



**T.C.**  
**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ RADYOLOJİ**  
**ANABİLİM DALI**

**AMBLİYOPİ HASTALARINDA BEYİNDE GÖRME İLE  
İLGİLİ YOLAKLAR VE GRİ-BEYAZ CEVHERDEKİ  
MİKROYAPISAL ve MAKROYAPISAL DEĞİŞİKLERİN  
İLERİ MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME  
TEKNİKLERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. AKİF AKIN**  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2022



**T.C.**  
**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ RADYOLOJİ**  
**ANABİLİM DALI**

**AMBLİYOPİ HASTALARINDA BEYİNDE GÖRME İLE  
İLGİLİ YOLAKLAR VE GRİ-BEYAZ CEVHERDEKİ  
MİKROYAPISAL ve MAKROYAPISAL DEĞİŞİKLERİN  
İLERİ MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME  
TEKNİKLERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Akif Akın  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı  
Doç. Dr. Kerim Aslan

SAMSUN-2022

## TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimim süresince tüm bilgi ve tecrübelerini paylaşarak radyoloji alanındaki eğitimimde büyük katkısı olan, tezimin her aşamasında yardımcı ve yol gösterici özelliğiyle değerli hocam Doç. Dr. Kerim Aslan'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerini severek bizlerle paylaşan Ondokuz Mayıs Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'ndaki tüm değerli hocalarıma,

Asistanlığımız süresince ve sonrasında her türlü mesleki ve arkadaşlık bağlarımız olan, tezime ileri MRG tekniklerindeki bilgisiyle yardımcı olan eş kıdemim Barış Genç'e,

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Her konuda destek ve yardımcım olan müstakbel sevgili eşim Zeynep Celile Elmacı'ya,

Bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan, her konuda, her zaman yanımda olan değerli aileme sonsuz teşekkürlerimi iletirim.

## **BEYAN**

Ambliyopi hastalarında beyinde görme ile ilgili yolaklardaki mikroyapısal değişikliklerin ileri manyetik rezonans görüntüleme teknikleri ile değerlendirilmesi başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka hiçbir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışım olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışım olmadığını beyan ederim.

## ÖZET

**Amaç:** Ambliyopi ile ilgili yapılan önceki çalışmalar, ambliyopi hastalarında nörolojik defisitle ilişkili beyindeki fonksiyonel, morfolojik, mikroyapısal ve kortikal değişiklikleri bildirmiştir. Fakat ambliyopinin altında yatan beyin disfonksiyonun patofizyolojisini açıklayabilecek TRACULA analizi ile beyaz cevherdeki (BC) mikroyapısal değişiklikler ve talamus çekirdek hacimleri araştırılmamıştır. Bu çalışmanın amacı ambliyopi hastalarında TRACULA ve yolak tabanlı uzaysal istatistiksel analizi (TBSS) ile BC'deki mikroyapısal değişiklikleri ve FreeSurfer programı ile kortikal kalınlık ve talamus çekirdek hacimlerinin değerlendirilmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya herhangi bir tedavi almamış 15 ambliyopi hastası ve 12 yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubu dahil edildi. Ana BC yollarındaki difüzyon parametrelerini [(Fraksiyonel Anizotropi (FA), Ortalama Difüzivite (MD), Radyal Difüzivite (RD), Aksiyel Difüzivite (AD)] ölçmek için TRACULA ve TBSS kullanıldı. 3B T2 ağırlıklı görüntüler üzerinden FreeSurfer programı kullanılarak kortikal kalınlık ölçüldü ve talamus segmentlere ayrılarak hacimsel ölçümler yapıldı.

**Bulgular:** Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ambliyopi hastalarında sağ orta temporal ve lateral oksipital girusta kortikal kalınlık artışı ( $p<0,05$ ), sağ kuneus, presantral girus, supramarjinal girus, frontal pol, sol postsantral girus ve süperior frontal girusta ise hacim azalması saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Ambliyopi hastalarında talamus çekirdek hacimleri ölçümünde sol lateral genikülat çekirdek (LGN), sol ventral anterior magnoselüler çekirdek ve sol medial ventral reuniens çekirdek hacimlerinde azalma görüldü ( $p<0,001$ ). TBSS'de, ambliyopi hastaları ile kontrol grubu arasında BC yolaklarının FA, MD, AD ve RD değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ). TRACULA, ambliyopi hastalarında anlamlı sağ anterior talamik radyasyon (ATR) liflerinde RD artışı, sağ süperior longitudinal fasikülüs(SLF) liflerinde AD azalması, sol singulum ventral liflerinde, sağ kapsüla eksterna ve sol optik radyasyonda(OR) RD azalması, sol OR'de FA artışı, sol ATR'de FA azalmasını gösterdi ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Bu çalışma, ambliyopi hastalarında TRACULA yöntemiyle görme ile ilişkili BC yollarındaki RD, AD ve FA değişikliklerini gösterdi. Ambliyopi hastalarının BC yolaklarında AD değişikliğinden daha fazla bölgede RD değişikliğinin olması demiyelinizasyonun ambliyopi hastalarının görme yollarındaki BC mikroyapısal değişikliklerin ana mekanizması olduğunu önermektedir. Ayrıca talamusta görme yolları ile ilişkili LGN’de hacim azalmasını gösterdi. Böylece, ambliyopi hastalarının nöronal patofizyolojisinde talamusun spesifik bir rol oynayabileceğini düşündürdü.

**Anahtar Kelimeler:** Ambliyopi, difüzyon tensör görüntüleme, TBSS, TRACULA, FreeSurfer, talamik çekirdek hacimleri, kortikal kalınlık.

## SUMMARY

**Purpose:** Several former studies about Amblyopia has shown relation between neurological deficit and functional, morphological, micro-structural and cortical alterations. However there have been no studies conducted on TRACULA analyses that may demonstrate microstructural alterations in white matter (WM) and volumes of thalamic nuclei, which may have a role in pathophysiology of amblyopia. This study with amblyopia patients aims to evaluate micro-structural alterations of WM via Tract-based spatial statistics (TBSS) and TRACULA along with volumes of thalamic nuclei and cortical thickness via FreeSurfer imaging software package.

**Materials and Methods:** Previously untreated 15 amblyopia patients have been included to study, with 12 of similar age and gender as the control group. TRACULA and TBSS have been used to evaluate diffusion parameters of main WM tracts [Fractional Anisotropy (FA), Mean Diffusivity (MD), Radial Diffusivity (RD), Axial Diffusivity (AD)]. For measurement of cortical thickness and thalamic volumes, 3D T1-weighted images via FreeSurfer have been used.

**Results:** In patient group, cortical thickness of right middle temporal and lateral occipital gyrus found increased ( $p < 0,05$ ). Volume reduction observed in right cuneus, precentral gyrus, supramarginal gyrus, frontal pol, left postcentral gyrus and superior frontal gyrus ( $p < 0,05$ ). According to the volume measurements of thalamic nuclei, in patient group, left lateral geniculate nucleus (LGN), left ventral anterior magnocellular nucleus and left medial ventral reunience nucleus volumes decreased compared to control group ( $p < 0,001$ ). In the TBSS analysis of WM tracts; the difference of FA, MD, AD, RD values detected statistically insignificant between two groups ( $p > 0,05$ ). Increased RD of right anterior thalamic radiato (ATR), decreased AD of right superior longitudinal fascicules (SLF), decreased RD of left cingulum ventral bundles and right capsula externa and optic radiation (OR), increased FA of left OR, decreased FA of left ATR showed in patient group via TRACULA assessment ( $p < 0,05$ ).

**Conclusion:** According to this study patients with amblyopia have alterations of RD and FA in vision-related WM tracts. The fact that RD changes are more common in the WM pathways of amblyopia patients than AD changes suggest that demyelination is the main mechanism of BC microstructural changes in the visual pathways of amblyopia patients. These findings suggest demyelination is the major factor for micro-structural alterations in WM of patients with amblyopia. Volume reduction of vision-related LGN in thalamus recommends that thalamus has a specific role in neuronal pathophysiology of amblyopia.

**Keywords:** Amblyopia, diffusion tensor imaging, TBSS, TRACULA, FreeSurfer, Thalamic nuclei volumes, cortical thickness

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	İ
BEYAN.....	İİ
İÇİNDEKİLER.....	Vİİ
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	İX
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>3</b>
2.1 Ambliyopi.....	3
2.1.1 Tanımı .....	3
2.1.2 Prevalansı .....	3
2.1.3 Risk faktörleri .....	3
2.1.4 Sınıflandırma .....	3
2.1.5 Binoküler görme ve Optik Yolak anatomisi .....	6
2.1.6 Tanı .....	9
2.1.7 Tedavi.....	9
2.2 Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG).....	10
2.3 Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG).....	11
2.4 Traktografi.....	14
2.5 Yolak tabanlı uzaysal istatistik (TBSS) .....	16
2.6 Yüzey tabanlı morfometri (SBM) ve FreeSurfer .....	16
2.7 TRACULA .....	17
2.8 Talamus çekirdek segmentasyonu .....	18
<b>3. HASTALAR VE YÖNTEM.....</b>	<b>19</b>
3.1 Görüntüleme Protokolü: .....	19
3.2 Yüzey tabanlı morfometri prosedürü : .....	20
3.3 Talamus çekirdek segmentasyonu .....	22
3.4 TBSS .....	23
3.5 TRACULA .....	25
3.6 İstatistiksel Analiz.....	25
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>26</b>
4.1 Demografik Özellikler ve Tanımlayıcı İstatistikler .....	26
4.2 Yüzey tabanlı morfometri sonuçları .....	27
4.3 Talamus çekirdek hacimleri .....	32
4.4 TBSS sonuçları .....	33
4.5 TRACULA analiz sonuçları .....	34
4.5.1 Sağ anterior talamik radyasyon liflerinde RD artışı .....	35
4.5.2 Sağ superior longitudinal fasikülüs liflerinde AD azalması.....	36

4.5.3	Sol singulum ventral liflerinde RD azalması .....	37
4.5.4	Sol optik radyasyon liflerinde FA artışı.....	38
4.5.5	Sol anterior talamik radyasyon liflerinde FA azalması.....	39
4.5.6	Sağ kapsüla eksterna liflerinde RD azalması .....	40
4.5.7	Sol optik radyasyon liflerinde RD azalması.....	41
<b>5.</b>	<b>TARTIŞMA:</b> .....	<b>42</b>
5.1	TBSS sonuçları .....	42
5.2	Yüzey tabanlı morfometri sonuçları .....	43
5.3	TRACULA sonuçları .....	44
5.4	Talamik çekirdek sonuçları .....	46
<b>6.</b>	<b>SONUÇ:</b> .....	<b>48</b>
<b>7.</b>	<b>KAYNAKÇA</b> .....	<b>49</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>AD</b>	Aksiyel Difüzivite
<b>ADC</b>	Görünür difüzyon katsayısı (Apparent Diffusion Coefficient)
<b>ATR</b>	Anterior Talamik Radyasyon
<b>BC</b>	Beyaz Cevher
<b>DAG</b>	Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
<b>DGK</b>	Düzeltilmiş Görme Keskinliği
<b>DTG</b>	Difüzyon Tensör Görüntüleme
<b>FA</b>	Fraksiyonel Anizotropi
<b>FSL</b>	Fmrib Software Library
<b>GLM</b>	General Linear Model
<b>HARDI</b>	Yüksek Açısal Çözünürlüklü Yoğunluk Görüntülemesi
<b>İLF</b>	İnferior Longitudinal Fasikülüs
<b>LGN</b>	Lateral Genikülat Çekirdek
<b>MD</b>	Ortalama Difüzivite
<b>MNI-152</b>	Montreal Neurological Institute
<b>MRG</b>	Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>OR</b>	Optik Radyasyon
<b>RD</b>	Radyal Difüzivite
<b>SLF</b>	Süperior Longitudinal Fasikülüs
<b>SBM</b>	Yüzey Tabanlı Morfometri (Surface Based Morphometry)
<b>SS</b>	Standart Sapma
<b>TBSS</b>	Yolak Tabanlı Uzaysal İstatistik (Tract Based Spatial Statistics)
<b>TRACULA</b>	TRActs Constrained by UnderLying Anatomy
<b>VBM</b>	Voksel Tabanlı Morfometri (Voxel Based Morphometry)

## TABLO VE ŐEKİLLER DİZİNİ

**Tablo-1** Ambliyopi Beyin MRG Protokolü

**Tablo-2** Çalışma grubunun demografik ve klinik özellikleri

**Tablo-3** Kontrol grubuna göre ambliyopi hastalarında sağ hemisferdeki kortikal kalınlık artışı gösteren bölgeler

**Tablo-4** Kontrol grubuna göre ambliyopi hastalarında sağ hemisferdeki hacim azalmalarını gösteren bölgeler

**Tablo-5** Kontrol grubuna göre ambliyopi hastalarında sol hemisferdeki hacim azalmalarını gösteren bölgeler

**Tablo-6** Kontrol grubuna göre ambliyopi hastalarında talamik çekirdeklerin beyin hacmine oranları

**Tablo-7** TRACULA sonuçlarına göre ambliyopi hastalarında difüzyon değişiklikleri gösteren yolaklar

**Şekil-1** Maymundan yapılan otopsi çalışmasında LGN'nin histolojik yapısı ve katmanları

**Şekil-2** Görme yolakları figürü

**Şekil 3** İzotropik ve anizotropik difüzyon

**Şekil-4** Difüzyon tensör matrisi

**Şekil-5** Eigen değeri ve Eigen vektörü

**Şekil-6** Fraksiyone anizotropi ve Eigen değerleri ilişkisi

**Şekil-7** Koronal beyin görüntülerinde baskın lif yönelimlerinin vektör alanı

**Şekil-8** Bir hastamızın segmente edilmiş beyin MRG'sinin aksiyel, sagittal, koronal ve 3B render görüntüleri

**Şekil-9** Bir hastamızın FreeSurfer programı kullanılarak yapılan talamik segmentasyonu

**Şekil-10** TBSS analiz işlemi

**Şekil-11** Kontrol grubuna göre ambliyopi hastalarındaki sağ orta temporal ve lateral oksipital korteksteki kalınlık artışı olan bölgeler

**Şekil-12** Kontrol grubuna göre ambliyopi hastalarındaki sağ kuneus, presantral, supramarjinal girus ve frontal poldeki hacim azalması gösteren bölgeler

**Şekil-13** Kontrol grubuna göre ambliyopi hastalarındaki sol postsantral ve süperior frontal girustaki hacim azalması gösteren bölgeler

**Şekil-14** Kontrol grubuna göre ambliyopi hastalarında sağ anterior talamik radyasyon liflerinde RD artışı gösteren bölgeler

**Şekil-15** Kontrol grubuna göre ambliyopi hastalarında sağ süperior longitudinal fasikülüs liflerinde AD azalması gösteren bölgeler

**Şekil-16** Kontrol grubuna göre ambliyopi hastalarında sol singulum ventral liflerinde RD azalması gösteren bölgeler

**Şekil-17** Kontrol grubuna göre ambliyopi hastalarında sol optik radyasyon liflerinde FA artışı gösteren bölgeler

**Şekil-18** Kontrol grubuna göre ambliyopi hastalarındaki sol anterior talamik radyasyon liflerinde FA azalması gösteren bölgeler

**Şekil-19** Kontrol grubuna göre ambliyopi hastalarındaki sağ kapsüla eksterna liflerinde RD azalması gösteren bölgeler

**Şekil-20** Kontrol grubuna göre ambliyopi hastalarında sol optik radyasyon liflerinde RD azalması gösteren bölgeler

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ambliyopi, görmeyi azaltacak herhangi bir yapısal anormallik olmadan, bir veya iki gözün görme keskinliğinin azalmasıdır. Ambliyopi, 40 yaşın altındaki bireylerde tek taraflı görme azalmasının en sık nedeni olup görülme sıklığı çocuklarda yaklaşık %1.3-3.6 arasındadır<sup>1</sup>.

