

TC
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DAHİLİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Görkem UZ

**DUCHENNE MUSKULER DİSTROFİLİ ÇOCUK HASTALARDA
KORPUS KALLOZUM ve KORTİKAL SPİNAL TRAKTUSUN
FRAKSİYONEL ANİZOTROPİ VE LİF DEMETİ SAYISININ NORMAL
ÇOCUK GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Handan GÜLERYÜZ

İZMİR

MAYIS 2014

TC
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DAHİLİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Görkem UZ

**DUCHENNE MUSKULER DİSTROFİLİ ÇOCUK HASTALARDA
KORPUS KALLOZUM ve KORTİKAL SPİNAL TRAKTUSUN
FRAKSİYONEL ANİZOTROPİ VE LİF DEMETİ SAYISININ NORMAL
ÇOCUK GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Handan GÜLERYÜZ

İZMİR

MAYIS 2014

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa |
|---|--------------|
| İÇİNDEKİLER LİSTESİ | 2 |
| SİMGE ve KISALTMALAR | 4 |
| TABLO LİSTESİ | 6 |
| RESİM LİSTESİ | 7 |
| ÖNSÖZ | 8 |
| | |
| ÖZET | 9 |
| ABSTRACT | 10 |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 11 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 12 |
| 2.1. Distrofinopatiler ve Distrofin işlevi | 12 |
| 2.2. Duchenne Muskuler Distrofi | 13 |
| 2.3. Tanı | 14 |
| 2.4. Genetik | 15 |
| 3. TARİHÇE VE MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME | 16 |
| 3.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme | 16 |
| 3.2. Diffüzyon Tensör MR Görüntüleme | 17 |
| 3.3. Diffüzyon Tensör Verilerinin Toplanması | 23 |
| 3.4. Diffüzyon Tensör Verilerinin Görüntülenmesi ve Değerlendirilmesi | 26 |
| 3.5. Fibertraktografi | 28 |
| 4. GEREÇ VE YÖNTEM | 31 |
| 4.1. MRG İnceleme Tekniği | 31 |
| 4.1.1. Konvansiyonel Kranial MR tekniği | 31 |
| 4.1.2. Diffüzyon Tensör MR tekniği | 31 |
| 4.2. Görüntülerin değerlendirilmesi | 32 |
| 4.3. Hastaların klinik muayanesi | 34 |

| | |
|--|-----------|
| 4.4 İstatistiksel analiz | 35 |
| 5. BULGULAR | 36 |
| 5.1. Klinik Bulgular | 36 |
| 5.2. Hasta ve Kontrol Grupları Arasında FA,ADC,Lif Sayısı Değerlerinin Karşılaştırılması | 38 |
| 6. OLGU ÖRNEKLERİ | 42 |
| 7. TARTISMA | 46 |
| 8. SONUÇ | 52 |
| 9. KAYNAKLAR | 53 |

SİMGELER ve KISALTMALAR:

DMD: Duchenne Musküler Distrofisi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

DTG: Difüzyon Tensör Görüntüleme

FA: Fraksiyonel Anizotropi

ADC: Görünür Difüzyon Katsayısı

BMD: Becker Musküler Distrofisi

GMFCS: Kaba Motor Fonksiyon Sınıflama Sistemi

WISC-R: Wechsler Intelligence scale for Children testi

CK: Kreatin Kinaz

EMG:Elektromyografi

T:Tesla

D: Difüzyon katsayısı

b: Gradientlerin süresi ve gücü

ε : Eigen vektör

λ : Eigen değer

OD:Ortalama Difüzyon

RA: Rölatif(görece) anizotropi

VR : Volume ratio

Δ : Uygulanan Gradyentler Arasındaki Süre

σ : Uygulanan Gradyentin Süresi

g:Uygulanan Gradyentin Gücü

γ :giromanyetik oranı

G :gradient gücünü

EPI: Echo Planar Imaging

RF:Radyofrenkans

SE: Spin-eko

FLAIR: Fluid attenuated inversion recovery

STE:Stimulated-eko

DAG:Difüzyon Ağırlıklı görüntüleme

SNR: Sinyal-Parazit Oranı

ROI : Region of interest

VBM : Voxsel based morphometry

KST: Kortikospinal Traktus

KK: Korpus Kallozum

TABLolar

Tablo 1 Hasta Grubunda Kas Biyopsisi Sonuçları

Tablo 2 Hasta Grubunda Genetik Analiz Sonuçları

Tablo 3 Hasta Grubunda Ekokardiyografi Sonuçları

Tablo 4 Hasta Grubunda Üst Ekstremitte Proksimal Kas Gücü Sonuçları

Tablo 5 Hasta Grubunda Üst Ekstremitte Distal Kas Gücü Sonuçları

Tablo 6 Hasta Grubunda Alt Ekstremitte Proksimal Kas Gücü Sonuçları

Tablo 7 Hasta Grubunda Alt Ekstremitte Distal Kas Gücü Sonuçları

Tablo 8 Hasta Grubunda GMFCS Değerleri

Tablo 9 DTG-Fibertraktografi bulgularının hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması

Tablo 10 KST'lardaki FA değerlerinin üst ekstremitte proksimal ve distal kas gücü ile karşılaştırması

Tablo 11 KST'lardaki lif sayılarının üst ekstremitte proksimal ve distal kas gücü ile karşılaştırması

RESİMLER

Resim 1: Elipsoidlerle gösterilen difüzyon biçimleri

Resim 2: Difüzyon tensör elipsoidinde tensor vektör ve değerleri arasındaki ilişki

Resim 3: Bir difüzyon ağırlıklı spin eko sekansının şeması

Resim 4: Difüzyon tensörlerin renklerle gösterimi

Resim 5- Her bir vokseldeki difüzyon anizotropisinin fraksiyonel anizotropi haritasında gösterilmesi

Resim 6- T2 ağırlıklı görüntülerde ana eigen vektörlerin gösterilmesi

Resim 7 3 boyutlu fiber traktografi yöntemi ile beyaz cevher lif yollarının gösterilmesi

Resim 8 FACT algoritma kullanılarak beyaz cevher traktlarının gösterilmesi

Resim 9 Korpus Kallozumun midsagittal planda beş subsegmente ayrılması

Resim 10 Kortikospinal Traktusun çıkarılması için ROI'lerin yerleştirildiği lokalizasyonlar

Resim 11: 9 yaşındaki bir hastada beynin aksiyel difüzyon tensör görüntüsü

Resim 12: 9 yaşındaki hastada beynin renkle kodlanmış aksiyel difüzyon tensör harita görüntüsü

Resim 13: 9 yaşındaki hastada fibertraktografi ile KST'lerin gösterilmesi

Resim 14: 9 yaşındaki hastada fibertraktografi ile Korpus Kallozum subsegmentlerindeki liflerin fibertraktografi ile gösterilmesi

Resim 15: 9 yaşındaki kontrol olgusu KST fibertraktografi görüntüsü

Resim 16: 9 yaşındaki kontrol olgusu fibertraktografi ile Korpus Kallozum subsegmentlerindeki liflerin fibertraktografi ile gösterilmesi

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım; Prof.Dr. Handan GÜLERYÜZ, Prof.Dr.Oğuz DİCLE, Prof.Dr. Emine OSMA, Prof.Dr.Dinç ÖZAKSOY, Prof.Dr.Emel ADA, Prof.Dr.Enis İĞCI, Prof.Dr.Pınar BALCI, Prof.Dr.Ahmet Yiğit GÖKTAY, Prof.Dr.Süleyman MEN, Prof.Dr.Funda OBUZ, Prof.Dr.Erkan YILMAZ, Prof.Dr.Mustafa SEÇİL, Doç.Dr.Ali BALCI, Yard.Doç.Dr.Aytaç GÜLCÜ, Yard.Doç.Dr.Nuri KARABAY'a teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Asistanlığım süresince her zaman bana destek olan, engin bilgileri ile radyoloji eğitimime büyük katkısı dokunan ve tez çalışmamın her aşamasında güler yüzünü esirgemeyen saygıdeğer tez hocam Prof. Dr. Handan GÜLERYÜZ'e ve Uzm. Dr. Tülay ÖZTÜRK'e ayrıca teşekkür ederim.

Zor ve güzel günleri paylaştığımız tüm asistan arkadaşlarıma ve Radyoloji Anabilim Dalı'nın değerli çalışanlarına teşekkür ederim.

Tez çalışmama katkılarından dolayı Pediatrik Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Uluç YIŞ ve Doç. Dr. Erhan BAYRAM' a teşekkürü borç bilirim.

İstatistik konusunda bilgisine başvurduğum Onkoloji Enstitüsünde öğretim üyesi olan sevgili Prof. Dr. Hülya Ellidokuz' a teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca benden manevi desteklerini hiç esirgemeyen, tüm öğrencilik ve meslek hayatım boyunca her zaman bana güç veren, varlıklarıyla beni onurlandıran aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Görkem UZ

15.5.2014

İzmir

DUCHENNE MUSKULER DİSTROFİLİ ÇOCUK HASTALARDA KORPUS KALLOZUM, KORTİKAL SPİNAL TRAKTUSUN FRAKSİYONEL ANİZOTROPİ VE LİF DEMETİ SAYISININ NORMAL ÇOCUK GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZET

AMAÇ: Duchenne musküler distrofi tanısı almış hastalar ile sağlıklı kontrollerde, difüzyon tensör görüntüleme yöntemi kullanılarak mikroskopik düzeyde meydana gelebilecek olan değişikliklerin gösterilmesinde difüzyon tensör görüntülemenin yararlılığını ve katkısını araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Duchenne musküler distrofi (DMD) (n=14), ve sağlıklı kontrol (n=14) grubu DTG fibertraktografi ile değerlendirilmiştir. Kortikospinal traktus ve korpus kallozumdan geçen yolakların fraksiyonel anizotropi(FA), görünür difüzyon katsayıları (ADC) ve lif sayıları ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR: Hasta ve kontrol grupları arasında sağ ve sol kortikospinal traktusta yapılan ölçümlerde FA, ADC ve lif sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Hasta ve kontrol grupları arasında korpus kallozum segmentlerinde yapılan ölçümlerde FA değerleri arasında segment 1, 2, 3 ve 5'te istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, korpus kallozum segment 4'te yapılan ölçümlerde FA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Hasta ve kontrol grupları arasında korpus kallozum segmentlerinde yapılan ölçümlerde ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Hasta ve kontrol grupları arasında korpus kallozum segmentlerinde yapılan ölçümlerde lif sayıları arasında segment 1, 3, 4 ve 5'te istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, korpus kallozum segment 2'te yapılan ölçümlerde lif sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

SONUÇ: Konvansiyonel beyin MR görüntülemeleri normal olan DMD'li hastalarda DTG-fibertraktografi ile beyin dokusunda oluşabilecek aksonal hasara bağlı erken dönem değişikliklerin gösterilebileceği düşünülmektedir. Fibertraktografi ile saptanan değişikliklerin hastalığın klinik şiddetinin değerlendirilmesine ve erken dönemde alınabilecek önlemlerin hastaların yaşam kalitesini artırabileceğini kanaatindeyiz. Ancak, Fibertraktografinin yararlılığı ve kullanılabilirliğinin artırılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Duchenne musküler distrofi, difüzyon tensör görüntüleme, fibertraktografi

ABSTRACT

Purpose: Duchenne muscular dystrophy diagnosed patients with healthy controls, diffusion tensor imaging method using the microscopic level the changes occur in the usefulness of diffusion tensor imaging and to investigate the contribution of the demonstration.

Methods: Duchenne muscular dystrophy (DMD) (n = 14), and healthy controls (n = 14) were evaluated with the conventional MR sequences DTI and fibertractography. Fractional anisotropy (FA), apparent diffusion coefficient (ADC) and fiber counts were calculated in Corticospinal tractus and corpus callosum . The results obtained were evaluated statistically.

Results:The patient and control groups in measurements made between the left and the right corticospinal tractus FA, ADC, and fiber counts was not found a statistically significant difference between the values in the Fibertractografi. The patient and control groups in measurements made in the Corpus Callosum FA values between segment 1, 2, 3, and 5 while no significant difference statistically, Corpus Callosum segment 4 ' in a statistically significant difference was found between the FA values in measurements. The patient and control groups in measurements made in the ADC values between Corpus Callosum between segments of a statistically significant difference was not found. Between the patient and control groups of the Corpus Callosum measurements made between fiber counts in segment 1, segments 3, 4 and 5, while no significant difference statistically significant, the Corpus Callosum segment 2 has a statistically significant difference between measurements of fiber counts.

Conclusion:Conventional brain MR imaging in DMD patients with normal brain tissue dependent axonal damage that may occur in the early stages of the changes is expected to be shown with fibertractography DTI. Clinical evaluation of the severity of the disease and the changes identified with fibertractography in early period could increase the quality of life of patients with precautions. However, the exception the usefulness and availability to fibertractography, there is a need to work more.

Key words: Duchenne muscular dystrophy, diffusion tensor imaging, Fibertractography

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Duchenne musküler distrofi(DMD) yaklaşık 3500 erkek doğumunda bir, X' e bağlı resesif geçiş gösteren progresif kas güçsüzlüğüne genellikle eşlik eden mental retardasyonun görüldüğü bir kas hastalığıdır[1].

Duchenne musküler distrofi hastalarında yapılan bilgisayarlı tomografi çalışmalarında hafif serebral atrofi gösterilmesine rağmen [2], kranial manyetik rezonans çalışmalarında beyinde anlamlı yapısal değişiklik saptanmamıştır[3].

Manyetik Rezonans görüntüleme (MRG); beynin anatomik detayını ortaya koymada en başarılı görüntüleme yöntemidir. Nöroradyolojideki gelişmelerle anatomik detaya ek olarak fizyolojik görüntülemeler doku kan dinamiği hakkında bilgi veren perfüzyon MRG, mikroskopik su hareketinin görüntülenmesi difüzyon ağırlıklı MRG, yön bilgisi de veren difüzyon tensör görüntüleme ve dokulardaki biyokimyasal süreçlerin doğrudan görüntülenmesini sağlayan MR spektroskopisi geliştirilmiştir.

Difüzyon tensör görüntüleme(DTG) ile beyaz cevher traktlarının mikroyapısal organizasyonu elde edilebilir ve hem bütünlüğü hem de oryantasyonu ile ilgili önemli bilgiler sağlar[4, 5].

Difüzyon tensör görüntüleme anizotropik difüzyonun noninvaziv olarak demonstre edildiği bir tekniktir. Difüzyon anizotropi fraksiyonel anizotropi gibi değişken olmayan indekslerle gösterilebilir[6] Üç boyutlu beyaz cevher traktografi,anizotropik difüzyonun veri kaynağından elde edilen bir yöntemdir.Komşu vokseller ve difüzyon elipsoid oryantasyonu arasındaki benzerliklere dayanarak trakt haritaları oluşturulabilir ve aynı zamanda beyindeki aksonal ağların analizinde de kullanılabilir[7].

Literatürde DMD'li hastaların difüzyon tensör görüntüleme ile klinik bulgularını değerlendiren yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı, DMD'li hastalarda difüzyon tensör görüntüleme yöntemi kullanılarak kortikospinal traktus ve korpus kallozumdan geçen yolakların fraksiyonel anizotropi(FA), görünür difüzyon katsayıları (ADC) ve fiber traktografi değerlerinin ölçülerek, mikroskopik düzeyde meydana gelebilecek olan değişikliklerin gösterilmesinde difüzyon tensör görüntülemenin yararlılığını ve katkısını araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 DİSTROFİNOPATİLER ve DİSTROFİN İŞLEVİ

Musküler distrofiler kalıtsal geçişli, kas ve iskelet sistemi yanında birçok sistemi etkileyen bir hastalık grubudur.

X'e bağlı dilate kardiyomyopati, Duchenne musküler distrofi ve Becker Muskuler Distrofi'nin yer aldığı musküler distrofilerdir. Distrofin genindeki mutasyona bağlı olarak gelişirler ve X resesif geçişlidirler[8, 9].

En sık görüleni, distrofin genindeki mutasyona bağlı olarak gelişen ve X resesif geçiş gösteren Duchenne ve Becker musküler distrofisidir[8]. Duchenne musküler distrofi distrofin üretimi yok ya da tespit edilemeyecek kadar az iken, BMD' de az miktarda ya da anormal yapıda üretilmektedir[9]. X'e bağlı kardiyomyopatide ise kalpte distrofin yoktur, iskelet kasında m-distrofin bulunmaz iken beyin ve Purkinje izoformları fazlaca bulunur [10].

