

spesifik frekansta) RF puls kullanılır. Bu kullanılan RF puls suda bulunan protonları etkilemez. Bunun sonucu olarak yağ dokusunda longituinal manyetizasyon ortadan kalkınca (yağ dokusunun selektif süpresyonu) yağ dokusundan sinyal alınamaz (88).

2.2.3.7. Hızlı Görüntüleme sekansları (FSE, TSE)

Konvansiyonel SE'dan temel farkı 90° lik RF pulsundan sonra birden fazla 180° pulsu kullanılarak K alanına birden fazla faz çizgisi doldurulmasıdır. Konvansiyonel SE'da her TR süresi kadar K alanında satır taranırken faz kodlama matrisi kadar da TR tekrar edilmektedir. Bunun sonucu olarak da iki boyutlu Fourier transformasyonu için gerekli süre $TR \times NEX \times faz$ kodlama matrisi çarpımı sonucunda ortaya çıkmaktadır. TSE' de ise echo train length (ETL) ve echo spacing (ES) adları ile ifade edilen iki yeni parametre bulunmaktadır. "ETL" (Turbo faktör), her TR süresinde K alanında taranan satır sayısıdır. ETL arttıkça TE uzar. "ES", her eko arasında geçen süredir. ES kısa tutulduğunda görüntü netliği, kesit sayısı, kontrast ve S/N oranları artarken; manyetik duyarlılık ve hareket artefaktları azalır.

Konvansiyonel SE sekanslara göre tetkik süresinin kısalması, T2 kontrastının artması bakımından avantajlar oluşturmakla birlikte; görüntü netliğinin, S/N oranının kesit sayısının azalması gibi bir takım dezavantajları da beraberinde getirir. TSE T2'nin GE'a göre avantajı manyetik duyarlılık artefaktlarının 180° puls kullanımına bağlı olarak azalması ve ağır T2 ağırlıklı görüntüler elde edilmesidir. İnce kesit T2 ağırlıklı 3D taramalar daha kısa sürede elde edilebilmektedir (88).

2.3. Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme(MRG)

2.3.1. Moleküler difüzyon

İnsan vücudunun %60'ını su oluşturur. Bunun 40'ı intrasellüler kompartmanda, %20'si ekstrasellüler kompartmanda bulunur. Hücre suda eriyen maddeler için intra ve ekstrasellüler mesafeler arasında bariyer oluşturur. Hücre membranından geçiş, difüzyon(pasif transport) ya da aktif transport yolu ile olur. Pasif transport, moleküllerin normal kinetik enerjileri ile membrandan geçiş göstermesidir (89).

Vücut sıvılarındaki bütün molekül ve iyonlar sürekli hareket halindedir. Her parçacık kendine ayrı bir yol çizerek hareket eder. Hareketli x molekülü, durağan y molekülüne yaklaşırken intranükleer ve elektrostatik güçleri ile y molekülünün hareket enerjisini artırır. Y molekülü hareket için enerji kazanırken, x molekülü kinetik enerjisinin bir kısmını kaybeder. Eriyik içindeki moleküller, saniyede milyonlarca rastlantısal çarpışma yaparlar. Difüzyon “Brownian hareket” olarak da bilinen moleküllerin randomize termal hareketidir (89).

Ozmos suyun net difüzyonudur. Suyun her iki yönde hareketi dengeli olup suyun net hareketi görülmez. Dengelenme nedeni ile hücre hacmi her zaman sabit kalır. Na-K ATP’az: Na iyonların hücre dışına, K iyonlarının hücre içine taşınmasında rol oynar. 2 K iyonunu hücre içine sokarken, 3 Na iyonunu hücre dışına çıkarır. Na-K ATP’az normal hücre hacminin korunmasında rol oynar. Na-K ATP’az çalışmazsa, Na hücre dışına çıkamaz ve hücre şişer (89).

Moleküler difüzyon, rastgele termik moleküler hareketten kaynaklanır. Saf bir maddede difüzyon oranı “D” difüzyon katsayısı olarak tanımlanır. Birimi mm²/sn’dir. Difüzyon katsayısı birim zamanda moleküllerin yer değiştirmesi ile karakterizedir. Difüzyon relatif olarak kısa mesafelere transport için kullanılan temel mekanizmadır. Uzun mesafe transportlarda etkili değildir. Difüzyon katsayısı ve moleküler transport arasındaki ilişki "Einstein ilişkisi" olarak tanımlanır.

$$R^2=2xDxt$$

R (bir boyuttaki moleküllerin tüm yer değiştirmesi)

T (difüzyon zamanı)

Saf suyu difüzyon katsayısı 40 C° de 2.5x10⁻³ mm²/sn’dir. Bu msn’de 25 mikrometre yer değiştirmeye karşılık gelir. Biyolojik dokularda difüzyon katsayısı viskoziteden ve kısıtlanmış difüzyon etkisinden dolayı düşer (90).

Difüzyon hızı; membran permeabilitesi, difüzyon katsayısı, konsatrasyon farkı, elektriksel potansiyel ve basınç farkı gibi faktörlerden etkilenmektedir. Bu faktörlerin difüzyon hızını nasıl etkilediği aşağıda belirtilmiştir.

1- Membran permeabilitesi: Lipitte eriyebilirlik ve ortam ısısı arttıkça, difüzyon hızı artar. Membran kalınlığı, molekül ağırlığı, moleküler çap arttıkça, difüzyon azalır.

2- Difüzyon katsayısı: permeabilite x membran alanı

$$D:PxA$$

- 3- Konsantrasyon farkı: difüzyon katsayısı x konsantrasyon farkı
- 4- Elektriksel potansiyel: Membran üzerine elektriksel potansiyel uygulanırsa, iyonların hareket etmesine neden olacak konsantrasyon farkı olmadığı halde, oluşan elektriksel farktan dolayı membran geçirirliği artar.
- 5- Basınç farkı: Basınç arttıkça, membrana çarpan molekül sayısı artacağından difüzyon artar (89).

2.3.2. Difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme tekniği

DA MRG; görüntü kontrastı suyun mikroskobik hareketlerine dayanan ve temel olarak eko planar görüntüleme (EPI) tekniği kullanılarak çok kısa sürede elde edilebilen fonksiyonel bir MRG sekansıdır (91,92). Bu sekans kontrast madde kullanımına ihtiyaç göstermez.

Konvensiyonel MRG'de su moleküllerinin doku içindeki difüzyon hareketinin elde edilen manyetik rezonans sinyaline katkısı çok azdır (93). DA MRG'de ise görüntülenecek alana çok güçlü manyetik alan gradientleri uygulanarak biyolojik dokulardaki su moleküllerinin hareketi ölçülebilir. Bu sayede incelenen dokudan hücresel düzeyde bilgi alınabilir ve patolojilerle değişen serbest ya da kısıtlı su molekülünün sinyal özellikleri saptanarak tanı/ayırıcı tanıya önemli katkılar sağlanabilir (94). Ayrıca ADC ölçümleri yapılarak sayısal değerlendirmeye olanak vermesi diğer yöntemlere üstünlüğüdür (95). En sık kullanım alanı akut serebral infarkt tanısıdır (11). Bu yöntemin kendine has bazı terimleri ve artefaktları bulunmaktadır. Bunlar hakkında bilgi sahibi olunarak görüntüler yorumlanırsa tanısal yararlılık artırılır.

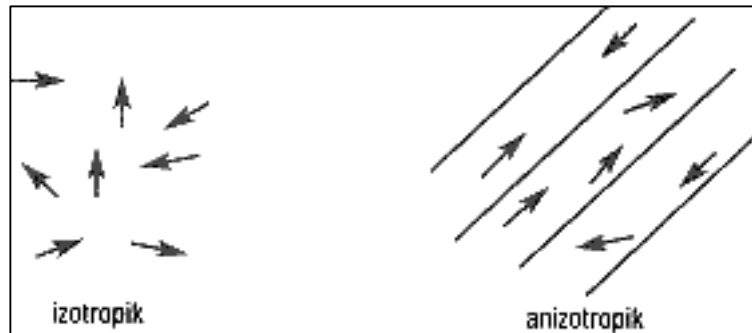
2.3.3. Temel fizik prensipler

Difüzyon; moleküllerin yüksek konsantrasyonlu bir alandan, düşük konsantrasyonlu bir alana randomize (rastgele) moleküler hareket ile dağılmasıdır. Başka bir deyişle; moleküllerin termal enerjileri nedeniyle yaptıkları rastgele hareketlerdir (2). Difüzyon hızı partiküllerin kinetik enerjileri ile belirlenir ve bu nedenle ısıya bağlıdır. Çok sayıda fizyolojik fonksiyon için önemli bir temel fizik olay olan difüzyon, glukoz ve oksijen gibi metabolitlerin kapillerlerden hücre içine transportunu sağlar. Sıvı moleküllerinin yaptığı bu rastgele harekete Brownian hareket de denir (1,2,96). Difüzyon olayı bir bardak suya düşen

mürekkep damlasının yaptığı harekete benzetilebilir. Suya damlayan mürekkep damlası başlangıçta yüksek konsantrasyonda iken zamanla suyun her tarafına dağılır. Difüzyon olayı çoğunlukla bu şekilde konsantrasyon gradiyentine doğru olsa da gradiyent farkı olmadan da su molekülleri randomize hareketlerine devam ederler. Le Bihan ve arkadaşlarının hücresel düzeyde vücut sıvılarının hareketi hakkındaki yaptıkları öncü çalışmalarından sonra bu konu yoğun olarak araştırılmıştır. Bu tür hareket intravoksel incoherent motion (IVIM) ve intravoksel coherent motion (IVCM) olarak sınıflanmıştır. Difüzyon olayı IVIM grubu içinde değerlendirilirken, perfüzyon IVCM olarak kabul edilir (7,8). Normal şartlarda difüzyon her yöne doğru gerçekleşebilir (serbest difüzyon). Ancak biyolojik dokularda su moleküllerinin difüzyonu serbest değildir. Çünkü dokulardaki hücre içi ve hücreler arası yapılarca (örneğin: hücre içi organeller, makromoleküller, membranlar, liflerin şekilleri, sıklığı, myelinizasyonun derecesi) sınırlandırılmıştır (kısıtlanmış difüzyon) (27,97,98,99).

Hücre membranları arasında taşınan maddenin büyüklüğü difüzyon katsayısı (diffusion coefficient) ile ifade edilir. Biyolojik sistemlerdeki difüzyonun sürekli olması dokuların difüzyon değerlerini karmaşık hale getirmektedir. Bu nedenle biyolojik dokularda difüzyondan bahsedilirken görünen (apparent) difüzyon ve difüzyon katsayısından bahsedilirken de görünen difüzyon katsayısı (ADC) terimi kullanılır (2,7,8,96). Çünkü in vivo ortamda ölçülen sinyal kaybı yalnızca su difüzyonuna bağlı değil, damar içi akım, BOS akımı ve kardiyak pulsasyon gibi faktörlere de bağlıdır.

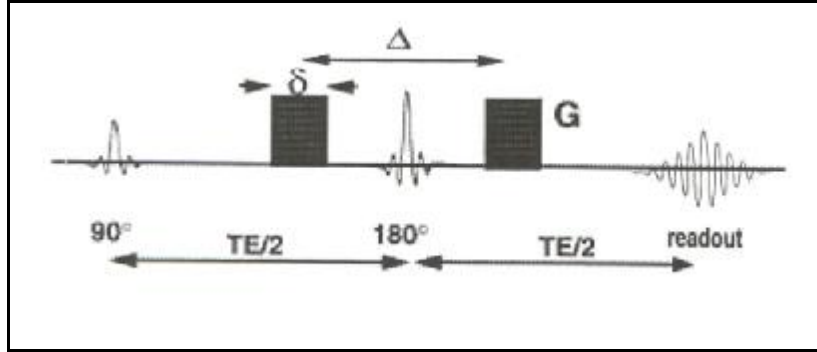
Difüzyon iki şekilde gerçekleşir: İzotropik ve anizotropik. İzotropik difüzyonda moleküllerin hareketleri her yöne doğrudur. İzotropik difüzyon mikro yapıları rastgele dizilmiş ya da moleküllerin hareketlerine düzenli engeller göstermeyen yapılarda gerçekleşir. Mikro yapıları belli bir düzende yerleşmiş olan dokularda ise difüzyon bir yönde diğer yönlerden daha fazla olabilir. Bu anizotropik difüzyondur (100)(Şekil 4).



Şekil 4. İzotropik ve anizotropik difüzyon

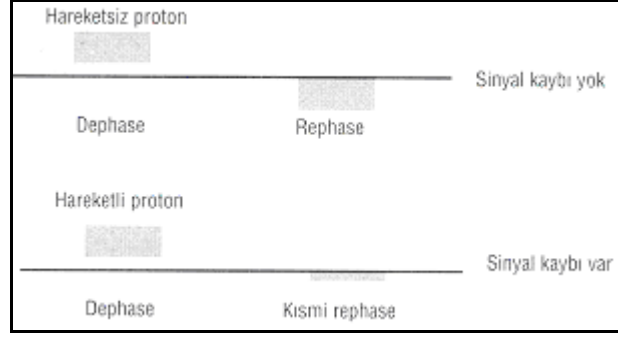
2.3.4. Difüzyon MRG'nin elde edilmesi

Moleküller üzerine bir manyetik gradiyent uygulandığında difüzyon spin eko amplitüdünde azalmaya yol açar. Normal spin eko sekanslarda moleküllerin difüzyonları görüntülenemez. Difüzyon hareketlerini görüntüleyebilmek için herhangi bir sekansı difüzyona hassaslaştıran güçlü gradiyentler gereklidir (6,9). Difüzyon MRG'de temel sekans spin ekodur. Ekoplanar spin eko T2 ağırlıklı sekansa, birbirine eşit büyüklükte ama ters yönde iki gradiyent, 180 derece radyofrekans (RF) pulsundan önce ve sonra eklenir (95,100) (Şekil 5).



Şekil 5. Spin eko difüzyon MR diagramı. G: gradiyentin magnitudü, δ : gradiyentin süresi, Δ : iki gradiyent pulsu arasındaki süre, TE: Eko zamanı

Bu Stejkal ve Tanner'in SE sekansına uyguladıkları yöntemin bir modifikasyonudur (2,30,35). Birinci gradiyent faz dağılımına (dephase) yol açar. Ters yöndeki ikinci gradiyent ise hareketsiz protonlarda faz odaklanmasını (rephase) sağlar. Böylece hareketsiz protonların T2 sinyalinde bir değişiklik olmaz. Hareketli protonlarda ise faz odaklanması kısmidir; çünkü protonların bir kısmı ortamı terk etmiş ikinci gradiyente maruz kalmamıştır. Bu protonlarda başlangıçtaki T2 sinyalinde difüzyon katsayısı ile orantılı bir şekilde azalma olur (2,6,9,96,100) (Şekil 6).



Şekil 6. DAG'ın elde edilmesi

Difüzyon ağırlıklı görüntülerde hızlı difüzyon gösteren protonlar T2 sinyalindeki kayıp nedeni ile düşük sinyalli, yavaş difüzyon gösteren ya da hareketsiz olan protonlar T2 sinyalleri fazla değişmediği için yüksek sinyallidir.

Doku vokseli içindeki sinyal düşüşü Stejskal- Taner eşitliği ile ölçülür:

$$SI = SI_0 \times \exp^{-b \times D} \quad SI / SI_0 = \exp^{-bD} \quad (10,30,36)$$

Başka bir şekilde ifade etmek gerekirse; **sinyal düşüşü = e^{-bD}**

SI₀: T2 ağırlıklı görüntüdeki veya b=0 iken elde edilen görüntüdeki sinyal intensitesi

SI: İzotropik difüzyon görüntüdeki sinyal intensitesi

b: Difüzyon duyarlılık faktörü

D: Difüzyon katsayısı

Buradaki formülde D ile ifade edilen difüzyon katsayısı yerine canlı dokularda ADC değerinin kullanıldığı hatırlanacak olursa eşitlik şu hale gelir:

$$SI = SI_0 \times \exp^{-b \times ADC}$$

Difüzyon ölçümünde uygulanan gradiyent şiddeti “b” değeri ile ifade edilir. b değeri arttıkça hareketli protonlardaki faz dağılımı ve dolayısıyla sinyal kaybı artar. b değeri gradiyentin gücü ve süresini yansıtan saniye/mm² birimine sahip bir parametredir. Elde edilecek görüntünün difüzyon ağırlığını, uygulanan ekstra gradiyentin gücü; yani b değeri ve süresi belirlediğinden görüntünün difüzyon bilgisi arttırılmak isteniyorsa b değeri arttırılmalıdır. Ancak günlük klinik pratikte b değeri sıklıkla b=1000 olarak seçilir. Bu değer seçilerek elde edilen difüzyon görüntüleri tanısal yorumlamalar için çoğunlukla yeterli

olmaktadır. Daha yüksek b değeri için uzun süreli ve uzun zaman aralıklı gradiyentler kullanılmalıdır. Bu durumda da tetkik süresi uzamaktadır. Kaldı ki yapılan çalışmalarda daha yüksek b değeri seçilerek elde olunan difüzyon görüntülerinin tanıya ek katkı sağlamadığı görülmüştür (101,102). Bu değeri şu formülle ifade edilir:

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3) \quad (101,102)$$

b: difüzyon duyarlılık faktörü

γ : gyromanyetik sabit

G: gradientin magnitudü

δ : gradientin süresi

Δ : iki gradient pulsu arasındaki süre

Difüzyon katsayısının ölçülebilmesi veya doğru olarak isimlendirilirse dokudaki ADC değerinin ölçülebilmesi için en az iki farklı b değeri olmalıdır. Her bir b değeri ile bu b değerine karşılık gelen sinyal intensitesinin doğal logaritması arasında lineer bir grafik elde edilir. Bu grafiğin negatif eğimi ADC değerini verir. ADC ölçümlerinin doğruluğu b değerinin hem büyüklüğü hem de sayısı ile ilgilidir. İki farklı b değeri için;

$$ADC = \ln (SI_2 / SI_1) / (b_1 - b_2) \text{ olur } (2,9,96,5).$$

Difüzyon gradiyentleri belirli bir zamanda bir yönde uygulandığında sonuçta elde edilen görüntü difüzyonun hem yönü hem de büyüklüğü hakkında bilgi verir. Beyindeki difüzyonun anizotropik natürü birbirine dik yönde uygulanan difüzyon gradiyentleri ile elde edilen görüntüler karşılaştırılarak değerlendirilebilir. Bu görüntülerin her birindeki sinyal intensitesi gradientin uygulandığı yöndeki difüzyonun yönü, büyüklüğü ve T2 bilgisinden oluşur (5).

Yalnızca difüzyon büyüklüğü hakkında bilgi veren bir görüntü elde edilmek isteniyorsa yani difüzyonun yön bilgisinden (başka bir deyişle difüzyonel anizotropiden) kurtulmak isteniyorsa gradiyentlerin birbirine dik olarak uygulandığı en az 3 görüntü birleştirilmelidir. Bunu en basit olarak difüzyon ağırlıklı gradient pulslarının birbirine dik üç yönde uygulanması ile elde edilen üç imajı toplayıp küp kökünü alarak yapabiliriz. Ortaya çıkan görüntü 'izotropik' veya 'trace' görüntü olarak ifade edilir. İzotropik görüntüler sadece difüzyonun büyüklüğü hakkında bilgi verir, yön bilgisi içermez. Dolayısıyla bu görüntülerden difüzyonel anizotropi değerlendirilemez. Ancak izotropik görüntülerin difüzyonun büyüklüğü

yanında, sekansın temelde T2 ağırlıklı olması nedeni ile T2 sinyali içerdiğini de unutmamak gerekir. Yani izotropik görüntülerde görüntü kontrastını difüzyonun büyüklüğü ve T2 kontrastı oluşturur (93,94,95). Buradaki T2 kontrastını ortadan kaldırmak için difüzyon ağırlıklı imajlar eko-planar SE T2 ağırlıklı (veya $b=0$ sn/mm²) imaja bölünebilir ve “eksponansiyel imaj” elde edilir (2,96). Alternatif olarak, ADC değerlerinin büyüklüğüne eşit sinyal intensitelerinden oluşan bir görüntü olan ADC haritası oluşturulabilir. ADC aslında bir matriksdir (96).

$$\text{ADC} = \begin{pmatrix} \text{ADC}_{xx} & \text{ADC}_{xy} & \text{ADC}_{xz} \\ \text{ADC}_{yx} & \text{ADC}_{yy} & \text{ADC}_{yz} \\ \text{ADC}_{zx} & \text{ADC}_{zy} & \text{ADC}_{zz} \end{pmatrix}$$

Bu matriksin oblik elemanları birleştirildiğinde apparent difüzyonun büyüklüğü hakkında bilgi verir:

$$(\text{ADC}_{xx} + \text{ADC}_{yy} + \text{ADC}_{zz}) / 3.$$

Oblik elemanlar dışında sıralanmış olan elemanlar ise x, y, z yönlerindeki difüzyon hareketi ile ilgili bilgi verir. ADC haritada her bir piksel sayısal olarak ADC değerini yansıtır. Yani ADC haritasını oluşturan yalnızca difüzyonun büyüklüğüdür. Bu görüntüler difüzyon yönü ve T2 etkisinden bağımsızdır (11,27,96,5).