Ambliyopi, yaşamın erken dönemlerinde anormal binoküler etkileşimi veya görsel yoksunluğu takip eden nörolojik bir görme bozukluğudur. Fakat ambliyopinin altında yatan nöronal disfonksiyonun patofizyolojisi net değildir. Primer patoloji yeri görsel korteks olarak gösterilse de görme ile ilgili diğer yollarda da anormallikler olduğu bilinmektedir. Ambliyopiklerde yapılan otopsi çalışmalarında, lateral genikülat çekirdek (LGN) hücre sayısında azalma ve hacminde küçülme saptanmıştır<sup>2</sup>.

Önceki çalışmalar, ambliyopi hastalarında nörolojik eksiklikle ilişkili beyindeki fonksiyonel, morfolojik, mikroyapısal ve kortikal değişiklikleri bildirmiştir. Voksel tabanlı morfometri (VBM) ile yapılan çalışmalarda inferior oksipital girus, parahipokampal girus, supramarjinal girus, inferior ve süperior temporal girusta hacim azalmasını, kuneus ve orta oksipital girusta ise hacim artışı raporladılar<sup>3-5</sup>. Son zamanlarda yapılan fonksiyonel MRG çalışmasında ambliyopi hastalarında bilateral lingual, bilateral angular, sol kuneus, sağ inferior oksipital ve sol inferior parietal giruslardaki aktivite azalmalarını gösterdi<sup>6</sup>.

FreeSurfer ile kortikal kalınlık ve hacim ölçümü ilgili yapılan çalışmalarda Qi ve arkadaşları bilateral oksipital lob, lingual girus, kuneus ve lunat kortekste, Lu ve arkadaşları ise lateral oksipital korteks, inferior temporal girus ve presantral girusta kortikal incelmeye ve hacim azalmalarını raporladılar<sup>7,8</sup>.

Difüzyon tensör görüntüleme (DTG) ile yapılan yolak tabanlı uzaysal istatistik (TBSS) ve traktografi çalışmalarında Li ve arkadaşları optik radyasyon (OR), inferior longitudinal fasikülüs (İLF), süperior longitudinal fasikülüs (SLF) ve korpus kallozum posteriorunda sağlıklı gruba göre FA değerlerinde azalma, Allen ve arkadaşları optik sinir ve optik yolda FA değerlerinde azalma, Duan ve

arkadaşları ise korpus kallozum anteriorunda, oksipital fasikülüs, İLF ve OR'de MD değerlerinde artışı raporladılar<sup>9-11</sup>

TRACULA traktografideki çaprazlaşan liflerden kaynaklanan hataları gideren, derin öğrenme algoritması kullanan bir BC analiz yöntemidir. Bu yöntem, bir dizi eğitimden geçirilip tanımlanan yolaklarla büyük veri kümelerinin analizini kolaylaştırarak, manuel müdahale olmaksızın yolakların güvenilir bir şekilde yeniden oluşturmasını sağlar<sup>12</sup>. TRACULA analizi ile ambliyopi hastaların BC'deki mikroyapısal değişiklikleri henüz araştırılmamıştır.

Talamusta optik sinir hücrelerinin sinaps yaptığı LGN başta olmak üzere talamik çekirdeklerin görmede rolleri olduğu bilinmektedir. LGN görsel veriyi primer görme alanına iletir. Ayrıca başta OR olmak üzere beyaz cevherdeki (BC) bazı talamokortikal yolaklar da görme ile ilişkilidir<sup>13</sup>. Ambliyopi hastalarında altta yatan nörolojik defisiti açıklayabilecek talamus çekirdek hacimleri araştırılmamıştır.

Bu çalışmanın amacı ambliyopi hastalarında altta yatan nöronal disfonksiyonun patofizyolojisini değerlendirmek için TBSS ve TRACULA kullanarak BC'nin mikroyapısal değişikliklerini ve FreeSurfer programı ile kortikal kalınlık ve talamus çekirdek hacimlerini değerlendirmektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Ambliyopi

#### 2.1.1 Tanımı

Ambliyopi terimi latince ambly (donuk) ve opsi (göz) kelimelerinden oluşan donuk görme anlamında olup göz tembelliğini ifade etmektedir. Ambliyopi optik aksta fizik muayene ile saptanabilen görmeyi azaltacak herhangi bir yapısal etioloji olmadan, görmenin tek ya da çift taraflı azalmasıdır. Alman oftalmolog Albrecht Von Graefe ambliyopiyi "klinisyen hiçbir şey görmez ve hasta çok az görür" olarak tanımlamıştır<sup>14</sup>. Klinikte ambliyopi tanısı; tek gözde Snellen eşeli ile düzeltilmiş görme keskinliğinin (DGK)  $\leq 0.8$  veya her iki göz arasında DGK'nin Snellen eşelinde  $\geq 2$  sıra farklı olmasıdır<sup>15</sup>.

#### 2.1.2 Prevalansı

Ambliyopi 40 yaş altı görme azlığına nedenleri arasında tüm travma ve diğer oküler hastalıklarından önce gelmektedir. Ambliyopi görülme sıklığı çocuklarda yaklaşık %1.3-3.6 arasındadır<sup>1</sup>. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ambliyopi sıklığını Akyol ve arkadaşları %1.5-2.9, Cumurcu ve arkadaşları %1-2.7 olarak bulmuştur<sup>16,17</sup>.

#### 2.1.3 Risk faktörleri

Ambliyopide aile hikayesi en önemli risk faktörüdür. Anne, baba veya kardeşlerde şaşılık veya ambliyopi olan çocuklarda ambliyopi riski, normal popülasyondan 4-6 kat fazladır. Prematürite, düşük doğum ağırlığı, Down Sendromu, nörolojik anomaliler riski artıran diğer nedenlerdir<sup>15</sup>.

#### 2.1.4 Sınıflandırma

Von Noorden'in ambliyopi sınıflaması şöyledir<sup>15</sup>;

1. Şaşılık ambliyopisi
2. Anizometropik ambliyopi
3. Kombine (şaşılık ve anizometropik) ambliyopi

4. Görsel yoksunluk ambliyopisi

5. Nistagmusa bağlı ambliyopi

6. İdiyopatik ambliyopi

Ambliyopi nedenleri içerisinde vakaların 1/3'ü şaşılık, 1/3'ü anizometropik olup geriye kalan 1/3'ün de büyük çoğunluğu şaşılık ve anizometropik beraberliğin olduğu mikst tiptir<sup>18</sup>. Taramaların yaygın olduğu sosyoekonomik düzeyi yüksek toplumlarda şaşılık ambliyopisi, sosyoekonomik düzeyi düşük toplumlarda ise anizometropik ambliyopi ilk sıradadır<sup>19</sup>.

#### **2.1.4.1 Şaşılık ambliyopisi**

Gözlerdeki paralelliğin kaybedilmesiyle her iki gözden gelen farklı görüntülerin foveada üst üste binmesi sonucunda, fonksiyon dışı olan gözden gelen uyarıların retinokortikal yolda inhibisyonu sebebi ile oluşur. Şaşılık ambliyopisi her zaman tek taraflıdır. Şaşılık hastaları genelde fiksasyon için bir gözlerini tercih ederler. Bu yüzden fikse edilmeyen gözde ambliyopi gelişir. Şaşılık ne kadar erken başlar ve uzun sürerse o kadar derin ambliyopi gelişir. Hem şaşılığı hem de anizometropisi olan bir hastada alternasyon az olduğu için ambliyopi oluşma riski daha fazladır<sup>20</sup>. İçe kayması olanlarda dışa kayması olanlara göre ambliyopi riski daha yüksektir<sup>21</sup>. Şaşılık, ambliyopi gelişme riskini 14,7 kat artırmaktadır. Şaşılık etyolojisi halen net olarak bilinmese de şaşılığın ortaya çıkmasında gebelikte sigara kullanımı, düşük doğum ağırlığı, hipermetropik kırma kusurları, kalıtsal geçiş ve irksal predispozan faktörlerin olduğunu öne sürülmektedir<sup>22</sup>.

#### **2.1.4.2 Anizometropik ambliyopi**

Anizometropi iki göz arasında iki diyoptri ve üzeri sferik fark ve/veya bir diyoptri ve üzeri silindirik fark olmasıdır. Anizometropik ambliyopi yüksek kırma kusuru bulunan gözde gelişen ambliyopiyi tanımlamaktadır. Her iki göz arasındaki kırma kusuru farkı arttıkça ambliyopi riski ve şiddeti artmaktadır<sup>15</sup>. Anizometropik ambliyopi hipermetropik hastalarda miyopik hastalara oranla çok daha sık görülmektedir. Miyopik hastalarda refraksiyon farkı 5 diyoptriden fazla olmadığı sürece belirgin ambliyopiye neden olmazken, 1,5 diyoptri gibi küçük hipermetropi farkı belirgin ambliyopiye neden olur<sup>23</sup>.

#### **2.1.4.3 Kombine (şaşılık ve anizometropik) ambliyopi**

Şaşılık ve anizometropinin birlikte olduğu ambliyopi birlikteliğine kombine tip ambliyopi denir. Şaşılık ve anizometropinin birlikte olması ambliyopi etiolojisinde karışıklığa neden olmakta olup ambliyopinin primer olarak hangisine bağlı olduğu, anizometropinin şaşılığa bağlı sekonder mi geliştiğini bazen anlamak güçtür.

#### **2.1.4.4 Görsel yoksunluk ambliyopisi**

Görsel yoksunluk ambliyopisi, yenidoğan döneminden 7-8 yaşa kadar gözün görsel uyarılardan mahrum kalması sonucu retinanın yeterli uyarı almamasından kaynaklanan görme azalması ile karakterize ambliyopi türüdür. En sık nedeni konjenital veya erken başlayan bir kataraktır. Diğer nedenler olarak enfeksiyöz veya nonenfeksiyöz oküler enflamasyonlar, kornea opasiteleri, vitröz hemoraji, hifema ve pitozis de yoksunluk ambliyopisine neden olabilir<sup>24,25</sup>. Yoksunluk ambliyopisi, ambliyopinin nadir görülen bir alt tipi olmakla birlikte genellikle en şiddetli ve tedavisi zor olan türüdür<sup>26</sup>. Ayrıca uzun süreli kapama tedavileri sonucunda sağlam gözlerde de yoksunluk ambliyopisi gelişebilmektedir.

#### **2.1.4.5 Nistagmusa bağlı ambliyopi**

Nistagmus, gözlerin ritmik titreşimi olarak tanımlanan istemsiz göz hareketleridir. Nistagmusun görme azlığının sonucu mu yoksa nedeni mi olduğunu belirlemek genellikle zordur<sup>27</sup>.

#### **2.1.4.6 İdiyopatik ambliyopi**

Binoküler tek görmesi olan ve ambliyopi nedenlerinden herhangi birine sahip olmayan hastalar için bu tanım kullanılmaktadır. Nadir görülen ve tedavisi zor gruptur. Bu hastalarda infantil dönemde fiksasyonu engelleyen geçici anizometri ya da yüksek astigmatizma gibi yaş ilerledikçe ortadan kaybolan nedenlerin sorumlu olabileceği düşünülmektedir<sup>28</sup>.

#### **2.1.4.7 Diğer ambliyopi tipleri**

Von Noorden'in tanımladığı bu gruplar dışında; yüksek astigmatizmaya bağlı oluşan meridyonel ambliyopi, simetrik ancak yüksek kırma kusurlarıyla

karakterize ametropik ambliyopi, optik sinir hipoplazisine bağlı olabilen organik ambliyopi gibi ambliyopi tipleri de vardır.

### **2.1.5 Binoküler görme ve Optik Yolak anatomisi**

Binoküler görme her iki gözden gelen görüntülerin beyinde tek olarak algılanmasıdır. Hayatın ilk yıllarında binoküler görme için, her iki gözden net görüntü gelmesi, iki gözün bakış pozisyonlarına koordine olması, beyindeki görme alanlarının farklı görüntülerin füzyonunu sağlayabilecek beceride olması gerekir<sup>29</sup>. Bu bahsedilen şartlardan biri veya birkaçında sorun olduğunda o gözde görme keskinliği azalır ambliyopi gelişmektedir.

Beyinde korteksin yaklaşık %20'si, oksipital lobun tamamı, paryetal ve temporal bölgelere uzanan görsel işlemeye ayrılmıştır. Beyindeki görme ile ilgili yollarla ilk çalışmalar maymun ve insanda yapılmış olup LGN ve kalkanın korteksin görmedeki primer sorumlu alanlar olduğu tespit edilmiştir<sup>30</sup>.