Distrofin geni X kromozomunun kısa kolunun 21 numaralı bandında yerleşmiştir. Distrofinopatilerde bu gende delesyon, duplikasyon veya nokta mutasyonu olduğu için distrofin ya hiç üretilmez, ya üretimi çok azdır ya da bozuktur.[9]

Distrofin bir membran proteindir. Distrofinin yokluğu veya bozuk yapıda olması kas kasılmasını bozar, hücre içi kalsiyum artışı yaratarak hücre nekrozuna kadar ilerleyen olaylara yol açar[9].Distrofin iskelet kası, kalp kası ve beyinde bulunur.[1, 11, 12] İskelet kası ve kalp kasının sarkolemmasının sitoplazmik yüzünde yerleşmiş, glikoproteinlerle birleşik halde (distrofin-glikoprotein kompleks) bulunan ve hücre membran stabilizasyonuna ve kas kasılması esnasında yapısal destek sağlayan bir proteindir.[10, 13] Kasta bulunan m-distrofin, beyin ve Purkinje izoformları, kısa distrofin ürünü Dp71, utropin ve distrofin ilişkili protein gibi distrofinin birçok izoformu vardır.[10] Distrofin ayrıca hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun düzenlenmesinde de rol oynar.[11]

2.2 DUCHENNE MUSKULER DİSTROFİ

Duchenne Musküler Distrofi yaklaşık 3500 erkek doğumunda bir , X' e bağlı resesif geçiş gösteren oldukça sık rastlanılan genetik bir rahatsızlıktır.[11] Distrofin genindeki mutasyona veya delesyona bağlı olarak vücuttaki distrofin yapımı olumsuz etkilenmektedir.Distrofin düz kas, iskelet kası ve kardiyak kasın kasılabilmesi için gerekli olmakla beraber aktin ile distroglikan kompleksinin birbirine tutunmasında rol alır. Distrofin proteinin yokluğunda ilerleyici kas zayıflığı, kasların kronik dejenerasyonu, kas dokusunun yağ dokusu ve endomisyal fibrozis ile yer değiştirdiği görülür.[14]

Etkilenen bireylerin motor gelişim aşamalarında gecikme ve birçoğunda proksimal kas zayıflığına bağlı kısıtlılıklar ortaya çıkar. Kas güçsüzlüğünün ilk bulgusu olarak başı dik tutmada güçlük dikkati çekebilir. [8]Yattığı yerde dönme, oturma ve ayağa kalkma gibi kaba motor hareketler yaşına uygun olarak yapılabilir veya hafif gecikebilir. Yürüme gecikebileceği gibi genellikle 12 ay civarında başarılabilir. [8] Hasta yürümeye başladığında yürümede anormallikler, sık düşme, zıplayamama, merdiven çıkmada ve yerden kalkmada güçlük gibi şikayetler görülür.[15, 16] Hastalığa özgü olarak yerden kalkarken kendi üzerinde tırmanarak Gower's belirtisini gösterme ve kas dokusundaki infiltrasyona bağlı gelişen psödohipertrofiler gözlemlenir.[9, 15]

DMD'li hastaların motor performansını değerlendirmek için Kaba Motor Fonksiyon Sınıflama Sistemi (GMFCS) kullanılabilir[17, 18].GMFCS, kendiliğinden başlatılan hareketler, oturma, yürüme gibi kaba motor fonksiyonlara dayanılarak beş seviyeye ayrılmıştır.

SEVİYE I: Kısıtlama olmaksızın yürür.

SEVİYE II: Kısıtlamalarla yürür.

SEVİYE III: Elle tutulan hareketlilik araçlarını kullanarak yürür.

SEVİYE IV: Kendi kendine hareket sınırlanmıştır. Motorlu hareketlilik aracını kullanabilir.

SEVİYE V: Elle itilen bir tekerlekli sandalyede taşınır.

İkinci dekatta kas güçsüzlüğü ilerleyerek devam eder. Solunum kasları tutulumu ile zayıf ve ineffektif öksürük, sık pulmoner enfeksiyon, solunum rezervlerinde azalma görülür. Skolyoz özellikle terminal dönemde sık bir bulgudur ve torasik deformateler hem pulmoner kapasiteyi azaltır hem de kalbi sıkıştırıcı etki yapar.[8, 9]

DMD, kas zayıflığı ile karakterize olmakla beraber distrofin izoformlarının kalp ve beyin etkilemesi nedeniyle bu organ sistemlerinde de bozukluklar görülebilmektedir. [19]

DMD'de kardiyak fibrozis, ritim ve iletim bozukluklarına eşlik eden dilate kardiyomyopati izlenmektedir. Klinik olarak kardiyomyopati 10 yaşından sonra görülmeye başlar.[20]

Literatürde yapılan kranial MRG çalışmalarında DMD' li hastalarda beyinde anlamlı yapısal değişiklik saptanmamasına rağmen[3]; hastalarda kognitif fonksiyonlarda bozukluk ve düşük IQ değerleri(ortalama 85) izlenmektedir.[1, 11-13] DMD'li hastalardaki kognitif fonksiyonlardaki bozukluk beyinde distrofin proteinin yokluğuna bağlanabilir[21]. Hastaların kognitif seviyelerini belirlemek için Wechsler Intelligence scale for Children testi(WISC-R) kullanılabilir.

DMD 3-4 yaşlarında irreversibl kas güçsüzlüğü ile başlayıp iskelet kası kaybına ve 10'lu yaşlarda yürüyüşlerini kaybederek tekerlekli sandalye ihtiyacına neden olur.20'li yaşlarda kardiyopulmoner komplikasyonlara bağlı ölüme neden olur[11].İskelet kası yanında solunum kasları ve kalp kasının da tutulması morbidite ve mortalitenin bu hastalıklardaki en önemli nedenidir.[22]

2.3.TANI

Aile öyküsü önemli tanısal ipucudur. Serum kreatin kinaz değerleri Duchenne musküler distrofide en az 10-20 kat yüksektir. Doğumdan itibaren yüksek CK değerleri hastalık açısından uyarıcı olmalıdır[9]. Kasın miyopatik yapısını ortaya koymak ve diğer nörojenik nedenleri dışlamak için elektromyografi(EMG) yapılmalıdır. EMG'de motor ve duysal iletim hızları normal iken DMD olgularında EMG'de miyopatik değişiklikler görülür.[9]

Periferal kan örneklerinden moleküler genetik inceleme için DNA analizi ve kas biyopsi materyallerinde immünohistokimyasal olarak distrofin eksikliğini gösterilmesi tanı konulmasını sağlar. Kas biyopsisi tanısaldır ve karakteristik değişiklikler gösterir.[8, 9] Bu değişiklikler endomisyal bağ dokusunda artış, kas liflerinde dejenerasyon ve rejenerasyon, boyut değişiklikleri, makrofaj invazyonu, kas dokusunun yerini bağ ve yağ dokusunun almasıdır.[9]

2.4.GENETİK

Distrofin geni X kromozomunun kısa kolunun 21 numaralı bandında yerleşmiştir.[9, 13] Distrofinopatilerde bu gende delesyon, duplikasyon veya nokta mutasyonu olduğu için distrofin ya hiç üretilmez, ya üretimi çok azdır ya da bozuktur.[9] DMD'li hastaların yaklaşık%65 inde delesyon,%10 civarında kısmi gen duplikasyonu saptanırken geriye kalan hastalarda ise nokta mutasyonlar veya daha küçük gen aranjmanları görülmektedir.[15]Delesyonların çoğu DMD geninin 45. ve 45-47. ekzonunda görülmekle birlikte 45 ve 53.ekzonları arasında görülmektedir.[23, 24]

3.TARİHÇE ve MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

Manyetik rezonans, ilk olarak 1946 yılında, birbirinden bağımsız olarak çalışan Bloch ve Purcell adlı bilim adamları tarafından tanımlanmış ve bu buluş iki araştırmacıya, 1951 yılında fizik dalında Nobel ödülünü kazandırmıştır. MRG yöntemi ilk olarak Lauterbur tarafından 1973 yılında kullanılmıştır. MRG'nin multiplanar özelliğinin ortaya konması ve bu yöntemle 1980 yılında ilk lezyonun tanımlanması Hawkes ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir.

1980'li yılların ortalarından itibaren, kontrast maddelerin kullanıma girmesi ile birlikte hızla ilerlemeler kaydedilmiştir. Günümüzde MRG sadece morfolojik görüntüler değil, aynı zamanda dokulara ait fizyolojik ve metabolik bilgiler de elde edebilmektedir.[25]

3.1. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

Atom çekirdeğinin temel yapıları olan proton ve nötronlar, kendi aksları etrafında dönerler (spin hareketi). Bu özellikleri nedeniyle manyetik bir çubuk gibi davranırlar. Dipol hareketine sahip bu nükleonların etrafında doğal bir manyetik alan meydana gelir. Çift sayıda proton ve nötronları olan çekirdeklerde net manyetik moment yoktur. Buna karşılık tek sayıda proton, tek sayıda nötron veya her ikisinde de tek sayıda olduğu çekirdeklerde, net manyetik dipol momenti vardır. Bu özelliklere sahip çekirdeklerde manyetik rezonans olasıdır. Biyolojik yapılarda bu özelliğe uyan atomlar şunlardır: Hidrojen (tek proton nötron yok), Karbon-13 (6 proton 7 nötron), Sodyum-23 (11 proton 12 nötron) ve Fosfor-31 (15 proton 16 nötron).

H⁺ atomu en güçlü manyetik dipol hareketine sahip elementtir. Güçlü manyetik dipol momentine sahip olması ve vücutta en çok bulunan element olması nedeniyle, MRG'de sinyal kaynağı olarak H⁺ çekirdeği kullanılır. Dışarıdan uygulanan bir manyetik alan olmazsa; dokudaki H⁺ çekirdeklerinin dipolleri rastlantısal olarak dizilirler. Birbirlerinin etkilerini ortadan kaldırdıklarından, dokunun net manyetizasyonu sıfırdır. Doku güçlü bir manyetik alan içerisine konduğunda, bu dipoller dış manyetik alan vektörüne paralel ve antiparalel konuma geçerler. Daha az enerji gerektirdiğinden düşük enerji konumundaki paralel dipollerin sayısı, yüksek enerjili antiparalel dipollerin sayısından çok az olmak üzere fazladır. MR görüntülerinin oluşturduğu sinyaller işte bu çok az sayıdaki paralel konumlu dipollerden elde edilirler. Çevrelerindeki makromoleküller ile aralarındaki rastlantısal termal etkileşim, manyetik dipollerin düşük enerjili konumları (paralel) ile yüksek enerjili konumları

(antiparalel) arasında gidip gelmelerine neden olur. Bir Tesla (manyetik alan güç birimi, 1T=10.000 Gauss) gücündeki bir manyetik alan içerisinde, paralel ve antiparalel dizilişli çekirdek sayıları arasındaki fark milyonda birkaç dipolü geçmez.[25]

Difüzyon tensor manyetik rezonans görüntüleme yönteminin temeli, su moleküllerinin difüzyon hızı ve yönünün ölçülerek incelenen dokunun yapısının saptanmasına dayanır. Makromoleküller gibi devinim kısıtlayıcı maddelerin olmadığı ortamda izotropik olan difüzyon, beyinde beyaz madde içinde anizotropik hal almaktadır. Beyindeki yolakların kalınlığı, yoğunluğu, yönleri ve miyelin kılıf kalınlığı gibi özellikler o dokudaki difüzyon hızını, yönünü ve izotropi değerini etkilemektedir. Yolakların yıkımı durumunda, moleküllerin hareketini sınırlayan engeller azalmakta ve difüzyon daha izotropik hale gelmektedir. Beyaz madde yolaklarının durumu in-vivo olarak difüzyon tensor görüntüleme ile gösterebilmektedir.[5]

Difüzyon tensor manyetik rezonans görüntüleme beyin yapısını ve nöronal konnektivitesini anlamamızı önemli şekilde geliştirmiştir[26].Difüzyon tensor manyetik rezonans görüntülemenin akut serebral iskemi, multipl skleroz, hipertansif ensefalopati, beyin tümörleri, konjenital beyin hastalıkları, beyin gelişimi, şizofreni, amyotrofik lateral skleroz ve nörodejeneratif beyaz cevher hastalıklarında kullanımı ve yararlılığı günümüzde araştırılmaktadır.[7, 27, 28]

3.2DİFUZYON TENSÖR MR GÖRÜNTÜLEME

1973 yılında, Lauterbur MR görüntülemenin temel ilkelerini ve görüntü elde etme yöntemlerini açıkladı. Bu buluşun sonrasında 1985'te Bushel ve Taylor, difüzyon MR ile MR görüntüleme tekniğini birleştirip difüzyon ağırlıklı görüntüleme tekniğini geliştirdiler.1994'te, Bassar ve arkadaşlarının, difüzyon verisini birden fazla yönde ölçen, difüzyon tensor görüntüleme adı verilen bir görüntüleme yöntemi ortaya koydular ve bu yöntemin klinik uygulaması ilk kez 1996'da Pierpaoli ve ark. tarafından yapıldı.[26, 29]

Difüzyon tensor görüntüleme tekniğinin temeli su moleküllerinin in-vivo difüzyon hızının ve yönünün ölçülerek dokunun yapısının saptanmasına dayanır. Difüzyon görüntülemenin önemi, mikroskobik ölçekte, su moleküllerinin difüzyon bağımlı yer değiştirmesini ölçebilmesinde yatmaktadır.[29]

Moleküler difüzyon; 1827'de Robert Brown tarafından bulunan, moleküllerin ortamda rastgele yaptığı ısı bağımlı üç boyutlu serbest devinimi içeren fiziksel bir süreçtir ve

“Brownian hareket ” olarak da adlandırılmaktadır. Bu hareket, ideal ortamda kendiliğinden başlar ve sürer. Bir sıvıdaki difüzyon, molekül ağırlığı, moleküller arası ilişki (viskozite) ve ortam ısı ile ilişkili olarak değişir. Dokudaki hücresel yapı kompartmanlar ve engeller yaratıp difüze olan moleküllerin hareketini etkiler. Serbest su molekülleri ortalama 50 msn olan difüzyon süresince yaklaşık 10µm yol kat eder ve bu sürede hücre membranı ve makromoleküller gibi maddelere çarpar, etkileşir ya da içinden geçer.[30]

Difüzyon, difüzyon katsayısı (D) olarak tanımlanan birimsel bir katsayı ile belirtilir. Bu katsayının birimi mm^2/sn 'dir. MR ile ölçülen difüzyon katsayısına “görünür difüzyon katsayısı” (apparent diffusion coefficient- ADC) adı verilir. Çünkü molekülün gerçek difüzyonunu değil, verilen ölçüm süresi içinde molekülün hücresel engellerle ilişkisini gösterir. Çok kısa bir difüzyon süresi ele alınırsa ölçülen difüzyon molekülün gerçek difüzyon hızını verebilir, daha uzun sürelerde engellerin etkisi ölçümü etkilemeye başlayacaktır. Ancak bu kadar kısa difüzyon sürelerinin kullanımı, hücrelerin çok küçük boyutları nedeniyle günlük deneyimde olası değildir. Sürenin uzun olması, bize moleküllerin dokudaki engellerle olan ilişkisini ölçme olanağı da verir. Difüzyon ağırlıklı MR incelemede, difüzyona duyarlı gradientler kullanılarak moleküllerin difüzyon hızı ölçülebilir. Bu gradientlerin süresi ve gücü (b) değeri olarak belirtilir ve birimi sn/mm^2 dir. (b) değeri, görüntüdeki difüzyon ağırlığını gösterir. $b=0$ iken alınan görüntülerde difüzyonun etkisi görülmez ve görüntü T2 etkisiyle oluşurken yüksek (b) değerlerinde görüntüdeki difüzyon etkisi artmaktadır. Moleküller manyetik alandan diffüze olurken, geri dönüşsüz spin değişimi olur ve ölçülen MR sinyali azalır. Difüzyon hızının, yani MR ile ölçülen görünür difüzyon katsayısının hesaplanması için difüzyona duyarlı gradientle ve $b=0$ durumunda iki ayrı inceleme yapılmalıdır. Bu iki incelemenin karşılaştırılması sonucunda ölçülen sinyal kaybı miktarı, gradient yönündeki difüzyonun sayısal değerini gösterir.[5, 7] Difüzyon ağırlıklı görüntüleme yalnızca uygulanan gradient yönündeki difüzyonun değeri ölçülür. Ancak difüzyon üç boyutlu bir hareket olduğu için her vokseldeki ortalama difüzyon büyüklüğünü ve yönünü hesaplamak için en az üç ortogonal planda ölçümler yapılmalıdır. Bir voksel içindeki toplam etki, bu vokseldeki su moleküllerinin yer değiştirme dağılımına bağlıdır. Bu dağılım, moleküllerin içinde bulunduğu ortamın özelliklerine bağlı olduğu için difüzyon katsayısı, biyolojik dokularda devinimin niceliğini, dokunun yapısını ve mimarisini göstermektedir.

Su molekülleri engellerle karşılaşmadığı zaman herhangi bir zamanda herhangi bir molekülün devinim yönü rastlantısaldır ve tüm yönlere toplam vektörü eşit olan bu difüzyon çeşidine “*izotropik difüzyon*” adı verilir. Beyin omurilik sıvısında su moleküllerinin izotropik olarak hareket ettikleri kabul edilmektedir. İzotropik devinimin baskın olduğu dokularda,

difüzyon karakteristiklerini tek bir birimsel “*görünür difüzyon katsayısı*” (ADC) ile tanımlamak yeterlidir.[30] Gri cevher gibi görünür difüzyonun doku diziliminden bağımsız olduğu (izotropik) dokularda tek bir ADC ölçümü ile dokunun tüm difüzyon özellikleri tanımlanabilir.

Moleküler devinim her zaman her yönde aynı büyüklükte olmayabilir. Bu ayrılık ortamın fiziksel yapısından ya da ortamdaki anatomik engellerden kaynaklanabilir. Bu durumdaki devinime “*anizotropik difüzyon*” adı verilmektedir. Beyin dokusunda devinim, hücre zarları, makromoleküller, lifler, myelin kılıflar ve yolaklar tarafından sınırlandırılabilir. Sinir hücrelerindeki anizotropik devinim için myelin olmazsa olmaz bir etmen olmamakla birlikte, aksonlara eşlik eden sıkı paketlenmiş myelin membranları, nöronlardaki difüzyonu kısıtlayan en önemli engeldir. Beyaz cevherdeki su moleküllerinin devinimi, yolaklara dik olan yönlerde yolaklara paralel olan yönlerden daha fazla kısıtlanır. Bunun sonucunda yolaklara paralel olan devinim hızlı olurken yolaklara dik yöndeki devinim en yavaş olandır.[5, 31, 32] Beyaz cevher yolaklarında aksonların yoğunluğu, ortalama akson çapı, myelin kılıf kalınlığı ve yolakların yönleri gibi özellikler o dokudaki difüzyonu etkilemekte ve bize yolakların yapısı hakkında önemli bilgiler vermektedir.

