

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**İDİOPATİK İNFANTİL NİSTAGMUSTA OKSİPİTAL KORTEKSTE  
MEYDANA GELEBİLECEK METABOLİK DEĞİŞİKLİKLERİ TE 136  
ms MRS İLE İNCELEMEK**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. İSMAİL KONUŞ  
GÖZ HASTALILARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
YRD. DOÇ. DR. PEYKAN TÜRKÇÜOĞLU**

**MALATAYA – 2008**

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**İDİOPATİK İNFANTİL NİSTAGMUSTA OKSİPİTAL KORTEKSTE  
MEYDANA GELEBİLECEK METABOLİK DEĞİŞİKLİKLERİ TE 136  
ms MRS İLE İNCELEMEK**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. İSMAİL KONUŞ  
GÖZ HASTALILARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
YRD. DOÇ. DR. PEYKAN TÜRKÇÜOĞLU**

**MALATAYA – 2008**

## ÖNSÖZ

Beş yıllık asistanlık eğitimim boyunca bilgi, beceri ve tecrübelerini bizimle paylaşan ve her şeyden önemlisi, gerek hastalara gerekse personele karşı yaklaşımında engin insancıl duygularıyla empati kurmayı şiar edinen ve bu noktada bize örnek olan sayın Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Selim Doğanay' a müteşekkirdüğümü saygılarımla sunarım.

Tezimin hazırlanmasında bana yardımcı olan tez hocam Yrd. Doç. Dr. Peykan Türkçüoğlu'na, hasta bulmada bana yardımcı olan çok değerli asistan arkadaşlarıma, Manyetik rezonans spektroskopisi çekimlerinde bana yardımcı olan Radyoloji A.D. dan Doç. Dr. Ahmet Kemal Fırat'a, radyolojinin asistan ve teknisyenlerine, hastaların sedasyonunda bize yardımcı olan Anestezi A.D dan Yrd. Doç. Dr. Erdoğan Öztürk'e, Anestezi Anabilim Dalı asistan ve teknisyenlerine, istatistiksel hesaplamalarda bana yardımcı olan Doç. Dr. Saim Yoloğlu'na teşekkürü bir borç bilirim.

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi, beceri tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum Prof. Dr. İbrahim Feyzi Hepşen'e, Prof. Dr. Hamdi Er'e, Doç. Dr. Hüseyin Bayramlar'a, Doç. Dr. Yüksel Totan'a, Yrd. Doç. Dr. Sinan Emre'ye teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca karşılıklı "erdemli olmanın temel taşları olan vefa ve samimiyeti" şiar edinerek beraber çalıştığımız doktor arkadaşlarıma, göz hastalıkları servis, poliklinik ve ameliyathane hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Rotasyonier olarak gittiğim ve klinik deneyim kazanmamda katkısı olan nöroloji, anestezi, kulak burun boğaz klinikleri'nin başta öğretim üyeleri olmak üzere tüm asistan ve çalışanlarına şükranlarımı sunarım.

Yaşamım boyunca sevgi ve desteklerini benden esirgemeyen aileme içten teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. İsmail KONUŞ**

## İÇİNDEKİLER

1. ÖNSÖZ.....	I
2. İÇİNDEKİLER.....	II
3. KISALTMALAR DİZİNİ.....	III
4. TABLOLAR VE RESİMLER DİZİNİ.....	IV
5. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
6. GENEL BİLGİLER.....	2
7. 2. 1. GÖRME YOLLARI ANATOMİSİ.....	2
8. 2. 2. GÖZ HAREKETLERİ VE NİSTAGMUS.....	3
8.1.1. 2. 2. 1. Horizontal göz hareketleri.....	4
8.1.2. 2. 2. 2. Vertikal göz hareketleri.....	4
8.1.3. 2. 2. 3. Gözde hareket bozukluğuna yol açan supranukleer bozukluklar.....	6
9. 2. 3. NİSTAGMUS.....	8
9.1.1. 2. 3. 1. Uyarılabilen fizyolojik nistagmuslar.....	9
9.1.2. 2. 3. 2. Konjenital nistagmus.....	9
10. 2. 4. AMBLİYOPİ.....	15
10.1.1. 2. 4. 1. Anizometropik ambliyopi.....	16
10.1.2. 2. 4. 2. Ametropik (refraktif) ambliyopi.....	17
10.1.3. 2. 4. 3. Şaşılık Ambliyopisi.....	17
10.1.4. 2. 4. 4. Deprivasyon Ambliyopisi.....	18
11. 2. 5. MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ (MRS).....	19
11.1.1. 2. 5. 1. MR spektroskopi.....	23
11.1.2. 2. 5. 2. MRG'nın Nörooftalmolojideki kullanım alanı.....	30
12. MATERYAL METOD.....	33
13. BULGULAR.....	43
14. TARTIŞMA.....	53
15. SONUÇ.....	60
16. ÖZET.....	61
17. SUMMARY.....	62
18. KAYNAKLAR.....	63

## KISALTMALAR DİZİNİ

- LGÇ:** Lateral genikulat çekirdek  
**MRS:** Manyetik rezonans spektroskopisi  
**<sup>1</sup>H MRS:** Proton MRS  
**PPRF:** Paramedian pontin retiküler formasyonda  
**MLF:** Medial longitudinal fasikulus  
**ri MLF:** Rostral interstisyel medial longitudinal fasikülü  
**DLPN:** Dorsolateral pontin nükleus  
**IIN:** İdiopatik infantil nistagmus  
**ERG:** Elektroretinogram  
**VEP:** Visual evoked potential  
**(VBM) MRI:** Voxel based morphometry manyetik rezonans imaging  
**SPECT:** Single photon emission computed tomography  
**MRG:** Manyetik rezonans görüntüleme  
**RF:** Radyofrekans  
**msn:** Milisaniye  
**BOS:** Beyin omirlik sıvısı  
**SE:** Spin eko  
**GRE:** Gradyent eko  
**ppm:** Parts per million  
**TR:** Time to repeat  
**TE:** Echo time  
**STEAM:** Stimulated acquisition method  
**PRESS:** Point resolved surface coil spectroscopy  
**FROGS:** Fast rotating gradient spectroscopy  
**DRESS:** Depth resolved surface coil spectroscopy  
**SPARS:** Spatially resolved spectroscopy  
**ISIS:** Image selected in-vivo spectroscopy  
**CSI:** Chemical Shift Imaging  
**VOI:** Volume of interest  
**Ac:** Asetat  
**Gly:** Glisin  
**Myo-I:** Myo-Inositol

**Tau:** Taurin  
**Lip:** Lipidler  
**Lac:** Laktat  
**GABA:**  $\gamma$ -Aminobütirik asit  
**NAA:** N-Asetil aspartat  
**Glu:** Glutamat  
**Gln:** Glutamin  
**Asp:** Aspartat  
**Cr:** Kreatin  
**Cho:** Kolin  
**PCR:** Fosfokreatin  
**Glx:** Glutamat-Glutamin  
**Gd – DTPA:** Gadolinium –dietilenetriamin-pentaasetik asit  
**BT:** Bilgisayarlı tomografi  
**mm:** Milimetre  
**MS:** Multipl skleroz  
**ONTİ:** Optic Neuritis Treatment Trial (Optik Nörit Tedavi Çalışması)  
**mps:** Metre parmak sayma  
**ET:** Ezotropia  
**XT:** Ekzotropia  
**Min:** Minimum  
**Max:** Maximum  
**SD:** Standart deviasyon  
**FLAIR:** Fluid attenuated inversion recovery  
**NSA:** Number of signal averages  
**ROI:** Region of interest  
**SVS:** Single-voxel spectroscopy  
**Hz:** Hertz  
**P31 MRS:** fosfor 31MRS  
**Fosfokreatin:** (PCr)/ $\gamma$ -ATP  
**İnorganik fosfat:** (Pi)/(Pi + PCr)  
**YBMD:** Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu  
**F-MRG:** Fonksiyonel magnetik rezonans görüntüleme  
**PMH:** Pelizeus-Merzbacher hastalığı

**VBM-SPM2:** Voxel-based morphometry- Statistical Parametric Mapping

**SPGR:** Spoiled Gradient

**Tc 99M- HMPAO:** Tc99m hexamethylpropyleneamine oxime

## TABLolar DİZİNİ

**Tablo 1:** MRS`de kullanılan değerler.

**Tablo 2:** Değişik metabolitlerin kısaltmaları ve spektrumda ppm olarak değerleri.

**Tablo 3:** 1. Grup (idiopatik infantil nistagmuslu hastalar).

**Tablo 4:** 2. Grup (normal grup).

**Tablo 5:** 3. Grup hasta (bilateral ametropik amliyopi grubu).

**Tablo-6-1:** 1. grup (idiopatik infantil nistagmus) hastaların verileri.

**Tablo-6-2:** 2. grup (sağlam grup) hastaların verileri.

**Tablo- 6-3:** 3. grup (ametropik ambliyopi grubu) hastaların verileri.

**Tablo 7:** Her üç grubun karşılaştırılması.

**Tablo 8:** Normal ve idiopatik infantil nistagmus gruplarının karşılaştırılması.

**Tablo 9:** Nistagmus grubu ile bilateral ametropik ambliyopi grubunun karşılaştırılması.

**Tablo 10:** Normal ile bilateral ametropik ambliyopi gruplarının karşılaştırılması.

## RESİMLER DİZİNİ

**Resim-1:** Sensöriyel görme yollarının anatomisi.

**Resim 2:** MRG ve sedasyon verilen hastaların monitörizasyonunda kullandığımız cihazlar.

**Resim 3:** Sagittal kesitlerde ROI'nin yerleştirildiği alan.

**Resim 4:** Aksiyal, sagittal ve koronal T2 A görüntülerde ROI yerleştirildiği alan.

**Resim 5:** Baz line correction işlemleri.

**Resim 6:** Faz düzeltme (correction) işlemleri.

**Resim 7:** MR spektrumunda NAA, Cho ve Cre piklerinin ölçülmesi.

**Resim 8:** Her üç gruptan elde edilen NAA/Cr ve Cho/Cr oranları.

**Resim 9:** Her üç grubun Cho /Cr oranlarının dağılımı.

**Resim 10:** Her üç grubun NAA/Cr oranlarının dağılımı.



# BÖLÜM I

## GİRİŞ VE AMAÇ

Nistagmus, gözlerin istemsiz ritmik osilasyonlarından oluşan oküler-motor bir rahatsızlıktır. Nistagmuslu olgularda görme keskinliği, derinlik, renk, stereopsis, kontrast ve hareket algılaması anormal olabilmektedir. Ek olarak diplopi ya da osilopsi yakınmalarına da yol açabilmektedir. Nistagmus olgularının bir kısmı nistagmusun etkisini en aza indirebilmek için adaptif baş veya göz pozisyonu geliştirirler. Nistagmusun fizyolojik ve patolojik formları bulunmaktadır. Patolojik nistagmus formlarında görme düzeyi düşük olmasına rağmen, fizyolojik nistagmus görmenin optimum düzeyde kalmasını sağlamak için ortaya çıkan bir kompanzasyon olayıdır (1, 2).

Yunanca'da "kötü görme" anlamına gelen ambliyopi, çocuklarda en sık görme kaybı nedeni olup, görme sisteminin gelişme aşamalarında bir veya her iki gözde, optik faktörlerle açıklanamayan, görme keskinliğindeki tek veya çift taraflı azalma olarak tanımlanmaktadır. Ambliyopi genel populasyonda % 2.5 oranında görülmektedir ve en çok kırma kusurlarına ve şaşılığa sekonder gelişir (3, 4).

Burada görsel gelişim esnasında "kritik dönem" olarak adlandırılan bir zaman dilimi olduğu bilinmesi gereken önemli bir husustur. Bu dönem içinde görme sisteminin anatomik ve fizyolojik özellikleri değişebilir ve bu dönem geçtikten sonra görsel deprivasyon kısmen düzelebilir ya da hiç düzelmeyebilir (5).

Nistagmus ve ambliyopi insan hayatında çok önemli psikolojik ve sosyoekonomik problemlerin kaynağı olarak karşımıza çıkar. Bu nedenle bütün çocuklarda hayatın erken dönemlerinde aile, öğretmen ve hekim işbirliği yapılmalı, şüpheli göz problemleri olan olgular dikkate alınıp, gerekli muayeneleri ve tedavileri zamanında yapılmalıdır. Bu sayede çocuklarımıza ve toplumumuza daha güzel bir gelecek sağlayabiliriz.

Bizim çalışmamızda bu amaçla, normal olgulardan oluşan kontrol grubu, idiopatik infantil nistagmus hasta grubu ve bilateral ametropik ambliyopi hasta gruplarının beyin oksipital korteks yapıları manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) yöntemi ile incelenilerek, NAA/Cr ve Cho/Cr gibi çeşitli metabolit olaylar değerlendirildi.

## **BÖLÜM II**

### **GENEL BİLGİLER**

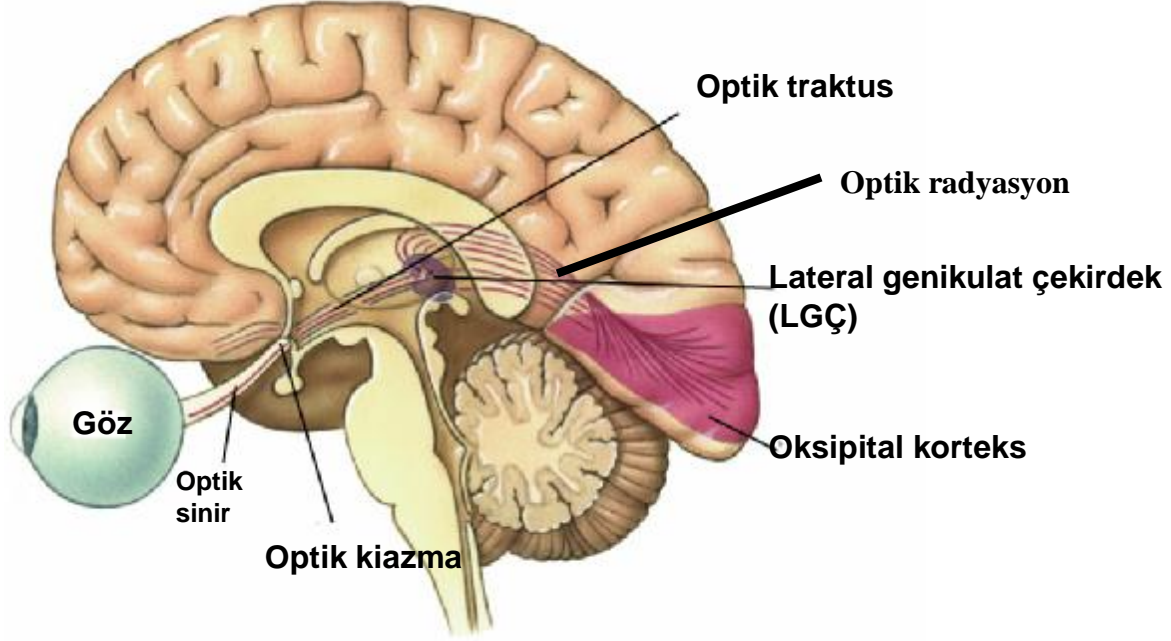
Çalışmamızın daha iyi anlaşılabilmesi için genel bilgiler bölümünde, görme yollarının anatomisi, fizyolojisi ve patolojik göz hareketleri ve nistagmus, ambliyopi ve yüksek teknolojik bir inceleme yöntemi olan manyetik rezonans spektroskopisi yönteminden bahsedilecektir.

#### **2. 1. GÖRME YOLLARI**

Duyusal görme yolları: Görsel uyarı retinadan başlayarak optik sinir ve optik kiyazmadan geçerek optik traktus, lateral genikulat çekirdek (LGÇ) ve optik radyasyon ile devam eder ve oksipital kortekste sonlanır (1).

Oksipital korteks: Striat korteks, V1 veya Brodman'ın 17 numaralı alanı olarak bilinen primer vizuel kortekstir ve lateral genikulat çekirdekten (LGÇ) gelen projeksiyonları almaktadır. Oksipital lobun medial yüzünü bölen kalkarin fissür boyunca yerleşmiştir. Görme alanının merkezi kısmının karşılığı kortekste büyük iken periferik görme alanı daha küçük bir alan ifade eder. Santral görmenin bu şekilde büyük bir alan kaplaması makülada periferik retinaya göre daha fazla sayıda fotoreseptör ve ganglion hücresi bulunması ve görme keskinliği ile ilişkilidir. Maküla iz düşümü, polus oksipitalis dediğimiz oksipital lobun arka yarısındadır. Periferik görme alanı ise kalkarin fissürün ön kısmında lokalizedir (1).

Striat korteks etrafında, V2 olarak bilinen ekstrastriat görme korteksi vardır. Ayrıca V3, V4, V5 gibi alanlarda V1 ve V2'yi çevrelerler. V2-V5 bölgeleri Brodman'ın 18 ve 19. alanlarını oluştururlar. Nesnelerin şeklini ve rengini ayırt etmeye yarar (1).



**Resim-1:** Gözden başlayan ve oksipital kortekste sonlanan sensöriyel görme yollarının anatomisi.

## 2. 2. GÖZ HAREKETLERİ VE NİSTAGMUS

Göz hareketleri, ekstra oküler kaslar, bunları inerve eden okülomotor sinirler ve supranükleer merkezler tarafından kontrol edilirler. Her göz beyine ne gördüğü konusunda ayrı bilgiler gönderir. Her iki retinanın fovea bölgesinde algılanan hayaller, birbirinin aynadaki görüntüsü gibidir ve bunlar beynin arka kısmında birbiri üzerine gelecek şekilde kaydedilirler.

Konjuge göz hareketleri her iki gözün birlikte aynı ya da zıt yönde hareketleridir. Aynı yöndeki göz hareketlerine "versiyon", zıt yöndeki göz hareketlerine ise "verjans" denir. Versiyon göz hareketleri yavaş takip edici (smooth pursuit) ve hızlı (sakkadik) hareketler şeklinde sınıflandırılır. Yavaş izleyici hareketler gözlerin bir objeye fikse olduktan sonra objeyi izleme hareketleridir. Sakkadik hareketler ise gözün bir hedeften diğerine hızlı olarak bakışıyla ortaya çıkan hareketlerdir (6).

Bu hareketleri kontrol eden supranükleer mekanizmalar yavaş izleyici hareketler için oksipitomezensefalik, sakkadik hareketler için ise frontomezensefalik yolların etkisi altındadır ve vertikal ve horizontal hareketler için ayrı merkezlerde sonlanırlar.

## **2. 2. 1. Horizontal göz hareketleri**

### **1. Horizontal sakkadik hareketler (Fronto - mezensefalik yol)**

Horizontal sakkadik hareketlerinin kontrolü frontal lobun 8. Brodman alanından başlar. Kapsüla internanın anterioru, talamusun ventro - lateral kısmından geçerek ponsun üst kısmında çaprazlaştıktan sonra kontrolateral pontin tegmentumda, paramedian pontin retiküler formasyonda (PPRF) son bulur. Bu anatomik yapı 6. sinir nükleusu düzeyindedir ve horizontal bakış merkezi olarak bilinmektedir. Bu yol, görsel uyarılar ile ilgili olmayıp genellikle emirle yapılan hızlı istemli göz hareketlerini sağlar (7).

### **2. Horizontal yavaş izleyici hareketler (Oksipito - mezensefalik yol)**

Oksipital ve parietal korteksin 4. lamasındaki büyük soliter hücrelerden başlayan yavaş izleyici hareketleri sağlayan yollar, kapsüla internanın retrolentiküler kısmından geçerek superior kollikulusa, oradan da horizontal bakış merkezi PPRF'a uzanırlar. Bu hareketler yavaş takip edici tipte olup görsel uyarılarla ilintilidir. Yeni doğanlarda henüz myelinizasyon tamamlanmadığı için bu hareketler gelişmemiştir. Ancak myelinizasyonun tamamlandığı 3 - 5 aydan sonra bu hareketler görülebilir (7).

3. Medial Longitudinal Fasikülüs (MLF): III. ve VI. sinir nükleusları ile çapraz bağlantısı olan ve yukarıda nükleus *Cajal ve Darkchewitz*, aşağıda vestibuler nükleuslar ve boyun kasları ile bağlantıları olan bir anatomik yoldur. MLF lezyonlarında internukleer oftalmopleji denilen klinik tablo ortaya çıkar.

Horizontal hareketlerin oluşumunda PPRF ile birlikte, kollikulus superiorda ve bazal gangliyonların ve beyin sapındaki vestibuler nükleuslar gibi diğer subkortikal merkezlerin de rolü vardır (6).

## **2. 2. 2. Vertikal Göz Hareketleri**

Vertikal göz hareketlerinin supranükleer kontrolü horizontal hareketlerin kontrolünde olduğu gibi oksipital ve frontal merkezlerin kontrolü altındadır. Aşağı ve yukarı bakışı sağlayan merkezler ise subkortikal olup beyin sapında yer alırlar. Aşağı bakış merkezi her iki nükleus ruber'in medial ve dorsalinde yer almaktadır. Yukarı bakış merkezi ise dorsal mezensefalonda, superior kollikulus seviyesinde, rostral interstisyel medial longitudinal fasikülüsü (ri MLF) de içine alan aquaduktus silvi bölgesindedir. Vertikal hareketlerin kontrolünde bazal gangliyonların da etkisi vardır (6).

Göz hareketleri üç ana kategoride incelenebilir, bunlar yavaş göz hareketleri, hızlı göz hareketleri (sakkadikler) ve verjans göz hareketleridir. Bu göz hareketlerinin hedefi, retinanın periferindeki görsel uyarıyı, görmenin en iyi olduğu foveaya getirerek hareketli

cisimlerin maküler fiksasyonun devamını sağlamaktır. Bu göz hareketlerini sağlayan okülomotor nöronlarda ortak yol takip ederek kaslara ulaşırlar. Baş ve göz hareketleri cisimlerin görüntülerinin foveaya düşürülmesinde ve bunun devamının sağlanmasında önemlidir (6, 8).

### **Yavaş göz hareketleri:**

Yavaş göz hareketi göz tarafından hedef alınan nesnenin hareketi esnasında bunun takibinden sorumludur. Nesnenin hareketini takiben 125 milisaniyelik bir gecikmeden sonra takibe başlar. Takip hareketindeki maksimum hız saniyede 90 derecedir. Takip hızı nesneyle aynı olmasına rağmen başlangıçtaki 125 milisaniyelik gecikmeden dolayı nesnenin fiksasyonunun tekrar sağlanması için bir yakalama hızlı göz hareketi uygulanır (8).

### **Hızlı göz hareketleri:**

Aynı tarafa konjüge göz hareketleri olup istemli ve refleks kontrol altındadır. İstemli hızlı göz hareketlerine örnek olarak, sözlü uyarılara karşı istemli olarak fiksasyonun değiştirilmesi gösterilebilir. Ani ortaya çıkan görsel nesneye veya sesin yönüne doğru olan hızlı göz hareketlerin ise refleks hareketine örnek olarak verilebilir. Bu göz hareketi aynı yöne olan baş hareketi ile birlikte dir.

Hızlı göz hareketleri için hedef nesnenin yer değiştirmesi görsel uyarıyı oluşturur. Nesnenin yerini değiştirmesini oküler motor sistem 200-250 milisaniyelik bir gecikme periodunu takiben hızlı göz hareketleri ile cevap verir. Göz hareketlerinin hızı ve süresi göz hareketinin amplitüdüne bağlıdır. Ortalama hızlı göz hareketleri saniyede 30-800 derece arasında değişir.