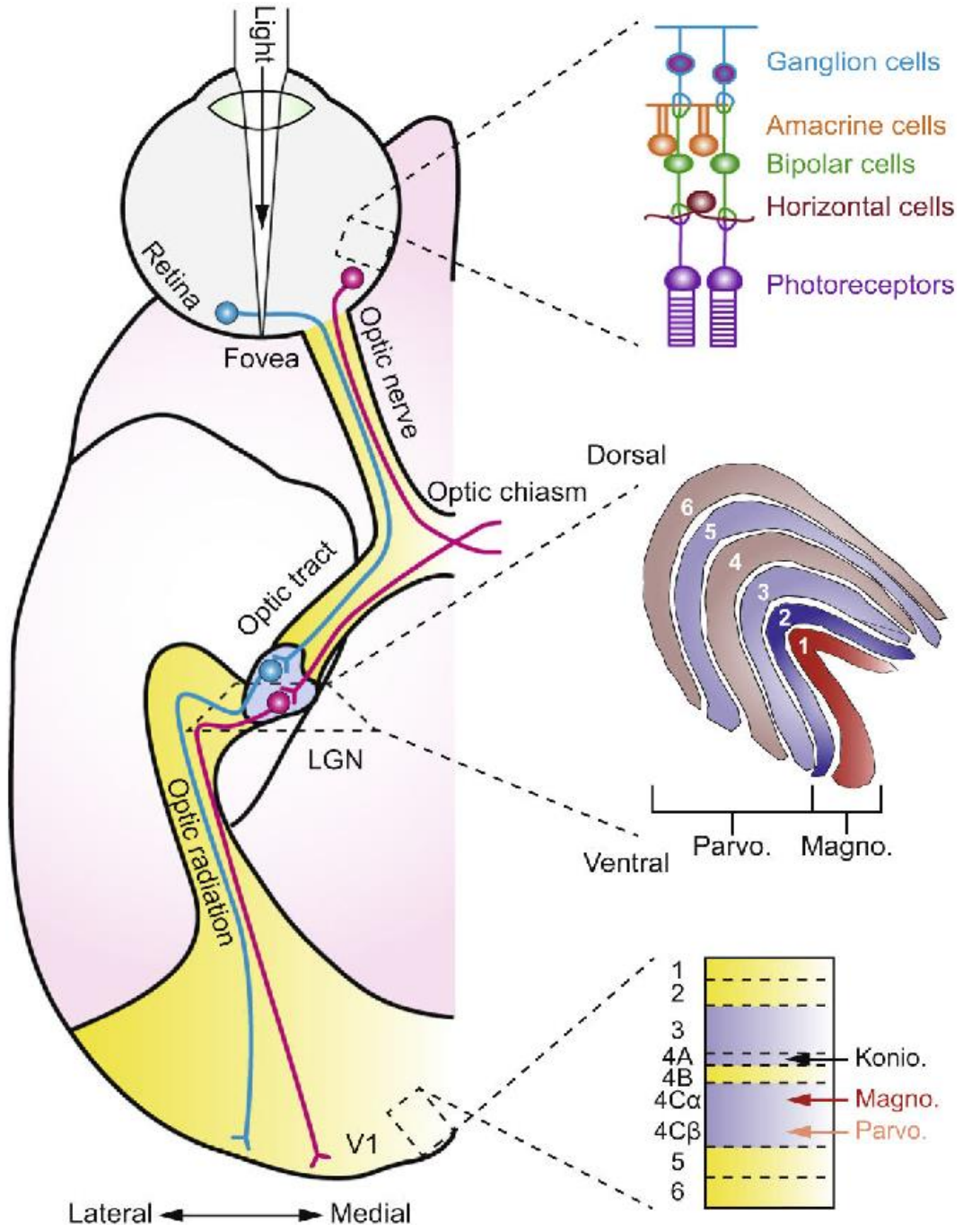
Normal görme mekanizmasında ışık foveolaya düşer. Her iki foveaya düşen görüntü retina ganglion hücreleri tarafından elektriksel uyarıya dönüştürülür. Her iki gözden gelen retina ganglion hücreleri aksonları optik sinirleri oluşturur. Her iki gözde optik siniri oluşturan yaklaşık 1.2 milyon retinal ganglion hücresi aksonu mevcuttur<sup>31</sup>. Optik sinir intraoküler, intraorbital, kanaliküler ve intrakranial olmak üzere 4 kısımdan oluşur. Her iki optik sinir, 45° açı ile seyrederek optik kiazmada birleşirler. Her iki optik sinirin nazal tarafta sinyal alan lifleri (optik sinirlerin yaklaşık %60'ı) burada çaprazlaşırlar, temporal taraftan sinyal alan lifler ise kendi tarafında yoluna devam ederek aynı taraf optik yolda seyrederek. Yani kiazmadan sonra bir tarafın temporal lifleri ile karşı gözün nazal lifleri, o tarafın optik yolağını oluştururlar. Optik yolak, LGN'de sonlanır. LGN görme bilgisinin işlenmesinde temel subkortikal tabakadır. LGN 6 nöron tabakasından oluşmaktadır. İlk 2 tabaka M hücrelerinden oluşup magnoselüler tabaka, geri kalan 4 tabaka ise P hücrelerinden oluşup parvoselüler tabaka ismini alır (Şekil-1).



**Şekil-1** Maymundan yapılan otopsi çalışmasında LGN'nin histolojik yapısı ve katmanları<sup>32</sup>.

Optik yolaktaki yerleşime uygun olarak retinaların alt kadrantlarından gelen lifler LGN'nin lateralinde, üst kadrantlarından gelen lifler ise medialinde sonlanmaktadır.

Burada retina ganglion hücreleri nöron değiştirir. LGN'de temporal ve paryetal loblar içinden üst retinal lifler temporalden, alt retinal liflerse paryetal optik radyasyo aracılığı ile seyrederek kalkarin kortekse ulaşırlar. Kalkarin (striat) korteks medial oksipital lobda olup primer görme merkezi (V1) Brodmann'ın 17 numaralı alanıdır. Buraya ulaşan sinir liflerinin yaklaşık yarısı görme keskinliğinin en yoğun olduğu fovea ve çevresinin temsil edilmesiyle ilgilidir. Kalkarin korkeksin üst kısmı gözün alt yarısından gelen sinyalleri, alt kısmı da gözün üst yarısından gelen sinyalleri alır. Her bir yarım görme alanı karşı primer görme korteksinde temsil edilir. Ayrıca kalkarin korteksin hemen önünde prestriat korteks olarak da geçen Brodmann'ın 18 ve 19 numaralı alanları da sekonder görme merkezi (V2) olup primer görme merkezi ile doğrudan ilişki halindedir. Primer görme merkezi cisimlerin konturu, deseni, derinliği, renk algısı ve ışık yoğunluğu gibi görevlerde yer alırken, sekonder görme merkezi ise cisimlerin yorumlanması, nesnelerin tanınması gibi görevlere sahiptir.



Şekil-2 Görme yolları figürü<sup>33</sup>

### 2.1.6 Tanı

Ambliyopide erken tanı ve tedavi çok önemli olduğu için her yenidoğan ambliyopi açısından değerlendirilmelidir. Ambliyopinin tanısında ilk ve en önemli yapılacak görme keskinliğinin ölçülmesidir. Kendini ifade edebilen büyük çocuklarda Snellen eşelinde tek gözde en iyi düzeltilmiş görme keskinliği  $\leq 0.8$  ya da her iki göz arasında DGK'nin Snellen eşelinde  $\geq 2$  sıra fark olması olarak kabul edilmiş olup pratikte ambliyopi 20/20 sırasından birkaç harf görememekten el hareketi düzeyine kadar değişebilmektedir<sup>15</sup>.

Konuşma öncesi dönemde ise çocukların muayenesi ifadeleri yetersiz olduğundan çok zordur. Bu çocuklarda ambliyopinin varlığı çeşitli yöntemlerle anlaşılabilir.

Fiksasyon Tercihi: İki göz arasındaki simetrisite test edilir. Çocuğa ilgi çekecek bir cisim gösterilince çocuk cisme fikse olduğunda sırayla her iki gözü kapatılarak iki göz arasında hareket farkı olup olmadığına bakılır. Tek gözü ile fikse olan çocuklarda gören göz kapatıldığında çocukta huzursuzlanma başlar<sup>34</sup>.

Optokinetik Nistagmus: Çocuk siyah beyaz dikey çizgileri olan bir şeride baktırılır. Çocuk baktığında şerit hareket ettirilince hareketin tersi yönde ortaya çıkan istemsiz sıçrayıcı nistagmus izlenir<sup>34</sup>.

Görsel Uyarılmış Potansiyeller (VEP): Bebeklerde görme keskinliğini değerlendirmekte kullanılan değişik VEP teknikleri mevcuttur. Dama tahtası paterni VEP kullanımında 6 aylık bebeklerin erişkin görme keskinliğine ulaştığı gösterilmiştir<sup>34</sup>.

Pozitron emisyon tomografisi (PET): Ambliyopi tanısında yeni kullanılmaya başlanılan bir yöntemdir. Ambliyop gözde görsel uyarılarla meydana gelen görme alanıyla ilgili kortikal alanlarda cevabın azaldığını gösterir<sup>35</sup>

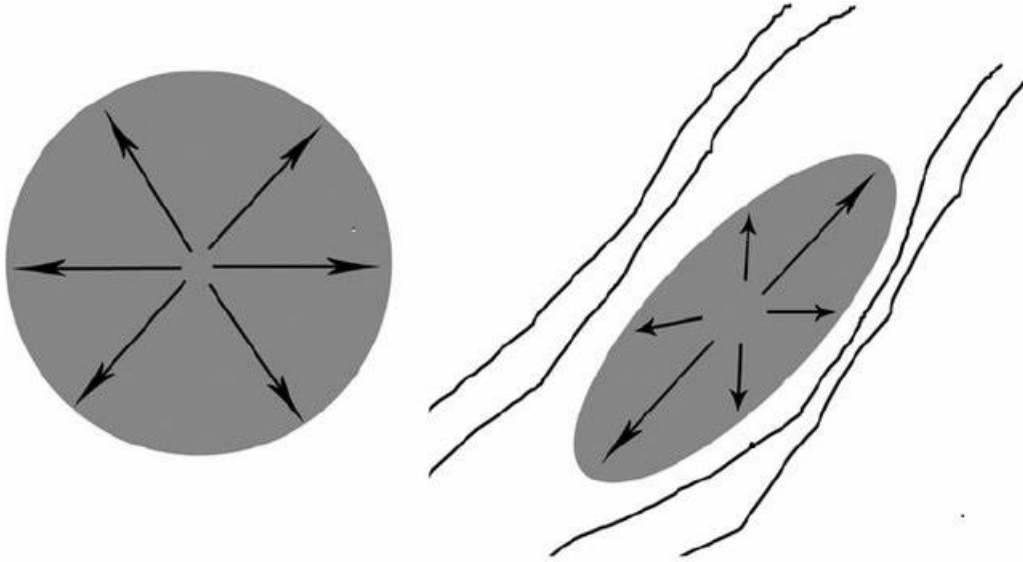
### 2.1.7 Tedavi

Ambliyopi tedavisi iyi sonuçlar elde edilebilmesi açısından zamanında uygulanması gereken bir tedavidir. Tedavide ana amaç binoküler görmenin sağlanmasıdır. Tedaviye başlangıç yaşı çok önemlidir. Tedaviye 5 yaş öncesinde başladığında başarının daha yüksek olduğu, 10 yaş sonrasında ise daha düşük

olduğu bildirilmiştir<sup>36</sup>. Tedavi yöntemleri olarak refraksiyon kusurunun giderilmesi, kapama tedavisi, medikal ve cerrahi tedaviler kullanılmaktadır.

## 2.2 Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG)

Moleküler difüzyon 1827'de Robert Brown tarafından bulunmuş olup, moleküllerin üç boyutlu ortamda yaptıkları ısı bağımlı serbest harekete Brownian hareket adı verilir. İdeal ortamda ısı kaybı olmadıkça herhangi bir uyarın olmadan bu hareket başlar ve her yönde birbirine eşit olacak şekilde sonsuza kadar sürebilir. Bu şekilde tüm yönlerde toplam vektörü eşit olan bu difüzyona izotropi denir. BOS gibi bir ortamda su molekülleri herhangi bir yönde sınırlanmadığından sinyali tüm yönlerde aynı şekilde yani izotropik yayılım olacaktır. Bununla birlikte serbest su protonlarının yaptıkları bu Brownian hareketin her üç yöndeki bileşeninden bir ya da daha fazlasının, dokudaki birtakım anatomik ya da fizyolojik engeller tarafından kısıtlanmasına ise anizotropi denir. Beyinde BC'deki aksonlarda su molekülleri her yöne eşit olarak yayılmayıp bazı yönlerde daha fazla yani anizotropik yayılım göstermektedir<sup>37</sup>.



**Şekil 3** İzotropik ve anizotropik difüzyon

Su DAG için en uygun moleküldür. DAG, su moleküllerinin mikroskobik düzeyde çok küçük ölçekli hareketine duyarlıdır. DAG sekansının hassasiyeti, s/mm<sup>2</sup> olarak ifade edilen b değeri ile belirtilir. B değeri, DAG'deki gradyanların etkisini toplar.

B değeri ne kadar yüksek olursa, sekans difüzyon etkilerine o kadar duyarlı olur.  $b=0$  iken alınan görüntülerde difüzyonun etkisi görülmez ve görüntü T2 etkisi ile oluşurken, yüksek b değerinde görüntüdeki difüzyon etkisi artmaktadır. DAG, en az iki b değeri ile gerçekleştirilir<sup>38</sup>. B değeri, DAG'de görüntü kalitesini ve ADC değerlerini etkileyecek temel faktördür. Difüzyonun miktarı, difüzyon katsayısı (D) olarak tanımlanan bir katsayı şeklinde tanımlanır. Birimi  $\text{mm}^2/\text{s}$ 'dir. Kılcal perfüzyon, sıcaklık, dokunun manyetik hassasiyeti ve hareket gerçek difüzyonu etkiler. Bu nedenle, "difüzyon katsayısı" yerine "görünür difüzyon katsayısı" (ADC) terimi kullanılır. Su moleküllerinin serbest dolaşımını etkileyen bu etkiler görünür difüzyon katsayısı (ADC) ile sayısal olarak ölçülebilir<sup>39</sup>.