ADC sadece bir yöndeki difüzyon büyüklüğünü gösterdiği için anizotropik devinimin baskın olduğu beyaz cevher, kalp ve iskelet kas lifleri gibi dokularda difüzyonun özelliklerini tanımlamakta yetersiz kalır. Her yöndeki devinimi ve bunlar arasındaki ilişkiyi tanımlamak için bir tensör belirtmek gerekmektedir.[32]

Tensör, karmaşık bir matematiksel işlemdir ve üçten fazla öğeye dayanarak tanımlanan bir vektör biçiminde gösterilir. Bu vektörü belirtmek için en az altı tane ayrı planda difüzyon ölçümü yapılması gerekmekte ve ölçümler sonucu elde edilen vektöre “*difüzyon tensör*” adı verilmektedir. Difüzyon tensör 3x3'lük bir matriste de tanımlanabilir.[5, 7]

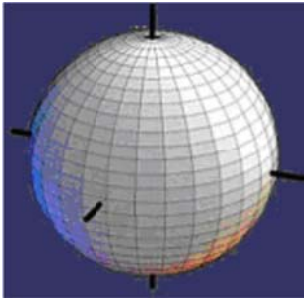
$$D = \begin{matrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{matrix}$$

Bu matris ortogonal planlardaki difüzyon gradientleri arasındaki ilişkiyi tanımlar. Bu matristeki diagonal elemanlar (D_{xx} , D_{yy} ve D_{zz}), ana yönlerde uygulanmış gradientler ile

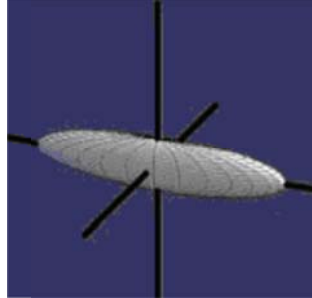
ölçülen difüzyon katsayılarını gösterir. Diğer elemanlar (D_{xy} , D_{yx} , D_{xz} , D_{zx} , D_{yz} ve D_{zy}) ise diğer akslardaki devinimleri gösterir. Simetri özelliklerine göre ($D_{xy}=D_{yx}$, $D_{xz}=D_{zx}$, $D_{yz}=D_{zy}$) matriste toplam altı değer olup bu altı değer belirlenmesi için altı tensör ölçümü yapılması gerekmektedir. Bu matristeki üç ana yöndeki (D_{xx} , D_{yy} , D_{zz}) difüzyon değerlerine “*eigen değerleri*” (λ_1 , λ_2 , λ_3) adı verilmektedir. Her değer “*eigen vektör*” (ϵ_1 , ϵ_2 , ϵ_3) ile tanımlanan bir vektörü vardır. En büyük eigen değer ve vektör o vokseldeki ana difüzyon yönünü belirler.

$$E = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix}$$

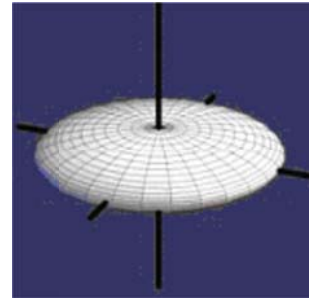
Difüzyon tensör verilerini göstermek için difüzyon elipsoidleri de kullanılmaktadır(**Resim 1**).



izotropik difüzyon



lineer anizotropi

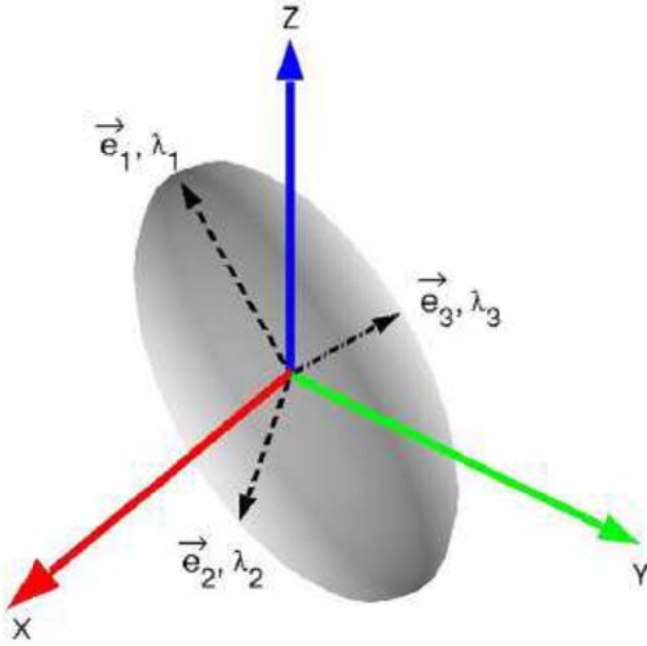


planar anizotropi

Resim 1: Elipsoidlerle gösterilen difüzyon biçimleri: eigen değerler elipsoidin yarıçapını, eigen vektörler ise aksın yönelimini gösterir.

Elipsoidler, belirli bir difüzyon süresinde, moleküllerin kapladığı üç boyutlu alanı temsil etmekte, biçimleri üç ana yöndeki tensöre göre yapılanmaktadır. Elipsoidler eigen değerleri ve vektörlerinden hesaplanabilmektedir. İzotropik bir ortamda, her yöndeki tensör simetrik olacağı için sferik bir şekilde elde olunurken, anizotropik bir devinim, basıklığı

devinimin anizotropisiyle doğru orantılı olan bir elipsoid şeklinde görüntülenecektir. Ayrıca elipsoidin uzun aksı eigen vektörlerinden en büyük olana paralel olacaktır. **(Resim 2)**.



Resim 2: Difüzyon tensör elipsoidinde tensor vektör ve değerleri arasındaki ilişki.

Tensörlerin geometrik biçimi, beyin dokusundaki yapıyı göstermekte olup elipsoidin aksı o vokseldeki beyaz cevher yolaklarına paralel konumdadır.

Difüzyon tensor ölçümleri bize geniş bir veri kümesi oluşturur. Bu veriler değişik matematiksel işlemler ile işlenir ve bize her vokseldeki doku mimarisini gösteren üç temel belirteç verir. Bu belirteçler;

1 OD(ortalama difüzyon) ya da ADC(ortalama elipsoid boyutu); moleküllerin yer değiştirmesi ile ilgilidir, izotropik difüzyonu en iyi tanımlayan veridir.

2 Anizotropi derecesi(eksantrik elipsoid); ne kadar molekülün uzayda yer değiştirdiği ve mikroyapıların yönleri ile ilgilidir.

3 Difüzyonun ana yönü(ana elipsoid eksen); difüzyon vektörlerinin en büyüğü tarafından belirlenir. [33] Difüzyonun ana yönü, difüzyon vektörlerinin en büyüğü tarafından belirlenir.

Ortalama difüzyon (OD) ya da diğer adıyla “**görünür difüzyon katsayısı**”, izotropik difüzyonu en iyi tanımlayan veri olup hesaplamak için ana eigen değerlerin ortalaması alınır.

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

Ancak anizotropik ortamlarda, D katsayısı yetersiz kalmaktadır. Anizotropi derecelerini belirlemek için “fraksiyonel anizotropi” (FA) ve “**görece (rölatif) anizotropi**” (RA) değerleri kullanılmaktadır. Fraksiyonel anizotropi, difüzyon vektörünün anizotropik difüzyona bağlı kısmını, RA ise anizotropik difüzyonun izotropik difüzyona oranını temsil eder. Sık kullanılan bir diğer değer ise, “**volum oranı**” dır (volume ratio-VR). Bu değer elipsoid hacminin izotropik küre hacmine oranını temsil eder. FA değeri 0 (izotropik difüzyon) ile 1 (sonsuz anizotropi) arasında, RA değeri 0 ile $\sqrt{2}$ arasında değişmektedir. VR değeri ise 1 ile 0 arasında değişmektedir[34].

Fraksiyonel anizotropi, RA ve VR değerleri arasında gürültü duyarlılığı ve sinyal-gürültü oranlarını içeren bazı karşılaştırmalar yapılmış ancak tutarsız sonuçlar yayımlanmıştır[35].FA haritaları, daha ayrıntılı anizotropi bilgisi ve en yüksek sinyal-gürültü oranı içerir. VR haritalarında düşük ve yüksek anizotropi alanları arasındaki en güçlü kontrast sağlanır ancak gürültü artar ve anizotropi derecesi düşük olan alanlarda çözünürlük azalır. RA ise FA ve VR arasında yer almakta, iki değer özelliğini birleştirmektedir[36].RA, yüksek derecelerdeki anizotropi değişimlerine duyarlıdır, ancak beyaz maddedeki anizotropi düzeyi için (0,3-0,4) FA değeri RA’dan daha güvenilirdir[4].

Bu değerlerden FA düşük, VR yüksek anizotropik difüzyona daha duyarlıyken RA tüm anizotropi düzeylerine duyarlıdır. Bu ölçekler anizotropinin düzeyini belirttiği için anizotropi tiplerini belirtirken lineer, planar ve küresel anizotropi tanımlamaları da kullanılmaktadır.

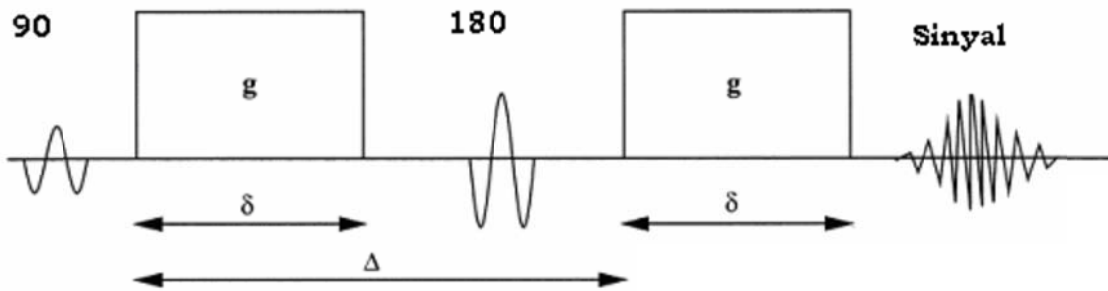
$$RA = \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2}}{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}$$

$$FA = \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2}}{\sqrt{2} \sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

$$VR = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{\lambda^{-3}}$$

3.3. DİFÜZYON TENSÖR VERİLERİNİN TOPLANMASI

Tüm MR sekansları moleküler difüzyona bir dereceye kadar duyarlıdır. Ancak difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme için özel sekanslar kullanılmaktadır. 1965'te Stejskal ve Tanner tarafından geliştirilen yöntemde, standart anatomik MR puls sekansına difüzyon gradient pulsları eklenir. Gradient eko ya da spin eko MRG sekansına 180 derecelik puls öncesi ve sonrasına yerleştirilmiş iki difüzyon gradientinin eklenmesiyle bir Stejskal-Tanner puls sekansı yaratılmış olur, böylece difüzyona daha duyarlı bir sekans elde edilmiştir [7, 37].(resim3)



Resim 3: Bir difüzyon ağırlıklı spin eko sekansının şeması (Stejskal–Tanner sekansı[7, 38]). (Δ): Uygulanan gradientler arasındaki süre, σ : Uygulanan gradientin süresi, g : Uygulanan gradientin gücü.

Bu yöntemde ilk gradient de protonlarda faz değişimi oluşur, ikinci gradientte ise bu faz tersine çevrilir ve durağan protonlardaki faz değişimi sıfırlanır. Eğer protonlar, bu iki gradient arasındaki sürede (Δ) yer değiştirmişse, ikinci gradient ile ilk gradientin protona etkisi birbirini sıfırlayamayacak, bu protonlarda yer değişimiyle orantılı olarak faz farkı oluşacaktır. Faz farkına bağlı oluşan sinyal farkı, Stejskal–Tanner tarafından tanımlanmış olan şu formülle hesaplanır[7]:

$$S = S^{\circ} \cdot \exp(-bD)$$

S difüzyona duyarlı sekans ile, S° ise $b=0$ durumunda, yani difüzyonun etkisi olmadan ölçülen sinyal değerini belirtir. b değeri ise, Le Bihan ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olan aşağıdaki formülle hesaplanır[7]:

$$b = (\gamma G \sigma)^2 (\Delta - \sigma/3)$$

γ giromanyetik oranı, G gradient gücünü, σ gradient süresini, Δ ise gradientler arasındaki süreyi belirtir.

Bu formüllerden de hesaplayabileceğimiz gibi, sinyal, D 'ye ve b değerine bağımlı olarak azalacaktır. Hızlı devinim gösteren moleküllerde D değeri daha büyük olduğu için sinyal kaybı yavaş devinim gösterenlere göre daha fazla olacaktır. Difüzyon ağırlıklı bir görüntü elde edebilmek için gradientin yüksek amplitüdü olması ve uygulama süresinin kısa olması gerekmektedir[39].

Difüzyon ağırlığı, ilke olarak her MR puls sekansına eklenebilmektedir. Difüzyon ağırlıklı sekanslar hareket artefaktına çok duyarlıdır. Moleküllerin mikro metreler ile ifade edilen devinimlerini ölçmek için kullanılan bu sekanslarda, hasta hareketi, hatta fizyolojik hareketler (solunum, kalp atımı) bile görüntü niteliğinde belirgin düşmeye yol açacaktır. Bu nedenle, kısa sürede görüntü alınmasına olanak sağlayan eko-planar görüntüleme (echo - planar imaging-EPI) sekansları yeğlenmektedir. Tek atımlı EPI sekanslarda, görüntüleme tek

bir radyofrekans(RF) pulsu ile oluşturulmaktadır ve bu nedenle en hızlı görüntüleme yapılabilen sekanstır. Bu özelliği sayesinde fizyolojik hareket artefaktları azaltılır. Ancak bu sekanslar da duyarlılık artefaktlarına, manyetik alandaki inhomojeniteye, kimyasal kaymaya hassastır ve görüntü distorsiyonuna yatkınlık olur. Ayrıca posterior fossa, kafa tabanı ve sinüs komşuluğu gibi hava-doku birleşimine yakın yerlerde sinyal kaybı görülür. Bu sekanslar paralel görüntüleme ve PROPELLER gibi tekniklerle birlikte uygulandığında görüntü niteliği yükseltilebilir. Çok atımlı EPI sekansları ise bize yüksek çözünürlük ve düşük görüntü distorsiyonu sağlamaktadır ancak bu sekanslar hareket artefaktlarına daha duyarlıdır. EPI sekanslarında sinyal/gürültü oranı düşüktür ve oranı arttırmak için ya eksitasyon sayısını arttırmak ya da inceleme çözünürlüğü azaltmak gereklidir. Eksitasyon sayısı arttırılırsa inceleme süresi uzayacaktır, çözünürlüğü azaltmak ise veri kaybına neden olacaktır. Yüksek teslaya sahip sistemler daha hızlı inceleme ve yüksek sinyal/gürültü oranı sağlar. Ancak klinik uygulamada çoğunlukla 1.5T cihazlar kullanılmaktadır. FA değerinin doğru olarak hesaplanabilmesi için sinyal/gürültü oranının en az 10/1 olması gerekmektedir[40].Klinikte, difüzyon ağırlıklı görüntüleme, spin-eko (SE) sekansları da kullanılabilir. Ancak görüntüleme hızı çok düşüktür ve hareket artefaktına çok duyarlıdır. Bu sekanslar, üç tane 90° RF pulsu kullanılan Stimulated-eko (STE) sekansı ile birleştirilip difüzyon zamanı uzatılabilir, ancak bu yöntemde inceleme zamanı uzamakta ve sinyal/gürültü oranında belirgin düşüş olmaktadır. EPI ile kombine edilebilir ve bu kombinasyon en sık kullanılan sekanstır.

Difüzyon tensör verilerini elde etmede en sık olarak kullanılan yöntemler, rutin klinik difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) teknikleri ile aynıdır: Tek-atım spin-eko (SE) ekoplanar görüntüleme (EPI), büyük makroskobik hareketleri dondurarak hızlı görüntüleme sağlayan ve böylece su difüzyonunun mikroskobik spatial bir skalada görüntülenmesine imkan veren bir yöntemdir. DTG' de daha yüksek bir sinyal-gürültü oranına (SNR) ihtiyaç vardır. Bununla beraber, difüzyon anizotropinin doğru bir değerlendirmesi için tercihen 20° nin çok üstünde bir SNR değeri gerekir[41].

