



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

**B12 DEĞERİ DÜŞÜK VE NORMAL OLAN KİŞİLERİN,
KORPUS KALLOSUM'UNUN, DİFUZYON TENSOR SEKANSI
İLE SEGMENTAL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ VE
VOLUMETRİK ANALİZ YÖNTEMİ İLE İNCELENMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. HASAN SOYSALDI**

**TEZ DANIŞMANI
PROF.DR. HACI TANER BULUT**

ADYAMAN - 2023

ONAY SAYFASI

Prof. Dr. HACİ TANER BULUT danışmanlığında **Dr. HASAN SOYSALDI** tarafından yapılan “B12 değeri düşük ve normal olan kişilerin, korpus kallosum’ unun, difüzyon tensör sekansı ile segmental olarak değerlendirilmesi ve volümetrik analiz yöntemi ile incelenmesi” adlı tez çalışması
...../...../..... tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Radyoloji Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Gün/ay/yıl

Prof. Dr.
Adıyaman Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR SAYFASI

Tezimin planlama, uygulama aşamasında bana her türlü katkıyı sağlayan tecrübe ve bilgisini benimle paylaşan tez hocam Prof. Dr. Hacı Taner Bulut'a yine Nöroloji alanındaki bilgi ve tecrübesiyle bize yardımcı olan Prof. Dr. Yaşar Altun hocama teşekkür ederim

Görüntülerin elde edilmesinde büyük fedakarlık ve katkı sağlayan MR çekiminde görevli teknisyen arkadaşlarıma, bölümdeki tüm hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma, tüm personel arkadaşlara teşekkürlerimi sunarım

Uzmanlık eğitimimin bir kısmını dış rotasyon ile geçirdiğim İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp merkezindeki değerli hocalarıma ve arkadaşlarıma da teşekkür ederim

Buralara gelmemde büyük emeği olan çok kıymetli anne ve babama, tezimin her aşamasında bana destek olan çok kıymetli abime ve her zaman yanımda olan çok kıymetli eşime de teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hasan SOYSALDI

Adıyaman, 2023

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	1
TEŞEKKÜR SAYFASI	2
İÇİNDEKİLER	3
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	5
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	6
TABLolar DİZİNİ	7
ÖZET.....	8
SUMMARY	10
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	12
2. GENEL BİLGİLER	13
2.1. B12 VİTAMİNİ.....	13
2.1.1. B12 Vitamini Yapısı ve Genel Özellikleri	13
2.1.2. B12 Vitamini Emilimi.....	14
2.1.3. B12 Vitamini İşlevleri.....	15
2.1.4. B12 Vitamin Eksikliğinin Sebepleri	16
2.1.5. B12 Vitamini Eksikliğinin Biyokimyasal Tanısı	17
2.1.6. B12 Vitamini Eksikliğinde Klinik ve Nöroradyolojik Bulgular	18
2.2. KORPUS KALLOSUM	20
2.2.1. Korpus Kallosum'un Anatomisi ve Embriyolojik Gelişimi.....	20
2.2.2. Korpus Kallosum'un İşlev ve Görevleri	22
2.2.3. Korpus Kallosum Segmentasyonu	23
2.3. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME	24
2.3.1. MRG Cihazı, Tarihçesi ve Gelişimi.....	24
2.3.2. MRG Görüntü Oluşumu.....	24
2.3.3. Difüzyon MR görüntüleme ve Görüntü Elde Edilmesi.....	28
2.3.4. Difüzyon Tensör MR görüntüleme	30
2.3.5. Difüzyon Tensor Verilerinin Görüntülenmesi ve İşlenmesi	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1. Çalışma Grubu ve Şekli.....	35
3.2. Hasta ve Kontrol Gruplarının Belirlenmesi.....	35
3.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme Protokolü	35
3.4. Çalışmada Kullanılan Parametreler	36
3.4.1. B12 Vitamini	36
3.4.2. Korpus Kallosum Segmentasyonu	36

3.4.3.	ITK-SNAP Programı ile Korpus Kallosum Volümü Ölçümü	37
3.4.4.	FSL programı ile DTG parametreleri ölçümü.....	39
3.5.	İstatistiksel Analiz	41
4.	BULGULAR.....	42
4.1.	Serum B12 Vitamin Seviyesi ile KKV Karşılaştırması.....	44
4.2.	B12 Vitamin Seviyesi ile KK Segmentlerinin DTG Parametlerinin Karşılaştırması.....	44
4.3.	Segmentlere göre DTG Parametrelerinin anlamlılık düzeyleri	50
4.4.	B12 vitamin seviyesi ile KKV Korelasyon Testi	51
5.	TARTIŞMA	56
6.	SONUÇ	58
7.	KAYNAKÇA.....	59
EK 1 : ETİK KURUL ONAY FORMU		

SİMGELER VE KISALTMALAR

MR	Manyetik Rezonans
KK	Korpus Kallozum
DTG	Difüzyon Tensör Görüntüleme
MD	Median Difüzyon
RD	Radial Difüzyon
AD	Aksiel Difüzyon
FA	Fraksiyonel Anizotropi
ADC	Görünür Difüzyon Katsayısı
KKV	Korpus Kallosum Volümü
HC	Haptokorin
TCII	Transkobalamin II
İF	İntrinsik Faktör
MMC	Metil Malonil Koa
SAM	S Adenozil Metionin
SKD	Subakut Kombine Dejenerasyon
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
MRA	MR-Anjiyografi
RF	Radyofrekans
FİD	Free Induction Decay
DAG	Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
EPI	Eko-Planar İnceleme
NEX	Eksitasyon sayısı
VBM	Voksel Bazlı Morfometri
ROI	Region of Interest
SNR	Signal Noise Ratio
ECLIA	Elektrokimoluminesans immuno assay
MEİA	Mikropartikül enzim immuno assay
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1. Korrin Halkası (1).....	14
Şekil 2. B12 Vitamini Emilimi (16).....	15
Şekil 3. B12 vitaminin kobalamin şeklinde kofaktör olduğu iki önemli reaksiyonu.	16
Şekil 4. SKD ile uyumlu MR görüntüsü (36).....	20
Şekil 5. KK Komşulukları (43)	22
Şekil 6. KK' un Witelson ve Hofer'e göre segmentasyonu (46).....	23
Şekil 7. Larmor Denklemi.....	25
Şekil 8. FİD Sinyali (54)	26
Şekil 9. Z gradyanı(55)	26
Şekil 10. Frekans kodlama şematik görünüm (55).....	27
Şekil 11. Faz kodlama şematik görünüm (55)	28
Şekil 12. Difüzyon görüntü sinyali oluşumu şematik gösterimi (55)	29
Şekil 13. Diagonal elemanların gösterilmesi(55).....	31
Şekil 14. Artmış anizotropi ile şekil değişimi	32
Şekil 15. Difüzyon Tensor Parametrelerinin matematiksel formülleri	32
Şekil 16. KK' un Hofer' e göre segmentasyonu (46).....	36
Şekil 17. ITK SNAP programı ile yapılan KK volümü ölçümü şematik gösterimi ...	38
Şekil 18. FSL programı ile yapılan DTG parametre ölçümleri ve renkli imajlar.....	40
Şekil 19. Olgulara Ait Klinik ve Demografik Veriler.....	43
Şekil 20. Bütün segmentlerdeki Fa hasta ve Fa kontrol verilerinin ortalamaların gösterilmesi	52
Şekil 21. Bütün segmentlerdeki Md hasta ve Md kontrol verilerinin ortalamaların gösterilmesi	53
Şekil 22. Bütün segmentlerdeki Ad hasta ve Ad kontrol verilerinin ortalamaların gösterilmesi	54
Şekil 23. Bütün segmentlerdeki Rd hasta ve Rd kontrol verilerinin ortalamaların gösterilmesi	55

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1. B12 Vitamin Eksikliği Sebepleri	17
Tablo 2. B12 Vitamin Eksikliğinin Sistemik Bulguları	19
Tablo 3. Olgulara Ait Cinsiyet Dağılımı	42
Tablo 4. Olgulara Ait Yaş Gruplandırması	42
Tablo 5. Olgulara Ait Klinik ve Demografik Veriler	43
Tablo 6. Olgulara Ait B12 Vitamin Seviyesi ile KKV Karşılaştırması	44
Tablo 7. B12 Vitamin Seviyesi ile KK Segment 1 ile Karşılaştırması	45
Tablo 8. B12 Vitamin Seviyesi ile KK Segment 1 Test İstatistiği	45
Tablo 9. B12 Vitamin Seviyesi ile KK'nın Segment 2 karşılaştırması	46
Tablo 10. B12 Vitamin Seviyesi ile KK'nın segment 2 Test İstatistiği	46
Tablo 11. B12 Vitamin Seviyesi ile KK Segment 3 ile Karşılaştırması	47
Tablo 12. B12 Vitamin Seviyesi ile KK Segment 3 ile Test İstatistiği	47
Tablo 13. B12 Vitamin Seviyesi ile KK Segment 4 Karşılaştırması	48
Tablo 14. B12 Vitamin Seviyesi ile KK Segment 4 ile Test İstatistiği	48
Tablo 15. B12 Vitamin Seviyesi ile KK Segment 5 Karşılaştırması	49
Tablo 16. B12 Vitamin Seviyesi ile KK Segment 5 Karşılaştırması	49
Tablo 17. Segmentlere göre anlamlılık düzeyleri	50
Tablo 18. B12 vitamin seviyesi ile KK Korelasyon Testi	51

ÖZET

B12 Vitamin Değeri Düşük ve Normal Olan Kişilerin, Korpus Kallosum'unun, Difüzyon Tensör Sekansı İle Segmental Olarak Değerlendirilmesi Ve Volumetrik Analiz Yöntemi İle İncelenmesi

Hasan Soysaldı, Tıp Doktoru; Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji
Anabilim Dalı; Adıyaman, Türkiye

B12 vitamini santral sinir sisteminde myelinizasyondan sorumlu enzimlerin kofaktörü olarak çalışmaktadır. Emilim bozukluğu ve absorpsiyon eksikliği gibi B12 vitamin eksikliğinin olduğu durumlarda bazı sistemik ve özellikle nörolojik bulgular ortaya çıkmaktadır. Nörolojik bulgular uzun süre klinik olarak farkedilmemektedir. Yine konvansiyonel MR bulguları da çok net olmamaktadır. Ancak Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG) gibi sekanslar ile nörolojik bulguları daha iyi anlaşılmaktadır. B12 vitamin eksikliğinin spinal kordun posterolateralini spesifik olarak tuttuğu bilinmektedir. Bizde çalışmamızda Korpus Kallosum'u Hofer sınıflamasına göre segmentlere ayırıp spesifik olarak tutulum yaptığı bir segment olup olmadığını anlamak için Difüzyon Tensör parametreleri kullanıldı.

Korpus kallosum beynin her iki hemisferini bağlayan kommisural liflerden oluşan bir beyaz cevher yolağıdır. Bilişsel, duygusal, hareket, dikkat gibi birçok alanda önemli klinik etkileri olan işlevleri mevcuttur. Myelinden yoğun yapısı nedeniyle korpus kallosumda myelinizasyonu bozan süreçlerden etkilenmektedir. Bu sebeple çalışmamızda B12 vitamin seviyesi düşük olan grupta volüm kaybı olup olmadığını tesbit etmeyi amaçladık.

Çalışmamızda 70 olgu değerlendirmeye alınmıştır. Bu 70 olgunun 45'inin B12 vitamin seviyesi 200 pg/ ml' nin altında, 25 olgunun ise 200 pg/ ml'nin üstünde bulunmaktadır. Manyetik Rezonans görüntüleme (MRG) ile Sagittal planda 1 mm kalınlıkta ince kesit şeklinde (256x256) matriks ile 3D FFE SENSE şeklinde elde olunan görüntüler ile her iki grubunda ITK SNAP programı ile korpus kallozum Volümü ölçülmüştür. Yine alınan Dicom formattaki MRG görüntüleri Nifti formata çevrildikten sonra açık kodlu FSL programı ile (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>), Hofer segmentasyonuna göre segmentlere ayrılan Korpus Kallosum üzerinde Difüzyon tensör parametreleri çıkarılmıştır.

B12 vitamin seviyesi ile korpus kallosum volümü arasında doğru bir korelasyon bulunmuştur. B12 vitamin seviyesi düşük olanların korpus kallozum volümü normal olanlara göre düşük çıkmıştır. Sonuçta B12 vitamin eksikliğinin önemli bir beyaz cevher ve kommissural ağ olan korpus kallozum üzerinde atrofik bir etkisi olduğu görülmüştür.

B12 vitamin seviyesi düşük olanlarda, difüzyon tensör parametrelerinden segment 4 de ortalama (MD), radial (RD), fraksiyonel anizotropi (FA) ve segment 5 de ise MD, RD, aksiyel (AD) diğer segmentlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Her iki segmentte de anlamlı çıkan MD ve RD segment 4 ve 5 de anlamlı bir şekilde artış göstermektedir. Literatürde de demyelinizasyondan en çok etkilenen iki parametre olarak bilinmektedirler. Yaptığımız çalışmada, B12 vitamin eksikliğinde spinal kord tutulumunda olduğu gibi korpus kallozum'un da posteriorunun spesifik olarak tutulabileceğini tesbit edildi. B12 vitamin eksikliğinin klinik bulguları geç ortaya çıkar ve Konvansiyonel MRG de spesifik bir bulgusu da yoktur. Çalışmamız bu

açından B12 vitamini eksikliğinin erken tesbitine ve tedavisine klinik olarak faydalı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Manyetik Rezonans, Difüzyon Tensör Görüntüleme, Korpus Kallosum Volümü, Radial Difüzyon



SUMMARY

Segmental Evaluation Of The Corpus Callosum Of People With Low And Normal B12 Value By Diffusion Tensor Sequence And Examination By Volumetric Analysis Method

Hasan Soysaldı, Doctor of Medicine; Adiyaman University Faculty of Medicine, Radiology Department of Medical Sciences; Adiyaman, Turkey

Vitamin B12 works as a cofactor of the enzymes responsible for myelination in the central nervous system. Some systemic and especially neurological findings occur in cases where vitamin B12 deficiency occurs, such as impaired absorption and lack of absorption. Neurological signs go unnoticed clinically for a long time. Again, conventional MRI findings are also not very clear. However, neurological findings are better understood with sequences such as Diffusion Tensor Imaging (DTG). It is known that vitamin B12 deficiency specifically affects the posterolateral part of the spinal cord. In our study, Diffusion Tensor parameters were used to divide the Corpus Callosum into segments according to the Hofer classification and to determine whether there is a segment in which it is specifically involved.

The corpus callosum is a white matter pathway consisting of commissural fibers that connect both hemispheres of the brain. It has functions that have important clinical effects in many areas such as cognitive, emotional, movement, attention. Due to its myelin-dense structure, it is affected by processes that disrupt myelination in the corpus callosum. For this reason, in our study, we aimed to determine whether there is a volume loss in the group with low vitamin B12 levels.

In our study, 70 cases were evaluated. Of these 70 cases, 45 of the vitamin B12 levels were below 200 pg/ ml, while 25 cases had a vitamin B12 level above 200 pg/ ml. With Magnetic Resonance imaging (MRI) images obtained in the form of 3D FFE SENSE with a 1 mm thick thin-section matrix (256x256) on the sagittal plane, the Volume of the corpus callosum was measured with the ITK SNAP program in both groups. Again, after the MRI images in Dicom format are converted to Nifti format, with an open-coded FSL program (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>), Diffusion tensor parameters were extracted on the Corpus Callosum, which was divided into segments according to Hofer segmentation.

A Deciency correlation was found between vitamin B12 level and corpus callosum volume. The corpus callosum volume of those with low vitamin B12 levels was found to be lower compared to those with normal levels. As a result, vitamin B12 deficiency has been shown to have an atrophic effect on the corpus callosum, an important white matter and commissural network.

In those with low vitamin B12 levels, a statistically significant difference was found between the diffusion tensor parameters mean (MD), radial (RD), fractional anisotropy (FA) in segment 4 and MD, RD, axial (AD) in segment 5 compared to the other segments. MD and RD segments 4 and 5, which are significant in both segments, also show a significant increase. They are also known in the literature as the two

parameters most affected by demyelination. In our study, it was determined that the posterior part of the corpus callosum can be specifically affected in vitamin B12 deficiency, as well as in spinal cord involvement. The clinical signs of vitamin B12 deficiency appear late, and conventional MRI also has no specific findings. In this respect, our study will be clinically useful for the early detection and treatment of vitamin B12 deficiency.

Keywords: Magnetic Resonance, Diffusion Tensor Imaging, Corpus Callosum Volume, Radial Diffusion



1. GİRİŞ VE AMAÇ

B12 vitamini eksikliği toplumda sık görülmekte olup bazı çalışmalarda yaşlı popülasyonda %40'a varan eksikliklerden bahsedilmektedir (2). Eksikliği ciddi sonuçlar ortaya çıkarabilir. Çünkü vücutta çok sayıda enzimatik reaksiyonda katalizör olarak görev almaktadır. Santral sinir sisteminin temel taşı olan myelin oluşumu da bu görevlerinden birisidir (3). Myelin barındıran santral ve periferik sinir sistemi de bu durumdan etkilenmektedir. Hatta bazen spinal kordun posterior ve lateralindeki lifleri spesifik olarak tutarak subakut kombine dejenerasyon (SKD) denilen bir tablo ile de ortaya çıkabilir (4).

Korpus Kallosum (KK) her iki serebral hemisferi birbirine bağlayan 300 milyondan fazla sinir lifinin birleşmesi ile oluşan bir beyaz cevher ağıdır (5). 1989 yılında Witelson tarafından primatlar üzerinde yapılan çalışmalar ile KK segmentlere ayrılmış ve çoğu çalışmada da bu segmentasyon kullanılmıştır. Ancak günümüzde güncel MRG sekansları ışığında özellikle difüzyon tensör sekansı ve parametreleri ile bu sınıflama modifiye edilmiştir. B12 vitamini eksikliği olan hastalarda beyaz cevher değişiklikleri, beyinde volüm kaybı gibi bulgulardan literatürde bahsedilmiştir (6). Bunları tespit etmek amacıyla konvansiyonel MR görüntüleme yapılabilir. Ancak Difüzyon Tensör gibi güncel sekanslar da kullanılmaktadır. Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG) protonların bulunduğu alanı tanımlayarak anizotropiyi gösteren bir MR sekansıdır. Ortamda yüksek anizotropiye neden olan durumlarda ortalama (MD), aksiyel (AD), radial (RD), fraksiyonel (FA), difüzyon gibi birtakım parametreler kullanılır (7). Ancak dejeneratif süreçlerin değerlendirilmesinde sayısal veriler ve kıyaslama yapmadan her zaman doğru sonuç alınamamaktadır (8). Bu sebeple bu çalışmada da B12 vitamin değeri normal olan bir grubu ekledik.

Çalışmamızın amacı KK'nın volümünü ölçerek B12 vitamin değeri düşük hastalar ile normal grubu kıyaslamak ve B12 vitamin eksikliğinde beyaz cevherde bir atrofi olup olmadığını tespit etmektir. Bir diğer amacımızda B12 eksikliğinde spinal kordun posterior ve laterali bazen spesifik olarak tutulduğu için KK'nın spesifik olarak tutulan bir segmenti olup olmadığını tespit etmektir. Bu amaçla difüzyon tensör sekansı ve parametrelerini kullandık.

2. GENEL BİLGİLER

Bu kısımda B12 vitamini, KK , Difüzyon ve Tensor MR hakkında bilgi verilmiştir.