Özet olarak DAG’de elde edilen görüntüleri tekrar tanımlamak gerekirse:

—**anizotropik görüntü:** x, y, z yönlerinden herhangi birinde uygulanan difüzyon gradyenti sonrasında elde edilen, difüzyonun yönü, büyüklüğü ve T2 bilgisi içeren görüntüdür. Difüzyonel anizotropi bu görüntülerde değerlendirilebilir.

—**izotropik (=trace) görüntü:** Her üç yönde elde edilen anizotropik difüzyon görüntülerin birleştirilmesi ile elde edilen, difüzyon büyüklüğü ve T2 bilgisi içeren görüntüdür. Bu görüntülerde kısıtlanmış (=restricted) difüzyon alanları hiperintens görünür.

—**ADC harita:** Görüntüdeki her bir piksele karşılık gelen vokseldeki ADC değerini sayısal olarak yansıtan matematiksel olarak hesaplanan bir görüntüdür. ADC harita elde edebilmek için en az iki b değeri kullanılmalıdır. Böylece ADC değeri otomatik olarak görüntü üzerinden ölçülebileceği gibi uygun yazılım programı olmayan bilgisayar programı

ile çalışılıyorsa logaritmik formülü ile de hesaplanabilir. Düşük ADC değerleri harita üzerinde hipointens, yüksek ADC değerleri ise hiperintens sinyal özelliğindedir.

—**b değeri:** Difüzyon gradientinin gücünü ifade eder. b değeri arttırıldıkça görüntü daha fazla difüzyon bilgisi içerir. Pratik kullanımda $b=0$ ve $b=1000$ sn/mm² değerleri kullanılır. $b=0$ görüntü difüzyon gradyentinin çalıştırılmadığı ağır T2 ağırlıklı EPI görüntüdür.

Gri ve beyaz cevherin ADC değerleri benzer olduğundan, tipik olarak gri-beyaz cevher arasında ADC haritasında kontrast farkı yoktur (5). Gri ve beyaz cevher arasında kontrast farkı anizotropik DA görüntülerde T2 etkisinin yarattığı kontrasta bağlı olarak oluşur. Özellikle beyaz cevherde anizotropik difüzyon daha belirgindir (17,97). Bunun nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak beyin gelişimi ile beraber anizotropinin, T1 ve T2 ağırlıklı görüntülere yansımadan veya myelinizasyonun histolojik bulguları belirmeden önce ortaya çıktığı belirtilmiştir (17,97,5). Bu durum aksonal yönelim ve myelinizasyona ek olarak aksolemmik akım, ekstrasellüler alandaki akım, kapiller kan akımı, intrasellüler akımlar gibi diğer fizyolojik olayların da beyaz cevher anizotropisine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (97,103).

2.3.5. Teknik donanım ve difüzyon teknikleri

Bu metod 1990'ların ortalarında yüksek güçte manyetik alan gradientlerinin yapılabilmesi ve hızlı görüntüleme tekniklerine olanak sağlayan MR sistemlerinin geliştirilmesi ile klinik pratiğe girmiştir. Günümüzde çoğu MR sistemi güçlü gradyent pulsları üretme kapasitesine sahiptir. Aynı b değerine sahip güçlü gradyentler difüzyon zamanını kısaltır ve eko time (TE) kısalır (10). Böylece sinyal/gürültü oranı (S/R) arttırılabilir. Orjinal spin-eko difüzyon ağırlıklı sekans ile çok küçük hasta hareketi bile büyük sinyal kaybına neden olur ve S/N oranı düşüktür. Bu yöntemde daha önce de belirtildiği gibi konvansiyonel sekansdaki 180 derece RF pulsundan önce ve sonra simetrik güçlü gradyentler uygulanır. Bu basit teknik pratik olarak avantajlıdır ve ilk klinik çalışmalarda sıkça kullanılmıştır (100).

Spin eko sekansının önemli bir limitasyonu uzun TE değerleri nedeni ile difüzyon gradient pulslarının uzun süre uygulanmasını gerektirmesi ve sonuçta S/N oranının düşmesidir. Bu durum kısa T2 ve küçük difüzyon katsayısına sahip yapılar için ciddi sonuçlar doğurabilir (95). Hızlandırılmış eko yöntemleri kullanılarak bu problem aşılmıştır. Bu

yöntemde 90 derece olan üç RF pulsu kullanılır. İlk 90 derecelik puls ile longitudinal magnetizasyon transvers plana yatırılır, ikinci puls ile transvers magnetizasyonun bir kısmı longitudinal manyetizasyona geri döner ve son 90 derece puls ile net magnetizasyon tekrar transvers plana döner. Difüzyon ağırlıklı gradient pulsları bu iki transvers period süresince uygulanırsa iki difüzyon gradienti arasındaki süre T2 zamanından daha kısa olabilir (95). Hızlandırılmış eko yöntemi single-shot bir teknik ile örneğin eko-planar imaging (EPI) gibi kombine edilebilir (6,7,95). EPI ile kalp gibi çok hızlı hareket eden organların bile difüzyon görüntüleri elde edilebilir. EPI spin-eko T2 ağırlıklı sekans ile görüntüleme süresi ve hareket artefaktları belirgin olarak azalmış ve moleküler hareket nedeni ile olan sinyal değişikliklerine duyarlılık artmıştır (94,95). Sonuç olarak, difüzyon sekansı klinik olarak kullanılmaya uygun hale getirilmiştir. Single-shot EPI ve multi-shot EPI ile 20 saniye gibi çok kısa bir zamanda difüzyon görüntü elde edilebilmektedir (92,94,95,96,91). Eko-planar gradientler kullanılmaksızın DA MR görüntüleme yöntemleri de geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden bazıları steady-state free precession (SSFP), ultrafast gradient eko tekniği (turboFLASH) olarak sayılabilir (96). "Line-scan" DA ve spiral DA sekanslar da geliştirilmiştir (104).

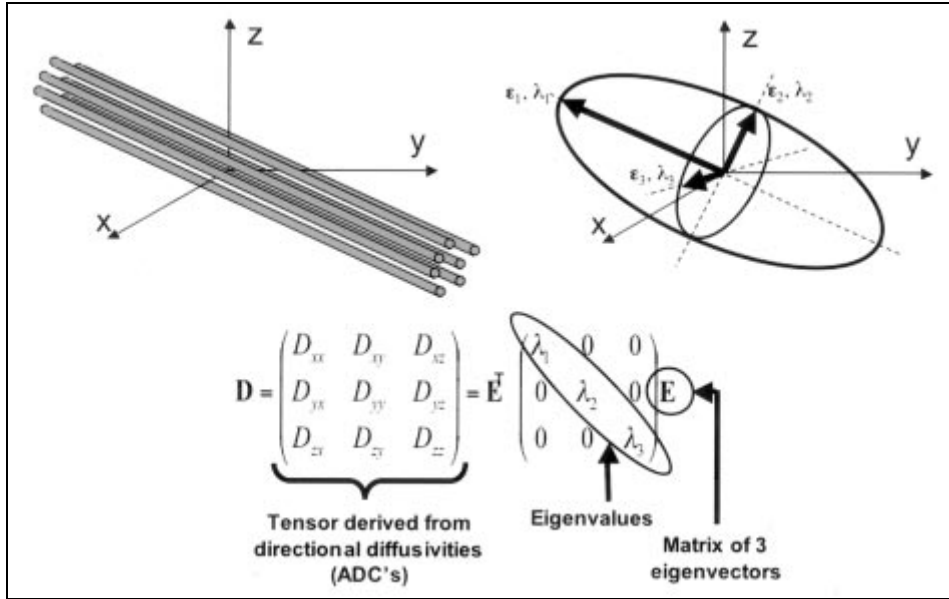
Difüzyon ağırlıklı bilgilerin görüntüye dönüştürülebilmesi yüksek donanımlı bilgisayar işlemcisi gerektirmektedir. Cihaz tarafından otomatik olarak hazırlanan ADC haritalarından ölçümler yapılabilir. Difüzyon ağırlıklı görüntülerin elde edilme tekniği MR incelemelerin sonuçlarının değerlendirilmesi ve çalışmaların sonuçlarının doğru yorumlanabilmesi için önemlidir.

2.2.6. Difüzyon Tensor Görüntüleme (DTG):

Difüzyon tensor görüntüleme (DTG), her bir voksel içindeki efektif difüzyon tensörünü ölçen, analiz eden ve bu bilgiyi gösteren yöntemdir. Difüzyonel anizotropinin hem yaygınlığını hem de yönünü gösterirken difüzyon oranı hakkında bilgi taşımaz (105). Moleküllerin üç boyutlu ortamda yaptıkları ısı bağımlı hareket (Brownian hareket) her yöne eşitse izotropik hareket; birtakım anatomik ya da fizyolojik engeller ile kısıtlanırsa anizotropik hareket denir. Serbest protonların beyaz cevher yolaklarına dik yöndeki difüzyonu en az olurken, onlara paralel yöndeki difüzyon en fazla olur. Tensör, her bir yöne olabilecek moleküler hareketi hesaplamak için gereklidir. İzotropik difüzyon küre şeklinde gösterilirken;

anizotropik difüzyon, uzun aksı ortamdaki maksimum difüzyonun yönüne paralel olan elipsoid şekilde gösterilir (26,105). (Şekil-7)

Difüzyon tensörü basit anlamda difüzyonu üç boyutlu ortamda tanımlayan matematiksel model olarak tanımlanabilir. Basit bir tensör oluşturmak için en az 6 yönde difüzyon gradientinin uygulandığı ve 1 adet uygulanmadığı (b=0) toplam 7 ölçüm gerekir (106). İşlem sonucunda fraksiyonel anizotropi (FA), göreceli anizotropi (RA) ve ADC haritaları elde edilir. FA elipsoidin ne kadar elonge olduğunu işaret eder (0= izotropi, 1= maksimum anizotropi, sıklıkla 1000 ile çarpılır). FA, yüksek değerlerin hiperintens, düşük değerlerin hipointens gösterildiği gri skala harita şeklinde ya da belirli işlemler sonrası renkli harita veya traktografi haritası şeklinde gösterilebilir. FA imajlar gri ve beyaz cevher arasında T1 ve T2 ağırlıklı imajlardan daha fazla kontrast gösterir (26).



Şekil 7. Beyaz cevher dizilimi, difüzyon tensör matrisi ve matrisin elipsoid şekilde gösterimi. Beyaz cevher yolaklarına paralel yönde difüzyon en fazla olacağından elipsoid o yöne doğrudur.

2.3.7. Difüzyon ağırlıklı MRG'de artefaktlar ve yorum hataları

DAG'nin en önemli dezavantajı serebral yapılarda anatomik detayın konvansiyonel sekanslara göre yetersiz olmasıdır. Bu durum sekansın çok güçlü gradiyentler gerektirmesi ve sinyal-gürültü oranının yeterli düzeyde olmamasından kaynaklanır (107). Bu nedenle konvansiyonel MR sekansları eşliğinde değerlendirme yapılmalıdır.

EPI sekansı manyetik duyarlılık (susceptibility) artefaktına çok duyarlıdır. (107). Bunlar özellikle doku-kemik ve doku-hava ara yüzeylerin olduğu beyin sapı, bazal frontal loblar ve temporal loblarda görülür Bu artefakt görüntü distorsiyonuna ve sinyal kaybına neden olur. Ancak bu artefaktların tanınması kolaydır. Tesla gücü daha yüksek (3 Tesla) MR cihazları kullanılarak veya paralel görüntüleme teknikleri ile (SENSE veya GRAPPA gibi) bu artefakt azaltılabilir (6,9,99).

Diğer bir artefakt hasta hareketidir. DAG mikroskobik düzeyde sıvı hareketini ölçtüğü için hasta hareketlerine oldukça duyarlıdır. Küçük de olsa hasta hareketi görüntü kalitesini bozar ve ADC ölçümlerinin güvenilirliğini ortadan kaldırır. Beyin parankim dokusunun her kardiyak siklusta 0,5 mm. hareket ettiği gösterilmiştir (96). Bu kadar küçük bir hareket konvansiyonel MR imajları için önemsiz olsa da difüzyon ağırlıklı imajlarda artefakta neden olabilir. Bu nedenle hareket kompanzasyon (düzeltmesi) teknikleri, hızlı ya da ultra hızlı imaj teknikleri geliştirilmiştir. En belirgin hareket artefaktı ghosting (hayalet) artefaktır (92,93,94,96). Nedeni faz kodlama basamakları arasında olan hareket nedeni ile faz kontaminasyonu olmasıdır. Bu artefaktan kurtulmanın yolu faz kodlamanın rekonstrüksiyonudur. Navigator ekolar da hareket artefaktlarını düzeltmek için kullanılabilir (93,94). Ancak bu teknikte difüzyon gradientleri faz kodlama yönünde uygulanırsa daha etkili bir yarar sağlanır.

Önemli bir başka artefakt T2-shine through (T2 parlama) etkisidir (108). DAG'de kısıtlanmış (yavaş) difüzyon yüksek sinyal, hızlı difüzyon ise düşük sinyal olarak izlenir. Ancak DAG'de kontrastı oluşturan difüzyon sinyali yanında aynı zamanda T2 sinyalidir. Yani T2'de hiperintens olan lezyonlar kısıtlanmış difüzyon olmasa bile DAG'de yüksek sinyalli görülür ve kısıtlanmış difüzyonu taklit eder. T2 shine through etkisinden kurtulmanın en kolay ve güvenilir yolu ADC haritanın değerlendirilmesidir (108). DAG'de hiperintens görülen alanlar ADC haritada hipointens olmalı ve düşük ADC değerleri vermelidir. Bu etki daha yüksek b değeri kullanılarak yani, görüntünün difüzyon ağırlığı artırılarak azaltılabilir. Uzun TE değeri kullanıldığında gradiyent kullanım süresinin uzar ve T2 etkisi belirginleşir. T2 etkisini azaltmak için TE süresi kısaltılmalıdır (96). Bu da gradiyent gücü artırılarak sağlanabilir. Yine eksponansiyel imajlar da bu artefaktan kurtulmanın bir başka yoludur (96). Eksponansiyel imajlar difüzyon ağırlıklı imajların b=0 olan T2 imajlara bölünmesi ile elde edilir.

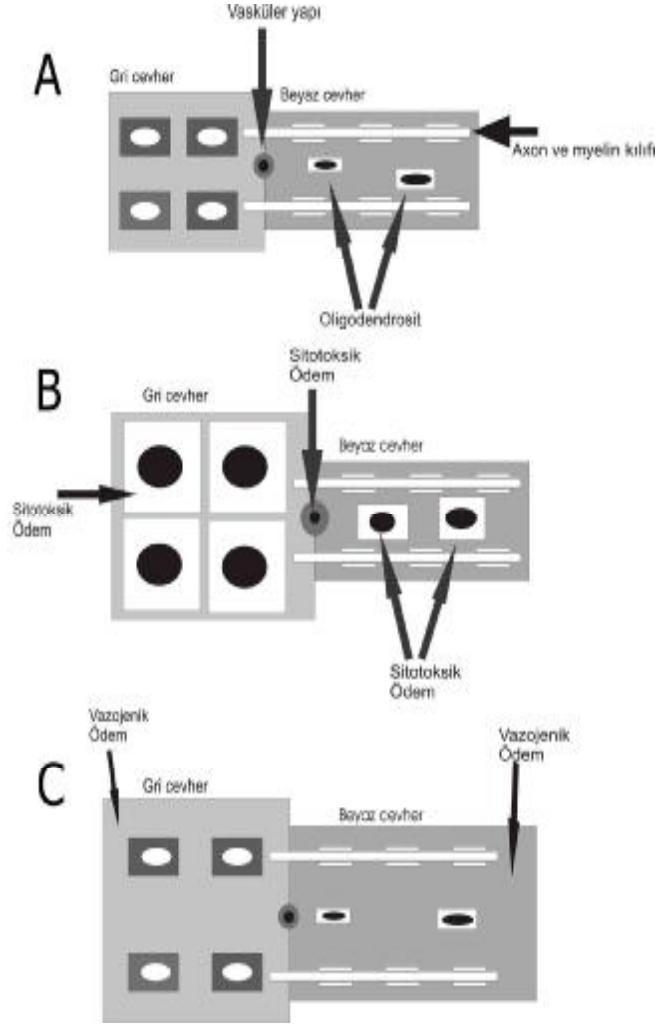
2.4. DİFÜZYON MRG'NİN PEDIATRİK YAS GRUBUNDA KLİNİK KULLANIM ALANLARI

2.4.1. Akut serebral iskemi

DAG'nin erişkin hastalarda en önemli ve yaygın kullanım alanı akut infarkt tanısıdır (109,110,111,112). Deneysel çalışmalarda iskemik hasarı izleyen birkaç dakika içinde tüm sekanslar normal iken ADC değerlerinde belirgin düşme olduğu ve serebral iskeminin başlaması ile en erken 3. dakikada difüzyonel değişikliklerin başladığı gösterilmiştir (85). İskemik hasar sonrası T2'deki en erken sinyal artışı 6 saatte ortaya çıkar (111). Difüzyon MR görüntüleriyle akut stroke semptomlarının başlamasından sonraki ilk 6 saat içinde %94–100 duyarlılık, %100 özgüllük oranları ile infarkt alanının saptanabildiği bildirilmiştir. İskemi başlangıcından 2 saat sonra duyarlılığın %100'e yakın olduğunu bildiren yayınlar da vardır (112). Serebral kan akımı 100 gr. beyin dokusu için dakikada 15–20 ml'nin altına düştüğünde hücre membranındaki Na+K+ ATPaz pompası durur. Hücre içine Na+ ve su geçişi olur. Sonuç sitotoksik ödemdir. İntraselüler su molekülünün difüzyonu hücre membranı tarafından kısıtlanmıştır. Kısıtlanmış difüzyon ADC değerlerinde azalmaya ve difüzyon görüntülerde sinyal artışına neden olur. Böylece akut infarkt DAG'de hiperintens görülür. Birinci haftanın sonunda bu parlaklaşma azalmaya başlar ve 7–14 gün sonra ADC değerleri normale dönmeye başlar. Bu fenomen 'psödonormalizasyon' olarak adlandırılır. Bu zaman periyodunda infarktın progresyonuna rağmen normal ADC değerlerinin görüldüğü bildirilmiştir (109). 14. günden sonra geç subakut-kronik fazda enfarkt alanında ansefalomalazi ve gliosis geliştikçe difüzyon görüntülerde hipointens ADC haritada hiperintens sinyal özelliği kazanır (110,111,112). DAG'nin diğer bir yararlılığı sitotoksiködem ile vazojenik ödemi birbirinden ayırabilmesidir (Şekil 8). Bu sayede akut-subakut infarkt ayrımı yapılabilir. DAG perfüzyon görüntüleme ile beraber kullanılırsa henüz hücre ölümü gerçekleşmemiş ama risk altında olan dokuları (penumbra) belirlemek mümkün olur (113).

Pediyatrik vakalarda da erişkin hastalardaki gibi infarkt alanında benzer değişiklikler tanımlanmıştır. Ancak bu konudaki çalışmalar daha az sayıdadır (13). Yenidoğan döneminde ortaya çıkan akut serebral infarktın konvansiyonel kesitsel görüntüler ile ortaya konması myelinizasyonun tamamlanmamış olması nedeni ile daha güçtür. İskemik hasarlanma ile oluşan ödemi normalde yüksek su içeriği bulunan beyin dokusundan ayırt etmek güç olabilir.