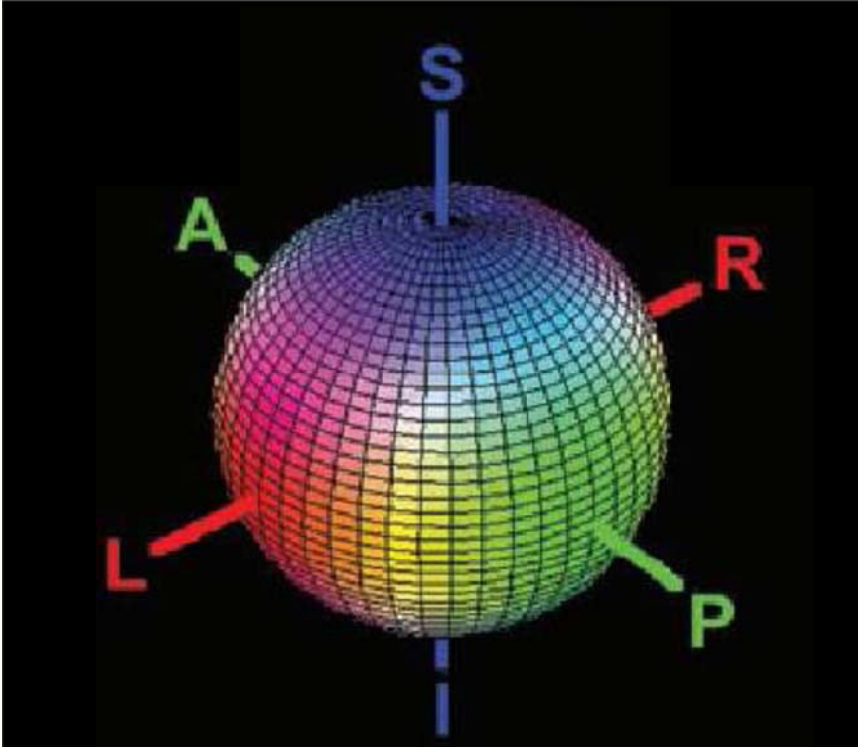
DTG fiber traktografi aynı zamanda, beyaz cevherin küçük yolaklarının detaylı görüntülenmesi için DAG' ye nazaran daha fazla bir spatial çözünürlüğe ihtiyaç duyar(tercihen 2,5 mm' lik kubik voxeller ya da daha küçükleri). Her üç dikey boyutta da aynı uzunluğa sahip kubik voxellerin kullanımı, traktografi uygulamasında, 3 boyutlu takip algoritmasının daha zayıf spatial çözünürlük yönüne yönelimini önlemek için önerilmektedir. EPI 1,5 T 'da, klinik olarak uygulanabilir bir elde etme süresinde, DTG traktografi için, uygun SNR ve yeterli spatial çözünürlük sağlayabilir[42].

SMASH (Spatial harmoniklerin simültane yakalanması) ve SENSE (duyarlılık kodlaması) , ASSET (Array spatial duyarlılık yakalama teknikleri) ve İPAT (entegreparalel yakalama teknikleri) gibi paralel görüntüleme tekniklerinin hepsi, EPI' nin eko train length' ini kısaltmada kullanılabilen yöntemlerdir. Böylece geometrik sapmalardan kaynaklanan artefaktları azaltmada ve uzamış EPI eko trainlerine bağlı olarak gelişen görüntü çözünürlüğünün bulanıklığını azaltmada kullanılırlar. Bu kazanımlar, paralel görüntüleme tekniğinde kullanılan akselerasyon faktörünün kullanımı ile artmaktadır. Ancak daha fazla SNR kaybına karşı da dengelenmelidir. DTG uygulaması için önemli diğer bir donanımsal faktör, MR skanerinin, difüzyon gradientleri ve EPI okuma gradientleri için sahip olduğu gradient performansdır. Daha güçlü ve daha hızlı gradientler, daha kısa sürede daha güçlü difüzyon görüntülerine imkân vermekte ve EPI görüntüsü elde etmek için gerekli süreyi kısaltmaktadır. Bu DTG' nin daha kısa bir eko süresinde elde edilmesini sağlar, bu ise SNR' yi olumlu yönde etkiler ve geometrik sapmaya bağlı artefaktları azaltır. DTG'nin ve traktografinin kalitesini etkileyebilecek diğer değişkenler, “b” değeri (difüzyon faktörü) ve difüzyon gradientlerinin uygulandığı 3 boyutlu uzamdaki yön sayısıdır. 1000 s/mm karelik bir b değeri, klinik DAG için standart hal almıştır ve birçok çalışmada da DTG için kullanılmaktadır.

Tensör değerinin hesaplanması için, en az yedi ölçüm yapılması gereklidir, bu ölçümlerin altısı ayrı yönlerde ve önceden belirlenen b değerleriyle yapılırken son ölçüm, difüzyonun etkilerinin izlenmediği $b=0$ durumunda olmalıdır. Yön sayısının arttırılmasının daha simetrik tensörlerin hesaplanması, gürültünün azaltılması ve daha doğru FA, ADC değerlerinin yapılabilmesi gibi avantajları vardır[5, 7]

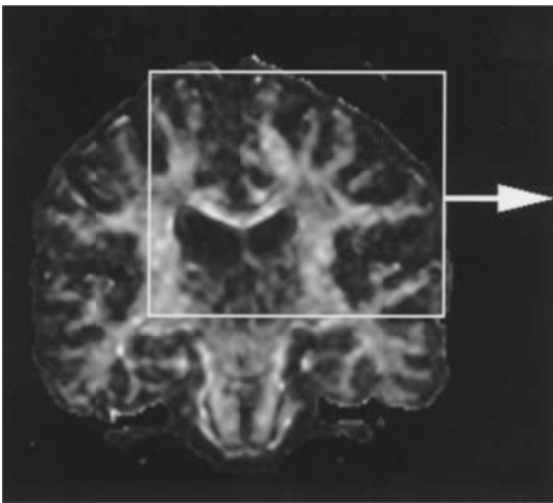
3.4. DİFÜZYON TENSÖR VERİLERİNİN GÖRÜNTÜLENMESİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Difüzyon tensör verileri çok sayıda bilgi içermektedir, bu nedenle her veriyi görsel olarak aynı yöntem ile temsil etmek zordur. Bu değerleri görüntülemek için birçok yöntem önerilmiştir ve kullanılmaktadır. Bu yöntemleri temel olarak iki kümeye ayırabiliriz, birinci kümede vokseldeki değerler “renk kodlu” olarak gösterilir (**Resim 4**). Bu yöntemde, verideki x,y,z yönündeki ana eigen vektör bileşenlerinden her biri, kırmızı- yeşil- mavi renk skalasındaki renklerden biriyle eşleştirilir. Rengin parlaklığı ise FA değeri ile belirlenir. En sık yapılan eşleştirme; kırmızı ile sağdan sola, yeşil ile anteroposterior ve mavi ile üstten alta doğrultulardaki vektörlerin kodlanmasıdır[31].

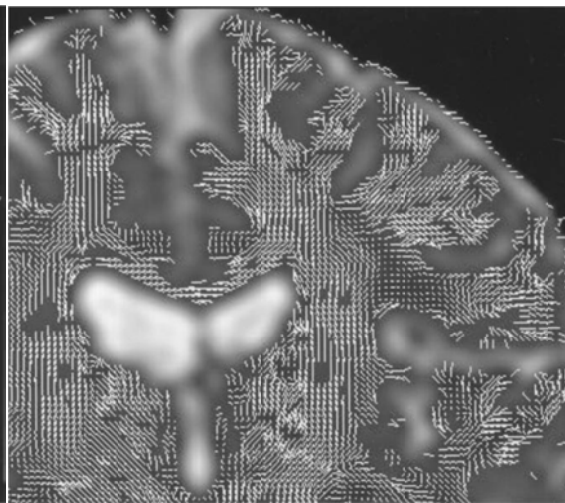


Resim 4: Difüzyon tensörlerin renklerle gösterimi[43]

Diğer yöntemde, her vokseldeki anizotropi yönü ve düzeyi geometrik biçimlerle belirtilmektedir(resim 5-6). Bu biçim ok, elipsoid ya da kombine biçimler olabilir. Bu biçimler renklerle kombine edilebilir. Bu yöntem renk kodlu görüntülere göre daha az kullanılmakla birlikte voksel içindeki difüzyon tensörünün gerçek yön ve değerini göstermesi sebebiyle daha kolay ve anlaşılır bir yöntemdir[44].



Resim 5



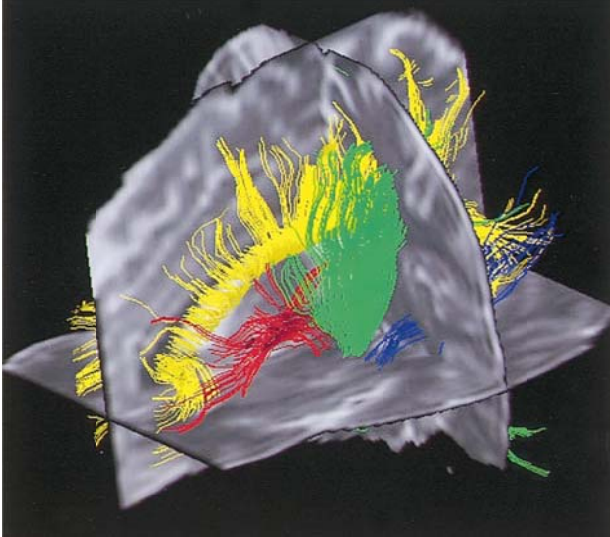
Resim 6

Resim 5-Her bir vokseldeki difüzyon anizotropisinin fraksiyonel anizotropi haritasında gösterilmesi (beyaz cevherdeki yüksek anizotropinin parlak ve gri cevherdeki düşük anizotropinin koyu renkte gösterilmesi)

Resim 6- T2 ağırlıklı görüntülerde ana eigen vektörlerin gösterilmesi[7]

3.5.FİBERTRAKTOGRAFI

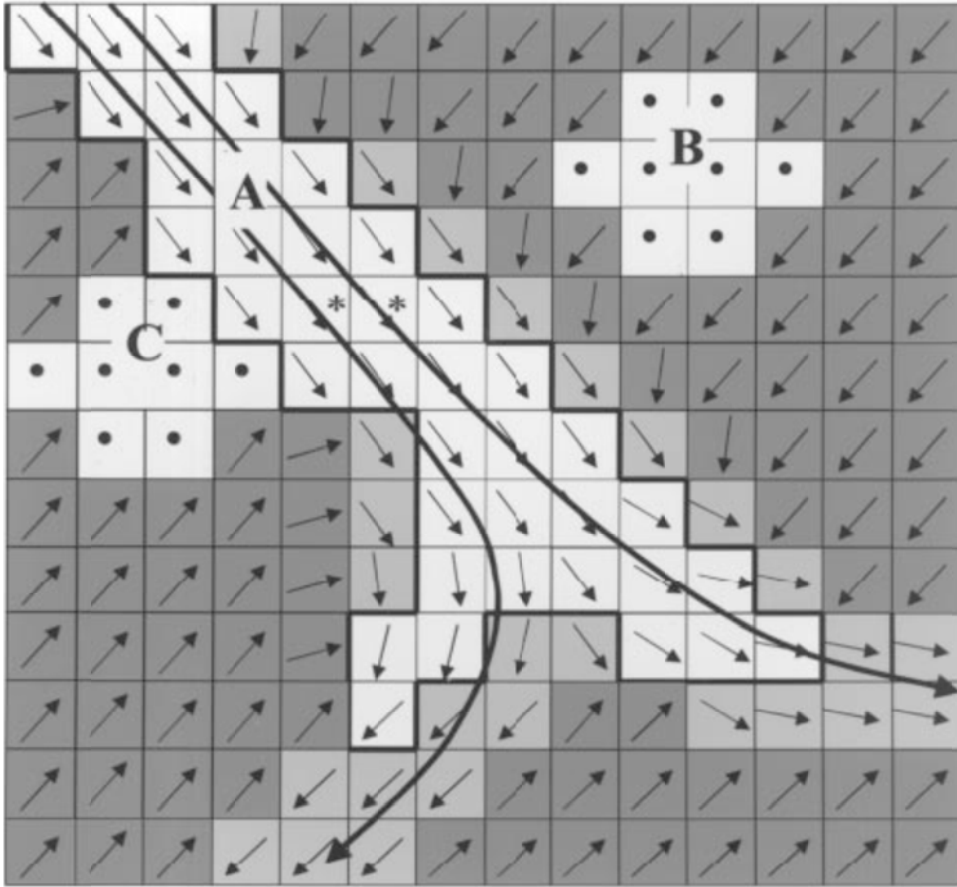
DTG ile elde edilen verilerin önemli bir özelliği dokulardaki difüzyonun hangi yönde daha fazla olduğunun anlaşılabilmesidir. Böylece ölçüm yapılan alandaki beyaz cevher yolaklarının yönü ve beyin konnektivitesi hakkında bilgi alınabilir. Vokseller arasındaki bağlantılar özel grafi teknikleri kullanılarak beyaz cevher yolaklarını beyin görüntüleri üzerinde 3 boyutlu olarak traktografi görüntüleri olarak gösterilebilir.



Resim 7 3 boyutlu fiber traktografi yöntemi ile beyaz cevher lif yollarının gösterilmesi[7]

Fiber traktografi temel olarak iki yöntemle oluşturulabilir. Bunlardan en çok kullanılan yöntem çizgi izlem algoritmasıdır.(Resim 8)Burada komşu voksellerdeki lokal tensör değişiklikleri izlenir. Komşu piksellerde kıvrımlar yaratır ve gürültüyü minimuma indirir.Bu yöntemde seçilen bir başlangıç noktasından başlayan ve difüzyon ellipsoidinin uzandığı yönde ilerleyen çizgisel bir model oluşturulur. Farklı bir voksele geçildiğinde çizginin takip ettiği yeni voksel için hesaplanmış difüzyon ellipsoidinin uzanım yönünü takip eder. Sonuçta beyin beyaz cevherinin seçilen başlangıç noktasından itibaren hangi yönde ilerlediği 3 boyutlu grafik objeleri ile gösterilebilir. Bu algoritma FACT (*Fiber Assignment by Continuous Tracking*) olarak bilinir ve klinik bulgular ile doğruluğu onaylanan ilk traktografi algoritmasıdır[7, 28].

Dokulardaki difüzyon 180° simetrik olduğundan dolayı belirlenen başlangıç noktasından maksimum difüzyon doğrultusunda ve birbirine zıt yönde iki farklı çizgi takip edilir [45] Her yeni voksele geçildiğinde trakt sonlandırma kriterleri kontrol edilir ve eğer bu kriterlerden herhangi biri doğrulanırsa trakt sonlandırılır. Bu kriterlerden en önemlisi FA değeridir. Traktografi işlemi ulaşılan pikseldeki FA değeri 0,2 den az ise sona erer çünkü bu vokseldeki difüzyon gri cevherde izlenen izotropik difüzyona yaklaşmıştır ve ilerleme yönünü belirleyecek bir vektör çizilemez. Düşük FA değerleri gri cevherin olduğu kısımlarda görüldüğü için bu durumda trakt sonlandırılır. Gri cevherin FA değerleri ortalama 0.1-0.2 arasında değişmektedir. Bu sebeple tipik FA sınır değeri 0,2'dir. Bir diğer sonlandırma kriteri de birbirini takip eden voksellerin öz vektörleri arasındaki açıdır. Beyaz cevher yolaklarında keskin dönüşler olmadığı için bu durumda da trakt sonlandırılmalıdır. Tipik açı sınır değeri $35-40^\circ$ 'dir[28]. Traktusların kesiştiği, ayrıldığı ya da birleştiği noktalarda traktografinin doğru yönde sürdürülmesi zorlaşmaktadır çünkü birçok yöne doğru uzanan traktusları barındıran bir vokselde anizotropi planar bir hal almakta ve vektör küçülmektedir. Bunların yanında bazı durumlarda kısa uzunluktaki traktların gösterilmemesi için sınır değeri belirtilip kısa traktların silinmesi sağlanabilir[45]



Resim 8 Şemada algoritma kullanılarak beyaz cevher traktları izlenmektedir. Difüzyon anizotropinin derecesi gri skala ile gösterilmiştir.(beyaz en yüksek).Her imaj vokselindeki ana vektörün yönüde okla gösterilmiştir. Tanımlanmış eşik değerlere dayanarak traktlar (uzun eğri oklar) anizotropi değerleri ile ve ana vektörün yönü ile benzer şekilde vokseller boyunca uzanmaktadır. Algoritma trakt A ve B arasında ayırım yapabilir çünkü bunlar düşük anizotropi ile birlikte voksellerle ayrılmıştır. Trakt A ve C arasında da ana vektör yönünün farklılığı ile ayırım yapabilir.Yıldızlar traktların başlama noktasını göstermektedir[7]

Traktografi yöntemlerinden diğeri ise belirlenmiş iki piksel arasındaki yolu bulmak için minimum enerji değişimini belirleyen genel enerji minimizasyon yaklaşımıdır.[7, 28]

DTG fiber traktlama teknolojisi kullanılacaksa göz önünde bulundurulması gereken çeşitli sınırlamalar vardır. Komşu aksonal yolların çözünmesi için yetersiz bir spatial çözünürlüğün bulunması, fiber traktların, artefaktlanarak bir traktan diğeri birine, ölçülen fiber trajektorisinin geçerliliğini yitirmesine yol açarak, zıplamalarına neden olabilir. DTG belirgin aksonal yolk liflerinin birbirlerini mikroskobik bir skalada çaprazladığı veya birbirlerine bitişik olan ancak birbirlerinin üzerinden geçmeyen –kissing- fiber traktlarından ayırt edemeyebilir[45].

Difüzyon tensör görüntüleme verilerinin istatistiksel karşılaştırılmasında, elle çizilen “region of interest” (ROI) ya da “voxel based morphometry” (VBM) yöntemleri kullanılabilir. ROI yöntemi, kesitsel görüntü üzerinde incelenecek alanın araştırmacı tarafından çizilmesine dayanır. Çalışma öncesinde belli bir alan ile ilgili varsayım oluşturulmalı ve bu bölge üzerinde çalışılmalıdır. Diğeri alanlar karşılaştırmanın dışında bırakılmaktadır. Ancak bu yöntemin sınırlamaları vardır, en önemlisi, alan çizimlerinin araştırmacılar arasında değişebileceği; hatta aynı araştırmacının ayrı zamanlarda alanı ayrı biçimde çizebileceğidir. Ayrıca, ardışık kesitler üzerine yapılan çizimler çok zaman almakta, aynı hasta kümesinde çok sayıda alanın karşılaştırılması ya da yüksek sayıda hasta içeren kümelerde araştırma yapmak zorlaşmaktadır. Yalnızca varsayımda belirtilen bölgenin çalışılması da ROI yönteminin kısıtlamalarından biridir, bu yöntemle tüm beyin üzerinde çalışmak olası değildir[29].