2.1. B12 VİTAMİNİ

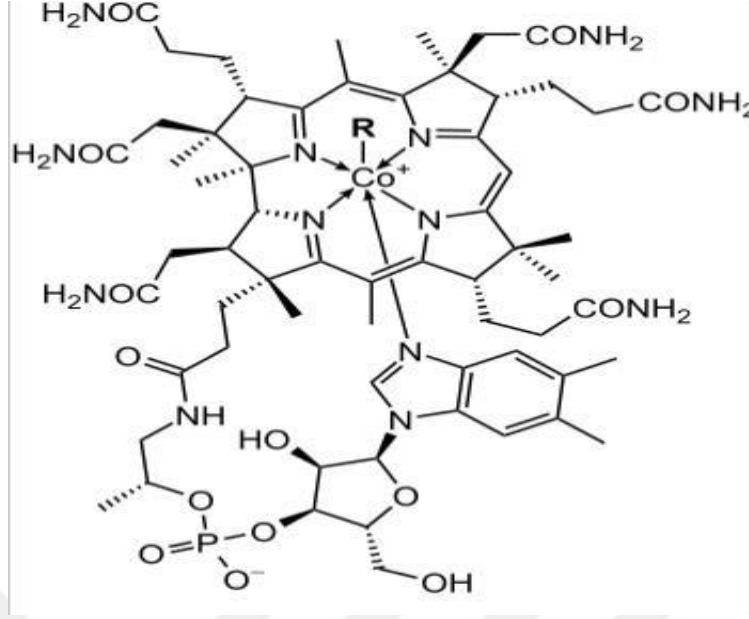
Bu kısımda B12 vitaminin yapısı, genel özellikleri, emilimi, işlevleri, eksikliği, biyokimyasal tanısı, klinik ve nöroradyolojik bulguları anlatılmıştır.

2.1.1. B12 Vitamini Yapısı ve Genel Özellikleri

B12 vitamini molekül ağırlığı 1355.4 dalton olan büyük bir vitamindir. Molekül yapısı içerisinde santralde kobalt atomu içeren bir korrin halkası mevcuttur. Bileşiğe rengini de kobalt vermektedir. Korrin halkası 4 adet pirol halkası ile birleşmektedir. Bileşiğin santralinde bulunan kobalt atomu 6 adet bağ yapmaktadır. Bu bağların 4 ü yukarıda sayılan pirol halkaları ile yapılmakta olup, 5. bağ tipik bir nükleotid bağı olmayan 5,6 dimetilbenzimidoldur. Bu bağ riboz ile birleşen bir glikozil bağıdır. 6. bağ ise kobalamine aynı zamanda ismini da veren hidroksil, nitrit, siyanid, sülfid metil veya adenoil ile yapılabilir (9).

B12 vitamini suda çözölen bir vitamin olup insan vücudu tarafından üretilmeyen esansiyel vitamin grubunda yer almaktadır. Ağırlıklı olarak balık, yumurta gibi hayvansal gıdalarda ve baklagil gibi bitkisel gıdalarda bulunmaktadır (10).

İnsan vücudunda dokularda yaygın bulunan formu deoksikobalamin iken, serumda yaygın bulunan formu adenoilkobalaminidir. Siyanokobalamin ise piyasada satılan ve ilaç olarak kullanılan dayanıklı formudur (11).



Şekil 1. Korrin Halkası (1)

R:

(OH) HİDROKSİKOBALAMİN

(CN) SİYANOKOBALAMİN

(CH₃) METİLKOBALAMİN

(NO₂) NİTROKOBALAMİN

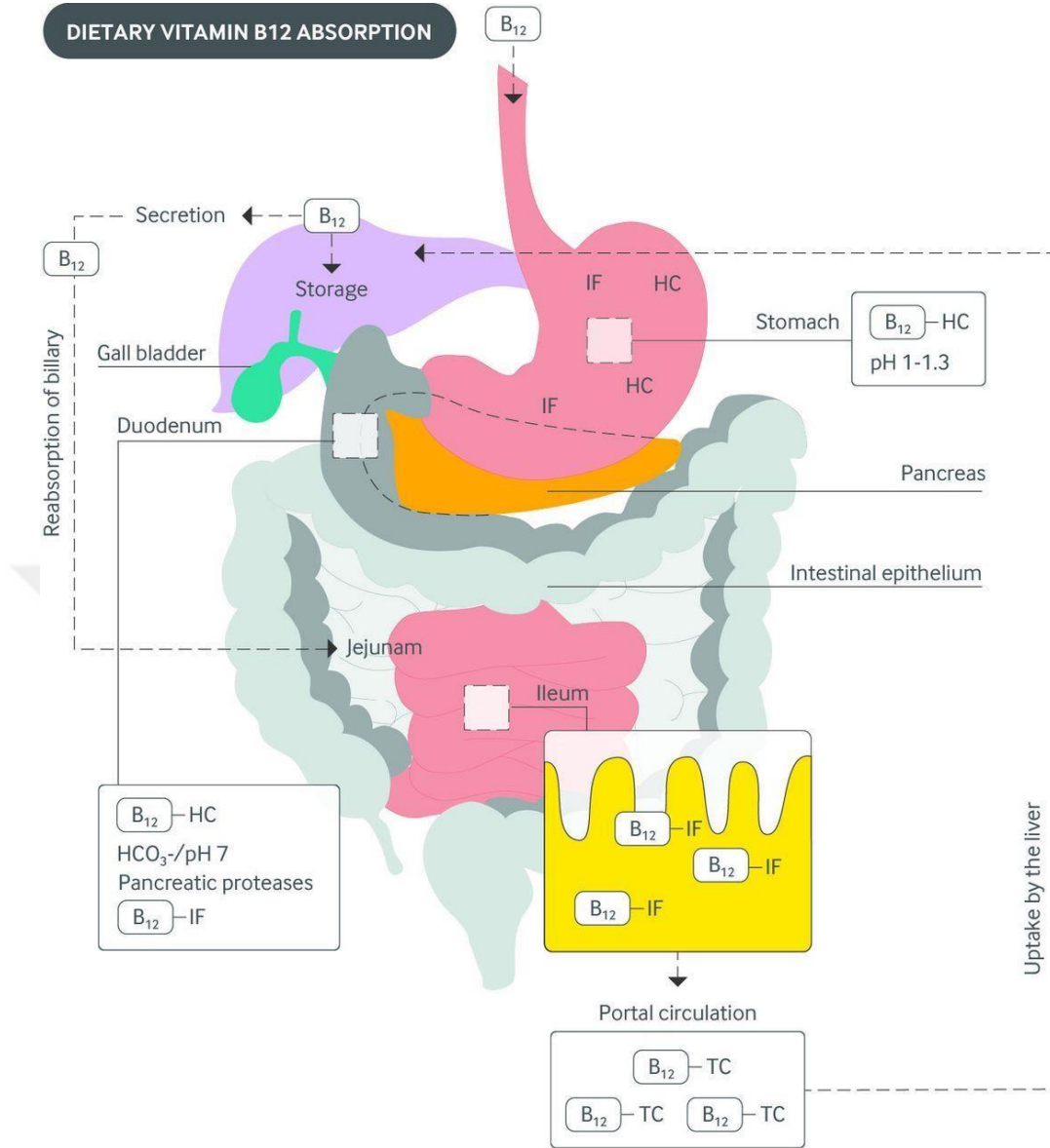
(5 DEOKSYADENOSYL) DEOKSİADENOZİL KOBALAMİN

2.1.2. B12 Vitamini Emilimi

B12 vitamini emiliminde insan vücudundaki sindirim sistemi organlarından çoğunun aktif rolü mevcuttur. Bu organlardan herhangi birisinde olan bir sorun, vitaminin emilimini ve dolayısıyla metabolizmasını etkilemektedir (12). Oral yoldan alınan B12 vitamini mideye ulaştığında midedeki asitin etkisiyle yiyeceklerden ayrıştırılır. Ayrılan B12 vitamini haptokorrine (HC) bağlanır. Daha sonra pankreastan salınan proteaz enzimlerin etkisiyle HC den ayrılan B12 vitamini mide gastrik mukozadan salınan intrinsik faktör (İF) ile birleşerek ileumdan emilir.

Midenin asit ortamında HC'nin B12 vitaminine afinitesi İF den fazladır. Bu sebeple mide de İF B12 vitaminine bağlanamaz. Ancak pankreastan salınan proteazlar ile HC yıkıldığı zaman İF de B12 vitaminine bağlanır ve İleum düzeyinde uygun şartların oluşmasıyla endositoz yoluyla emilir (13). Mukoza epitelindeki B12-İF kompleksinin İF kısmı lizozomal enzimler ile yıkıldıktan sonra B12 vitamini transkobalamin II (TCII) ile kan dolaşımına çıkar ve hepatositler tarafından alınan B12-TCII kompleksinin TCII kısmı lizozomal enzimler ile sindirildikten sonra kobalamin serbestleştirilir ve alınır.

B12 vitamininin depolanması başlıca karaciğerde yapılmaktadır. Bu yüzden eksikliği uzun zaman klinik bir semptom vermeyebilir. Atılması ise başlıca safra yolları ve gaita ile olurken az miktarda idrar ile de olabilmektedir (14, 15).



Şekil 2. B12 Vitamini Emilimi (16)

2.1.3. B12 Vitamini İşlevleri

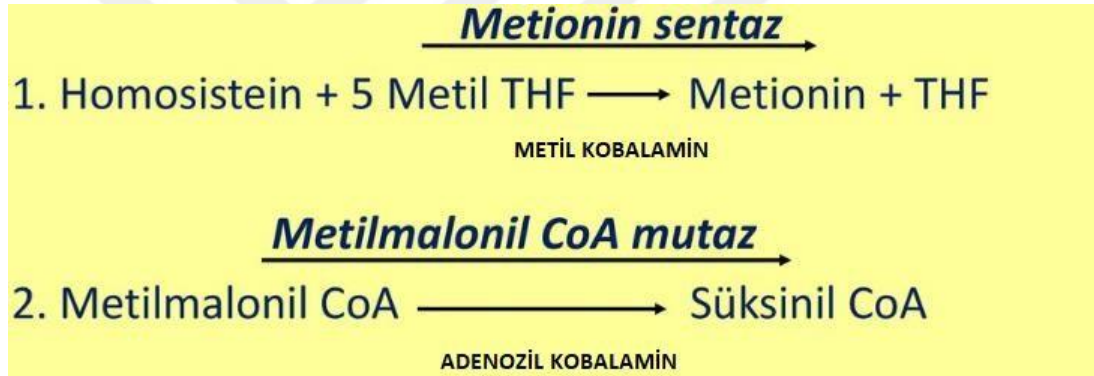
B12 vitamini eksikliği insan vücudunda çok geniş ve sistemik etkilere yol açar. Bu vitaminin rol aldığı iki önemli enzimatik reaksiyondan kaynaklanmaktadır. Bunlardan birincisi Metionin üretimi ikincisi ise Metilmalonil CoA (MMC) izomerizasyonudur. B12 vitaminin bu iki enzimatik reaksiyonda da kofaktör özelliği olup eksikliği durumunda oluşan anormal yağ asitleri bulundukları yerde patolojilere neden olmaktadır.

B12 vitamin eksikliğinde özellikle santral sinir sistemi bulgularının ortaya çıkma sebebi de sinir hücrelerinin kılıfını oluşturan myelin sentezinin de bu durumdan etkilenmiş olmasıdır (17). B12 vitamini ayrıca DNA sentezi, protein, karbonhidrat ve yağ metabolizması için de gereklidir. Yine eritrosit olgunlaşması için de gerekli olup eksikliğinde megaloblastik anemi tablosu oluşmaktadır (18).

B12 vitaminin kofaktör olduğu iki enzim sırasıyla metionin sentaz ve metil malonil koA mutazdır. Metionin sentaz sitoplazmada işlev gören bir enzim iken Metil malonil koA mutaz ise mitokondrial bir enzimdir. Metil malonil koA mutaz, MMA'yı süksinil koA' ya B12 vitaminin adenozil kobalamin formunun kofaktörlüğü ile çevirmektedir. B12 vitamin eksikliğinde bu dönüşüm olamaz ve metil malonil koA miktarı artmaktadır. Bu durumdan krebs döngüsü, aminoasit metabolizması ve yağ asidi metabolizması etkilenir (15).

İkinci enzim olan metionin sentaz ise homosisteinden metionin sentezlemektedir. Bunu yaparken 5 metil tetrahidrofolat da tetrahidrofolat'a dönüşür. Bu reaksiyonda B12 vitaminin metilkobalamin formu kullanılmaktadır. Bu reaksiyonda oluşan metionin S Adenozil Metionin'e (SAM) çevrilmektedir. Metilkobalamin eksikliğinde SAM oluşmaz ve DNA sentezi, hücre bölünmesi sekteye uğramaktadır (19).

B12 vitamini eksikliğinde demyelinizasyonun oluşum mekanizması henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Ancak yapılan çalışmalarda artmış MMA ve azalan SAM nedeniyle özellikle myelin kılıflarda bulunan fosfolipitlerin anormal sentezi neticesinde, demyelinizasyon, nöropati, Subakut Kombine Dejenerasyon gibi tabloların oluştuğu öne sürülmektedir (20).



Şekil 3. B12 vitaminin kobalamin şeklinde kofaktör olduğu iki önemli reaksiyonu

2.1.4. B12 Vitamin Eksikliğinin Sebepleri

B12 vitamini eksikliğinin prevalansı dünyada tam olarak bilinmemektedir. Ancak B12 vitamini eksikliği yaygın bir sorun oluşturmaktadır. Yaş ile birlikte B12 vitaminin eksikliğinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (21). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yetişkin bireylerin günlük 2.4 µg B12 vitamini almasını önermektedir. Ancak Dünyada çoğu yerde günlük alım 1 µg' nin de altında kalmaktadır. Çocuklar için alınması önerilen miktar günlük 0,4 ile 2,4 µg arasında, Gebelerde ise bu miktar günlük 2,6 µg' dir. Emziren anneler için ise 2,8 µg' dir (22). B12 vitamini eksikliğinin sebeplerini temel olarak 4 gruba ayırabiliriz. Bunlar alımda yetersizlik, emilimde yetersizlik, taşıma kusur ve depolama kusurudur (Tablo1).

Tablo 1. B12 Vitamin Eksikliği Sebepleri

Emilim Bozukluğu
Atrofik gastrit
Geçirilmiş duodonal- mide cerrahisi
Otoimmün (Pernisiyöz anemi ve Sjögren hastalığı)
İntestinal hastalıklar (Çölyak ve Crohn Hastalığı)
Ekzokrin pankreatik yetmezlik
İlaçlar (Proton pompa inhibitörleri, antidiyabetikler,)
Bakteriel aşırı çoğalma
Alım Azlığı
Vejeteryan beslenme
Yaşlılık
Kronik alkolizm
Depolanma ve Taşıma Kusuru
Karaciğer yetmezliği
Transkobalamin 2 eksikliği

B12 vitamini sağlıklı beslenen bir yetişkinin diyetinde fazlaca mevcuttur. Ayrıca karaciğerde de olası bir Emilim kusuru yada alım eksikliği durumuna karşı depolanmaktadır (23). Buna rağmen B12 vitamini eksikliğinin oluşmasının en önemli ve sık rastlanan sebeplerinden birisi özellikle yaş arttıkça daha sık görülen mide salgılarının ve İF'nin azalmasına bağlı ortaya çıkan kronik atrofik gastrittir. Bu durum yapılan çalışmalarda da desteklenmektedir. (24). Yine İF üretimini azaltan, H.Pilori, mide cerrahisi, ilaçlar ve otoimmün hastalıklar ve pernisiyöz anemi gibi nedenler de B12 vitamininin Emilim ve absorpsiyonunu etkilemektedir (25).

2.1.5. B12 Vitamini Eksikliğinin Biyokimyasal Tanısı

B12 vitamini eksikliği toplumda yaygın görülmekte olup eksikliği genelde megaloblastik anemi geliştiğinde ya da şiddetli düşüklük durumunda farkedilmektedir. B12 vitaminini ölçmek için birçok biyokimyasal yöntem vardır. Bunlardan bazıları sadece araştırma ve bilimsel amaçla kullanılmaktadır. Bunlara mikrobiyolojik ölçüm ve atomik absorpsiyon spektrometrisi örnek verilebilir. Ancak günümüzde yaygın kullanılan yöntemler artık immün yöntemlerdir. Bu immün yöntemlerle hormon, vitamin, ilaç düzeyi gibi ölçümlerde yapılmaktadır (26).

B12 vitamini için klinik açıdan tarama testi olarak total plazma düzeyi kullanılmaktadır. Eksiklik olarak total plazma B12 vitamin konsantrasyonunun <200 pg/ml ya da <148 pmol/L olması kabul edilmektedir. Ancak B12 vitamin değeri normal aralıktayken bile özellikle gençlerde izole nörolojik bulgular ortaya çıkabilmektedir. Bu durum subklinik B12 vitamin eksikliği olarak isimlendirilmektedir (27). Yine B12 vitaminin taşınmasında rol oynayan iki protein HC ve TCII 'dir. Bunların miktarını etkileyen hastalık ve ilaçlar ise B12 vitaminin ölçüm değerini etkilemektedir. Bu yüzden hastalarda klinik olarak karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, gebelik, ilaç kullanımı gibi durumlar sorgulanmalı ve şüphe varsa homosistein ve MMA düzeylerine bakılmalıdır. B12 eksikliğinde bunların düzeylerinde de artış beklenmektedir (28).

2.1.6. B12 Vitamini Eksikliğinde Klinik ve Nöroradyolojik Bulgular

B12 vitamini eksikliğinin hematolojik ve nörolojik etkileri olup bunlar klinik olarak iyi tanımlanmıştır. Ancak B12 vitamini eksikliğinde sadece bu iki sistem etkilenmemektedir. Ayrıca kardiovasküler sistem, gastrointestinal sistem, hematolojik, nörolojik sistem üzerinde de B12 vitamini eksikliğinin birtakım bulguları mevcuttur (29).

Kardiovasküler Sistem Bulguları: Biriken yüksek miktarda homosistein oksidatif stres ve endotel disfonksiyonuna yol açmaktadır. Bunun sonucunda kalp ve damar hastalıklarının riski artmaktadır (30).

Gastrointestinal Sistem bulguları: Ağızda ve dilde iyileşmeyen kronik yaralar, sarılık, bulantı, kusma gibi bulgular olmaktadır.

Hematolojik Bulgular: B12 vitaminin DNA sentezi ve hücre bölünmesi üzerinde aktif rolü vardır. Bu yüzden hastalar sıklıkla anemi semptomları ile başvurur. İleri olgularda pansitopeni de gelişebilir. Anemi özellik olarak eritrositlerin boyutundan dolayı megaloblastik anemi olarak isimlendirilmiştir (31).