DAG hızlı ve yüksek duyarlılıkla yenidoğan infarktlarını gösterir. Erişkin hastalardan farklı olarak yenidoğan döneminde infarkt alanındaki psödonormalizasyonun daha erken dönemde ortaya çıktığı bildirilmiştir (13). Bu durum serebral kan akımının dağılım ve regülasyonunun farklılığı, tamamlanmamış myelinizasyon, immatür kan-beyin bariyeri ve beyin metabolizmasının varlığı ile açıklanmıştır.



Sekil 8. (A) Normal beyin dokusu. (B) Sitotoksik ödem. Nöronlarda, glial hücrelerde ve vasküler endotelde ciddi şişme. Su moleküllerinin ekstrasellüler alandan intrasellüler alana şifti nedeni ile intrasellüler mesafe artarken, ekstrasellüler mesafe azalır. Bu DAG’de hiperintens sinyal özelliğinde ve düşük ADC değerleri ile izlenir. (C) Vazojenik ödem. Vasküler yapılardan veya ventrikülden ekstrasellüler mesafeye su moleküllerinin şifti olduğundan ekstrasellüler mesafe artar. Sonuçta DAG’de hipo/izointens sinyal izlenirken, ADC değerleri normal veya artmıştır.

2.4.2. Beyin matürasyonunun (myelinizasyonun) değerlendirilmesi

İnsan beyninin gelişimi, doğumdan sonra ilk iki yılda daha belirgin olmak üzere erişkin dönemine dek sürmektedir. Myelinizasyon gelişimin en önemli basamaklarından biridir (114). Özellikle ilk yıllarda, matürasyonun gelişimi genel olarak klinik muayene ile takip edilmektedir. MRG klinik yaklaşıma normal gelişim takibinde yararlı bilgiler sağlar. Konvansiyonel MRG incelemelerinde, T1 ve T2 ağırlıklı sekanslar kullanılarak, insan gözünün optik dansitesi dâhilinde grinin değişik tonları yorumlanarak matürasyon takibi yapılmaktadır. Dolayısıyla konvansiyonel sekanslar ile yapılan bu değerlendirme kısmen görecelidir. Klasik olarak bilindiği gibi ilk 6 ayda myelinizasyonun değerlendirilmesinde T1 ağırlıklı kesitler yararlı iken sonraki 6 ayda T2 ağırlıklı görüntüler ile myelin matürasyonu değerlendirilir (19,115,114). Myelinizasyonun değerlendirilmesinde bilinen bazı genel kurallar ve belirli zamanlarda myelinize olması beklenen alanların belirlendiği tablolar mevcuttur. 1990'ların sonlarında beyin matürasyonun değerlendirilmesinde DAG'nin değerli bilgiler verdiğini bildiren çalışmalar yapılmaya başlanmıştır (115). Bu çalışmalarda beyin matürasyonunun değerlendirilmesinde DA MRG ile daha hassas ve objektif veriler sağlandığı bildirilmektedir. Difüzyonel anizotropi beyin matürasyonunun önemli bir göstergesi olarak kabul edilmiştir (16,17). Yenidoğan ve infantlarda difüzyonel anizotropinin konvansiyonel T1 ağırlıklı kesitlerde saptanan sinyal değişikliğinden daha önce ortaya çıktığı belirtilmektedir (16). Beyinde, özellikle beyaz cevherde, su moleküllerinin difüzyon hareketlerindeki değişikliklerin santral sinir sisteminin bilinen matürasyon kriterleri ile paralel seyrettiği hayvan modellerinde gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda değişik yaş gruplarında (yenidoğan döneminden erken adolesan döneme kadar) ADC ve apparent anisotropy (AA) değerleri ölçülerek haritalar çıkarılmış ve bu haritalarla myelinizasyon değerlendirmeleri yapılmıştır (16,17,103). AA değerleri doğumda düşükken beyin matürasyonu ile beraber artmaktadır. ADC ise doğumda yüksekken giderek azalır. Daha geniş serilerle yapılacak olan ileriki çalışmalarda DAG ile beyin matürasyonunu daha doğru ve objektif olarak değerlendirilmesi mümkün olacaktır.

DTG myelin gelişimini değerlendirmede kullanılan oldukça duyarlıdır bir diğer difüzyon MR yöntemi. Bu görüntülerde yapılan anizotropi ölçümleri ile beyin beyaz cevher haritaları çıkarılmakta ve traktüsleri görüntülemek mümkün olmaktadır (116).

2.4.3. Hipoksik iskemik ansefalopati (HİE)

HİE hem prematür hem de termde yenidoğanlarda perinatal dönemde görülen nörolojik morbiditenin en sık nedenlerinden biridir Perinatal dönemde hipoksemi ve/veya iskemi sıklıkla asfiksünün bir sonucu olarak ortaya çıkar. Beyin dokusunun bu streslere karşı verdiği cevap komplekstir. Olayın meydana geldiği anda beyin gelişiminin ve myelinizasyonun durumu, asfiksünün şiddeti ve süresi önemlidir. Prematür infantlarda gelişmesine devam eden beyinde beyaz cevher anoksiye en hassas bölgedir. Bu zararlanma geniş nekroz alanlarından küçük gliotik lezyonlara kadar değişebilir. Bu lezyonlar genel olarak periventriküler lökomalazi (PVL) adıyla bilinir (14). Termde yenidoğanlarda ise gri cevher ve subkortikal beyaz cevherde anoksik hasarlanma daha belirgindir (15). Sonuçta yüksek enerji gereksinimi gösteren lateral talamus, posterior lentiform nükleus, hipokampus ve perirolandik korteks gibi alanlarda T1 ve T2 ağırlıklı kesitlerde sinyal değişiklikleri izlenir. Anoksik hasarlanma daha ciddi boyutlarda ise beyin diffüz olarak şişer ve lezyonlar hızla kaviteleşerek olay multikistik ansefalopati ile sonlanır. Multikistik ansefalopatiden medulla oblongata ve serebellum etkilenmez. Konvansiyonel MR sekansları ile HİE değişikliklerinin ortaya konması myelinizasyonu tamamlanmamış ve su içeriği fazla olan yenidoğan beyinde duyarlılığı azaltmaktadır. Yapılan çalışmalarda DA MRG'nin HİE'nin erken tanısında yararlı olabileceği belirtilmiştir (14,15,117). DAG, T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerden daha erken dönemde anoksik zararlanmaya bağlı difüzyon değişikliklerini saptayarak nörolojik gidişi olumlu yönde etkileyebilecek tedavilere olanak sağlamaktadır. Hasarlı alanlardan yapılan ADC ölçümleri hipoksik iskemik hasar hakkında sayısal değerlendirmeyi olanaklı kılar. Ancak olayın çok erken evresinde lezyonların saptanmasında ve yaygınlığının belirlenmesinde sınırlılıkları bulunduğu, iskemik zararlanma paternine bağlı olarak duyarlılığının değiştiğini bildiren yayınlar da vardır (118,119).

2.4.4. Beyin tümörlerinde hücresel içeriğin (grade) değerlendirilmesi

Santral sinir sistemi tümörleri çocukluk çağının, lenforetiküler malignitelerden sonra, en sık rastlanan ikinci neoplazmalarıdır (23). Çocukluk çağı kanserlerinin %20'sini beyin ve omurilik tümörleri yapar. İntrakranial tümörler genel olarak köken aldıkları hücre tipine ve anatomik lokalizasyonlarına göre sınıflandırılırlar. Radyolojik görüntülemenin amacı kitlesel

bir lezyon varsa öncelikle onu göstermek ardından lezyonun spesifik veya olası tanısını söylemektir. İntrakranial tümörlerde tercih edilen tanı yöntemi MRG'dir. Son yıllarda gelişen bazı MR teknikleri ile tümörlerin karakterizasyonu konusunda daha ileri yorumlar yapılabilmektedir. Bu yöntemlerden biri de DAG'dir. Konvansiyonel sekanslarda heterojen içyapı ve sinyal özelliği gösteren bir tümörün difüzyon sinyal özellikleri ve ADC değerleri ile sellüleritesinin değerlendirilmesi mümkün olabilmektedir (120). Gliomların DAG'de sinyal intensitesi değişkendir. ADC değerleri gliomların subtiplerini güvenli bir şekilde birbirinden ayıramaz. Grade II astrositomlu olgularla glioblastomlu olgular arasında ölçülen ADC değerleri arasında benzerlikler bulunmuştur. Ancak rutin sekanslara eklenen DA MR kesitlerinin yüksek prediktif değerlerle tanıya katkı sağladığı bildirilmiştir (121). Son yapılan çalışmalarda DA MR ve ADC haritanın peritümöral ödem-neoplastik hücre infiltrasyonu ayırımını yapamadığını göstermektedir (120,121). DAG özellikle konvansiyonel sekanslar ile ayırt edilmesi mümkün olmayan nekrotik tümör-beyin absesinin ayırıcı tanısında yararlıdır. Nekrotik bir tümör artmış difüzyon sinyali ve ADC değerleri verirken abse kısıtlı difüzyon sinyali ve düşük ADC değerleri ile tanınır (122). Serebral lenfomada kontrast tutulumu gösteren tümör kısmının DAG'de hiperintens olduğu ve düşük ADC değerleri gösterdiği bildirilmektedir. Rapor edilen ADC değerlerinin çok düşük olması lenfomalarda bilinen hücresel yoğunluğu desteklemektedir (122).

2.4.5. Santral sinir sistemi enfeksiyonları

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki erişkin hastalarda Creutzfeld-Jacob hastalığı ve herpes ensefalitinde DAG konvansiyonel T2 ağırlıklı görüntülerden daha duyarlıdır (5,123). Bazı merkezler DAG'yi bu patolojileri düşündükleri hastalarda rutin MR protokollerine dâhil etmişlerdir. Pediatrik hastalarda da az sayıda yapılan çalışmalarda ve olgu sunumu şeklindeki literatür bildirilerinde DAG'nin santral sinir sistemi enfeksiyonlarında konvansiyonel sekanslara ek bilgiler sağladığı ve daha yüksek duyarlılıkla enfekte alanları saptadığı belirtilmiştir (20,21). Ayrıca difüzyon sinyal özelliklerinden yararlanılarak lezyonların seyri hakkında yorum yapılabilmesine olanak sağlamaktadır (20). Bu sayede hastaların klinik gidişi hakkında öngörü yapabilmek mümkün olabilir.

2.4.6. Metabolik ve Nörodejeneratif hastalıklar

Bu hastalıklar gri cevheri, beyaz cevheri veya her ikisini birlikte etkileyebilirler. Metabolik ve nörodejeneratif hastalıklar çok geniş bir grup hastalığı içine alır ve çeşitli sınıflamaları vardır. Demyelinizasyon herhangi bir nedenle mevcut olan myelinde yıkılma sonucu olan myelin kaybıdır. En bilinen örneği multipl sklerozdur. Gelişmekte olan beyinde myelin erişkindeki myeline göre metabolik olarak daha az sabit olduğundan demyelinizasyona çok daha hassastır (114). Dismyelinizasyon ise myelin gelişimi veya devamlılığı sırasında biyokimyasal veya yapısal olarak hatalı myelin yapımıdır (19,114). Görüntüleme bu ikisi birbirinden ayıramaz ve her ikisinde MRG'de T1'de hipointens T2'de hiperintens görülür (114). Lökodistrofi ise daha ziyade genetik geçişli veya primer dismyelizan hastalıklar için kullanılan bir terimdir. Tüm bu hastalıklarda seçilecek görüntüleme yöntemi MRG'dir (124). Ancak çoğu kez MR bulguları spesifik değildir. MR bulguları ile metabolik veya nörodejeneratif bir hastalık olduğu sonucuna varılırsa; klinik bilgi, MRG özellikleri ve etkilenen primer yapılar göz önüne alınarak ayırıcı tanı yapılmaya çalışılır. Günümüzde ayırıcı tanıya katkısı olan difüzyon MRG ve MR spektroskopi de bu amaçla kullanılmaktadır (18,19,97). DAG'de lökodistrofik ve metabolik hastalıklarda etkilenen alanların difüzyon özellikleri ve ADC değerleri konusunda yapılan çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda DAG'nin konvansiyonel sekanslara ek bilgiler sağladığı ve en önemlisi alta yatan patofizyolojinin açıklanmasına olanak sağladığı bildirilmektedir (97). Edinsel beyaz cevher hastalıklarının en bilinen örneği olan multipl sklerozda (MS) ise plak yapılarının değişik sinyal özeliğinde olabileceği bildirilmiştir. Akut plakların difüzyon kısıtlanması gösterdiğini ve bu sayede ayırt edilerek hastalığı akut döneminin belirlenebileceğini bildiren yayınlar olduğu gibi bunun tamamen T2 shine through etkisine bağlı yanıltıcı olduğunu bildirenler de vardır. Ayrıca MS şüpheli olgularda normal görünen beyaz cevher alanları ADC ölçümleri ile değerlendirilmekte ve sonuçlar normal gruplar ile karşılaştırılmaktadır (19,22,124,125).

2.4.7. Pediyatrik epilepsiler

Nöbet nedeni ile yapılan nöroradyolojik incelemeler çoğu merkezde gerçekleştirilen pediyatrik kranial incelemelerin önemli bir kısmını oluşturur. Farklı epilepsi tipleri ve

nedenleri vardır. Bunlar göz önüne alınarak değerlendirilen hastalardan görüntüleme yöntemi yapılacak olanlar seçilir. Görüntülemeye tercih edilen yöntem MRG'dir. Son yıllarda DAG ile epileptik odağın saptanmasına yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalarda nöbetten hemen sonra T2 ve FLAIR görüntülerde anormallik saptanmazken, DAG'de kısıtlı su difüzyon alanlarını gösteren sinyal artışlarından bahsedilmektedir (126). Ancak bu çalışmaların çoğu hayvan modelleri üzerinde yapılmıştır. Bu konu ile ilgili daha fazla sayıda insan çalışmasına ihtiyaç vardır.

3. GEREK ve YÖNTEM

2004–2008 yılları arasında bölümümüz MRG ünitesinde nörometabolik hastalık öntanısıyla MRG ve DAG yapılan, klinik, laboratuvar ve/veya genetik çalışmalarla mitokondrial ensefalopati tanısı alan 10 hasta çalışmamıza alındı. Çalışmaya alınan 10 hastadan 7 tanesine 1 ile 4 yıl sonrasında kontrol MRG ve DAG incelemeleri yapıldı. Üç hasta ex olduğundan kontrol incelemeleri yapılamadı.

Hasta grubunda yer alan olguların 4'ü kız, 6'sı erkekti ve yaşları 1 ay ile 13 yıl(ortalama 47,7 ay) arasında değişiyordu. Tüm hastalar yaş ve cinsiyeti benzer 20 olgudan oluşan ve normal beyin MRG- DAG incelemeleri bulunan kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Kontrol grubundaki olguların beyin MR tetkiki baş ağrısı, geçirilmiş nöbet gibi nedenlerle yapılmıştı. Hastaları kliniğimize ileri inceleme amacıyla gönderen, tedavi ve takiplerini yapan pediyatrik nöroloji uzmanından ve hastaların dosyalarından hastaların klinik bulguları, laboratuvar incelemeleri, varsa genetik çalışma sonuçları ile takip bulguları sonucunda aldıkları tanıları öğrenildi.

MRG incelemeleri 2 yaşın altındaki çocuklarda ve infantlarda doğal uyku halinde iken veya kloralhidrat ile (75 miligram/kilogram) oral sedasyon verilerek yapıldı. Daha büyük çocuklarda, MR incelemesini tolere edemeyenlerde, ailenin yazılı izniyle anestezi ve reanimasyon uzmanı gözetiminde gerekli kontrolleri yapılarak ve MR incelemesini tolere edebilen çocuklarda anestezi gerçekleştirildi.

Tüm hastaların beyin MR incelemeleri 1,5 Tesla (Gyrosan Intero, Philips, Netherland) MR cihazı ile standart kafa koili kullanılarak yapıldı. Kliniğimizde pediyatrik hastalara rutin olarak uygulanan spin echo T1- sagittal, turbo spin echo dual-echo T2- aksiyal ve fluid-attenuated inversion-recovery (FLAIR) aksiyal sekanslar ile görüntüler alındıktan sonra

aksiyal single-shot EPI DA MR görüntüleme aşağıdaki parametreler kullanılarak elde edildi:

TR/TE= 5200/105 ms; field of view(FOV)= 240 mm; matrix= 128x128; kesit kalınlığı = 5mm; kesitler arası gap= 1,5 mm. Tüm beyin 22 kesitte incelendi. Her bir kesit için b=0 ve b=1000 sn/mm² olan iki farklı b değeri kullanıldı. Difüzyon gradientleri birbirine dik olarak 3 ayrı yönde (x,y,z) uygulandı. Her kesit için 5 görüntü, toplam olarak 110 görüntü elde edildi. Tüm görüntüler 23 sn.'de elde olundu. Elde edilen 5 görüntü seti sırasıyla b=0, x, y, z yönlerinde anizotropik ve isotropik (=trace) difüzyon kesitlerini içeriyordu. Görüntülerdeki T2 etkisi nedeni ile yorum hatasına düşmemek için bilgisayarın software'i tarafından ADC değerleri otomatik olarak ölçülerek ADC harita görüntüler hazırlandı ve departmanımızda kullandığımız PACS (picture archiving and communication system) sistemine tüm görüntüler gönderildi. Tüm konvansiyonel ve difüzyon MR görüntüleri biri pediatrik radyoloji konusunda deneyimli, 2 radyolog tarafından değerlendirildi. Bu değerlendirmede parankimal sinyal intensite değişiklikleri, lezyon lokalizasyonları, DAG'de difüzyon karakteristikleri, ek lezyon saptanıp saptanmadığı ve lezyonların yaygınlığı dikkate alındı.

Kontrol grubu ve hasta grubundaki tüm hastalarda daha önceden belirlenen 20 ayrı beyaz- gri cevher noktasından, her iki hemisferde ADC ölçümleri yapıldı. ADC ölçümü yapılan anatomik lokalizasyonlar; frontal- parietal- oksipital beyaz cevher, frontal- parietal- oksipital gri cevher, kaudat nükleus, globus pallidus, putamen, talamus, internal kapsül ön-arka bacağı, mezensefalon anterior- posterior kesimi, dentat nükleus, pons anterior- posterior kesimi, bulbus, serebellar beyaz cevher, periventriküler serebral beyaz cevher olarak belirlendi. Ölçümler her iki hemisferden yapıldı. ADC ölçümleri, alanı 25,2 ve 56,5 mm² olan iki ayrı standart ölçüm daresi(region of interest: ROI) kullanılarak yapıldı. Bu ROI b=0 görüntüler üzerinde ölçüm yapılacak olan noktaya yerleştirildi ve sistem tarafından otomatik olarak ADC harita üzerinde aynı noktaya transfer edildi.

Her iki incelemede yaşların karşılaştırması Mann Whitney U testi ile cinsiyet karşılaştırması ise Fisher Exact test (ki kare) ile yapılmış olup kontrol grubu seçimi uygun bulunmuştur. İstatiksel karşılaştırma; aksiyal single-shot EPI DA MR görüntüleme elde edilen ADC değerleri kontrol grubuyla Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır.

Bu çalışma öncesinde ana bilim dalı akademik kurulundan ve fakülte etik kurulundan izin alınmıştır (Ek-1).

4. BULGULAR VE OLGU ÖRNEKLERİ

Olguların 4'ü kız, 6'sı erkekti ve yaşları 1 ay ile 13 yaş arasında değişmekte olup yaş ortalaması 47,7 ay olarak saptandı. Olguların 7'sine ilk tetkikten 1- 4 yıl sonra kontrol MRG ve difüzyon MRG incelemeleri yapıldı. Üç hasta ex olduğundan kontrol tetkikleri elde olunamadı.

Tüm hastaların yaş dağılımı, kontrol tetkik elde edilme süreleri, cinsiyetleri, önemli nörolojik bulguları ve tanı yöntemleri Tablo-3' de toplu olarak verilmiştir.