### 2.3 Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG)

DTG temelindeki varsayım, değişik dokularda yer alan farklı hızlara sahip serbest su protonlarının Brownian hareketlerinin beyin dokusunda miyelinden zengin aksonlara dik yönde, paralel olandan daha fazla kısıtlanmasıdır. Serbest protonlar, hareket yönüne dik akson ve liflerin arasından geçerken yavaşlar. Bunun sonucunda BC yolaklarına paralel yöndeki difüzyon en fazla olurken, onlara dik yönde olan difüzyon en az olur. Başka bir deyişle, izotropik ortamda ortogonal planlar arasındaki difüzyon gradyentleri arasında bir etkileşim olmazken, anizotropik ortamda farklı etkileşimler ortaya çıkar<sup>40</sup>.

DAG'da sadece uygulanan gradyent yönündeki difüzyon değeri ölçülür. Ancak difüzyon üç boyutlu bir hareket olduğu için her vokseldeki ortalama difüzyon büyüklüğünü ve yönünü hesaplamak için en az üç ortogonal planda ölçümler yapılmalıdır. Bir voksel içindeki toplam etki, bu vokseldeki su moleküllerinin yer değiştirme dağılımına bağlıdır. İzotropik hareketin baskın olduğu dokularda, difüzyon karakteristiklerini tek bir ADC ile tanımlamak yeterlidir. ADC tek bir yöndeki difüzyon büyüklüğünü gösterdiği için anizotropik hareketin baskın olduğu sinir hücreleri, kas lifleri gibi dokularda difüzyonun özelliklerini tanımlamakta yetersiz kalır. Bu durumda her yöndeki hareketi ve bunlar arasındaki ilişkiyi tanımlamak için tensör belirtmek gerekmektedir<sup>41</sup>. Tensör, bir elipsin özelliklerini 3 boyutlu ortamda tanımlayan karmaşık matematiksel bir işlemdir. Temelde; istenilen yöndeki bir difüzyonu ya da ortamdaki maksimum difüzyonun yönünü

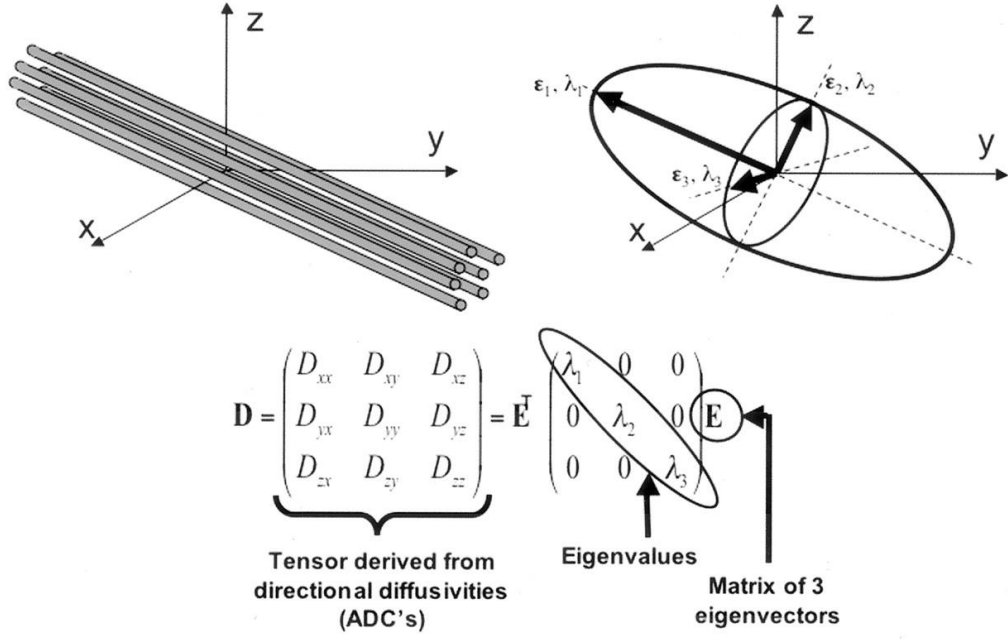
tanımlayan ve birden fazla yöndeki difüzyon ölçümlerinden elde edilen sayısal bir matristir. Üçten fazla öğeye dayanarak tanımlanan bir vektör biçiminde gösterilir. Bu vektörü belirtmek için en az altı tane ayrı planda difüzyon ölçümü yapılması gerekmekte ve ölçümler sonucu elde edilen vektöre “difüzyon tensör” adı verilmektedir. Difüzyon tensör 3x3'lük bir matrisle de tanımlanabilir.

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

#### Şekil-4 Difüzyon tensör matrisi

Difüzyon tensörünün hesaplanabilmesi için en az 6 farklı yönde difüzyon ağırlıklı görüntünün ve b=0 referans görüntüsünün alınması gerekir. Bu matris ortogonal planlardaki difüzyon gradyentleri arasındaki ilişkiyi tanımlar. Bu matristeki diyagonal elemanlar ( $D_{xx}$ ,  $D_{yy}$ ,  $D_{zz}$ ), ana yönlerde uygulanmış gradyentler ile ölçülen difüzyon katsayılarını gösterir. Diğer elemanlar ( $D_{xy}=D_{yx}$ ,  $D_{xz}=D_{zx}$ ,  $D_{yz}=D_{zy}$ ) matriste tensörün simetri özelliklerine göre toplam altı değer olup bu altı değer belirlenmesi için altı tensör ölçümü yapılması gerekmektedir. Bu matristeki üç ana yöndeki ( $D_{xx}$ ,  $D_{yy}$ ,  $D_{zz}$ ) difüzyon değerlerine “eigen değerleri” ( $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$ ,  $\lambda_3$ ) adı verilmektedir. Her değer “eigen vektör” ( $\varepsilon_1$ ,  $\varepsilon_2$ ,  $\varepsilon_3$ ) ile tanımlanan bir vektörü vardır. Bu üç eigen vektör ve eigen değer azalan büyüklük sırasına göre 3 difüzyon elipsoid ekseninin yönlerini ve uzunluklarını tanımlar. En büyük eigen değer ve vektör o vokseldeki ana difüzyon yönünü belirler<sup>42</sup>. Primer eigen vektör olarak tanımlanan en büyük eigen vektör ve bununla ilişkili olarak eigen değer ( $\lambda_1$ ), su difüzyonunun en büyük yönünü ve büyüklüğünü gösterir ve aksiyel difüzivite (AD) olarak da bilinir. Primer eigen vektör fiber traktografi çalışmaları için önemlidir ve aksonal lif demetlerinin yönünü gösterir. İkinci ve üçüncü eigen vektörler primer eigen vektöre diktir ve bunlarla ilişkili eigen değerleri ( $\lambda_2$  ve  $\lambda_3$ ) akson demetlerine dik düzlemdeki difüzyonun büyüklüğünü verir ve  $\lambda_2$  ve  $\lambda_3$ 'ün ortalaması radyal difüzivite (RD) olarak da bilinir<sup>43</sup>.

Ortamdaki maksimum difüzyonu göstermek için, hangi yönde olursa olsun en büyük üç eigen değer ile bunlara karşılık gelen üç eigen vektör seçilir ve daha sonra bir voksel içindeki en büyük difüzyonel vektörün BC yolaklarına paralel dizildiği varsayımından hareketle 3 boyutlu vektörsel alanlar hesaplanabilir. Difüzyon tensörü, difüzyonun hızı ve yönü hakkında bilgi verirken oranı hakkında herhangi bir bilgi vermez<sup>44</sup>.



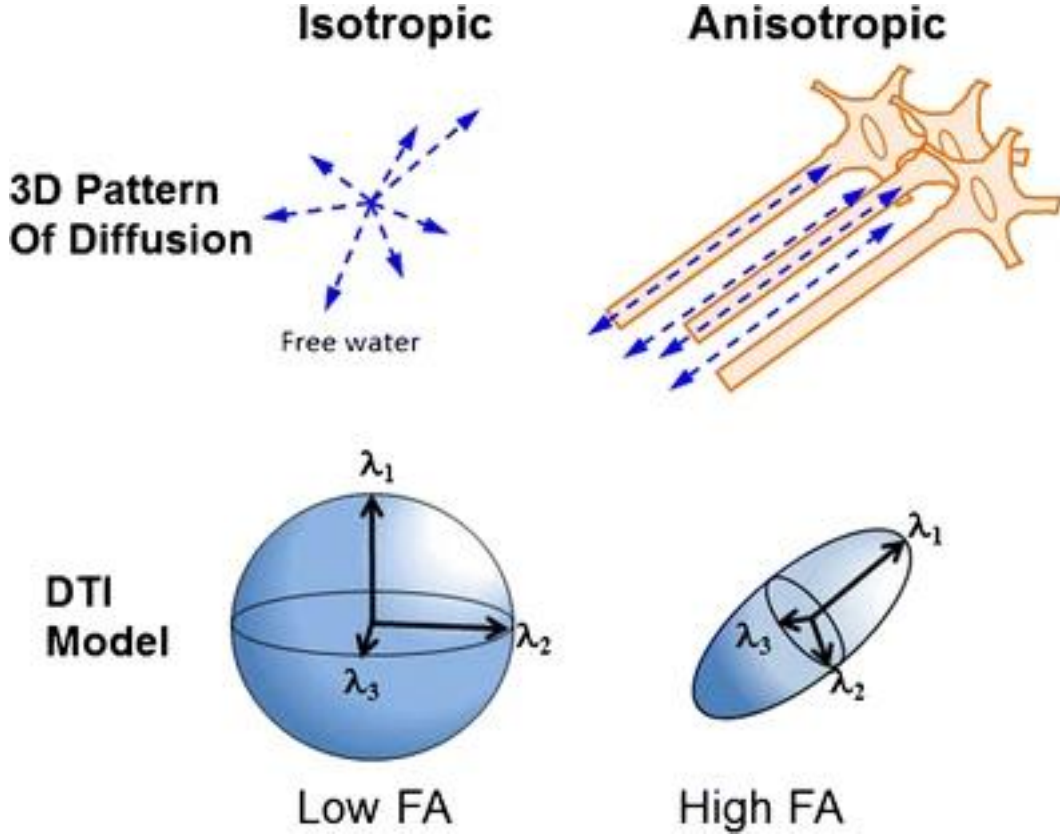
**Şekil-5** Eigen değeri ve Eigen vektörü

Difüzyonun ana yönü, difüzyon vektörlerinin en büyüğü tarafından belirlenir. İzotropik difüzyonu en iyi tanımlayan ortalama difüzyon hızı (MD) ya da diğer adıyla ADC'dir. Bu katsayıyı hesaplamak için ana eigen değerlerinin ortalaması alınır.

$$ADC = (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3) / 3$$

Ancak anizotropik ortamdaki D katsayısı, difüzyonun tüm özelliklerini saptamakta yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle anizotropi değerlerini saptayabilmek için fraksiyonel anizotropi (FA), rölatif anizotropi (RA) ve hacim oranı (VR) gibi anizotropi değerleri kullanılır. BC yolaklarının görüntülenmesinde bu değerler temel alınmaktadır. Bu değerlerin herhangi bir birimi yoktur. FA, difüzyon vektörünün anizotropik difüzyona bağlı kısmını, RA ise anizotropik difüzyonun

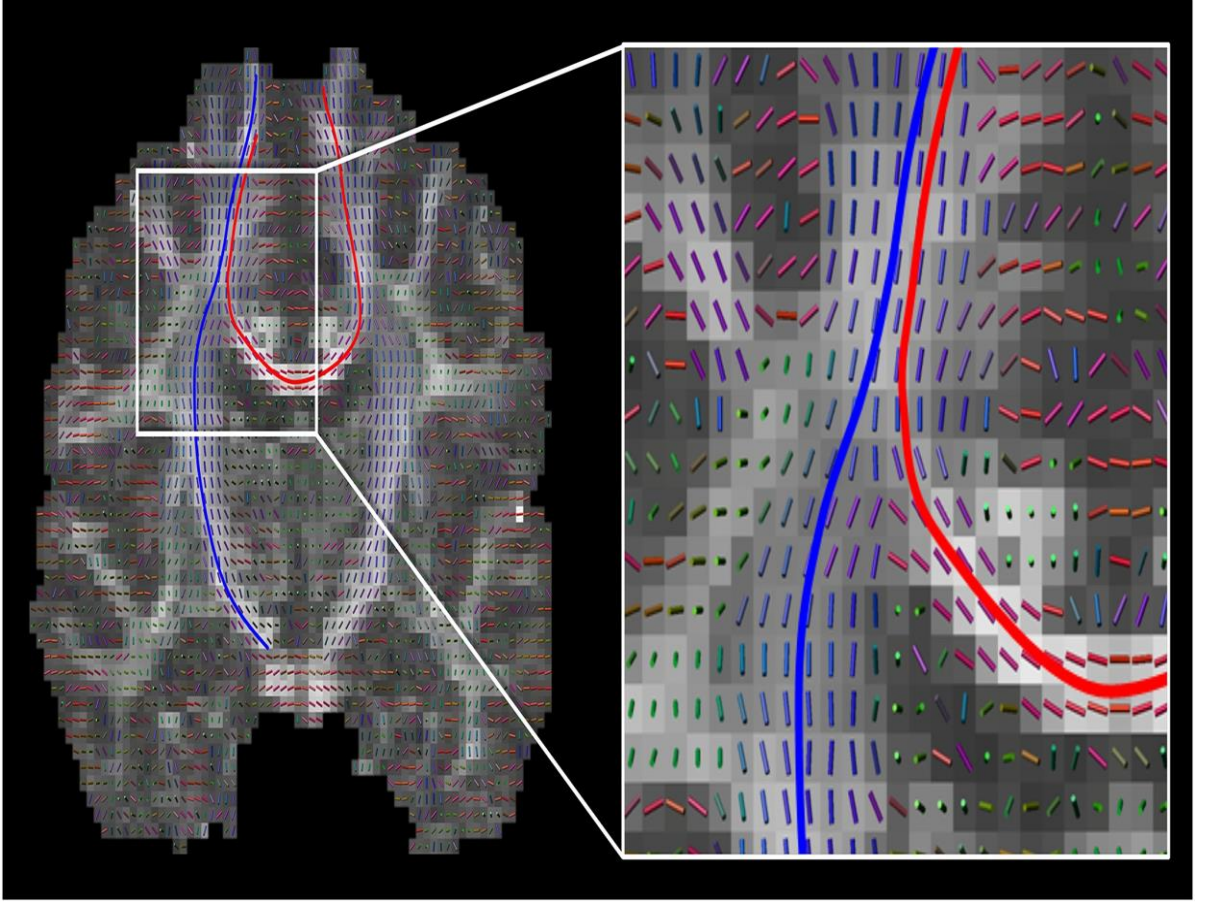
izotropik difüzyona oranını temsil eder. FA haritaları, daha ayrıntılı anizotropi bilgisi ve en yüksek sinyal-gürültü oranı içerir. BC'deki anizotropi değerlendirmesi için FA değeri RA'dan daha güvenilirdir<sup>45</sup>.