Gecikme aşamasını takiben hedef objenin yer değiştirmesine hızlı göz hareketi cevabı başlangıçta objeyi yakalayana kadar artan daha sonra azalan bir ivme gösterir. Hızlı göz hareketi esnasında, agonist kaslarda en yüksek uyarı varken antagonist kaslarda total inhibisyon olur (8).

### **Verjans göz hareketleri:**

Verjans göz hareketleri için uyarı hedefteki nesnenin görsel aks yönünde yakına yada uzağa doğru yer değiştirmesidir. Verjans göz hareketleri için gecikme periodu 160 milisaniye olup en yüksek hız saniyede 20 derecedir. Bu göz hareketi aynı yöne olmayan ve düz özellikte bir harekettir. Verjans göz hareketleri kontrolü devamlıdır ve hareketin başlaması için uyarı

retinal bulanıklık veya diplopidir. Verjans göz hareketleri altsistemi asimetriktir, diverjans hareketleri, konverjans hareketleri daha yavaştır (6).

### **2. 2. 3. Gözde hareket bozukluğuna yol açan supranukleer bozukluklar:**

#### **Yavaş göz hareketleri sistemi:**

Yavaş göz hareketleri aynı tarafın inen yolları ile serebral kortekste visuel afferent bilgilerin işlendiği bir seri aşamalara bağımlıdır. Primer visuel korteks olarak bilinen oksipital lob'taki Brodman'ın 17. alanı hareket eden görsel uyarılara cevap veren nöronlar içermektedir. Bununla beraber orta temporal görsel alanın nöronlarının %80'lik kısmı basit ve kompleks görsel hedeflerin hızı ve yönünü işleyerek hareketli uyarılara cevap verir. Orta temporal görsel alan, orta-üst temporal görsel alanın yanındadır ve buradaki nöronlar sadece görsel bilgiyi işlemekle kalmayıp göz hareketlerinin kontrolünde efferent cevap oluşturur. Bitişik bulunan parietal korteks takip sistemini etkiler ve muhtemelen hareketli objeye olan dikkati artırır. Orta-üst temporal görsel alandan uyarılar dorsolateral pontin nükleus (DLPN), flokkulus, paraflokkulus ve vermis yoluyla serebelluma iner (6).

Orta temporal görsel alandaki lezyonlar görme alanı defektine yol açmazlar fakat objenin hızının tahmininde anormalliklere ve dolayısıyla hem hızlı göz hareketleri hemde takip hareketinde bozukluklara yol açmaktadır. DLPN serebellar flokkulus lezyonları aynı taraftaki takip hareketlerinde bozukluğa yol açmaktadır. Parapontin retiküler formasyon'dan obje takip hareketleri ile ilgili lifler geçse de obje takip sisteminin ana parçalarından biri değildir (6).

#### **Hızlı göz hareketleri sistemi:**

Pons ve orta beyinde bulunan retiküler formasyon, nistagmustaki hızlı fazın ve diğer göz hareketlerinin gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Vertikal hızlı göz hareketleri için orta beyinde bulunan medial longitudinal fasikülün rostral interstisyel nükleusu (riMLF), horizontal hızlı göz hareketi için ise PPRF önemli oranda rol alır. PPRF diğer beyin yarısının frontal göz alanlarından (8. Brodman alanı) serebral pedinkülün mediyal parçası ve kapsüle internanın ön kolu aracılığıyla uyarılar almakta ve bu yollar orta beyinin alt kısmı ve ponsun üst kısmında çaprazlaşmaktadır. MLF'nın rostral interstisyel nükleusu da muhtemelen frontal göz alanlarından uyarı almakla beraber PPRF'dan gelen uyarılara yüksek oranda bağımlılık göstermektedir (6).

Pontin retiküler formasyonu ve orta beyini etkileyen beyin sapı lezyonları, nistagmusun hızlı fazı dahil tüm hızlı göz hareketlerini bozmaktadır. Superior kollikulustaki bir hasar refleks hızlı göz hareketi ile spontan hızlı göz hareketinde kayba yol açmaktadır. Substantia nigra'nın pars retikülata'sının lezyonları durumunda superior kollikulus inhibe olmadığından baskılanamayan spontan hızlı göz hareketine yol açmaktadır (6).

### **Yatay versiyon hareketler:**

Ani gelişen serebral patolojilerde oluşan tonik oküler deviasyonlar kabaca irritatif yada paralitik olarak sınıflandırılabilir. İrritatif lezyonlar fokal epileptik nöbetler ile akut intraserebral hemorajilerde gözlenir. Gözler tonik olarak lezyonun tersi yönüne deviyer. Paralitik deviasyonlar lezyon tarafına doğru olup diğer tarafa doğru olan bakış bozukluğu ile beraberdir (6).

Göz hareketlerinin kaydedilmesinde kullanılan yöntemler bize nistagmusun ve diğer göz hareket patolojilerinin değerlendirilmesinde bize yardımcı olur.

1- Mekanik iletkenler: Göze yerleştirilen materyaller yardımı ile göz hareketlerini kaydeden bir tekniktir. Günümüzde kullanılmamaktadır.

2- Korneal yansıma: Korneadan yansıyan ışığın resimlemesine dayalı bir yöntemdir.

3- Art hayal (after-image): Düzenli olarak yakılan ışıklarla oluşturulan hayalin retinaya yansıtılarak hastadan bilgi alınmasına dayalı bir yöntemdir.

4- Elektrokülografi: Kornea ve retina metabolizmalarının farklılığına bağlı olarak kornea retinaya göre 1 mv pozitif potansiyel taşır ve göz hareketleri ile dönen bir elektrostatik alan oluşturur. Her iki temporal bölgeye elektrod yerleştirilerek ölçüm yapılabilirse de bu şekilde güvenilir bilgi almak mümkün değildir ve her iki gözün ayrı ayrı kayıtlarının alınması daha doğru ve güvenilir sonuçlar verir. Elektrokülografi 1-40 derece arasındaki göz hareketlerini kaydetmede kullanışlı ve güvenilir bir yöntemdir.

5- Fotoelektrik okülogram: Kornea yansıtılan ışığın fotosensitif bir aygıt yardımıyla göz hareketlerini kaydeden bir yöntemdir. Okuma durumunda göz hareketlerinin kaydında yararlı bir yöntemdir. Primer pozisyonun 20 derece etrafındaki göz hareketlerinin incelenmesinde iyi bir yöntemdir.

6- Elektromanyetik tarama bobini: Korneal bir kontakt lense yerleştirilen bir tarama bobini göze yerleştirilir, bir alterne manyetik alana tabi tutulur. Göz hareketleri bobinden alınan akım ile kaydedilir. Büyük ve küçük amplitüdümlü hareketler için güvenli bir yöntemdir. Güvenilir bir teknik olmasına rağmen invazif bir girişim olması nedeniyle kullanım alanı kısıtlıdır.

7- Alterne akımla beraber elektrookülografi nistagmus kaydında kullanılan basit bir yöntem olup elektronistagmografide kullanılır. Alterne akımla gözün konumu ve takip hareketlerinin kaydı yapılamaz. Nicel veriler için doğru akım okülografisinin kullanımı gereklidir. Sık kalibrasyon ister.

8- Oküler eletromyografi: Ekstraoküler kaslara yerleştirilen iğne elektrodlar yardımı ile yapılır. Uygulama zorluğu ve invaziv bir girişim olmasına rağmen çok kısıtlı bilgi verir (8).

### **2. 3. NİSTAGMUS:**

Nistagmus, gözlerin istemsiz ileri geri hareketidir, hareketler aynı yöne olup, gidiş ve dönüş yönleri vardır. Göz hareketlerinde, gidiş ve dönüş hızı eşit ve sadece yavaş göz hareketleri varsa buna pendüler tip nistagmus denir. Gidiş yönü yavaş ve dönüş yönü hızlı ise sıçrayıcı (jerky) nistagmus denir, hızlı hareket düzeltici olup, nistagmusun yönünü tayin eder. Örneğin, sağa doğru yavaş hareketi takiben bakış pozisyonunu korumak için sola doğru hızlı hareket varsa buna sol vurumlu nistagmus denir. Beyin tarafından oluşturulan patolojik hareket yavaş fazdır, objeye olan fiksasyonu yeniden sağlamak için yapılan düzeltici sakkadik refleksiyon hareketi ise hızlı fazdır (9,10).

Nistagmusun yönü, horizontal, vertikal, , torsiyonal (rotatuar), sirküler veya bunların birden fazla yönlerinin kombinasyonuyla birkaç yönde olabilir. Torsiyonel nistagmusta, saat 12 meridyenindeki limbusun rotasyonu ile ekstorsiyon veya intorsiyon şeklinde oluşur (9,10).

Nistagmus ve diğer göz hareketlerinin kaydı için sık kullanılan yöntem elektrookülografidir. Kornea ve retinanın metabolizmaları farklı olduğu için, kornea retinaya göre 1 mv pozitif potansiyel taşır ve göz hareketleri ile elektrostatik alan oluşturur, bu prensibe dayanarak göz çevresine yerleştirilen elektrotlar sayesinde göz hareketleri kaydedilebilir. Elektrookülografi 1-40 derece arasındaki göz hareketlerinin kaydedilmesinde güvenli bir tekniktir. Nistagmus kaydında ise elektrookülografi alterne akımla kombine edilerek elektronistagmografi olarak kullanılır. Göz hareketleri kayıt teknikleri sayesinde 45'e yakın nistagmus dalga tipi tanımlanmıştır (9).

#### **NİSTAGMUS TIPLERİ:**

- 1- Uyarılabilen fizyolojik nistagmuslar
- 2- Konjenital nistagmuslar
- 3- Akkiz nistagmuslar



### **2. 3. 1. Uyarılabilen fizyolojik nistagmuslar**

#### **Optokinetik Nistagmus:**

Üzerinde iki kontrast renk bulunan bir şerit belli bir yönde ve belli bir hızda hareket ettirildiğinde ve kişinin bunu takip etmesi istendiğinde ortaya çıkan nistagmus tipidir. Ortaya çıkan bu nistagmus jerky tip olup az gören gözlerde bile ortaya çıkarılabilen bir nistagmus tipidir. Ortaya çıkması fizyolojik, oluşmaması ise patolojik kabul edilir. Gözlerdeki fiksasyon ve refiksasyon refleksi aktivitesindeki mekanizmalara göre çalışır. Fiksasyon yapılan nesne periferde hareket ederken gözler istemsiz yavaş takip hareketleri ile nesneyi izler ve yeni nesneye fiksasyon yapmak için karşı yöne sakkadik hareket yapar. Yavaş faz uyaran ile aynı yönde olup takip edici hareket iken, hızlı faz uyaran ile ters yönde olup sakkadik refiksasyon yapar. Konuşamayan hastalarda, çocuklarda, histerik kişilerde, simülasyon yapanlarda görme düzeyi hakkında kaba bir fikir verir (11, 12).

#### **Kalorik uyarılı vestibüler nistagmus:**

Sağlıklı olgularda dış kulak yolu ile timpan zarına sıcak su veya soğuk su uygulandığında labirentin uyarılması ile vertigo ve nistagmus oluşur. Tek kulağa soğuk su uygulaması ile nistagmusun hızlı fazının yönü karşı tarafa, sıcak su verilmesi ile nistagmus yönü aynı tarafa doğru olan jerky tipte nistagmus görülür. Bu test her iki kulağa aynı anda uygulandığında soğuk su ile yukarı, sıcak su ile aşağı doğru olan jerky nistagmus oluşur (11,12).

### **2. 3. 2. Konjenital nistagmus:**

X'e bağlı resesif, otozomal dominant geçişli olabilir. Konjenital nistagmus, yaşamın ilk 2-3 ayı içerisinde başlar, uniplanar (tek bir düzlemde), yatay genellikle jerk tarzında nadiren vertikal ya da rotatuvar olabilir. Konverjans ile azalır, uykuda yoktur.

İdiopatik infantil nistagmus (İİN); konjenital idiyopatik nistagmus olarak ta adlandırılan ve nörolojik hastalıklar (gliom, kortikal görme bozukluğu) ya da korneal opasite, lens, vitreus hipoplazisi, albinizmde foveal hipoplazi, aniridi, akromatopsia, retinal distrofiler ve optik sinir hipoplazisi gibi sekonder nistagmus nedenlerinin dışlanmasıyla tanınan primer ya da izole nistagmus tanısıdır. Klasik İİN konjüge gözlerin horizontal sallanma, primer ya da alışılmadık dik bakış, bazen baş çevirme ya da eğilmesi ile karakterizedir. İİN 1/20000

insidansı olan doğum- 6 ay arasında görülen gelişmiş nistagmusun heterojen genetik formudur (13).

Göz hareketleri klasik İİN'yi açığa çıkarır. İİN horizontal sıçrama dalga formu olup yavaş fazda hızlanması ile tanı konur. Ayrıca pendüler ve triangüler dalga formları ile görülebilir. Nadiren de olsa predominant olarak vertikal yada torsiyonel dalga formu da gösterebilir (13).

İİN 'de tüm üç klasik tip mendelian kalıtım da görülmüştür.ama x'e bağlı kalıtım en sık görülür (14).

#### Manifest Konjenital Nistagmus

Konjenital manifest nistagmusa neden olan mekanizmalara kesin bir açıklık getirilememiştir. Dell Osso'ya göre konjenital nistagmusun muhtemel sebebi yavaş göz hareketleri ile ilgili sistemdeki hasardır (10,11). Bu anomaliye bağlı olarak, oküler pozisyondaki pozitif feedback ve ekstraoküler kasların proprioseptiflerinden kaynaklanan hız sinyalleri ortaya çıkar. Bunun neticesinde gözler belli bir pozisyonda sabit kalmaz ve kaçış eğilimindedir ve bu kaçış hareketi nistagmusun yavaş fazını oluşturur. Daha sonra gözlenen tekrar fiksasyon noktasına dönüş hareketi ise hızlı hareketi oluşturur (15, 16,17).

Konjenital nistagmusun en sık nedenleri konjenital katarakt, Down Sendromu, konjenital glokom, aniridi, albinizm, akromatopsi, yüksek miyopi ve premature retinopatisidir. Gelbart'ın konjenital nistagmuslu 152 hasta üzerinde yaptığı çalışmada 119 hastada sensorial nistagmus, 13'ünde saf motor nistagmus olduğunu bildirmiştir. 41 hastada optik sinir hipoplazisi, 33 hastada Leber'in konjenital amarozisi, 16 oküler veya okülokutanöz albinizm, 7 konjenital kon distrofisi, 1 konjenital stasyonier gece körlüğü ve 3 optik sinir kolobomu olduğu bildirilmiştir (18). Weiss'in çalışmasında, 81 hastanın 74'ünde (% 91) sensorial nistagmus, bunlardan 37'sinde retinal fotoreseptör hastalığı, 34'ünde albinizm, 3 hastada da optik sinir hastalığı olduğu bildirilmiştir (19). Sonuçlara bakıldığında sensörial nistagmus daha fazla görülür. Bu nedenle dikkatli muayene şarttır. Konjenital nistagmusun sık birlektiklik gösterdiği okülokutanöz albinizm, melanin pigment oluşumu ile ilgili otozomal resesif geçişli konjenital bir hastalık grubudur.

Görme düşüklüğü, foveal hipoplazi, şaşılık, iris transillüminasyonu, refraksiyon kusurları, fundusta hipopigmentasyon ve kiazmada temporal sinir liflerinin anormal çaprazlaşması ile karakterizedir. Nistagmusun, kiazmada anormal çaprazlaşmaya bağlı afferent iletimdeki konjenital bir defekte bağlı olduğu düşünülmektedir (19, 20). Yapılan çalışmalarda Down sendromunda konjenital nistagmus insidansı %30 olarak bulunmuş (21).

Sık görülmeyen bir nistagmus çeşidi X-bağımlı konjenital nistagmus olup erkekleri etkiler ve nistagmusa ek olarak kafa sallaması vardır (22).

Manifest konjenital nistagmus çoğunlukla doğumdan hemen sonra gözlenmez. Genelde görsel fiksasyonun gelişmeye başladığı hayatın ilk 3-4. ayında ortaya çıkar. Jayalakshmi ve ark. 52 infantil nistagmuslu hastadan oluşan prospektif çalışmasında, olguların %50'sinde nistagmusun 5 yaşına kadar kendiliğinden kaybolduğunu göstermiştir (23). Bu oranın beraberinde şaşılık ya da nörolojik anomalilerin olduğu grupta %30'a kadar düşerken, bu problemlerin olmadığı olgularda %70'e kadar çıktığı bildirilmiştir.

Konjenital nistagmus, motor kusurlu nistagmus ve duysal (sensoryal) kusurlu nistagmus olarak iki başlık altında toplanmıştır (16).

#### Duysal Defekt Nistagmus:

Ön görsel yol hastalıkları sonucunda makülada yetersiz görüntü oluşumuna bağlı olarak sensöryal defekt nistagmusu gelişir. Doeschate yaptığı deneysel çalışmada, foveal görüntünün stabilizasyonunu bozarak pendüler nistagmusun ortaya çıktığını saptamıştır. Bununla beraber hastaya fresnel prizmalarının uygulanması ya da tamamen karanlık ortamda tutularak bütün fiksasyon çabalarının ortadan kaldırıldığı durumlarda da nistagmusun devam ediyor olması görmeye veya fikse olmaya çalışmanın konjenital nistagmustaki tek tetik mekanizma olmadığını göstermektedir (16, 17).

Duysal defekt nistagmus bilateral ve horizontaldır, çoğunlukla pendüler tiptedir ve aşırı bakış pozisyonlarında bu tipin yerini jerky nistagmus alır (16, 24).

#### Motor Nistagmus:

Konjenital nistagmusun diğer bir formu olan motor defekt nistagmusta temel defekt muhtemelen konjüge okülomotor kontrol için kullanılan merkez ya da yolların tutulumu nedeniyle efferent mekanizmalardadır. Oküler anomali yoktur, genlik ve frekansın azaldığı ya da kaybolduğu bir bakış pozisyonu olabilir ve bu pozisyonda görme keskinliği de artar. Bu nedenle anormal baş pozisyonu gelişir (15, 16).

Her iki nistagmus türünde de bir görsel uyarana fikse olduğunda nistagmus genliğinde artış gözlenir. Her iki tipte de baş sallaması olabilir ve bu durum kompensatuar amaçlı olup nistagmus ile eşit genlikte ve ters yönde olmak zorundadır. Foveasyon zamanı uzun olanlarda daha iyi bir görme düzeyinden bahsedilir.

Düşük görmesi ve nistagmuslu olan hastaların normal görünen fundus bulgularına rağmen varolan retinal hastalığı saptamak için elektroretinogram (ERG) çok önemlidir. Erken

başlangıçlı nistagmusu olan çocuk ve genç erişkinlerin sınıflandırılmasında fotopik, skotopik ve flicker ERG'nin yeri çok önemlidir. Özellikle konjenital idiyopatik nistagmusla tam ya da kısmi konjenital akromotopsinin ayırımında, ikinci durumda fotopik ve flicker ERG kayıtlarının çok silik olması ya da tamamen kaybolması tipiktir. Good ve ark.nın çalışmalarına dahil ettikleri klasifiye edilmemiş erken başlangıçlı nistagmusu olan hastaların ERG tetkikinden sonra % 29'unda konjenital akromotopsi olduğunu gözlemlemişlerdir (23). VEP taramasında fiksasyon zorluğu nedeniyle pattern uyaran yerine flash uyaran tercih edilmektedir. Oküler albinizmde kontralateral VEP'in daha belirgin olması tipiktir (25, 26). Saf motor tip konjenital nistagmus tanısı için önerilen kriterler; fundus muayenesi normal, klinik muayene ve göz hareketleri kayıt sistemlerinde ossilasyonlar konjenital nistagmusla uyumlu olmalı, ERG ve VEP değerleri normal olmalıdır.

#### Klinik özellikleri:

Dalga biçimi, manifest nistagmusta latent nistagmusun tersine eşit genliktedir ve frekansının, gözlerin açık veya kapalı olmasıyla ilişkisi yoktur. Manifest nistagmusa süperimpoze bir latent form varsa, tek gözün kapatılması ile nistagmus şiddetinde artış görülür. Manifest nistagmusu latent nistagmustan ayırımında göze çarpan en önemli nokta, yavaş fazda artan bir hız varken latent nistagmusta yavaş fazda azalan bir hız vardır. Klinik olarak manifest ve latent nistagmusun ayırıcı tanısının yapılması çok zordur. En önemli ayırıcı tanı biçimi elektronistagmografilerdeki belirgin dalga biçimlerinden faydalanarak konulmasıdır.

Nistagmus gözlerin vertikal yöndeki hareket durumu dahil her zaman horizontaldir. Göz hareketleri kayıtlarında, saf jerki tipte, saf pendüler tipte veya foveasyon sakkadı ile beraber bulunan eşit genlikli çizgisel yavaş fazın bulunduğu testere ağzı şeklinde olabilir. Stabil olmayan fiksasyon mekanizmasının yapısından dolayı, oküler kontrol motor sistemi foveasyon zamanını artırmaya yönelik çaba göstererek bu şekildeki dalga biçimleri ortaya çıkar (16, 17).

Görme keskinliği nistagmuslu olguların çoğunda azalmıştır. Görme keskinliği sensoryal defekt nistagmusta organik defektin düzeyi ile ilişkilidir. Motor defekt tipinde, görme keskinliği nistagmus nedeni ile azalmıştır ve 6/60'a kadar düşebilir.

Manifest nistagmuslu hastanın görsel potansiyelini tam olarak değerlendirmek için yalnızca tek tek gözlerin kapatılarak görme keskinliğinin değerlendirilmesi değil, aynı zamanda her iki göz açıkken de görme keskinliği bakılmalıdır. Süperimpoze olmuş latent nistagmus varlığında binoküler görme keskinliği monokülerden daha yüksektir. Nadiren de

olsa bazı durumlarda bir gözün kapatılması nistagmusu azaltır ve monoküler görme keskinliği daha yüksek olabilir (10).

Nistagmusun motor karakteristik bulguları olan genlik, frekans ve hız her zaman görme keskinliği düzeyi ile paralellik göstermez. Geniş genlikli nistagmusu olmasına rağmen görme keskinliğinde hafif bir düşüklük olan hastalar olduğu gibi düşük genlikli nistagmusu olup ciddi görme keskinliği kaybı olan hastalara da rastlanmıştır (10, 16).

Görüntünün her iki gözde foveasyon zamanının kısalığına bağlı olarak, düzeltilmemiş hipermetropidekine benzer tarzda binoküler ambliyopi yapabilecek görsel deprivasyon yaratabilir. Bu durumda her iki gözdeki bu deprivasyon ambliyopisi nistagmus üzerine eklenerek motor ve duysal davranışları korele etme çabaları ile daha komplike hale gelebilir (16).

Fiksasyon mesafesi nistagmuslu hastalarda görme keskinliğini etkileyebilir. Yakın görme keskinliği sıklıkla ve dramatik biçimde uzaktakinden daha iyidir. Yakın görme keskinliğinin daha iyi olması konverjans etkisi ile nistagmus genliği ve frekansındaki azalmaya bağlanabilir. Muhtemelen konverjans nistagmusun yavaş ve hızlı fazında hız karakteristiklerini değiştirir ve böylelikle görüntünün foveasyon zamanını artırır, böylece görme keskinliği artar (10, 16). Von Noorden ve ark. yaptıkları elektrookülografik değerlendirmelerde, yakın görme keskinliği artışının, nistagmus genliği ve frekansındaki azalmadan bağımsız olduğunu göstermişlerdir (10, 27).

Nistagmuslu çocukların genellikle okuma materyalini çok yakın tutarak oluşturulan büyüteç etkisi, yakın görmedeki artışta önemlidir (16).