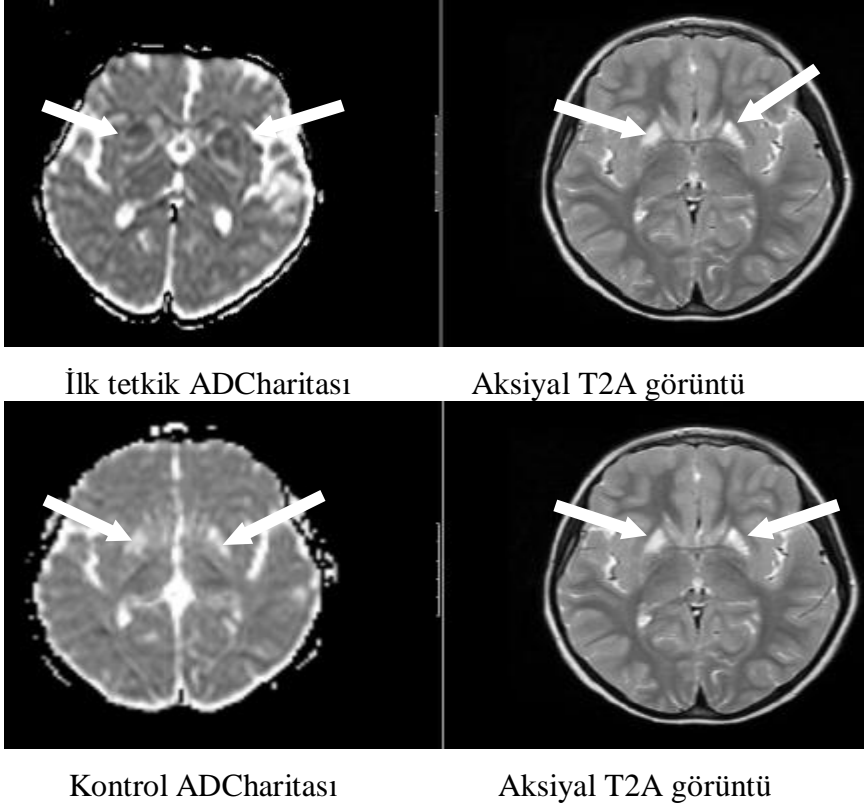
Olgu no	Yaş	İnceleme periyodu	Cinsiyet	Başlangıç bulgusu	Laktik asidoz(serum-BOS)	Kas biopsisi	Ek nörolojik bulgular	Sonuç
1	2yıl	4yıl	K	Progresif distoni	Var	Normal	Oftalmopleji, mental retardasyon, ataksi	Distoni, mental retardasyon
2	2 ay	4yıl	K	Progresif distoni-nöbet geçirme	Var	Normal	Orta derecede mental retardasyon	Distoni, mental retardasyon
3	2yıl	yok	K	Akut metabolik ensefalopati	Var	Normal	Orta derecede mental retardasyon	Metabolik dekompanse atak nedeniyle ex
4	3yıl	1yıl	E	Psikomotor gerilik	Var	Normal	Pitozis, sensorinöral işitme kaybı, mikrosefali	İlerleyici psikomotor retardasyon
5	4yıl	1yıl	E	Psikomotor gerilik	Var	Normal	Pitozis, sensorinöral işitme kaybı, mikrosefali	İlerleyici psikomotor retardasyon
6	1ay	yok	E	Akut metabolik ensefalopati	Var	Anormal	Orta derecede mental retardasyon	Metabolik dekompanse atak nedeniyle ex
7	3.5yıl	yok	E	Akut metabolik ensefalopati	Var	Anormal	Oftalmopleji	Metabolik dekompanse atak nedeniyle ex
8	3yıl	1yıl	K	Psikomotor gerilik, konvülsion	Var	Yapılmadı	Oftalmopleji	Mental retardation
9	8yıl	1yıl	E	Sensorimotor polinöropati	Var	Normal	Oftalmopleji, mental retardasyon, ataksi	İlerleyici psikomotor retardasyon
10	12yıl	1yıl	E	Psikomotor gerilik, konvülsion	Var	Normal	Epilepsi, katarakt, mikroftalmi	İlerleyici psikomotor retardasyon

Tablo 3: Hastaların yaş dağılımı, kontrol tetkik elde edilme süreleri, cinsiyetleri, önemli nörolojik bulguları ve tanı yöntemleri

Hastaların konvansiyonel MRG incelemeleri değerlendirildi ve patolojik sinyal değişiklikleri belirlendi. Daha sonra hastaların ADC haritalarında her iki hemisferde ayrı ayrı olmak üzere belirlediğimiz 20 alandan ADC katsayıları ölçüldü. Hastalarımız ile benzer yaş ve cinsiyet dağılımında 20 hasta kontrol grubu olarak alındı ve belirlenen alanlardan ADC ölçümleri yapıldı. Hastalar kontrol gruplarıyla karşılaştırmalı olarak, biri pediyatrik nöroloji konusunda deneyimli olmak üzere, 2 radyolog tarafından değerlendirildi.

Olguların konvansiyonel MRG, difüzyon MRG incelemelerindeki bulguları aşağıda ayrı ayrı sunulmuştur.

Olgu 1. İki yaşındaki kız hastada ilk tetkikte kaudat nükleus(KN), putamen(P), globus pallidus(GP) lokalizasyonlarında T2 A serilerde sinyal intensite artımı mevcuttu. Difüzyon ağırlıklı görüntülerde bu alanlarda difüzyon kısıtlanması saptandı. ADC haritasından yapılan ölçümlerde bu alanlarda ADC değerleri aynı yaş ve cinsiyetteki kontrol grubu ile karşılaştırıldığında düşük bulundu. ADC haritasında ek olarak pons anterior(PA), pons posterior(PP),mezensefalon anterior(MA), mezensefalon posterior(MP) lokalizasyonlarında T2 A serilerde belirgin sinyal değişikliği izlenmezken ADC değerleri düşük olarak bulundu. Dört yıl sonrasında elde olunan kontrol incelemelerinde KN, P, GP' daki sinyal artışı alanlarında difüzyon ağırlıklı görüntülerde difüzyon artışı, ADC değerlerinde artış mevcuttu. İlk tetkike ek olarak ikinci incelemede bulbus(B), talamus(TH)'da da ADC artışları mevcut iken bu alanlarda T2 ağırlıklı görüntülerde belirgin sinyal artışı izlenmedi.

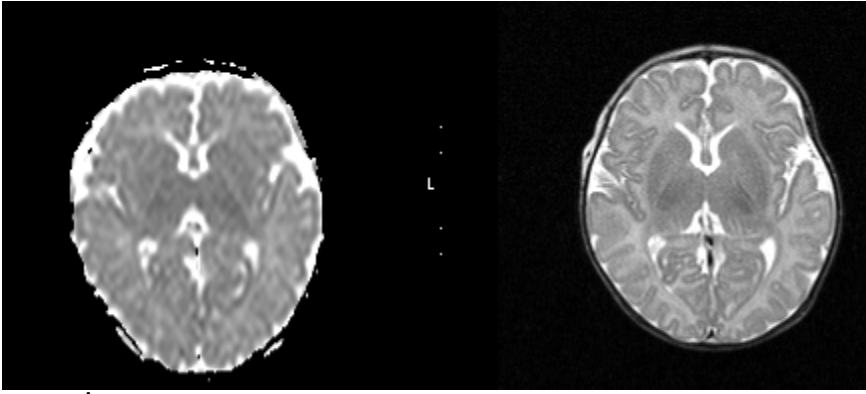


İki yaşında kız hasta

İlk tetkikinde T2 ağırlıklı aksiyel görüntülerde kaudat nükleus, globus pallidus, putamende sinyal artışı, ADC değerlerinde bu alanlarda azalma izlendi.

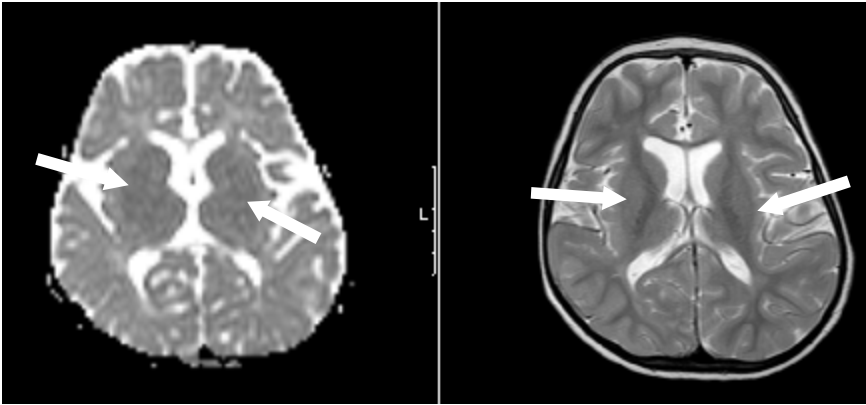
Kontrol incelemede T2 ağırlıklı aksiyel görüntülerde kaudat nükleus, globus pallidus, putamende sinyal artışı, ADC değerlerinde bu alanlarda artış mevcuttu.

Olgu 2. İki aylık kız hastanın ilk tetkikinde T2 A serilerde patolojik sinyal değişikliği, difüzyon ağırlıklı görüntülerde patolojik bulgu saptanmadı. Dört yıl sonrasında elde olunan kontrol incelemelerinde T2 A serilerde kaudat nükleus, putamen ve globus pallidiusta ılımlı sinyal artışı mevcuttu. Difüzyon ağırlıklı görüntülerde bu alanlarda ılımlı difüzyon kısıtlanması saptandı. ADC haritasında yapılan ölçümlerde kaudat nükleus(KN), globus pallidus(GP), putamen(P), mezensefalon anterior(MA), mezensefalon posterior(MP), dentat nükleus(DN), serebellar beyaz cevher(SBBC)'de ADC değerlerinde kontrol gurubuna göre azalma mevcuttu.



İlk tetkik ADCharitası

Aksiyal T2A görüntü



Kontrol ADCharitası

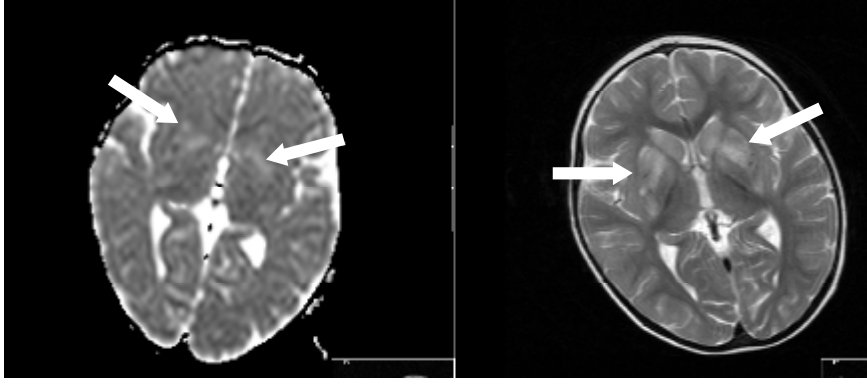
Aksiyal T2A görüntü

İki aylık kız hasta

İlk tetkikinde T2 ağırlıklı aksiyel görüntülerde ve ADC haritasında patoloji saptanmadı.

Kontrol incelemede T2 ağırlıklı aksiyel görüntülerde bazal ganglionlarda ılımlı sinyal artışı, ADC değerlerinde bu alanlarda azalma izlendi.

Olgu 3. İki yaşındaki kız hastanın tetkikinde kaudat nükleus(KN), putamen(P), globus pallidus(GP)'da T2 A serilerde sinyal artımı ve bu düzeylerde difüzyon kısıtlanması mevcuttu. Bu lokalizasyonlarda putamen(P)'de daha belirgin olmak üzere kontrol grubuna göre hafif ADC artışı mevcuttu. Bu hasta ex olduğundan kontrol incelemesi yapılamadı.

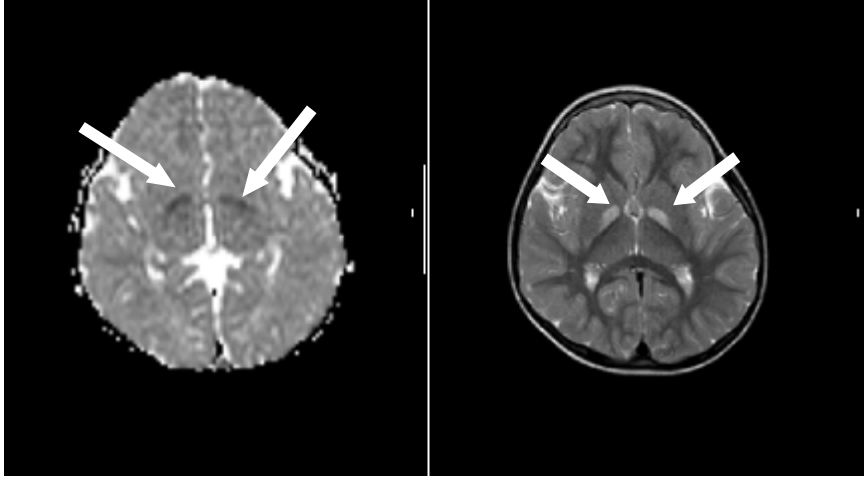


İlk tetkik ADCharitası

Aksiyal T2A görüntü

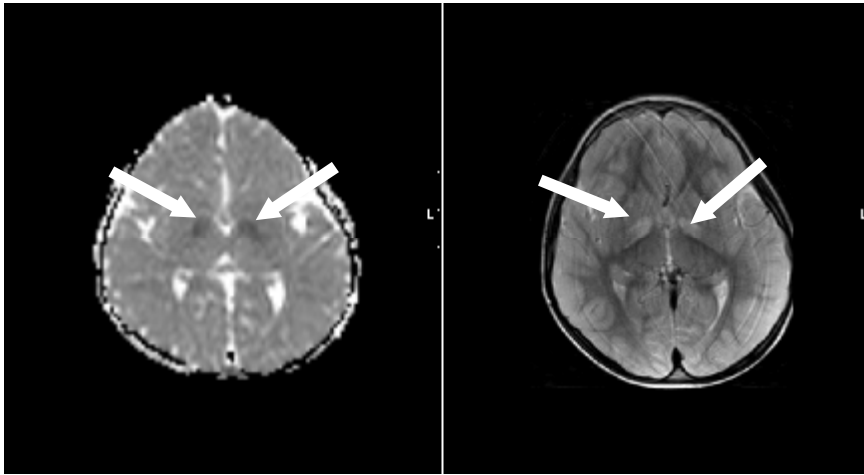
İki yaşında kız hasta
T2 ağırlıklı aksiyel görüntülerde kaudat nükleus, globus pallidus, putamende sinyal artışı, ADC değerlerinde bu alanlarda artış izlendi.

Olgu 4. Üç yaşındaki erkek hastada globus pallidus(GP)'da T2 A serilerde sinyal artımı, difüzyon kısıtlanması, ADC değerlerinde belirgin azalma mevcuttu. Bir yıl sonra elde olunan kontrol incelemede ilk tetkike göre GP'da ADC değeri hafif artmış olmakla birlikte halen kontrol gurubuna göre düşük olarak bulundu.



İlk tetkik ADCharitası

Aksiyal T2A görüntü

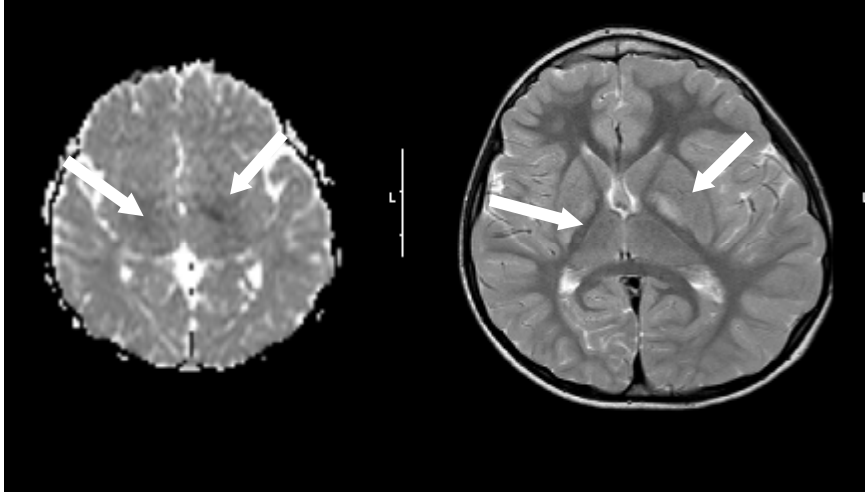


Kontrol ADCharitası

Aksiyal T2A görüntü

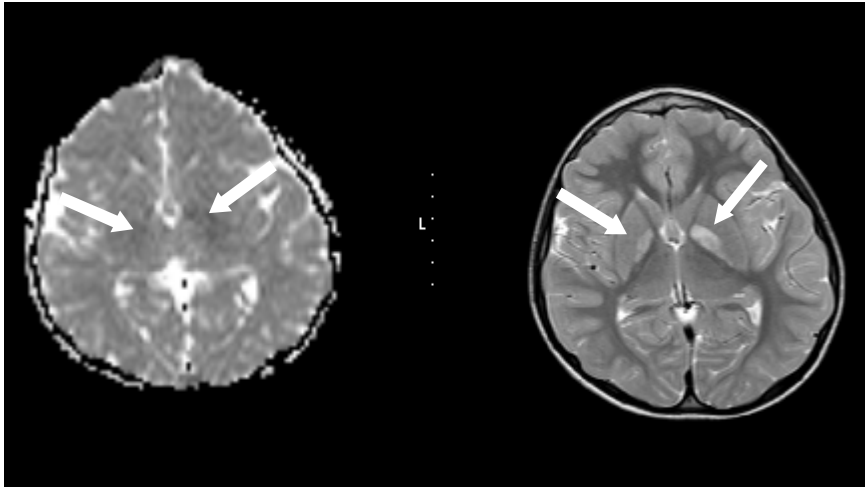
Üç yaşında erkek hasta
İlk tetkikinde T2 ağırlıklı aksiyel görüntülerde globus pallidusda sinyal artışı, ADC değerlerinde bu alanda azalma izlendi.
Kontrol incelemede T2 ağırlıklı aksiyel görüntülerde globus pallidusda sinyal artışı, ADC değerlerinde azalma saptandı.

Olgu 5. Dört yaşındaki erkek hastada globus pallidus(GP)'da T2 A serilerde sinyal artımı, DAG'de difüzyon kısıtlanması, ADC değerlerinde belirgin azalma mevcuttu. Bir yıl sonra elde olunan kontrol incelemede ilk tetkike göre GP'da ADC değeri hafif artmış olmakla birlikte halen kontrol gurubuna göre düşük olarak bulundu.



İlk tetkik ADCharitası

Aksiyal T2A görüntü



Kontrol ADCharitası

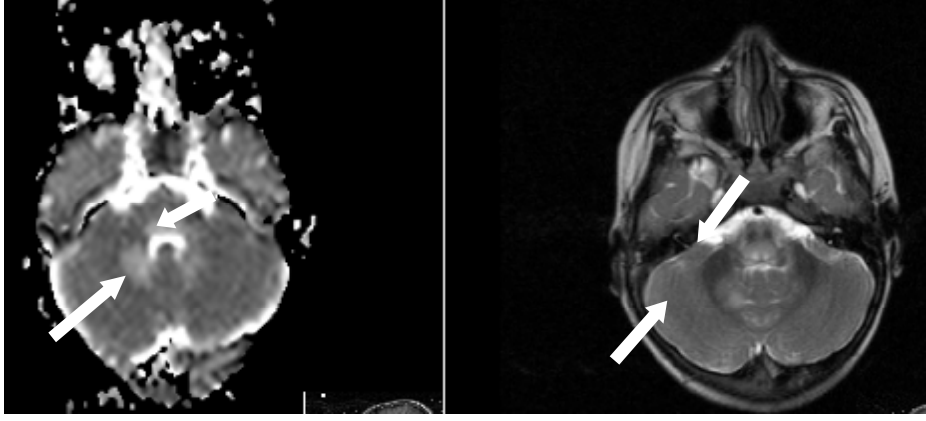
Aksiyal T2A görüntü

Dört yaşında erkek hasta

İlk tetkikinde T2 ağırlıklı aksiyel görüntülerde solda daha belirgin bilateral globus pallidusda sinyal artışı, ADC değerlerinde bu alanda azalma izlendi.

Kontrol incelemede T2 ağırlıklı aksiyel görüntülerde globus pallidusda sinyal artışı, ADC değerlerinde bu alanda azalma saptandı.