Şekil-6 Fraksiyone anizotropi ve Eigen değerleri ilişkisi<sup>46</sup>

## 2.4 Traktografi

DTG ile ulaşılan bilgilerin en önemli özelliği dokulardaki difüzyonun hangi yönde daha fazla olduğunun anlaşılabilmesidir. Bu yöntem ile ölçüm alınan vokseldeki BC yolaklarının hangi yönde ilerlediği anlaşılabilir. DTG ile bir voksel için sayısal değer (FA, OD, RD gibi) ve yön bilgilerini (V1, V2, V3) verdiği için 3 boyutlu serbest difüzyon yönünü tahmin etmemizi sağlar. Traktografi yönteminde bu verileri komşu vokseller ile birleştirerek akson demeti gibi dokuların uzaysal yönelimi hesaplanabilir.



**Şekil-7** Koronal beyin görüntülerinde baskın lif yönelimlerinin vektör alanı. Mavi akım çizgisi kortikospinal yolağın bir parçasıdır, kırmızı olan ise korpus kallozumun bir parçasıdır. Her akım çizgisinin tanjantının, tüm rotası boyunca yerel vektör alanına paralel olduğuna dikkat edin<sup>47</sup>.

Ana kullanım alanı BC'deki liflerin FA, OD, RD gibi DTG parametrelerindeki değişimler ile akson ve miyelin yapısındaki mikroyapısal değişiklikleri, lif çap ve yoğunluklarında da değişimi incelemektedir.

Çaprazlaşan lifler varlığı ve nöronal liflerin yöneliminin net olmadığı durumlar bu tekniğin kısıtlılığını oluşturur.

## 2.5 Yolak tabanlı uzaysal istatistik (TBSS)

2006 yılında piyasaya sürüldükten sonra DTG verilerini kullanan bir nörogörüntüleme istatistik yöntemidir. TBSS'te ana DTG parametreleri olan FA, OD, AD ve RD kullanılarak otomatikleştirilmiş, gözlemciden bağımsız ve voksel bazında istatistiksel analiz ortaya koymaktadır<sup>48</sup>. Bu yöntemde BC'den geçen vektörler arasındaki farklılıklar ele alınır ve FA görüntüleri boşlukta grup olarak hizalanır. Nöronal lifler voksel olarak belirtilir ve BC iskeleti oluşturulur. Bireyler arasındaki yüksek farklı FA ve düşük FA değeri olan bölümler çıkarılarak bu iskelet oluşturulur. FA iskeletinde belirli bir doğrultuda giden nöronal liflerin merkezinde, FA değeri en yüksek seviyeye ulaşır. Daha sonra bu iskelet bölümlerinde voksel bazlı değerlendirme yapılarak sonuç verilir.

TBSS VBM'e göre daha avantajlı bir tekniktir. Voksellerden hesaplanan FA değerleri daha az değişkenlik içerir ve daha güvenilirdir. Tüm BC yerine daha belirli bir alanda çalışılan vokseller istatistiksel anlamda daha başarı sonuçlar verir. Belirgin sinyal değişikliği olan BC bölümünde ilk çalışılması gereken yöntemdir. Bu teknik majör nöronal liflerle kısıtlı olarak çalışır<sup>49</sup>.

## 2.6 Yüzey tabanlı morfometri (SBM) ve FreeSurfer

Bu yöntemde 3B T1 ağırlıklı (A) görüntüler kullanılmaktadır. VBM'nin gri cevher-beyaz cevher sınırındaki voksellerde yaptığı olasılık atamasındaki yanlışlıkları düzeltebilmek için beyin parankimini bir küre üzerine yüzeysel olarak oturtulmasını sağlar. Bu şekilde gruplar arasında kortikal kalınlık farkları hesaplanabilmektedir.

Voksel geometrisinden etkilenmemesi ve buna bağlı korteksin kıvrıntılı alanlarındaki dezavantajların olmaması VBM'e olan üstünlüğüdür<sup>50</sup>.

Bu yöntemde ilk basamak bu T1A verilerinden gri cevher-beyaz cevher ayrımını yaparak korteksin çıkarılmasıdır. Daha sonra gyral ve sulkal yüzeyler belirginleştirilir. Bu işlemlerin yapılmasında segmentasyon ve kortikal kalınlık analizlerinde FreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>), Brain Voyager (<http://brainvoyager.com>) ve Brain Visa (<http://brainvisa.info>) gibi araçlar kullanılır<sup>51</sup>.

FreeSurfer Harvard Üniversitesi tarafından yapısal ve işlevsel beyin görüntüleme verilerinin analizi ve görselleştirilmesi için geliştirilen linux tabanlı bir yazılım paketidir. FreeSurfer programı içerisinde her katılımcı için kişiye özgü olarak subkortikal segmentasyon ve içinde yer alan Destrieux ve Desikan-Killiany atlaslarını kullanarak kortikal parselasyon işlemleri gerçekleştirilmektedir. Ayrıca FreeSurfer programı büyük örneklem grupları kullanılarak oluşturulan diğer atlasları da kullanarak parselasyon işlemi gerçekleştirmeye imkân tanır<sup>52,53</sup>.

## 2.7 TRACULA

Çaprazlaşan lifler traktografinin en büyük kısıtlılıklarından birini oluşturmaktadır. Bunun üstesinden gelmek için yüksek b değerlerine çıkmak ve çok sayıda b değeri kullanmak gerekmektedir. Böylece yüksek açısal çözünürlüklü yoğunluk görüntülemesi (High Angular Resolution Density Imaging [HARDI]) ya da difüzyon spektrum görüntülemesi, K uzayı görüntülemesi gibi çok sayıda yüksek b değeri değerinden faydalanan görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Ancak bu görüntüleme yöntemlerinin dezavantajı MR çekimini uzatmasıdır. Ayrıca bunlar için özelleşmiş MR cihazları kullanılmaktadır. Bunlar klinik pratik kullanımının önündeki büyük engellerdir. Bundan dolayı son yıllarda traktografinin bu kısıtlılığının önüne geçmek için derin öğrenme algoritmaları kullanılmıştır. Bunlardan birisi TRACULA'dır<sup>12,54</sup>.

TRACULA difüzyon ağırlıklı MR verilerinden bir dizi ana BC yolunun otomatik olarak yeniden yapılandırılması için kullanılan bir yöntemdir. FreeSurfer kortikal parselasyon ve subkortikal segmentasyon gibi anatomik yapıların birbirlerine göre görelî konumlarına ilişkin ön bilgileri kullandığından, TRACULA BC yollarının kendilerini çevreleyen anatomik yapılara göre görelî konumlarına ilişkin ön bilgileri kullanır. FreeSurfer hacimdeki vokselleri veya yüzeydeki tepe noktalarını sınıflandırmak için bu tür komşuluk bilgilerini kullanırken, TRACULA bunu traktografi akım çizgileri üretmek için kullanır<sup>55</sup>.

## 2.8 Talamus çekirdek segmentasyonu

Normal T1A görüntülerle talamus çekirdeklerini segmente etmek mümkün değildir. Bu neden FGATIR gibi talamus çekirdeklerine spesifik MRG protokolleri geliştirilmiştir. Bununla birlikte son yıllarda otopsi, patoloji ve MR görüntüleri birleştirilerek oluşturan derin öğrenme algoritmalarını kullanan talamus çekirdeklerini yüksek doğrulukla, tekrarlanabilir histolojik verilerle korele bir şekilde segmente eden bir algoritma geliştirilmiştir. Bu algoritma FreeSurfer programından yararlanılarak talamus çekirdeklerini segmente etmektedir<sup>56</sup>.

Her iki talamusta şu an tanımlanmış 25 tane çekirdek bulunmaktadır. Bu çekirdeklerden görme ile ilgili en önemli çekirdek LGN'dir. LGN görsel bilginin işlenmesinde ana subkortikal tabakadır. Retinadaki yaklaşık 1,2 milyon ganglion hücresinin %90'ı LGN'de sonlanır. LGN 6 saf monoküler tabakadan oluşur (4 dorsal parvoselüler, 2 ventral magnoselüler). Her bir LGN karşı taraf görme alanının tam bir bilgisini taşır ve bu yoldaki harabiyet sonucunda sınırlı uyarılar dışında görme algısı kaybolur<sup>57</sup>

### 3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma kurumumuz klinik araştırmalar ve etik kurulu tarafından onaylanmıştır (2022/236).

Ocak 2021-Ocak 2022 tarihleri arasında ambliyopi ön tanısı ile hastanemiz göz polikliniğine başvurup bu alanda deneyimli göz hekimi tarafından ambliyopi tanısı konulup birimimiz manyetik rezonans ünitesinden beyin MRG çekimi yapılmış, sağ el kullanan hastalar retrospektif olarak taranmıştır. Bu hastalardan travma öyküsü olan, malign hastalık öyküsü olan, SSS hastalığı olan, MR görüntüsünden intrakranial patoloji izlenen, genetik hastalık öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. MR görüntüleri incelendikten sonra çekim sırasında hareket etmiş, görüntü kalitesi yetersiz olan ve difüzyon tensör görüntüleri olmayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Sonuç olarak 15 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubu baş ağrısı, baş dönmesi gibi nonspesifik semptomlarla başvuran MRG'sinde herhangi bir patoloji bulunmayan yaş ve cinsiyet uyumlu sağ el kullanan 12 kişiden oluştu.

#### 3.1 Görüntüleme Protokolü:

Tüm MR incelemeleri Philips 3T Ingenia cihazında 32 kanallı kafa koili kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm protokol 3B T1A (3B T1-FFE) sekansı (voksel çözünürlüğü: 1 x 1 x 1 mm; tekrarlama zamanı [TR]/eko zamanı [TE], 7.9/3.5 ms; kesit kalınlığı, 1.04 mm; NEX, 1), 3B FLAIR koronal (TR/TE/TI, 4800/381/1650 ms; kesit kalınlığı, 3 mm; NEX, 2); 3B T2A (TR/TE, 2500/261) ms; kesit kalınlığı, 0,6 mm; NEX, 2), DTG aksiyel (TR/TE, 4997/88) ms; kesit kalınlığı, 1,75 mm; NEX, 1) idi. Multi-shell difüzyon tensör görüntülerde b değerleri (b=1000 64 yön), (b=2500 64 yön) olarak alındı.

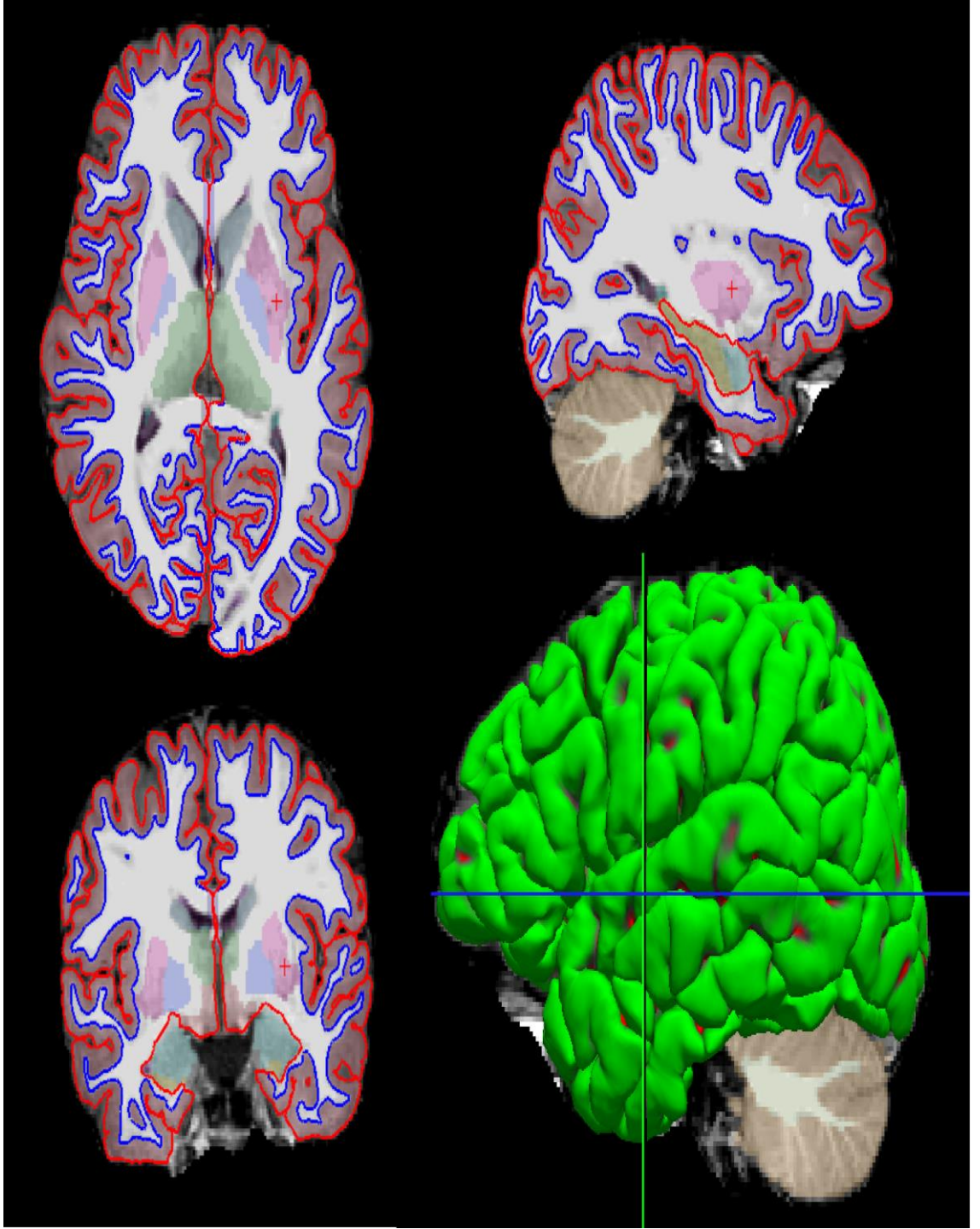
**Tablo-1** Ambliyopi Beyin MRG Protokolü

	<b>TE (ms)</b>	<b>TR (ms)</b>	<b>Kesit kalınlığı (mm)</b>	<b>Flip Angle</b>	<b>NEX</b>	<b>Matriks</b>
T1 3B	3500	27.9	1	3	1	288x288x175
T2 3B	261	2500	0.6	3	2	384x384x360
FLAIR 3B	361	4800	1	3	2	256x256x175
DTG aksiyel	88	4997	1.75	3	1	128x128x80

İlk olarak DICOM görüntüler dcm2niix programı aracılığıyla NIFTI formatına dönüştürülmüştür. Ardından görüntü işleme aşamasına geçilmiştir.