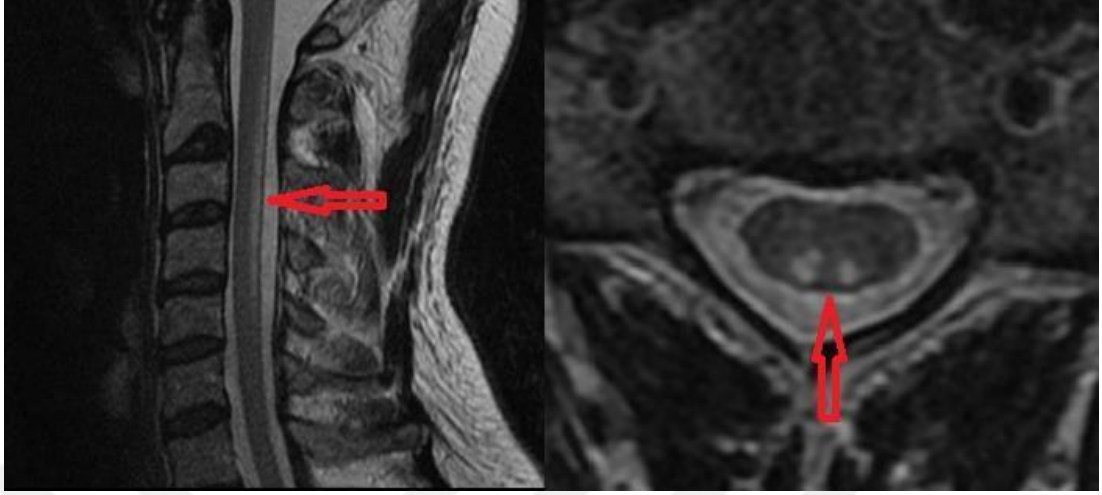
Nörolojik bulgular: B12 vitamini eksikliğinde nörolojik hasar için birkaç mekanizma öne sürülmüş olup bunlardan en önemlisi SAM üretiminde azalmaya bağlı olarak ortaya çıkan demyelinizasyondur. Diğer önemli mekanizma ise sinir hücrelerinin membranında önemli bir rol oynayan yağ asitlerinin sentezinin bozulmasıdır. Bununla birlikte tetrahidrofolat üzerinden B12 vitaminin DNA sentezi ve hücre bölünmesine yaptığı katkıdır. Bunların hepsi bir arada düşünüldüğünde sinir hücresindeki durum ve klinik bulgular daha iyi anlaşılmaktadır (32). Bu durum Tablo 2 de gösterilmiştir.

Tablo 2. B12 Vitamin Eksikliğinin Sistemik Bulguları

HEMATOLOJİK	KARDİOVASKULER	SİNDİRİM	NÖROLOJİK	KOGNİTİF	CİLT
Lökopeni	Koroner arter hastalığı	Ağız ve dilde geçmeyen kronik yaralar	Ataksi	Demans	Hiperpigmentasyon
Trombositopeni	Tromboemboli riskinde artış	Sarılık	Parestezi	Deliryum	Vitiligo
Megaloblastik anemi		Biluribin yüksekliği	Pozisyon hissinde kayıp	Hafıza kaybı	
Nötrofillerde hipersegmentasyon		Enterit	Kas gücü kaybı	Depresyon	
		Kusma	Tendon reflekslerinde zayıflama		
		Kilo kaybı	Eretil disfonksiyon		
		Dilde atrofi	Optik nörit		
			İdrar ve Gaita inkontinans		

B12 vitamini eksikliğinde parestezi, kas gücü kaybı tendon refleksinde kayıp, ataksi, pozisyon ve vibrasyon hissi kaybı gibi nörolojik bulgular ve demans deliryum hafıza kaybı, psikoz ve depresyon gibi kognitif bozukluklar görülebilir. B12 vitamin eksikliğinde en iyi tanımlanmış ve sık görülen bulgular duyuşal periferik nöropatidir. Yine SKD şeklinde ifade edilen myelopati tablosu da nadir olarak görülmektedir. Ancak bunlar dışında daha çok farklı bulgularda mevcuttur. SKD, medulla spinaliste ve serebral kortekste myelinizasyon bozukluğuna bağlı nöron yıkımı ile karakterize bir durumdur. Bu sendromda ilk klinik bulgu genelde vibrasyon ve pozisyon hissinin kaybı olmaktadır. Çünkü servikotorasik bölgede spinal kordun dorsolaterali spesifik olarak tutulmaktadır ve demyelinizasyon ile sinir harabiyeti gelişir. Piramidal bulgular ise patolojik babinski refleksi gibi ilerleyen zamanlarda ortaya çıkar. Hastalarda kas gücü kaybı, parestezi, depresyon eşlik etmektedir (33). Erken dönemlerde ekstremitelerde his kaybı ortaya çıkabilir. Spinal kordun lateralinin tutulmasına bağlı spastisite ve tendon reflekslerinde patolojiler olabileceği gibi kordun posteriorunun tutulmasına bağlı olarak vibrasyon hissinde kayıp oluşabilir (34).

B12 vitamin eksikliğinde serebral kortekste, spinal kord da ve optik sinir traselerinde MR görüntüleme ile demyelinize alanlar gösterilebilir. SKD, MRG'de spinal kordun posterior ve lateral kolonlarda T2'de ve Flair de hiperintens, T1'de ise hipointens ve kontrast tutan alanlar olarak izlenir. T2 ağırlıklı ve sekanslarda yüksek sinyalli olarak görünen alanlar demyelinize alanları ifade etmektedir (Şekil 4). Ancak beyaz cevheri tutan diğer hastalıklardan klinik olarak ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir (35).



Şekil 4. SKD ile uyumlu MR görüntüsü (36)

2.2. KORPUS KALLOSUM

Burada KK'nın anatomisi, embriyolojisi, işlev, görevleri ve segmentasyonu anlatılmıştır.

2.2.1. Korpus Kallosum'un Anatomisi ve Embriyolojik Gelişimi

KK çok eski tarihlerden itibaren tanımlanmış olsada, asıl fonksiyonları ve anatomisi 1900'lü yıllardan itibaren net olarak anlaşılmıştır. KK beyin iki serebral hemisferini birbirine bağlayan, interhemisferik fissürde bulunan beyin en büyük kommissural ağıdır (37).

KK gebeliğin 8-20 haftaları arasında ventralden dorsale doğru gelişim göstermektedir. Ancak myelinasyonu ise dorsalden ventrale doğru olmaktadır. KK gelişim aşamaları sırasıyla; kommissurasyon, kallosal lif yollarının oluşması ve maturasyondan oluşmaktadır. Doğum sonrası myelinizasyon daha devam ettiği için KK ince ve düz bir kalibrasyondadır (38).

KK, Witelson tarafından dorsalden ventrale doğru kabaca Splenium, İsthmus, Korpus, Genu ve Rostrum olmak üzere 5 bölüme ayrılmıştır. KK un önünde ve üstünde singulat gyrus mevcuttur. Singulat gyrusun altında ise ince bir gri cevher tabakası mevcuttur. Alt kısmı ise lateral ventrikülün tavanını oluşturmaktadır. Yine yakın komşuluğunda limbik sistemi oluşturan hipokampus ve amigdala gibi yapılar bulunmaktadır (39). Rostrum ve genu anterior frontal lobları bağlar ve forseps minörü oluşturur. Korpus; frontal lobun arka, parietal ve temporal lobların üst kesimlerini birbirine sağlar. Splenium ise oksipital lobun ön kısımlarını birbirine bağlar ve forseps majoru oluşturur. Rostrum, KK'nın ventralde en ince bölümüdür. Posteriora doğru uzanarak lamina terminalis ile devam etmektedir. KK'nin anteriordaki açılı kısmı ise genudur. Genu, septum pellucidumun anteriorundan aşağıya doğru uzanmaktadır. Korpus ise ortada olup, posteriora doğru kalibrasyonu artarak spleniumu oluşturmaktadır. Korpus ile splenium arasındaki en dar parçada isthmus olarak ifade

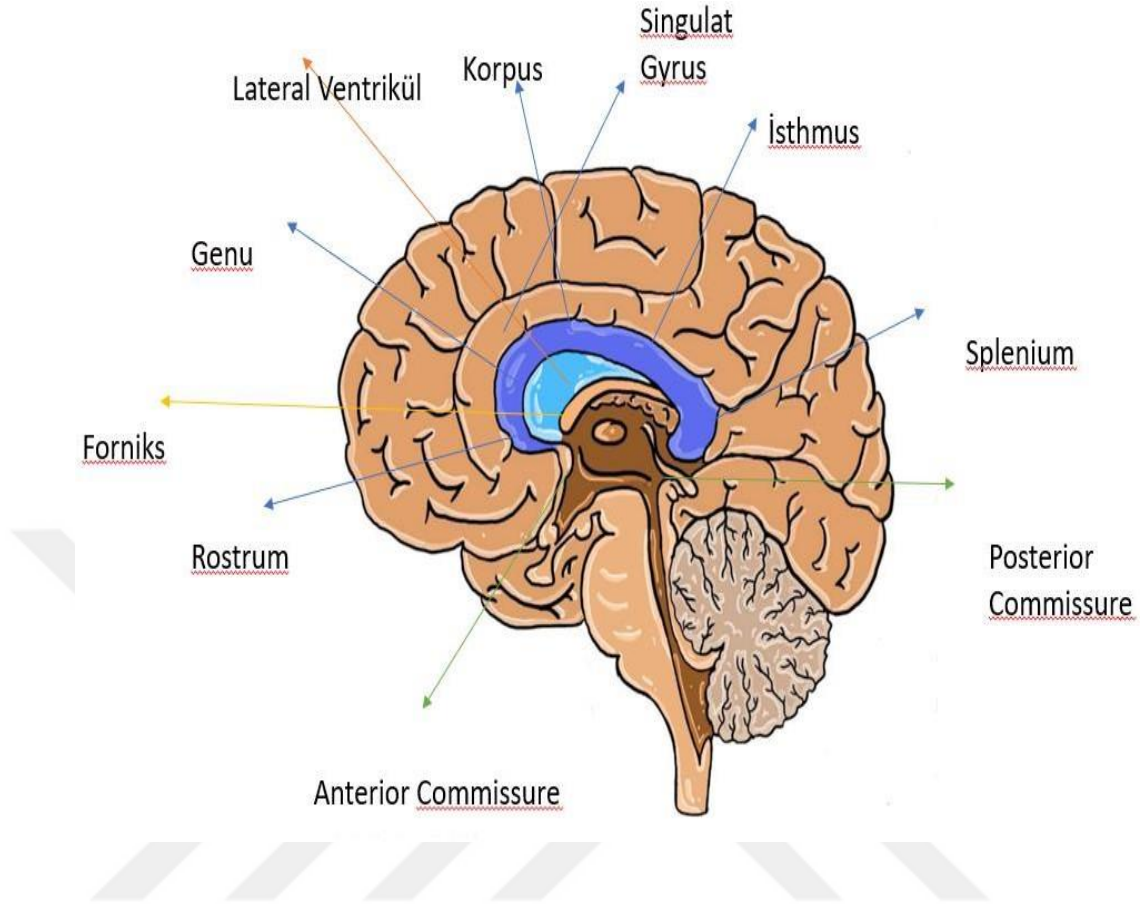
edilmektedir. KK'nın genu ve splenium parçalarında myelinli lif yoğunluğu fazla olup bu yüzden daha kalın görünmektedir (40).

Beyaz cevherde bulunan miyelinli sinir lifleri; komissüral, asosiasyon ve projeksiyon lifleri olmak üzere üçe ayrılmıştır. Bunlardan komissüral lifler, orta hattı geçip hemisferleri bağlayan liflerdir. Bunlar sırayla; KK, komissüra anterior, komissüra posterior, forniks hipokampal komissürü ve habenular komissür ile tektal komissürdür.

Asosiyasyon lifleri aynı hemisferde bağlantılar yapar ve KK ile direk bir ilgisi bulunmamaktadır. Projeksiyon lifleri ise spinal kord ve beyin sapından gelen lifleri serebral kortekse ulaştıran aferent ve eferent liflerden oluşmaktadır (41).

KK ile yapılan otopsi çalışmasında KK şeklinin ve hacminin cinsiyete göre fark gösterebileceği söylenmiştir. KK splenium kesiminin kadınlarda daha bülboz ve geniş olduğu ve KK alanının ise erkeklerde daha büyük olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (42).





Şekil 5. KK Komşulukları (43)

2.2.2. Korpus Kallosum'un İşlev ve Görevleri

KK serebral hemisferleri birleştiren ve kommisüral lifler yardımı ile iki hemisfer arasında aktarım sağlayan önemli bir yapıdır. KK'dan duyuşal iletimin nasıl yapıldığı konusunda iki teori ortaya atılmıştır. Bunlardan birincisi inhibisyon teorisi olup KK'nın her iki hemisferdeki benzer bölgeler ile bağlantıda olup birini uyarıp diğerini baskılayarak işlev gördüğü şeklinde ifade edilmektedir. Diğer teori ise eksitasyon teorisi olup daha çok kabul görmektedir. Bu teoride KK'nın her iki serebral hemisferi paylaşım ve iletim konusunda zorlayıp aktive etmesi şeklinde ifade edilmektedir (44).

Epilepsi nöbetleri geçiren hastalarda kallozotomi yapılması ile birlikte ayırık beyin sendromu ya da kallozal diskonneksiyon sendromu olarak ifade edilen bir durum ortaya çıkmaktadır. Bu durum her iki serebral hemisfer arasında bir iletişim sorunu olarak da tanımlanabilir.

Bir örnek vermek gerekirse dil ve konuşma merkezi solda baskın olduğu için hasta beyninin sağ tarafının gördüğünü yüksek sesle söyleyememektedir. Çünkü iki hemisfer arasında iletişim bulunmamaktadır. Yine sağ görme alanında hiçbir görsel işaret bulunmazken sadece sol elle bir nesneye dokunursa benzer bir etki ortaya çıkmaktadır. Beynin her serebral yarım küresindeki birincil somatosensorial korteks

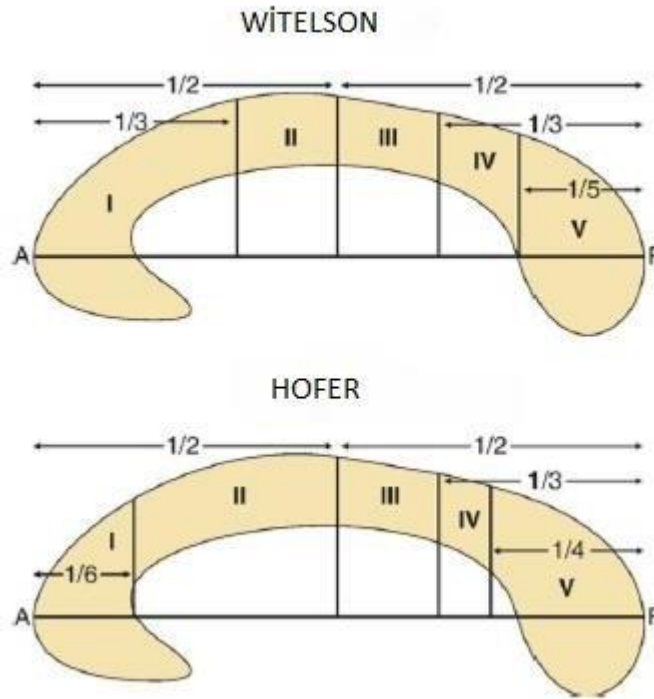
sadece vücudun karşı tarafının dokunsal bir temsilini içerdiğinden, hasta nesneyi adlandıramamaktadır. Ancak konuşma merkezi beynin sağında olsaydı görüntü sadece sağ görme alanına veya sağ ele sunularak da yapılabilirdi (45).

2.2.3. Korpus Kallosum Segmentasyonu

1989 yılında Witelson KK'yı 5 segmente ayırmıştır. Bunlar ventralden dorsale doğru sırasıyla; rostrum, genu, corpus, isthmus, ve spleniumdur.

Witelson' un yaptığı bu sınıflama kadvralar üzerinde geometrik ölçümlere göre yapılmıştır. Witelson sınıflamasında sadece topografik veriler ile kadvralardan alınan diseksiyon verileri ile geometrik yöntemler kullanılmış olup bu açıdan eski ve sınırlı bir sınıflamadır.

Son yıllarda ortaya çıkan güncel MRG teknikleri ile Fonksiyonel MRG, Difüzyon Tensor ve MR Traktografi kullanarak KK segmentasyonu ile ilgili farklı çalışmalar yapılmıştır. Bunlar içinde yine en yaygın kullanılanlarından birisi Hofer ve arkadaşları tarafından 2006 yılında yapılan sınıflamadır. Ancak Hofer ve arkadaşlarının sınıflamasında Difüzyon tensör bazlı MR Traktografi gibi güncel MR yöntemleri de mevcut olup bu açıdan daha güncel ve bilimseldir (46). Her iki sınıflama da KK'yı 5 segmente ayırırken longitudinal düzlemler farklı yerlerden geçmektedir.



Şekil 6. KK' un Witelson ve Hofer'e göre segmentasyonu (46)

KK güncel segmentasyonunda MRG ve DTG sekanslarından faydalanılmaktadır. Diğer başlıkta bunlardan bahsedilecektir.

2.3. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

Bu başlıkta MRG cihazı, tarihçesi, gelişimi, görüntü oluşumu, difüzyon, tensör MRG ve görüntü işlenmesinden bahsedilecektir.

2.3.1. MRG Cihazı, Tarihçesi ve Gelişimi

MRG cihazı içindeki güçlü mıknatıs sayesinde manyetizma özelliğini kullanarak zararlı radyoaktif ışınlar oluşturmada, kesitsel görüntü oluşturan silindirik şekilli ve bir masadan oluşmaktadır. Oluşan görüntü bilgisayar sistemine aktarılmakta ve işlenmektedir.

Tarihte ilk manyetik rezonans sinyali eski adıyla nükleer manyetik rezonans sinyali 1946'da birbirinden habersiz iki amerikalı bilim insanı tarafından elde edilmiştir. Edward M. Purcell ve Felix Bloch bu başarılarından dolayı Nobel Fizik ödülünü almışlardır.

1956 yılında da Erik Odeblad ve Gunnar Lindström tarafından hücre ve doku düzeyinde relaksasyon zamanlarının ölçümü ilk defa yapılmıştır (47). 1970 yılına gelindiğinde ise Raymond Damadian ve Donald P. Hollis normal ve kanserli dokular üzerinde T1 ve T2 ölçümlerinde kanserli dokuların relaksasyon sürelerinin uzadığını ortaya koymuşlardır.

Amerikalı bilim insanı Dr. Paul Lauterbur ilk kez görüntü elde etmeyi başarmıştır. Kendisi manyetik alan gradiyentini kullanarak cismin rezonans frekansını ve görüntüsünü elde etmiş ve bunu yayınlamıştır (48).

1976 yılında Peter Mansfield ve Andrew A. Maudsley ilk kez insan parmağından sinyali elde etmişlerdir. 1980 yılına gelindiğinde R.C. Hawkes ve arkadaşları ilk defa beynin koronal ve sagittal imajlarını oluşturmuştur.

1984 yılında Schömer ve arkadaşları ilk kez görüntüleme kontrast madde kullanmıştır. 1986 yılında Haase ve arkadaşları, spin eko sekanslarını geliştirmiş. Uzun inceleme süresi sorununa çözüm üretmişlerdir.

1987 yılında Charles Dumoulin ilk defa kendisi bulduğu MR-Anjiyografi (MRA) tekniğini kullanmış ve 1993 yılında fonksiyonel MR uygulamalarının kullanılması ile MRG'nin anatomik yönüyle birlikte fonksiyonel yönü de kullanılmaya başlanmıştır (49).

1973 yılında Dr. Paul Lauterbur'un ilk defa görüntü elde etmesinden sonra 1985'te Bushel ve Taylor, difüzyon MR görüntüleme tekniğini geliştirmiştir. 1994 yılında ise, Basser ve arkadaşları difüzyon verisinin yönünü ve boyutunu ortaya koymasıyla birlikte difüzyon tensör görüntüleme ortaya çıkmıştır. Difüzyon tensör görüntüleme yöntemi klinikte ilk kez 1996 yılında Pierpaoli ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır (50).

2.3.2. MRG Görüntü Oluşumu

Proton ve nötrona birlikte nükleon denilmektedir. Çift sayıda proton ve nötron içeren atomlarda nükleonlar birbirlerini nötrleyerek manyetik bir etki oluşturmazlar. MRG sinyalinin oluşumunda hidrojen atomu kullanılmaktadır. Çünkü vücutta en çok bulunan molekül sudur. Suyun yapısında iki adet hidrojen atomu bulunmakta olup diğer maddelere göre fazladır. Ayrıca hidrojen atomunda sadece bir proton ve bir elektron bulunur, nötron bulunmaması sebebiyle hidrojen atomunun giromanyetik

sabiti diğer atomlardan daha yüksektir. Bu da sinyal oluşumuna katkı sağlamaktadır (51).