Olgu 6. Bir aylık erkek hastada sağ dentat nükleus(DN), mezensefalon posterior kesimi(MP), pons posterior kesim(PP), bulbusta(B) T2 A serilerde sinyal artımı, DAG'de difüzyon artışı, ADC değerlerinde belirgin artış mevcuttu. Hasta ex olduğundan kontrol incelemesi yapılamadı.

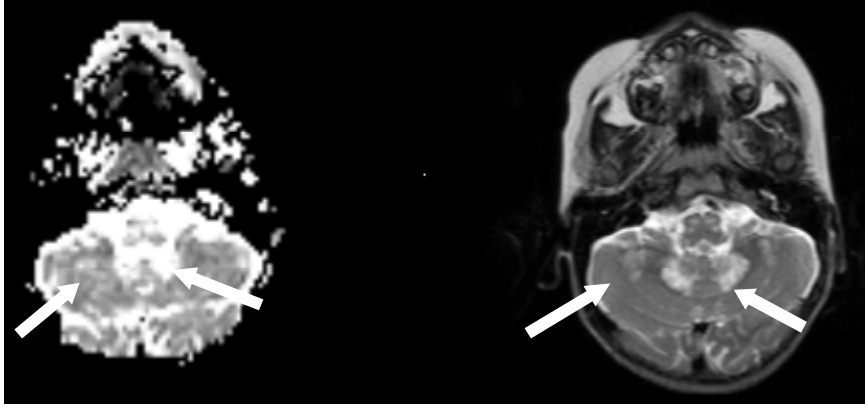


İlk tetkik ADCharitası

Aksiyal T2A görüntü

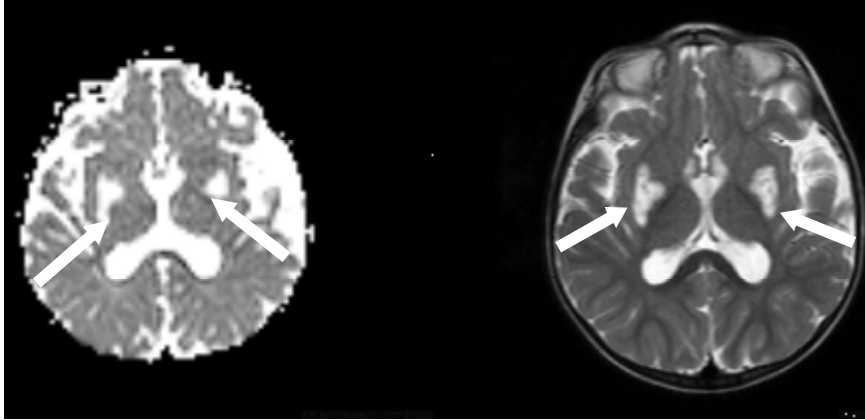
Bir aylık erkek hasta
T2 ağırlıklı aksiyel görüntülerde pons posterior kesimi ve dentat nükleuslarda sinyal artışı, ADC değerlerinde bu alanlarda artış izlendi.

Olgu 7. Üç yaş altı aylık erkek hastada globus pallidus(GP), putamen(P), mezensefalon posterior(MP), dentat nükleus(DN), serebellar beyaz cevher(SBC), pons ve bulbusta T2 A serilerde sinyal artımı, difüzyon artışı, ADC değerlerinde belirgin artış mevcuttu. Hasta ex olduğundan kontrol incelemesi yapılamamıştır.



ADCharitası

Aksiyal T2A görüntü

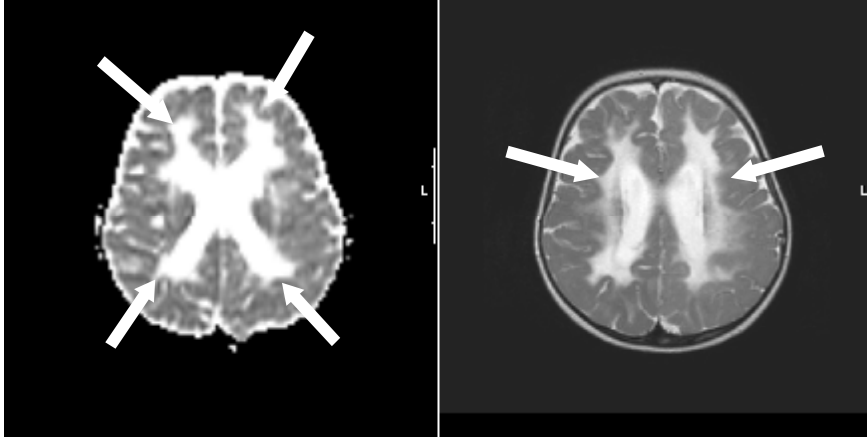


ADCharitası

Aksiyal T2A görüntü

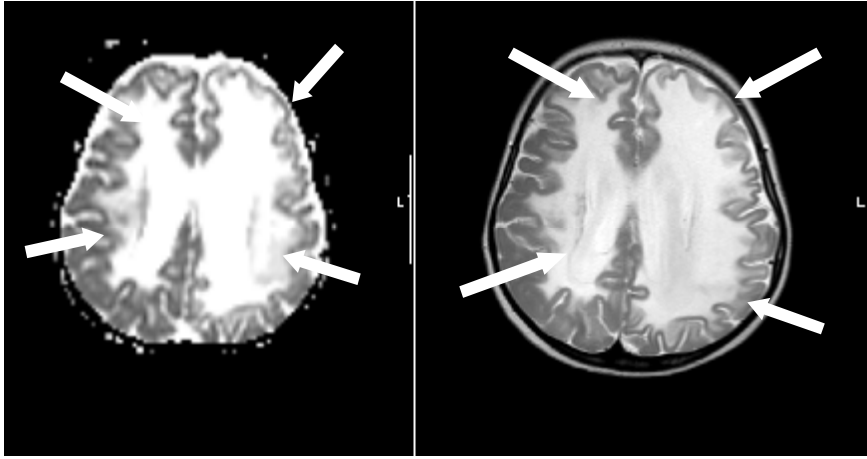
Üç yaş altı aylık erkek hasta
T2 ağırlıklı aksiyel görüntülerde globus pallidus, putamen, dentat nükleus, serebellar beyaz cevher, ponda sinyal artışı, ADC değerlerinde bu alanlarda artış saptandı.

Olgu 8. Üç yaşında kız hastada periventriküler beyaz cevherde yaygın sinyal intensite artımı, DAG difüzyon artışı, ADC değerlerinde belirgin artış mevcuttu. Bir yıl sonra elde olunan kontrol incelemesinde periventriküler alanda izlenen sinyal artışı alanlarında belirgin progresyon izlendi.



İlk tetkik ADCharitası

Aksiyal T2A görüntü



Kontrol ADCharitası

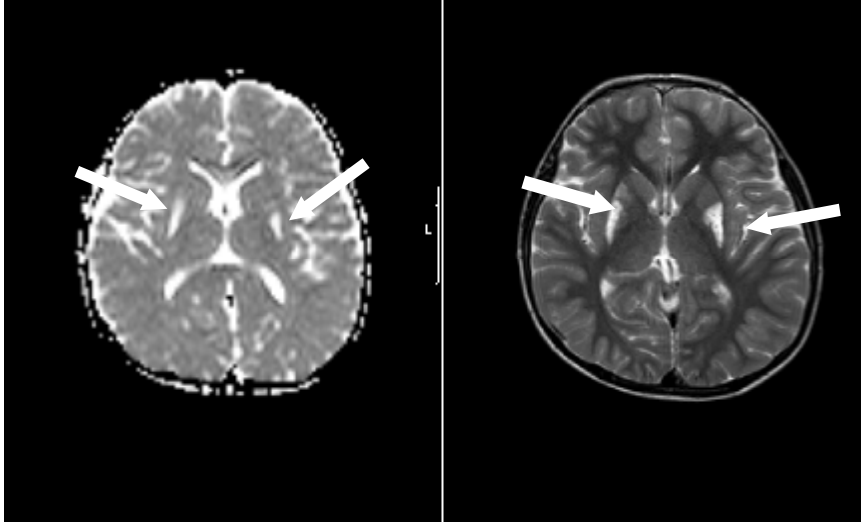
Aksiyal T2A görüntü

Üç yaşında kız hasta

İlk tetkikinde T2 ağırlıklı aksiyel görüntülerde periventriküler beyaz cevherde yaygın sinyal artışı, ADC değerlerinde bu alanda artış izlendi.

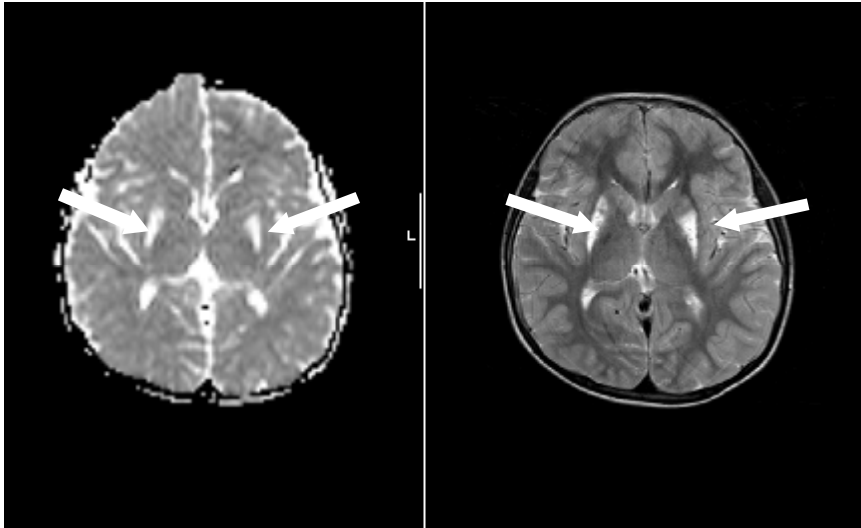
Kontrol incelemede T2 ağırlıklı aksiyel görüntülerde periventriküler beyaz cevherde yaygın sinyal artışında belirgin progresyon, ADC değerlerinde bu alanda artış saptandı.

Olgu 9. Sekiz yaşında erkek hastada putamende sinyal intensite artımı, DAG difüzyon artışı, ADC değerlerinde belirgin artış mevcuttu. Bir yıl sonra elde olunan kontrol incelemesinde de tanımlanan alanlarda difüzyon artışı ve ADC değerlerinde artış izlendi.



İlk tetkik ADCharitası

Aksiyal T2A görüntü

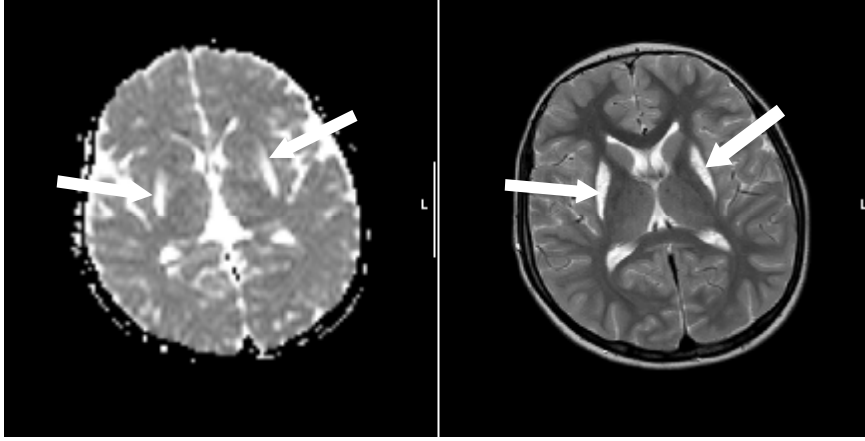


Kontrol ADCharitası

Aksiyal T2A görüntü

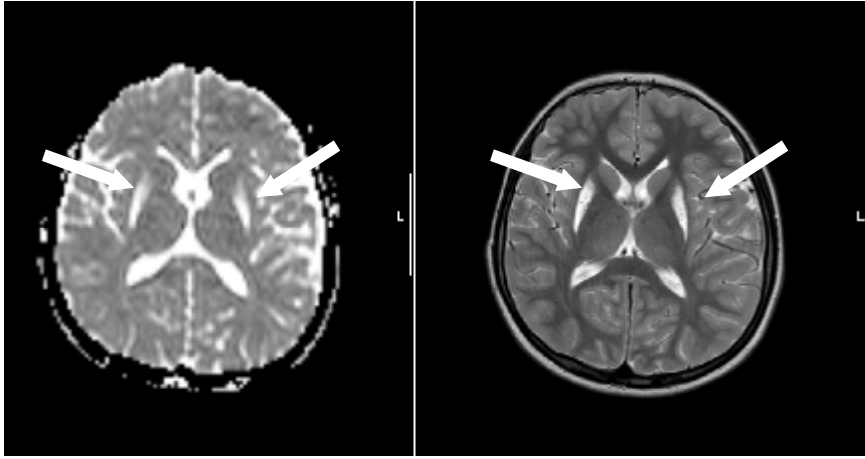
Sekiz yaşında erkek hasta
İlk tetkikinde T2 ağırlıklı aksiyel görüntülerde her iki putamende sinyal artışı, ADC değerlerinde bu alanlarda artış izlendi.
Kontrol incelemede T2 ağırlıklı aksiyel görüntülerde her iki putamende sinyal artışı, ADC değerlerinde artış saptandı.

Olgu 10. On iki yaşında erkek hastada putamende sinyal intensite artımı, DAG difüzyon artışı, ADC değerlerinde belirgin artış mevcuttu. Bir yıl sonra elde olunan kontrol incelemesinde tanımlanan alanlardaki difüzyon artışı ve ADC değerlerindeki artış belirginleşmişti.



İlk tetkik ADCharitası

Aksiyal T2A görüntü



Kontrol ADCharitası

Aksiyal T2A görüntü

12 yaşında erkek hasta

İlk tetkikinde T2 ağırlıklı aksiyel görüntülerde her iki putamende sinyal artışı, ADC değerlerinde bu alanda artış izlendi.

Kontrol incelemede T2 ağırlıklı aksiyel görüntülerde her iki putamende sinyal artışı, ADC değerlerinde bu alanda artış belirginleşmişti.

Yukarıda 10 hastanın radyolojik bulguları ayrı ayrı verilmiş olmakla birlikte tablo 4’de hastaların ilk yapılan incelemelerindeki ve tablo 5’de kontrol incelemedeki lezyon lokalizasyonları ve difüzyon karakteristikleri toplu olarak verilmiştir.

Tablo 4: Hastaların ilk yapılan incelemelerindeki lezyon lokalizasyonları ve difüzyon karakteristikleri

Olgu no	DAG özelliği	Lezyon lokalizasyonu						
		Kaudat nükleus	Putamen	Globus pallidus	Talamus	Periventriküler beyaz cevher	Beyin sapı	Serebellar beyaz cevher
1	diffüzyon↓	Var	Var	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
2	normal	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
3	diffüzyon↑	Var	Var	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
4	diffüzyon↓	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
5	diffüzyon↓	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
6	diffüzyon↑	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	Var
7	diffüzyon↑	Yok	Var	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
8	diffüzyon↑	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Yok
9	diffüzyon↑	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
10	diffüzyon↑	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok

Tablo 5: Yaşayan hastaların kontrol incelemelerindeki lezyon lokalizasyonları ve difüzyon karakteristikleri

Olgu no	DAG özelliği	Lezyon lokalizasyonu						
		Kaudat nükleus	Putamen	Globus pallidus	Talamus	Periventriküler beyaz cevher	Beyin sapı	Serebellar beyaz cevher
1	diffüzyon↑	Var	Var	Var	Yok	Yok	Var	Yok
2	İlimli diffüzyon↓	Var	Var	Var	Yok	Yok	Var	Var
4	diffüzyon↓	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
5	diffüzyon↓	Yok	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok
8	diffüzyon↑	Yok	Yok	Yok	Yok	Var	Yok	Yok
9	diffüzyon↑	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok
10	diffüzyon↑	Yok	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok

Tablo 6: Hastaların ilk incelemeleri ve kontrol tetkiklerinde lezyon lokalizasyonları ve ADC değerleri

ADC değerleri ($\times 10^{-5}$ cm²/sn)

Hasta no	İlk MRG incelemesinde lezyonların lokalizasyonu	İlk DAG'de lezyon lokalizasyonları ve ADC değerleri	Kontrol incelemede lezyonların lokalizasyonu	Kontrol DAG'de lezyon lokalizasyonları ve ADC değerleri
1	Kaudat nükleus Globus pallidius Putamen	Kaudat nükleus 0.65 Globus pallidius 0.39 Putamen 0.50 **Mezensefalon ant. 0.78 **Mezensefalon post. 0.75	Kaudat nükleus Globus pallidius Putamen Mezensefalon ant. Mezensefalon post.	Kaudat nükleus 1.7 Globus pallidius 1.3 Putamen 2.1 Mezensefalon ant. 1.2 Mezensefalon post. 1.2 **Bulbus 1.2 **Talamus 1.2
2	Lezyon yok	Normal	Kaudat nükleus Putamen Globus pallidius	Kaudat nükleus 0.80 Putamen 0.75 Globus pallidius 0.70 **Mezensefalon ant. 0.78 **Mezensefalon post. 0.80 **Dentat nükleus 0.70 **Serebellar beyaz cevher 0.70
3	Kaudat nükleus Putamen Globus pallidius	Kaudat nükleus 1.0 Putamen 1.0 Globus pallidius 1.2	x	x
4	Globus pallidius	Globus pallidius 0.67	Globus pallidius	Globus pallidius 0.88
5	Globus pallidius	Globus pallidius 0.80	Globus pallidius	Globus pallidius 0.97
6	Mezensefalon post. Dentat nükleus Pons Bulbus	Mezensefalon post. 1.41 Dentat nükleus 1.31 Pons 1.21 Bulbus 1.37	x	x
7	Globus pallidius Putamen Mezensefalon post. Dentat nükleus Pons Bulbus	Globus pallidius 1.40 Putamen 1.73 Mezensefalon post. 1.22 Dentat nükleus 1.51 Pons 1.21 Bulbus 1.37	x	x
8	Periventriküler beyaz cevher	Periventriküler beyaz cevher 1.41	Periventriküler beyaz cevher	Periventriküler beyaz cevher 2.04
9	Putamen	Putamen 1.96	Putamen	Putamen 2.02
10	Putamen	Putamen 1.92	Putamen	Putamen 2.17

Bu çalışmada yer alan 10 olgunun 6'sında (olgu no 3-6-7-8-9-10) ilk incelemede difüzyon artışı ve ADC değerlerinde artış mevcuttu. Üç hastada(olgu 1-4-5) difüzyon kısıtlanması ve ADC değerlerinde azalma saptandı. Kontrol incelemede ise 4 olguda(olgu 1-8-9-10) difüzyon artışı ve ADC değerlerinde artış varken 3 olguda(olgu 2-4-5) difüzyon kısıtlanması ve ADC değerlerinde azalma mevcuttu.

İlk tetkiklerinde DAG'de difüzyon kısıtlanması ve ADC değerlerinde azalma bulunan 3 olgu(olgu no 1-4-5) mevcuttu. Bu olgulardan(olgu no 1) bir tanesinde 4 yıl sonra yapılan kontrol incelemede ADC değerlerinde artış saptandı. Diğer 2 olguda(olgu4-5) ise 1 yıl ara ile yapılan kontrol incelemede ADC değerlerinde öncekine göre hafif artış izlenmekle birlikte kontrol grubuna göre halen düşük değerler mevcuttu.

Kontrol incelemesi bulunmayan, ex olan 3 olguda(olgu 3-6-7) DAG'de difüzyon artışı mevcut olup ADC değerleri artmış olarak bulundu.

Bir olgunun(olgu 2) ilk incelemesi normal iken 4 yıl sonraki incelemede ADC değerleri azalmış bulundu.

Üç olguda(olgu 8-9-10) ilk inceleme ve kontrol incelemede difüzyon artışı, ADC değerlerinde artış mevcuttu.

İki hastada(olgu 1-2) takip incelemede lezyon sayısında, 1 hastada(olgu8) da lezyon boyutlarında artış mevcuttu.

Olgu 4 ve 5 kardeşti. Bu olgularda 2 kardeşte de benzer olarak globus pallidus tutulumu ve bu alanda ADC artışı mevcuttu.