### **3.2 Yüzey tabanlı morfometri prosedürü:**

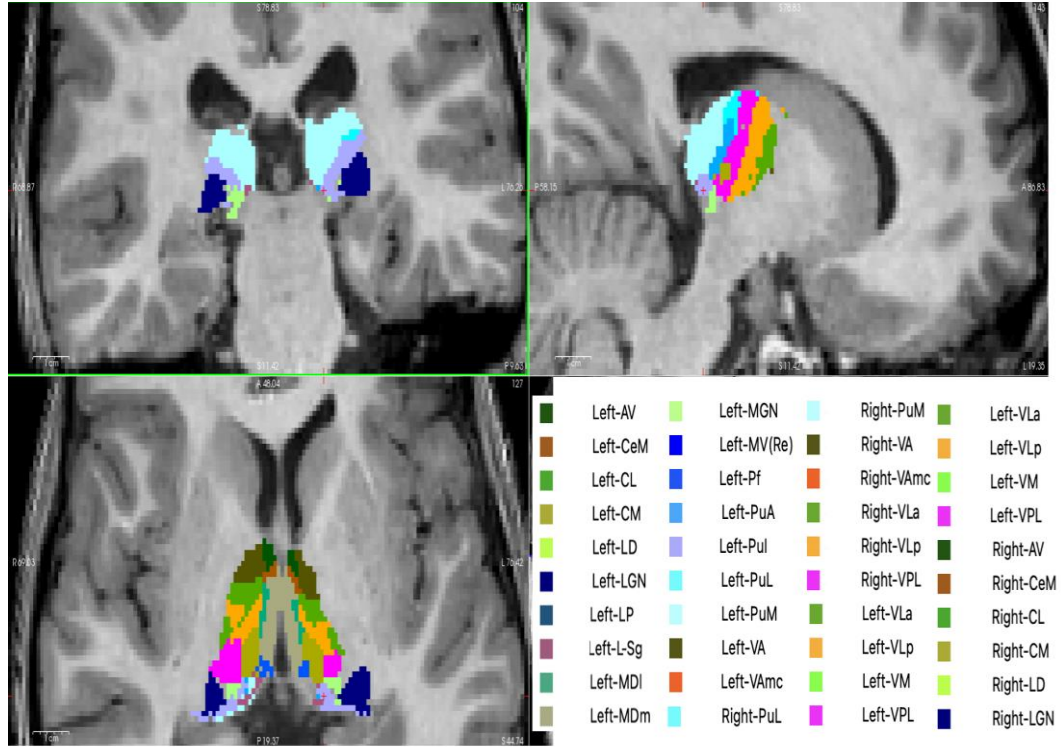
NIFTI formatına dönüştürülen T1A ve FLAIR görüntüler FreeSurfer 7.2.0 paket programı ile recon-all komutu ile kişiye özel parselasyon, segmentasyon ve kortikal kalınlık ölçümleri yapılmıştır. Ardından bu alanda deneyimli bir radyolog tarafından kortikal parselasyon ve segmentasyon kontrolü yapılmış, segmentasyon hataları düzeltilmiştir (Şekil-8).



**Şekil-8** Bir hastamızın segmente edilmiş beyin MRG'sinin aksiyel, sagittal, koronal ve 3B render görüntüleri

### 3.3 Talamus çekirdek segmentasyonu

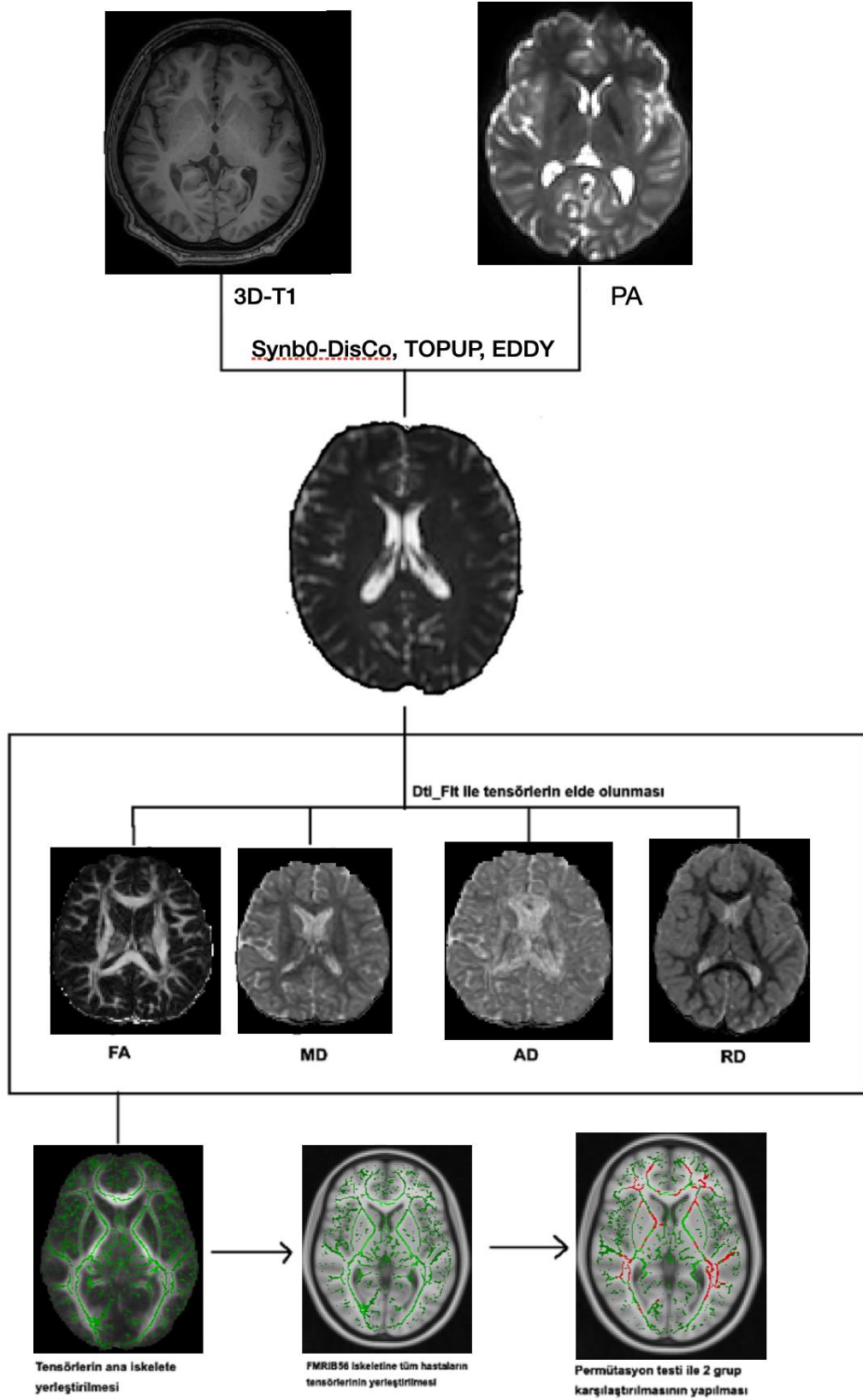
Talamus çekirdek segmentasyonu için 3B T1A ve T2A görüntüler ile FreeSurfer 7.2.0 paket programındaki segmentThalamicNuclei.sh komutu kullanılmıştır. Bu paket program ile talamus; anteroventral (AV), laterodorsal (LD), lateral posterior (LP), ventral anterior (VA), ventral anterior magnoselüler (VAmc) ventral lateral anterior (VLa), ventral lateral posterior (VLp), ventral posterolateral (VPL), ventromedial (VM), santral medial (CeM), santral lateral (CL), parasantral (Pc), sentromedial (CM), parafasiküler (Pf), paratenial (Pt), reuniens (medial ventral) (MV-re), mediodorsal medial magnoselüler (MDm), mediodorsal lateral parvoselüler (MDl), lateral genikülat (LGN), medial genikülat (MGN), limitans (supragenikülat) (L-SG), pulvinar anterior (PuA), pulvinar medial (PuM), pulvinar lateral (PuL), pulvinar inferior (PuI) çekirdekleri segmente etmektedir<sup>56</sup> (Şekil- 9).



Şekil-9 Bir hastamızın FreeSurfer programı kullanılarak yapılan talamik segmentasyonu.

### 3.4 TBSS

TBSS analizi için FSL 6.0.5 paket programı kullanılmıştır. İlk olarak  $b=0$  görüntüler ve T1A görüntüler ile Synb0-DisCo programı kullanılarak DTG'deki distorsiyon hataları belirlenmiş ve ters  $b=0$  görüntüler olmadan distorsiyon düzeltmeleri TOPUP ile yapılmıştır. Ardından Eddy ile hareket artefaktları ve Eddy akım artefaktları düzeltilmiştir. Ardından 'dti\_fit' ile FA, MD ve AD görüntüler elde edilmiştir. Daha sonra standart TBSS prosedürü ile FA görüntüler FMRIB58\_FA ve MNI152 beyin haritaları ile hizalanmıştır. MNI152 haritaları 152 sağlıklı bireyin beyin haritalarından ortalama bir referans beyin haritasından oluşmaktadır. 0,2 Eşik değeri kullanılarak  $FA < 0,2$  olan vokseller görüntülerden çıkarılmış ve iskelet görüntüler oluşturulmuştur. TBSS\_non\_fa ile FA görüntüler AD, RD, MD görüntüler ile tekrardan hizalanmıştır. Daha sonra randomise komutu ile general linear model (GLM) kullanılarak gruplar arası FA, MD, RD, AD farklılıklarına bakılmıştır<sup>58</sup>.



Şekil-10 TBSS analiz işlemi

### 3.5 TRACULA

FreeSurfer tarafından kortikal parselasyonu ve talamik çekirdek segmentasyonu yapılan hastaların 42 adet yolağa ait traktografi haritaları tam otomatik şekilde oluşturulmuştur. Oluşturma basamakları Eddy akımı düzeltilen DTI görüntülerden FA haritalarının çıkartılması, MGH35\_HCP\_FA görüntüler ile FA görüntülerinin hizalanması, BedpostX ile ball-end-stick modeli kullanılarak f1 (o vokseldeki en yüksek yönelim), f2 (o vokseldeki en yüksek 2. yönelim) görüntülerin oluşturulmasını içermektedir<sup>59</sup>. Ardından kortikal parselasyonlar ve talamik segmentasyon kullanılarak her hastaya ait 42 adet yolak f1 ve f2 görüntülerinden derin öğrenme algoritmalarıyla oluşturulmuştur<sup>12,54,56</sup>. Bu yolaklar boyunca yolağın her bir kesimi için FA, MD, RD ve AD değerleri elde edilmiştir. Daha sonra 42 adet yolağın her biri hasta ve kontrol grubu için hizalanmıştır. Hizalanan yolaklarda hasta grubundaki FA, MD, RD ve AD değerlerindeki değişiklikler general linear model ile hesaplanmıştır.

### 3.6 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS programı versiyon 21.0 kullanıldı. Verilerin normallik analizi Shapiro-Wilk testi ile yapıldı. Tanımlayıcı analizler ortalama  $\pm$  standart sapma (SS) ve minimum-maksimum kullanılarak ifade edildi. Kategorik değişkenler sayı, yüzde (%) ile belirtildi. Bağımsız gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda normal dağılıma uyan değişkenler için bağımsız gruplar t testi, normal dağılıma uymayan değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Demografik ve klinik testler için istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi. Talamus çekirdek segmentasyonunda toplam beyin hacminin talamus çekirdek hacmine etkisini ortadan kaldırmak için ilgili çekirdek hacmi toplam beyin hacmine oranlanmıştır. Toplam 50 adet (25 sağ, 25 sol) çekirdek için Bonferroni düzeltmesi yapılmış; düzeltme sonrası istatistiksel anlamlılık için eşik p değeri  $0,05/50=0,001$  kabul edilmiştir. Diğer verilerin istatistiksel anlamlılık eşik p değerleri  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1 Demografik Özellikler ve Tanımlayıcı İstatistikler

Ambliyopi hasta ve kontrol grubu arasında ortalama yaş ( $p=0,844$ ), cinsiyet oranı ( $p=1$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Çalışmamıza 15 ambliyopi hastası 12 kontrol grubu dahil edildi. Sağ ve sol ambliyopisi olan hastalarla kontrol grubu arasında görme keskinliği arasında anlamlı farklılık vardı ( $p<0.05$ ). Çalışma grubunun demografik ve klinik karakteristikleri Tablo 2'de verildi.

**Tablo-2** Çalışma grubunun demografik ve klinik özellikleri

	<b>Kontrol (n=12)</b>	<b>Ambliyopi (n=15)</b>	<b>p değeri</b>
<b>Yaş</b>			0,844
Ortalama $\pm$ SD	12,9 $\pm$ 3,3	12,6 $\pm$ 3,1	
Yaş(min-max)	8-19	8-17	
<b>Cinsiyet</b>			1
Erkek	8	10	
Kadın	4	5	
<b>Sağ DGK</b>	1	0,6 (0,3-0,8)	<0.05
<b>Sol DGK</b>	1	0,5 (0,2-0,8)	<0.05

DGK: Düzeltilmiş görme keskinliği

## 4.2 Yüzey tabanlı morfometri sonuçları

İki grup arasında yüzey tabanlı morfometri sonuçlarında ambliyopik hastalarda sağda orta temporal ve lateral oksipital girus kortikal alanlarda istatistiksel olarak anlamlı kalınlık artışı saptanmıştır ( $p < 0.05$ ).