4.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi Etik kurulu tarafından onaylanmıştır. (DEÜTF Etik kurulu onay tarihi: 28.10.2013, protokol numarası:2013/38-02dir.).

Çalışmamıza Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi Çocuk Nörolojisi Ana Bilim Dalı tarafından takip edilen ve Ekim 2012 – Kasım 2012 tarihleri arasında Radyoloji Ana Bilim Dalı MR ünitesinde kranial MR ve difüzyon tensör MR görüntüleme yöntemleri ile tetkik edilen 14 DMD’li hasta retrospektif taranarak dahil edilmiştir. Kontrol grubu, hasta grubu ile aynı yaş ve cinsiyette, ek noröpsikolojik hastalığı olmayan ve kranial MR incelemelerinde radyopatolojik bulgu saptanmayan 14 çocuktan oluşturulmuştur.

Çalışmamız retrospektif bir araştırma olarak planlandığı için hastalara ve kontrol grubuna aydınlatılmış onam formu imzalatılmamıştır.

4.1.MRG İNCELEME TEKNİĞİ

4.1.1.Konvansiyonel Kranial MR tekniği:

Görüntülemeler 1,5 T MR cihazı (PHILIPS ACHIEVA) ile 8 kanallı faz dizilimli head-koil kullanılarak yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalarda kontrast madde kullanılmamış ve hiç bir hastada sedasyon veya genel anestezi uygulanmamıştır. Konvansiyonel MRG sekansları olarak, aksiyal turbo spin echo T2 ağırlıklı görüntüler (TR/TE,5643/100,kesit kalınlığı 5mm), aksiyal fluid attenuated inversion recovery (FLAIR)(TR/TE,6000/120 inversiyon zamanı 2000 msn, kesit kalınlığı 5mm) ve 3D sagittal T1 ağırlıklı turbo field echo(TR/TE:6,9/3,2) görüntüler alındı. Konvansiyonel sekansların toplam süresi yaklaşık 12 dakika sürmüştür.

4.1.2.Difüzyon Tensör MR tekniği:

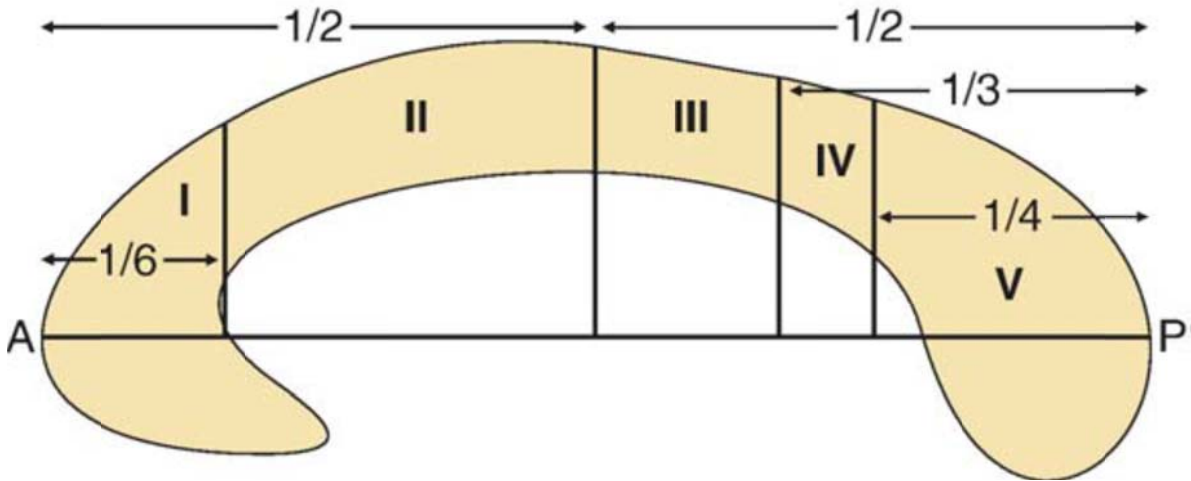
Difüzyon tensör sekansı single shot spin eko planar sekansı TR/TE:8100/75ms,tüm beyni kapsayan 2 mm'lik kesintisiz (gap: 0) 60 tane aksiyel görüntü FOV 20x20 mm,matriks 112x112 kullanarak elde edildi. B değerleri 0 ve 800 s/mm² ile difüzyon gradientler 15 tane aynı doğrultuda olmayan yönde uygulandı. Difüzyon tensör sekansı yaklaşık 7 dakika sürmüştür.

4.2.Görüntülerin değerlendirilmesi:

Konvansiyonel MR görüntüleri gri-beyaz cevher patolojileri, kortikal displazi,nöronal migrasyon anomalisi, korpus kallozum ve beyin parankimi atrofisi gibi radyopatolojik değişiklikler açısından değerlendirildi.

DTG ve konvansiyonel MR görüntüleri workstation(Extended MR workspace Philips Healthcare) transfer edildikten sonra korpus kallozum ve her iki kortikospinal traktus FA, ADC değerleri ve lif sayısı ölçümleri yapılarak analiz edildi. Her bir hastanın analizi yaklaşık 2 saat sürmüştür.

Korpus kallozum değerlendirilmesi midsagittal görüntülerde Hofer ve Frahm[46] tarafından önerilen şemaya göre midsagittal planda önce iki eşit ön ve arka yarıya, daha sonra beş subsegmente ayrılarak yapıldı. Bu beş segment, korpus kallozumun en önde yer alan ilk 1/6 sından oluşan prefrontal segment (segment1); korpus kallozumun ilk yarısından geriye kalan kısmını kapsayan premotor ve suplementer motor segment (segment2); korpus kallozumun arka yarısında posterior 1/3 lük kesimden geriye kalan alanı kapsayan motor segment (segment 3); korpus kallozumun posterior 1/3 ünde posterior 1/4 ü çıkarıldığında oluşan alan duysal segment (segment 4) ve korpus kallozumun posterior 1/4 lük kesiminden oluşan parietal,temporal ve oksipital bölgeler (segment 5) şeklinde tanımlandığı şekilde oluşturuldu.[47]

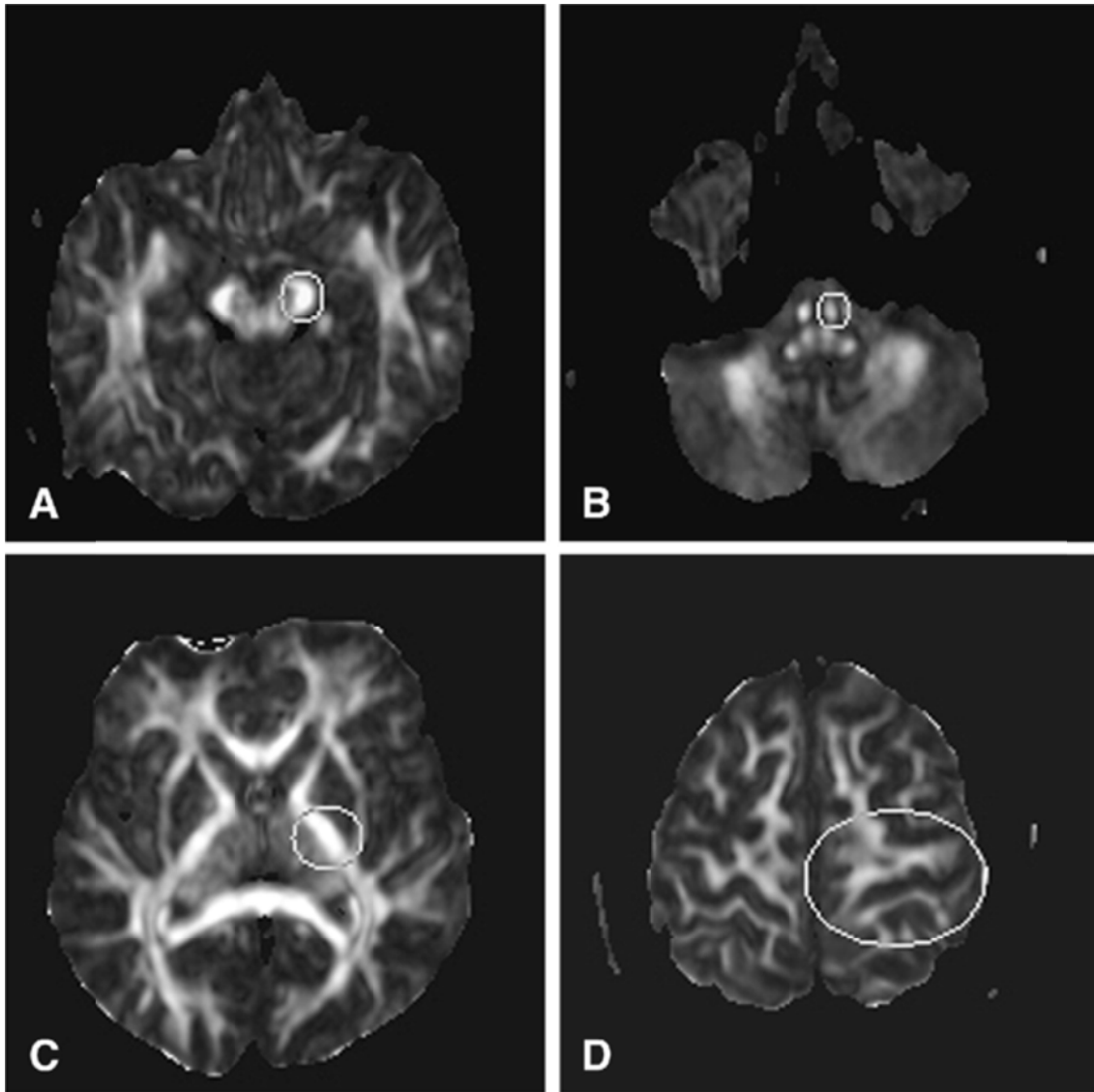


Resim 9 Korpus Kallozumun midsagittal planda beş subsegmente ayrılması

Ölçüm yapılacak ilgi alanlarını (ROI) anatomik olarak doğru lokalizasyona yerleştirebilmek için renkli FA haritaları üzerine T2 ağırlıklı görüntüler eklenerek füzyon işlemi uygulandı. Daha sonra her bir segment için FA ve ADC değerleri ölçüldü. Korpus kallozum traktografisi için literatürde belirtildiği gibi FA eşik değeri 0,15, açı eşik değeri 27

olarak belirlendi[48].Midsagittal planda ardışık iki görüntü üzerinde segmentlere yerleştirilen iki ROI ile fiber traktografi uygulanarak lif sayısı elde edildi.

Kortikospinal traktusun traktografisi için literatürde belirtildiği gibi FA eşik değeri 0,22, açı eşik değeri 60 olarak belirlendi[47, 49]. Kortikospinal traktus traktografisi renkli FA haritaları üzerine aksiyal T2 ağırlıklı görüntüler eklenerek elde edilmiş füzyon görüntüler üzerinden manuel olarak dört ROI çizilerek elde edildi. ROI'ler pre ve postsantral gyrusa, globus pallidus düzeyinde internal kapsülün arka bacağına, serebral pedinküle ve medulla oblangatanın pyramisine yerleştirilerek FA, ADC ve lif sayıları belirlendi[50].



Resim 10 Kortikospinal Traktusun çıkarılması için ROI'lerin yerleştirildiği lokalizasyonlar
A Serebral Pedinkül B Medulla Oblangata Pyramis C İnternal Kapsül Arka bacak D Pre ve Postsantral Gyrus

4.3.Hastaların klinik muayanesi

DMD'li hastaların klinik muayanesi Pediatrik nörologlar tarafından yapılmıştır. DMD li hastalara kas gücü muayenesi yapılmış, GMFCS seviyesi belirlenmiş ve WISC-R zeka testine tabi tutulmuştur. Motor performansını değerlendirmek için GMFCS (Kaba Motor Fonksiyon Sınıflama Sistemi) kullanılmıştır. GMFCS kendiliğinden başlatılan hareketler, oturma, yürüme gibi kaba motor fonksiyonlara dayanılarak beş seviyeye ayrılmıştır.

SEVİYE I: Kısıtlama olmaksızın yürür.

SEVİYE II: Kısıtlamalarla yürür.

SEVİYE III: Elle tutulan hareketlilik araçlarını kullanarak yürür.

SEVİYE IV: Kendi kendine hareket sınırlanmıştır. Motorlu hareketlilik aracını kullanabilir.

SEVİYE V: Elle itilen bir tekerlekli sandalyede taşınır.

Kas kuvveti muayanesinin esası tek bir kasın kasılması sırasında hekimin karşı kuvvet uygulayarak kas gücü hakkında fikir edinmesidir. Kas kuvveti, sıfır ile beş arasındaki sayılarla derecelendirilmiştir:

5/5:Normal kas gücü

4/5: Kas normal hareketini yapmakta, ancak karşı yönde bir kuvvet uygulandığında yenilebilmektedir.

3/5:Kas yalnızca yer çekimine karşı koyabiliyor

2/5: Test edilen kas ancak yer çekimini ortadan kaldıran bir pozisyona getirildiğinde hareket edebiliyor.

1/5: Kasta ancak gözle görülebilen veya palpasyon ile farkedilen bir hareket vardır. Fakat bu, eklem hareketine sebep olmaz.

Her biri genel zeka bölümünü oluşturan birden fazla yeteneği ölçen WISC-R zeka ölçeği, 12 alt testten oluşmaktadır. Bu 12 alt test sözel bölüm ve performans bölüm olmak üzere ikiye ayrılan bir sınıflama sunulmaktadır. Sözel bölümü oluşturan alt testler Genel Bilgi, Benzerlikler, Aritmetik, Sözcük Dağarcığı, Yargılama ve Sayı Dizisi'dir. Performans bölümündeki alt testler ise Resim Tamamlama, Resim Düzenleme, Küplerle Desen, Parça Birleştirme, Şifre ve Labirentler'dir. Sözel bölümü oluşturan alt testler sözel anlama-kavrama gerektiren bilişsel etkinlikler de çocuğun içerisinde bulunduğu yaş normlarına göre zihinsel gelişim düzeyini değerlendirirken, performans bölümündeki alt testler ise çocuğun algısal organizasyon gerektiren bilişsel etkinliklerde ne durumda olduğunu değerlendirmeye yardımcı olur.WISC-R Zeka Testi'nin alt testleri arasındaki ilişkilere bakılarak çocuğun

mekansal ve kavramsal yetenekleri, bilgi kazanma ve kullanabilme yetenekleri ve genel bilgisini sıralama yetenekleri gibi yetenekleri de deęerlendirilebilmektedir.

4.4.İstatiksel Analiz:

Verilerin istatiksel analizi için SPSS 15. sürüm yazılımı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, kategorik veriler için sayı ve yüzde olarak verildi. Sayısal verilerin gruplar arası farklarının analizleri normal dağılım gösterme koşulu sağlanamadığı için Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p değerinin 0,05 ten küçük olması durumu olarak kabul edildi.

5.BULGULAR

Çalışmaya yaşları 6-18 arasında değişen 14 erkek hasta ve kontrol grubuna ait 14 erkek çocuk dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalaması 10,36 idi.