Olgu 9 ve 10'da kardeşti. Bu olgularda da benzer olarak putamende tutulum mevcut olup ADC artışı izlendi.

Her iki incelemede yaşların karşılaştırması Mann Whitney U testi ile cinsiyet karşılaştırması ise Fisher Exact test (ki kare) ile yapılmış olup kontrol grubu seçimi uygun bulunmuştur. İstatiksel karşılaştırma aksiyal single-shot EPI DA MR görüntüleme elde edilen ADC değerleri kontrol grubuyla Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Ancak hastalığın akut ya da kronik evresine bağlı olarak ADC değerlerinde artış ya da azalma mevcut olması nedeniyle istatistiksel olarak kontrol grubu ile anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu hastalığın nadir görülen bir hastalık olması ve çalışmada az sayıda hasta olması nedeniyle benzer evrelerdeki hastalardan yeterli sayıda hasta içeren homojen gruplar oluşturulamamıştır. Buna bağlı olarak uygun istatistiksel analiz yapılamamıştır. Bu nedenle hastalar benzer yaş ve cinsiyetteki kontrol grubu hastaları ile tek tek karşılaştırılmıştır.

5. TARTISMA:

DAG pediatrik yaş grubunda yetişkin hastalardan daha sonra kullanılmaya başlanmışsa da pediatrik nöroradyoloji alanında oldukça farklı endikasyonlarda yer bulmuştur (12). Yetişkin hastalarda olduğu gibi çocuk hastalarda da akut infarktten birkaç dakika sonra oluşan sitotoksik ödeme yüksek duyarlılıkla saptayabilmektedir (13). Akut iskemide sitotoksik ödeme bağlı difüzyon kısıtlanması ve ADC değerlerinde azalma, vazojenik ödemde ise ekstrasellüler mesafedeki suyun hareketinin artışına bağlı ADC değerlerinde artış görülür. ADC değerlerinde artış genellikle subakut-kronik iske mi, inflamatuvar beyin hastalıkları ve peritümöral ödemde görülür. Lökodistrofilerde myelin destrüksiyonu ve ekstrasellüler alandaki suyun artışına bağlı olarak ADC değerlerinde artış ve anizotropide azalma dikkati çeker. Ancak sonuç olarak DAG lökodistrofilerde hala sınırlıdır. DAG pediatrik yaş grubunda sık olarak hipoksik iskemik ensefalopatinin tanısında ve takibinde kullanılmaktadır. Bu sayede nöron koruyucu ilaçların zamanında ve yerinde kullanımı ile hastanın nörolojik gidişine yön vermektedir (14,15). Beyinde normal myelinizasyonunun değerlendirilmesinde konvansiyonel sekanslara alternatif olabileceğini bildiren yayınlar bulunmaktadır (16,17). Bu alanda da gittikçe daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Pediatrik olgularda metabolik ve nörodegeneratif hastalıklarda DAG ile altta yatan patofizyolojiyi açıklamak ve farklı difüzyon karakteristiklerini saptayarak hastalığın gidişi konusunda yorum yapabilmek mümkün olmaktadır (18,19).

Beyaz cevher hastalıklarında anizotropide azalma izlenir. Beyinde anormal difüzyon, artma ve azalma olmak üzere iki şekilde izlenir. Her iki durumda da anizotropide azalma mevcuttur. DAG ile ayırıcı tanıda önemli olan ödem tipleri ayrılabilir. Altta yatan patofizyolojik mekanizmaya göre beyinde üç tip ödem şekli vardır. Bunlar vazojenik, interstisyel ve sitoksik ödemdir. Sitotoksik ödemde (lökodistrofilerde myelin ödemi) difüzyon kısıtlanması; diğer iki ödemde ise difüzyon artışı izlenir. Beyaz cevher hastalıklarını değerlendirmede vazojenik ödem ile myelin ödemi ayırmak önemlidir. Lökodistrofilerde myelin ödemi aktif demyelinizasyon ile ilişkilidir. MRG ile vazojenik ödem ile myelin ödemi ayıramazken DAG'de myelin ödemi hiperintensite ile kolayca tanınır. Hem akut hem kronik histopatolojik değişiklikler MRG'de T2 ağırlıklı serilerde hiperintens izlenirken DAG'de belirgin farklılıklar gösterirler. DAG ile hastalık aktivitesi hakkında bilgi sahibi olabiliriz.

DAG ile myelin ödemi göstermeyen ile az, orta derece ve şiddetli myelin ödemi gösteren hastalıkları ayırabiliriz. Hastalıkların seyirleri ve histopatolojik özellikleri hakkında bilgi sahibi olabiliriz. Ancak aynı histopatolojik özelliklere sahip bazı hastalıkların farklı DAG bulguları gösterebildiği saptanmıştır. Örneğin, vakuol oluşturan myelinopati izlenen, van der Knaap hastalığı ve L-2 hidroksiglutarikasidüride myelin ödemi ile ilişkili bulgular izlenmezken Canavan hastalığı ve Akçaagaç şurubu hastalığında izlenebilir (133).

Lizozomal hastalıklardan metakromatik lökodistrofide, hastalığın akut fazında DAG'de orta derecede hiperintensite izlenir. ADC haritasında bu hiperintensitenin bir kısmının T2 parlama etkisine bağlı olduğu görülebilir. Hastalığın kronik fazında ise difüzyonda artış izlenir (134). Bir diğer lizozomal hastalık globoid hücreli lökodistrofide (Krabbe hastalığı), hastalığın erken evresinde aktif demyelinizasyon alanlarında hiperintensite izlenebilir. Myelin ödeme bağlı olan bu kısıtlanma daha sonra myelinin kaybıyla difüzyon artışına ve anizotropide azalmaya dönüşür (135). GM2 gangliodozlardan Tay-Sachs hastalığında myelin ödemi olmadan düşük dereceli demyelinizasyon sürecini yansıtan nonspesifik bulgular izlenir (133).

Peroksizomlar lipid metabolizmasında önemli olup normal myelinizasyon ve myelinin devamlılığında sorumludurlar. Zellweger sendromunda, DAG'de belirgin gecikmiş myelinizasyona bağlı hipointensite izlenir. DTG'de belirgin azalmış fraksiyonel anizotropi ve artmış ADC değerleri saptanır (136). X'e bağlı adrenolökodistrofide, santralde inaktif demyelinizasyonun, ortada enflamatuar hücreler ile orta derecede myelin ödeminin ve en dışta aktif demyelinizasyonun bulunduğu üç farklı zon izlenir. DAG'de iç zon hipointens, orta zon difüzyon kısıtlanmasına bağlı orta derecede hiperintens, dış zon olasılıkla T2 parlama etkisine bağlı hafifçe hiperintens izlenebilir (133).

Organik asidopatilerden L-2-hidroksiglutarik asidüride DAG'de periferik hemisferik beyaz cevherde hipointensite izlenir. Myelin ödemi ile uyumlu hiperintensite izlenmez. Beyaz cevher lezyonlarında ADC değerleri artmıştır (137). Canavan hastalığında beyaz cevherin süngerimsi dejenerasyonu ile birlikte myelin ödemi mevcuttur. Akut dönemde DAG'de hiperintensite ve düşük ADC değerleri izlenebilirken, kronik dönemde difüzyon artışı izlenir (133).

Aminoasidopatilerden akçaağaç şurubu hastalığında, DAG'de yenidoğan döneminde myelinize alanlarda myelin ödemiyle uyumlu keskin sınırlı hiperintensite ve ADC haritasında hipointensite izlenir (138). Hiperhomosistinemide, erken başlangıçlı formlarında geniş ve belirgin hiperintensite izlenebilir (133). Fenilketonüride serebral periventriküler beyaz cevherde difüzyon kısıtlanması veya artışı izlenebilir. Bu durum hastalığın farklı süreçlerini gösterebileceği gibi farklı iki histopatolojik değişikliğe bağlı olabilir (133).

Van der Knaap hastalığında, periferik beyaz cevher daha çok etkilenir, frontoparyetal ve temporal subkortikal büyük kist formasyonları izlenir. DAG'de subkortikal kistlerde daha belirgin olmak üzere hipointensite ve yüksek ADC değerleri saptanır (139). Vanishing beyaz cevher hastalığında DAG'de periventriküler alanda belirgin, diğer alanlarda orta derecede hipointensite ve ADC haritasında hiperintensite izlenir (133).

Diğer beyaz cevher hastalıklarında tanımlanmış konvansiyonel MRG sekansları ve difüzyon MRG değişikliklerinden yola çıkarak mitokondrial ensefalopatide MRG değişiklikleri ve ADC ölçümlerinin tanıya olan katkılarını araştırmak üzere bu çalışma yapıldı.

Mitokondriyal ensefalopati, oksidatif metabolik yolda enerji üretiminde, olasılıkla yapısal ve fonksiyonel mitokondriyal defektlerin neden olduğu heterojen nöromusküler hastalıklar grubunu oluşturur. mtDNA mutasyonlarının prevalansı tahminen canlı doğumlarda 4-5/100000 denilmektedir. MELAS sendromu, Kearns-Sayre sendromu, Leigh hastalığı ve MERRF sendromu gibi iyi tanımlanmış hastalıkları içerir (24,25). Leigh hastalığı, aynı zamanda subakut nekrotizan ensefalopati olarak bilinen vakuol oluşturan bir nörodejeneratif hastalıktır. Genellikle infantil ve erken çocukluk döneminde hipotoni, psikomotor retardasyon, ataksi, oftalmopleji, pitozis, distoni ve yutma güçlüğü gibi klinik bulgularla izlenir. Laboratuvar verilerinde metabolik asidoz, kan ve BOS'da laktat ve pürüvat yüksekliği mevcuttur (127).

Çalışmamıza aldığımız 10 hasta ilerleyici distoni, nöbet geçirme, ensefalopati, psikomotor gerilik, polinöropati, oftalmopleji, mental retardasyon, ataksi, işitme kaybı gibi klinik bulgular, laboratuvar ve radyolojik verilerine göre mitokondriyal ensefalopati tanısı aldı.

Pediyatrik hastaların değerlendirilmesinde hasta yaşı önemlidir. Beyin gelişimi ve özellikle myelinizasyon, metabolitlerde ve ADC değerlerinde değişiklik oluşturur. Bu nedenle pediyatrik hastalar mutlaka kendi yaş grubuna göre değerlendirilmelidir (129,130). Biz de

kontrol grubu olarak aldığımız normal beyin MRG ve DAG sahip 20 olguyu hasta grubumuz ile benzer yaş ve cinsiyet dağılımında seçtik.

MR incelemede mitokondrial ensefalopatide özellikle putamen ve kaudat nukleuslar olmak üzere bazal ganglionlarda, beyin sapında, serebral ve serebellar beyaz cevherde T2 A görüntülerde sinyal artışı izlenir (26,27). Çalışmaya alınan hastalarda da literatür ile uyumlu olarak birinde periventriküler beyaz cevherde(olgu no 8), ikisinde globus pallidus(olgu no 4-5), ikisinde putamen(olgu no 9-10), birinde beyin sapında(olgu no 6) ve ikisinde hem bazal ganglionlar hemde beyin sapında(olgu no 1-7) lezyonlar mevcuttu. Bir hastada ilk incelemesinde lezyon saptanmazken 4 yıl sonraki takip incelemede bazal ganglionlar ve beyin sapında lezyonlar izlendi(olgu no 2). Bu durum ilk incelemenin hastalığın en erken evresinde elde olunmuş olmasına bağlandı.

Hem akut hem kronik histopatolojik değişiklikler MRG'de T2 ağırlıklı serilerde hiperintens izlenirken DAG'de belirgin farklılıklar gösterirler. DAG ile hastalık aktivitesi hakkında bilgi verebilir. Kalıtsal beyaz cevher hastalıkları progresif olduklarından inceleme zamanına göre farklı difüzyon sinyal özellikleri, ADC değerleri izlenebilir. Hastalıkların erken evrelerinde izlenen bulgularla geç evrelerinde izlenen bulgular farklılık gösterir. Beyaz cevher hastalıklarının en son evreleri sıklıkla birbirine benzer(129,130).

DAG'de hastalığın erken evrelerinde beyaz cevherin süngerimsi dejenerasyonu sonucu oluşan myelin ödemi ve astrositlerin şişmesi nedeniyle difüzyon kısıtlanması ve düşük ADC değerleri; ilerleyen dönemlerinde difüzyon artışı ve yüksek ADC değerleri izlenir (26,28). DAG'de Atalar ve arkadaşları 4 yaşındaki bir hastayı içeren olgu sunumlarında, bazal ganglionlarda ve her iki talamusta belirgin derecede düşük ADC değerleri saptamışlardır. Leigh hastalığındaki kısıtlanmış difüzyon paternini myelin kılıf içerisindeki su moleküllerinin hareketinin azalmasına bağlamışlardı (127). Sakai ve arkadaşları mitokondriyal ensefalopati (2 Kearns Sayre sendromu ve 1 Leigh sendromu) tanısı bulunan toplam 3 hastalık olgu sunumlarında; çocuklarda pons ve mezensefalonda tegmentumda DAG'de hiperintens lezyonlar saptamış olup bu sinyal artışının 1 yıldan uzun sürdüğünü göstermişlerdir. Ancak bu süre boyunca ADC değerlerinin lezyonlarda çevre dokulara göre daha düşük ölçmüşlerdir. Bu bulguyu beyin sapındaki lezyonlarda geri dönüşlü sitotoksik ödeme bağlı olarak değerlendirmişlerdir (128).

Literatürde bir çalışmada Leigh hastalığı bulunan bir olgunun difüzyon MR incelemesinde etkilenen alanlarda artmış difüzyon özelliği olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar artmış difüzyonu vazojenik ödem ve demyelinizasyon ile açıklamışlardır (97).

Bu çalışmada yer alan 10 olgunun 6'sında (olgu no 3-6-7-8-9-10) ilk incelemede difüzyon artışı ve ADC değerlerinde artış mevcuttu. Üç hastada(olgu 1-4-5) difüzyon kısıtlanması ve ADC değerlerinde azalma saptandı. Kontrol incelemede ise 4 olguda(olgu 1-8-9-10) difüzyon artışı ve ADC değerlerinde artış varken 3 olguda(olgu 2-4-5) difüzyon kısıtlanması ve ADC değerlerinde azalma mevcuttu. DAG de izlenen difüzyon artışı ve ADC değerlerindeki artış literatürle uyumlu olarak hastalığın kronik evresindeki spongioform dejenerasyon, vazojenik ödem ve demyelinizasyona bağlandı (97). DAG'de izlenen difüzyon kısıtlanması ve ADC azalması ise hastalığın erken döneminde görülen sitotoksik ödeme bağlı olarak değerlendirildi (127).

İlk tetkiklerinde DAG'de difüzyon kısıtlanması ve ADC değerlerinde azalma bulunan 3 olgu(olgu no 1-4-5) mevcuttu. Bu olgularda izlenen difüzyon kısıtlanması sitotoksik ödeme bağlandı. Bu olgulardan(olgu no 1) bir tanesinde 4 yıl sonra yapılan kontrol incelemede ADC değerlerinde artış saptandı. Bu bulguda literatürde de tanımlanan kronik dönem hastalığıdaki vazojenik ödem ve demyelinizasyona sekonder olarak değerlendirildi. Diğer 2 olguda(olgu no 4-5) ise 1 yıl ara ile yapılan kontrol incelemede ADC değerlerinde öncekine göre hafif artış izlenmekle birlikte kontrol grubuna göre halen düşük değerler mevcuttu. Bu durum ise Sakai ve arkadaşlarının çalışmasında da tanımlanan akut dönem bulgularının 1 yıldan uzun sürebildiğinin bir göstergesi olarak değerlendirildi(127).

Bir olgunun(olgu no 2) ilk incelemesi normal iken 4 yıl sonraki incelemede bazal ganglionlar ve beyin sapında ADC değerleri azalmış bulundu. Bu durum ilk incelemede hastalığın en erken evresi olduğundan MRG ve DAG'nin normal olduğunu ilerleyen dönemde hastalığa bağlı yıkımın artması ve sitotoksik ödeme bağlı olarak difüzyon kısıtlanması geliştiğini düşündürdü.

Üç olguda(olgu no 8-9-10) ilk inceleme ve kontrol incelemede difüzyon artışı, ADC değerlerinde artış mevcuttu. Bunlardan 1 olguda kontrolde ADC değerleri benzer bulunurken, 2 olguda ADC değerlerinde belirgin artış saptandı. Bu bulgu 1 yıl sonra yapılmış olan kontrol incelemede ADC değeri benzer bulunan olguda hastalığın bu süre içerisinde belirgin progresyon göstermediğini düşündürürken, ADC değeri artan 2 olguda artmış dejenerasyona bağlı olarak hastalığın progresyonunu düşündürmüştür.

İki hastada(olgu no 1-2) takip incelemede lezyon sayısında, 1 hastada(olgu no 8) da lezyon boyutlarında artış mevcuttu. Diğer olgularda da konvansiyonel sekansa saptanan yeni lezyon olmasada var olan lezyonların ADC değerlerinde artış mevcuttu. Bu bulguda hastalığın progresif olduğunu gösteren bir bulgudur. Konvansiyonel MRG' de yeni lezyon saptanmaması sonucunda hastalık ilerleme göstermiyor gibi değerlendirilse de, lezyonların ADC değerlerindeki artış internal dejenerasyonun devam ettiğini ve hastalığın progresif olduğunu göstermektedir(129,130).

Kardeş olan 4 olguda(olgu no 4, 5 ve 9,10) benzer lokalizasyonlarda tutulum hastalığın herediter oluşu ile ilişkilendirildi(24,25).

Gelal ve arkadaşları 2 yaşın altındaki çocuklarda DAG'nin rolü konulu çalışmalarında; single-shot EPI SE difüzyon MR tetkikini rutin beyin MR protokollerine ekleyerek 60 hastayı retrospektif olarak değerlendirmişler, akut nörolojik semptomları olan (7 günden kısa süren) olgularda DAG'nin rutin incelemeye ek bilgiler sağladığını belirtmişlerdir (131). Ancak araştırmacılar çalışmalarında ADC harita elde etmelerine rağmen lezyonlardan ADC ölçümleri yapmamışlardır. Şener pediyatrik ve erişkin yaş grubundan hastaları dâhil ettiği çalışmasında değişik serebral patolojileri beyaz cevher ADC değerlerine göre sınıflamıştır. Ancak araştırmacı çalışmasında ADC değerlerini her grup için açık olarak ayrı ayrı belirtmemiştir (132).

Çalışmamızdaki 2 olguda konvansiyonel sekanslarda sinyal değişikliği saptanmayan alanlarda da ADC değerlerinde kontrol grubuna göre farklılık bulunması, Gelal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer olarak, DAG'nin ek lezyon saptayarak, lezyonları daha kesin sınırlarla demarke ederek ve SE T2 görüntülerde homojen hiperintens olan lezyonlardaki farklı difüzyon karakteristiklerini belirleyerek rutin incelemeye ek tanısal katkı sağladığı sonucunu göstermektedir.

Literatürde mitokondrial ensefalopati hastalığı olan çocuklarda DAG ile yapılan sınırlı sayıda çalışma vardır. Bu hastalıkta patolojik alanlardaki sitotoksik ödem konvansiyonel MRG sekanslara yansiyacak kadar büyük bir su molekülü şiftine neden olmamış olabilir. Sonuçta konvansiyonel görüntüler yalancı negatif olarak kalırken, DAG su moleküllerinin hareketlerine hassas olduğundan daha duyarlı bir şekilde bu alanları saptayabilir. Ek olarak ADC haritası üzerinde difüzyon anormalliği bulunan lokalizasyonlardan yapılan ölçümleri normal kontrol grubunu ile karşılaştırarak sayısal değerlerle farklılık ortaya konabilir.

Literatürde mitokondrial ensefalopati olgularının difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve ADC ölçümleri konusunda çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızdaki bulgular literatürdeki az sayıdaki hastayı içeren kısıtlı sayıdaki çalışma ile benzer nitelikteydi. Ancak literatürde takip incelemeleri içeren yeterli çalışma bulunmamaktaydı. Bizim çalışmamızın bu açıdan daha sonra yapılabilecek geniş serilerden oluşan ve takipleri de içeren çalışmalar için ışık tutacağını düşünmekteyiz.