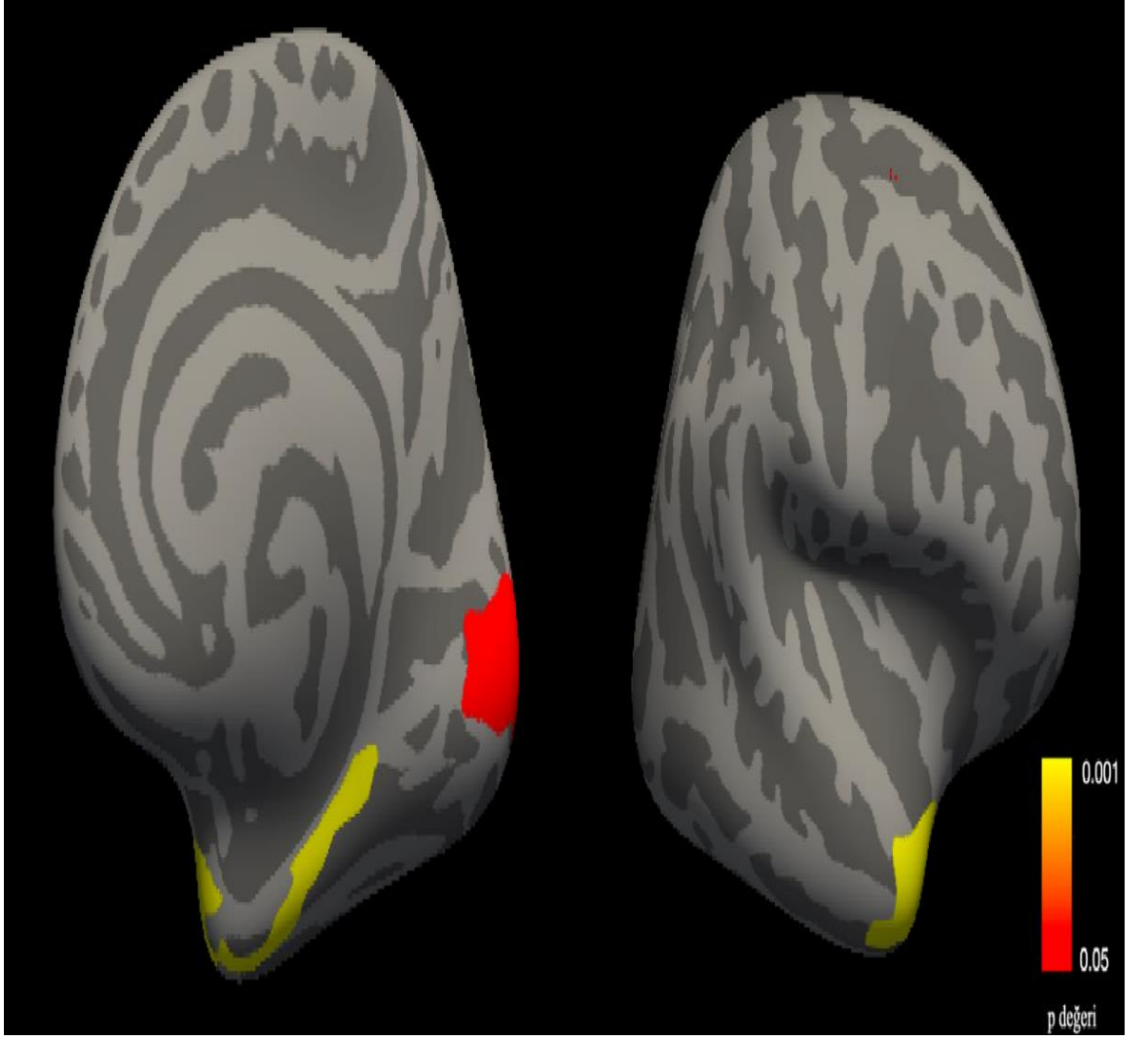
Sağda kortikal kalınlık artışı olan alanlar Şekil-11 ve Tablo-3'te gösterilmiştir.

**Tablo-3** Kontrol grubuna göre ambliyopi hastalarında sağ hemisferdeki kortikal kalınlık artışı gösteren bölgeler

Anatomik lokalizasyon*	Tepe MNI koordinatı(X,Y,Z)	P değeri**
Orta temporal	42,10,-37	0.0006
Lateral oksipital	19,-100,-2	0.0032

\* Desikan-Killianny atlasına göre adlandırma yapılmıştır.

\*\* p değerleri o kümede tepe MNI koordinatındaki minimum p değerini göstermektedir.



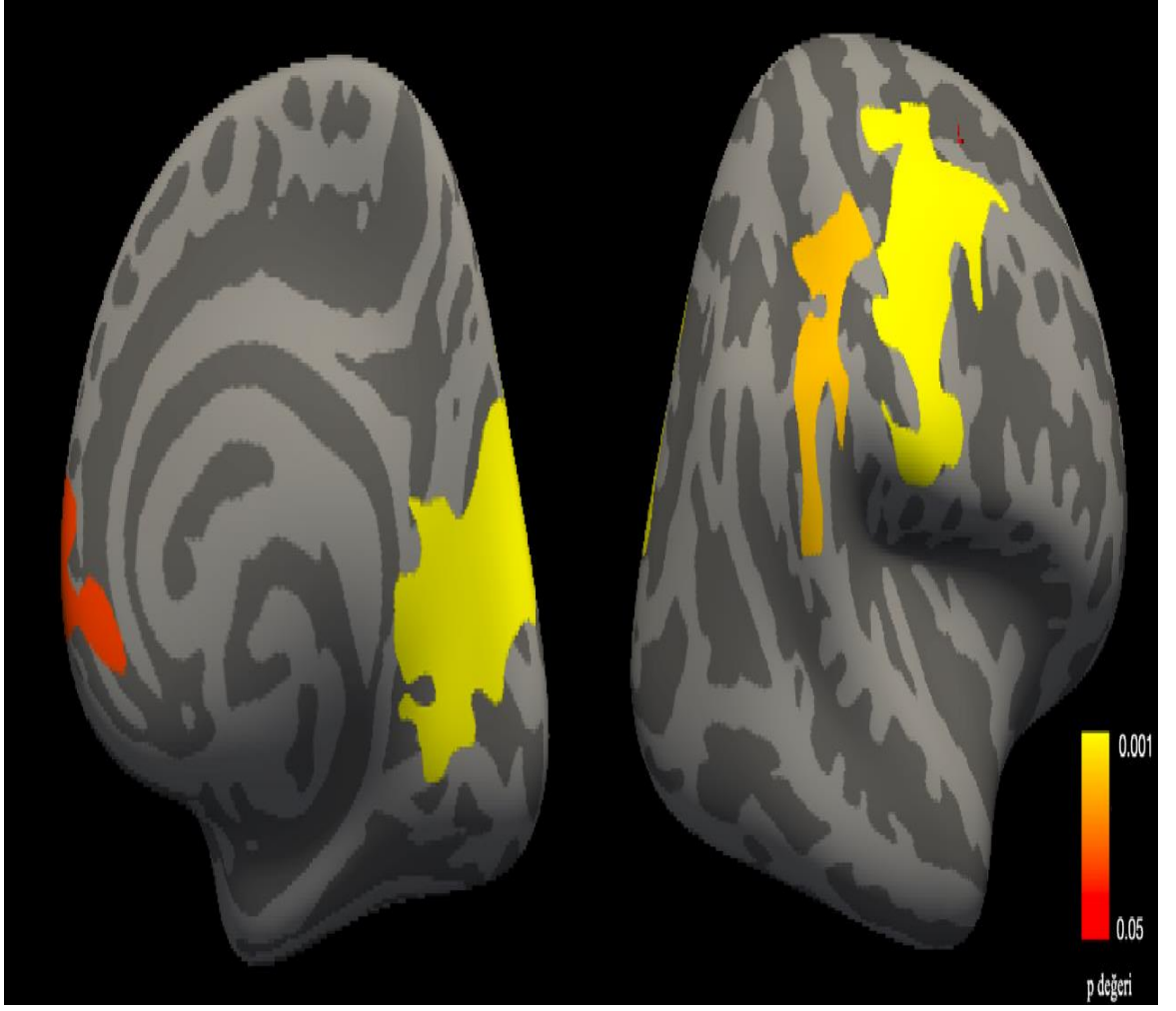
**Şekil-11** Kontrol grubuna göre ambliyopi hastalarındaki sağ orta temporal ve lateral oksipital korteksteki kalınlık artışı olan bölgeler.

\*Şekillerde sarı ile gösterilen bölgeler p değeri en düşük bölgeleri temsil etmektedir.

Ambliyopi hastalarında kontrol grubuna göre sağda kuneus, presantral girus, supramarjinal girus ve frontal pol (Tablo-4 Şekil-12) solda ise postsantral girus ve süperior frontal girusta istatistiksel olarak anlamlı hacim azalması saptanmıştır (Tablo-5 Şekil-13).

**Tablo-4** Kontrol grubuna göre ambliyopi hastalarında sağ hemisferdeki hacim azalmalarını gösteren bölgeler

Anatomik lokalizasyon	Tepe MNI koordinatı(X, Y,Z)	P değeri
Kuneus	16,-64,10	0.0002
Presantral	59,3,23	0.0002
Supramarjinal	33,-33,40	0.0149
Frontal pol	8,63,9	0.0423



**Şekil-12** Kontrol grubuna göre ambliyopi hastalarındaki sağ kuneus, presantral, supramarjinal girus ve frontal poldeki hacim azalması gösteren bölgeler.

**Tablo-5** Kontrol grubuna göre ambliyopi hastalarında sol hemisferdeki hacim azalmalarını gösteren bölgeler

Anatomik lokalizasyon	Tepe MNI koordinatı(X,Y,Z)	P değeri
Postsantral	-60,-9,14	0.0002
Süperior frontal	-13,42,42	0.0286



**Şekil-13** Kontrol grubuna göre ambliyopi hastalarındaki sol postsantral ve süperior frontal girustaki hacim azalması gösteren bölgeler.

### 4.3 Talamus çekirdek hacimleri

İki grup arasında 50 adet talamik çekirdeklerin değerlendirilmesinde toplam beyin hacminin talamus çekirdek hacmine etkisini ortadan kaldırmak için ilgili çekirdek hacmi toplam beyin hacmine oranlanmıştır. Bonferroni düzeltmesi yapılmış ve düzeltme sonrası istatistiksel anlamlılık için eşik p değeri  $0,05/50=0,001$  kabul edilmiştir. Buna göre ambliyopi hastalarında sol LGN, sol ventral anterior magnoselüler çekirdek ve sol medial ventral reuniens çekirdek hacimlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü ( $p<0,001$ ). Tüm talamik çekirdeklerdeki hacim oranları Tablo-6'da belirtilmiştir.

**Tablo-6** Ambliyopik hastalarda ve kontrol grubunda talamik çekirdeklerin beyin hacmine oranları

Talamik çekirdekler	Kontrol (n=12)	Ambliyopi (n=15)	p değeri
Sol LGN	0,0242±0,0020	0,0204±0,0023	<0,001*
Sağ LGN	0,0213±0,0019	0,0195±0,0028	0,063*
Sağ MGN	0,0094±0,0013	0,0085±0,0018	0,181*
Sol MGN	0,0087±0,0014	0,0076±0,0014	0,071*
Sol VPL	0,0675±0,0044	0,0620±0,0069	0,025*
Sol CM	0,0186±0,0016	0,0165±0,0018	0,005*
Sol VL <sub>a</sub>	0,0459±0,0026	0,0428±0,0032	0,014*
Sol MD <sub>m</sub>	0,0618±0,0045	0,0598±0,0054	0,309*
Sol Pf	0,0042±0,0006	0,0035±0,0004	0,002*
Sol VA <sub>mc</sub>	0,0026±0,0001	0,0023±0,0001	<0,001*
Sol MD <sub>I</sub>	0,0209±0,0019	0,0199±0,0019	0,190*
Sol Ce <sub>M</sub>	0,0055±0,0005	0,0050±0,0004	0,017*
Sol VA	0,0316±0,0019	0,0298±0,0023	0,040*
Sol MV(Re)	0,0012±0,0001	0,0010±0,0001	<0,001*
Sol VM	0,0016±0,0001	0,0014±0,0002	0,005*
Sol Pu <sub>L</sub>	0,0156±0,0037	0,0139±0,0035	0,237*
Sol Pt	0,0005±0,0000	0,0004±0,0000	0,121*
Sol AV	0,0097±0,0007	0,0095±0,0010	0,593*
Sol Pc	0,0003±0,0000	0,0002±0,0000	0,064*
Sol VL <sub>p</sub>	0,0596±0,0032	0,0553±0,0041	0,008*
Sol LP	0,0090±0,0012	0,0082±0,0009	0,063*
Sağ Pu <sub>L</sub>	0,0206±0,0024	0,0205±0,0034	0,967*
Sağ Pu <sub>M</sub>	0,0916±0,0092	0,0889±0,0106	0,485*

Sağ VPL	0,0649±0,0044	0,0619±0,0081	0,272*
Sağ CM	0,0182±0,0016	0,0167±0,0021	0,058*
Sağ VLa	0,0461±0,0027	0,0442±0,0050	0,247*
Sağ PuA	0,0175±0,0017	0,0173±0,0021	0,826*
Sağ MDm	0,0592±0,0063	0,0602±0,0063	0,691*
Sağ Pf	0,0044±0,0004	0,0038±0,0005	0,003*
Sağ VAmc	0,0026±0,0002	0,0024±0,0002	0,037*
Sağ MDI	0,0208±0,0024	0,0208±0,0024	0,948*
Sağ VA	0,0322±0,0026	0,0310±0,0027	0,267*
Sağ MV(Re)	0,0012±0,0002	0,0010±0,0001	0,030*
Sağ CeM	0,0055±0,0007	0,0053±0,0005	0,427*
Sağ PuL	0,0137±0,0020	0,0133±0,0016	0,513*
Sağ CL	0,0024±0,0003	0,0022±0,0004	0,284*
Sağ VLp	0,0590±0,0032	0,0564±0,0065	0,220*
Sağ Pt	0,0005±0,0000	0,0005±0,0000	0,538*
Sağ AV	0,0106±0,0013	0,0101±0,0014	0,435*
Sağ LP	0,0087±0,0015	0,0077±0,0012	0,088*
Sol LD	0,0020±0,0004	0,0020±0,0006	0,829*
Sol PuM	0,1004±0,0140	0,0907±0,0090	0,103**
Sol L-sg	0,0186±0,0062	0,0155±0,0046	0,167**
Sol PuA	0,0193±0,0025	0,0180±0,0024	0,217**
Sol Pul	0,0243±0,0043	0,0219±0,0026	0,183**
Sol CL	0,0024±0,0003	0,0022±0,0005	0,373**
Sağ L-sg	0,0018±0,0006	0,0015±0,0004	0,516**
Sağ VM	0,0015±0,0001	0,0014±0,0002	0,083**
Sağ LD	0,0020±0,0007	0,0018±0,0008	0,399**
Sağ PC	0,0003±0,0001	0,0003±0,0001	0,277**
Sol talamus	0,5404±0,0337	0,4969±0,0398	0,022*
Sağ talamus	0,5173±0,0314	0,4986±0,0475	0,113*

\*T-test ile p değerleri

\*Mann Whitney U testi ile p değerleri

#### 4.4 TBSS sonuçları

TBSS analizinde ambliyopi hasta grubu ve kontrol grubu arasında BC alanlarında FA, AD, MD, RD değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ).