Manyetik alan x, y ve z diye adlandırılan üç boyutlu koordinat sistemi ile ortaya konulur. Dışsal manyetik alana paralel olan eksene z ekseni denilir. Z eksenine dik olan iki eksene ise x ve y ekseni denilmektedir.

Hücredeki hidrojen molekülleri dışsal bir manyetik alan etkisi olmadan rastgele dizilim göstermekte olup net manyetik alan sıfırdır. Ancak hücre dışsal bir manyetik alanın etkisi altına girdiğinde protonlar longitudinal düzlemde manyetik alan vektörüne paralel ve antiparalel şekilde z koordinatında dizilim gösterirler. Paralel ve antiparalel dizilen protonların sayısı olarak çok bir farkı olmamakla birlikte, paralel konumda dizilmek daha az enerji gerektirdiği için paralel dizilen protonların sayısı her zaman daha fazladır.

Ayrıca dışsal manyetik alan olmadan protonlar kendi etrafında dönüş hareketi yapmaktadır. Buna presesyon hareketi denilir. MR sinyalinin kaynağı da bu harekettir.

Protonların saniyede kaç dönüş yaptığı presesyon hareketinin frekansını vermektedir. Bunu da geliştirilmiş olan Larmor denklemi ile bulmaktayız

$$\omega = \gamma \cdot B_0$$

Şekil 7. Larmor Denklemi

Salınım frekansı her madde için ayrı olan giromanyetik sabit (γ) ve dışsal manyetik alanın gücüyle (tesla) doğru orantılıdır. MR görüntülemeye hidrojen atomunu kullandığımız için hidrojenin giromanyetik sabiti 42.58 MHz/T'dir.

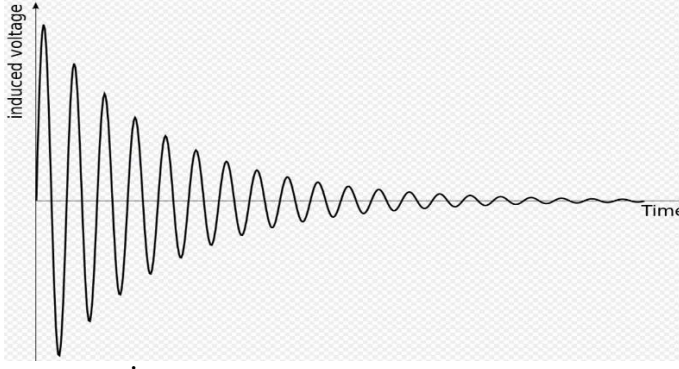
Presesyon yapan protonlara enerji aktarımı sadece kendi frekanslarındaki bir radofrekans (RF) dalgası ile yapılabilir. Buna Larmor denklemi gereği 1.5 Tesla bir cihazda hidrojen atomu için 63.84 MHz'dir. Dışsal bir manyetik alan etkisinde protonlar farklı konumlarda salınım yapmakta olup faz dışıdır. X ve y ekseninde manyetik vektörler birbirini sıfırlar sadece z ekseninde manyetik alan yönünde bir manyetik vektör oluşur. Buna longitudinal manyetizasyon denilmektedir (52).

Radyo dalgalarının belirli bir güç ve demetler şeklinde uygulanmasıyla RF pulsarı oluşmaktadır. RF pulsunun uygulanması ile temelde iki şey olmaktadır.

- 1) Paralel konumda bulunan bazı düşük enerjili protonlar yüksek enerjili konuma ve antiparalel duruma geçiş yapar böylece böylece z ekseninde oluşan longitudinal manyetizasyon azalır.
- 2) Faz dışı konumda bulunan protonların bazıları faz içi konuma geçer ve transvers planda yeni bir manyetik vektör oluşur. Buna da transvers manyetizasyon denilmektedir.

Oluşan bu transvers manyetizasyon aynı faz konumunda ve presesyon hareketleri nedeniyle transvers düzlemde hareketli bir manyetik alan oluşturmaktadır.

Faraday indüksiyon prensibi gereği oluşan bu manyetik alan bakır tellerden oluşan koillerde elektrik akımına dönüşür. MR sinyalinin özünü oluşturan bu sinyale Free Induction Decay (FID) sinyali denilmektedir (52, 53).

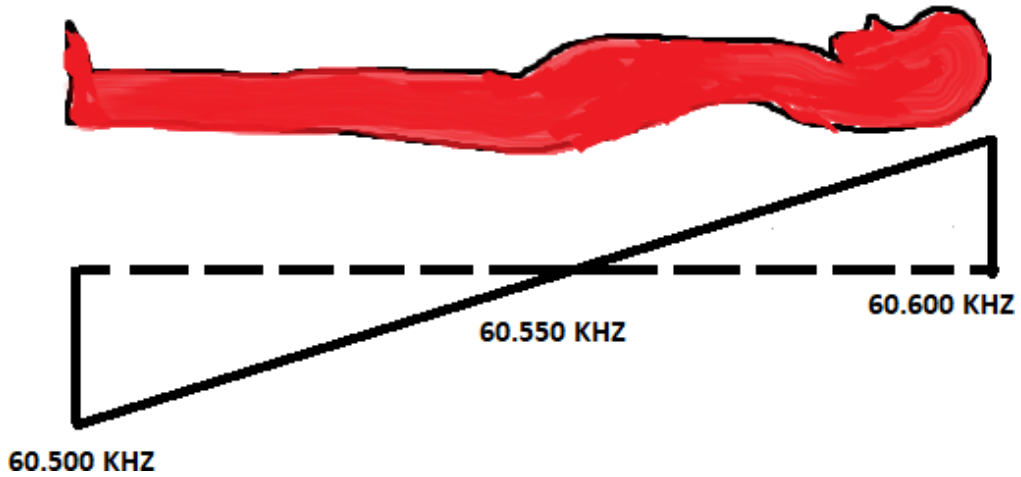


Şekil 8. FİD Sinyali (54)

MR da görüntü oluşumu için sırasıyla kesit belirlenmeli, frekans kodlanmalı ve faz kodlanmalıdır. Elde edilen veriler K boşluğunda toplanır ve Fourier transformasyonu ile analiz edilerek görüntü oluşturulur

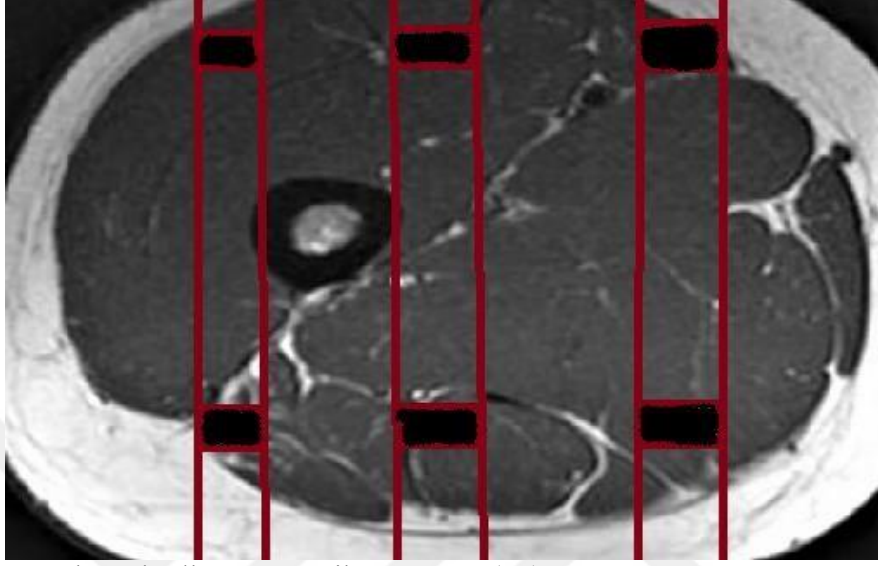
- 1) Kesit Belirleme: Kesit belirleme z gradyanı ile yapılmaktadır. Z gradyanı MR cihazlarında zıt yönde akım taşıyan iki bobinden oluşmaktadır. Bu gradyanın merkezinde akım sabitken her iki yöne doğru akım artıp azalmaktadır. Sonuç olarak z gradyanı aktifken RF pulsu gönderildiği zaman sadece aynı frekanstaki bölge uyarılmış olup sadece o kesitten görüntü alınmaktadır. Dolayısıyla RF band genişliğini ne kadar geniş tutarsak kesit o kadar kalın olacaktır.

Z GRADYANI



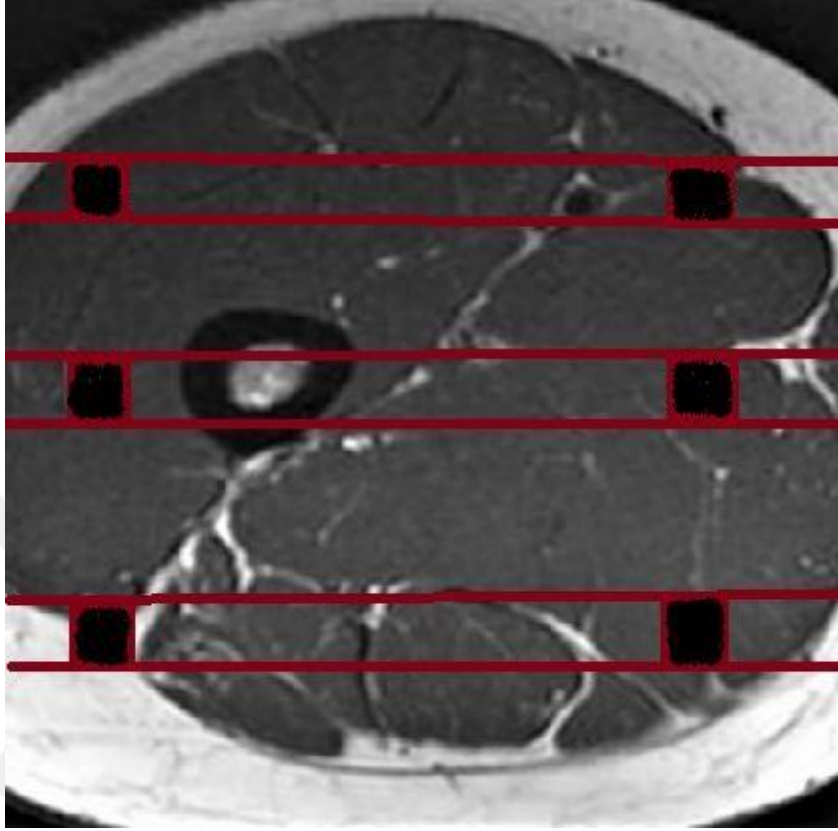
Şekil 9. Z gradyanı(55)

- 2) Frekans Kodlama: MR kesitinin hangi kolondan geldiğini belirlemeye yarar. Frekans kodlama gradyanı açılırsa her bir kolon için farklı bir salınım frekansı oluşur ve dolayısıyla kolonlar birbirinden ayrılmış olur. Her sütunun frekansı farklı olup aynı sütundaki karelerin frekansı aynıdır



Şekil 10. Frekans kodlama şematik görünüm (55)

- 3) Faz Kodlama: Faz kodlama gradyanı ile her satırın fazı değiştirilir ve faz farkı oluşturulur. Böylece satırlar birbirinden ayırt edilmiş olur.



Şekil 11. Faz kodlama şematik görünüm (55)

K Boşluğu: K boşluğu bir MR kesitinin ham bilgisini içeren matriks formunda depo alanını oluşturmaktadır. Bu bilgiler sekansın faz kodlama basamak sayısı kadar çalıştırılarak oluşturulur. Bu ham bilgi Fourier transformasyonu ile analiz edilir ve görüntü formuna dönüştürülür. K boşluğunun santrali yüksek amplitüdlü sinyalleri içerir ve kontrast çözünürlüğünden sorumludur. K boşluğunun periferi ise yüksek frekanslı alanları içerir ve görüntünün uzaysal çözünürlüğünden sorumludur (56).

2.3.3. Difüzyon MR görüntüleme ve Görüntü Elde Edilmesi

Difüzyon ağırlıklı görüntülemeye (DAG) oluşan sinyal başlıca uyarılan protonların termal enerjileri sebebiyle mikroskobik, rastgele yaptıkları Brownian hareketine bağlıdır. Bu difüzyon hareketi konvansiyonel sekanslar ile ölçülemeyecek kadar küçüktür. DAG de bu sinyal güçlü gradientler ve ekoplanar sekanslar kullanılarak ölçülmektedir.

Moleküllerin hareketi difüzyon katsayısı ile nicel olarak ifade edilir ve birimi mm^2/sn dir. Difüzyon katsayısını viskozite ve ısı gibi faktörler etkilemektedir (57).

Stejskal ve Tanner ilk defa difüzyon katsayısını ölçmek için rasyonel bir formülizasyon geliştirmiştir. Bu yöntemde T2 ağırlıklı spin eko sekansına ilave olarak eşit büyüklükte ancak ters yönde difüzyon gradiyenti kullanmışlardır. Uygulanan ilk gradyan protonları defaze ederken ikinci gradyan ile protonlar refaze olmaktadır. Sonuçta hareketsiz protonların sinyali değişmezken hareketli protonların T2 ağırlıklı incelemelerde sinyali azalmaktadır.

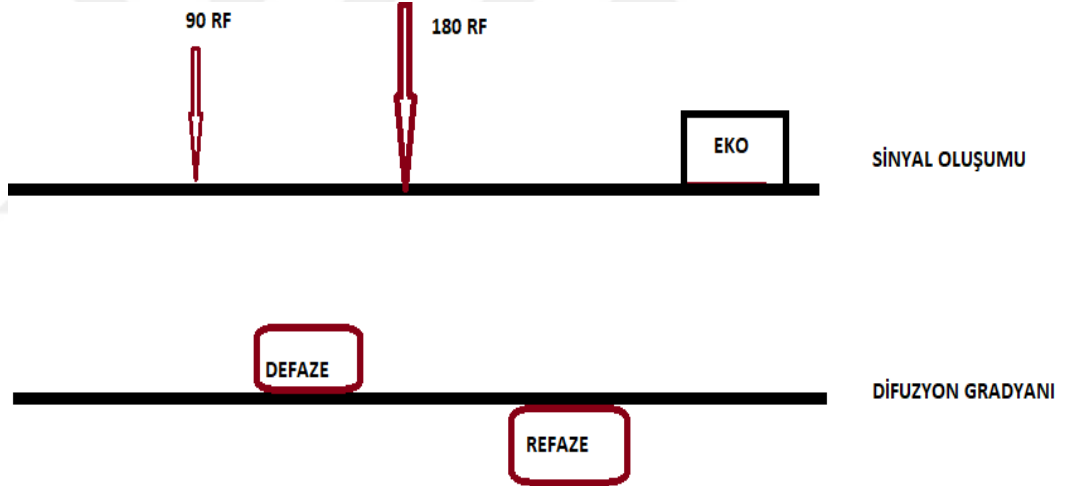
Difüzyon sinyali hesabında;

$$S = S^0 \exp(-bD) \quad b = \gamma^2 \delta^2 G^2 (\Delta - \delta/3)$$

(S: sinyal intensitesi, γ^2 : giromanyetik oran, G: uygulanan gradiyentin amplitüdü, δ : uygulanan gradiyentin süresi, Δ : gradiyentler arasındaki süre farkı, b: gradiyentin gücü ve uygulama süresi ile ilgili parametre, D: difüzyon katsayısı)

formülü kullanılır.

Difüzyon ağırlıklı bir görüntü elde etmek için uygulanan gradyanın amplitüdü yüksek, süresi kısa olmalıdır (58).



Şekil 12. Difüzyon görüntü sinyali oluşumu şematik gösterimi (55)

Dokularda difüzyon katsayısı yerine görünür difüzyon katsayısı (ADC) kullanılır. ADC'nin kullanılma sebebi canlı dokularda, laboratuvar ortamından farklı olarak oluşan difüzyon sinyaline kan akımı BOS gibi faktörlerin de etkili olmasıdır.

Rutin uygulamada düşük (b=0) ve yüksek (b=1000) "b" değerleri kullanılmaktadır. B=0 değerinde difüzyon imajı değil sadece T2 ağırlıklı görüntü ortaya çıkarken, b=1000 değerinde x, y ve z eksenlerinde saf difüzyon ağırlıklı görüntüler oluşmaktadır. Bu üç eksen görüntüleri x, y ve z yönlerinde difüzyonun büyüklüğünü belirlemektedir. Difüzyon ağırlıklı görüntüde kontrastı oluşturan difüzyonun yönü, büyüklüğü ve T2 sinylidir. Dokularda difüzyon değişik yönlerde olmaktadır. Bu durum klinik yanılgılara yol açabileceği için x, y, z ekseninde oluşan

görüntülerin geometrik ortalaması alınır ve buna *trace* ya da *izotropik* difüzyon denilmektedir. Böylece difüzyonun yöne bağlı etkisi ortadan kalkmaktadır. Ortaya çıkan izotropik difüzyon henüz önemli miktarda T2 ağırlığı içermektedir. Çünkü T2 ağırlığından henüz arındırılmamıştır. Bu durum klinikte bazı yanılgılara yol açmaktadır. Bunlardan birincisi T2 sinyali yüksek olan lezyonların yanıltıcı şekilde difüzyon incelemede parlak görünmesidir. Bu duruma T2 parlaması denilmektedir. Yine aynı şekilde T2 sinyali düşük olan kanama, hemoraji gibi lezyonlarda difüzyon incelemede yanıltıcı şekilde düşük sinyalli görünebilir. Bu duruma da T2 kararması denilmektedir.

Difüzyonu T2 etkisinden kurtarmak için ADC haritasını kullanmaktayız. ADC haritasında sinyal oluşumundan sadece difüzyonun büyüklüğü sorumludur (59).

2.3.4. Difüzyon Tensör MR görüntüleme

DTG, difüzyon ağırlıklı görüntüleme ile benzer olmakla birlikte, difüzyon gradyanının 6 ve daha fazla yönde uygulanması ile difüzyonun hem boyutu hem de yönünü ölçen bir yöntemdir. Uygulanan farklı yönlerdeki difüzyon gradientleri boyunca, farklı yönlere olan difüzyon miktarı ölçülür ve tüm yönlere olan difüzyon miktarları matematiksel modelleme 3 boyutlu olarak hesaplanmaktadır (60).

Difüzyon hareketinin yönüne göre izotropi ve anizotropi kavramı ortaya çıkmaktadır. Beyaz cevherde hareket yönünün hücrenin yapısı nedeniyle kısıtlanmasına anizotropi denilir. Difüzyon hareketini engellemeyen dokulardaki oluşan difüzyon hareketine izotropik difüzyon denilmektedir. Buna örnek olarak gri cevher verilebilir. Anizotropiyi, beyaz cevherde bulunan hücrelerin dizilimi, yapısal özellikleri, lif çapları, myelinizasyon yoğunluğu gibi faktörler etkilemekte olup başlıca etkileyen faktör intraaksonal organizasyondur. Gri cevher gibi izotropik difüzyon olan yerlerde ADC ölçümü dokunun difüzyon özelliklerini ortaya koyabilir. Ancak beyaz cevher gibi moleküllerin anizotropik özellikte olduğu alanlarda ADC tek başına yeterli olmayacak ve ADC'nin tensör formuna da dönüştürülmesi gerekecektir (61).