#### Latent Nistagmus:

Latent nistagmus, konjüge ve jerky tarzda nistagmus olup yönü görsel uyarının sağ ve sol göz arasındaki göreceli dengesine bağlı değişir. Her iki gözle bakışta nistagmus yokken bir göz kapatıldığında açıkta kalan gözde ossilasyonlar görülebilir. Bazı latent nistagmus olgularında gözdeki ossilasyonların istemli olarak kontrol altına alınabildiği bildirilmiştir. Ossilasyonlar horizontal olup jerky tiptedir ve hızlı faz daima fiksasyon yapan açık göz yönündedir. Latent nistagmus sıklıkla şaşılık ile birlikte (10, 12).

### Manifest Latent Nistagmus:

Her iki göz açık olduğunda fiksasyonun tek gözle yapıldığı bir çeşit konjenital nistagmus türüdür. Ossilasyonlar genellikle horizontal olup jerky tiptedir. Hızlı fazın yönü daima fiksasyonun yapıldığı gözün tarafıdır. Olguların çoğunda ambliyopi ve şaşılık vardır (10, 28).

Manifest nistagmus ile latent ve manifest-latent nistagmus ayırımında bazen zorluklar yaşanabilir. Bu gibi durumlarda elektronistagmografi başvurulması gereken önemli bir tanı aracı olarak kullanılabilir. Latent ve manifest latent nistagmusun, manifest nistagmustan ayırıcı tanısında en dikkat çekici elektronistagmografik bulgu, manifest latent nistagmus ve latent nistagmusta nistagmusun yavaş fazında hızın yavaşlayıcı, manifest nistagmusta ise artırıcı özellikte olmasıdır. İçe kaymanın ortaya çıktığı bazı manifest nistagmus olgularında ezotropik iken manifest latent nistagmus, manifest nistagmusa dönünce ortofori gözlenebilir (29). Dell Osso'ya göre konjenital nistagmus olgularının % 80'ini manifest, % 15'ini manifest-latent, geri kalan % 5'ini ise bu ikisinin karışık olduğu olgular oluşturur (5). Manifest latent nistagmus ve latent nistagmus, manifest nistagmusun aksine sıklıkla beraberinde içe kayma da bulunur (29). Dell Osso'ya göre latent nistagmus ve manifest latent nistagmus tanısı için strabismus varlığı gereklidir (5).

Elektronistagmografi kullanmaksızın, konjenital manifest latent nistagmusun, manifest nistagmustan ayırımı mümkün değildir. Pek çok klinik bulgu tanıda yardımcı olsa da, en güvenilir yöntem elektronistagmografidir. Bir göz kapatıldığında ve fikse olan göz abdüksiyona getirildiğinde jerki nistagmus belirgin bir şekilde artar. Ters bir durum, infantil ezotropyadaki açı değişkenliği, nistagmus yoğunluğunun artışı ve azalışı ile ters orantılıdır. Bir olgudaki nistagmus belli bakış pozisyonlarında pendüler, diğerlerinde jerki tarzında olursa ve bir gözün kapalı olması durumunda şiddette belirgin artışa sebep olmuyorsa manifest nistagmus olarak kabul edilir (16, 30).

Üç konjenital nistagmus türünün farklılıklarına rağmen ortak olarak nistagmusun azaldığı belli bakış pozisyonu vardır. Bu pozisyonda sensöriyal nistagmus dışında görme düzeyi artar. Olguların çoğunda her iki göz açıkken 6/6, bir göz kapatıldığında 6/60'dan daha düşük görme düzeyleri bulunur.

Manifest nistagmus ezotropiya ile nadiren birliktelik gösterirken, latent ya da manifest-latent nistagmuslu hastalarda şaşılık birlikteliği sıktır. Dell' Osso latent veya manifest-latent nistagmusun tanısında şaşılık varlığını esas kabul etmiştir. Bazı latent nistagmuslu hastalarda şaşılık yokluğu bildirilmişse de bu çok nadirdir (5).

Latent ya da manifest latent konjenital nistagmusta binoküler görsel uyarının oluşturduğu azaltıcı mekanizma gözlerden birinin kapatılması ile belirgin derecede azalır (16).

**Konjenital Periyodik Değişimli (alternan) Nistagmus:**

Periyodik değişimli nistagmus, bir yönde hızlı faza sahip olan ve bunu izleyen zıt yöndeki sıçrama öncesinde, birkaç saniye yavaşlama veya durma görülen yatay sıçramalı nistagmustur. Kısa geçiş periyodu esnasında, nistagmus dikey yönlü olabilir. Bu döngünün tamamı, üç dakikayı bulabilir. Periyodik değişimli nistagmus, aşağı yönlü nistagmusla aynı klinik öneme sahiptir ve bazen, bunlar bir arada bulunabilir. Dikkatler, kranioservikal bileşkeye odaklanmalıdır. Periyodik değişimli nistagmus, Creutzfeldt – Jakob hastalığında da tanımlanmıştır. Periyodik değişimli, ailesel olabilir. Periyodik alternan nistagmus, albinizmle birlikte olabilir. Abadi ve ark. nistagmuslu 25 albino hastada periyodik alternan nistagmus oranını %37,5 bulmuşlar (28).

## 2. 4. AMBLİYOPİ

Ambliyopi, çocuklarda en sık görme kaybı nedeni olup görme sisteminin gelişimsel aşamalarında oluşan sıklıkla tek gözde optik faktörlerle açıklanamayan görme keskinliğindeki tek veya çift taraflı azalma olarak tanımlanmaktadır (29). Ambliyopinin bazı formları kontrast duyarlılıkta ve cisimlerin uzaysal lokalizasyonunda azalma ile kendini gösterebilmektedir. Bu defektler, görme eksenindeki bir kesiflik veya aşırı kırma kusuru nedeniyle o gözün foveasına sürekli olarak bulanık görüntü düşmesi sonucu o gözün kullanılmaması şeklinde bir mekanizma ile açıklanabilir (5). Ambliyopi genel popülasyonda % 2 oranında görülmektedir (30). Ambliyopi en çok kırma kusurlarına ve şaşılığa sekonder gelişir (5).

Görsel gelişim esnasında kritik dönem olarak adlandırılan bir zaman dilimi vardır ki bu dönemde görme sisteminin anatomik ve fizyolojik özellikleri tamamen değişebilir. Bu dönem geçtikten sonra görsel deprivasyon kısmen düzelebileceği gibi hiç düzelmeyebilir (5). Hayvan çalışmaları insanlarda vuku bulan anatomik ve fizyolojik durumlar hakkında yararlı bilgiler sağlar. Kediler 4-6 haftalıkken monoküler deprivasyondan en fazla zararı görürler. Üç gün süreyle tek gözün kapatılması sonucu kortikal hücrelerin çoğunun açık göz tarafından kullanıldığı saptanmıştır. Altı haftalıktan üç aylağa doğru hassasiyet gittikçe azalır ve 9 aylağa kadar bir miktar devam eder (31). Şaşılığın neden olduğu kortikal hücre baskınlığındaki değişim benzer yol gösterir (32).

Genç çocuklarda gri cevherin morfolojik değişikliklerini sorgulamak ve ambliyopi ile ilişkisini sorgulamak için 14 ambliyopik hasta (6E, 8K) ve normal görmeye sahip 14 çocuğa (10E, 4K) beyin voxel based morphometry (VBM) MR çekilerek bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada sonuç olarak ambliyopik çocuklarda orta frontal gyrus, kampal gyrus, fusiform gyrus, sol hemisferin temporal gyrusu ve bilateral kalkarin gyrus hacminde azalma saptanmıştır (33). Mendola ve ark. anizotropik ambliyopi, şaşılık ambliyopi ve normal kontrol grubu hastalardan oluşan 74 çocuk ve yetişkin üzerinde çalışmışlar. Çekilen yüksek rezolüsyonlu MR görüntüleri Voxel-based morfometri ile analizi sonucuna göre kalkarin sulkusu da içine alan vizuel korteks bölgesinde gri cevher hacminde azalma saptanmıştır. Ambliyopili çocukların beyinlerinde pariyetal-okspital, ventral-temporal korteks ve ekstrasriat bölgelerinde bölgesel farklılıklar gösterilmiş. Bu çalışmada ambliyop çocuklarda gri cevher hacmi yetişkinlere göre daha az bulunmuştur (30).

Kabasakal ve ark. yaptığı ambliyopik hastaların visüel korteksinin beyin SPECT ile değerlendirilmesi ile ilgili çalışmaya 10 ambliyopik hasta alınmış. Bu çalışmada ambliyopik



gözde visüel korteksin normal göze göre daha az radyoaktivite gösterdiği ve ambliyopik gözle ilgili visüel korteksin ışık uyarısına cevabın normal göze göre daha az olduğu ve ambliyopik gözler normal gözlere göre ortalama cerebra/cerebellar oranının daha düşük olduğu bulunmuştur (34).

### **Ambliyopinin çeşitli formları bulunmaktadır:**

#### **2. 4. 1. Anizometropik ambliyopi:**

Anizometropik ambliyopi makülada oluşan görüntülerin şekil olarak uyumsuzluğa bağlı meydana gelen fonksiyonel bir durumdur. Anizometropisi ve daha emetrop olan gözünde azalmış görme keskinliği olan ve monofiksasyon sendromunun duyuşsal özelliklerini taşıyan hastalar çoğunlukla ambliyopturlar. Refraksiyon kusurunun düzeltilmesiyle görme keskinliğinde tam artış olmaz. Görme kaybı nazal ve temporal periferik görme alanına eşit olarak uzanmaktadır. Bu da gösteriyor ki anizometropi derecesi ile benzer oranda olmak üzere, tüm görme sisteminde eşit oranda zayıflama olmaktadır (35). Kontrast duyarlılık eğrisi sadece yüksek uzaysal frekanslarda aşikar kayıp göstermektedir (36). Hess ve Holiday tarafından ölçülen uzaysal lokalizasyon, kontrast duyarlılık kaybıyla eşit oranda azalmaktadır (37).

Anizometropik ambliyopinin oluştuğu en belirgin iki durum anizometropik hipermetropi ve tek taraflı yüksek miyopidir. Anizometropik hipermetropisi olan hastalar, görme keskinliği elde etmek için, daha az hipermetrop olan gözleriyle yeterli akomodasyonu yapabilirler ve daha bulanık görüntünün elde edildiği diğer gözden gelen uyarıları baskırlar. Bu hastaların ambliyopik gözlerinin uzak görmeleri yakın görmelerinden daha iyidir. Tek taraflı yüksek miyopinin neden olduğu ambliyop gözlerin yakın görmeleri uzak görmelerinden daha iyidir. Tek gözlerinde astigmatizması olan hastalarda da ambliyopi gelişebilir.

İki göz arasındaki hipermetropik kırma kusuru farkının 2.00D'den, miyopik kırma kusuru farkının 4.00D'den ve astigmatizma farkının 1.25D'den fazla olduğu olgularda azalmış görme keskinliği saptanırsa ambliyopiden şüphelenilmelidir (38). Derin ambliyopisi olan gözde (<20/400, <6/120) hafif bir afferent pupil defekti olabilir.

Herhangi bir nedenle ambliyopinin 5.5 yaşından büyük çocuklarda gelişmeye başlaması nadirdir. Fakat tedaviyle düzeltildiği takdirde, 9-10 yaşına kadar yeniden ortaya çıkabilir. Anizometropi süresi 2 yıldan uzun süreli olmadıkça ambliyopi nadiren gelişir (39).

Bir çalışmada atropin verilen primatlarda, atropin verilen göz tarafından uyarılan görsel korteks hücrelerinin kontrast duyarlılığının azaldığı görülmüştür. Bu özellikle striat korteksin IV. tabakasının dışında dikkat çekici düzeydedir. Lateral genikulat çekirdekte görülmemekle birlikte, striat korteksin, striat korteksin IV. tabakasında orta düzeydeydi (5). Ayrıca her iki göz tarafından uyarılan kortikal nöronların bir kısmında azalma ve normal olan göze doğru baskınlığın kaydığı görülür. Anatomik değişiklikler sadece LGÇ'nın yüksek uzaysal frekanslarından sorumlu olan parvoselüler tabakalarında meydana gelen hücre boyutlarındaki küçülmedir (5).

#### **2. 4. 2. Ametropik (refraktif) ambliyopi:**

Düzeltilmemiş refraksiyon kusuru nedeniyle bulanık görmeye bağlı olarak gelişir. Genellikle yüksek hipermetropi ve astigmatizmaya bağlı gelişir ve her iki gözü etkiler (39).

#### **2. 4. 3. Şaşılık Ambliyopisi:**

Şaşılığı olan hastalarda sadece bir göz fiksasyon için tercih edildiğinde ambliyopi gelişir. Fiksasyon iki göz arasında alterne ettiği zaman şaşılık ambliyopisi gelişmez. Fakat Dickey ve Metz'ın yaptıkları çalışmada alternan fiksasyonu olan olgularda %50 oranında ambliyopi geliştiğini saptamışlardır. Daha az kullanılan gözün foveası diğer gözün fiksasyonunun tercih edilme miktarına ve çocuğun yaşına bağlı olarak giderek görmesi azalır (5).

Şaşılık ambliyopisi doğumdan yaklaşık 5.5 yaşına kadar ortaya çıkabilir. Başarılı bir şekilde tedavi edilse bile yaklaşık 9-10 yaşına kadar tekrar ortaya çıkabilir. Şaşılığı olan çocuklarda, fiksasyon tercihi yaklaşık bir yaşında gelişir (5). Fakat fiksasyon tercihi 8-9 yaşına kadar ortaya çıkabilir. Birçok çalışmada, şaşılık ya da anizometropik ambliyopisi olan gençlerde görme keskinliğinde artış görülebildiği saptanmıştır (5).

Her iki gözden gelen uyarılarla aktive olan görme korteksindeki hücrelerin azalmasıyla binoküler görme ve derinlik hissi kaybolmaktadır (40). Kayma olan gözden uyarı alan hücre sayısı da azalabilmektedir. Doğal veya deneysel ezotropyası olan hayvanlarda görme keskinliğinin ve kontrast duyarlılığının azaldığı saptanmıştır (5).

#### **2. 4. 4. Deprivasyon Ambliyopisi:**

Hayatın erken döneminde tek veya her iki gözün katarakt, ptoziz, kornea opasifikasyonu ya da kapakların, hemanjioma bağlı kapanması gibi lezyonların neden olduğu görsel inhibisyondan kaynaklanan görsel gelişimindeki yetersizliğe bağlı gelişen

ambliyopidir. Deprivasyon ambliyopisinde vizyon kaybı görme ile ilgili yolların kullanılmamasına bağılı gelişir (41).

Deprivasyon ambliyopisi, ambliyopik olguların %3'lük kesimini oluşturmaktadır (42). Çocuklarda 8 yaşına kadar visüel uyaran yoksunluğuna bağılı ambliyopi gelişebileceğı bildirilmiştir (43). Küçük çocuklarda bilinçsiz yapılan kapama tedavilerin deprivasyon ambliyopisine neden olabileceğı gösterilmiştir (44).

Kedi ve maymunlarla ilgili yapılan bir çalışmada 3 ay boyunca tek gözün sürekli kapatılması sonrasında göz açıldığında ve görme korteksi hücrelerinden kayıt alındığında kapatılan gözden uyarı alan hücrelerin sayısında azalma olduğı saptanmış ve bu durum ciddi bir ambliyopinin işareti olduğı belirtilmiştir (5).

Yapılan bir çalışmada monoküler deprivasyonda sağlam gözle ilgili kortikal yollar genişlerken, etkilenen gözle ilgili çıkan kortikal yolların daralmış olduğı saptanmıştır (5). Binoküler deprivasyonda kortikal hücrelerin üçte biri tek göz veya her iki göz ile uyarılmaktadır, bu durum binoküler deprivasyonun fizyolojik yada anatomik olarak monoküler deprivasyonla aynı olmadığını göstermektedir (5).

## 2. 5. MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ (MRS)

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) radyolojik görüntüleme teknikleri arasında en yüksek tanısal etkinliğe sahip tekniklerden biridir. MRG X- ışını kullanılmayan bir görüntüleme yöntemi olup üç boyutlu görüntüleme yapılabilmektedir. Görüntüler dijitalize edilmiş değerlerden, bilgisayarlar yardımı ile oluşturulur. Dijital olan bu görüntüler, bilgisayar teknolojilerinden faydalanarak işlenir. MRG yöntemi ile hasta pozisyonunu değiştirmeden her düzlemde görüntü alınabilir (45).

MRG'nin kullandığı enerji radyo dalgalarıdır. Radyofrekans (RF) olarak isimlendirilen bu enerji, elektromanyetik radyasyon yelpazesi içerisinde yer alır. Veri kaynağı hücre sıvısı ve lipidler içerisindeki hidrojen çekirdekleridir (46).

MR görüntüsü:

Normalde vücudumuz RF enerjisine duyarızdır. Önce veri kaynağımız olan protonların RF enerjisi ile uyarılır hale getirilir ve bunun için hasta çok güçlü bir manyetik alan içerisinde yerleştirilir. Bu manyetik etkiyle protonlar manyetik alana uygun şekilde dizilir ve uyarılmaya hazır hale gelirler. Kesit alınacak bölgeye RF enerjisi gönderilir ve protonlar bu enerjiyi alır ve enerjinin miktarına göre konumlarından saparlar. RF enerjisi kesildiğinde protonlar eski konumlarına dönerler ve bu dönüş sürecinde aldıkları enerjiyi bir sinyal şeklinde yayırlar. Güçlü manyetik alan sayesinde protonlar, sinyal alan ve yayan antenler gibi davranarak MR görüntülerini oluştururlar (47).

MR görüntülerindeki gri tonların anlamı inceleme protokolüne göre değişir. Fakat beyaz-açık tonlar artmış sinyal alanlarını, koyu-siyah tonlar ise sinyalin az olduğu veya olmadığı alanları gösterir (48).

Radyolojik görüntüler içerisinde yumuşak dokuyu en ayrıntılı olarak gösteren yöntem MRG'dir. Akımı doğrudan görüntüleyebilmesi nedeniyle kontrast madde vermeden anjiyografik görüntüler elde edilebilir (45).

MRG'de temel fizik kuralları:

Atom çekirdeğinin temel yapıları olan proton ve nötronlar kendi aksları etrafında dönerler. Buna spin hareketi adı verilir. Protonlar bu özellikleri nedeniyle manyetik bir çubuk gibi davranırlar ve çevrelerinde doğal olarak bir manyetik alan meydana gelir. Hidrojen atomu, tek protondan ibaret olması nedeniyle güçlü manyetik alana sahiptir ve insan vücudunda bol miktarda bulunan bu çekirdek sinyal kaynağı olarak idealdir (47).

Protonlar, dokularda normalde birbirinin etkisini ortadan kaldıracak şekilde rastlantısal olarak dizilim gösterdikleri için vücudun manyetizasyonu sıfırdır. İncelenecek vücut bölümü güçlü bir manyetik alan içerisine konduğunda, bu protonlar küçük demir çubukların manyetik alanda davrandıkları gibi, manyetik alan vektörüne paralel konuma geçerler. Ancak bu paralellik hareketsiz bir duruş değil, manyetik alan vektörü çevresinde topaç gibi bir dönüşle birlikte. Bu dönüş de presesyon adı verilir. Protonların presesyonlarının frekansı, manyetik alanın gücü ile doğru orantılıdır (47, 48).

Presesyon, manyetik rezonans olayının temelidir ve protonları etkileyebilmek için önce onları manyetik alan içerisine koyarak presesyon yaptırmak gerekir. Ancak bu durumdaki protonlar dışarıdan gönderilecek presesyon frekansındaki bir radyo dalgasıyla (RF) rezonansa girebilirler (46, 47).

MRG cihazı:

MRG cihazı üç ana bölümden oluşur.

1- Veri toplama bölümü: Bu bölümün temel parçası çok güçlü manyetik alan üreten mıknatıslardır. Genel amaçlı MRG'lerin manyetik alan gücü genellikle 1.0-1.5 tesla dolaylarındadır. Ortasında hastanın içine konulduğu bir tüneli vardır. İçlerinde, kesit alabilmek için ana manyetik alanı kontrollü olarak hafifçe değiştiren ek grdiyent sargılar denien sargılar bulunur. Üç düzlemde yerleştirilmiş bu sargılar sayesinde hastanın pozisyonu değiştirilmeden üç düzlemde de kesit alınabilir (46).

Veri toplama bölümünün diğer önemli parçası RF sargılarıdır. RF sargıları RF pulsunu gönderen ve sinyalleri toplayan aygıtlardır. İncelenecek bölgeye ne kadar yakınsa veriler o kadar hassasiyetle elde edilir. Her vücut bölgesine göre üretilmiş RF sargıları vardır. İncelenecek bölgeye RF sargısı yerleştirildikten sonra hasta mıknatısın tüneli içerisine sokulur (46).

2- Bilgisayar sistemi: Gelişmiş bilgisayar sistemleri yardımıyla veriler işlenerek görüntüler oluşturulur.

3- Görüntüleme birimi: Yüksek çözünürlüğe sahip bir monitörde görüntüler seçilerek işlenir ve filmler üzerine kaydedilir.

Manyetik rezonans görüntüleme:

RF göndererek manyetik alandan saptırdığımız protonları manyetik alana dik bir düzleme (x-y düzlemi) yatırdığımızı varsayalım. Yani protonları, manyetik alan vektöründen  $90^\circ$  saptıracak bir RF pulsunu uygulamış olalım. RF göndermeyi kestiğimizde vokselimizde

yatırdığımız milyonlarca proton, aynı fazla presesyona başlar. Bu başlangıç, sinyalin en güçlü olduğu noktadır. Çünkü tüm manyetik çubuklar (protonlar) en yüksek enerji seviyesindedir ( $90^\circ$  de ) ve hepsi birden hareket ederek çok güçlü bir manyetik alan oluşturur. Bu güçlü manyetik alanın dönmesi ise yüksek bir alternatif akım yaratır (46, 48).

Zaman geçtikçe, presesyona birlikte başlayan protonların dönüş hızları çevrelerindeki manyetik alanın küçük farklılıklarından etkilenerek değişmeye başlar. Bu farklılık blok olarak dönen protonların gittikçe dağılmasına neden olur. Protonların dağılması, üretilen alternatif akımın zayıflaması demektir. Protonlar bir daire oluşturup tümüyle farklı fazlarda dönmeye başladıklarında sinyal biter. Sinyalin zayıflaması sadece bu olaya bağlı değildir. RF'nin kesilmesiyle başlayan presesyonla, protonlar x-y düzleminden gittikçe küçülen daireler çizerek başlangıç konumlarına dönerler. Başlangıç konumuna yaklaştıkça da x-y düzlemindeki izdüşümü küçüleceğinden sinyalin gücü azalacaktır. Protonlar başlangıç konumlarına gelmeden önce daima defaze olurlar. Protonların eski konumlarına gelme sürelerine  $T_1$ , defaze olma sürelerine ise  $T_2$  süreleri adını veriyoruz.  $T_1$  süresi  $T_2$ 'den daima daha uzundur. Saf suyun ya da BOS' un  $T_1$  değeri 2000-3000msn, yağınki ise 150-250 msn dir.  $T_2$  değeri ise genellikle  $T_1$  değerlerinin %10-20'si kadardır. Sıvılarda  $T_2$  değeri  $T_1$ 'e yaklaşır, katılarda belirgin şekilde düşüktür (45, 46, 48, 49, 50).