6. SONUC

Pediyatrik yaş grubunda mitokondrial ensefalopati tanısı almış 10 olguyu içeren çalışmamızda konvansiyonel MR incelemesine eklenecek DAG; ek lezyon saptayarak, lezyon keskinliğini ve yaygınlığını daha iyi göstererek tanısal yararlılığı arttırmaktadır. Ayrıca T2 ağırlıklı kesitlerde homojen hiperintens lezyonlardaki farklı difüzyon karakteristiklerini ortaya koyarak alttaki patolojinin yorumlanmasına yardım ederek lezyonların erken ya da geç dönemde olduğunu ayırt edebilmektedir. Bu yöntemin önemli avantajlarından biri ADC ölçümü yapılarak sayısal verilere ulaşılmasıdır. Böylece patolojik alanlar objektif olarak değerlendirilebilir. İzotropik difüzyon ağırlıklı MR görüntüler değerlendirilirken ADC harita ile beraber değerlendirme yapılması kısıtlı difüzyonu taklit eden T2 uzamasından (T2 parlama etkisi) korunmamızı sağlar.

Sonuç olarak, difüzyon ağırlıklı MRG pediyatrik yaş grubunda mitokondrial ensefalopati tanısında konvansiyonel MR sekanslarını tamamlayıcı bilgiler vermekte, lezyon yaşı, lezyonların dejenerasyon miktarı, sinyal değişikliği görülmeyen alanlardaki tutulumun saptanması ve hastalığın progresyonunun takibinde önemli katkılar sağlamaktadır. Lezyonlarda sayısal ve boyutsal artış olabilirken, bu artış olmaksızın ADC değerlerinde artış olması zamanla lezyon içi dejenerasyonun progresyon gösterdiğini ve hastalığın ilerlediğini düşündürmektedir. Bu yönü ile rutin beyin MR incelemesine eklenmesi gereken bir sekans olarak değerlendirilmelidir. Bu konuda literatürde az sayıda çalışma mevcut olmakla birlikte bizim çalışmamız bu konuda önemli bulgular vermiştir. Bu konuda daha çok hastadan oluşan ve kontrol takiplerini içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZETLER

7.1.TÜRKÇE ÖZET

Pediyatrik mitokondrial ensefalopati olgularında görünen difüzyon katsayısının ölçülmesi ve takip difüzyon katsayısı ölçümleri ile hastalığa bağlı parankimal değişimlerin karşılaştırılması

AMAÇ: Manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) beyaz cevher lezyonlarını saptamada duyarlılığı yüksektir ancak, altta yatan patoloji konusunda sınırlı seçiciliği vardır. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme(DAG) yakın zamanda klinik kullanıma giren fonksiyonel bir görüntüleme yöntemidir. Bu yöntemde görüntü kontrastı suyun mikroskopik hareketine dayanır. DAG gibi ölçüme dayalı teknikler, beyaz cevher hastalıklarında altta yatan patolojik değişiklikler için daha fazla bilgi verir. Bizim çalışmamızın amacı pediyatrik yaş grubunda metabolik ensefalopati tanılı hastalarda DAG ve MRG'nin tanıya olan katkısının ortaya konması ve belirlenen 20 alandan ölçülen '**apparent diffusion coefficient**' (ADC= **görünen difüzyon katsayısı**) değerlerinin kontrol grupları ile karşılaştırılarak değerlendirilmesidir. Ayrıca ADC katsayısı ölçümünün konvansiyonel sekanslara üstünlüğü ya da katkısının kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM: 2004–2008 yılları arasında bölümümüz MRG ünitesinde nörometabolik hastalık ön tanısıyla MRG ve difüzyon MRG incelemesi yapılan, klinik, laboratuvar ve/veya genetik çalışmalarla mitokondrial ensefalopati tanısı alan 10 hasta çalışmamıza alındı. Çalışmaya alınan 10 hastadan 6 tanesine 1 ile 4 yıl sonrasında kontrol MRG-DAG incelemeleri yapıldı. Üç hasta ex olduğundan kontrol incelemeleri yapılamadı. Tüm hastaların beyin MR incelemeleri 1,5 Tesla MR ile standart kafa koili kullanılarak yapıldı. Tüm konvansiyonel ve difüzyon MR görüntüleri biri deneyimli biri asistan olan 2 radyolog tarafından değerlendirildi. Bu değerlendirmede parankimal sinyal intensite değişiklikleri, lezyon lokalizasyonları ve sayıları, DAG'de ek lezyon saptanıp saptanmadığı ve lezyonların yaygınlığı dikkate alındı. DAG'de sinyal özellikleri görsel olarak değerlendirilip kontrol ve hasta grubundaki tüm hastalarda daha önceden belirlenen 20 ayrı ölçüm noktasından ADC değerleri standart ROI ile ölçüldü. Bulgular yaş ve cinsiyetleri uygun kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Kontrol ve hasta gruplarından elde edilen ADC değerleri Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı.

BULGULAR: Çalışmaya alınan mitokondrial ensefalopati tanılı 10 olgunun 3 tanesi ex olduğundan kontrol incelemesi mevcut değildi. Bu olgularda DAG'de difüzyon artışı mevcut olup ADC değerleri artmış olarak bulundu. İlk tetkiklerinde DAG'de difüzyon kısıtlanması ve ADC değerlerinde azalma bulunan 3 olgunun 1 tanesinde 4 yıl sonraki incelemede ADC değerlerinde artış saptanırken diğer 2 olguda ise 1 yıl sonraki incelemede ADC değerlerinde öncekine göre hafif artış izlenmekle birlikte kontrol grubuna göre halen düşük değerler mevcuttu. Bir olgunun ilk incelemesi normal iken 4 yıl sonraki incelemede ADC değerleri azalmış bulundu. Üç olguda ilk inceleme ve kontrol incelemede difüzyon artışı, ADC değerlerinde artış mevcuttu. İki hastada takip incelemede lezyon sayısında, 1 hastada da lezyon boyutlarında artış mevcuttu. Kardeş olan ikişer olguda benzer lokalizasyonlarda tutulum saptandı.

TARTIŞMA VE SONUÇ: Çalışmamızda, DAG'nin ek lezyon saptayarak, lezyonları daha kesin sınırlarla demarke ederek ve SE T2 görüntülerde homojen hiperintens olan lezyonlardaki farklı difüzyon karakteristiklerini belirleyerek rutin incelemeye ek tanısal katkı sağladığı sonucuna ulaştık. ADC haritası üzerinde yapılan ölçümler normal kontrol grubu ile karşılaştırdığında, hastalığın evresine bağlı olarak ADC değerlerinde artış ya da azalma olması nedeniyle istatistiksel değerlendirmede anlamlı farklılık bulunamadı. Bu hastalığın nadir görülen bir hastalık olması ve çalışmada az sayıda hasta olması nedeniyle benzer evrelerdeki hastalardan yeterli sayıda hasta içeren homojen gruplar oluşturulamamasına bağlı olarak uygun istatistiksel analiz yapılamamıştır. Bu nedenle hastalar benzer yaş ve cinsiyetteki kontrol grubu hastaları ile tek tek karşılaştırılmıştır. Ancak DAG ve ADC ölçümü, konvansiyonel sekansa sinyal değişikliği bulunmayan alanlarda hastalık tutulumunun belirlenmesi, hastalık yaygınlığı ve evresinin saptanmasında önemlidir. Bu sonucun özellikle beyaz cevher hastalığı bulunan olgular için önemli olduğunu düşünüyoruz. Çünkü beyaz cevher hastalıklarında normal görünen beyaz cevherin etkilenip etkilenmediğinin belirlenmesi önemlidir.

Difüzyon ağırlıklı MRG pediatrik yaş grubunda mitokondrial ensefalopati hastalığında konvansiyonel MR sekanslarını tamamlayıcı bilgiler vermekte, lezyon yaşının, lezyonların dejenerasyon miktarının ve progresyonunun takibinde önemli katkılar sağlamaktadır. Bu yönü ile rutin beyin MR incelemesine eklenmesi gereken bir sekans olarak değerlendirilmelidir.

Anahtar sözcükler: Mitokondrial ensefalopati, Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme, görünen difüzyon katsayısı ölçümü, parankimal değişiklik

7.2.İNGİLİZCE ÖZET(SUMMARY)

Measurement of apparent diffusion coefficient in pediatric mitochondrial encephalopathy patients and the comparison of the follow-up measurements of diffusion coefficient with the parenchymal changes due to the disease course

PURPOSE: Although the sensitivity of magnetic resonance imaging (MRI) in detecting white matter lesions is high, its specificity in the identification of the underlying pathology is limited. Diffusion weighted imaging (**DWI**) is a functional imaging method that has recently been introduced into clinical use. It visualizes the random microscopic motion of water molecules and thereby provides an image contrast. Methods such as DWI, which are based on measurement, offer more detailed information about the underlying pathologic alterations. The aim of the present study was to demonstrate the contribution of DWI and MRI to the diagnosis of metabolic encephalopathy in pediatric patients and evaluate the patients' apparent diffusion coefficient (**ADC**) values measured in the 20 predetermined regions by comparing them with those of the individuals in the control group. Additionally, another purpose of the study was to evaluate the superiority of the ADC measurement over conventional imaging sequences or the extent of its contribution to those sequences, using control group comparison.

MATERIAL AND METHOD: Ten patients who underwent MRI and DWI examinations with the preliminary diagnosis of neurometabolic disease in the magnetic resonance imaging unit of our department and were diagnosed with mitochondrial encephalopathy after clinical, laboratory and/or genetic examinations between 2004 and 2008 were included in the study. Of the 10 patients included in the study, 6 underwent MRI-DWI examinations 1 to 4 years after their first examinations. Since three of the patients died, their control examinations could not be performed. The brain MR examinations of all patients were performed via 1.5 Tesla MR and standard head coil. All conventional and diffusion MR images were evaluated by two radiologists, one of who was a veteran resident. The evaluation included parenchymal signal intensity changes, localization and number of lesions, the investigation of whether additional lesions could be detected via DWI and the diffusion of lesions. The signal characteristics on DWI were evaluated visually and the ADC values of all patients in the control and patient groups were measured in the predetermined regions using standard ROI. The findings were compared with those of the patients of similar age and gender in the control group. The ADC

values obtained from the control and patient groups were compared by the Mann Whitney U test.

RESULTS: Since 3 of the 10 patients diagnosed with mitochondrial encephalopathy had died, their control examinations could not be performed. In those three patients, an increase in diffusion and ADC values was determined using DWI. In one of the 3 patients in whom diffusion restriction on DWI scans and a decrease in ADC values were observed at the first examination, an increase in ADC values was determined at the control examination performed four years after the first one. Although a slight increase was observed in the ADC values of the remaining two patients at their control examination performed 1 year after the first one, the values were still low, compared to the control group. Although the ADC values of one patient was within the normal range at the first examination, they were found to be decreased at the second examination performed four years after the first one. In three patients, an increase in diffusion and ADC values was observed between the first examination and the control examination. The number of lesions and the size of the lesions were found to be increased in two and one patients, respectively, at the control examination. Involvement was determined in similar locations in two pairs of siblings.

DISCUSSION AND CONCLUSION: In the present study, we concluded that DWI offered additional diagnostic contribution in routine examinations by detecting additional lesions, demarking lesions with clearer boundaries and determining the varying diffusion characteristics in homogeneous hyperintense lesions. As the results of the measurements performed on the ADC map were compared with those of the normal control group, a statistically significant difference was not determined because increases or decreases in ADC values associated with the acute or chronic stages of the disease were already present. Since the disease is rare and a small number of patients were included in the study, homogeneous groups involving a sufficient number of patients could not be performed and consequently, the statistical analysis could not be performed appropriately. Thus, the patients were compared individually with the patients of similar age and gender in the control group.

However, DWI and ADC measurement play an important role in the determination of the involvement, diffusion and stage of the disease in regions where signal intensity alterations cannot be detected via conventional sequence imaging. We believe that this result is particularly important for patients with white matter disease. Because it is important to

determine whether the white matter, which appears normal on conventional MRI in white matter diseases, is affected or not.

Diffusion weighted MRI offers information that complements the findings obtained by conventional MR sequences in mitochondrial encephalopathy and make great contributions to the determination of lesion stage, extent of lesion-induced degeneration and progression of lesions. Given this aspect of the imaging method, it should be evaluated as a sequence that needs to be integrated into routine brain MR examinations.

Key words: Mitochondrial encephalopathy, Diffusion weighted magnetic resonance imaging, Apparent diffusion coefficient measurement, parenchymal changes

8. KAYNAKLAR:

1. Lee S.H., Rao K., Zimmerman R.A. Cranial MRI and CT. In: Physics and Instrumentation: Magnetic Resonance Imaging. Villafana T. pp 45-75: The McGraw-Hill Companies, USA. 1999, 4th edition.
2. Edelman R., Zlatkin M.B., Hesseluk J.R. Clinic Magnetic Resonance Imaging. In: Diffusion and Perfusion MRI: Functional Brain Imaging. Warach S. pp 828-835. WB Saunders Company, Philadelphia, 1996, 2nd edition.
3. Avrahami E., Cohn D.F., Feibel M., Tadmor R.. MRI demonstration and CT correlation of the brain in patient with idiopathic intracerebral calcification. J Neurol. 1994;May;241(6):381-4.
4. Uhlenbrock D., Sehlen S., Dannenmaier B. Intracranial calcification –how much more information can be obtained by MR than CT ?. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr. 1990 Jul;153(1):22-8.
5. Schaefer P.W, Grant P.E, Gonzalez R.G. Diffusion weighted MR Imaging of the Brain. Radiology 2000 (217):331-345.
6. Bydder G.M, Rutherford M.A, Hajnal J.V. How to perform diffusion-weighted imaging. Child's Nerv Syst 2001 (17):195-201.
7. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application of diffusion and perfusion in neurologic disorders. Radiology 1986;161:401-407.
8. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin M-L, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intra-voxel incoherent motion imaging. Radiology 1988; 168:497-505.
9. Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. European Journal of Radiology 2003 (45):169-184.
10. Provenzale J.M, Sorensen A.G. Diffusion-Weighted MR Imaging in Acute Stroke:Theoretic Considerations and Clinical Applications. AJR 1999 (173):1459-1467.
11. Schaefer P.W. Applications of DWI in clinical neurology. Journal of the Neurological Sciences 2001 (186):25-35.

12. Bydder G.M., Rutherford M.A., Cowan F.M. Diffusion-weighted imaging in neonates. *Child's Nerv Syst* 2001;17:190-194.
13. Mader I, Schöning M, Klose U, Küker W Neonatal Cerebral Infarction Diagnosed by Diffusion-Weighted MRI *Stroke* 2002 (33):1142-1145.
14. Bozzao A., Di Paolo A., Mazzoleni C., Fasoli F., Simonetti A., Fantozzi L.M., Floris R. Diffusion-weighted MR imaging in the early diagnosis of periventricular leukomalacia. *Eur Radiol* 2003(13):1571-1576.
15. Wolf R.L., Zimmerman R.A., Clancy R., Haselgrove J.H. Quantitative apparent diffusion coefficient measurements in term neonates for early detection of hypoxic-ischemic brain injury: Initial experience. *Radiology* 2001(218):825-833.
16. Mukherjee P., Miller J.H., Simony J.S., Conturo T.E., Lee B.C.P., Almlı C.R., McKinstry R.C. Normal Brain Maturation during Childhood: Developmental Trends Characterized with Diffusion-Tensor MR. *Radiology* 2001(221):349-358.
17. Morriss M.C., Zimmerman R.A., Bilaniuk L.T., Hunter J.V., Haselgrove J.C. Changes in brain water diffusion during childhood. *Neuroradiology* 1999 (41):929-934.
18. Eichler F.S, Itoh R, Barker P.B, Mori S, Garret E.S, Zijl C.M, Moser H.W, Raymond G.V, Melhem E.R. Proton MR Spectroscopic and Diffusion Tensor Brain MR Imaging in X-linked Adrenoleukodystrophy: Initial Experience *Radiology* 2002 (225):245-252.
19. Horsfield M.A, Jones D.K. Application of diffusion-weighted and diffusion tensor MRI to white matter disease-a review. *NMR in Biomedicine* 2002 (15):570-577.
20. Shinn S, Peng F, Tseng I, Liu H.M, Li Y.W, Huang K.M. Diffusion-weighted images in children with meningoencephalitis. *Journal of Clinical Imaging* 2003 (27):5-10.
21. Teixeira J, Zimmerman R.A, Haselgrove J.C, Bilaniuk L.T, Hunter J.V. Diffusion imaging in pediatric central nervous system infections. *Neuroradiology* 2001 (43):1031-1039.
22. Caramina F, Pantano P, Di Legge S, Piattella M.C, Lenzi D, Paolillo A, Nucciarelli W, Lenzi G.L, Bozzao L, Pozzilli C. A longitudinal study of MR diffusion changes in normal appearing white matter of patients with early multiple sclerosis. *Magnetic Resonance Imaging* 2002 (20):383-388.

23. Gauvain K.M., McKinstry R.C., Mukherjee P., Perry A., Neil J.J., Kaufman B.A., Hayashi R.J. Evaluating Pediatric Brain Tumour Cellularity with Diffusion-Tensor Imaging. *AJR* 2001(177):449-454.
24. Di Mauro S, Hirano M (2005) Mitochondrial encephalomyopathies: an update. *Neuromuscular Disorders* 15:276–286
25. Morava E, Van Den Heuvel L, Hol, F et al (2006) Mitochondrial disease criteria diagnostic applications in children. *Neurology* 67:1823–1826
26. Van der Knaap MS, Valk J. Magnetic resonance of myelin, myelination and myelin disorders. 3rd edition.
27. Arii J, Tanabe T. Leigh Syndrome: Serial MR Imaging and Clinical Follow-up. *AJNR* 2000(21):1502-1509.
28. Srikanth SG, Chandrashekar HS, Nagarajan K, Jayakumar PN. Restricted diffusion in Canavan disease. *Childs Nerv Syst.* 2007 Apr;23(4):465-8.
29. Ozban, N., 1982. Hücre, Sitoloji Ders Kitabı, İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi biyoloji bölümü, no: 172, ss: 77-89.
30. Gökalp, H.Y., Certel, M., Nas, S., 1992. Biyokimya-1, Temel Yapılar ve Kavramlar, Atatürk Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Erzurum.
31. Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, Bruijn MHL, Coulson AR, Drouin J et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome *Nature* 1981; 290:457-65.
32. Clayton DA. Structure and function of the mitochondrial genome. *J Inherit Metab Dis* 1992; 15:439-47.
33. Johns DR. Mitochondrial DNA and disease. *N Eng J Med* 1995; 333:638-44.
34. Chinnery PF, Turnbull DM. Mitochondrial medicine. *Q J Med* 1997; 90:657-67.
35. Shoffner JM. Maternal inheritance and the evaluation of oxidative phosphorylation diseases *Lancet* 1996; 348:1283-88.
36. Egger J, Wilson J. Mitochondrial inheritance in a mitochondrially mediated disease *N Eng J Med* 1983; 309:142-6.
37. Prezant TR, Agapian JV, Bohlman MC, Bu X, Oztas S, Qui WQ et al. Mitochondrial ribosomal RNA mutation associated with both antibiotic-induced and non-syndromic deafness *Nat Genet* 1993; 4:289-94.

38. Wallace DC, Singh G, Lott MT, Hodge JA, Schurr TG, Lezza AMS et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy Science 1988; 242:1427-30.
39. Holt I, Harding AE, Morgan-hudges JA. Deletion of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. Nature 1988; 331:717-9.
40. Servidei S. Mitochondrial encephalomyopathies: gene mutation. Neuromuscul Disord 1997; 7:XIII-XVIII.
41. Maassen J, Kadowaki T. Maternally inherited diabetes and deafness: a new diabetes subtype. Diabetologia 1996; 39:375-82.
42. Henderson GV, Kittner SJ, Johns DR. An incidence study of stroke secondary to MELAS in the young. Neurology 1997; 48:A403.
43. Johns DR, Plotkin GM, Logigian EL, Sudarsky LR. Dystonia as a manifestation of the 3243 mtDNA mutation Ann Neurol 1994; 36:315.
44. Silvestri G, Ciaffaloni E, Santorelli FM. Clinical features associated with the AR G transition at nucleotide 8344 of mtDNA ("MERRF mutation"). Neurology 1993; 43:1200-06.
45. Moraes CT, DiMauro S, Zeviani M, Lombes A, Shanske S, Miranda AF, et al. Mitochondrial DNA deletion in progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome. N Eng J Med 1989; 320:1293-99.
46. Newman NJ. Leber's hereditary optic neuropathy: new genetic considerations Arch Neurol 1993; 50:540-8.
47. Zeviani M, Fernandez-Silva P, Tiranti V. Disorders of mitochondria and related metabolism Curr Opin Neurol 1997; 10:160-7.
48. Moraes C. Mitochondrial Disorders Curr Opin Neurol 1996; 9:369-74.
49. Johns DR. The other genome: mitochondrial DNA and disease Nat Med 1996; 2:1065-68.
50. Tamagawa Y, Kitamura K, Higawara H. Audiologic findings in patients with a point mutation at nucleotide 3,243 of mitochondrial DNA. Ann Otol Rhinol Laryngol 1997; 106:338-42.
51. McKenzie R, Fried MW, Sallie R. Hepatic failure and lactic acidosis due to fialuridine and investigational nucleoside analogue for chronic hepatitis B. N Eng J Med 1995;333:1099-1105.