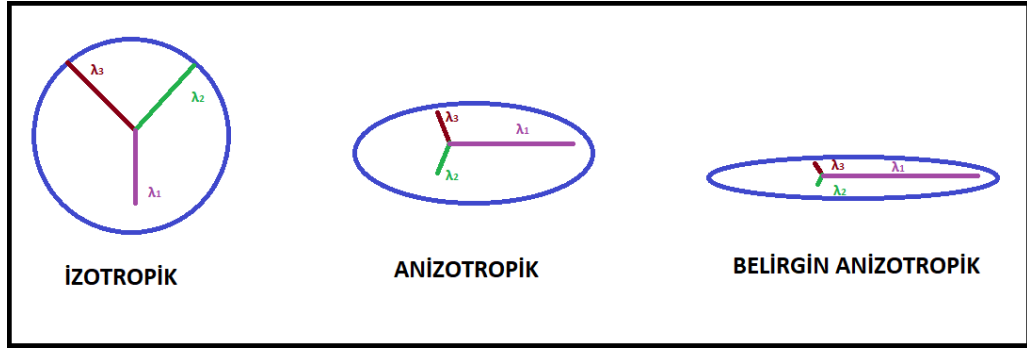
Difüzyon tensöründe su moleküllerinin en az 6 yönde difüzyon büyüklüğü ve yönü ölçülmektedir. En basit difüzyon tensörü 3x3 matris ile temsil edilir. DAG de tensörün çapraz (diagonal) elemanları ölçülürken DTG de en az 6 elemanı ölçülmektedir.

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

Şekil 13. Diagonal elemanların gösterilmesi(55)

Bu ortogonal matriks difüzyon gradientleri arasındaki ilişkiyi tanımlamaktadır. Buradaki diagonal elemanlar (D_{xx} , D_{yy} ve D_{zz}), ana yönlerdeki gradientler ve difüzyon katsayılarını ifade etmektedir. Diğerleri ise (D_{xy} , D_{xz} , D_{yx} , D_{zx} , ve D_{zy} D_{yz}) diğer yönlerdeki difüzyon katsayılarını göstermektedir. Matriks sisteminde eşit değerleri gösteren simetrik kavramlara ortogonal matriks denilir. Buna göre $D_{xz}=D_{zx}$, $D_{yz}=D_{zy}$ $D_{xy}=D_{yx}$, olmaktadır. Dolayısıyla DTG için en az 6 yönde birde difüzyon gradyanının uygulanmadığı toplam 7 ölçüm yapılmalıdır. Ancak kaliteli bir ölçüm için günümüzde en az 20-30 yönden ölçüm yapılmaktadır. Bu matriksteki üç ana yönde oluşan (D_{xx} , D_{yy} , D_{zz}) difüzyon değerlerine Eigen değerleri (λ_1 , λ_2 , λ_3) denilmektedir. Bu oluşan difüzyonun büyüklüğünü gösterir. Her değer eigen vektör (V_1 , V_2 , V_3) ile belirtilen vektörü mevcuttur. Bu da difüzyonun yönünü gösterir. En büyük olan eigen vektör ve değer, o vokselde oluşan ana difüzyon yönünü belirler.

Difüzyon tensörü her bir voksel içinde difüzyon elipsoidi ile ifade edilmektedir. Elipsoidler bunu üç boyutlu olarak göstermektedir. Şekilleri üç ana yöndeki eigen değerleri ve eigen vektörlerinden hesaplanan tensöre göre oluşmaktadır. İzotropik difüzyon olduğunda tensör simetrik olacak ve küresel bir şekil oluşacak ve elipsoid olmayacaktır. Anizotropik difüzyon varlığında ise elipsoid bir şekil oluşacaktır. Elipsoidin basıklığı da difüzyonun anizotropisiyle doğru orantılıdır. Elipsoidin uzun aksı eigen vektörlerinden en büyük olana paralel olacaktır (58).



Şekil 14. Artmış anizotropi ile şekil değişimi

Difüzyon tensör görüntüleme verisi iki şekilde incelenir.

- 1) Difüzyon büyüklüğünün ölçümü
- 2) Difüzyonel anizotropinin ölçümü

Difüzyon büyüklüğünün ölçümünde kullanılan yöntem Eigen değerlerinin (λ_1 , λ_2 , λ_3) ortalamasını almaktır. Buna MD denilmektedir.

Primer Eigen vektör ve Eigen değeri (λ_1) o vokselde en fazla olan difüzyonun yönünü ve büyüklüğünü gösterir. Buna longitudinal-aksial difüzyon (AD) denilmektedir. Aksonal demetin yönünü gösterdiği için traktografi uygulamalarında önem arz etmektedir. λ_1 e dik olan ve λ_2 ile λ_3 ün ortalaması olan parametreye ise Radial difüzyon (RD) denilmektedir.

Anizotropiyi göstermede ise FA kullanılmaktadır. FA değeri 0-1 arasında olup 0 iken difüzyon izotropik olup elipsoid şekillidir. FA değeri 1'e doğru yaklaştıkça difüzyon lineer bir şekil almaktadır (62).

$$MD = \frac{(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)}{3}$$

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2}} \sqrt{\frac{(\lambda_1 - MD)^2 + (\lambda_2 - MD)^2 + (\lambda_3 - MD)^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

$$AD = \lambda_1$$

$$RD = \frac{(\lambda_2 + \lambda_3)}{2}$$

Şekil 15. Difüzyon Tensor Parametrelerinin matematiksel formülleri

FA, suyun anizotropi değerini göstermektedir. Yani suyun difüzyonu beyin parankiminde miyelinli aksonal yapılarca engellenir. FA değeri, klinik olarak bazı nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda normal gruba göre daha düşük bulunmuştur. MD difüzyonun büyüklüğünü gösteren ortalama difüzyondur. MD engellenmemiş difüzyonu göstermektedir. MD ile FA negatif korelasyon göstermektedir. RD ise

genellikle myelinizasyonu güzel göstermekte olup demyelinizasyon ile seyreden hastalıklarda önemli bir belirteçtir. AD ise aksonal kalibrasyon, aksonal kayıp ve hasar gibi aksonal değişikliklerde önemli bir parametre olarak bulunmuştur (63).

2.3.5. Difüzyon Tensor Verilerinin Görüntülenmesi ve İşlenmesi

DTG için gerekli olan verileri DAG verileri oluşturmaktadır. Bu veriler Stejskal-Tanner görüntüleme sekansı ile oluşmaktadır. DAG verilerini oluşturan difüzyon hareketi konvansiyonel sekanslar ile ölçülemeyecek kadar küçüktür ve hareketlere de bir o kadar hassastır. Dolayısıyla aynı durum DTG verileri için de geçerlidir. Bu yüzden çekim süresi olabildiğince kısa olmalıdır. Bu da Eko-planar görüntüleme ve tek atımlı spin eko eko-planar inceleme ile olmaktadır. Bu yöntemler hızlı olması nedeniyle hareket artefaktlarını azaltmaktadır. Ancak hassasiyet ve manyetik alan inhomojenitesine bağlı artefaktlar ortaya çıkabilmektedir.

DTG görüntülemeye iyi bir görüntü için sinyal gürültü oranının (SNR) 20'nin çok üzerinde olması gerekmektedir. Ayrıca DAG'nin kontrast rezolüsyonu yüksek olmasına rağmen uzaysal rezolüsyonu çok düşüktür. DTG de ise beyaz cevhere ait ufak yolların değerlendirilebilmesi için daha fazla uzaysal çözünürlük gerekmektedir. En sık bilinen EPI sekansı DAG olup genel olarak DAG sekanslarda SNR düşüktür. DTG de SNR değerini arttırmak için eksitasyon sayısını (NEX) arttırmak gereklidir. Ancak bu yapıldığında da çekim süresi uzamaktadır. Bunun için Tesla gücü yüksek cihazlar kullanılabilir. Bu cihazlar ile daha hızlı görüntüleme ve yüksek SNR değeri sağlamaktadır.

DTG incelemede belirli b değerlerinde ölçüm yapılmakta olup son ölçüm difüzyonun etkisinden arındırılmış olan $b=0$ durumunda yapılmalıdır. Yön sayısı artırılması, simetrik tensörlerin hesaplanması ve gürültünün azalmasına imkan sağlar. (64)

Verilerin işlenmesi 2 yöntem ile olmaktadır. Birincisinde renk kodlu haritalar oluşturulur. Bu yöntemde x,y,z yönündeki ana eigen vektör bileşenleri kırmızı-yeşil-mavi renk skalasındaki renklerden biriyle eşleştirilir. Renk parlaklığı arttıkça FA da artmaktadır. En sık yapılan eşleşme kırmızı ile sağdan sola, yeşil ile anterior-posterior ve mavi ile superior-inferior konumdaki vektörler ile eşleştirmedir (65).

İkinci yöntem olarak her vokseldeki anizotropi yönü ve düzeyi geometrik olarak ifade edilir. Bu şekil ok, ellipsoid ya da bunların kombinasyonu şeklinde olabilir. Ayrıca DTG verileri traktlar oluşturacak şeklide de yapılabilir. Bu yapılırken her vokseldeki difüzyon tensörünün o vokseldeki traktın yönü ile paralel olduğu kabul edilir (66).

DTG verilerinin hesaplanmasında, elle çizilen (ROI) ya da voksel bazlı morfometri (VBM) gibi yöntemler mevcuttur. ROI yönteminde, iş istasyonunda belirli bir alan kişi tarafından manuel olarak çizilir. Ancak bunun dışındaki alanlar kıyaslanamaz. Bu yöntem yapan kişiye çok bağımlı olup uzun zaman almaktadır. Bu nedenle geniş hasta grupları ile çalışma yapmak bu yöntem ile zor olmaktadır.

VBM yönteminin temeli ise tüm voksellerin diğer görüntülerde bulunan koordinatlardaki vokseller ile karşılaştırılmasıdır. Bu durum aynı koordinatlardaki bir vokselin diğer görüntülerde de aynı anatomik bölgede olmasını ve eşleşmesini gerektirmektedir. Bu nedenle MR görüntüleri bilgisayar ortamında normalize edilmektedir ve aynı düzeyden geçen tüm görüntüler aynı anatomik haritaya uyar. Böylece kıyaslamada olabilecek sorunlar çözülmüş olur. VBM önceden ROI yöntemi

ile çalışılmamış alanlarda çalışmaya imkan verir. ROİ yöntemine göre daha çok hasta grupları üzerinde çalışmaya olanak vermektedir. Ancak ROİ tekniğini iş istasyonunda yapmak mümkün iken VBM tekniği için özel bazı bilgisayar programları gerekmektedir (67).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu ve Şekli

Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji A.D. polikliniklerine Temmuz ve Aralık 2021 tarihleri arasında gelen, nörolojik muayenesinde patolojik bulgu olmayan, 18-55 yaş arasında bulunan olgular, serum B12 vitamin seviyelerine göre incelemeye alındı. Çalışmamız retrospektif olup araştırma yapmak için Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 14/12/2021 tarih ve 2021/10-20 sayılı izin alınmıştır. Hastalar aşağıda belirtilen bazı kriterlere göre dahil edildi. Serum B12 vitamin seviyesi 200 pg/ml'nin altında olanlar hasta grubunu, 200 pg/ml'nin üstünde olanlar ise kontrol grubunu oluşturmaktadır.

3.2. Hasta ve Kontrol Gruplarının Belirlenmesi

Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

Olguların araştırmaya dahil edilme kriterleri;

1. 18-55 yaş grubu arasında olmak
2. Önceden oral ya da intramuskuler B12 vitamin tedavisi almamış olmak
3. Herhangi bir vitamin tedavisi almamış olmak
4. Herhangi bir sistemik hastalığı olmamak

Olguların araştırmaya dahil edilmeme kriterleri;

1. Son 3 ay içinde 1000 µg ya da son 1 ay içinde 100 µg intramuskuler B12 vitamin tedavisi almış olanlar,
2. Doğum kontrol hapı kullanan bayanlar
3. Gebe olanlar,
4. Sistemik ve kronik hastalığı olanlar
5. Postpartum dönemde olan hastalar
6. Hepatit markerleri pozitif olanlar
7. Gastrik ya da duodenal cerrahi geçiren hastalar

Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji polikliniklerine başvuran, kronik bir hastalığı ve bilişsel bozukluğu olmayan 18-55 yaş grubunda bulunan 70 kişi çalışmaya dahil edildi. Hasta grubunda 45, kontrol grubunda 25 katılımcı bulunmaktadır.

3.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme Protokolü

MRG yapılan her iki grubun çekimleri Philips Achieva modeli 1,5 T MRG cihazı ile kranial koil kullanılarak yapılmıştır. Hastalara çekim öncesi hastalara dikkat etmeleri gereken konularda ön bilgilendirme yapılmıştır. Çekim süresi için toplam 45 dakika ayrılmıştır. Konvansiyonel sekanslar standart olarak aksial ve sagittal planda,

T2 Turbo Spin Eko (TSE) (TR/TE 4841/100 ms, kk: 5mm), T1 (TSE) (TR/TE 325/15 ms, kesit kalınlığı :5mm), koronal düzlemde ise FLAIR (TR/TE 6000/100 ms, IR: 2000 ms, kesit kalınlığı: 5mm) olarak yapılmıştır.

Her iki gruba DTG çekimleri için 160 kesitli T1-ağırlıklı 3 boyutlu gradient eko sekansı (matriks = 256x256 piksel; TR = 7,2 ms, TE = 33ms; NSA = 1; FOV = 256 mm; kesit kalınlığı 1 mm; boşluk (gap) = 0 mm; flip angle = 8°) olacak şekilde uygulanmıştır. DTG, Eko planar olarak yapılmıştır. Difüzyon tensör matriksini doldurmak için DAG b değeri 1000 s/mm² olacak şekilde ve 32 farklı yönden ve b= 0 s/mm² olan DAG olmayan bir imajdan elde edilmiştir. Sonuç olarak 2 mm kesit kalınlığında 60 aksial görüntü oluşmuştur.

3.4.Çalışmada Kullanılan Parametreler

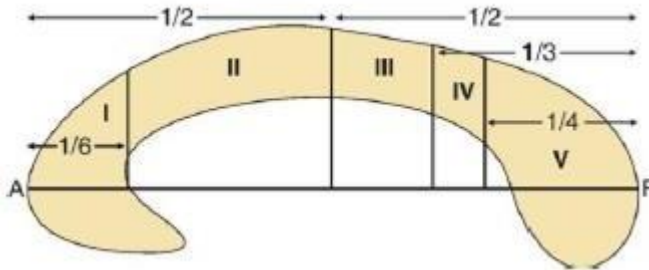
3.4.1. B12 Vitamini

Serum B12 vitamin değerleri ECLIA (Elektrokimoluminesans immuno assay) yöntemi ile çalışan, Roche Elecsys 2010 cihazında yapılmıştır. Değerler pg/mL şeklinde oluşmuştur. Kullanılan kitin önerdiği referans aralığı 189-883 pg/mL'dir. 189 pg/mL'in altında çıkan sonuçlarda doğrulama olarak Abbott AxSYM Plus Analizöründe tekrar çalışılmış, AxSYM sonuçları doğru kabul edilmiştir.

MEİA (Mikropartikül enzim immuno assay) yöntemi ile çalışıldığında AxSYM sonuçlarının, Elektrokemilüminesan yöntemle çalışan Elecsys sonuçlarına kıyasla biraz daha yüksek çıktığı görülmüştür. AxSYM cihazında kullanılan kitin önerdiği referans değeri 208-963,5 pg/mL'dir.

3.4.2. Korpus Kallosum Segmentasyonu

KK DTG parametrelerini segmental olarak değerlendirmek için segmentlere ayrılarak incelenmiştir. Bu inceleme için Witelson'un eski sınıflaması yerine daha güncel olan Hofer sınıflaması kullanılmıştır.



Şekil 16. KK' un Hofer' e göre segmentasyonu (46)

KK'ı segmentlere ayırırken geometrik bir taban çizgisi üzerinden kranio- kaudal yönde bu çizgiye çizilen 4 dik vektör ile KK'ı 5 ayrı bölgeye ayrılmış ve her bölgeden DTG parametreleri incelenmiştir.

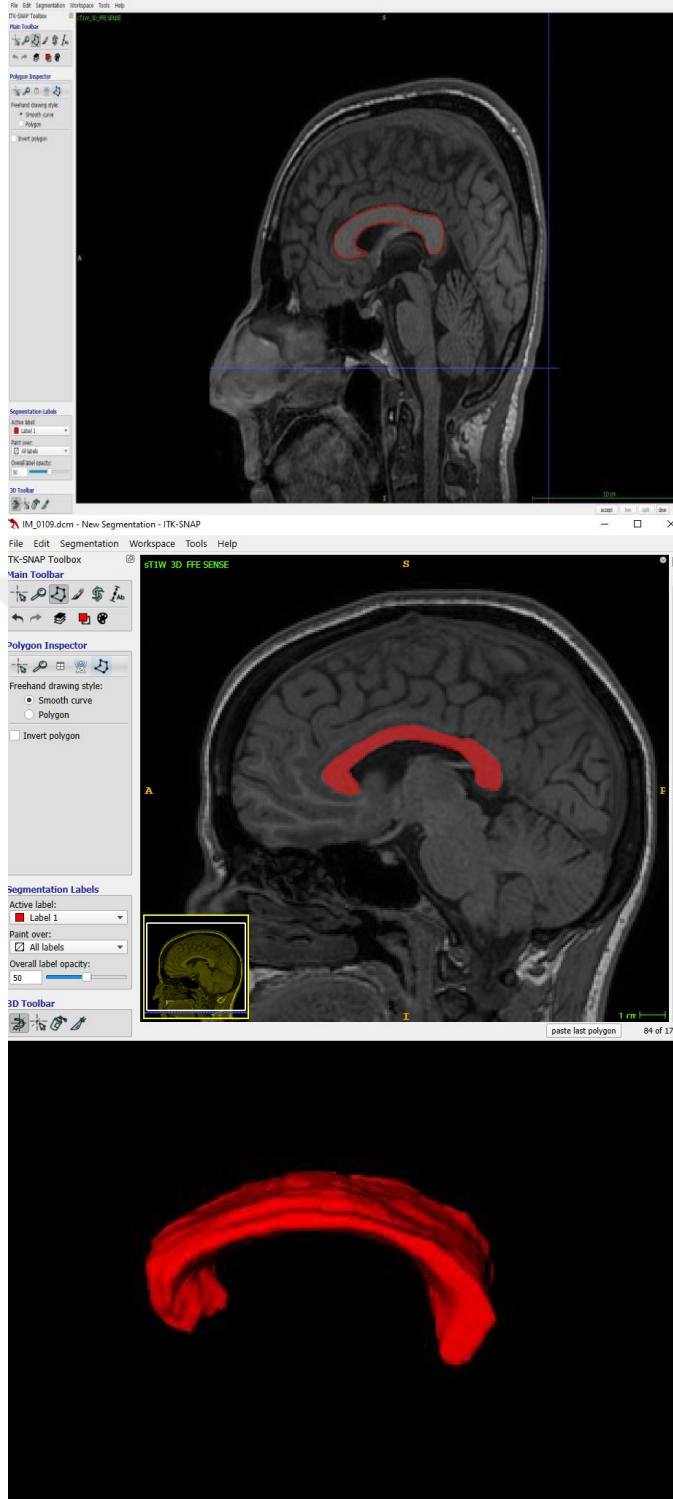
Hofer sınıflamasında çizilen ilk çizgi KK un total uzunluğunun 1/6 sından geçmektedir. Bu çizgi anteriorunda kalan alan 1. bölge olup, Prefrontal bölgenin liflerini ağırlıklı olarak içermektedir. 1/6 ve 1/2 çizgisi arasında kalan alan 2. Bölge olup, premotor bölgenin liflerini içermektedir. Posteriorundan 1/2 ve 1/3 çizgisi arasında kalan 3. bölge olup alan motor korteks liflerini içerir. Posteriorunda 1/3 ve 1/4 çizgisi arasında kalan alan 4. bölge olup duysal lifleri içermektedir. Posterior 1/4 lük kesimde kalan lifler ise temporal, parietal ve oksipital bölgeden lifler almaktadır (46).