MR görüntülerindeki doku kontrastı sadece sinyalin amplitüdünden değil, sinyalin sönüş süresi ( $T_2$ ) ve protonların eski haline dönüş süresindeki ( $T_1$ ) farklılıklardan oluşturulur. Bu süre farklılıklarının hesaba katılması ile doku kontrastı çok daha belirgin olarak ortaya çıkarılır. Ancak her üç ölçütün (proton yoğunluğu,  $T_2$ ,  $T_1$ ) taşıdığı doku kontrastını ayrı ayrı ortaya çıkarabilmek için her ölçütün ağırlıklı olduğu görüntüler oluşturmak gerekir. Bu nedenle bir MR incelemesinde aynı bölgenin her biri farklı doku kontrastı taşıyan üç ayrı görüntüsü vardır:  $T_1$  ağırlıklı,  $T_2$  ağırlıklı ve proton ağırlıklı görüntüler (45, 50).

$T_1$  ağırlıklı görüntülerde su (BOS) siyah,  $T_2$  ağırlıklı görüntülerde beyaz, proton ağırlıklı görüntülerde ise gri tonlarda görülür.  $T_1$  ağırlıklı görüntüler anatomiyi,  $T_2$  ağırlıklı görüntüler ise patolojiyi iyi gösterir. Az sayıda kullanım alanı olan proton ağırlıklı görüntüler standart incelemelerden kaldırılmıştır (49).

MR görüntülerinde beyaza yakın alanlar hiperintens ya da yüksek sinyal veya yüksek intensite, siyaha yakın kesimler ise hipointens ya da düşük sinyal veya düşük intensite olarak isimlendirilir. Eşit intensitedeki kesimler için izointens terimi kullanılır. Beyinde  $T_1$  ağırlıklı görüntülerde beyaz cevher hiperintens, gri cevher hipointens,  $T_2$  ağırlıklı görüntülerde ise tersine beyaz cevher koyu, gri cevher açık gri tonlarda görülür (50).

MRG inceleme yöntemleri:

Temel inceleme yöntemi kesit görüntülerdir. Spin eko (SE) görüntüleme MRG'nin ana görüntüleme yöntemidir. Ancak inceleme süresi oldukça uzundur. SE tekniğinde tüm hızlandırma çabalarına rağmen, sadece bir plandaki  $T_1$  veya  $T_2$  ağırlıklı beyin görüntüleme yaklaşık 3.5 dakika sürmektedir. Bir düzlemdeki görüntülerin çoğu aynı anda elde edildiği için, çekim sırasında hastanın hareket etmesi tüm kesitlerin bozulmasına neden olur. Bu durum MRG'yi harekete çok duyarlı bir yöntem haline getirmiştir. Bu sorunu çözmek için daha hızlı görüntü alabilen yeni teknikler geliştirilmiştir. Gradyent eko (GRE) başlığı altında toplanan, bir dizi çekim tekniğiyle görüntü elde etme süresi saniyelere düşürülmüştür. Bu sayede vücudun blok şeklinde bir vücut parçası görüntülenebilir. Ancak hıza karşılık görüntülerde veri kaybı olabilir. Hızlı görüntülemelerde son aşama ekoplanar görüntüleme değildir. Bu yöntemde görüntü elde etme süresi milisaniyelere düşmüştür (51, 52).

MR'de yağ dokusu, hem  $T_1$ , hem  $T_2$  ağırlıklı kesitlerde beyaz tonlarda görülür. Yağ dokusu içindeki veya komşuluğundaki normal veya anormal hiperintens oluşumlar yağdan gelen yüksek sinyal tarafından örtülür. Bu sorun görüntüdeki doku kontrastını değiştirmeden, yağdan gelen sinyaller yok edilerek çözülebilir. Yağ baskılama denilen bu yöntem kemik iliği gibi yağlı dokulardaki lezyonları daha iyi göstermek ve tanı için gerekli olduğu durumlarda yağ dokusunun varlığını araştırmak amacıyla kullanılır. (48, 52).

Lezyonlar  $T_2$  ağırlıklı görüntülerde daha iyi görünürler ve genellikle çevrelerinden daha parlak tonlardadır. Beyindeki, sıvı ile dolu ventriküllere komşu lezyonlar,  $T_2$  ağırlıklı görüntülerde sıvının beyazlığı ile karışabilir. Çözüm bu sekansta sudan gelen sinyalleri silmektir. Yağ baskılama benzeri BOS'dan gelen sinyallerin baskılandığı  $T_2$  ağırlıklı görüntülerden oluşan bu yöntem siyah sıvı tekniği adı verilir (49, 53).

Ekoplanar görüntüleme sayesinde beynin fonksiyonel görüntüleri de elde edilebilir. Bu görüntülerde oksijen sarfına dayanarak motor ve sensoriyal korteks alanları belirlenir. Bu amaçla inceleme sırasında hastadan el ve ayaklarını hareket ettirmesi istenir ve hasta konuşturulur. Koruyucu cerrahi uygulamaya olanak veren bu yöntem sayesinde ameliyata bağlı hasarlanmalar önemli ölçüde azalır (51, 54).

MRG'nin klinikteki yeri:

İyonizan ışın olmaması ve yumuşak dokuları en ayrıntılı görüntüleyen yöntem olması nedeniyle MR, birçok alanda temel tanı yöntemi konumuna gelmiştir (48, 53).

Merkezi sinir sisteminin temel tanı yöntemidir. Kalsifikasyon ve akut subaraknoid kanama dışındaki tüm merkezi sinir sistemi hastalıklarının tanısında öncelikli tercihtir. Miyelografi gibi girişimsel bir çok yöntem yerini MR'ye bırakmıştır. Omurilik lezyonlarında önemli temel yöntemdir (55).

### 2. 5. 1. MR SPEKTROSKOPİ

İlk defa 1946 yılında Bloch ve Purcellin temel ilkelerini tanımlamasından sonra, Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS), 20 yılı aşkın bir süredir, in vivo biyokimyanın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (56, 57). MRS dokuların biyokimyasal yapısını ve metabolitlerini non-invaziv olarak ölçebilen ve bir spektrumda gösterebilen tanı yöntemidir (58). MRS ve MRG arasındaki temel fark, MRG'de yüksek çözünürlüklü görüntülerle görsel veriler oluştururken, MRS ise dokular hakkında sayısal değerlerle grafikler oluşturarak kimyasal metabolitler hakkında bilgi verir. MRG sinyali bir manyetik alan gücünde su protonlarından elde edilirken, MRS sinyalleri küçük konsantrasyondaki metabolitlerden elde edilmektedir.

MRS, MRG ile incelenen anatomik ya da patolojik dokunun biyokimyasal yapısı ve doku karakterini bir spektrumda gösteren tanı tekniğidir. Spektrumdaki her pik, bulunan kimyasal metabolit miktarı ile orantılı olup, hangi kimyasal metabolitin ne oranda bulunduğunu tespit, ana prensibi oluşturur. Homojen manyetik bir alana radyofrekans (RF) pulsu gönderilip kesildikten sonra protonların sinyalleri toplanırken metabolitlerin oluşturduğu farklı rezonans frekansları ve relaksasyon süreleri saptanmaktadır. Protonların rezonans frekansı dış manyetik alan gücü yanı sıra, kimyasal moleküler yapılarına da bağlıdır. Kompleks moleküller içindeki protonların davranışları çevredeki elektronlar tarafından değiştirilebilmektedir. Bu nedenle su ve yağ gibi farklı yapıya sahip moleküllerdeki hidrojen protonları farklı rezonans gösterirler. Bu etkilenmeye, yani aynı protonların farklı ortamlarda farklı salınım frekansı göstermesine 'kimyasal kayma' etkisi denir (59). Normal MRG incelemelerinde artefakta neden olan bu kimyasal kayma etkisi, MRS'de bilginin kaynağını oluşturmaktadır. Rezonans farkının saptanabilecek kadar farklı olabilmesi için yüksek Tesla gücünde ve geliştirilmiş programlara sahip cihazlar kullanılmaktadır (60).

MRS ile doku hakkında elde edilebilecek bilgiler aşağıda özetlenmiştir (59):

1. Metabolitlerin tanınması,
2. Metabolitlerin sayısal analizi,



3. Metabolitlerin miktar ve çeşitlerindeki dinamik değişiklikler,
4. 13 C, 15 N gibi eksojen metabolitlerin belirlenmesi,
5. Ph, ısı, hücre içi katyonlar gibi doku ve hücreSEL çevre hakkında bilgi edinilmesi,
6. Manyetizasyon transferin neden olduğu kimyasal reaksiyonlar ve ilişkilerinin kinetiği hakkında bilgi sahibi olunması.

MRS çalışmalarında en çok kullanılan ve kanıtlanmış klinik uygulamalarla en iyi anlaşılın nükleus 1H'dir. 1H, organizmada en çok bulunan nükleustur. 1H MRS için, standart MRG sargıları haricinde özel bir sargı kullanılmaz. Fakat 1H dışındaki nükleuslar için, özel sargılar gerekmektedir. 1H dışında klinik MRS uygulamalarında kullanılan nükleuslar; 31P, 13C, 23Na, 19F, 15N, 39K, 7Li'dur (61).

### **PROTON(1H) MRS**

Proton MRS'de tek voksel görüntüleme ve multivoksel görüntüleme olarak iki temel teknik kullanılmaktadır. Tek voksel görüntüleme, lokalize bir bölgede ve homojen lezyonu olan hastalara önerilirken, multivoksel görüntüleme geniş bir kesitte lezyonun değişik bölümlerinden multipl spektrumlar gösterilebilmektedir (59).

Homojen bir manyetik alandaki protonların RF pulsu ile uyarılmaları sonrasında alıcı sarmallar relaksasyon zamanı süreci içerisinde farklı noktadaki voltaj farklılıklarını tespit ederler. Manyetik alan gücü bilinen bir ortamda, farklı çekirdekler rezonans frekansları ile tanımlanabilmektedir. Rezonans frekanslarındaki farklılık intensite-zaman eğrisi şeklinde olup bu sürede toplanan verilerin Fourier transformasyonu ile değişik Larmor frekanslarına sahip farklı pikler bir spektrumda ortaya çıkar. Bu pikler metabolitlerdeki protonların rezonans frekanslarını temsil etmektedir. İncelenen alandaki her metabolitin spektrumunda farklı karakteristik yeri mevcuttur. Yaygın olarak spektrumun elde edilmesinde hidrojen çekirdeği kullanılmaktadır. Bu tip incelemeye Proton MRS (1H MRS) adı verilmektedir. Proton MR Spektrumundaki her pik ile hangi metabolitin varlığı ve ne oranda olduğu saptanabilmektedir. Spektral grafide su yüksek frekansta, yağ düşük frekanstadır. Çoğu metabolit su ve yağ arası rezonans yaparlar ve bunların piki su ve yağ arasında yer almaktadır. Pikin yeri, metabolitin kimyasal ortamının su protonlarına ayarlı temel sistemde MRG frekansı ile farkını (kimyasal kaymasını) gösterir. Her pik, rezonans frekansının yüksekliğini ve yarı yüksekliğini içermektedir. Spektrumda frekans farkı "ppm" skalası ile gösterilmektedir. MRS'de her pike ait çizginin genişliği ve piklerin birbirinden ayırt edilebilmesi için manyetik alan homojenitesi önemlidir. Ana manyetik alanın gücü ne kadar fazla olursa spektrum rezolüsyonu o kadar artar. Lokal manyetik alandaki en küçük farklılıklar spektruma yansımaktadır. Vokseldeki

manyetik alan noktadan noktaya farklılık gösteriyorsa, aynı kimyasal koşuldaki proton farklı alanlarda farklı davranmakta ve pike ait çizgilerde genişlemeye, rezolüsyonda ve sinyal gürültü oranında azalmaya, sudan gelen sinyallerin az baskılanmasına neden olmaktadır. Bunun için 'voksel shimming' adı verilen ve voksel içerisinde manyetik alanın x, y, z aksında homojenizasyonunu sağlayan sekans içerisindeki su baskılanmadan önce otomatik olarak uygulanabilen bir yöntem kullanılır. MRS'de spektrumun görünümü sadece metabolitlerin konsantrasyonuna bağlı değil, aynı zamanda kullanılan özel puls sekanslarına, TR (Repetition time) ve TE (Echo time) gibi parametrelere de bağlıdır. MRS uygulamalarında STEAM (Stimulated acquisition method), PRESS (Point resolved surface coil spectroscopy), FROGS (Fast rotating gradient spectroscopy), DRESS (Depth resolved surface coil spectroscopy), SPARS (Spatially resolved spectroscopy), ISIS (Image selected in-vivo spectroscopy) teknikleri kullanılmaktadır. ISIS tekniği fosfor MRS'de kullanılmaktadır. Belirtilen bu teknikler ile tek voksel spektroskopi yapılabilmektedir. Bundan başka multivoksel spektroskopi olarak bilinen Chemical Shift Imaging (CSI) tekniği mevcuttur. Ayrıca CSI ve tek voksel teknikleri kombine olarak hibrid bir teknik şeklinde proton MRS'de kullanılabilir. Tek ve multivoksel spektroskopi yöntemleri karşılaştırıldığında, tek vokselde lokalizasyon, manyetik alan homojenitesi ve su baskılama daha iyi olmaktadır. Multivokselin avantajı ise geniş bir kesitte, kesitin birçok bölgesinden çok sayıda spektral analiz elde edilebilmesidir (59). Rutin MRS'de en çok kullanılanlar STEAM ve PRESS sekanslarıdır. Her iki sekans da tek voksel spektroskopi tekniğinde kullanılmaktadır. Bu iki teknikte de uzaysal çözümü, birbirine dik üç kesit düzleminin ardı sıra uyarımı ile gerçekleştirilmektedir (60).

STEAM teknikte önce 3 sekans selektif  $90^\circ$  RF (radyo frekans) pulsu uygulanır. Daha sonraki uygulanan 2. RF pulsu ile xz ve yz manyetizasyon planları sıra ile % 50 kadar geriye döndürülür. Xy planında kalan manyetizasyonun yarısı ise, 2. ve 3. RF pulsuları arasındaki süreç sırasında defaze edilerek, uyarılmış eko sinyaline katkıda bulunması engellenir. İnterval süresince x veya y planlarındaki manyetizasyon yalnızca T1 relaksasyon etkilerine duyarlı olup 3. RF pulsu uygulaması ardından manyetizasyon yeniden xy planına döndürülür (62).

PRESS teknikte ise birinci  $90^\circ$  selektif RF pulsu uygulandıktan sonra, arka arkaya 2 kesit selektif  $180^\circ$  RF pulsu gönderilir. Böylece bütün puls sekansı içinde manyetizasyon xy planında kalarak ikinci ekoya katkıda bulunur (59).

PRESS VE STEAM karşılaştırıldığında PRESS'de sinyal gürültü oranı daha iyidir ve daha az sayıda uyarı yeterlidir. PRESS'de özellikle uzun relaksasyon zamanı olan

metabolitler uzun TE kullanıldığında görülebilir. PRESS daha geniş dokulardan örnekleme sağlar. STEAM daha küçük alanların örneklemesini sağlar ve kısa ekolar kullanıldığından (20 msn) daha kısa relaksasyon zamanlı diğer metabolitler görünür hale gelir. Uzun ekolar kullanıldığında kolin, kreatin, N-asetil aspartat ve laktat dışındaki metabolitler kaybolur. Kısa ekolarda miyoinositol, glutamat, glutamin ve glisin gibi diğer metabolitler tanınır. Uzun ekolarda görülmeyen ek bileşiklerin kısa ekolarda görülmesinin nedeni kısa T2 relaksasyon zamanları veya J-çiftleşmenin defaz edici etkisidir. STEAM'de uygun sinyal gürültü oranı için daha fazla sayıda sinyal alınması gerekir. Eksternal yağ dokusu ile her iki sekansta da kirlenme olursa da STEAM sekansında VOI (volume of interest) dışından kirlenme daha fazladır. Kısa eko zamanlarında daha fazla bileşikten sinyal alınmakta, fakat daha fazla sıvı ve yağ kontaminasyonu olmaktadır. Uzun ekolu spektrumda daha az bileşik görünür hale gelmekte, T2 ağırlığı değişmekte, fakat daha düz bazal hat elde edilmektedir (63).

Proton MRS`de Kullanılan değerler:

MRS`de başlıca şu değerler kullanılır: TE, TR, vektör büyüklüğü, voksel büyüklüğü, inceleme zamanı, acquisition sayısı (sinyalin tekrarlama sayısı).

Yukarıda belirtilen parametrelerin klinik kullanımdaki değerleri tablo 1'de belirtilmiştir.

**Tablo 1:** MRS`de kullanılan değerler (64).

<b>PARAMETRE</b>	<b>KISA TE DEğERLERİ</b>	<b>UZUN TE DEğERLERİ</b>
TE (SVS veya 2D CSI)	20 veya 30 msn	135 veya 270 msn
Vektör büyüklüğü	1024-2048	1024-2048
TR(SVS veya 2D CSI)	1500-3000msn	1500-3000 msn
Voksel büyüklüğü (SVS)	2-27 ml	2-27 ml
Acquisition sayısı (SVS)	64-256	128-256
Değerlendirme zamanı (SVS)	1,5-6 dk	3-6 dk
Voksel (2D CSI)	1-2 ml	1-2ml
Acquisition sayısı (2D CSI)	1 veya 2	1 veya 2
Değerlendirme zamanı (2D CSI)	6 dk-12 dk	6-12 dk

**Proton MRS`de Kullanılan Metabolitler:**

Metabolitlerin beyindeki yoğunlukları yaşı bağlı orantılı olarak değişiklik gösterir. Bu değişiklikler hayatın ilk 3 ayı daha belirgindir. Neonatal beyinde baskın olan metabolit kolin, erişkin bir beyinde ise N- asetil aspartattır. Metabolitlere ait pik pozisyonları 0-4 ppm arasında ortaya çıkmakta olup skala sağdan sola doğrudur (59). Şekil 12`de normal bir proton MR Spektrumu, Tablo 12`de ise bu spektrumda saptanabilen metabolitler ve ppm değerleri gösterilmiştir. Kimyasal şiftler, NAA ya göre (2.00 ppm) relatif olarak her milyonda bölüm olarak verilmiştir (64, 65).

**Tablo 2:** Değişik metabolitlerin kısaltmaları ve spektrumda ppm olarak değerleri (63).

Asetat	Ac	1.85
Glisin	Gly	3.5
Myo-Inositol	myo-I	3.5
Taurin	Tau	3.3
Lipidler	Lip	0-2
Laktat	Lac	1.3
$\gamma$ -Aminobütirat	GABA	2.25
N-Asetil aspartat	NAA	2.0 2.6
Glutamat	Glu	2.1 2.35 3.75
Glutamin	Gln	2.1 2.45 3.75
Aspartat	Asp	2.8
Kreatin	Cr	3.0 3.9
Kolin	Cho	3.2
Fosfokreatin	PCr	3.0 3.9

#### Kolin (Cho):

Spektroskopik araştırmalarda oldukça önemli klinik veriler sağlayan bir metabolittir. Total kolin, fosforil-kolin ve gliserofosforilkolinin toplamından oluşur. Kolin 3.2 ppm'de pik yapar. Kolin hücre zarındaki fosfolipidlerin metbolizmasında yer almaktadır. Hücre membran proliferasyonunda fosfotidilkolin yıkımı ile serbest kolin ortaya çıkar. Kolin miyelin, hücre

membranları ve diğer kompleks beyin lipidlerinden çeşitli patolojik süreçler sonucu serbestleşerek MR spektroskopide görülebilir duruma gelir. Tümör, multipl skleroz, kafa travması, inme, hipoksi, beyin ölümü, radyasyon, enflamasyon, diyabet, karaciğer ve böbrek yetmezlikleri, dializ, osmotik olaylar ve karaciğer transplantasyonu sonrası artabilir. Enfeksiyonlarda ve hepatik ensefalopatilerde azalır (65, 66).

N-Asetil Aspartat (NAA):

NAA nöronal mitokondride üretilir, akson boyunca ilerler. Yaş, cinsiyet ve beyin farklı bölgelerinde değişiklik gösterir. Nöronal ve aksonal belirleyici olarak kabul edilir. Normal erişkin beyin spektrumunda en büyük piktir. 2.02 ppm de pik yapar. İnceleme alanındaki canlı nöron miktarı ile ilgili veri sağlar. Beyin maturasyonu geliştikçe NAA/Cr oranı artar. Tümör, infarkt, MS, bir çok lökoensefalopati, epilepsi, demans gibi nöronal ve aksonal harabiyet yapan bir çok patolojide azalır. Santral sinir sistemi dışında yoktur. Canavan hastalığı NAA'ın arttığı tek hastalıktır (67, 68).

Kreatin(Cr):

Beyindeki hücrelerde enerji bağımlı sistemlerin korunması ile ilişkili bir metabolittir. 3.02 ppm de pik yapar. Sabit bir metabolittir. Bu nedenle karşılaştırma ve kontrol için kullanılır. Hipometabolik durumlarda artar (tümör, travma,hipoksi vb.), hipermetabolik durumlarda ise azalır (69, 70).

Myoinositol (ml):

Hormona duyarlı nöroresepsiyonda rol alır. Muhtemelen glukronik asit prekürsörü olan bir metabolit olup ksenobiyotiklerin konjugasyon ile detoksifikasyonunda da rol alır. Fonksiyonu tam olarak bilinmemekle beraber yalnız glial hücrelerde yer aldığı ve glial belirleyici olabileceği düşünülmektedir. Kısa TE çekimlerde en belirgindir. 3.6 ppm'de pik yapar. Alzheimer, diyabetes mellitus, baş boyun tümörleri gibi durumlarda artar. İnfarkt, hipoksi, lityum tedavisi gibi durumlarda ise azalır(63, 71, 72).

Laktat (lac):

Laktat, glikolizin son ürünüdür ve oksidatif metabolizmanın enerji gereksinimini karşılayamadığı durumlarda birikir. Bazı beyin neoplazmları, glikolizin görece hızı yüksek olduğundan, laktat düzeylerinin de yükselmesine neden olabilmektedir. Laktat 1,32 ppm de pik yapar. Ayrıca 4,1 ppm'de de ikinci bir pik yapar ancak bu pik suya yakın olduğu için genellikle baskılanmaktadır. Laktatın değişen TE değerleri ile spektrumdaki görünümü değişmektedir. TE'nin 135 msn altında olması ile pikler inverted doublet şeklinde baseline altında yer alır. TE'nin 270 olması ile baseline üstüne çıkmaktadır. Laktat normal beyinde çok düşüktür. İnfarkt, hipoksi, bazı glial tümörler ve mitokondrial ensefalopatilerde artar (73).

### Glutamat-Glutamin (Glx):

Glutamat mitokondrial metabolizmada uyarıcı nörotransmitter olarak görev alır. Glutamin nörotransmitter detoksifikasyonu ve aktivitelerinin düzenlenmesinde önemli rol alır. Bu iki metabolitin rezonans piki birbiri ile çok yakın olup 2.1 ve 2.5 ppm arasında lokalizedir ve toplamları Glx ile gösterilir. Ancak 3-4 T gibi yüksek alan gücünde glutamat ve glutamin rezonansları ayrılmaya başlar. Serebral glutaminde artış karaciğer yetmezliğine bağlı ensefalopatide ve Reye sendromunda artmış kan amonyak düzeyleri sonucunda glutamin sentezinin artışına bağlı gelişir (63, 74, 75).

### 2. 5. 2. MRG'nın Nörooftalmolojideki kullanım alanı:

Nöroradyolojik inceleme görsel bozuklukların tanısında son iki dekatta önemli bir mesafe katetmiştir. MRG' nın kullanıldığı bellibaşlı nörooftalmolojik hastalıklar aşağıda belirtilmiştir.