52. Munnich A, Rotig A, Chretien D. Clinical presentation of mitochondrial disorders in childhood. *J Inherit Metab Dis* 1996; 19:521-7.
53. DiMauro S, Moraes CT. Mitochondrial encephalomyopathies. *Arch Neurol* 1993; 50:1197-1208.
54. Gerbitz K-D, van den Ouweland JMW, Maassen JA, Jaksch M. Mitochondrial diabetes: a review. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1271:253-60.
55. Wallace DC. Diseases of the mitochondrial DNA. *Ann Rev Biochem* 1992; 61:1175-1212.
56. Anan R, Nakagawa M, Miyata M, Higuchi I, Nakao S, Suehara M, et al. Cardiac involvement in mitochondrial diseases *Circulation* 1995; 91:955-61.
57. Barohn RJ, Clanton T, Sahenk Z, Mendell JR. Recurrent respiratory insufficiency and depressed ventilatory drive complicating mitochondrial myopathies. *Neurology* 1990;40:1036.
58. Howard RS, Russell S, Losseff N, Harding AE, Morgan Huges J, Wiles CM, et al. Management of mitochondrial disease on an intensive care unit. *Q J Med* 1995; 88:197- 207.
59. Szabolcs MJ, Seigle R, Shanake S, Bonilla E, DiMauro S, D'Agati V. Mitochondrial DNA deletion: a cause of chronic tubulointerstitial nephropathy. *Kidney Int* 1994; 45:1388- 96.
60. Niaudet P, Heidet L, Munnich A. Deletion of the mitochondrial DNA in a case of de Toni-Debre-Fanconi syndrome and Pearson syndrome. *Pediatr Nephrol* 1995; 9:407-11.
61. Eviatar L, Shanks S, Gauthier B. Kearns-Sayre syndrome presenting as renal tubular acidosis. *Neurology* 1990; 40:1761-63.
62. Hirano M, Silvestri G, Blake DM. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): clinical, biochemical, and genetic features of an autosomal recessive mitochondrial disorder. *Neurology* 1994; 44:721-7.
63. Munnich A, Rotig A, Chretien D. Clinical presentation of mitochondrial disorders in childhood. *J Inherit Metab Dis* 1996; 19:521-7.
64. Sokol RJ, Treem WR. Mitochondria and childhood liver diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28:4-16.

65. Sue CM, Hirano M, DiMauro S, DeVivo DC. Neonatal presentations of mitochondrial metabolic disorders. *Semin Perinatol* 1999; 23:113-24.
66. Muraki K, Goto Y, Nishino I, Hayashidani M, Takeuchi S, Horai S et. al. Severe lactic acidosis and neonatal death in Pearson syndrome. *J Inherit Metab Dis* 1997;20:43-8.
67. Daiman MS, Seibel P, Schachenmayr W, Reichmann H, Dorndorf W. VACTERL with the mitochondrial np3243 point mutation. *Am J Med Genet* 1996;62:398-403.
68. Zeviani M, Bertagnilio B, Uziel G. Neurological presentation of mitochondrial diseases. *J Inherit Metab Dis* 1996; 19:504-20.
69. Bannet D, de Lonlay P, Gautier I, Rustin P, Rotig A, Kachaner J et.al. Efficiency of metabolic screening in childhood cardiomyopathies. *Eur Heart J* 1998; 19:790-3.
70. Van der Knaap MS, Valk J. Magnetic Resonance of Myelination and Myelin Disorders. 2005 Springer Heidelberg pp; 195-244.
71. Pavlakis SG, Phillips PC, Di Mauro S, et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke like syndrome(MELAS): *Neuroradiology* 1990;32:77
72. M. Yoneda, MD, PhD, M. Maeda, MD, PhD, H. Kimura, MD, PhD, A. Fujii, MD, K. Katayama, MD and M. Kuriyama, MD, PhD: *Neurology* 1999;53:2182
73. Teixeira J, Zimmerman R.A, Haselgrove J.C, Bilaniuk L.T, Hunter J.V. Diffusion imaging in pediatric central nervous system infections. *Neuroradiology* 2001 (43):1031-1039.
74. Ruggieri PM. Metabolic and neurodegenerative disorders and disorders with abnormal myelination. In: Ball WS Jr, ed. *Pediatric Neuroradiology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; 175-237.
75. Barkovich AJ. Toxic and metabolic disorders of childhood. In *pediatric neuroimaging*. New York: Raven Pres. 1995: 55-105
76. Barkovich AJ, Good WV, Koch, TK et al (1993) Mitochondrial disorders: analysis of their clinical and imaging characteristics. *AJNR Am J Neuroradiol* 14(5):1119–1137
77. Heckman JM, Eastman R, Handler L, Wright M, Owen P. Leigh disease(Subacute Necrotizing encephalomyelopathy): MR documentation of the evolution of an acute attack. *AJNR* 1993;14:1157-1159
78. Barragan-Campos HM, Valle`e JN, Lo, D et al (2005) Brain magnetic resonance imaging findings in patients with mitochondrial cytopathies. *Arch Neurol* 62:737–742

79. Fukuara N, Tokiguchi S, Shirikawa, K et al (1980) Myoclonus epilepsy associated with ragged red fibers: disease entity or a syndrome?. *J Neurol Sci* 4:117–133
80. Harding BN (1990) Progressive neuronal degeneration of childhood with liver disease (Appers-Huttenlocher syndrome): a personal review. *J Child Neurol* 5:273–287
81. Holt IJ, Harding AE, Petty, RKH et al (1990) A new mitochondrial disease associated with mitochondrial DNA heteroplasmy *Am J Hum Genet* 46:428–433
82. Mitani M, Jinnai K, Takahashi K (2000) A case of NARP (neurogenic muscle weakness, ataxia, and retinitis pigmentosa) with a T-to-C point mutation at nt 8993 of mitochondrial DNA *Rinsho Shinkeigaku* 40(6):600–604
83. Massimiliano F, Giuliano T, Paola T, Mauro Sc (2007) Neuropathology of mitochondrial diseases. *Biosci Rep* 27:23–30
84. Betts J, Lightowers RN, Turnbull DM (2004) Neuropathological aspects of mitochondrial DNA disease. *Neurochem Res* 29:505–511
85. Moseley M.E, Cohen Y, Mintorovitch J, et al. Early detection of regional cerebral ischemia in cats: comparison of diffusion- and T2-weighted MRI and spectroscopy. *Magn Reson Med* 1990 (14):330-346.
86. Oyar O, Gülsoy UK. *Tıbbi Görüntüleme Fiziği* 2003:281-366.
87. Konez O. *Manyetik Rezonans Görüntüleme Temel Bilgiler*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 1995:126-130.
88. Grossman CB. *Physical Principles of Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging* In: Grossman CB. *Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography of the Head and Spine*. 2nd edition. Williams & Wilkins 1996; 10-58.
89. Guyton. *Tıbbi fizyoloji*. Ankara: Nobel kitap evi, 1986;135-141
90. Le Bihan D, Turner R, Mac Fall JR. Effects of intravoxel incoherent motions in steady-state free precession imaging: application to molecular diffusion imaging. *Magn Reson Med*. 1989; 10:324-337
91. Moritani T., Shrier D.A., Numaguchi Y., Tahase Y. Diffusion-weighted echo-planar MR imaging: clinical applications and pitfalls. *Journal of Clinical Imaging* 2000;24:181-192.
92. Horsfield M.A. Mapping Eddy Current Induced Fields for the corrections of diffusion-weighted echo-planar images. *Magnetic Resonance Imaging*. 1999;17:1335-1345.

93. Mori S., Borher P.B. Diffusion Magnetic Resonance Imaging: Its Principle and Applications. *The Anatomical Record(New Anat.)* 1999;257:102-109.
94. Luypaert R., Boujraf S., Sourpron S., Osteaux M. Diffusion and Perfussion MRI.: basic physics. *European Journal of Radiology.* 2001;38:19-27.
95. Heiland S, Dietrich O, Sartor K. Diffusion-weighted imaging of the brain: comparison of stimulated- and spin-echo echo-planar sequences. *Neuroradiology* 2001 (43):442-447.
96. Edelman R., Zlatkin M.B., Hesseluk J.R. Clinic Magnetic Resonance Imaging. In: Principles of Diffusion and Perfusion MRI. Buxton R.B., Lawrence R.F., Pottumarthi V.P. pp233-249. WB Saunders Company, Philadepphia, 1996, 2nd edition.
97. Engelbrecht V, Scherer A, Rassek M, Witsack J.H, Mödder U. Diffusion-weighted MR Imaging in the Brain in Children: Findings in the Normal Brain and in the Brain with White Matter Disease *Radiology* 2002 (222):410-418.
98. Naganawa S, Sato K, Ktagiri T, Mimura T, Ishigaki T. Regional ADC values of the normal brain: differences due to age, gender, and laterality. *Eur Radiol* 2003 (13):6-11.
99. Helenius J, Soinne L, Perkiö J, Salonen O, Kangasmaki A, Kaste M, Carano A.D, Aronen H.J, Tatlisumak T. Diffusion-Weighted MR Imaging in Normal Human Brains in Various Age Groups. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002 (23):194-199.
100. Gray L., MacFall J.R. Overview of diffusion imaging. *MRI Clin N Am.* 1998;6:125-138.
101. Meyer J.R., Guterrez A., Mock B., Hebron D., Prager J.M., Gorey M.T., Homer D. High-b-value diffusion-weighted MR imaging of suspected brain infarction. *AJNR* 2000 Nov-Dec; 21(10):1821-9.
102. Assaf Y., Bashat D., Chapman J., Peled S., Biton I.E., Kafri M., Segev Y., Hendler T., Korczyn A.D., Graif M., Cohen Y. High b-value q-space analyzed diffusion-weighted MRI:application to multipl sclerosis. *Magn Reson Med.* 2002 Jan; 47(1):115-26.
103. Naganawa S, Sato K, Ktagiri T, Mimura T, Ishigaki T. Regional ADC values of the normal brain: differences due to age, gender, and laterality. *Eur Radiol* 2003 (13):6-11.
104. Maier S.E., Gudbjartsson H., Patz S. Et al. Line scan diffusion imaging. *AJR* 1998;171:85-95.

105. Le Bihan D, van Zijl P. From the diffusion coefficient to the diffusion tensor. *NMR Biomed.* 2002; 15:431-434.
106. Bassler P, Pierpaoli C. A simplified method to measure the diffusion tensor from seven MR images. *Magn Reson Med.* 1998 Jun;39(6):928-34.
107. Heiland S, Dietrich O, Sartor K. Diffusion-weighted imaging of the brain: comparison of stimulated- and spin-echo echo-planar sequences. *Neuroradiology* 2001 (43):442-447.
108. Burdette J.H., Elster A.D., Ricci P.E. Acute Cerebral Infarction: Quantification of Spin-Density and T2 Shine-through Phenomena on Diffusion-weighted MR Images. *Radiology* 1999;212:333-339.
109. Lansberg M.G, Thijs V.N, O'Brien M.W, et al. Evolution of apparent diffusion coefficient, diffusion weighted, and T2-weighted signal intensity of acute stroke. *Neuroradiol* 2001 (22):637-644.
110. Lutsep H.L, Albers G.W, DeCresping A, Kamat G.N, Marks M.P, Moseley M.E. Clinical utility of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the assessment of ischemic stroke. *Ann Neurol* 1997 (41):574-580.
111. Gonzalez R, Schaefer P, Buonanno F, et al. Diffusion-weighted MR imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset. *Radiology* 1999 (210):155-162.
112. Sorensen G.A., Copen W.A., Dawis T.L. Human acute cerebral ischemia: detection of changes in water diffusion anisotropy by using MR imaging. *Radiology* 1999;212:785-792.
113. Wu O., Koroshetz A.K., Ostergaard L. Predicting tissue outcome in acute human cerebral ischemia using combined diffusion and perfusion weighted MR imaging. *Stroke* 2001;21:1099-1109.
114. Barkovich A.J. Concepts of Myelin and Myelination in *Neuroradiology.* 2000;21:1099-1109.
115. Takeda K, Nomura Y, Sakuma H, Tagami T, Okuda Y, Nkagawa T. MR Assessment of Normal Brain Development in Neonates and Infants: Comparative Study of T1- and Diffusion-Weighted Images. *Journal of Computer Assisted Tomography* 1997;21(1):1-7.

116. Le Bihan D., Mangin J.F., Pompon C., Clark C.A., Pappata S., Molko N. Diffusion Tensor Imaging: Concepts and Applications. *Magn. Reson. Imag.* 2001;13:534-546.
117. Johnson A.J. et al. Echoplanar diffusion-weighted imaging in neonates and infants with suspected hypoxic-ischemic injury: Correlation with patient outcome. *AJR* 1999;171:219-226.
118. Barkovich A.J., Westmark K., Partridge C., Sola A., Ferriero D.M. Perinatal Asphyxia: MR findings in the first 10 days. *AJNR* 1995;16:427-438.
119. Barkovich A.J., Westmark K.D., Bedi H.S., Partridge J.C., Ferriero D.M., Vigneron D.B. Proton Spectroscopy and Diffusion Imaging on the First Day of Life after Perinatal Asphyxia: Preliminary Report. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001 (22):1786-1794
120. Sugara T., Korogi Y., Kochi M. Usefulness of diffusion-weighted MRI with echoplanar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. *J Magn Reson Imaging* 1999;9:53-60.
121. Stadnick T.W., Chashis C., Michotte A. Diffusion-weighted MR imaging of intracerebral masses: comparison with conventional MR imaging and histologic findings. *AJNR* 2001;22:969-976.
122. Lai P.H., Ho J.T., Chen W.L., Hsu S.S., Wang J.S., Pan H.B., Yang C.F. Brain abscess and necrotic brain tumor: discrimination with proton MR spectroscopy and diffusion-weighted imaging. *AJNR* 2002 Sep;23(8):1369-77.
123. Demaerel P., Heiner L., Rabberecht W., Sciort R., Wilms G. Diffusion-weighted MRI in sporadic Creutzfeldt-Jacob disease. *Neurology* 1999;52:205-208.
124. Galluci M., Caulo M., Cerone G., Masciocchi C. Acquired inflammatory white matter disease. *Child's Nerv Syst* 2001;17:202-210.
125. Werring D.J., Brassat D., Droogam A.G., Clark C.A., Symms M.R., Barker G.J., MacManus D.G., Thompson A.J., Miller D.H. The pathogenesis of lesions and normal-appearing white matter changes in multiple sclerosis. A serial diffusion MRI study. *Brain* 2000;123:1667-1676.
126. Kassem-Moussa H., Provenzale J.M., Petrella J.R., Lewis D.V. Early diffusion-weighted MR imaging abnormalities in sustained seizure activity. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174:1304-1306.


127. Atalar MH, Egilmez H, Bulut S, Icagasioglu D. Magnetic resonance spectroscopy and diffusion-weighted imaging findings in a child with Leigh's disease. *Pediatr Int.* 2005 Oct;47(5):601-3.
128. Sakai Y, Kira R, Torisu H, Ihara K, Yoshiura T, Hara T. Persistent diffusion abnormalities in the brain stem of three children with mitochondrial diseases. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006 Oct;27(9):1924-6.
129. Salibi N, Brown MA. *Clinical MR Spectroscopy: First Principles.* Canada: Wiley-Liss, 1998.
130. Danielsen ER, Ross B. *Magnetic resonance spectroscopy diagnosis of neurological diseases.* New York: Mackel Dekker, 1999.
131. Gelal F.M, Grant P.E, Fiscbein N.J, Henry R.G, Vigneron D.B, Barkovich A.J. The role of isotropic diffusion MRI in children under 2 years of age. *Eur. Radiol.* 2001 (11):1006-1014.
132. Sener R.N. Diffusion MRI: apparent diffusion coefficient (ADC) values in the normal brain and a classification of brain disorders based on ADC values. *Comput Med Imaging Graph.* 2001 Jul-Aug;25(4):299-326.
133. Patay Z. Diffusion-weighted MR imaging in leukodystrophies. *Eur Radiol.* 2005 Nov;15(11):2284-303. Epub 2005 Jul 15.
134. Sener RN. Metachromatic leukodystrophy: diffusion MR imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002 Sep;23(8):1424-6.
135. Guo AC, Petrella JR, Kurtzberg J, Provenzale JM. Evaluation of white matter anisotropy in Krabbe disease with diffusion tensor MR imaging: initial experience. *Radiology.* 2001 Mar;218(3):809-15.
136. Ter Rahe BS, Majoie CB, Akkerman EM, den Heeten GJ, Poll-The BT, Barth PG. Peroxisomal biogenesis disorder: comparison of conventional MR imaging with diffusion-weighted and diffusion-tensor imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004 Jun-Jul;25(6):1022-7.
137. Aydın K, Ozmen M, Tatli B, Sencer S. Single-voxel MR spectroscopy and diffusion-weighted MRI in two patients with l-2-hydroxyglutaric aciduria. *Pediatr Radiol.* 2003 Dec;33(12):872-6.

- 138.** Jan W, Zimmerman RA, Wang ZJ, Berry GT, Kaplan PB, Kaye EM. MR diffusion imaging and MR spectroscopy of maple syrup urine disease during acute metabolic decompensation. *Neuroradiology*. 2003 Jun;45(6):393-9.
- 139.** Gelal F, Calli C, Apaydin M, Erdem G. van der Knaap's leukoencephalopathy: report of five new cases with emphasis on diffusion-weighted MRI findings. *Neuroradiology*. 2002 Jul;44(7):625-30.

9.EK-1

Etik kurul onay formu

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK VE LABORATUVAR ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
Tarih ve Sayı: 26.05.2008/ 220

<p>Etik Kurul Üyeleri Prof.Dr.Taner ÇAMSARI Prof.Dr.Tunc ALKIN Prof.Dr.Mustafa SEÇİL Prof.Dr.Ayca Arzu SAYINER Doç.Dr.M.Hakan ÖZDEMİR Doç.Dr.Yeside ÖZTÜRK Doç.Dr.Murat DUMAN Doç.Dr.Güven ASLAN Yardı.Doç.Dr.Murat ÖRMEN Öğr.Gör.Üzmi Dr.Ahmet Can BILGIN Yanus KARSLI</p> <p>Etik Kurul Başkanı Prof.Dr.Taner ÇAMSARI</p> <p>Etik Kurul Sekreteri Hatice İGÇİ</p>	<p style="text-align: center;">DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,</p> <p>Etik Kurulumuzun 22 Mayıs 2008 tarih ve 16/12/2008 no.lu toplantısında, 220/2008 Protokol numaralı Radyodiyagnostik Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Prof.Dr.Handıran ÇAKMAKÇI'nın proje yöneticisi, Araş.Gör.Dr.Faruk UYSAL'ın sorumlusu olduğu, "Pediatrik yaş grubunda mitokondrial ensefalopati olgularında difüzyon ağırlıklı görüntüleme ile difüzyon katsayısı ölçümünün beyin dejenerasyonunun değerlendirilmesine olan katkıları, konvansiyonel sekanslar ile difüzyon MRG'nin karşılaştırılması" isimli projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur.</p> <p>Naturların oy birliği ile karar verilmiştir.</p> <p>Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.</p> <p style="text-align: center;"> Prof. Dr.Taner ÇAMSARI Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurul Başkanı</p>
--	---

Tel: 0232 412 22 54