3.4.3. ITK-SNAP Programı ile Korpus Kallosum Volümü Ölçümü

ITK-SNAP programı ilk olarak 2000'lerin başında üretilmiş olup zaman içerisinde geliştirilmiştir. Bu programı kullanan çok sayıda yayın mevcuttur.

Program manuel yada yarı otomatik şekilde 3 boyutlu görüntüleri birkaç manuel çizim sonrası, kalan boşlukları segmentasyon ile doldurup ve 3 boyutlu bir görüntü ve hacim değeri vermektedir (68).

Sagittal planda 1 mm kalınlıkta ince kesit şeklinde (256x256) matriks ile 3D FFE SENSE şeklinde elde olunan görüntüler ekstrensek olarak Dicom formatta ITK snap programına aktarıldı. 3 boyutlu elde olunan görüntülerden sagittal olan kullanılmıştır. Midsagittal düzeyde KK manuel olarak çizilmiştir. Sonra önce sağa sonra sola doğru KK bitene kadar KK manuel olarak çizilmiştir. Arada kalan boşluklar program tarafından otomatik olarak doldurulmuştur. 3 boyutlu görüntüler ve cm³ biriminden volüm değerleri elde olunmuştur.



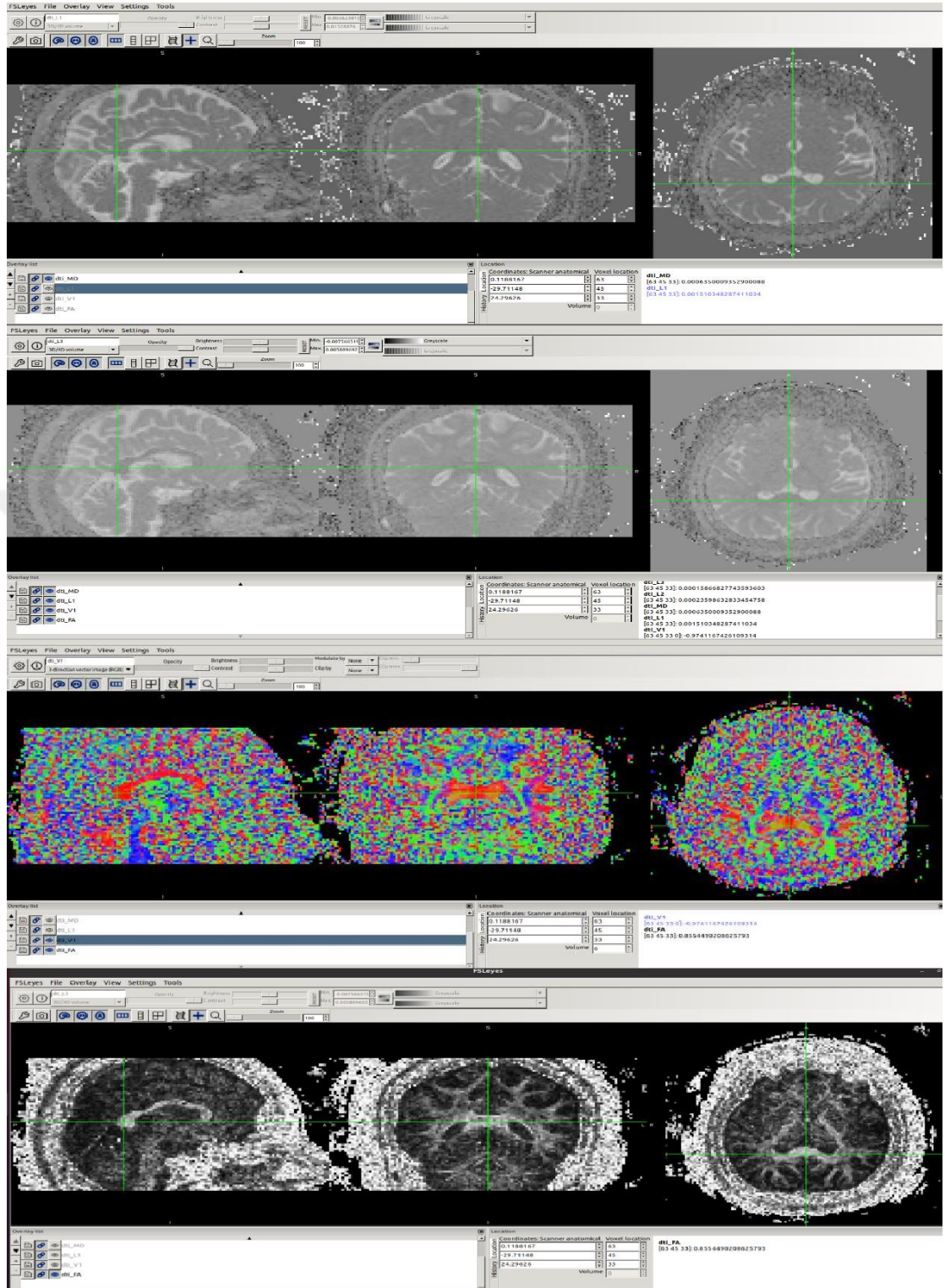
Şekil 17. ITK SNAP programı ile yapılan KK volümü ölçümü şematik gösterimi

3.4.4. FSL programı ile DTG parametreleri ölçümü

İş istasyonundan Dicom formatta alınan görüntüler Mricron programı ile 3 boyutlu NIfTI formata çevirilmiştir. Daha sonra elde olunan veriler açık kodlu bir program olan FSL (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>) programına aktarılmıştır. Programın FDT Diffusion bölümü kullanıldı. DITFIT bölümüne Mricrondan elde edilen veriler (bvac, bval, b değeri, b vektörü gibi) veriler girilmiştir ve FSLeys üzerinden görüntüler oluşturulmuştur.

Fa değeri V1 ile MD değeri de L1 ile modüle edilmiştir. FA, MD, AD ve RD değerleri koordinat olarak program tarafından oluşturulmuştur. Sagittal görüntüler üzerinden daha önce Hofer'in yaptığı segmentasyona göre 5 ayrı segmentin her birisinden x ekseninde yan yana 3 ayrı nokta seçilmiştir. Her iki grupta da veriler excel dosyasına girilmiştir. Verilerin ortalama ve standart sapması alınarak veri güvenliği sağlanmıştır. Her segmentten çıkan ortalama değerler üzerinden çalışma yapılmıştır.





Şekil 18. FSL programı ile yapılan DTG parametre ölçümleri ve renkli imajlar

3.5.İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Öncelikle olgulara ait klinik ve sosyodemografik verilere ait frekans ve yüzde dağılımları verilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel ve analitik yöntemler kullanılarak incelendi. Verilere göre istatistiki analizler yapılmıştır. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında parametrik olmayan testlerden ikili karşılaştırmalar için Mann Whitney U testi yapılmıştır. Yaş gruplarına göre karşılaştırma yapılırken Kruskal-Wallis testi yapılmıştır. P değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olarak değerlendirilmiştir. Normal dağılmayan değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman testi ile hesaplanmıştır.



4. BULGULAR

Klinik özellikler

Çalışmada 70 olgu değerlendirmeye alınmıştır. Bu 70 olgu iki gruba ayrılmıştır. 1. grup hasta 2. Grup kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir. Hasta grubunda 45, kontrol grubunda 25 olgu bulunmaktadır. Hasta grubunun 14'ü (%20) erkek ve 31'i (%44.3) kadındır. Kontrol grubunun ise 10'u (%14.3) erkek ve 15'i (%21.4) kadındır.

Tablo 3. Olgulara Ait Cinsiyet Dağılımı

Cinsiyet	Kontrol grubu		Hasta grubu	
	Frekans	Yüzde	Frekans	Yüzde
E	10	14,3	14	20
K	15	21,4	31	44,3

Kontrol grubunun yaş ortalaması 36,8800 ve standart sapması 12,4944'dur ($36,8800 \pm 12,4944$). Hasta grubunun yaş ortalaması 35,3778 ve standart sapması 11,7440'dur ($35,3778 \pm 11,7440$). Kontrol ve hasta grubunun yaşı 4 grup olarak değerlendirilmiş ve analizler bu gruba göre yapılmıştır. 1. Grup 18-25 arası yaş grubu, 2. Grup 26-35 arası yaş grubu, 3. Grup 36-45 arası yaş grubu, 4. Grup ise 46-56 arası yaş grubu olarak değerlendirilmiştir. Kontrol grubu yaş ortalamasına göre 1. Grup 7 olgudan (%10), 2. Grup 5 (%7,1), 3. Grup 5 olgudan (%7,1), 4. Grup 8 (%11,4) olgudan oluşmaktadır. Hasta grubu yaş ortalamasına göre 1. Grup 11 olgudan (%15,7), 2. Grup 11 (%15,7), 3. Grup 12 olgudan (%17,1), 4. Grup 11 (%15,7) olgudan oluşmaktadır.

Tablo 4. Olgulara Ait Yaş Gruplandırması

Yaş grubu	Kontrol grubu		Hasta grubu	
	Frekans	Yüzde	Frekans	Yüzde
18-25 arası yaş grubu	7	10	11	15,7
26-35 arası yaş grubu	5	7,1	11	15,7
36-45 arası yaş grubu	5	7,1	12	17,1
46-56 arası yaş grubu	8	11,4	11	15,7

Çalışmada serum B12 vitamin seviyesi 200 pg/mL üstünde olanlar kontrol grubu, serum B12 vitamin seviyesi 200 pg/mL altında olanlar hasta grubu olarak

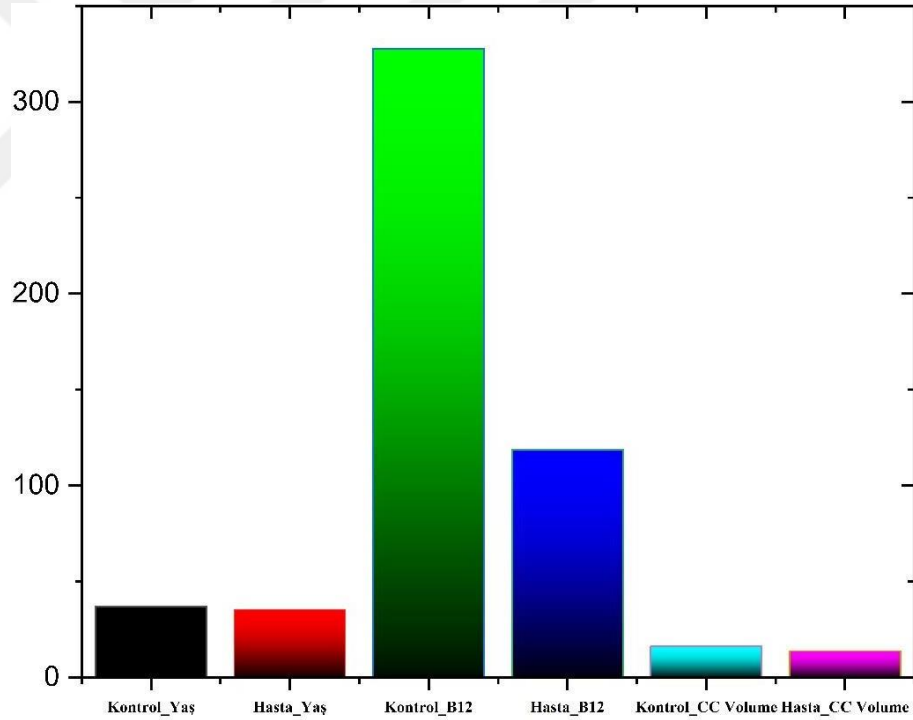
değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmeye göre hasta grubu 45(%64,3), kontrol grubu 25(%35,7) olgudan oluşmaktadır.

Kontrol grubunun B12 vitamin seviyesi 327,7200 pg/mL ve standart sapması 168,5985'dir ($327,7200 \pm 168,5985$). Hasta grubunun B12 vitamin seviyesi ortalama 118,7333 ve standart sapması 39,7968'tir ($118,7333 \pm 39,7968$).

Kontrol grubunun KKV verisi ortalama 16,1200 ve standart sapması 2,9625'dir ($16,1200 \pm 2,9625$). Hasta grubunun KKV verisi ortalama 13,7111 ve standart sapması 2,4085'tir ($13,7111 \pm 2,4085$).

Tablo 5. Olgulara Ait Klinik ve Demografik Veriler

	Kontrol		Hasta	
	Ortalama	STD	Ortalama	STD
Yaş	36,8800	12,4944	35,3778	11,7440
B12	327,7200	168,5985	118,7333	39,7968
KKV	16,1200	2,9625	13,7111	2,4085



Şekil 19. Olgulara Ait Klinik ve Demografik Veriler

Kontrol grubu ve hasta grubunun cinsiyetine göre serum B12 vitamin seviyesi arasında fark olup olmadığını belirlemek amacıyla Mann-Whitney U testi yapılmıştır. Yapılan test sonucuna göre $p > 0,05$ olduğu için anlamlı bir sonuç çıkmamıştır.

Kontrol grubu ve hasta grubunun cinsiyetine göre KKV arasında fark olup olmadığını belirlemek amacıyla Mann-Whitney U testi yapılmıştır. Yapılan test sonucuna göre $p>0,05$ olduğu için anlamlı bir sonuç çıkmamıştır.

Kontrol grubu ve hasta grubunun yaşa göre serum B12 vitamin seviyesi arasında fark olup olmadığını belirlemek amacıyla Kruskal-Wallis testi yapılmıştır. Yapılan test sonucuna göre $p>0,05$ olduğu için anlamlı bir sonuç çıkmamıştır.

Kontrol grubu ve hasta grubunun cinsiyetine göre KKV arasında fark olup olmadığını belirlemek amacıyla Kruskal-Wallis testi yapılmıştır. Yapılan test sonucuna göre $p>0,05$ olduğu için anlamlı bir sonuç çıkmamıştır.

4.1. Serum B12 Vitamin Seviyesi ile KKV Karşılaştırması

Kontrol grubu ve hasta grubunun serum B12 vitamin seviyesi ile KKV arasındaki farklılığı ortaya koymak amacıyla yapılan Mann-Whitney U testine göre sonuç anlamlı çıkmıştır. Yani serum B12 vitamin seviyesi ile KKV arasında anlamlı fark vardır. Kontrol grubunun sıra ortalaması 46,08 ve hasta grubunun sıra ortalaması 29,62'dir. Kontrol grubunun sıra ortalamasının daha yüksek olması, kontrol grubunun KKV değerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Tablo 6. Olgulara Ait B12 Vitamin Seviyesi ile KKV Karşılaştırması

	Test İstatistiği (Mann-Whitney U)					
	Serum B12 Vitamin Seviyesi	Sıra Ortalaması	Mann-Whitney U	Wilcoxon W	Z	p
KKV	Hasta grubu	29,62	298	1333,000	-3,272	,001
	Kontrol grubu	46,08				

4.2. B12 Vitamin Seviyesi ile KK Segmentlerinin DTG Parametrelerinin Karşılaştırması

KK Hofer' e göre 5 segmente ayrılmıştır. Ayrıca her segment içerisinde fa, md, ad ve rd olmak üzere 4 noktadan veri elde edilmiştir. B12 Vitamin seviyesi ile her segmentteki fa, md, ad ve rd verilerini karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır. Sonuçlar aşağıda tablolarda verilmiştir.

B12 vitamin seviyesi ile KK Segment 1 ile karşılaştırması;

KK'nın 1. Segmenti (Fa_segment1, Md_segment1, Ad_segment1, Rd_segment1) ile serum B12 vitamin seviyesi karşılaştırması aşağıda verilmiştir.

Tablo 7. B12 Vitamin Seviyesi ile KK Segment 1 ile Karşılaştırması

		Olgu	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı
fa_segment_1	Hasta	45	37,40	1683,00
	Kontrol	25	32,08	802,00
	Toplam	70		
md_segment_1	Hasta	45	33,16	1492,00
	Kontrol	25	39,72	993,00
	Toplam	70		
ad_segment_1	Hasta	45	34,69	1561,00
	Kontrol	25	36,96	924,00
	Toplam	70		
rd_segment_1	Hasta	45	33,60	1512,00
	Kontrol	25	38,92	973,00
	Toplam	70		

Tablo 8. B12 Vitamin Seviyesi ile KK Segment 1 Test İstatistiği

	fa_segment_1	md_segment_1	ad_segment_1	rd_segment_1
Mann-Whitney U	477,000	457,000	526,000	477,000
Wilcoxon W	802,000	1492,000	1561,000	1512,000
Z	-1,048	-1,293	-,447	-1,048
Asymp. Sig. (2-tailed)	,295	,196	,655	,295

Serum B12 vitamin Seviyesi ile KK'nın Segment 1(Fa_segment1, Md_segment1, Ad_segment1, Rd_segment1) arasında anlamlı bir fark çıkmamıştır ($p>0,05$).

B12 vitamin seviyesi ile KK Segment 2 ile karşılaştırması;

KK'nın 2. Segmenti (Fa_segment2, Md_segment2, Ad_segment2, Rd_segment2) ile serum B12 vitamin seviyesi karşılaştırması aşağıda verilmiştir.

Tablo 9. B12 Vitamin Seviyesi ile KK'nın Segment 2 karşılaştırması

		Olgu	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı
fa_segment_2	Hasta	45	33,09	1489,00
	Kontrol	25	39,84	996,00
	Toplam	70		
md_segment_2	Hasta	45	37,40	1683,00
	Kontrol	25	32,08	802,00
	Toplam	70		
ad_segment_2	Hasta	45	36,61	1647,50
	Kontrol	25	33,50	837,50
	Toplam	70		
rd_segment_2	Hasta	45	38,48	1731,50
	Kontrol	25	30,14	753,50
	Toplam	70		

Tablo 10. B12 Vitamin Seviyesi ile KK'nın segment 2 Test İstatistiği

	fa_segment_2	md_segment_2	ad_segment_2	rd_segment_2
Mann-Whitney U	454,000	477,000	512,500	428,500
Wilcoxon W	1489,000	802,000	837,500	753,500
Z	-1,330	-1,048	-,613	-1,643
Asymp. Sig. (2-tailed)	,184	,295	,540	,100

Serum B12 vitamin seviyesi ile KK'nın segment 2(Fa_segment2, Md_segment2, Ad_segment2, Rd_segment2) arasında anlamlı bir fark çıkmamıştır ($p>0,05$).

B12 vitamin seviyesi ile KK'nın Segment 3 ile karşılaştırması;

KK'nın 3. Segmenti (Fa_segment3, Md_segment3, Ad_segment3, Rd_segment3) ile serum B12 vitamin seviyesi karşılaştırması aşağıda verilmiştir.

Tablo 11. B12 Vitamin Seviyesi ile KK Segment 3 ile Karşılaştırması

		Olgu	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı
fa_segment_3	Hasta	45	35,93	1617,00
	Kontrol	25	34,72	868,00
	Toplam	70		
md_segment_3	Hasta	45	38,61	1737,50
	Kontrol	25	29,90	747,50
	Toplam	70		
ad_segment_3	Hasta	45	38,57	1735,50
	Kontrol	25	29,98	749,50
	Toplam	70		
rd_segment_3	Hasta	45	36,99	1664,50
	Kontrol	25	32,82	820,50
	Toplam	70		

Tablo 12. B12 Vitamin Seviyesi ile KK Segment 3 ile Test İstatistiği

	fa_segment_3	md_segment_3	ad_segment_3	rd_segment_3
Mann-Whitney U	543,000	422,500	424,500	495,500
Wilcoxon W	868,000	747,500	749,500	820,500
Z	-,239	-1,716	-1,691	-,821
Asymp. Sig. (2-tailed)	,811	,086	,091	,411

Serum B12 vitamin seviyesi ile KK Segment 3 (Fa_segment3, Md_segment3, Ad_segment3, Rd_segment3) arasında anlamlı bir fark çıkmamıştır ($p>0,05$).