1. Retinoblastom: Retinoblastom gelişmekte olan retinada bulunan immatüre retinoblastlardan kaynaklanan primer malin intra oküler bir tümördür. Bütün ırk gruplarında en sık görülen çocukluk çağı primer intraoküler malinedir. Tümör optik sinir yoluyla beyin invazyonu ve geniş metastaz yapma yapma eğilimindedir. Tedavi olmayan olgular bulguların başlamasından 2-4 içinde ölmektedir. MRG beyinin sellar ve para sellar bölgelerini ve orbital optik siniri değerlendirmede en faydalı ve aydınlatıcı araçtır. Bununla beraber intraokuler tümör değerlendirilmesinde bu malinitenin karakteristik özelliği olan lezyon içi kalsifikasyonları göstermediğinden MRG BT'ye göre daha az değerlidir (76).
2. Koroid ve silier cisim melanomu: MRG'de koroid ve silier cisim melanomunu görüntüleme kullanılabilir. Melanomları benzer lezyonlardan ayırmada BT'ye oranla ayırıcı tanıda daha değerlidir. Koroid ve silier cisim melanomlarının çoğu T1 ağırlıklı incelemelerde siyah vitreye göre parlak (hiperintens) ve T2 incelemelerde parlak vitreye göre koyu (hipointens) görünür (77).
3. Diğer göz içi tümörlerinin çok azı özel radyolojik görünüm verirler. Bazı atipik koroidal silier cisim melanomları özellikle amelanotik olanlar karakteristik MR görünümü göstermez. MRG'nın başka önemli bir kullanım alanı arka kapsül dışı uzanımının tesbitidir (77).
4. Optik sinir gliomu: Anterior görme yollarının gliomları merkezi sinir sisteminin en sık görülen tümörleridir. En sık olarak yaşamın ilk yirmi yılında ortaya çıkar. Optik sinir malin gliomları nadirdir (78). MRG'de optik sinirde intrinsek genişleme belirgindir.

Optik sinir gliomunun varlığı ve yaygınlığı en iyi olarak MRG'de gösterilmektedir (79). Optik sinir gliomu olgularında egzoftalmi, görme fonksiyonunda gerileme, diskromatopsi ve afferent pupiller defet eşlik eder. Malin olgularda ilerleyici ağırlı görme kaybı olur. Orbital sinir gliomu ve nörofibromatozis tip 1 bulunan hastalar için MRG perinöral araknoid gliomatozisinin neden olduğu tipik çift yoğunluklu tubüler kalınlaşma, midorbital optik sinirlerde uzama ve aşağıya doğru büküm oluşturma gösterebilir (80).

5. Optik sinir kılıfı meningiomu: Meningiolar, meninkslerdeki meningoendotelyal hücrelerden kaynaklanan selim tümörlerdir. Optik sinir, optik sinirdeki meningiolar tarafından ya da intrakraniyal tümörlerin orbital uzantıları tarafından kompresyona uğrayabilir. Optik sinir meningioları bütün meningioların %1-2'sini temsil eder. Optik sinir meningiomunda temel belirti yavaş ilerleyen görme kaybıdır. MRG' de yağ supresyonu ve gadolinium –diethylenetriamin-pentaasetik asit (Gd – DTPA) kontrastıyla güçlenme saptanabilir ve optik sinir kılıfı meningiolarının intrakanaliküler ve intrakraniyal yayılma derecesi kesin bir biçimde anlaşılabilir. İntaorbital ve intrakraniyal meningioların çoğunluğu BT incelenmesinde saptanabilir fakat intrakanaliküler optik siniri tutan meningiomu sadece gadolinumla güçlendirilmiş MRG güvenilir bir şekilde gösterebilmektedir. MRG küçük tümörlerde bile intrakraniyal uzantının olduğu durumlarda tanıda çok önemlidir (81).
6. Kiazmal ve parakiazmal bölge patolojileri (hipofiz adenomu, hipofiz apopleksi, menigiom, kraniofaringiolar): Kiazmal ve parakiazmal bölgeyi düşündürecek bulgular bulunan hastalarda MRG endikasyonu vardır. MRG çoğu sellar ve parasellar lezyon için seçkin bir test olmakla birlikte ince kesitli (1,5-3 mm) aksiyel ve koronal yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tımoğrafi görüntülemesi de alternatif bir görüntüleme tekniği olarak kullanılabilir. MRG'nın avantajları etraf yapılarla anatomik ilişkilerin daha iyi tanımlanması, kemik yapıdan kaynaklanan artefakt bulunmaması ve özel görüntü rekonstrüksiyonları yapılmaksızın aksiyel, koronal ve sagittal görüntüler elde edebilmesidir (81).
7. Akut demiyelinizan optik nörit: Optik nöritin en sık raslanan formudur. Akut demiyelinizan optik nöritli olgularda görme kaybı anıdır ve birkaç saat ile birkaç gün içinde olur. Nadiren binoküler olabileceği gibi genellikle monokülerdir. Hastaların % 90'dan fazlasında gözün içinde veya etrafında hafif bir ağrı vardır. Ağrı genellikle görme kaybından önce olur ve göz hareketleriyle birlikte artar. Şüpheli optik nöriti olan hastalarda tanıyı kesinleştirmek ve başka beyaz madde lezyonlarının olup



olmadığını belirlemek için yağ süpresyonlu gadolinyumlu beyin ve orbital MR incelemesi yapılmalıdır (81). Akut demiyelinizan optik nörit en sık MS'de (MS'li olguların % 50'sinde) olur. Optik Nörit Tedavi Çalışmasından (Optic Neuritis Treatment Trial (ONTİ) 5 yıllık takiplerde, monosemptomatik hastalarda daha sonra klinik olarak kesinleşmiş MS gelişimi açısından en güçlü tahmin edenin beyin MRG olduğunu göstermiştir (81). Beş yıl sonra, beyaz madde iki veya daha fazla lezyon varlığı, klinik olarak kesinleşmiş MS gelişimi için % 51 risk taşır. Bir veya iki lezyonu olanlar için risk % 37 dir. MR sonuçları normal olanlarda % 16 dir (81).

8. Orbital apeks sendromu: Orbital selülitlerin % 1'inden azı orbital apeks sendromu ile sonuçlanır. Bunların % 50'sinden fazlası diyabetes mellituslu hastalarda görülür. Bu hastalarda rinoserebral mukormikoz orbital apeks sendromunun en sık sebebidir. MR'da etkilenen yapıları görmek için yağ süpresyonu gereklidir. Aksi halde yağ tarafından oluşturulan "gürültü" inflamasyonu maskeleyebilir (81).

## **BÖLÜM III**

### **MATERYAL METOD**

#### **1. Grup (idiopatik infantil nistagmuslu hastalar)**

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları polikliniğine Haziran 2007- Mayıs 2008 tarihler arasında normal muayene için başvuran hastalar arasından 0-18 yaş grubu nistagmusu olan ve bilinen beyin patolojisi olmayan hastalar seçildi. Seçilen bu hastalar arasında nistagmusla beraber şaşılığı olanlar da vardı. Çalışmaya 12 hasta alındı (7'si kadın, 5'i erkek). Nistagmus grubu olarak hastaların yaş ortalamaları  $7,45 \pm 4,45$  (min: 2 max: 16) idi. Bir olguda MRG 'e tespit edilen intrakranial kitle sebebi ile olgu Nörosiruji anabilim dalına devredildi. Çalışmaya alınan hastaların göz muayeneleri (görme, göz hareketleri, ön segment muayenesi, direkt ve indirekt ışık refleksleri, fundus muayenesi) yapıldı. Hastaların bulguları Tablo 3'te gösterilmiştir. Çalışmaya alınan hastalardan 5'i yaşları 2-6 arası olduğundan anesteziistlerin nezaretinde sedasyon verilerek MR spektroskopileri çekildi.

**Tablo 3: 1. Grup (idiopatik infantil nistagmuslu hastalar)**

	YAŞ	CAMSIZ GÖRME	TASHİHLİ GÖRME	REFRAKSİYON		BİOMİK ROSKOPİ	FUNDUS	IIN	ŞAŞILIK
♀	7	SAĞ: 0,05 SOL: 5 MPS	SAĞ: 0,3 SOL: 0,2	SAĞ:-5,00-1,00 & 66 SOL: -5,75-3,50 & 97	1	SAĞ: N SOL:N	SAĞ: N SOL: N	+	SOL ET
♂	2	İki gözde obje takibi +	İki gözde obje takibi +	SAĞ:+4,00-1,25 & 76 SOL: +3,75-2,50 & 71	2	SAĞ: N SOL:N	SAĞ: N SOL:N	+	
♂	13	SAĞ: 3 MPS SOL: 3 MPS	SAĞ: 0,3 SOL: 0,3	SAĞ:+5,75-1,00 & 62 SOL: +5,00 -3,50 &107	3	SAĞ: N SOL:N	SAĞ: N SOL:N	+	SAĞ ET
♀	16	SAĞ: 0,5 MPS SOL: 0,5 MPS	SAĞ: 0,5 MPS SOL: 0,5 MPS	SAĞ:+8,00-2,00 & 5 SOL:+8,00-1,75 & 7	4	SAĞ: N SOL:N	SAĞ: N SOL:N	+	-
♂	9	SAĞ:0,7 SOL:0,7	SAĞ:0,8 SOL:0,8	SAĞ:+0,25-1,00 & 1 SOL:+0,25-0,75 & 171	5	SAĞ: N SOL:N	SAĞ: N SOL:N	+	-
♀	5	SAĞ:0,6 SOL:0,3	SAĞ:0,7 SOL:0,5	SAĞ:-4,25-0,75 & 129 SOL: +4,50-2,75 & 2	6	SAĞ: N SOL:N	SAĞ: N SOL:N	+	-
♀	4	SAĞ: 4 MPS SOL:3 MPS	SAĞ: 0,4 SOL: 0,2	SAĞ: -9,00-2,75 & 175 SOL: -10,50 -2,00 &178	7	SAĞ: N SOL:N	SAĞ: N SOL:N	+	-
♂	11	SAĞ:0,4 SOL: 4 MPS	SAĞ:0,6 SOL:0,2	SAĞ: +1,25-0,75 &164 SOL: -3,25-1,75 & 1	8	SAĞ: N SOL:N	SAĞ: N SOL:N	+	SOL ET
♀	6	SAĞ:0,5 SOL:0,4	SAĞ:0,7 SOL:0,6	SAĞ: +3,00-1,50 & 26 SOL: +3,00-1,75 & 160	9	SAĞ: N SOL:N	SAĞ: N SOL:N	+	SAĞ XT
♀	7	SAĞ: 5 MPS SOL: 0,05	SAĞ:0,3 SOL:0,4	SAĞ: -8,00-1,75 & 135 SOL: -6,50 -1,00 &128	10	SAĞ: N SOL:N	SAĞ: N SOL:N	+	-
♀	2	İki gözde obje takibi +	İki gözde obje takibi +	SAĞ: +4,25-2,75 &164 SOL: +4,00-3,00 & 1	11	SAĞ: N SOL:N	SAĞ: N SOL:N	+	SAĞ XT

## 2. Grup (Normal grup:

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları polikliniğine Haziran 2007-Mayıs 2008 tarihler arasında normal muayene için başvuran 0-18 yaş grubu hastalar arasından nistagmus, ambliyopi, anizometri gibi göz patolojisi olmayan, herhangi bir sistemik hastalığı olmayan 9 çocuk (3 kadın, 6 erkek) çalışmaya kontrol grubu olarak dahil edildi. Çocukların yaş ortalamaları  $7,44 \pm 2,29$  (min: 5 max:13) idi. Normal grup olarak hiç bir hastaya sedasyon verilmedi. Hastaların özellikleri Tablo 4'te verilmiştir.

**Tablo 4:** 2. Grup (normal grup)

		YAŞ	CAMSIZ GÖRME	BİYOMİK ROSKOPİ	FUNDUS
1	♂	7	SAĞ: TAM SOL: TAM	SAĞ: N SOL: N	SAĞ: N SOL: N
2	♂	6	SAĞ: TAM SOL: TAM	SAĞ: N SOL: N	SAĞ: N SOL: N
3	♂	8	SAĞ: TAM SOL: TAM	SAĞ: N SOL: N	SAĞ: N SOL: N
4	♀	6	SAĞ: TAM SOL: TAM	SAĞ: N SOL: N	SAĞ: N SOL: N
5	♀	7	SAĞ: TAM SOL: TAM	SAĞ: N SOL: N	SAĞ: N SOL: N
6	♂	5	SAĞ: TAM SOL: TAM	SAĞ: N SOL: N	SAĞ: N SOL: N
7	♂	8	SAĞ: TAM SOL: TAM	SAĞ: N SOL: N	SAĞ: N SOL: N
8	♂	13	SAĞ: TAM SOL: TAM	SAĞ: N SOL: N	SAĞ: N SOL: N
9	♀	7	SAĞ: TAM SOL: TAM	SAĞ: N SOL: N	SAĞ: N SOL: N

### 3. Grup: (bilateral ametropik amliyopi)

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları polikliniğine Haziran 2007- Mayıs 2008 tarihler arasında normal muayene için başvuran 0-18 yaş grubu hastalar arasından bilateral ametropik ambliyopisi olan 10 hasta (5 kadın, 5 erkek) çalışmaya alındı. Ametropik ambliyopi grubu olarak hastaların yaş ortalamaları  $7,6 \pm 3,46$  (min: 4 max: 17) idi. Çalışmaya alınan hastaların göz muayeneleri (camsız görme, sikloplejik refraksiyon, camlı görme, göz hareketleri, ön segment muayenesi, direkt ve indirekt ışık refleksleri, fundus muayenesi) yapıldı. Hastaların oftalmolojik muayene bulguları Tablo 5'te gösterilmiştir.

**Tablo 5: 3. Grup hasta (bilateral ametropik amliyopi grubu).**

		YAŞ	CAMSIZ GÖRME	TASHİHLİ GÖRME	REFRAKSİYON	BIOMİKROSKOPİ	FUNDUS	BİLATERAL AMETROPİK AMBLİYOPİ	STRABİSMUS
1	♀	4	SAĞ: 0,1 SOL: 0,2	SAĞ: 0,2 SOL: 0,4	SAĞ: +3,00 SOL: -1,50	SAĞ: N SOL:N	SAĞ: N SOL: N	+	-
2	♀	7	SAĞ: 0,4 SOL: 0,5	SAĞ: 0,6 SOL: 0,7	SAĞ: +1,50 -5,00 & 1 SOL: +0,50 -2,75 & 171	SAĞ: N SOL:N	SAĞ: N SOL:N	+	-
3	♂	8	SAĞ: 0,4 SOL: 0,5	SAĞ: 0,6 SOL: 0,7	SAĞ: +1,50 -2,50 & 175 SOL: +2,00 -3,00 & 171	SAĞ: N SOL:N	SAĞ: N SOL:N	+	-
4	♀	17	SAĞ: 0,3 SOL:0,05	SAĞ: 0,6 SOL: 0,1	SAĞ:+1,00 -4,50 & 7 SOL:-3,00 -4,50 & 172	SAĞ: N SOL:N	SAĞ: N SOL:N	+	SOL XT
5	♂	6	SAĞ: 0,4 SOL: 0,4	SAĞ: 0,6 SOL: 0,5	SAĞ:+4,00 -1,00 & 154 SOL:+0,500 -1,00 & 17	SAĞ: N SOL:N	SAĞ: N SOL:N	+	-
6	♀	7	SAĞ: 0,5 SOL: 0,16	SAĞ: 0,7 SOL: 0,3	SAĞ: -+7,00 -1,50 & 4 SOL: +8,00 -1,50 & 168	SAĞ: N SOL:N	SAĞ: N SOL:N	+	SOL ET
7	♀	6	SAĞ: 0,3 SOL: 0,3	SAĞ: 0,6 SOL: 0,6	SAĞ: +4,25 -2,75 & 160 SOL: +4,50 -2,75 & 172	SAĞ: N SOL:N	SAĞ: N SOL:N	+	SOL ET
8	♂	8	SAĞ: 0,16 SOL: 0,3	SAĞ: 0,3 SOL: 0,5	SAĞ: +5,50 -2,00 & 175 SOL: +4,00 -1,50 & 160	SAĞ: N SOL:N	SAĞ: N SOL:N	+	-
9	♂	7	SAĞ: 0,2 SOL:0,3	SAĞ: 0,4 SOL: 0,6	SAĞ:+9,00 SOL: +7,50	SAĞ: N SOL:N	SAĞ: N SOL:N	+	-
10	♂	7	SAĞ: 0,16 SOL: 0,16	SAĞ: 0,16 SOL: 0,16	SAĞ: +1,50 SOL:+1,50	SAĞ: N SOL:N	SAĞ: N SOL:N	+	-

## MRS tekniği

### MRS incelemesi:

Çalışma kapsamındaki hastalar oftalmojik muayene bulgularına göre gruplara ayrıldıktan sonra İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında MR spektroskopik inceleme alındılar. Çalışmaya alınan 1.grup, 2. grup ve 3. grup hastalara beyin oksipital bölgenin sağ ve sol lobları ana manyetik alanı 1.5 Tesla, gradyent gücü ise 30 mTesla/m olan süperiletken manyetik rezonans görüntüleme cihazı (Gyrosan Intera Master, Philips, Best, Hollanda) ile incelendi (Resim 2A, 2B).



A

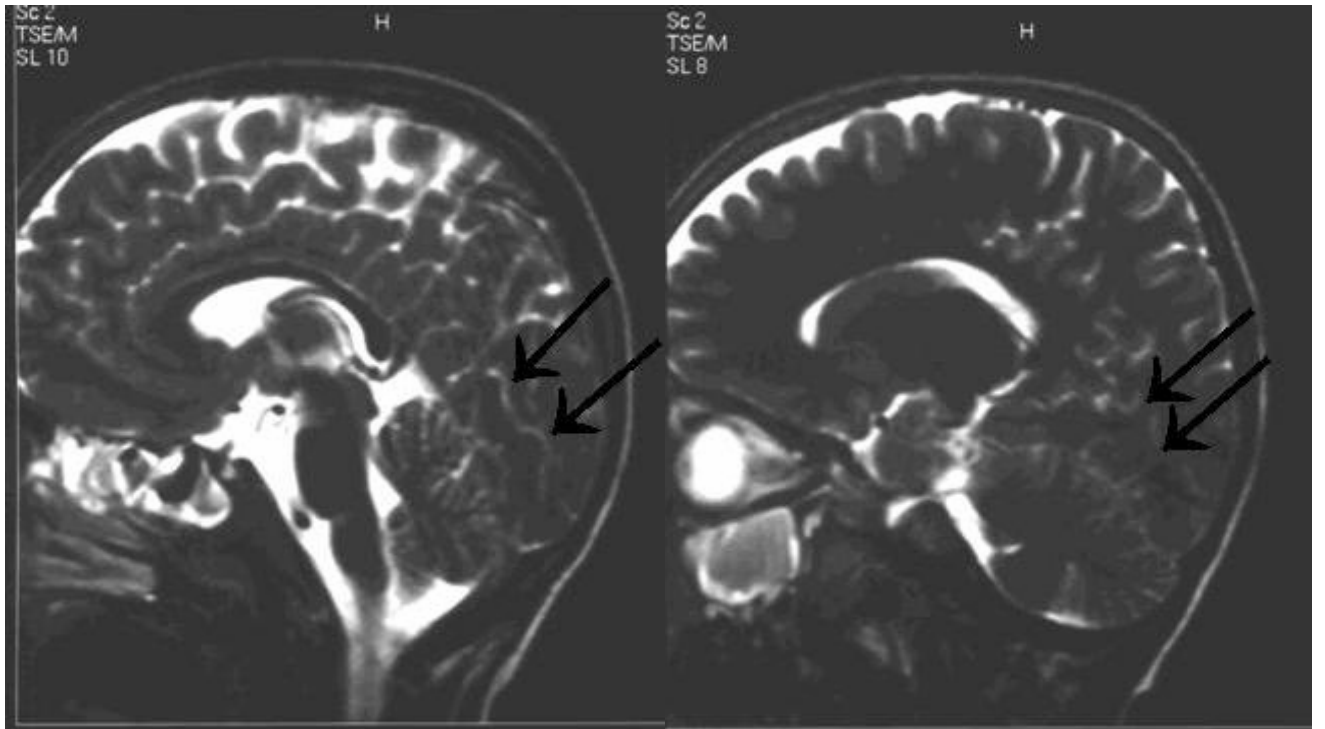
B

**Resim 2:** Görüntülemede kullandığımız ana manyetik alanı 1.5 Tesla, gradyent gücü ise 30 mTesla/m olan süperiletken manyetik rezonans görüntüleme cihazı (Gyrosan Intera Master, Philips, Best, Hollanda) ve sedasyon verilen hastaların monitörizasyonunda kullanılan cihaz.

Tüm olgularda göz muayenesi tamamlandıktan sonra nistagmus hastası çalışma grubuna girecek şartları içeriyorsa MRG çekilmek üzere randevusu alındı. Hastanın MRS tetkiki için hareketsiz duracağı kanaatine varılmıyorsa hasta anestezi bölümüne konsülte edildi. Gerekli tetkikler yapıldıktan sonra hastadan alınan ek onam formu ile hastalar anestezi eşliğinde görüntülemeye alındı.

MRS tetkiki öncesinde rutin konvansiyonel MRG kesitleri alındı. Aksiyel planda T1A (TR450 ms , TE: 10ms), aksiyel T2 A (TR 4366 ms , TE: 120 ms), koronal FLAIR (TR6000 ms , TE: 110ms, TI: 2000), sagittal T2 A (TR 4366 ms , TE: 120 ms) görüntüler elde edildi. Kesit kalınlığı 4 mm, NSA: 3 olarak alındı. Görüntüler incelendi ve santral sinir sisteminde patolojileri olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Sigle voksel MRS lmleri her iki

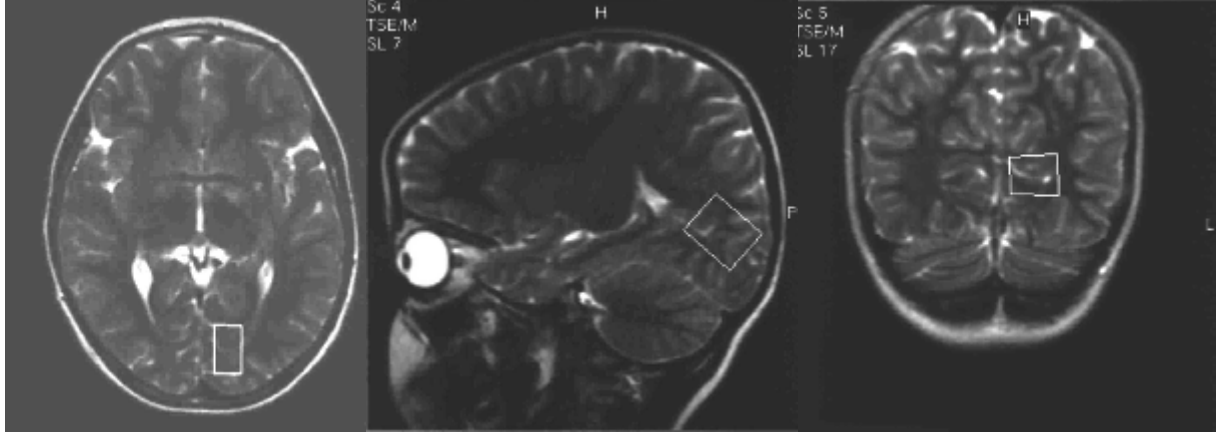
okspital görsel korteksten ayrı ayrı gerçekleştirildi. Her üç planda plan görüntüleri T2 A görüntüleri elde edildi ve kalkarin sulkus şekil 2A ve 2B'de oklarla gösterildiği şekilde sagittal planda striat ve ekstra striat alanı gösterildi (Resim 3A, 3B). Kalkarin sulkusta striat ve ekstra striat alanı belirlendikten sonra dördörtgen şeklindeki (2x1x1cm boyutundaki ROI) kalkarin sulkusa paralel olacak şekilde yerleştirildi (Resim 4A, 4B, 4C). ROI'nin kemik, damar ve yağ ile ilişkisi olmamasına özen gösterildi. MR single voksel spektro (SVS) sekansı (PRESS= Roint Resolved spektro) TR: 2000 ms, TE: 31 ms, with 256 averaj) kullanılarak elde



A

B

**Resim 3:** Sagittal kesitlerde kalkarin (A) ve sulkus (B) belirlenerek (striat ve ekstra striat içerecek şekilde) ROI (belirlenen alan) yerleştirildiği alan belirlenmektedir.