5.1.Klinik Bulgular

14 hastanın 8'ine (%57,1) kas biyopsisi yapılmamıştır. Kas biyopsisi yapılan 6 hastanın 5'inde (%37,5) biyopsi sonucu distrofin negatif, 1'inde ise (%7,1) distrofin fokal negatif olarak raporlanmıştır. (Tablo 1)

Tablo 1 Hasta Grubunda Kas Biyopsisi Sonuçları

| KAS BİYOPSİSİ | (n,%) |
|-------------------------|-----------|
| YAPILMAMIŞ | 8 (%57,1) |
| DİSTROFİN NEGATİF | 5 (%37,5) |
| DİSTROFİN FOKAL NEGATİF | 1 (%7,1) |

14 hastaya yapılan genetik analizde, 11 (%78,6) hastada 45-55 ekzonlar arası delesyon ve 3 (%21,4) hastada diğer delesyonlar (8-21 ekzon delesyon,61-79 ekzon delesyon ve 20-42 ekzon delesyon) saptanmıştır. (Tablo 2)

Tablo 2 Hasta Grubunda Genetik Analiz Sonuçları

| GENETİK ANALİZ | (n,%) |
|-------------------------------|------------|
| 45-55 EKZONLAR ARASI DELESYON | 11 (%78,6) |
| DİĞER DELESYONLAR | 3 (%21,4) |

Hasta grubuna yapılan ekokardiyografi incelemesinde 12 (%85,7) hastada normal bulgular saptanırken, 2 (%14,3) hastada dilate kardiyomyopati saptanmıştır. (Tablo 3)

Tablo 3 Hasta Grubunda Ekokardiyografi Sonuçları

| EKOKARDİYOĞRAFI | (n,%) |
|-----------------------|------------|
| NORMAL BULGULAR | 12 (%85,7) |
| DİLATE KARDİYOMYOPATİ | 2 (%14,3) |

Hasta grubuna yapılan fizik muayenede;

Üst ekstremitte proksimalinde kas gücü 1(%7,1) hastada 1/5, 3(%21,4) hastada 2/5, 4(%28,6) hastada 3/5, 5(%35,7) hastada 4/5 ve 1(%7,1) hastada 5/5 olarak saptanmıştır. (Tablo 4)

Tablo 4 Hasta Grubunda Üst Ekstremitte Proksimal Kas Gücü Sonuçları

| ÜST EKSTREMİTE PROKSİMAL KAS GÜCÜ | |
|-----------------------------------|----------|
| 1/5 | 1(%7,1) |
| 2/5 | 3(%21,4) |
| 3/5 | 4(%28,6) |
| 4/5 | 5(%35,7) |
| 5/5 | 1(%7,1) |

Üst ekstremitte distalinde kas gücü, 3(%21,4) hastada 2/5, 2 (%14,3) hastada 3/5, 6(%42,9) hastada 4/5 ve 3(%21,4) hastada 5/5 saptanmıştır. (Tablo 5)

Tablo 5 Hasta Grubunda Üst Ekstremitte Distal Kas Gücü Sonuçları

| ÜST EKSTREMİTE DİSTAL KAS GÜCÜ | |
|--------------------------------|-----------|
| 1/5 | 0(%0) |
| 2/5 | 3(%21,4) |
| 3/5 | 2 (%14,3) |
| 4/5 | 6(%42,9) |
| 5/5 | 3(%21,4) |

Alt ekstremitte proksimalinde kas gücü, 2(%14,3) hastada 1/5, 4(%28,6) hastada 2/5, 3(%21,4) hastada 3/5, 4(%28,6) hastada 4/5, 1(%7,1) hastada 5/5saptanmıştır. (Tablo 6)

Tablo 6 Hasta Grubunda Alt Ekstremitte Proksimal Kas Gücü Sonuçları

| ALT EKSTREMİTE PROKSİMAL KAS GÜCÜ | |
|-----------------------------------|----------|
| 1/5 | 2(%14,3) |
| 2/5 | 4(%28,6) |
| 3/5 | 3(%21,4) |
| 4/5 | 4(%28,6) |
| 5/5 | 1(%7,1) |

Alt ekstremitte distalinde kas gücü, 1(%7,1) hastada 1/5, 4(%28,6) hastada 2/5, 1(%7,1) hastada 3/5, 5(%35,7) hastada 4/5, 3(%21,4) hastada 5/5 saptanmıştır. (Tablo 7)

Tablo 7 Hasta Grubunda Alt Ekstremitte Distal Kas Gücü Sonuçları

| ALT EKSTREMİTE DİSTAL KAS GÜCÜ | |
|--------------------------------|----------|
| 1/5 | 1(%7,1) |
| 2/5 | 4(%28,6) |
| 3/5 | 1(%7,1) |
| 4/5 | 5(%35,7) |
| 5/5 | 3(%21,4) |

Hasta grubunda 2(%14,3) hastanın GMFCS seviyesi 1, 5(%35,7) hastanın GMFCS seviyesi 2, 1(%7,1) hastanın GMFCS seviyesi 3, 5(%35,7) hastanın GMFCS seviyesi 4, 1(%7,1) hastanın GMFCS seviyesi 5 idi. (Tablo 8)

Tablo 8 Hasta Grubunda GMFCS Değerleri

| GMFCS SEVİYESİ | |
|----------------|----------|
| 1 | 2(%14,3) |
| 2 | 5(%35,7) |
| 3 | 1(%7,1) |
| 4 | 5(%35,7) |
| 5 | 1(%7,1) |

Olguların konvansiyonel MR görüntüleri ve DTG analizleri kas gücü muayeneleri, WISC-R sonuçları ve GMFCS seviyeleri de göz önünde bulundurularak değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubunda konvansiyonel MR incelemelerinde anlamlı patolojik bulgu saptanmamıştır.

5.2.Hasta ve Kontrol Grupları Arasında FA, ADC ve Lif Sayılarının Karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubunda kortikospinal traktus ve korus kallozumdan yapılan ölçümlerden elde edilmiş FA, ADC değerleri ve lif sayıları Tablo 9'de verilmiştir.

Hasta ve kontrol grupları arasında sağ ve sol kortikospinal traktusta yapılan ölçümlerde FA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0.05$) saptanmadı.(Tablo9)

Hasta ve kontrol grupları arasında korus kallozum segmentlerinde yapılan ölçümlerde FA değerleri arasında segment 1, 2, 3 ve 5'te istatistiksel olarak anlamlı fark

($p<0.05$) saptanmazken, korpus kallozum segment 4'te yapılan ölçümlerde FA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0.05$) saptandı. (Tablo 9)

Tablo 9 DTG-Fibertraktografi bulgularının hasta ve kontrol grubunda karşılaştırılması

| | Lif sayısı(ortalama±standart sapma) | | p | FA (ortalama±standart sapma) | | p | ADC (ortalama±standart sapma) | | p |
|---------------------|--------------------------------------|-----------|-------|-------------------------------|--------------|-------|--------------------------------|---------------|-------|
| | Hasta | Kontrol | | Hasta | Kontrol | | Hasta | Kontrol | |
| Korpus kallozum | | | | | | | | | |
| Segment 1 | 5031±908 | 5468±1677 | 0,270 | 0,429±0,015 | 0,426±0,022 | 0,566 | 0,932±0,046 | 0,918±0,057 | 0,408 |
| Segment 2 | 2924±879 | 3560±838 | 0,035 | 0,449±0,011 | 0,435±0,021 | 0,063 | 0,992±0,09 | 1,017±0,140 | 0,435 |
| Segment 3 | 1005±345 | 1039±459 | 0,927 | 0,456±0,021 | 0,444±0,0296 | 0,358 | 1,020±0,093 | 1,031±0,126 | 0,613 |
| Segment 4 | 458±249 | 475±312 | 0,890 | 0,452±0,021 | 0,430±0,0276 | 0,039 | 1,042±0,128 | 1,069±0,184 | 0,909 |
| Segment 5 | 8247±1799 | 8511±3434 | 0,909 | 0,431±0,016 | 0,428±0,019 | 0,730 | 1,050±0,067 | 1,048±0,134 | 0,168 |
| Kortikospinal trakt | | | | | | | | | |
| Sağ | 80,2±44,3 | 83,9±76,0 | 0,854 | 0,520±0,157 | 0,505±0,075 | 0,982 | 0,8268±0,036 | 0,8493±0,0294 | 0,301 |
| Sol | 110±73,5 | 115±105,9 | 0,890 | 0,540±0,012 | 0,536±0,019 | 0,734 | 0,8605±0,038 | 0,835±0,028 | 0,113 |

Hasta ve kontrol grupları arasında sağ ve sol kortikospinal traktusta yapılan ölçümlerde ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0.05$) saptanmadı.(Tablo9)

Hasta ve kontrol grupları arasında korpus kallozum segmentlerinde yapılan ölçümlerde ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0.05$) saptanmadı.(Tablo9)

Hasta ve kontrol grupları arasında sağ ve sol kortikospinal traktusta yapılan ölçümlerde lif sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0.05$) saptanmadı.(Tablo 9)

Hasta ve kontrol grupları arasında korpus kallozum segmentlerinde yapılan ölçümlerde lif sayıları arasında segment 1, 3, 4 ve 5'te istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0.05$) saptanmazken, korpus kallozum segment 2'te yapılan ölçümlerde lif sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0.05$) saptandı.(Tablo 9)

Nonparametrik korelasyon testinde (Spearman's) sağ KST daki FA değerlerinin üst ekstremitte proksimal kas güçsüzlüğü ile düşük derece korelasyon bulunmuştur.($r:-0,620,p:0,018$)(Tablo 10)

Tablo 10 KST'lardaki FA değerlerinin üst ekstremitte proksimal ve distal kas gücü ile karşılaştırması

| | ÜST EKSTREMİTE PROKSİMAL KAS GÜCÜ | ÜST EKSTREMİTE DİSTAL KAS GÜCÜ |
|-----------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| Sağ KST FA r(p) | -0,620(0,018) | -0,476(0,086) |
| SOL KST FA r(p) | -0,427(0,128) | -0,283(0,327) |

Sol KST daki lif sayısı ile alt ekstremitte proksimal($r:-0,554,p:0,040$) - distal ($r:-0,619,p:0,018$) kas güçsüzlüğü ve GMFCS değerleri ($r:0,585,p:0,028$) ile düşük derece korelasyon bulunmuştur. (Tablo 11)

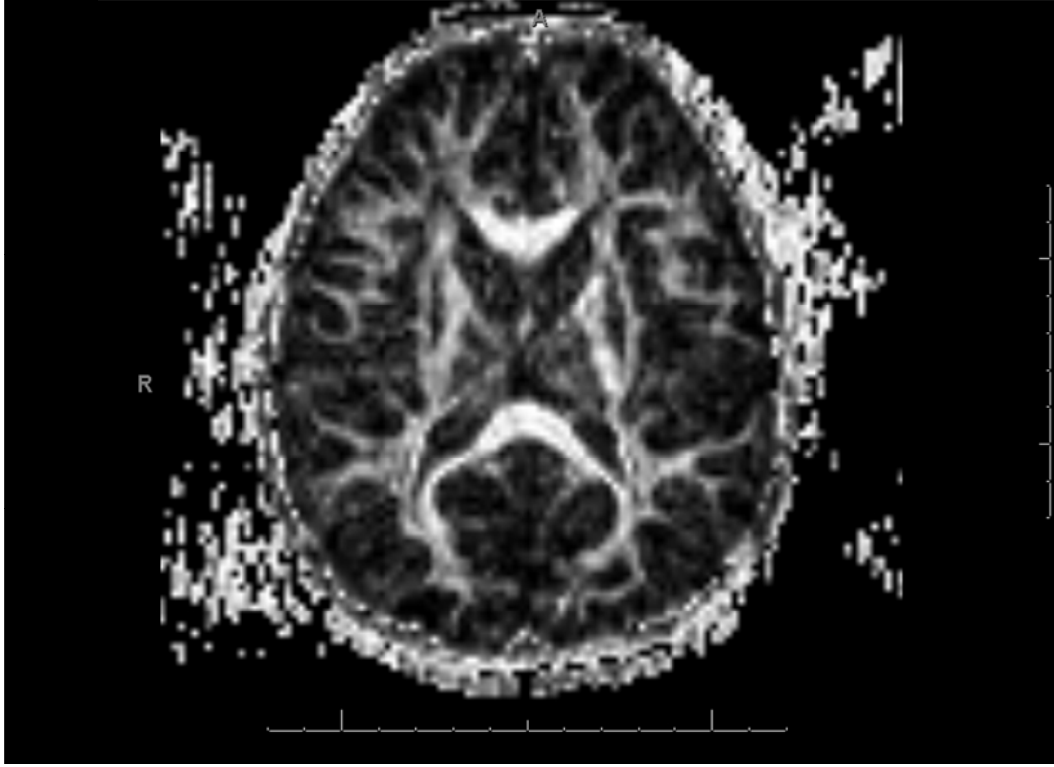
Tablo 11 KST'lardaki lif sayılarının üst ekstremitte proksimal ve distal kas gücü ile karşılaştırması

| | ALT EKSTREMİTE PROKSİMAL KAS GÜCÜ | ALT EKSTREMİTE DİSTAL KAS GÜCÜ | GMFCS DEĞERİ |
|-------------------------|--|---|--------------|
| SAĞ KST LİF SAYISI r(p) | -0,041(0,890) | -0,169(0,563) | 0,198(0,497) |
| SOL KST LİF SAYISI r(p) | -0,554(0,040) | -0,619(0,018) | 0,585(0,028) |

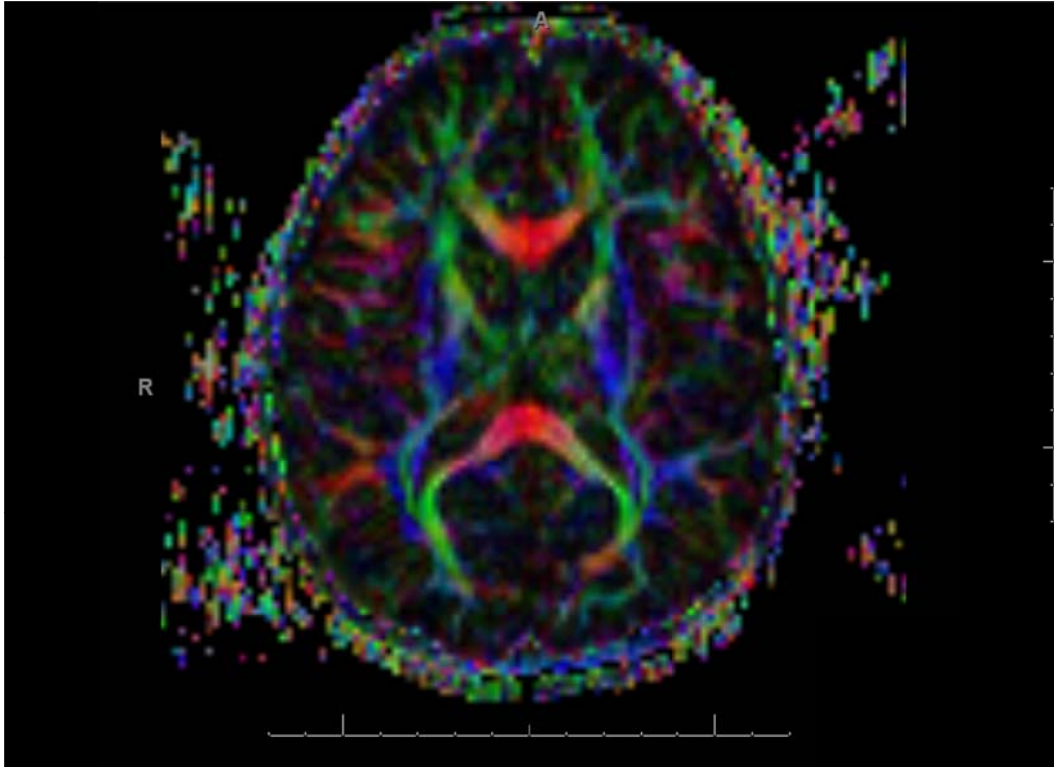
DTG-fibertraktografi bulgularıyla WISCAR değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır.

6.FİBERTRAKTOGRAFI ÖLÇÜM GRAFİKLERİNİN GÖSTERİLMESİ

OLGU 1-9 yaşındaki DMD'li hastanın DTG ve Fibertraktografi bulguları



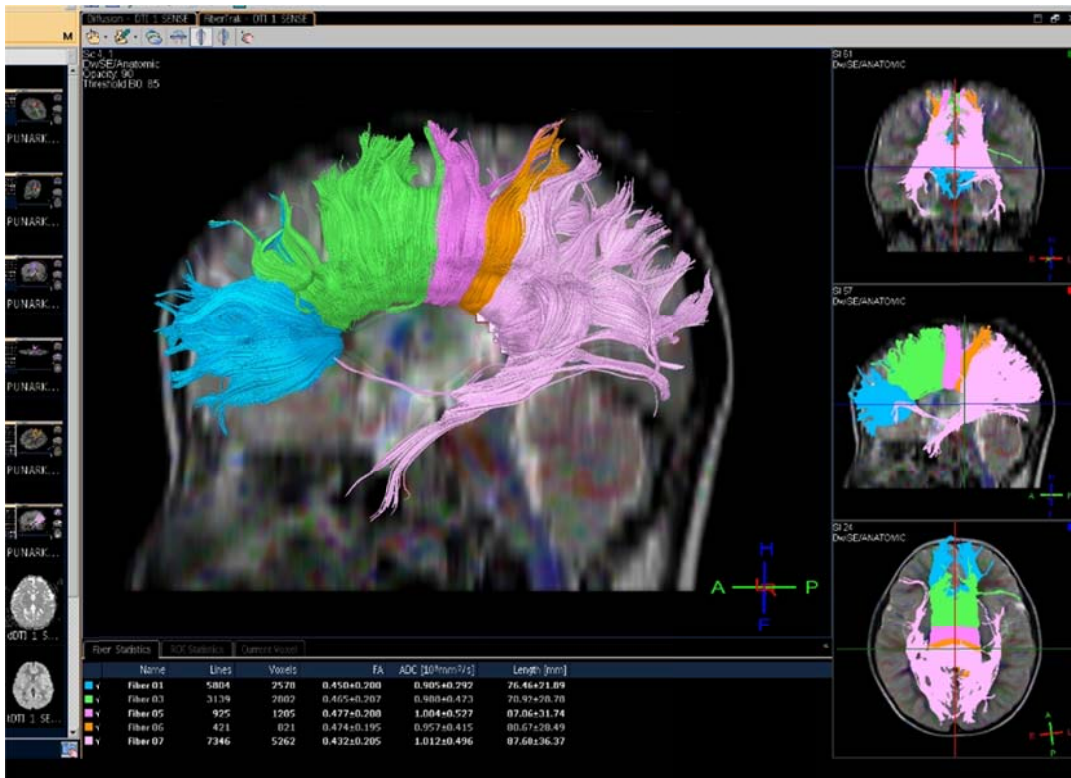
Resim11:Aksiyel difüzyon tensör görüntüsü