B12 vitamin seviyesi ile KK Segment 4 ile karşılaştırması;

KK'nın 4. Segmenti (Fa_segment4, Md_segment4, Ad_segment4, Rd_segment4) ile serum B12 vitamin seviyesi karşılaştırması aşağıda verilmiştir.

Tablo 13. B12 Vitamin Seviyesi ile KK Segment 4 Karşılaştırması

		Olgu	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı
fa_segment_4	Hasta	45	30,64	1379,00
	Kontrol	25	44,24	1106,00
	Toplam	70		
md_segment_4	Hasta	45	39,27	1767,00
	Kontrol	25	28,72	718,00
	Toplam	70		
ad_segment_4	Hasta	45	35,64	1604,00
	Kontrol	25	35,24	881,00
	Toplam	70		
rd_segment_4	Hasta	45	41,31	1859,00
	Kontrol	25	25,04	626,00
	Toplam	70		

Tablo 14. B12 Vitamin Seviyesi ile KK Segment 4 ile Test İstatistiği

	fa_segment_4	md_segment_4	ad_segment_4	rd_segment_4
Mann-Whitney U	344,000	393,000	556,000	301,000
Wilcoxon W	1379,000	718,000	881,000	626,000
Z	-2,678	-2,078	-,080	-3,205
Asymp. Sig. (2-tailed)	,007	,038	,936	,001

Serum B12 vitamin seviyesi ile KK Segment 4 ile yapılan analiz sonucunda Ad_segment4'te anlamlı bir fark çıkmamıştır ($p>0,05$).

Serum B12 Seviyesi ile KK Segment 4 ile yapılan analiz sonucunda Fa_segment4($p<0,05$), Md_segment4($p<0,05$) ve Rd_segment4($p<0,05$) arasında anlamlı fark çıkmıştır.

Fa_segment4 te kontrol grubunun sıra ortalaması daha yüksektir. Yani kontrol grubunun Fa_segment4'ü anlamlı olarak daha yüksektir.

Md_segment4 te hasta grubunun sıra ortalaması daha yüksektir. Yani hasta grubunun Md_segment4'ü anlamlı olarak daha yüksektir.

Rd_segment4 te hasta grubunun sıra ortalaması daha yüksektir. Yani hasta grubunun Rd_segment4 'ü anlamlı olarak daha yüksektir.

Sıra ortalamalarına bakıldığında segmentler itibariyle hasta ve kontrol arasındaki en yüksek farkın Rd segmentinde ortaya çıktığı görülmektedir.

B12 Vitamin Seviyesi ile KK Segment 5 Karşılaştırması

KK'nın 5. Segmenti (Fa_segment5, Md_segment5, Ad_segment5, Rd_segment5) ile serum B12 vitamin seviyesi karşılaştırması aşağıda verilmiştir.

Tablo 15. B12 Vitamin Seviyesi ile KK Segment 5 Karşılaştırması

		Olgu	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı
fa_segment_5	Hasta	45	32,16	1447,00
	Kontrol	25	41,52	1038,00
	Toplam	70		
md_segment_5	Hasta	45	41,81	1881,50
	Kontrol	25	24,14	603,50
	Toplam	70		
ad_segment_5	Hasta	45	39,48	1776,50
	Kontrol	25	28,34	708,50
	Toplam	70		
rd_segment_5	Hasta	45	41,10	1849,50
	Kontrol	25	25,42	635,50
	Toplam	70		

Tablo 16. B12 Vitamin Seviyesi ile KK Segment 5 Karşılaştırması

	fa_segment_5	md_segment_5	ad_segment_5	rd_segment_5
Mann-Whitney U	412,000	278,500	383,500	310,500
Wilcoxon W	1447,000	603,500	708,500	635,500
Z	-1,845	-3,481	-2,194	-3,089
Asymp. Sig. (2-tailed)	,065	,000	,028	,002

Serum B12 vitamin seviyesi ile KK Segment 5 ile yapılan analiz sonucunda Fa_segment5'te anlamlı bir fark çıkmamıştır ($p>0,05$).

Serum B12 vitamin seviyesi ile KK Segment 5 ile yapılan analiz sonucunda Md_segment5($p<0,05$), Ad_segment5($p<0,05$) ve Rd_segment5($p<0,05$) arasında anlamlı fark çıkmıştır.

Md_segment5 te hasta grubunun sıra ortalaması daha yüksektir. Yani hasta grubunun Md_segment5'ü anlamlı olarak daha yüksektir.

Ad_segment5 te hasta grubunun sıra ortalaması daha yüksektir. Yani hasta grubunun Ad_segment5 'ü anlamlı olarak daha yüksektir.

Rd_segment5 te hasta grubunun sıra ortalaması daha yüksektir. Yani hasta grubunun Rd_segment5 'ü anlamlı olarak daha yüksektir.

Sıra ortalamalarına bakıldığında segmentler itibariyle hasta ve kontrol arasındaki en yüksek farkın Md segmentinde ortaya çıktığı görülmektedir.

4.3. Segmentlere göre DTG Parametrelerinin anlamlılık düzeyleri

Tablo 15'te görüldüğü üzere serum B12 vitamin seviyesi ile KK'nın 1, 2 ve 3. Segmentleri arasında bir anlamlılık bulunmazken segment 4 (Fa, Md ve Rd) ve segment 5 (Md, Ad ve Rd) oldukça yüksek değerlerde anlamlı çıkmıştır.

Tablo 17. Segmentlere göre anlamlılık düzeyleri

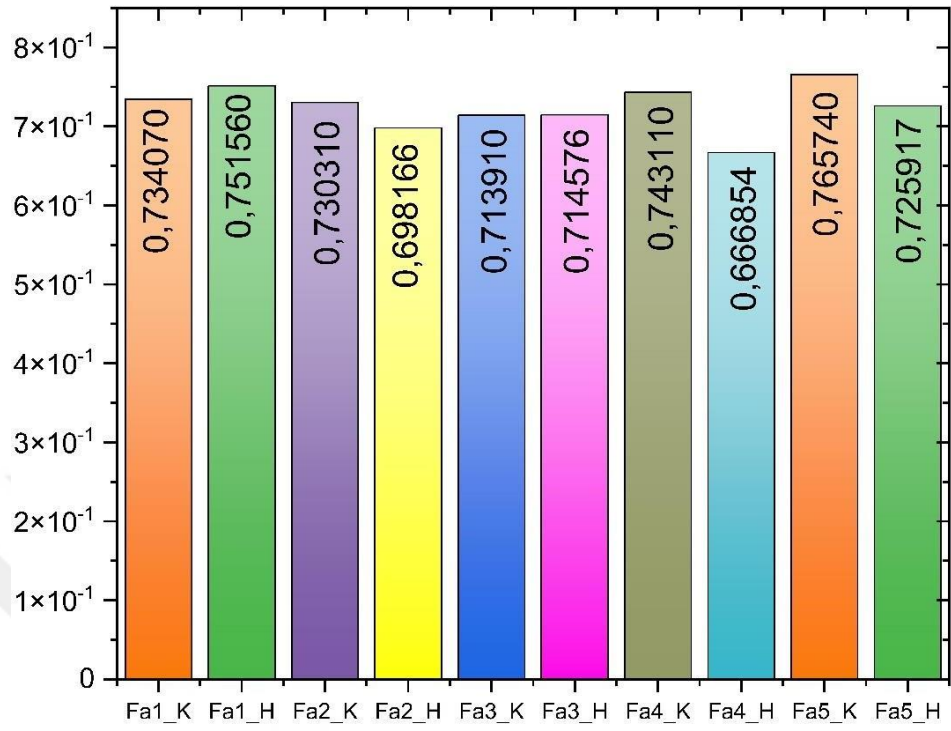
Segmentler	2 kuyruklu asimptotik anlamlılık ($p < 0,05$ olanlar anlamlı)
Fa segment 1	0,295
Md segment 1	0,196
Ad segment 1	0,655
Rd segment 1	0,295
Fa segment 2	0,184
Md segment 2	0,295
Ad segment 2	0,540
Rd segment 2	0,100
Fa segment 3	0,811
Md segment 3	0,086
Ad segment 3	0,091
Rd segment 3	0,411
Fa segment 4	0,007
Md segment 4	0,038
Ad segment 4	0,936
Rd segment 4	0,001
Fa segment 5	0,065
Md segment 5	0,000
Ad segment 5	0,028
Rd segment 5	0,002

4.4. B12 vitamin seviyesi ile KKV Korelasyon Testi

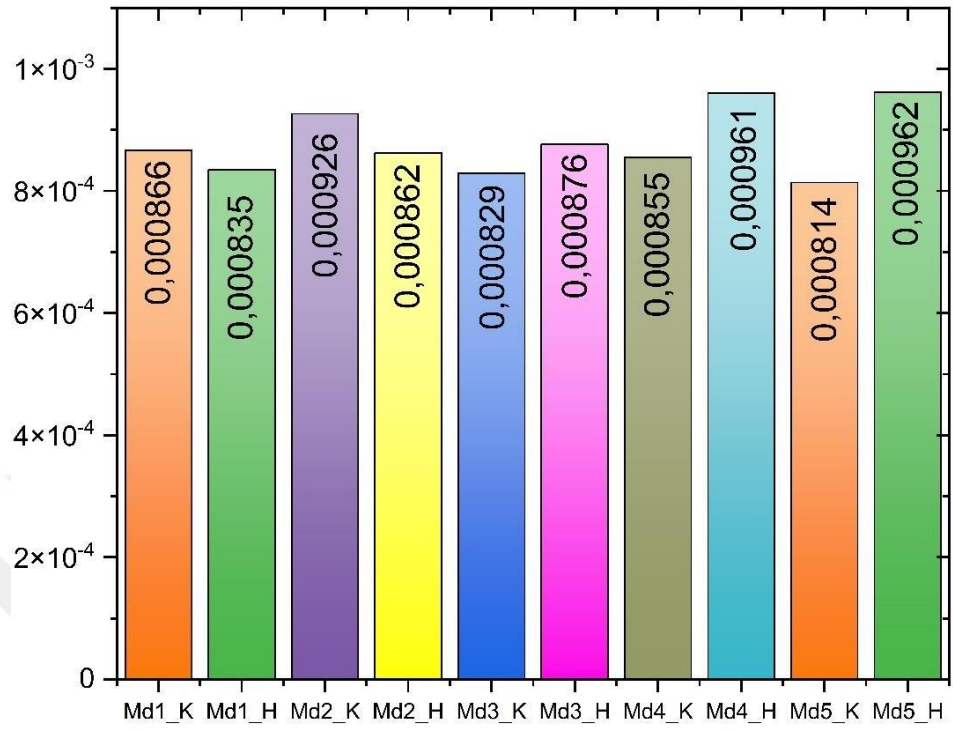
Serum B12 vitamin seviyesi ile KKV arasında ilişki olup olmadığını ortaya koymak amacıyla korelasyon analizi Spearman's Rho yapılmıştır. Yapılan analiz sonucunda ilişki olduğu ortaya çıkmıştır ($p<005$). Aralarındaki ilişki pozitifdir. Yani bir parametre artarken diğeri de artıyor aynı zamanda bir parametre azalırken diğeri azalıyor.

Tablo 18. B12 vitamin seviyesi ile KK Korelasyon Testi

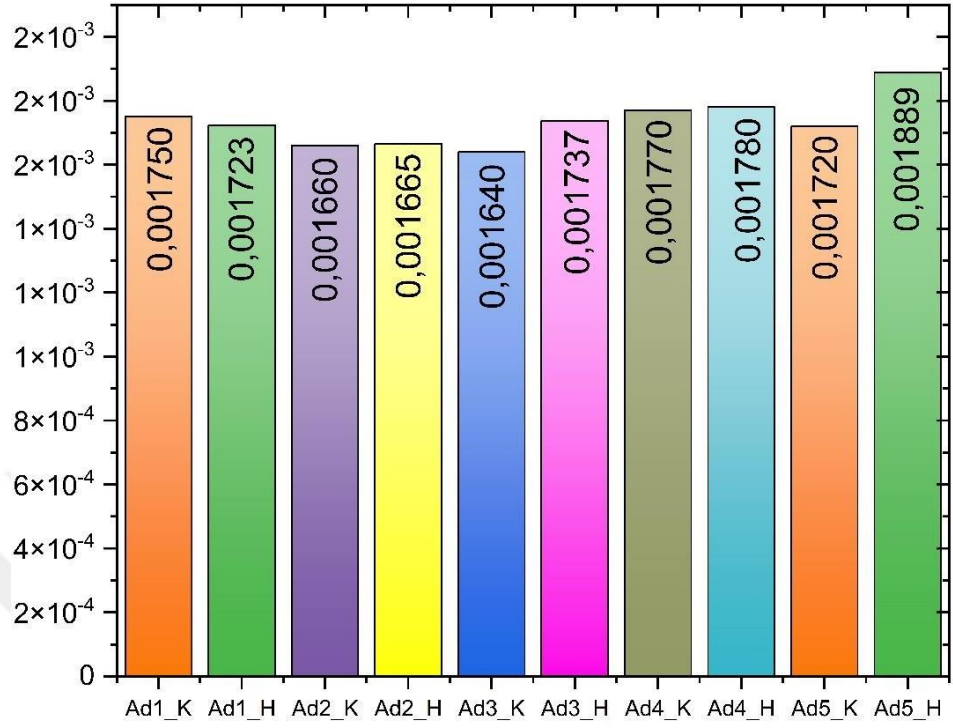
			B12 Vitamin Seviyesi	KKV
Spearman's rho	B12 Vitamin Seviyesi	Correlation Coefficient	1,000	,293**
		Sig. (2-tailed)	.	,014
		N	70	70
	KKV	Correlation Coefficient	,293**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,014	.
		N	70	70



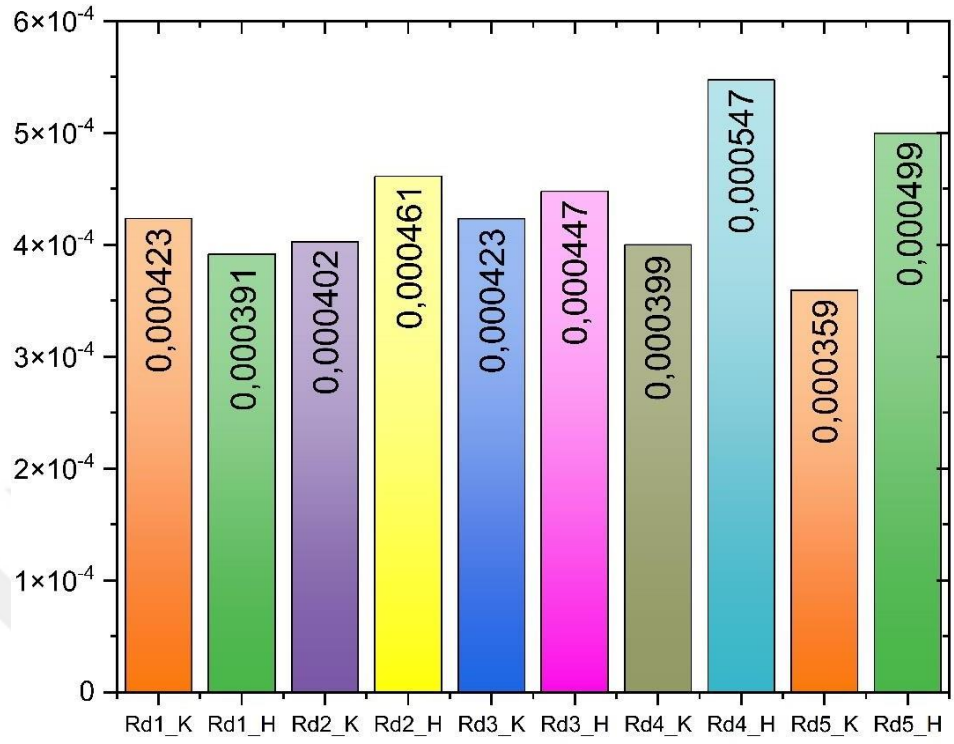
Şekil 20. Bütün segmentlerdeki Fa hasta ve Fa kontrol verilerinin ortalamaların gösterilmesi



Şekil 21. Bütün segmentlerdeki Md hasta ve Md kontrol verilerinin ortalamaların gösterilmesi



Şekil 22. Bütün segmentlerdeki Ad hasta ve Ad kontrol verilerinin ortalamaların gösterilmesi



Şekil 23. Bütün segmentlerdeki Rd hasta ve Rd kontrol verilerinin ortalamaların gösterilmesi

5. TARTIŞMA

DTG güncel MR görüntüleme seçenekleri arasında önemli bir tetkiktir. Bu tetkik intraselüler su moleküllerine ait difüzyonun yön ve hız bilgisini kullanarak, dokunun mikrostrüktürünü değerlendirmemize olanak vermektedir. DTG'nin diğer sekanslara göre başka bir üstünlüğü, beyaz cevher yapılarını ve yollarını mikrostriktürel olarak değerlendirmesidir. Bu değerlendirmeyi 3 boyutluda yapabilir (69). KK beyinde beyaz cevherin en yoğun olduğu yerlerden birisidir. Beyaz cevher yapısında miyelin kılıfına sarılmış aksonlar bulunmaktadır. Yoğun lipid içeren miyelinin zengin alanlar yoğun bir selülarite gösterip difüzyonu kısıtlayan alanlar oluşturmaktadır. Bu da DTG'nin beyaz cevherde etkin kullanılmasının bir sebebidir.

B12 vitamini hücre çoğalması ve DNA sentezinde görev almaktadır. Yine birçok hormon sentezinde, hematopoezde, miyelin sentezi pek çok durumda kofaktör olarak görev almaktadır. Vücutta bir miktar depolanmaktadır. Bu yüzden eksikliğinde akut semptomlar çıkmamakta olup 3-4 yıl içerisinde semptom vermektedir. Alım eksikliği emilim bozukluğu gibi faktörle nedeniyle eksikliği ortaya çıkabilmektedir.

Tanısında serum konsantrasyon düzeyi <200 pg/ml (<148 pmol /L) olması eksiklik olarak kabul edilmektedir (70). Eksikliğinde anemi, parestezi, demans gibi hematolojik, nörolojik bulgular ortaya çıkabilir. B12 vitamini metionin sentaz enziminin kofaktörü olup miyelin sentezinde çok önemli bir rol oynamaktadır. Myelin en çok beyaz cevherde bulunmakta olup KK da en yoğun miyelin içeren beyaz cevher yollarından birisidir. Bu çalışmamızda B12 vitamini eksik ve normal olan grupların KK volümünü kıyasladık sonucunda B12 vitamini düşük olan grubun KK volümü normal gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşük çıkmıştır. Yine B12 vitamini ve KK arasında doğru orantılı bir korelasyon istatistiksel olarak saptandı. Bununla ilgili literatürde KK volümüne yönelik çok fazla çalışma mevcut olmayıp B12 vitamin eksikliğinde total beyin volümünün azaldığına dair çalışmalar mevcuttur (71).

KK morfolojik ve kadavra çalışmalarının yapıldığı zamanlardan itibaren dikkat çekmiş incelenmiş ve araştırılmıştır. 1989 yılında Witelson tarafından daha çok morfolojik gözlemlere dayalı olarak segmentlere ayrılmıştır. İlerleyen zamanlarda görüntüleme teknolojisi gelişmiş olup DTG görüntüleme, MR spektroskopisi, Fonksiyonel MRG gibi yöntemler bulunmuştur. Bu yöntemlerin KK üzerinde uygulanması ile bu segmentasyon 2005 yılında Hofer ve arkadaşları tarafından güncellenmiştir. KK morfolojik olarak insan beynin en dikkat çeken kısımlarından birisi olup hala da üzerinde yapılan çalışmalar ve incelemeler mevcuttur.(46)

Bizde çalışmamızda da KK'yı, Hofer'in güncel segmentasyonuna göre segmentlere ayırıp her segmentin DTG parametrelerini inceledik. Bunu yapmakta amacımız B12 vitamin eksikliğinde spinal kordun posterior ve lateral kesimlerinde izole bir tutulum yaptığı bilindiği için KK dada böyle spesifik bir segment tutulumunun olup olmadığına bakmaktır.