A

B

C

**Resim 4:** Aksiyal (A), sagittal (B), ve koronal(C) T2 A görüntülerde ROI yerleştirildiği alanı görüyoruz.

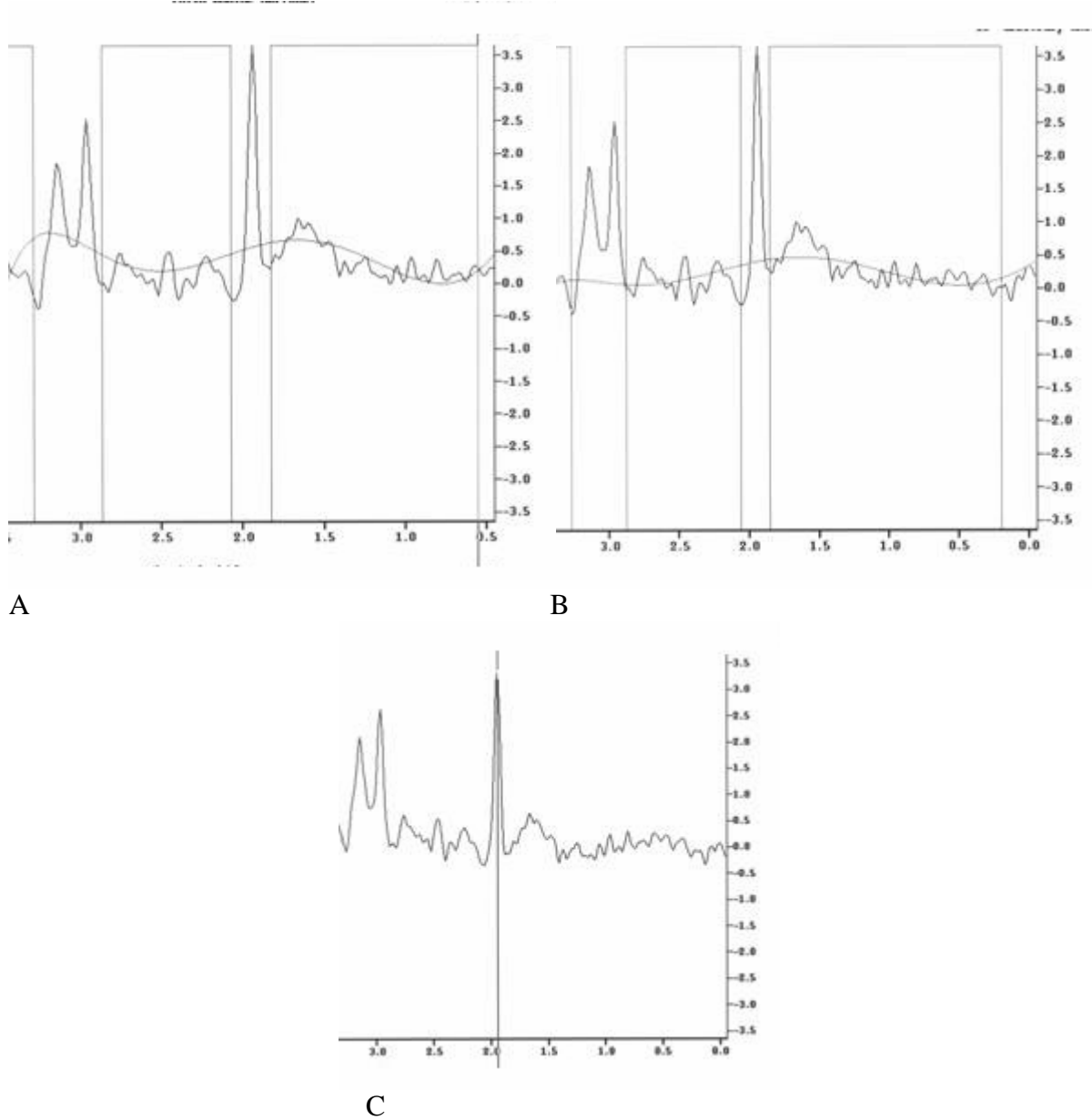
edildi. Spektrumun elde edilmesi öncesinde alan homojenitesini elde etmek için shimming yapıldı. Hemen sonrasında chemical-shift-selective saturation pulsu kullanılarak su baskılaması gerçekleştirildi. Spektral tarama aralığı olarak 1000 Hz , 1024 nokta data boyutu kullanıldı. Tüm datalar elde edildikten sonra firmanın sağladığı software kullanılarak bilgi kodlaması ve işlemleri gerçekleştirildi.

Spektral patern elde edildikten sonra gerekli düzeltmeler için tüm olgularda “baseline ve phase correction “ işlemleri uygulandı.

**Baseline Correction:**

Spektro penceresine girildikten sonra spectrum peak aralığı seçildi. Ana menüden frequency domain signal corrections seçeneği seçilerek açılan pencerede baseline correction seçeneği açıldı. Calculate tuşuna basıldı ve define window seçilerek baskılanması düşünülen parazit pikler işaretlendi. Subtract seçeneği ile bu pikler baskılandı. Resim 5'te Baseline correction uygulanması sonrasındaki spektral paterndeki değişim izlenmektedir (Resim 5).

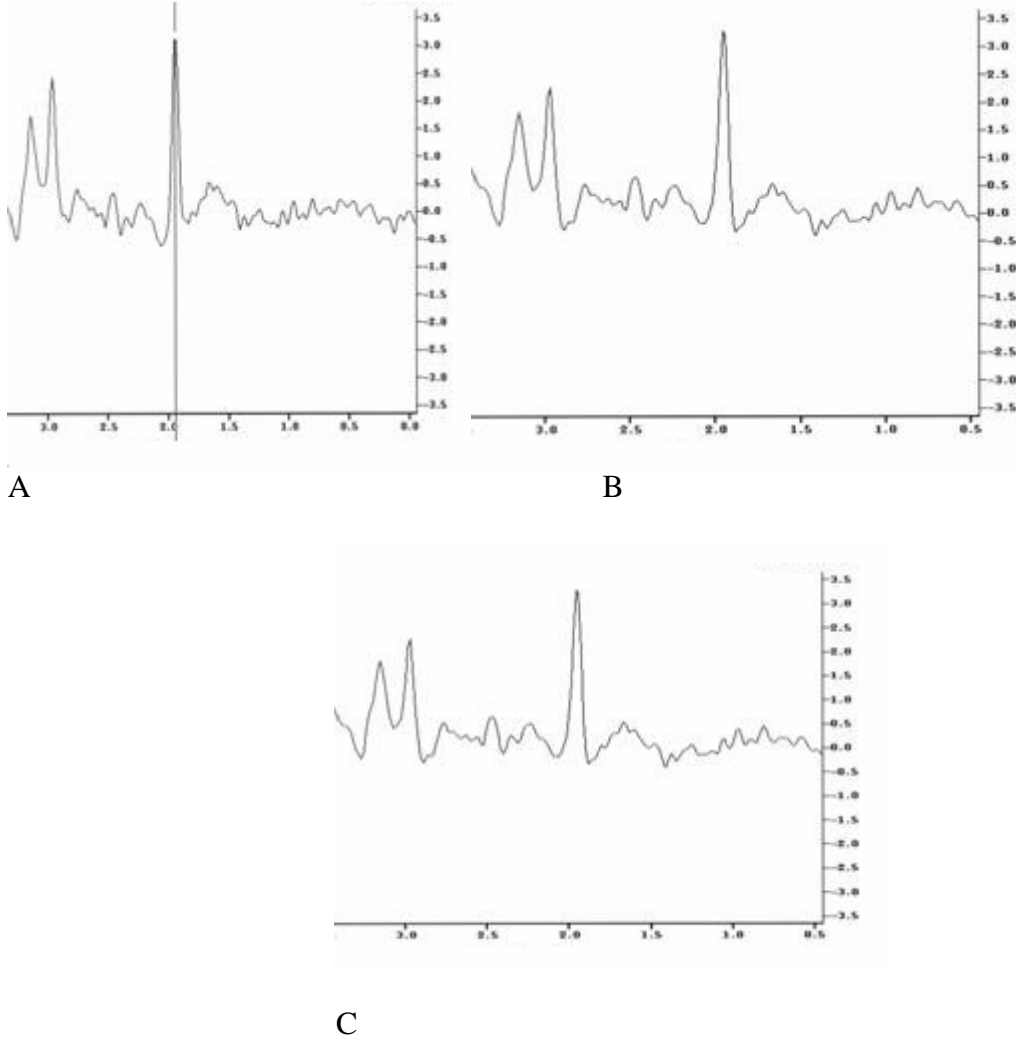




**Resim 5:** Baz line correction işlemi (süstraction öncesi (A), Sustraction sonrası (B, C)).

Faz correction:

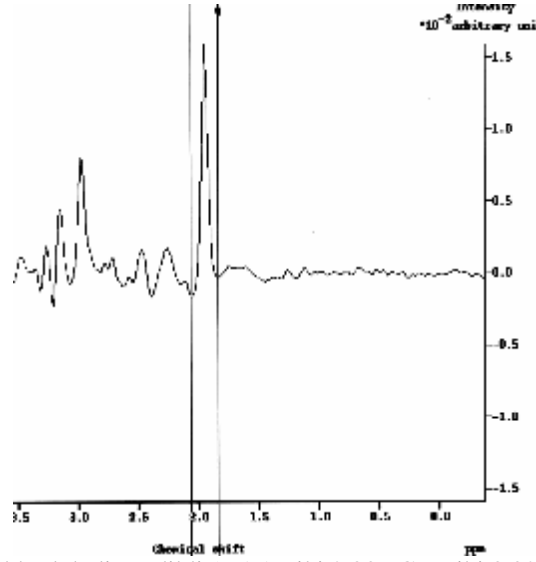
Spekro penceresine girildikten sonra spectrum peak aralığı seçildi. Ana menüden frequency domain signal corrections seçeneği seçilerek açılan pencerede phase correction seçeneği açıldı. Kursor NAA peak hizasına getirilip step size ayarlanarak faz doğrulaması gerçekleştirildi. (Resim 6)



**Resim 6:** Faz correction öncesi (A), Faz correction esnasında (B), Faz correction sonrası (C)

### **Verilerin ölçümü:**

İşlemler tamamlandıktan sonra spektrum iki radyalog tarafından consensus esasına dayanarak değerlendirildi. Spektrumdaki rezonans pikleri *N*-asetilaspirtat (NAA) piki 3,2 ppm, kreatin (Cre) piki 3,02 ppm, kolin (Cho) piki 2,00 ppm olarak belirlendi. Piklerin altındaki alan piklerin alt sınırları kursor ile işaretlenerek otomatik olarak ölçüldü. Bu değerler Excel tablosuna yerleştirildi ve pik alanı metabolik oranları NAA/Cr, Cho/Cr oranları hesaplandı (Resim 7)



**Resim 7:** MR spektrumunda pikler lokalize edildi (NAA piki 2,00, Cre piki 3,02 ppm, Cho piki 2,00 ve pikin her iki ucuna kursor konarak veriler ölçüldü.

### **İstatistiksel değerlendirme:**

Araştırma verierimizin İstatistiksel değerlendirilmesi SPSS for Windows Version 11.0 (SPPS Inc., Chicago, IL) programı kullanıldı. Araştırmamızda ölçülebilir veriler ortalama (mean)  $\pm$  standart sapma (SD) olarak verildi. Ölçülebilir verilerin normal dağılım göstermediği Shapira Wilk testi ile saptandı ( $P>0.05$ ). Bu nedenle, grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis Varyans analizi ve Bonferroni Mann-Whitney U testi kullanıldı.  $P<0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## **BÖLÜM IV**

### **BULGULAR**

İdiopatik infantil nistagmus, bilateral ametropik ambliyopi ve kontrol grubundan oluşan üç grubun çekilen beyin oksipital kortekslerinin TE: 136ms MRS verileri Naa/Cr, Cho/Cr oranları yönünden incelendi. Veriler tablo 6-1,2,3'te belirtilmiş. Aynı zamanda resim-8'de bu üç gruptan, örnek olarak birer olgununun NAA/Cr, Cho/Cr oranları gösterilmektedir.

**Tablo-6-1:** 1. grup (idiopatik infantil nistagmus) hastalarının verileri

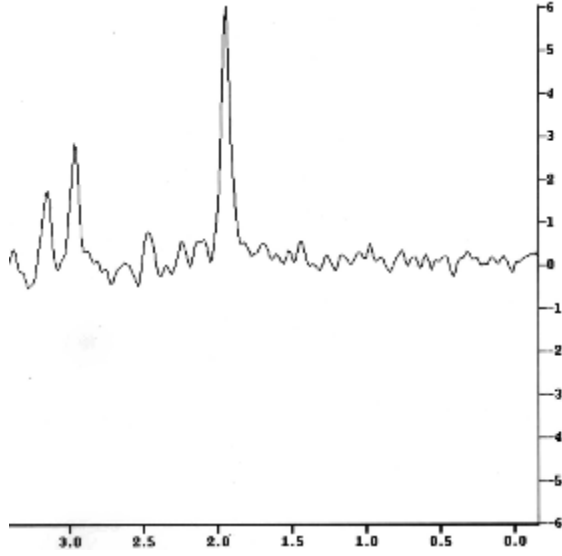
<b>1.Grup (İdiopatik infantil nistagmus grubu)</b>				
	<b>Sağ Cho/Cr</b>	<b>Sağ NAA/Cr</b>	<b>Sol Cho/Cr</b>	<b>Sol NAA/Cr</b>
<b>1</b>	,75022	1,77645	1,75435	1,62798
<b>2</b>	1,29421	1,92680	1,05097	1,47845
<b>3</b>	,75961	1,83583	,48737	1,69215
<b>4</b>	,75961	1,41983	,65221	1,51197
<b>5</b>	,90523	1,46526	1,19256	2,21025
<b>6</b>	,99394	1,46526	,62403	1,87718
<b>7</b>	,56352	1,75292	1,00377	2,09809
<b>8</b>	,62888	2,28724	,75870	2,74199
<b>9</b>	,67304	1,55794	,75871	1,56012
<b>10</b>	,91116	1,82518	,69370	1,77645
<b>11</b>	,63363	1,86671	,55139	1,92680

**Tablo-6-2:** 2. grup (sağlam grup) hastalarının verileri

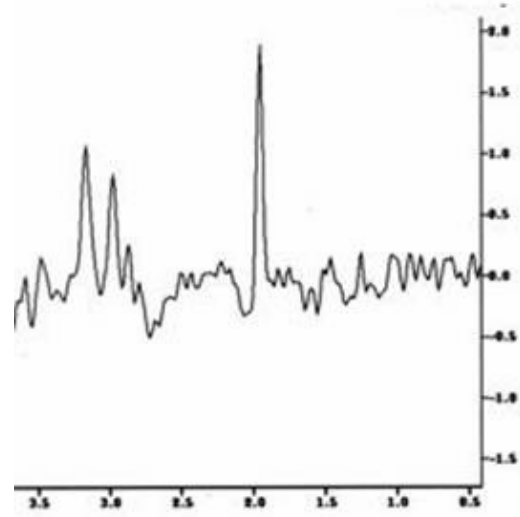
<b>Sağlam grup</b>				
	<b>Sağ Cho/Cr</b>	<b>Sağ NAA/Cr</b>	<b>Sol Cho/Cr</b>	<b>Sol NAA/Cr</b>
<b>1</b>	,72345	2,21500	,73328	2,21422
<b>2</b>	,72750	2,15760	,73792	2,05869
<b>3</b>	,57121	1,75212	,56508	1,64737
<b>4</b>	,82005	2,15648	,81522	2,09609
<b>5</b>	,62057	1,87004	,61529	1,66707
<b>6</b>	,62609	1,75082	,61607	1,75082
<b>7</b>	,57003	1,73678	,56939	1,82896
<b>8</b>	,62029	2,55828	,62037	2,65828
<b>9</b>	,62334	1,65788	,62328	1,85793

**Tablo- 6-3:** 3. grup (ametropik ambliyopi grubu) hastalarının verileri

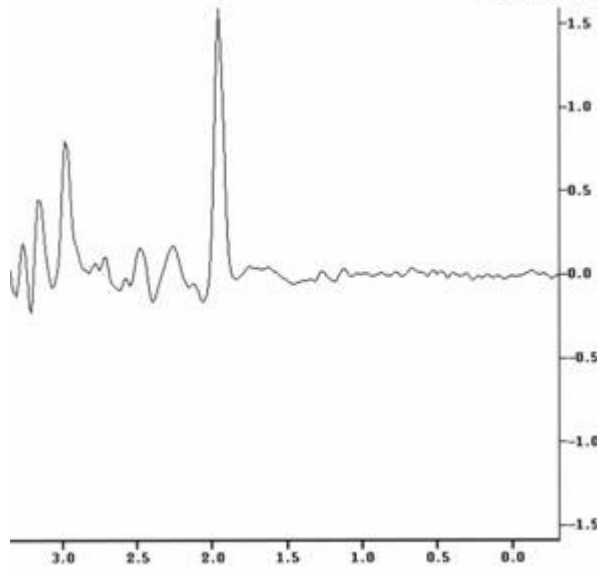
<b>Ametropik ambliyopi grubu</b>				
	<b>Sağ Cho/Cr</b>	<b>Sağ NAA/Cr</b>	<b>Sol Cho/Cr</b>	<b>Sol NAA/Cr</b>
<b>1</b>	,84649	1,40145	,89916	1,99665
<b>2</b>	,61616	1,74592	,78113	1,76090
<b>3</b>	,66616	1,78592	,72811	1,79090
<b>4</b>	,64824	3,74916	,36350	2,45528
<b>5</b>	,83177	1,78933	,68335	1,96186
<b>6</b>	,37897	1,22292	,93410	2,67151
<b>7</b>	,66186	1,87201	,37344	1,70577
<b>8</b>	,56349	1,52626	,67445	1,33264
<b>9</b>	,71282	1,46252	,84966	1,70537
<b>10</b>	,66792	1,87230	,88599	2,16872



A



B



C

**Resim 8:** Normal hastadan (A), idiopatik infantil nistagmuslu hastadan (B) ve bilateral ametropik ambliyopili hastadan (C) elde edilen oksipital lobun MRS (TE: 136) spektrumları. Spektrumdan yapılan ölçümlerde normal hastada Cho/Cr: 0.62, Naa/Cr: 2.65 (A), idiopatik infantil nistagmus hastada Cho/Cr: 1.75, NAA/Cr oranları 1.62 (B), bilateral ametropik ambliyopi hastada Cho/Cr: 0.66 , Naa/Cr:1.87 ölçülmüştür (C).

Beyin oksipital korteksin çekilen TE: 136 ms MRS'in bulguları değerlendirildiğinde NAA/Cr oranı idiopatik infantil nistagmus grubunda  $1,793 \pm 0,318$  (1,419 - 2,741), sağlam grupta  $1,979 - 0,303$  ( $1,647 \pm 2,658$ ), bilateral ametropik ambliyopi grubunda  $1,898 \pm 0,558$  (1,22 - 2-3,749) bulundu. Üç grubun Naa/Cr oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0,222). Çekilen TE: 136 ms MRS'in bulguları değerlendirildiğinde Cho/Cr oranı idiopatik infantil nistagmus grubunda  $0,836 \pm 0,293$  (0,487 - 1,754), sağlam



grupta, Cho/Cr oranı  $0,655 \pm 8,225$  (0,565 - 0,820), bilateral ametropik ambliyopi grubunda  $0,688 \pm 0,17$  (0,363 - 0,934) bulundu. Üç grubun Cho/Cr oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (P: 0.027). (Tablo 7).

**Tablo 7:** İdiopatik infantil nistagmus, normal ve bilateral ametropik ambliyopi gruplarının karşılaştırılması.

	<b>Naa/Cr</b> <b>(Ort ± SS)</b> <b>(Minimum - Maksimum)</b>	<b>Cho</b> <b>(Ort ± SS)</b> <b>(Minimum-Maksimum)</b>
<b>İdiopatik infantil nistagmus (N:22)</b>	$1.793 \pm 0.318$ (1.419 - 2.741)	$0,836 \pm 0,293$ (0,487 - 1,754)
<b>Bilateral ametropik ambliyopi (N:20)</b>	$1,898 \pm 0,558$ (1,222 - 1,754)	$0,688 \pm 0,170$ (0,363 - 0,934)
<b>Kontrol grubu (N:18)</b>	$1,979 \pm 0,303$ (1,419 - 2,658)	$0,655 \pm 0,08225$ (0,565 - 0,820)
<b>p</b>	0,222	0,027

Beyin oksipital korteksin çekilen TE: 136 ms MRS'in bulguları değerlendirildiğinde Naa/Cr oranı idiyopatik infantil nistagmus grubunda  $1,793 \pm 0,318$  (1,419 - 2,741), kontrol grubunda ise  $1,979 \pm 0,303$  (1,647 - 2,658) bulundu. İki grubun Naa/Cr oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (P: 0,07). Çekilen TE 136 ms MRS'in bulguları değerlendirildiğinde Cho/Cr oranı idiyopatik infantil nistagmus grubunda  $0,836 \pm 0,293$  (0,487 - 1,754), kontrol grubunda  $0,655 \pm 8,225$  (0,565 - 0,820) bulundu. İki grubun Cho/Cr oranları karşılaştırıldığında nistagmuslu hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark yüksek bulundu (P:0.008). (Tablo 8).

**Tablo 8:** Normal ve idiyatik infantil nistagmus gruplarının karşılaştırılması

	<b>Naa/Cr</b> <b>(Ort ± SS)</b> <b>(Minimum – Maksimum)</b>	<b>Cho</b> <b>(Ort ± SS)</b> <b>(Minimum-Maksimum)</b>
<b>İdiyatik infantil nistagmus (N: 22)</b>	1.793 ± 0. 318 (1.419-2.741)	0,836 ± 0,293 (0,487 - 1,754)
<b>Kontroll grup (N:18)</b>	1,979 ± 0,303 (1,419 - 2,658)	0,655 ± 0,3225 (0,565 - 0,820)
<b>p</b>	0,070	0,008

Beyin oksipital korteksin çekilen TE: 136 ms MRS'ın bulguları değerlendirildiğinde Naa/Cr oranı idiyatik infantil nistagmus grubunda  $1,793 \pm 0,318$  (1,419 - 2,741), ambliyop grubunda  $1,898 \pm 0,558$  (1,222 - 3,749) bulundu. İki grubun Naa/Cr oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (P: 0,706). Çekilen TE: 136 ms MRS'ın bulguları değerlendirildiğinde Cho/Cr oranı idiyatik infantil nistagmus grubunda Cho/Cr oranı  $0,836 \pm 0,293$  (0,487 - 1,754) ambliyopi grubunda  $0,688 \pm 0,170$  (0,363 - 0,934) bulundu. Her iki grubun Cho/Cr oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (P: 0,174) (Tablo 9).