Resim 12:Renkle kodlanmış aksiyel difüzyon tensör harita görüntüsü

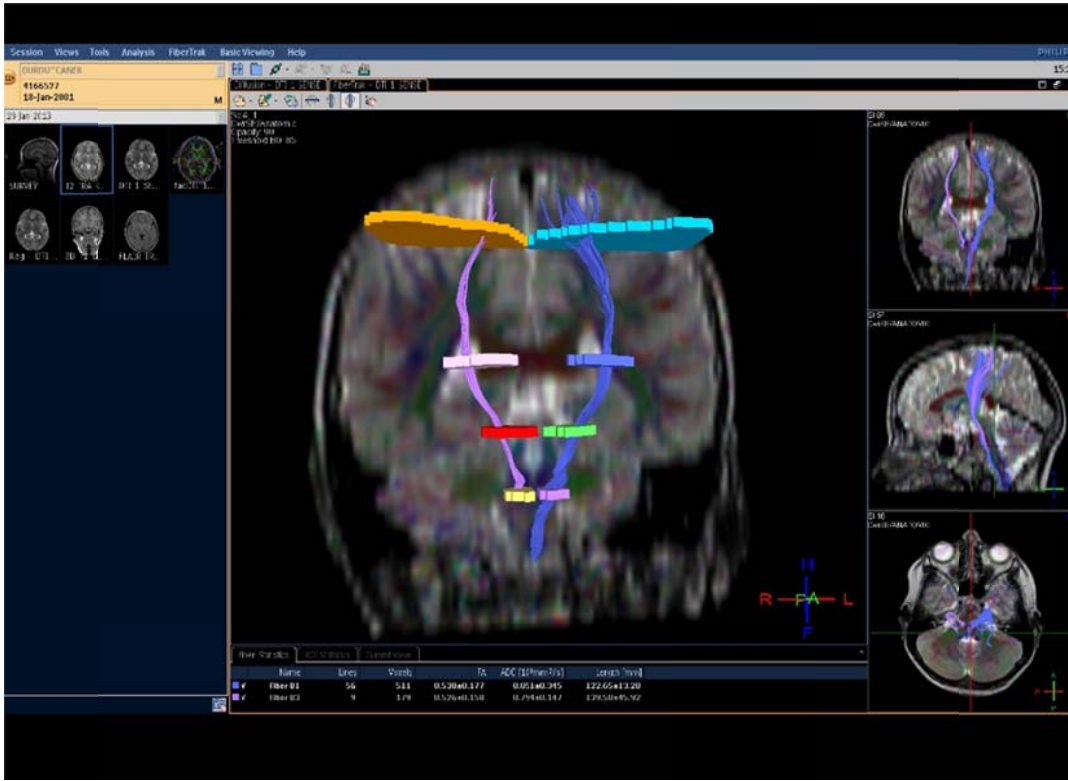


Resim 13:Fibertraktografi ile KST'ların gösterilmesi(Mavi renkte sol KST ,Yeşil renkte sağ KST)

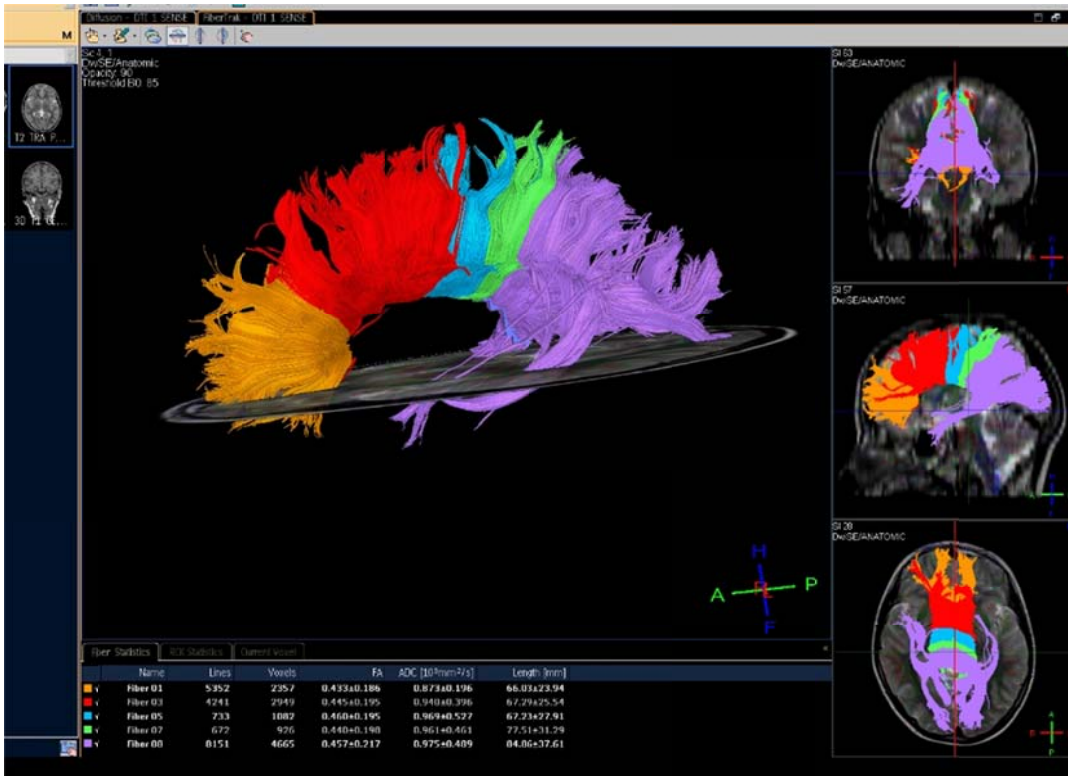


Resim 14:Fibertraktografi ile Korpus Kallozum subsegmentlerindeki liflerin gösterilmesi (Mavi renkte segment 1, yeşil renkte segment 2, koyu pembe renkte segment 3,turuncu renkte segment 4, açık pembe segment 5 teki lifler)

OLGU 2-9 yaşındaki kontrol olgusunun DTG ve Fibertraktografi bulguları



Resim 15:Fibertraktografi ile KST'ların gösterilmesi (Mor renkte sağ KST ,Lacivert renkte sol KST)



Resim 16:Fibertraktografi ile Korpus Kallozum subsegmentlerindeki liflerin gösterilmesi(Turuncu renkte segment 1, kırmızı renkte segment 2, mavi renkte segment 3,yeşil renkte segment 4, mor renkte segment 5 teki lifler)

7.TARTIŞMA

Duchenne musküler distrofi yaklaşık 3500 erkek doğumunda bir, X' e bağlı resesif geçiş gösteren progresif kas güçsüzlüğüne genellikle eşlik eden mental retardasyonun görüldüğü bir kas hastalığıdır[1]. DMD'de distrofin genindeki mutasyona veya delesyona bağlı olarak vücuttaki distrofin yapımı olumsuz etkilenmektedir. Distrofin iskelet kası, kalp kası ve beyinde bulunur. Distrofin proteinin yokluğunda ilerleyici kas zayıflığı, kasların kronik dejenerasyonu, kas dokusunun yağ dokusu ve endomisyal fibrozis ile yer değiştirdiği görülür.[14] Etkilenen bireylerin motor gelişim aşamalarında gecikme ve birçoğunda proksimal kas zayıflığına bağlı kısıtlılıklar ortaya çıkar. DMD, kas zayıflığı ile karakterize olmakla beraber distrofin izoformlarının kalp ve beyni etkilemesi nedeniyle bu organ sistemlerinde de bozukluklar görülebilmektedir. [19] DMD'de kardiyak fibrozis, ritim ve iletim bozukluklarına eşlik eden dilate kardiyomyopati izlenmektedir. [19] DMD'li hastalarda kognitif fonksiyonlarda bozukluk ve düşük IQ değerleri(ortalama 85) izlenmektedir. DMD 3-4 yaşlarında irreversibl kas güçsüzlüğü ile başlayıp iskelet kası kaybına ve 10'lu yaşlarda yürüyüşlerini kaybederek tekerlekli sandalye ihtiyacına neden olur.20'li yaşlarda kardiyopulmoner komplikasyonlara bağlı ölüme neden olmaktadır.

Difüzyon tensör görüntüleme klinik uygulama alanında yeni gelişmekte olan araştırma alanıdır. Günümüzde DTG ile beyin gelişimi, multipl skleroz, amyotrofik lateral skleroz,akut iskemik inme,şizofreni,konjenital beyin malformasyonları, santral sinir sistemi maligniteleri ve beyin fonksiyonları ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır[7, 28]. DTG temelli fiber traktografi beyindeki beyaz cevher bağlantılarını 3 boyutlu olarak ortaya koyabilir. DTG'den ve fiber traktografiden elde edilen beyaz cevher yolaklarının mikrostriktüel organizasyonu hakkındaki verileri konvansiyonel görüntüleme elde edemez. DTG ve fiber traktografi ile traktustaki hasarın değerlendirilmesi konvansiyonel görüntülemeadaki sinyal anormalliğinin volüm tahmininden daha duyarlı bir şekilde yapılabilir[51].

Difüzyon tensör görüntüleme tekniğinin temeli su moleküllerinin in-vivo difüzyon hızının ve yönünün ölçülerek doku yapısının saptanmasına dayanır[5]. Moleküllerin üç boyutlu ortamda yaptıkları ısı bağımlı serbest harekete "Brownian hareket" denir. Bu şekilde moleküllerin her yöne eşit olarak yaptığı serbest difüzyona "izotropik difüzyon" denir. Su moleküllerinin yaptığı Brownian hareketin her üç yöndeki bileşeninden bir ya da daha fazlasının, dokudaki bazı fizyolojik veya anatomik engeller sebebiyle kısıtlanmasına "anizotropi" denir. Anizotropinin temel kaynağı doku içindeki yapıların, farklı dizilim, zar geçirgenliği, homojenite, mikroyapı ve mikrodinamiklere sahip olmasıdır. Beyaz cevherdeki

anizotropinin sebebi su moleküllerinin hareketinin makromoleküller, myelin kılıf, hücre zarı gibi engellerle sınırlanmasıdır[52]. Difüzyon ağırlıklı görüntülemenin temelinde serbest su protonlarının Brownian hareketlerinin, beyin dokusu içindeki myelinden zengin aksonlara dik yönde, paralel olandan daha fazla kısıtlanması varsayımı yatar. Bunun sonucunda beyaz cevher yolaklarına paralel yöndeki difüzyon miktarı en fazla olurken, onlara dik yönde olan difüzyon miktarı en az olur[5, 52]. İzotropi ve anizotropi verileri, ADC, FA ve RA değerleri ile belirtilmektedir. ADC dokudaki izotropi miktarını; FA dokudaki difüzyonun anizotropik kısmının tüm difüzyona oranını; RA ise anizotropik difüzyonun, izotropik difüzyona oranını temsil eder. İzotropik difüzyonu en iyi tanımlayan ADC'dir ve gri cevher gibi izotropik difüzyonun daha yoğun olduğu bölgelerde sıklıkla kullanılır. Ancak beyaz cevher gibi difüzyonun anizotropik olduğu ortamlarda FA ve RA değerleri kullanılmaktadır[27, 34]. FA ve RA değerlerindeki düşüş, myelin kılıfın bozulması ve yolaklarda yıkım olarak yorumlanmaktadır. DTG ile multipl skleroz, amyotrofik lateral skleroz, nörodejeneratif hastalıklar, iskemi, Alzheimer gibi birçok hastalıkta düşük FA değerleri saptanarak beyaz cevherdeki doku hasarı gösterilebilmiştir[53-56] Bizim çalışmamızda DMD'li hastalar ve kontrol grubunda kortikospinal trakt ve korpus kallozumdaki traktuslarda FA, ADC değerleri ve lif sayısı karşılaştırılmış, DTG bulguları ile kas gücü muayeneleri, GMFCS değerleri ve kognitif bozukluk korelasyonu araştırılmıştır.

Yoshioka ve ark.nın yaptığı çalışmada progresif kas güçsüzlüğü olan DMD'li ve konjenital muskuler distrofi hastalarda bilgisayarlı tomografi incelemesi, elektroensefelogram, psikometri ve oftalmolojik methodlarıyla santral sinir sistemi tutulumu araştırılmıştır. Bu çalışmada 30 DMD'li hastanın 20'sinde(%67) hafif serebral atrofi saptanmış ancak anlamlı anatomik değişikliğe ait radyopatolojik bulgu saptanmamıştır[2]. Al-Qudah ve ark.nın 4 DMD'li hastada konvansiyonel beyin MR ile DNA delesyon analizi, zeka testi ve klinik muayenelerinin karşılaştırıldığı çalışmada konvansiyonel beyin MR incelemelerinde anlamlı radyopatolojik bulgu saptanmamıştır[3]. Bizim çalışmamızda da DMD'li hastalarda konvansiyonel MR incelemesinde anlamlı radyopatolojik bulgu saptanmamıştır ve literatür verileri ile uyumludur.

Literatürde DMD'li hastaların difüzyon tensör görüntüleme ile beyin morfolojisini değerlendiren yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Ota ve ark. nın yaptığı çalışmada 13 myotonik distrofi hasta ile yaş-cinsiyet korele 13 kişiden oluşan kontrol grubunda DTG ile beyin morfolojisini araştırmıştır. Korpus kallozum alt gruplarında fraksiyonel anizotropi ve ortalama difüzyon değerleri hesaplanmış ve klinik özellikler ile korelasyonu araştırılmıştır.

Korpus kallozum genu, rostral body, ön midbody, arka midbody ve splenium olmak üzere 5 segmente ayrılmıştır. Bu segmentlerden geçen liflerden yapılan ölçümlerinde myotonik distrofil hastalarda kontrol grubuna göre düşük fraksiyonel anizotropi ve yüksek ortalama difüzyon değerleri saptanmıştır[57]. Bizim çalışmamızda da Hofer ve ark. nın belirlediği segmentasyon sistemi kullanılmış ve korpus kallozum 5 segmente ayrılarak bu segmentlerden ve kortikospinal traktustan geçen liflerinden ölçümler yapılarak FA, ADC değerleri ve lif sayıları hesaplanmıştır. DMD'li hastalarda kortikospinal traktus ve korpus kallosumdan geçen liflerin FA, ADC değerleri ve lif sayılarını hesaplayan ve bu parametreler arasındaki ilişkiyi değerlendiren klinik çalışmalar bulunmamaktadır. Bildiğimiz kadarıyla, mevcut çalışma DMD'li hastalarda DTG kullanılarak beyin mikroyapısal değişikliklerin araştırılmasına yönelik yapılan ilk çalışmadır. Her ne kadar, DTG değişikliklerine sebep olan altta yatan patolojik sebepler tam olarak anlaşılammış olsa da miyelinizasyon, aksonal su içeriği ve aksonal fiberlerin dizilimi gibi faktörlerin tümü beyin dokusundaki ADC değerlerini etkileyebilir[58]. Miyelinli aksonların kaybı suyun difüzyonu için anatomik bariyerlerin gevşemesine neden olabilir ve bu durum ADC değerlerinde artış ile sonuçlanabilir. FA değerindeki azalmanın sebebi, birim alana düşen akson sayısında azalma, akson çapı ve dansitesinde azalma ya da miyelinin azalmasına bağlı olabilir[58-60]. Lif sayısı DTG fibertraktografi tekniği kullanılarak hesaplanabilir. FA eşik değeri, sapma açısı, ROI boyutu ve lokalizasyonu gibi birçok faktör lif sayısını etkileyebilir. Bu nedenle, DTG fibertraktografi uygulamalarında literatürle uyumlu benzer eşik değerleri kullanmayı tercih ettik[47, 48]. Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında kortikospinal traktustaki FA, ADC değerleri ve lif sayıları arasında anlamlı farklılık saptamadık. Korpus kallozumdan yapılan ölçümlerde ise, hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında DMD hastalarında korpus kallozum segmentlerinde FA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptamadık. Ancak tüm segmentlerde de yüksek FA değerleri bulundu. Ayrıca segment 4 de istatistiksel olarak kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunmuştur. Tek segmentte görülen bu anlamlı istatistiksel farkın hastalığın fizyopatolojisi ile uyumlu olmadığı ve yalancı pozitif bir durum olup teknik nedenler veya hasta hareketine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca DMD hastalarında korpus kallozum segment 2'te lif sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptadık ($p < 0.05$). KK'un diğer segmentlerinde de kontrol grubuna göre daha az sayıda lif vardı ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Premotor ve suplementer alanlar motor asosiasyon alanları olup; premotor korteks istemli bir harekete temel teşkil edecek postür ve pozisyonları hazırlayıp öğrenilmiş otomatik hareketlerimizden sorumlu iken suplementer alanın motor korteks gibi, kompleks ve planlama gerektiren istemli hareketlerden sorumlu olduğu

düşünülmektedir. Postur bozuklukları görülen ve merdiven çıkma gibi komplike hareketleri yapmakta zorlanan DMD hastalarında segment 2 deki lif sayısındaki azalmanın, beyin parankimindeki etkilenmenin göstergesi olabileceğini ve konvansiyonel MRG ile normal saptanan korpus kallozumdaki etkilenmenin DTG fibertraktografi ile gösterilebileceğini düşünmekteyiz. Yanı sıra, DMD hastalarında lif sayısındaki azalma da birim alana düşen lif sayısının ve akson çapı ile akson dansitesinin azalmasına bağlı olabilir. Akson kaybının azalmış anizotropinin ana belirleyicisi olduğu ileri sürülmüştür. Pierpaoli ve ark.ları dejenere liflerin hasar görmemiş komşu lifler ile yer değiştirebileceğini öne sürmektedir. FA değerleri buna bağlı korunmuş olabilir. İntakt liflerle birlikte yer alan anizotropik trakt volumundeki azalma bizim hastalarımızda KK segment 2'de saptanan lif sayısındaki azalmaya rağmen anlamlı FA değeri değişikliğini olmayışını da açıklayabilir. Korpus kallozumdaki DTG bulgularının DMD'li hastalarda kortikal alanların konnektivitesini sağlayan traktuslardaki morfolojik değişiklikleri yansıtabileceğini düşünmekteyiz ve bu konuda daha fazla çalışma yapılmasının yararlı olabileceği kanaatindeyiz.