Verilerimizden elde ettiğimiz sonuçlarda segment 4 de AD ve segment 5 de ise FA hariç diğer DTG parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Diğer segmentlerde ise anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Hofer'in sınıflamasında segment 4 duysal lifler, segment 5 ise temporal parietal ve oksipital liflerin geçtiği belirtilmiştir. B12 vitamin eksikliğinde duysal semptomlar görünmekte olup DTG parametrelerinin de diğer segmentlere göre burada anlamlı olmasının çalışmamızın bulgularını desteklediği görülmüştür. Özellikle klinik olarak semptomların geç ortaya çıkması ve konvansiyonel MRG de spesifik bir kranial

tutulmuş bulgusu olmaması nedeniyle çalışmamız klinik olarak hastalara erken teşhis konulması ve tedavi edilmesi açısından faydalı olmuştur.

KK segmental olarak incelendiği çalışmalar mevcuttur. Diana ve arkadaşlarının 2010 yılında yayınladığı çalışma buna örnek verilebilir. Ancak bu çalışmada Huntington hastalarındaki tutulumu bakılmıştır. Çalışmada erken dönemde KK da segmental değişiklikler olduğu saptanmıştır (72).

Gupta ve arkadaşları 2014 yılında yaptıkları çalışmada B12 vitamin eksikliği olan hastalarda normal gruba göre DTG incelemesinde KK da ve beyinin değişik bölgelerinde FA değerlerinde düşme, RD de artış saptamışlardır. AD değerinde ise anlamlı bir fark izlenmemişlerdir. Literatürde RD'nin myelin bütünlüğünü gösteren AD nin ise aksonal bütünlüğü gösteren önemli bir ölçü olduğu bilinmektedir (3). Bizim çalışmamızda FA değeri, segment 4 hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük izlenmiştir. RD değerinde ise segment 4 ve 5 de istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır. Bulgularımız Gupta ve arkadaşlarının bulguları ile uyumlu olup ayrıca B12 vitamin eksikliği olan grupta MD değerinde segment 4 ve segment 5 de istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır. Gupta ve arkadaşlarından farklı olarak AD değerinde segment 4 de anlamlı bir farklılık saptanmazken Segment 5 de istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlenmiştir. Buda segment 4 de aksonlarda bir harabiyet olabileceğini düşündürmüştür.

Roy ve arkadaşları ise 2015 yılında yaptıkları çalışmada B12 vitamin eksikliği olan bir grup hastada beyinin değişik yerlerinde DTG parametrelerinden FA değerlerinin normal gruba göre belirgin düşük olduğunu saptamışlardır. Çalışmalarının bir önemli farkı ise hastalara verilen 6 haftalık B12 vitamin tedavisinden sonra yapılan DTG görüntülemeye bazı beyin bölgelerinde FA değerlerinde artış saptamaları olmuştur. Yüzde yüz bir düzelme izlenmemiş olup bir miktar artış saptamışlardır. Buradan yola çıkarak FA değerinin tedavi sonrası kontrol için kullanılabileceğini söylemişlerdir.(73) Yine Tak ve arkadaşlarının B12 vitamin eksikliği olan ve normal grubun KK' unu anterior posterior ve genu olmak üzere 3 bölümde incelediği çalışmada FA değerlerinde anlamlı bir fark saptamamışlardır. Ancak hipokampus düzeyinde B12 vitamin düzeyi düşük grupta FA değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşme saptamışlardır. FA değerindeki düşüş bütünlük ve yoğunluk kaybını gösterdiği için bu veri önem arz etmektedir. Hipokampus'un Alzheimer ve Epilepsi gibi patolojilerde rol aldığı düşünülürse bu alanda yeni ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (74).

Yine Levy ve Rueckert yaptıkları çalışmada dikkat fonksiyonunun beyinin iki hemisferinin ilişki ve etkileşimi ile bağlantılı olduğu tezini ileri sürmüşlerdir. Buradan yola çıkarak dikkat eksikliğinin etyolojisinde KK patolojileri ve hasarları ile ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (75). Bu çalışmamızda da B12 vitamin seviyesi düşük grupta DTG parametrelerinde anlamlı farklılıklar ortaya çıkmıştır. Bu sebeple dikkat eksikliği bozukluklarında da yeni nöropsikiatrik DTG çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Biz de çalışmamızda DTG parametrelerini kullandık ve KK da özellikle segment 4 ve 5 düzeyinde duyuşal liflerin ağırlıklı olduğu alanlarda verilerimizden elde ettiğimiz sonuçlarda segment 4 de AD ve segment 5 de ise FA hariç diğer DTG parametrelerinde istatistiksel olarak diğer segmentlerde olmayan anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Bu durum B12 vitaminin eksikliğinde meydana gelen myelin kaybının sonucu oluşan dejenerasyon olarak değerlendirilmiştir. Yine sadece bu segmentlerde bir tutulum olması da spinal kordun posterolaterinde izole tutulum olması ve bu liflerin buradan beynin diğer yarısına geçiyor olması ile açıklanabilir. Bizim çalışmamızda da

özellikle segment 4 ve 5 de RD değeriindeki belirgin artış RD'nin myelin bütünlüğüne karşı bir hassasiyeti olduğu sonucunu doğrulamaktadır.

6. SONUÇ

B12 vitamin eksikliği olan grupta KK volümü normal gruba göre anlamlı olarak azalmıştır. Bu durum KK un myelin ve beyaz cevherden yoğun bir alan olması ve B12 vitamininin de myelin sentezinde önemli bir enzim olan metionin sentaz'ın kofaktörü olması ile açıklanabilir. Yine B12 vitamin eksikliği de nörodejeneratif hastalıklar gibi beyaz cevherde volüm kaybına yol açmaktadır.

Yine B12 vitamin seviyesi ile KK volümü arasında doğrusal bir korelasyon saptanmıştır. B12 değeri arttıkça KK volümü de artış göstermektedir.

KK'nın Hofer sınıflamasına göre segmentlere ayrılması ve segmental olarak DTG parametrelerine bakılması sonucunda özellikle segment 4 ve segment 5 de başta RD olmak üzere birçok parametrede istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Bu da literatürde RD değerinin myelinizasyonu gösteren önemli bir parametre olduğu tezini doğrulamaktadır. Ayrıca B12 vitamin eksikliğinin spinal kordun posterolateralinde spesifik bir tutulum yaptığı literatürde bilinmektedir. Bu çalışmamızda sonuç olarak KK un posterior segmentlerinde spesifik bir tutulum olabileceğini düşündürmüştür.

7. KAYNAKÇA

1. [Available from: <https://iupac.qmul.ac.uk/misc/B12.html>.
2. Andres E. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. Canadian Medical Association Journal. 2004;171(3):251-9.
3. Gupta PK, Gupta RK, Garg RK, Rai Y, Roy B, Pandey CM, et al. DTI correlates of cognition in conventional MRI of normal-appearing brain in patients with clinical features of subacute combined degeneration and biochemically proven vitamin B(12) deficiency. AJNR Am J Neuroradiol. 2014;35(5):872-7.
4. Pandey S, V Holla V, Rizvi I, Qavi A, Shukla R. Can vitamin B12 deficiency manifest with acute posterolateral or posterior cord syndrome? Spinal Cord Series and Cases. 2016;2(1):16006.
5. Francisco Aboitiz ABS, Robin S. Fisher and Eran Zaidel Fiber composition of the human corpus callosum. 1992.
6. Hsu YH, Huang CF, Lo CP, Wang TL, Tu MC. Vitamin B12 deficiency: Characterization of psychometrics and MRI morphometrics. Nutr Neurosci. 2016;19(2):47-54.
7. Pierpaoli SPaC. <Magnetic Resonance in Med - 1999 - Pajevic - Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from.pdf>.
8. Emsell WVHaL. Strategies and Challenges in DTI Analysis.
9. Randaccio L, Geremia S, Demitri N, Wuerges J. Vitamin B12: Unique Metalorganic Compounds and the Most Complex Vitamins. Molecules. 2010;15(5):3228-59.
10. Baik HW RR. VITAMIN B12 DEFICIENCY IN THE ELDERLY. USDA Human Nutrition Research Center on Aging at Tufts University, Boston. 1999.
11. Bain MD, Jones M, Borriello SP, Reed PJ, Tracey BM, Chalmers RA, et al. Contribution of gut bacterial metabolism to human metabolic disease. Lancet. 1988;1(8594):1078-9.
12. Hoey L, Strain JJ, McNulty H. Studies of biomarker responses to intervention with vitamin B-12: a systematic review of randomized controlled trials. Am J Clin Nutr. 2009;89(6):1981S-96S.
13. Lyon P, Strippoli V, Fang B, Cimmino L. B Vitamins and One-Carbon Metabolism: Implications in Human Health and Disease. Nutrients. 2020;12(9).
14. Nasreddine L, Hwalla N, Sibai A, Hamze M, Parent-Massin D. Food consumption patterns in an adult urban population in Beirut, Lebanon. Public Health Nutr. 2006;9(2):194-203.
15. Kozyraki R, Cases O. Vitamin B12 absorption: mammalian physiology and acquired and inherited disorders. Biochimie. 2013;95(5):1002-7.
16. Hunt A, Harrington D, Robinson S. Vitamin B12 deficiency. Bmj. 2014;349.
17. William S. Beck MD. DIAGNOSIS OF MEGALOBlastic ANEMIA. 1991.
18. Green R, Allen LH, Björke-Monsen A-L, Brito A, Guéant J-L, Miller JW, et al. Vitamin B12 deficiency. Nature Reviews Disease Primers. 2017;3(1):17040.
19. ThachilMJSaJ. VitaminB12 deficiency- A21stcenturyperspective. ClinicalMedicine 2015; Vol 15.
20. Weir DG, Scott JM. 3 The biochemical basis of the neuropathy in cobalamin deficiency. Baillière's clinical haematology. 1995;8(3):479-97.
21. WoltersM, Ströhle A, Hahn A. Cobalamin: a critical vitamin in the elderly. Preventive medicine. 2004;39(6):1256-66.
22. Thiamin R. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline1. 1998.

23. Stover PJ. Vitamin B12 and older adults. Current opinion in clinical nutrition and metabolic care. 2010;13(1):24.
24. Russell RM. The aging process as a modifier of metabolism. The American journal of clinical nutrition. 2000;72(2):529S-32S.
25. Consortium IMSG. Refining genetic associations in multiple sclerosis. The Lancet Neurology. 2008;7(7):567.
26. WuAH. Aselected history and future of immunoassay development and applications in clinical chemistry. Clinica chimica acta. 2006;369(2):119-24.
27. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Podell ER, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis New England journal of medicine. 1988;318(26):1720-8.
28. Andr  sE, Noel E, Abdelghani MB. VitaminB12 deficiency associated with chronic acid suppression therapy Annals of Pharmacotherapy. 2003;37(11):1730-.
29. DoĖan M, Demirci S. Vitamin B12 ve n  rolojik hastalıklardaki etkisi. SD    Sağlık Bilimleri Enstit  s   Dergisi. 2010;1(1):23-9.
30. BULMU   FG. Kronik hiperhomosisteinemi olu  turulan ratlarda alfa-lipoik asidin plazma ve   e  itli dokularda oksidan antioksidan sistem   zerine etkilerinin ara  tırılması/Investigation of the effects of alpha-lipoic acid on oxidant-antioxidant systems in plasma and some tissues of chronic hyperhomocysteinemia induced rats. 2006.
31. Aslinia F, Mazza JJ, Yale SH. Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis. Clinical medicine & research. 2006;4(3):236-41.
32. K  hne T, Bubl R, Baumgartner R. Maternal vegan diet causing a serious infantile neurological disorder due to vitamin B12 deficiency. European Journal of Pediatrics. 1991;150(3):205-8.
33. Sun HY, Lee JW, Park KS, Wi JY, Kang HS. Spine MR imaging features of subacute combined degeneration patients. European Spine Journal. 2014;23(5):1052-8.
34. Savage DG, Lindenbaum J. 11 Neurological complications of acquired cobalamin deficiency: clinical aspects. Bailliere's clinical haematology. 1995;8(3):657-78.
35. Misra U, Kalita J, Das A. MRI and electrodiagnostic study. Electromyogr Clin Neurophysiol. 2003;43:57-46.
36. Dixon A. Subacute combined degeneration of the cord. Radiopedia.org30 Apr 2023.
37. Barkovich AJ. Analyzing the corpus callosum. AJNR: American Journal of Neuroradiology. 1996;17(9):1643.
38. GeorgyB, Hesselink JR, Jernigan T. MR imaging of the corpus callosum. AJR American journal of roentgenology. 1993;160(5):949-55.
39. Njiokiktjien C. Absence of the corpus callosum: clinicopathological correlations In: Ramaekers G, Njiokiktjien C, eds Pediatric Behavioral neurology vol. 3: The child's corpus callosum. Amsterdam: Suyi Publications; 1991.
40. M.Yıldırım. Temel N  roanatomi, Nobel Tıp Kitabevi 2014 , İstanbul.
41. Aralasmak A, Ulmer JL, Kocak M, Salvan CV, Hillis AE, Yousem DM. Association, commissural, and projection pathways and their functional deficit reported in literature. Journal of computer assisted tomography. 2006;30(5):695-715.
42. ReinartzSJ, CoffmanCE, SmokerWR, GoderskyJC. MR imaging of the corpus callosum: normal and pathologic findings and correlation with CT. American journal of neuroradiology. 1988;9(4):649-56.
43. Hofman J, Hutny M, Sztuba K, Paprocka J. Corpus callosum agenesis: An insight into the etiology and spectrum of symptoms. Brain sciences. 2020;10(9):625.
44. Bloom JS, Hynd GW. The Role of the Corpus Callosum in Interhemispheric Transfer of Information: Excitation or Inhibition? Neuropsychology Review. 2005;15(2):59-71.

45. van der Knaap LJ, van der Ham IJ. How does the corpus callosum mediate interhemispheric transfer? A review. *Behavioural brain research*. 2011;223(1):211-21.
46. Hofer S, Frahm J. Topography of the human corpus callosum revisited—comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuroimage*. 2006;32(3):989-94.
47. Odeblad E, Bhar BN, Lindström G. Proton magnetic resonance of human red blood cells in heavy-water exchange experiments. *Archives of biochemistry and biophysics*. 1956;63(1):221-5.
48. Lauterbur PC. Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. *nature*. 1973;242(5394):190-1.
49. Wright DJ. Radiologic Science for Technologists: Physics, Biology and Protection, by SC Bushong. *Medical Physics*. 1984;11(5):733.
50. Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 2001;13(4):534-46.
51. Currie S, Hoggard N, Craven IJ, Hadjivassiliou M, Wilkinson ID. Understanding MRI: basic MR physics for physicians. *Postgraduate medical journal*. 2013;89(1050):209-23.
52. Tuncel E. Klinik Radyoloji genişletilmiş 2. baskı. Bursa: Nobel & Güneş Tıp Kitabevi. 2008;601.
53. Westbrook C, Roth C, Talbot J. MRI safety. *MRI in Practice* 4th ed Oxford, England: Wiley-Blackwell. 2011:347-71.
54. Roméo F, Hoult D. Magnet field profiling: analysis and correcting coil design. *Magnetic Resonance in Medicine*. 1984;1(1):44-65.
55. Fazıl G. In: Fazıl G, editor. *Radyoloji Fiziği: Nobel tıp Kitabevleri*; 2019. p. 141-5.
56. Pooley RA. Fundamental physics of MR imaging. *Radiographics*. 2005;25(4):1087-99.
57. Dietrich O, Biffar A, Baur-Melnyk A, Reiser MF. Technical aspects of MR diffusion imaging of the body. *European journal of radiology*. 2010;76(3):314-22.
58. Le Bihan D. Molecular diffusion nuclear magnetic resonance imaging. *Magnetic resonance quarterly*. 1991;7(1):1-30.
59. Keyik B, Edgüer T, Çakmakçı E, Bakdık S, Hekimoğlu B. Difüzyon ağırlıklı MRG'nin konvansiyonel beyin MRG'ye katkısı. *Türk Tanısal ve Girişimsel Radyoloji Dergisi*. 2002;8(3):323-9.
60. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *Journal of Magnetic Resonance, Series B*. 1994;103(3):247-54.
61. Moseley ME, Cohen Y, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Asgari HS, Wendland MF, et al. Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology*. 1990;176(2):439-45.
62. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system—a technical review. *NMR in Biomedicine: An International Journal Devoted to the Development and Application of Magnetic Resonance In Vivo*. 2002;15(7-8):435-55.
63. Budde MD, Kim JH, Liang HF, Schmidt RE, Russell JH, Cross AH, et al. Toward accurate diagnosis of white matter pathology using diffusion tensor imaging. *Magnetic Resonance in Medicine: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 2007;57(4):688-95.
64. Westin C-F, Maier SE, Mamata H, Nabavi A, Jolesz FA, Kikinis R. Processing and visualization for diffusion tensor MRI. *Medical image analysis*. 2002;6(2):93-108.
65. Powell HR, Guye M, Parker GJ, Symms MR, Boulby P, Koepp MJ, et al. Noninvasive in vivo demonstration of the connections of the human parahippocampal gyrus. *Neuroimage*. 2004;22(2):740-7.

66. Jones DK, Williams SCR, Gasston D, Horsfield MA, Simmons A, Howard R. Isotropic resolution diffusion tensor imaging with whole brain acquisition in a clinically acceptable time. *Human brain mapping*. 2002;15(4):216-30.
67. Konrad A, Vucurevic G, Musso F, Winterer G. VBM-DTI correlates of verbal intelligence: a potential link to Broca's Area. *Journal of cognitive neuroscience*. 2012;24(4):888-95.
68. Yushkevich PA, Gao Y, Gerig G, editors. ITK-SNAP: An interactive tool for semi-automatic segmentation of multi-modality biomedical images. 2016 38th annual international conference of the IEEE engineering in medicine and biology society (EMBC); 2016: IEEE.
69. Werring D, Clark C, Barker G, Miller D, Parker G, Brammer M, et al. The structural and functional mechanisms of motor recovery: complementary use of diffusion tensor and functional magnetic resonance imaging in a traumatic injury of the internal capsule. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1998;65(6):863-9.
70. Green R. 6 Metabolite assays in cobalamin and folate deficiency. *Bailliere's clinical haematology*. 1995;8(3):533-66.
71. Vogiatzoglou A, Refsum H, Johnston C, Smith S, Bradley K, De Jager C, et al. Vitamin B12 status and rate of brain volume loss in community-dwelling elderly. *Neurology*. 2008;71(11):826-32.
72. Rosas HD, Lee SY, Bender AC, Zaleta AK, Vangel M, Yu P, et al. Altered white matter microstructure in the corpus callosum in Huntington's disease: implications for cortical "disconnection". *Neuroimage*. 2010;49(4):2995-3004.
73. Roy B, Trivedi R, Garg RK, Gupta PK, Tyagi R, Gupta RK. Assessment of functional and structural damage in brain parenchyma in patients with vitamin B12 deficiency: A longitudinal perfusion and diffusion tensor imaging study. *Magn Reson Imaging*. 2015;33(5):537-43.
74. Tak AZA, Dayan E, Bulut HT. Evaluation of diffusion tensor imaging changes and neurocognitive effects of asymptomatic vitamin B12 deficiency. *Acta Neurologica Belgica*. 2018;118:289-96.
75. Rueckert L, Levy J. Further evidence that the callosum is involved in sustaining attention. *Neuropsychologia*. 1996;34(9):927-35.