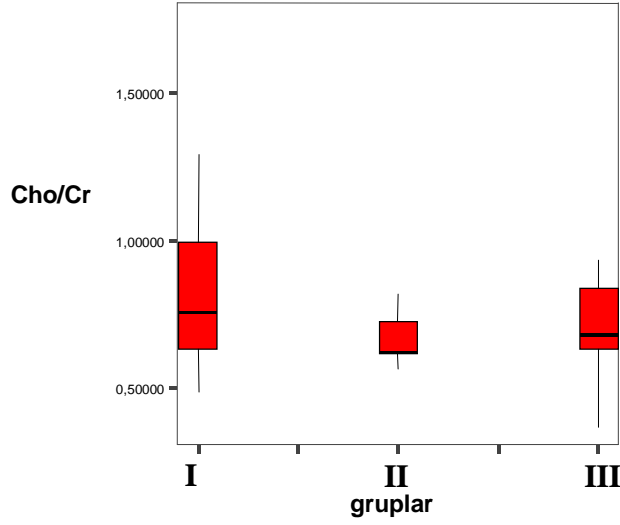
**Tablo 9:** Nistagmus grubu ile bilateral ametropik ambliyopi grubunun karşılaştırılması.

	<b>Naa/Cr</b> <b>(Ort ± SS)</b> <b>(Minimum –Maksimum)</b>	<b>Cho/Cr</b> <b>(Ort ± SS)</b> <b>(Minimum - Maksimum)</b>
<b>İdiyatik infantil nistagmus(N: 22)</b>	1,793 ± 0,318 (1,419-2,741)	0,836±0,293 (0,487-1,754)
<b>Bilateral ametropik ambliyopi (N: 20)</b>	1,898±0,558 (1,222-3,749)	0,688±0,170 (0,363-0,934)
<b>p</b>	0,706	0,174

Çekilen TE: 136 ms MRS'in bulguları değerlendirildiğinde Naa/Cr oranı bilateral ametropik ambliyopi grubunda  $1,898 \pm 0,558$  (1,222 - 3,749), normal grupta  $1,979 \pm 0,303$  (1,647 - 2,658) bulundu. İki grubun Naa/Cr oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (P: 0,303). Çekilen TE: 136 ms MRS'in bulguları değerlendirildiğinde bilateral ametropik ambliyopi grubunda Cho/Cr oranı  $0,688 \pm 0,170$  (0,363 - 0,934), normal grupta  $0,655 \pm 0,08225$  (0,565 - 0,820) bulundu. İki grubun Cho/Cr oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (P: 0,167) (tablo 10).

**Tablo 10:** Normal ile bilateral ametropik ambliyopi gruplarının karşılaştırılması.

	<b>Naa/Cr</b> <b>(Ort <math>\pm</math> SS)</b> <b>(Minimum –Maksimum)</b>	<b>Cho</b> <b>(Ort <math>\pm</math> SS)</b> <b>(Minimum - Maksimum)</b>
<b>Kontrol grup (N: 18)</b>	$1,979 \pm 0,303$ (1,647 - 2,658)	$0,655 \pm 0,08225$ (0,565-0,820)
<b>Bilateral ametropik ambliyopi (N: 20)</b>	$1,898 \pm 0,558$ (1,222 - 0,934)	$0,688 \pm 0,170$ (0,363 - 0,934)
<b>P</b>	0,303	0,167

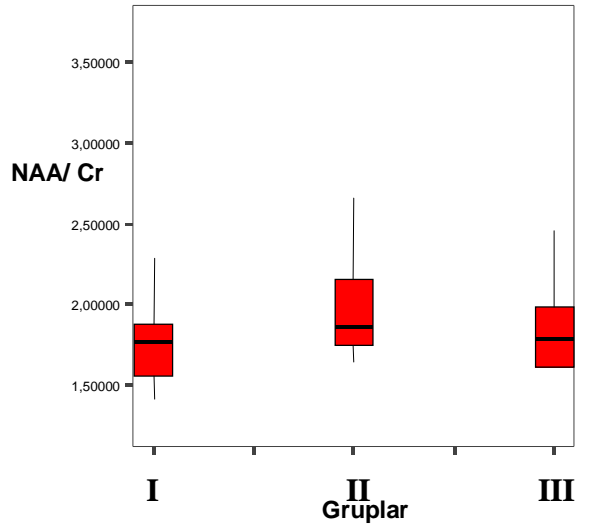


**Resim 9:** İdiopatik infantil nistagmus, kontrol ve bilateral ametropik ambliyopi gruplarının Cho /Cr oranlarının dağılımı

**I. grup:** İdiopatik infantil nistagmus grubu

**II. grup:** Kontrol grubu

**III. grup :** Bilateral ametropik ambliyopi grubu



**Resim 10:** İdiopatik infantil nistagmus, kontrol ve bilateral ametropik ambliyopi gruplarının NAA/Cr oranlarının dağılımı

**I. Grup:** İdiopatik infantil nistagmus grubu

**II. grup:** Kontrol grubu

**III. grup :** Bilateral ametropik ambliyopi grubu

## BÖLÜM V

### TARTIŞMA

MRS oftalmoloji dünyasında yaklaşık 15 yıldır kullanılmasına rağmen yaptığımız literatür incelemelerinde çalışmamıza birebir benzerlik gösteren bir örnek çalışma bulunamamıştır.

İlk olarak Berkowitz ve ark. MRS kullanarak dört normal kişi ve bir optik nöropatili hastanın vitreus yapılarındaki laktat miktarına bakmışlardır. Bu anlamda sağlıklı kişilerde, retina ve optik sinir metabolizmasının değerlendirilmesinde non-invaziv bir yöntem olarak MRS kullanımı başlatmışlardır (82).

MRS'nın klinikte kullanım alanının genişliğini ve oksipital korteksteki metabolit değişiklikleri göstermek amacıyla yapılmış ve çalışmamıza benzerlik gösteren bir literatür çalışması bulunmuştur. Bu çalışmada; panik bozukluğu olan ve ilaç kullanmayan 14 hasta ile 14 sağlıklı olgunun beyin oksipital kortekslerinin MRS'leri karşılaştırılmış, panik bozukluğu olan hastaların tümünde kontrol grubuna oranla oksipital korteksteki GABA düzeyi %22 düşük bulunmuştur (83).

Yaptığımız çalışmaya bire bir örtüşmemekle beraber, yukarıda da zikrettiğimiz gibi oksipital korteksteki metabolik değişiklikleri ve MRS'nın klinik kullanım alanının genişliğini gösteren bir çalışmada, hafif hipoksik hipoksemi (kan oksijen saturasyonu: 0,83-0,95) stimulasyonunda insan visüel korteksinin P31 MRS ile metabolik değişiklikleri incelenmiştir. Bu çalışmada; Fosfokreatin (PCr)/y-ATP ve inorganik fosfat (Pi)/(Pi + PCr), cerebral enerji ve Ph bakılmış ve çalışmada cerebral enerji ve Ph düşük bulunmuş, fosfokreatin (PCr)/y-ATP ve inorganik fosfat (Pi)/(Pi + PCr) oranlarında herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (84).

MRS'nın klinikte kullanım alanının genişliğini göstermek için Cecil ve ark çocuklardaki beyaz cevher hastalıklarında MRS incelemesi yapmışlardır. Bu çalışmada; beyin glukoz metabolizması ve nöropsikiyatrik hastalıklarının patogenezinin anlaşılmasında MRS incelemesinin önemli bir yeri olacağını ifade etmişlerdir (85). MRS'nin klinik kullanım alanının genişliğini gösteren bir başka çalışmada; inme, myoklonik epilepsi, laktik asidozisli mitekondriyal ensefalopati gibi olgularda beyinde laktat düzeyleri incelenmiştir. Bu çalışmada laktat düzeyleri yüksek bulunmuştur (83).

Soysüren ve ark. nistagmusun sebeplerinden biri olan van der Knaap lökoensefalopatisi olan bir olgunun her iki serebral hemisferin beyaz cevherinden çekilen MRS'de NNA, kolin ve miyoinozitol bakmışlar ve bu değerleri normal bulmuşlardır (86).

Çalışmamızın esas amacı nistagmusa sekonder oksipital kortekste meydana gelen metabolik değişiklikleri MRS ile tesbit etmek idi. Fakat nistagmuslu hastaların MRS sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda, nistagmus grubunun oksipital korteksinde Cho/Cr oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek ( $P<0,05$ ); Naa/Cr oranı ise düşük bulundu fakat bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $P>0,05$ ). Bunun üzerine oksipital kortekste kolin artışının nistagmustaki görme düzeyinin düşük olmasına sekonder mi yoksa nistagmusta başka bilmediğimiz nedenlerden dolayı mı olduğunu saptamak için bilateral ametropik ambliyopi grubunu da çalışmamıza dahil ettik. Bilateral ametropik ambliyopi grubunu kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda Cho/Cr oranı yüksek, Naa/Cr oranı ise düşük bulundu; fakat bu iki değişiklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $P>0,05$ ). Buda biz de oksipital kortekste metabolik değişikliklerde esas önemli olan nistagmustaki görme düşüklüğünün dışındaki nedenlerin olduğu fakat görme düşüklüğünün de oksipital kortekste metabolik değişikliklere neden olabileceğini gösteriyor. Bizim nistagmuslu ve bilateral ametropik ambliyopili olgularımızda NAA/Cr oranında istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir düşüş vardı ( $P<0,05$ ). Gruplarımızdaki olgu sayısını artırsaydık NAA/Cr oranındaki düşüşü muhtemelen istatistiksel olarak anlamlı bulacaktık. NAA düşüklüğü hücresel kaybı yansıtacaktır. Nistagmuslu grupta Cho/Cr oranını istatistiksel olarak anlamlı artış bulduk ( $P<0,05$ ). Bu artış hücre yapım-yıkımının artışı yansıtmaktadır (Demyelinizasyon ve astrositik reaksiyon lehine değerlendirilebilir). İlgili literatürde de benzer çalışmalar mevcuttur.

Yaptığımız çalışmayla bire bir örtüşmemekle beraber; Boucard ve ark. ilerleyici retinal görme alanı defeti olan hastaların beyin oksipital korteksinin MRS' de N-asetil aspartat (Naa), kreatin (Cr) ve kolin (Cho) metabolitlerinin kontrasyonlarının ilerleyici görme alanı defektlerinden etkilenip etkilenmediğini araştırmış olmaları çalışmamıza benzerlik göstermektedir. Boucard ve ark. yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) olan 7 hasta (2 kadın ve 5 erkek; ortalama yaş 72; aralık 52-82) ve primer açık açılı glokomlu 7 (1 kadın ve 6 erkek; ortalama yaş 73; aralık 52-82) hastayı ve kontrol grubu olarak 12 sağlıklı olguyu (4 kadın ve 8 erkek; ortalama yaş 62; aralık 46-82) çalışmaya almışlardır. Bu gruplar arasında Cho, Cr, ve NAA düzeylerinde anlamlı farklılık saptamamışlardır ( $P<0,05$ ). Bu durumu glokom ve YBMD gibi progressif görme alanı kaybı ile seyreden oküler hastalıkların beyin oksipital korteksine yavaş etkiden dolayı oksipital kortekste metabolik değişiklikleri saptayamadıkları yorumunu yapmışlardır (87).

Yine kendilerinin yaptığı başka bir çalışmada görsel uyarılma sırasında multi voksel MRS ve fonksiyonel magnetik rezonans görüntüleme (FMRG) ile optik kiazmada, optik

radasyonlarda ve oksipital kortekste laktat miktarı ve diğer beyin metabolitlerindeki (Naa, Cr, Cho, İnozitol, glukoz) değişimleri araştırmışlardır. Çalışmaya dört sağlıklı kişi gönüllü olarak katılmıştır. Bu çalışmada, daha önce yapılmış bazı çalışmaların aksine görsel uyarım sonucu optik kiazmada, optik radasyonlarda ve oksipital kortekste laktat miktarı ve diğer beyin metabolitlerinde (Naa, Cr, Cho, İnozitol, glukoz) anlamlı bir artış olmadığı gösterilmiştir. Bu, bulgularla görsel uyarıların visüel korteksin metabolik yapısında değişiklik yapmadığı sonucuna varılmıştır (88).

Boucard ve ark. yaptıkları bu çalışmada; görsel uyarıların oksipital kortekste eş zamanlı değişiklikler yapmadığı ve yavaş ilerleyen kronik görme kayıplarının oksipital korteksin metabolik yapısında anlamlı değişikliklere yol açmadığı sonucuna varmışlardır.

Bizim çalışmamızda ise idiyopatik infantil nistagmus (İİN) ve bilateral ametropik ambliyopili hastaların oksipital korteksindeki metabolik değişiklikleri normal olgularla karşılaştırdığımızda, nistagmuslu hastalarda anlamlı farklılıklar mevcuttu. Glokom ve yaşa bağlı maküler dejenerasyonu progresif yavaş ilerleyen hastalıklar olup ileri dönemde ortaya çıkmaktadırlar. İdiyopatik infantil nistagmusun ise, konjenital bir hastalık olduğunu visüel sistemin en hassas olduğu erken dönemde oluşan fizyopatolojik değişiklikler sonucunda ortaya çıktığını biliyoruz. Erken dönemde görsel sistemin daha hassas olduğunu ve bu dönemde oluşan etkilenmenin kalıcı sonuçlara yol açtığını biliyoruz. Bu bilgilerle, İİN' de visüel kortekste etkilenmenin erken dönemde oluştuğunu ve kalıcı sonuçlara yol açtığını söyleyebiliriz. Bizim MRS sonuçlarımızda yukardaki bilgileri teyit etmektedir.

Buna ek olarak, İİN ve bilateral ametropik ambliyopi, glokom ve yaşa bağlı maküler dejenerasyondan farklı olarak hayatın erken dönemine (hayatın ilk 2-3 ayı) geliştikleri için ek görsel patolojilere yol açtığını biliyoruz. Nistagmuslu ve ambliyopili olgularda görme keskinliği, derinlik algısı, renk algısı, stereopsis (üç boyutlu görme), kontrast ve hareket algılamasında azalma olabilmektedir. Diplopi ya da osilopsi yakınmalarıda izlenebilir. Diğer iki hastalıkta ise bu bulgulara pek rastalanmamaktadır. Bu klinik farklılıkta İİN'de striat ve ekstrasariat alanın, glokom ve yaşa bağlı maküler dejenerasyondan daha fazla etkilendiğini söyleyebiliriz. Ancak aynı şeyi çalışmamıza aldığımız bilateral ametropik ambliyopi olguları için söyleyemeyiz. Yukarıda belirttiğimiz hastalık grupları arasındaki oftalmolojik etkilenim farklılıklarının Boucard ve arkadaşlarının çalışmaları ile bizim sonuçlarımız arasındaki farklılığı oluşturduğunu düşünüyoruz.

Literatürde nistagmus ile oksipital korteks patolojilerinin bir arada gözüktüğü olguları inceledik. Pizzini ve ark. (89) nistagmusun eşlik ettiği metabolik bir hastalık olan Pelizeus-Merzbacher hastalığı (PMH) olan üç olguda beynin bir çok bölgesi ile birlikte

okspital korteksin MRS ile metabolik yapısını incelemişlerdir. PMH myelin yapım hastalığı olup hipo-desmyelinizasyon ile sonuçlanır. Deneysel çalışmalarda PMH benzeri genetik defekti olan hayvanların beyin parankimi incelenmiş ve bunlarda gliozis, demyelinizasyon, aksonal hasarlanma gösterilmiştir (90, 91). Pizzini ve arkadaşları olgularından birinde oksipital kortekste bizim nistagmus olgularımızda olduğu gibi NAA/Cr oranında azalma, Cho/Cr oranında ise artış saptamışlardır. Cho/Cre oranındaki artışı gliozis ve demyelinizasyona bağlamışlardır. Bizim çalışmamızda da izlenen Cho/Cr artışı hipomyelinizasyon—demyelinizasyonu yansıtmaktadır. PMH hastalarında supratentorial periventriküler, beyin sapı, serebellar beyaz cevher tutulumu olmaktadır (Barkovich). Bu hastalıkta nistagmus muhtemelen karmaşık duyuşal görsel yollarda oluşun tutulumuna ikincildir. Tıpkı duyuşal nistagmusta olduğu gibi oksipital korteksin ikincil olarak etkilendiğı sonucuna varabiliriz. Bizim çalışmamızda oksipital kortekste saptadığımız metabolik bulgular da nistagmusun benzer duyuşal algılamadaki bozukluğa sekonder olduğunu desteklemektedir.

Bizim yaptığımız çalışmaya benzer sonuç bulan Alkan ve ark. yaptığı çalışma, santral sinir sistemi ve adrenal kortekste çok uzun zincirli yağ asitlerinin birikimine bağlı ortaya çıkan demyelizan, beyaz cevher hastalığı olan Adrenolökodistrofili altı yaşında erkek bir olgunun bilateral paryetooksipital beyaz cevherde peritrigonal bölge ve normal görünen sol frontal beyaz cevherde hücreşel düzeydeki metabolik değişikliklerini saptamak MRS incelemesini yapmışlardır. İncelemede N-asetil aspartat (NAA)/Kreatin (Cr), Kolin (Cho)/Kreatin (Cr), ve myo-inositol (MI)/Kreatin (Cr) düzeylerini incelenmişlerdir. Bu olguda sağ paryetooksipital bölgedeki lezyondan yapılan MRS incelemesinde NAA/Cr: 0,75, Cho/Cr: 2,62, MI/Cr: 1,65 olarak bulunmuş. Normal görünen beyaz cevherden yapılan incelemelerde NAA/Cr: 2,2, Cho/Cr: 1,86 ve MI/Cr: 0,87 olarak hesaplanmış. Burada lezyonlu alanda NAA/Cr oranı sağlam alana göre düşük, Cho/Cr ve MI/Cr oranlarını ise yüksek bulmuşlardır. Bu sonuçlar çalışmamızın sonuçları ile benzerdi. Alkan ve ark. Cho/Cr oranındaki artışı demyelinizasyon ve glial proliferasyona bağlamışlardır. Ayrıca bu çalışmada MRS incelemesi hastalığın erken sürecinde diğer konvansiyonel incelemeler normal iken histopatolojik değişiklikleri göstermede etkili olduğunu saptamışlardır (92).

Yukarıdaki çalışmaya benzer ve çalışmamızı destekleyen Mutlu ve ark. yaptığı, bir beyaz cevher hastalığı olan adrenolökodistrofinin olduğu dokuz yaşındaki bir olgunun manyetik rezonans görüntüleme, manyetik rezonans spektroskopisi ve difüzyon manyetik rezonans görüntüleri almışlar. Paryetooksipital bölgeden yapılan tek voksel MR spektroskopisi (TE:31ms) paternine göre MI/Cr, Cho/Cr oranında artış saptanmıştır. NAA/Cr oranında azalma izlenmektedir. Paryetooksipital bölgeden çekilen TE: 136 MRS sonuçlarına göre



Cho/Cr oranında artış ve ters dönüş laktat piki saptanmıştır. Mutlu ve ark Cho/Cr oranındaki artışı, demyelinizasyon ve glial proliferasyona bağlamışlardır (93).

Çalışmamızda bulduğumuz Cho/Cr oranındaki istatistiksel anlamlı artışı açıklamamızda bize ışık tutacak mahiyette olan Tourbah ve ark. yaptığı çalışma 55 tane multipl skleroz (MS), 42 optik nöropati ve 15 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunda MRS ile beynin beyaz cevherindeki kimyasal değişiklikleri incelemişler. MS hastaları diğer iki gruba karşılaştırıldığında, Naa düzeyinde azalma, kolin düzeyinde artış ve lipid pikleri bulunmuştur. Kolin yüksekliğini inflamatuvar ve/veya demyelizan proseslerde hücre membran yapım ve yıkım artışı ile ilgili olduğuna bağlamışlardır (94).

Çalışmamıza aldığımız bilateral ametropik ambliyopi olgularının MRS bulguları kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda, istatistiksel anlamlı fark bulmadık ( $P>0,05$ ). Fakat Xiao JX ve ark. genç çocuklarda gri cevherin morfolojik değişikliklerini ve ambliyopi ile ilişkisini sorgulamak için 14 ambliyopik hasta (6E, 8K) ve normal görmeye sahip 14 çocuğun (10E, 4K) beyin VBM MRI ile ilgili bir çalışmada ambliyopik çocuklarda orta frontal gyrus, kampal gyrus, fusiform gyrus, sol hemisferin temporal gyrusu ve bilateral kalkarin gyrus hacminde azalma bulmuşlardır. Bu çalışmada gri cevher analizi için VBM-SPM2 modeli kullanılarak 3 boyutlu SPGR görüntüleri elde edilmiştir (33).

Çalışmamıza ambliyopik hastaların oksipital korteksinin araştırılması açısından benzerlik gösteren Mendola ve ark. çalışmasında, anizotropik ambliyopi, şaşılık ambliyopisi ve normal kontrol grubu hastalarından oluşan 74 çocuk ve yetişkin olgu üzerinde çalışma yapılmıştır. Çekilen yüksek rezolüsyonlu MR görüntülerinde Voksel-tabanlı morfometri ile analiz sonucuna göre kalkarin sulkusu da içine alan vizuel korteks bölgesinde, gri cevher hacminde azalma bulmuşlardır. Ambliyopili çocukların beyinde pariyetal-oksipital, ventral-temporal korteks ve ekstrastriat bölgelerinde bölgesel farklılıklar gösterilmiştir. Bu çalışmada ambliyop çocuklarda gri cevher hacmi yetişkinlere göre daha az bulunmuştur (30). Bizim çalışmamızda hasta grubu 10 olgudan oluşuyordu, hasta sayımızı daha fazla olsaydı bizim MRS değerlerimiz de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark çıkabilirdi.

Kabasakal ve ark. ambliyopik hastaların oksipital korteksini beyin SPECT ile değerlendirmişlerdir. Çalışmaya 10 ambliyopik hasta alınmıştır. Bu çalışmada bütün hastalara vizüel stimülasyon sırasında 500-550 mBq Tc 99M- HMPAO verilmiştir. Strobe Light Flashing ve Dama Tahtası Paterni uygulanmıştır. Bu çalışmada ambliyopik göz ile ilgili vizüel korteksin normal göze göre daha az radyoaktivite gösterdiği ve ambliyopik göz ile ilgili vizüel korteksin ışık uyarısına cevabın normal göze göre daha az olduğu bulunmuştur. Ayrıca

Kabasakal ve ark. bu çalışmada, ambliyopik göz ile ilgili serebral/serbellar oranını normal gözlere göre daha düşük bulmuşlardır (34).

Gerek çalışmamızda bulduğumuz sonuçlar gerekse literatür taramalarında edindiğimiz bilgiler bize gösterdi ki gerek İİN, gerekse ambliyopi oksipital kortekste anatomik, histopatolojik ve metabolik değişikliklere sebep oluyor. Buradan yola çıkarsak bizim nistagmuslu hastalarımızda saptadığımız metabolik değişikliklerin sebebinin daha çok duysal yani retinadan başlayarak optik sinir, optik traktus, lateral genikulate cisim, optik radyasyonda meydana gelen fizyopatolojik değişikliklerin sonucu olduğunu düşünüyoruz. Ancak literatürde izole oksipital korteks lezyonlarına nistagmus bulgusunun eşlik ettiği saptanmıştır (95, 96, 97). Dolznich GI ve arkadaşları 26 izole nistagmus hastası ile 28 adet görme kaybının eşlik ettiği nistagmus hastasını karşılaştırmış ve nistagmusu görsel analizör alandaki bozukluğa bağlamışlardır. Nistagmus hastalarındaki problemi, kortikal alanlarla serebral subkortikal alanların korelasyonunda ki bozukluğa bağlamışlardır.