Rha ve ark.nın 6 yaşında Becker Muskuler Distrofi ve serebral palsi tanılı erkek hastanın difuzyon tensör görüntüleme ile serebral hasarı araştırdığı olgu raporunda konvansiyonel beyin MR tetkikinde anlamlı patolojik bulgu saptanmamasına rağmen DTG fiber traktografi ile sol kortikospinal traktusta lif sayısında azalma saptamışlar[61]. Bizim çalışmamızda ise hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında sağ ve sol kortikospinal traktustaki lif sayısında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Ancak diğer fonksiyonel nöroradyolojik görüntüleme çalışmalarında DMD'li hastalarda çeşitli bulgular saptanmıştır. Caroline ve ark.nın yaptığı çalışmada DMD'li hastaların manyetik rezonans spektroskopik verileri ile nöropsikolojik testler karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada 15 DMD'li hastanın sol serebral hemisferinden ve sol serebellar hemisferden elde edilen manyetik rezonans spektroskopik verileri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında sol serebral hemisferde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Sol serebellar hemisferden yapılan ölçümlerde ise DMD'li hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında kolin/N-asetil aspartat oranlarında anlamlı artış saptanmıştır. Ayrıca DMD'li hastaların sol serebellar hemisferdeki artmış kolin/N-asetil aspartat oranları ile görsel algı, şekiller arası ilişki kurma, analiz etme, sentez etme ve yorumlama gücü vb. becerilerini tanımak ve geliştirmek amaçlı yapılan Matrix Analogies testindeki performansları arasında yüksek dereceli korelasyon saptanmasına rağmen entellektüel defisit ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. [13].

Sijens ve ark.nın merozin defektli konjenital muskuler distrofi bir hastada manyetik rezonans spektroskopisi ve difüzyon tensör görüntüleme ile yaptığı olgu raporunda T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens ve FLAIR sekansında hipointens görünen frontoparietal beyaz cevherde vazojenik ödem işaret eden ADC değerlerinde artma , FA değerlerinde azalma ve kolin ,kreatin,N-asetil aspartat metabolit değerlerinde düşme saptanmıştır[62]. Wozniak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada myotonik distrofi tip 1 li hastalarda difüzyon tensör görüntüleme ile serebral beyaz cevher değerlendirilmiştir.8 myotonik distrofi tip 1 li hasta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serebral beyaz cevherde FA değerlerinde azalma ve FA değerleri ile nörokognitif fonksiyonlar arasında yüksek korelasyon saptanmıştır[63]. Bizim çalışmamızda kortikospinal traktus ve korpus kallozumdaki traktuslarda saptanan DTG bulguları ile kognitif fonksiyonlar arasında korelasyon saptanmamıştır.

Literatürde DMD'li hastalarda DTG ile beyin morfolojisi ve klinik bulguları karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır. DMD 3-4 yaşlarında irreversible kas güçsüzlüğü ile başlayıp iskelet kası kaybına ve 10'lu yaşlarda yürüyüşlerini kaybederek tekerlekli sandalye ihtiyacına neden olur. Hastaların kliniği ve fizik muayeneleri Gross Motor Function Classification System(GMFCS) ile değerlendirilebilir[17]. Bizim çalışmamızda DMD'li hastaların sol kortikospinal traktustaki lif sayısı ile alt ekstremitte proksimal- distal kas güçsüzlüğü ve GMFCS değerleri arasında; sağ kortikospinal traktustaki FA değerleri ile üst ekstremitte proksimal kas güçsüzlüğü arasında düşük derece korelasyon saptadık. Çalışmamız retrospektif olduğu için hasta ve kontrol grubunda dominant hemisfer belirlenememiştir. Bu durumun hasta ve kontrol grubunda KST'da anlamlı istatistiksel farklılık saptanmamasına ve klinik bulgular ile DTG bulguları arasındaki düşük korelasyona neden olabilecek bir kısıtlılık olduğunu düşünmekteyiz. Daha geniş hasta popülasyonu ile yapılacak çalışmalarla istatistiksel olarak anlamlı farklılıkların bulunabileceğini düşünmekteyiz. Hasta sayısının az olması da çalışmamızda kısıtlılık olarak değerlendirilebilir.

Bunun dışında çalışmamızda limitasyon oluşturabilecek bir diğer durum kortikospinal traktusu oluşturmak için yerleştirilen ROI'lerin manuel olarak yerleştirilmesi ve ROI boyutlarının standardizasyonun sağlanamaması çalışmamızda kısıtlılık olarak değerlendirilebilir.

DTG ile yakın zamanlarda yapılan çalışmaların çoğu 3 Tesla ve üzeri manyetik güce sahip MR cihazları ile gerçekleştirilmiştir[56, 61, 63, 64]. Ancak 1,5 Tesla manyetik güce sahip MR cihazı ile anlamlı sonuçlar gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur[47, 65]. Bizim çalışmamızda konvansiyonel MR ve DTG görüntülemeler 1,5 T MR cihazında

gerçekleştirilmiştir. Literatür dikkate alındığında 1,5 T MR cihazı ile görüntüleme yapmamızın bir kısıtlılık olarak değerlendirilmemesi gerektiğini düşünmekteyiz.

8.SONUÇ

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar doğrultusunda konvansiyonel beyin MR görüntülemeleri normal olan DMD'li hastalarda DTG-Fibertraktografi ile beyin dokusunda oluşabilecek aksonal hasara bağlı erken dönem değişikliklerin gösterilebileceği düşünülmektedir. Fibertraktografi ile saptanan değişikliklerin hastalığın klinik şiddetinin değerlendirilmesine ve erken dönemde alınabilecek önlemlerin hastaların yaşam kalitesini artırabileceği kanaatindeyiz. Ancak, DTG-Fibertraktografinin yararlılığı ve kullanılabilirliğinin artırılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

9.KAYNAKLAR

1. Tracey, I., J.F. Dunn, and G.K. Radda, *Brain metabolism is abnormal in the mdx model of Duchenne muscular dystrophy*. Brain, 1996. **119 (Pt 3)**: p. 1039-44.
2. Yoshioka, M., et al., *Central nervous system involvement in progressive muscular dystrophy*. Arch Dis Child, 1980. **55(8)**: p. 589-94.
3. al-Qudah, A.A., et al., *Etiology of intellectual impairment in Duchenne muscular dystrophy*. Pediatr Neurol, 1990. **6(1)**: p. 57-9.
4. Basser, P.J. and C. Pierpaoli, *Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI*. J Magn Reson B, 1996. **111(3)**: p. 209-19.
5. Hagmann, P., et al., *Understanding diffusion MR imaging techniques: from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond*. Radiographics, 2006. **26 Suppl 1**: p. S205-23.
6. Conturo, T.E., et al., *Encoding of anisotropic diffusion with tetrahedral gradients: a general mathematical diffusion formalism and experimental results*. Magn Reson Med, 1996. **35(3)**: p. 399-412.
7. Melhem, E.R., et al., *Diffusion tensor MR imaging of the brain and white matter tractography*. AJR Am J Roentgenol, 2002. **178(1)**: p. 3-16.
8. Sarnat H.B. Muscular dystrophies. In Berhman RE, K.R., Jenson HB, Eds. Nelson Textbook of and t.e.P. Pediatrics, Saunders; 2004; 2060-69.
9. Emery, A.E., *The muscular dystrophies*. Lancet, 2002. **359(9307)**: p. 687-95.
10. Finsterer, J. and C. Stollberger, *The heart in human dystrophinopathies*. Cardiology, 2003. **99(1)**: p. 1-19.
11. Anderson, J.L., et al., *Brain function in Duchenne muscular dystrophy*. Brain, 2002. **125(Pt 1)**: p. 4-13.
12. Lee, J.S., et al., *Altered regional brain glucose metabolism in Duchenne muscular dystrophy: a pet study*. Muscle Nerve, 2002. **26(4)**: p. 506-12.
13. Rae, C., et al., *Brain biochemistry in Duchenne muscular dystrophy: a 1H magnetic resonance and neuropsychological study*. J Neurol Sci, 1998. **160(2)**: p. 148-57.
14. Davidson, Z.E. and H. Truby, *A review of nutrition in Duchenne muscular dystrophy*. J Hum Nutr Diet, 2009. **22(5)**: p. 383-93.
15. Darras, B.T., *Molecular-Genetics of Duchenne and Becker Muscular-Dystrophy*. Journal of Pediatrics, 1990. **117(1)**: p. 1-15.
16. Manzur, A.Y., M. Kinali, and F. Muntoni, *Update on the management of Duchenne muscular dystrophy*. Archives of Disease in Childhood, 2008. **93(11)**: p. 986-90.
17. Bayram, E., et al., *Correlation between motor performance scales, body composition, and anthropometry in patients with duchenne muscular dystrophy*. Acta Neurologica Belgica, 2013. **113(2)**: p. 133-137.
18. Palisano, R.J., et al., *Content validity of the expanded and revised Gross Motor Function Classification System*. Developmental Medicine and Child Neurology, 2008. **50(10)**: p. 744-750.
19. Muntoni, F., S. Torelli, and A. Ferlini, *Dystrophin and mutations: one gene, several proteins, multiple phenotypes*. Lancet Neurol, 2003. **2(12)**: p. 731-40.
20. Nigro, G., et al., *The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy*. Int J Cardiol, 1990. **26(3)**: p. 271-7.
21. Cyrulnik, S.E. and V.J. Hinton, *Duchenne muscular dystrophy: a cerebellar disorder?* Neurosci Biobehav Rev, 2008. **32(3)**: p. 486-96.
22. McNally, E.M. and J.A. Towbin, *Cardiomyopathy in muscular dystrophy workshop. 28-30 September 2003, Tucson, Arizona*. Neuromuscul Disord, 2004. **14(7)**: p. 442-8.
23. Liechti-Gallati, S., et al., *Molecular deletion patterns in Duchenne and Becker type muscular dystrophy*. Human Genetics, 1989. **81(4)**: p. 343-8.

24. Beggs, A.H., et al., *Detection of 98% of DMD/BMD gene deletions by polymerase chain reaction*. Human Genetics, 1990. **86**(1): p. 45-8.
25. Ercan., T., *Klinik radyoloji*. Basım:51-71., 1994.
26. Taylor, W.D., et al., *Diffusion tensor imaging: background, potential, and utility in psychiatric research*. Biol Psychiatry, 2004. **55**(3): p. 201-7.
27. Sundgren, P.C., et al., *Diffusion tensor imaging of the brain: review of clinical applications*. Neuroradiology, 2004. **46**(5): p. 339-50.
28. Mori, S. and P.C. van Zijl, *Fiber tracking: principles and strategies - a technical review*. NMR Biomed, 2002. **15**(7-8): p. 468-80.
29. Park, H.J., et al., *Spatial normalization of diffusion tensor MRI using multiple channels*. Neuroimage, 2003. **20**(4): p. 1995-2009.
30. Le Bihan, D., et al., *Diffusion tensor imaging: concepts and applications*. J Magn Reson Imaging, 2001. **13**(4): p. 534-46.
31. Douek, P., et al., *MR color mapping of myelin fiber orientation*. J Comput Assist Tomogr, 1991. **15**(6): p. 923-9.
32. Pierpaoli, C., et al., *Diffusion tensor MR imaging of the human brain*. Radiology, 1996. **201**(3): p. 637-48.
33. Le Bihan, D., *Molecular diffusion, tissue microdynamics and microstructure*. NMR Biomed, 1995. **8**(7-8): p. 375-86.
34. Basser, P.J. and C. Pierpaoli, *A simplified method to measure the diffusion tensor from seven MR images*. Magn Reson Med, 1998. **39**(6): p. 928-34.
35. Wang, J.J., et al., *Novel diffusion anisotropy indices: an evaluation*. J Magn Reson Imaging, 2006. **24**(1): p. 211-7.
36. Hasan, K.M., A.L. Alexander, and P.A. Narayana, *Does fractional anisotropy have better noise immunity characteristics than relative anisotropy in diffusion tensor MRI? An analytical approach*. Magn Reson Med, 2004. **51**(2): p. 413-7.
37. Westin, C.F., et al., *Processing and visualization for diffusion tensor MRI*. Med Image Anal, 2002. **6**(2): p. 93-108.
38. Highley, J.R., et al., *Asymmetry of the uncinat fasciculus: a post-mortem study of normal subjects and patients with schizophrenia*. Cereb Cortex, 2002. **12**(11): p. 1218-24.
39. Le Bihan, D., *Molecular diffusion nuclear magnetic resonance imaging*. Magn Reson Q, 1991. **7**(1): p. 1-30.
40. Le Bihan, D., *[Diffusion, perfusion and functional magnetic resonance imaging]*. J Mal Vasc, 1995. **20**(3): p. 203-14.
41. Bastin, M.E., P.A. Armitage, and I. Marshall, *A theoretical study of the effect of experimental noise on the measurement of anisotropy in diffusion imaging*. Magn Reson Imaging, 1998. **16**(7): p. 773-85.
42. Jones, D.K., et al., *Isotropic resolution diffusion tensor imaging with whole brain acquisition in a clinically acceptable time*. Hum Brain Mapp, 2002. **15**(4): p. 216-30.
43. Makris, N., et al., *Segmentation of subcomponents within the superior longitudinal fascicle in humans: a quantitative, in vivo, DT-MRI study*. Cereb Cortex, 2005. **15**(6): p. 854-69.
44. Masutani, Y., et al., *MR diffusion tensor imaging: recent advance and new techniques for diffusion tensor visualization*. Eur J Radiol, 2003. **46**(1): p. 53-66.
45. Watts, R., et al., *Fiber tracking using magnetic resonance diffusion tensor imaging and its applications to human brain development*. Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews, 2003. **9**(3): p. 168-177.
46. Hofer, S. and J. Frahm, *Topography of the human corpus callosum revisited--comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging*. Neuroimage, 2006. **32**(3): p. 989-94.
47. Balci, A., et al., *Quantitative brain diffusion-tensor MRI findings in patients with sickle cell disease*. AJR Am J Roentgenol, 2012. **198**(5): p. 1167-74.

48. Wakana, S., et al., *Fiber tract-based atlas of human white matter anatomy*. Radiology, 2004. **230**(1): p. 77-87.
49. Kamali, A., et al., *Diffusion tensor tractography of the human brain cortico-ponto-cerebellar pathways: a quantitative preliminary study*. J Magn Reson Imaging, 2010. **32**(4): p. 809-17.
50. Yu, C., et al., *Plasticity of the corticospinal tract in early blindness revealed by quantitative analysis of fractional anisotropy based on diffusion tensor tractography*. Neuroimage, 2007. **36**(2): p. 411-7.
51. Werring, D.J., et al., *The structural and functional mechanisms of motor recovery: complementary use of diffusion tensor and functional magnetic resonance imaging in a traumatic injury of the internal capsule*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1998. **65**(6): p. 863-9.
52. Koh, D.M. and D.J. Collins, *Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology*. AJR Am J Roentgenol, 2007. **188**(6): p. 1622-35.
53. Tievsky, A.L., T. Ptak, and J. Farkas, *Investigation of apparent diffusion coefficient and diffusion tensor anisotropy in acute and chronic multiple sclerosis lesions*. AJNR Am J Neuroradiol, 1999. **20**(8): p. 1491-9.
54. Jones, D.K., et al., *Characterization of white matter damage in ischemic leukoaraiosis with diffusion tensor MRI*. Stroke, 1999. **30**(2): p. 393-7.
55. Hanyu, H., et al., *Diffusion-weighted MR imaging of the hippocampus and temporal white matter in Alzheimer's disease*. Journal of the Neurological Sciences, 1998. **156**(2): p. 195-200.
56. Escolar, M.L., et al., *Diffusion tensor imaging detects abnormalities in the corticospinal tracts of neonates with infantile Krabbe disease*. AJNR Am J Neuroradiol, 2009. **30**(5): p. 1017-21.
57. Ota, M., et al., *Relationship between diffusion tensor imaging and brain morphology in patients with myotonic dystrophy*. Neuroscience Letters, 2006. **407**(3): p. 234-239.
58. Beaulieu, C., *The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review*. NMR Biomed, 2002. **15**(7-8): p. 435-55.
59. Pierpaoli, C. and P.J. Basser, *Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy*. Magn Reson Med, 1996. **36**(6): p. 893-906.
60. Basser, P.J., *New histological and physiological stains derived from diffusion-tensor MR images*. Ann N Y Acad Sci, 1997. **820**: p. 123-38.
61. Rha, D.W., et al., *Detection of Focal Cerebral Injury using Diffusion Tensor Magnetic Resonance imaging in a Boy with Becker Muscular Dystrophy*. Neuropediatrics, 2009. **40**(6): p. 298-300.
62. Sijens, P.E., et al., *MR spectroscopy and diffusion tensor imaging of the brain in congenital muscular dystrophy with merosin deficiency: metabolite level decreases, fractional anisotropy decreases, and apparent diffusion coefficient increases in the white matter*. Brain Dev, 2007. **29**(5): p. 317-21.
63. Wozniak, J.R., et al., *White matter abnormalities and neurocognitive correlates in children and adolescents with myotonic dystrophy type 1: a diffusion tensor imaging study*. Neuromuscul Disord, 2011. **21**(2): p. 89-96.
64. Testaverde, L., et al., *Diffusion tensor imaging applications in multiple sclerosis patients using 3T magnetic resonance: a preliminary study*. European Radiology, 2012. **22**(5): p. 990-997.
65. Genova, H.M., et al., *Examination of Cognitive Fatigue in Multiple Sclerosis using Functional Magnetic Resonance Imaging and Diffusion Tensor Imaging*. Plos One, 2013. **8**(11).