Evans'ın yazdığı (98) derlemede nistagmusta dengeleme ve stabilizasyon mekanizmasının fizyolojik nistagmusta iyi, patolojik nistagmusta ise yetersiz olduğunu belirtmiştir. Görme sisteminin motor ve duysal merkezler olarak kesin sınırlarla ayrılamayacağını, aralarındaki yolaklar aracılığıyla görsel uyarıların göz hareketleri ile korelasyonunun sağlandığı ve sensorimotor iletişimin kesilmeden ve kesin sınırlarla ayrıştırılmayacak şekilde sürekli devam ettiğini belirtmiştir. CNS anomalisi ile birlikte olan nistagmusun fizyopatolojisini anlamak mümkün olmakla birlikte, idiyopatik nistagmusun mekanizmasını anlamak oldukça güçtür.

## BÖLÜM VI

### SONUÇ

Çalışmamızda, İİN hastalarında oksipital kortekste metabolik değişiklikler saptadık. Bu değişiklikler konvansiyonel MRG'de saptanamamakta ancak MRS ile gösterilebilmektedir. Bu değişikliklerin ağırlıklı olarak duysal alandaki patolojilere bağlı görme kaybına sekonder olduğu düşünülmele birlikte literatürde sadece oksipital korteks lezyonu olan olgularda nistagmus saptanması, oksipital kortekste lokal patolojilerin de nistagmus oluşumunda rol oynayabileceğini göstermektedir.

Literatürde ametropik ambliyopili hastaların oksipital kortekslerinde konvansiyonel MRG'de istatistiksel olarak anlamlı metabolik değişiklikler bulunmuş olmasına rağmen, çalışmamızda MRS'de istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptamadık. Ambliyopi grubumuzu biraz daha geniş tutsaydık belki de istatistiksel olarak anlamlı fark çıkacaktı.

Nistagmusun oksipital kortekste etkilerinin daha detaylı anlaşılabilmesi, beyin sapının, oksipital korteksin ve diğer serebral integratör alanların multivoksel MRS, fonksiyonel MRG ile çalışılması gerekmektedir.

## BÖLÜM VII

### ÖZET

#### İDİOPATİK İNFANTİL NİSTAGMUSTA OKSİPİTAL KORTEKSTE MEYDANA GELEBİLECEK METABOLİK DEĞİŞİKLİKLERİ TE 136 ms MRS İLE İNCELEMEK

**AMAÇ:** İdiopatik infantil nistagmusta oksipital kortekste meydana gelebilecek metabolik değişiklikleri TE 136 ms MRS ile incelemek.

**MATERYAL VE METOD:** Çalışma haziran 2007-Mayıs 2008 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yürütüldü. Çalışmada üç grup oluşturuldu. 1. grup idiopatik infantil nistagmus hastalarından oluşturuldu. İdiopatik infantil nistagmus grubundaki hastaların görme düzeyleri düşük olması nedeni ile, görme düzey düşüklüğünün oksipital kortekste yaratabileceği metabolik değişikliklerinin anlaşılabilmesi nedeni ile bilateral ametropik ambliyopi grubu (2. grup) ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu (3. grup) oluşturuldu. 1. grup 11 olgu [yaş ortalamaları 7,45 ± 4,45 (min: 2 max: 16)], 2. grup 9 olgu [yaş ortalamaları 7,44 ± 2,29 (min: 5 max:13)] ve 3. grup 10 olgudan [yaş ortalamaları 7,6 ± 3,46 (min: 4 max: 17)] oluşuyordu. Bu üç grubun oksipital kortekslerindeki NAA/Cr ve Cho/Cr oranlarını değerlendirmek için beyin TE 136 MRS çekildi. Elde edilen TE 136 MRS verilerinin istatistiksel analizleri yapıldı.

**BULGULAR:** NAA/Cr oranı, 1.grupta 1,793 ± 0,318 (1,419 - 2,741), 2. grupta 1,979 - 0,303 (1,647 ± 2,658) ve 3. grupta 1,898 ± 0,558 (1,22 - 2-3,749) bulundu. Cho/Cr oranı 1. grupta 0,836 ± 0,293 (0,487 - 1,754), 2. grupta, Cho/Cr oranı 0,655 ± 8,225 (0,565 - 0,820) ve 3. grupta 0,688 ± 0,17 (0,363 - 0,934) bulundu. Üç grubun Naa/Cr oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0,222). Üç grubun Cho/Cr oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (P: 0.027). 1. grup Cho/Cr oranı 2. grup Cho/Cr oranına göre istatistiksel anlamlı yüksekti (P:0.008). 1. ve 3. grup (P: 0,174), 2. ve 3. grup (P: 0,167) Cho/Cr oranları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu.

**SONUÇ:** Çalışmamızın sonunda, idiopatik infantil nistagmus ve bilateral ametropik ambliyopi olgularının oksipital kortekslerinde NAA/Cr oranında belirgin değişiklik olmadığını, ancak idiopatik infantil nistagmus olgularının oksipital kortekslerinde Cho/Cr oranlarının yükseldiğini bulduk. Çalışmamızla, idiopatik infantil nistagmusta bilmediğimiz bazı faktörlerin oksipital korteks metabolizmasında bir takım değişiklikler yaratabileceğini gösterdik

**Anahtar kelimeler:** İdiopatik infantil nistagmus, bilateral ametropik ambliyopi, oksipital korteks, TE 136 ms MRS.

## BÖLÜM VIII

### SUMMARY

#### TO INVESTIGATE THE OCCIPITAL CORTEX METABOLIT CHANGES IN IIN By USING TE 136 ms MRS

**PURPOSE:** To investigate the occipital cortex metabolit changes in IIN with TE 136 ms MRS.

**MATERYAL AND METHODS:** The study was conducted between june 2007 and may 2008 in Inonu University Medical School, ophthalmology department. Three groups were conducted. The first group was formed from IIN patients. In order to exclude the cause of metabolit change that would be ocured in IIN group, was due to low level of vision or nystagmus itself, the second group was formed from bilateral ametropic amblyopia patients . The third group was conducted from healty control. In first group, 11 patients [ (mean age:  $7,45 \pm 4,45$  (min: 2 max: 16) )], in second group, 9 patients [(mean age:  $7,44 \pm 2,29$  (min: 5 max:13)], in third group, [(mean age: ( $7,6 \pm 3,46$  (min: 4 max: 17))] 10 health subjects were present. The occipital cortex NAA/Cr and Cho/Cr ratios from three group gathered by TE 136 MRS and compared by using statistical analysis.

**RESULTS:** The NAA/Cr ratios were  $1,793 \pm 0,318$  (1,419 - 2,741),  $1,979 - 0,303$  ( $1,647 \pm 2,658$ ),  $1,898 \pm 0,558$  (1,22 - 2-3,749) in the first, second, and third groups, respectively. The Cho/Cr ratios were  $0,836 \pm 0,293$  (0,487 - 1,754),  $0,655 \pm 8,225$  (0,565 - 0,820),  $0,688 \pm 0,17$  (0,363 - 0,934) in the first, second, third groups, respectively. There was no statistical significant difference between the three group Naa/Cr ratios (p: 0,222). The Cho/Cr ratios were found to be statistically significant difference between three groups (p: 0,027). The Cho/Cr ratio of the first group was statistically significant high when compared with the second group (p: 0,008). There was no statistically significance between the first and third group (p: 0,174), second and third group (p: 0,167) Cho/Cr ratios.

**CONCLUCION:** In our study occipital cortex NAA/Cr ratios of IIN and bilateral ametropic amblyopia patients were not different from normal subjects. However Cho/Cr ratios were found to elevated in IIN patients. As a result, in our study we demonstrated that in IIN there would be some metabolic alternations in occipital cortex that we could not understand yet.

**KEYWORDS:** Idiopatic infantile nystagmus, bilateral ametropic ambliyopia, occipital cortex, TE 136 ms MRS.

## BÖLÜM IX: KAYNAKLAR

1. Şener EC. T. Oft. Derneği 25. Ulusal Oftalmoloji Kursu. Ankara - Nisan 2005
2. Aydın P. Temel Göz Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi, 2001: 449-57
3. Mendola JD, Conner IP. Voxel-based analysis of MRI detects abnormal visual cortex in children and adults with amblyopia. Humm Brain Map. 2005; 25:222-36.
4. Rogers GL. Functional magnetic resonance and effects of L-dopa on visual function in normal and amblyopic subjects. Trans Am Ophthalmol Soc. 2003; 101:395-410
5. Yanoff M. Ophthalmology; 2. Baskı. Hayat Tıp Kitapçılık 2007; 615-21.
6. Daroff RB, Troost BT, Leigh RJ: Supranuclear Disorders of Eye Movements. In Neuro Ophthalmology. Ed: Joel S Glaser, J.B. Lippincott Company, 2nd ed. 1990, s: 299-325
7. Clinical Decisions in Neuro-Ophthalmology. RM Burde, PJ Savino, JD Trobe. The CV Mosby Company, St Louis 1985
8. Dell'Osso LF, Daroff RB. Eye movement characteristics and recording techniques. In: Neuro-Ophthalmology Glaser JS. J.B. Lippincott Company 1990: 279-98
9. Bren AL. Nystagmus and related ocular oscillations. In: Walsh TJ. Ed. In Neuro Ophthalmology clinical signs and symptoms. 4 ed. William & Wilkins, 1997.
10. Abel LA. Infantile nystagmus: current concepts in diagnosis and management. Clinical and Experimental Optometry 2006; 89:2:57-65
11. Dell'Osso LF. Nystagmus and saccadic intrusions and oscillations. In: Glaser JS. Ed. Neuro-Ophthalmology. JB Lippincott Company 1990; chap. 4.
12. Özünlü A. Elektronistagmografi. Otokop 2001; 2:88-100
13. Reinecke RD. Costenbader Lecture. Idiopathic infantile nystagmus: diagnosis and treatment. J AAPOS 1997; 1: 67-82.
14. Self J, Lotery A. The molecular genetics of congenital idiopathic nystagmus. Semin Ophthalmol 2006; 21:87-90.
15. Csateels I, Haris CM, Shavkat F, Taylor D. Nystagmus in infancy. Br J Ophthalmology 1992; 76:434-7.
16. Von Noorden GK. Nystagmus. In: Von Noorden GK, ed. Binocular Vision AND Ocular Motility, 5 ed. St. Louis-Missouri: Mosby- Year Book, Inc, 1996; chap. 21.
17. Von Noorden GK, Campos EC. Binocular Vision AND Ocular Motility: Theors and of Strabismus, 6th ed. Mosby: St Louis, 2002

18. Gelbart SS, Hoyt CS. Congenital nystagmus: A clinical perspective in infancy. Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol 1998;226:178-80.
19. Apkarian P, Shallo-Hofmann J. VEP projections congenital nystagmus; VEP asymmetry in albinism; A comparison study. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000;32:2653-61.
20. Summers CG, King RA. Ophthalmic features of minimal pigment oculocutaneous albinism. Ophthalmology 1994;101:906-14.
21. Wagner RS, Caputo AR, Renolds RD. Nystagmus in Down syndrome. Ophthalmology 1990;97:1439-44.
22. Gutman DH, Brooks ML, EmanuL BS, et al. Congenital nystagmus in a (46,xx/45,x) mosaic woman from a family with a x-linked Congenital nystagmus. Am J Med Genetics 1991;39:167-9.
23. Jayalakshmi P, Scott TFM, Tucker SH, Schaffer DB. Infantile nystagmus: a prospective study of spasmus nutans, congenital nystagmus and unclassified nystagmus of infancy. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 1970;77:177-87.
24. I Casteels, CM Haris. Nystagmus in infancy. British Journal of Ophthalmology. 1992,76,434-7.
25. Good PA, Searle AET, Campbell S, Crews SJ. Value of ERG in congenital nystagmus. British Journal of Ophthalmology 1989;96:517-23.
26. Dorey SE, Neveu MM, Burton LC. The clinical features of albinism and their correlation with visual evoked potentials. British Journal of Ophthalmology 2003;87:767-72
27. Von Noorden GK, Searle AET, Campbell S, Crews SJ. Value of ERG in Congenital nystagmus. Am J Ophthalmology 1983;95:748-51.
28. Jacobson DM, Corbert JJ. Nystagmus seminars in ophthalmology 1987:183-208.
29. Rogers GL..Functional magnetic resonance and effects of l- dopa on visual function in normal and amblyopic subjects. Trans Am Ophthalmol Soc.2003:101:395-410
30. Mendola JD,Conner IP. Voxel-based analysis of mri detects abnormal visual cortex in children and adults with amblyopia. Humm Brain Map. 2005; 25:222-36,
31. Daw NH, Fox K, Sato H, Czepita D. Critical period for monocular deprivation in the cat visual cortex. J Neurophysiol. 1992;67:197-202.
32. Levitt FB, Van Sluyters RC. The sensitive period for strabismus in the kitten. Dev Brain Res. 1982;323:7.
33. Xiao JX, Xie S, Ye JT. Detection of abnormal visual cortex in children with amblyopia by voxel- based morphometry. Am J Ophthalmol. 2007:143(3);489-93.

34. Kabasakal L, Devranoğlu K, Devranoğlu O. Brain SPECT evaluation of the visual cortex in amblyopia. *J Nucl Med.*1995;36:1170-4.
35. Sireteanu R, Fronius M. Nasotemporal asymmetries in human amblyopia: consequence of long-term interocular suppression. *Vision Res.*1981;21:1055-63.
36. Flom ML, Bedel HE. Identifying amblyopia using associated conditions, acuity and non acuity features. *Am J Optom Physiol Opt.* 1985;62:153-60.
37. Hess RF, Holiday HE. The spatial localization defect in amblyopia. *Vision Res.*1992;32:1319-39.
38. Kutschke PJ, Scott WE, Keech RV. Anisometric amblyopia. *Ophthalmology.* 1991;98:258-63.
39. Aydın P. Temel Göz Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi, 2001: 431-2
40. Wiesel TN, Hubel DH. Comparison of the effects of unilateral and bilateral closure on cortical unit responses in kittens. *J Neurophysiol.*1965;28:1029-40
41. Duku-ELDER. System of Ophthalmology Vol 6, Henry Kimpton Publishers, 2. Baskı, 1976:292-304.
42. Von Noorden GK. Amblyopia: a multidisciplinary approach. Proctor lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26:1704-16.
43. Von Noorden GK. New clinical aspects of stimulus deprivation amblyopia. *Am J Ophthalmology* 1981;92:416-21.
44. Sanaç A, Şener EC. Şaşılık ve tedavisi. Ankara: Pelin Ofset, 2001:21-96.
45. Rotthshild P, Bücken A, Hake K. Magnetik resonance imaging at 0,064 Tesla. *Medical Review* 1991; 35: 20-26.
46. Baysal U, Talı T, Keskin T, Işık S. MRG sistemlerinde kullanılan radyofrekans sargıları. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 1994; 1: 89-95.
47. Bradley WG, Flow Phenomenia. In: Magnetik resonance imaging. Stark DD, Bradley WG. Eds. Second ed. Mosby year book St. Louis 1992, 233-51.
48. Wood ML, Ehman RL. Effect of motion in MR imaging. In: Magnetik resonance imaging. Stark DD, Bradley WG. Eds. Second ed. Mosby year book St. Louis 1992, 145-64.
49. Oyar O, Yünter N. Hızlı görüntüleme mr teknikleri ve klinik uygulamaları. *Bilgisayarlı Tomografi Bülteni* 1994; 3(2): 169-73.
50. Roemer PB, Edelstein WA, Hayes CE, et al. The NMR phased array. *Magnetic Resonance in Medicine* 1990; 16:192-225.
51. Elster AD. Gradient-echo MR imaging: Techniques and acronyms. *Radiol* 1993;186: 1-8.



52. Frahm J, Gyngell ML, Hanicke W. Rapid scan techniques. Stark DD, Bradley WG. Eds. Second ed. Mosby year book St. Louis 1992, 165-203.
53. Nitz W. Imaging sequences in manyetic resonance tomography and their clinical application. Elrctro-medica 1996; 64: 48-51.
54. Diren B, Alyuğ A. Ayın Konusu: Manyetik rezonans görüntüleme. Sendrom 1989; 10: 13 24.
55. Runge VM, Kirsch JE, Lee C, at al. MR angiography of cerebral disease. MRI Decisions 1992; 6:2-18.
56. Purceli EM, Torrey HC, Pound RV. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in sooids. Physiol rev 1946;69:37-38.
57. Proctor WG, Yu FC. The dependence of nuclear magnetic resonance frequency upon chemical shift. Physiol Rev 1950;70:717.
58. Kaya T, Adapınar B. Temel Radyoloji Tekniği; 1th ed. Eskişehir: Nobel & Güneş Basım. 1997.
59. Oyar O, Gülsoy .U. K. Tıbbi Görüntüleme Fiziği; 1th ed. Isparta : Tisamad Basım Sanayi. 2003.
60. Tuncel E. Klinik Radyoloji ; 2th ed. Bursa : Nobel & Güneş Basım. 2002.
61. Lenkiski RE, Shnall MD. MR spectroscopy and the biochemical basis of neurological disease. In: Atlas SW, ed. Magnetic Resonance Imaging of the brain and spine. New York: Raven, 1996:1619-53.
62. Lenkiski RE, Shnall MD. MR spectroscopy and the biochemical basis of neurological disease. In: Atlas SW, ed. Magnetic Resonance Imaging of the brain and spine. New York: Raven, 1996:1619-53.
63. Erden İ. Kraniospinal manyetik rezonans; 1th ed. Ankara : Manyetik Rezonans Derneği. 2003; 165-9.
64. Salibi N, Brown MA. Clinical MR spectroscopy first principles, siemens medical system, Inc. 1998: 6: 151-64.
65. Danielsen ER, Ross B. Magnetic Resonance Spectroscopy Diagnosis of neurological Diseases. California: Marcel Dekker, 1995.
66. Kanamori M, Kumabe T, Shimizu H. 201TI-SPECT, 1H-MRS, and MIB-1 Labeling index of central neurocytomas: Three case reports. Acta Neurochir 2002; 144: 157-63.
67. Angelie E, Bonmartin A, Boudraa A. Regional differences and metabolic changes in normal aging of the human brain: Proton MR spectorscopic imaging study. AJNR Am J Neuroradiol 2002 ; 22: 119-27.

68. Smith JK, Londono A, Castillo M, Kwock L. Proton magnetic resonance spectroscopy of brain –stem lesions. *Neuroradiol* 2002;44: 825-29.
69. Salibi N, Brown MA. Clinical MR spectroscopy first principles, siemens medical system, Inc. 1998: 6: 151-64.
70. İncesu L. Proton MR spektroskopisi ve kranial patolojilerde klinik uygulamalar. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 1998; 4:305-11.
71. Gutowski HJ, Gomez-Anson B, Torpey N. Oligodendroglial gliomatozis cerebri: 1H-MRS suggests elevated glycine/inositol levels. *Neuroradiol* 1999;41:650-3.
72. Castillo, Smith JK, Kwock L. Correlation of myo-inositol levels of cerebral astrositomas. *AJNR American Journal of Neuroradiol* 2000;21:1645-9.
73. Sanders JA. Magnetic resonance spectroscopy. In: Orrison WW, Lewine JD, Sanders JA. Harthshorne MF eds. *Functional Brain imaging* 1995; 419-67.
74. Yaman A, Erden İ, Keyik B. Beyin tümörlerinin MR Spektroskopisi ile değerlendirilmesi. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 2000; 6(3): 275-82.
75. Mark LP, Prost RW, Ulmer JL. Pictorial review of glutamate excitotoxicity: Fundamentals concepts for neuroimaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22:1813-24.
76. Yanoff M. *Ophthalmology*; 2. Baskı. Hayat Tıp Kitapçılık 2007;1043-45.
77. Yanoff M. *Ophthalmology*; 2. Baskı. Hayat Tıp Kitapçılık 2007;1054-7.
78. Rizzo JF, Lessel S. Tobacco amlyopia. *Am J Ophthalmol.* 1993;116:84-87.
79. Dutton JJ. Glioms of the anterior visual pathways. *Surv Ophthalmol.* 1994;38:427-52.
80. Spor TC, Kennerdel JS, Martinez J. Malignant gliomas of the optic pathways. *Am J Ophthalmol.* 1980;89:284-90.
81. Yanoff M. *Ophthalmology*; 2. Baskı. Hayat Tıp Kitapçılık 2007;1263
82. Berkowitz BA, Detection of Lactate in the Human Vitreous Body Using Proton Magnetic Resonance Spectroscopy. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:909-11.
83. Goddard AW, Reductions in Occipital Cortex GABA Levels in Panic Disorder Detected With H1-Magnetic Resonance Spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58:556-61.
84. Vidyasagar R, 31P magnetic resonance spectroscopy study of the human visual cortex during stimulation in mild hypoxic hypoxia. *Exp Brain Res* (2008) 187:229-35.
85. Cecil KM, Magnetic resonance spectroscopy and metabolic imaging in white matter diseases and pediatric disorders. *Top Magn Reson Imaging.* 2006 Aug;17(4):275-93.
86. Soysüren Ç, Van Der Knaap Lökensefalopatisi Olgu Sunumu. *Türk Nöroloji Dergisi* 2008; Cilt:14 Sayı:1 Sayfa:45-50.

87. Boucard CC, Hoogduin JM, van der Grond J, Cornelisen FW. Occipital proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) reveals normal metabolite concentrations in retinal visual field defects. PLoS ONE. 2007 Feb 21;2(2):e222.
88. Boucard CC, van Es JJ, Maquire RP, Cornelisen FW. Functional magnetic resonance imaging of brightness induction in the human visual cortex. Neuroreport. 2005 Aug 22;16(12):1335-8.
89. Pizzini F, Fatemi AS, Barker PB, Nagae-Poetscher LM, Horska A, Zimmerman AW, Moser HW, Bibat G, Naidu S. Proton MR spectroscopic imaging in Pelizaeus-Merzbacher disease. AJNR, 2003; 24:1683-9.
90. Mastronardi FG, Ackerley CA, Arsenault L, Roots BI, Moscarello MA. Demyelination in a transgenic mouse: a model for multiple sclerosis. J Neurosci Res. 1993 Oct 15;36(3):315-24.
91. Bradl M, Bauer J, Innomata T, et al. Transgenic Lewis rats overexpressing the proteolipid protein gene: myelin degeneration and its effect on T cell-mediated experimental autoimmune encephalomyelitis. Acta Neuropathol. 1999 Jun;97(6):595-606.
92. Aklan A, Adrenolökodistrofi: tek voksel MR spektroskopisi bulguları. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji (2004) 10:200-3.
93. Mutlu DY, Adrenolökodistrofinin Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları: spektroskopisi ve Difüzyon Ağırlıklı Görüntülemenin Tanıya Katkısı. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 15 (2) 103-7 (2008).
94. Tourbah A, Normal-appearing white matter in optic neuritis and multiple sclerosis: a comparative proton spectroscopy study. Neuroradiology. 1999 Oct;41(10):738-43.
95. Engelsen BA, Tzoulis C, Karlson B, Lillebo A, Laegreid LM, Aasly J, Zeviani M, Bindoff LA. POLG1 mutations cause a syndromic epilepsy with occipital lobe predilection. Brain. 2008 Mar;131(Pt 3):818-28.
96. Yoshinaga H, Ohtsuka Y, Watanebe Y, Inutsuka M, Kitamura Y, Kinugasa K, Oka E. Ictal MEG in two children with partial seizures. Brain Dev. 2004 Sep;26(6):403-8.
97. Grant AC, Jain V, Bose. Epileptic monocular nystagmus. Neurology. 2002 Nov 12;59(9):1438-41.
98. Evans N. Treacher Collins prize essay. The significance of nystagmus. Eye, 1989;3 ( Pt 6):816-32.