#### 4.5 TRACULA analiz sonuçları

TRACULA analizinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, ambliyopi hastalarında sağ anterior talamik radyasyon (ATR) liflerinde RD artışı; sağ SLF’de AD azalması; sol singulum ventral liflerinde, sağ kapsüla eksterna ve sol OR’de RD azalması; sol OR’de FA artışı; sol ATR’de FA azalması değişikliklerini istatistiksel olarak anlamlı gösterdi ( $p<0.05$ ) (Tablo 7, Şekil 14-20).

**Tablo-7** TRACULA sonuçlarına göre ambliyopi hastalarında anlamlı difüzyon hızı değişiklikleri gösteren yollar

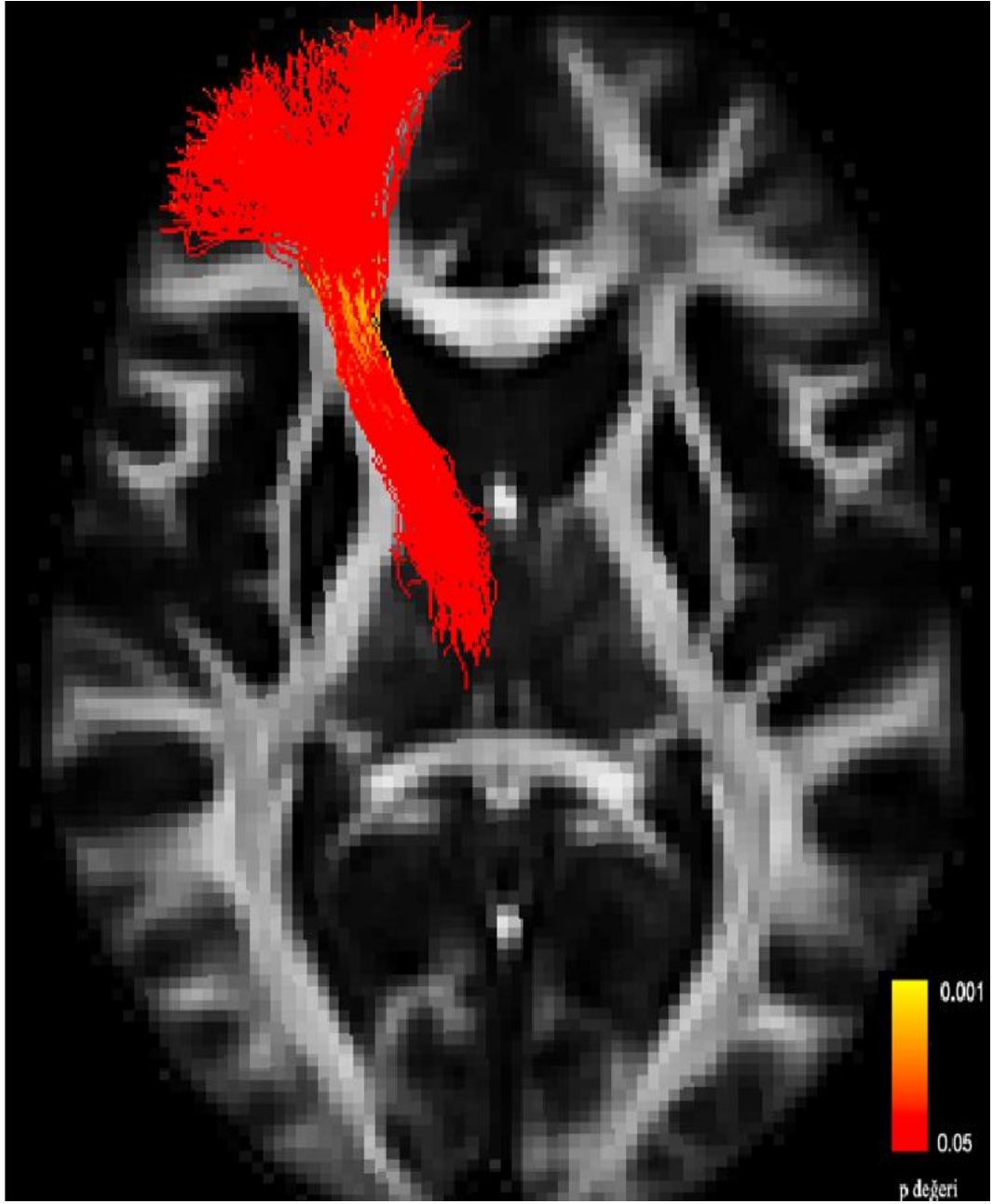
Yolak	Difüzyon hızı	VoxX	VoxY	VoxZ	Max	P değeri
Sağ ATR	RD ↑	44.00	0.00	0.00	194.691	0.037
Sağ SLF	AD ↓	75.00	0.00	0.00	225.247	0.034
Sol singulum	RD ↓	43.00	0.00	0.00	171.400	0.043
Sol OR	FA ↑	13.00	0.00	0.00	185.782	0.019
Sol ATR	FA ↓	44.00	0.00	0.00	317.533	0.029
Sağ kapsüla eksterna	RD ↓	17.00	0.00	0.00	187.848	0.046
Sol OR	RD ↓	13.00	0.00	0.00	218.791	0.021

ATR: Anterior talamik radyasyon

SLF: Süperior longitudinal fasikülüs

OR: Optik radyasyon

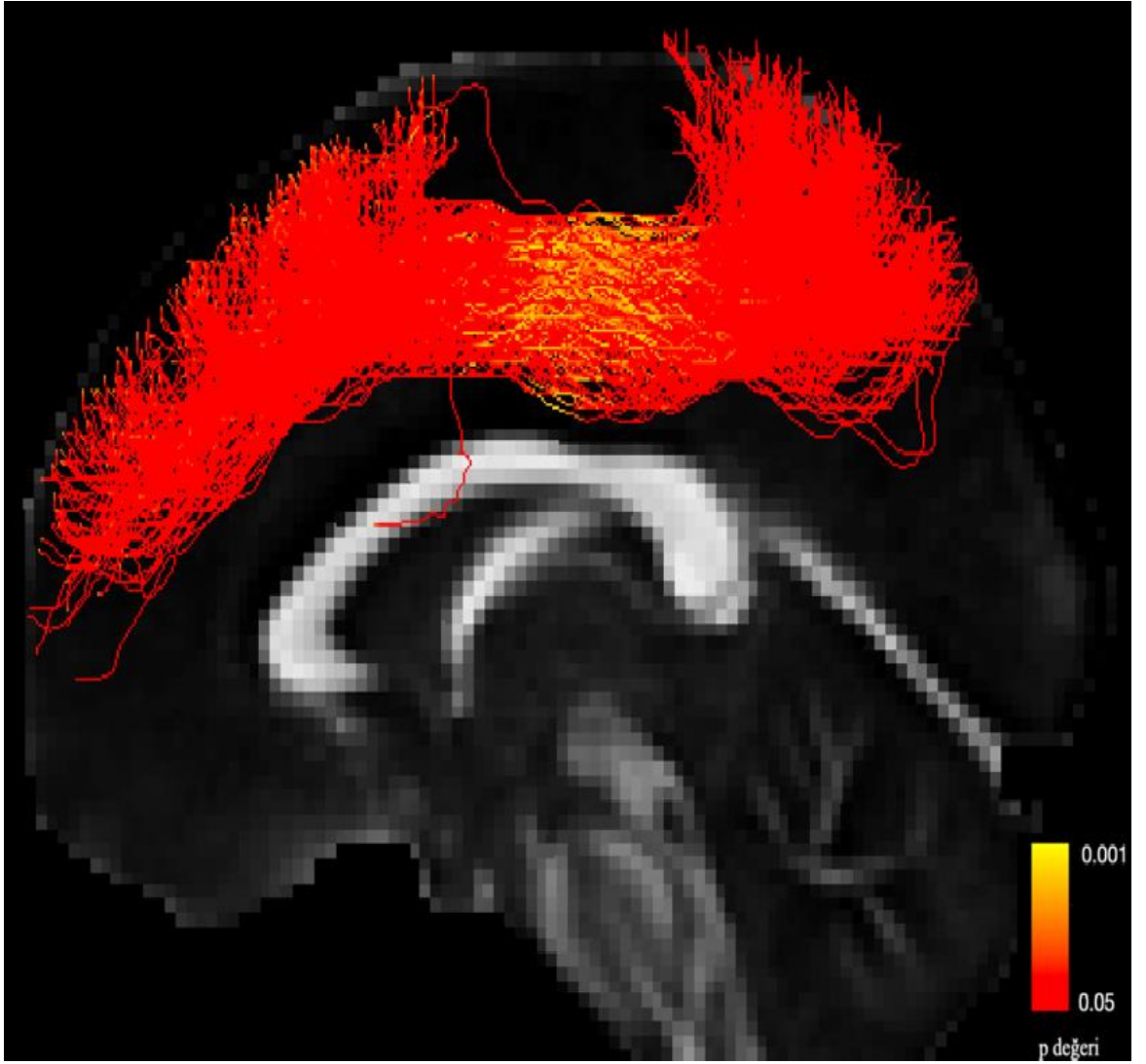
#### 4.5.1 Sağ anterior talamik radyasyon liflerinde RD artışı



**Şekil-14** Kontrol grubuna göre ambliyopi hastalarında sağ anterior talamik radyasyon liflerinde RD artışı gösteren bölgeler

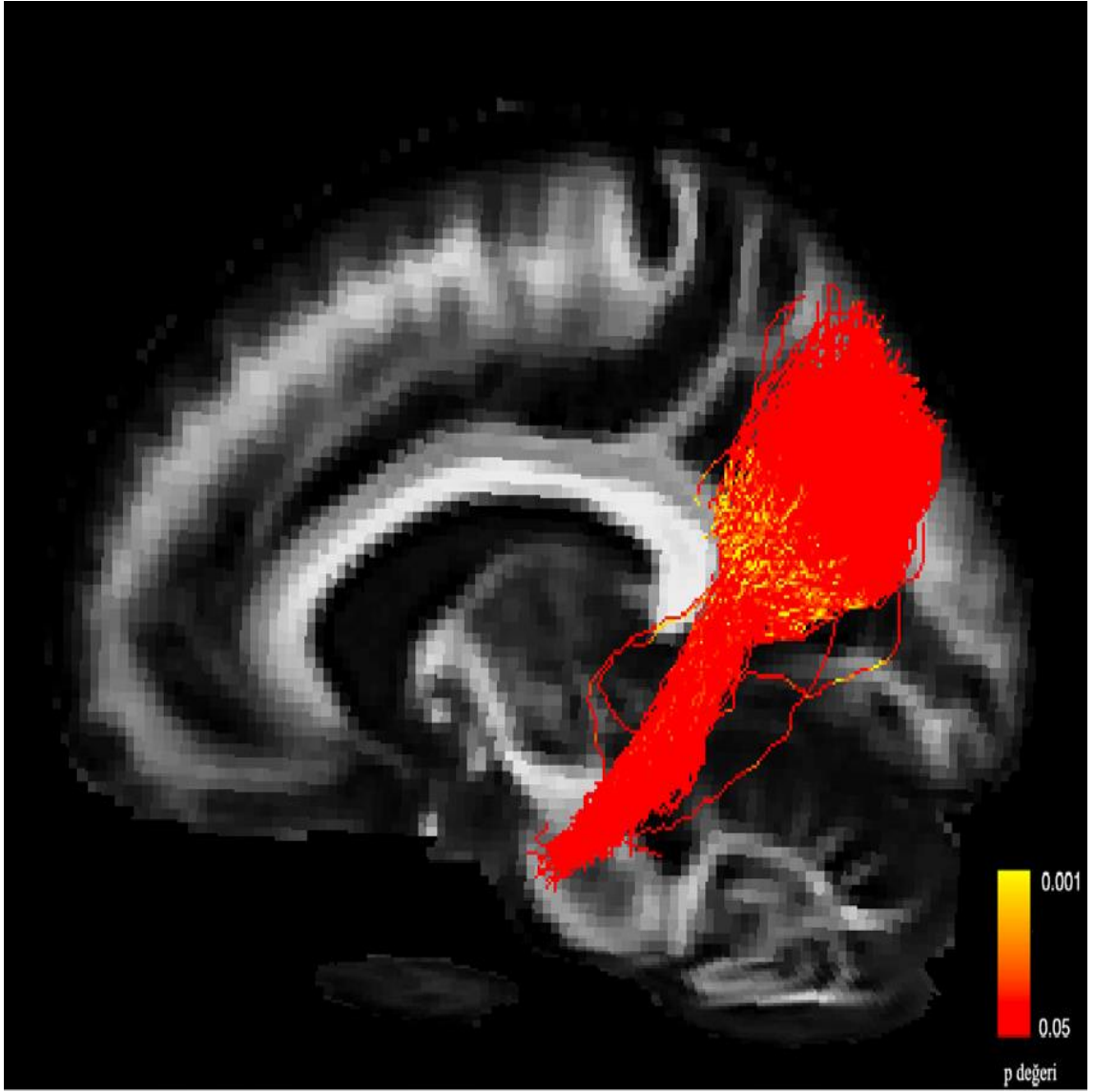
\*Şekillerde sarı ile gösterilen bölgeler p değeri en düşük bölgeleri temsil etmektedir.

#### 4.5.2 Sağ süperior longitudinal fasikülüs liflerinde AD azalması



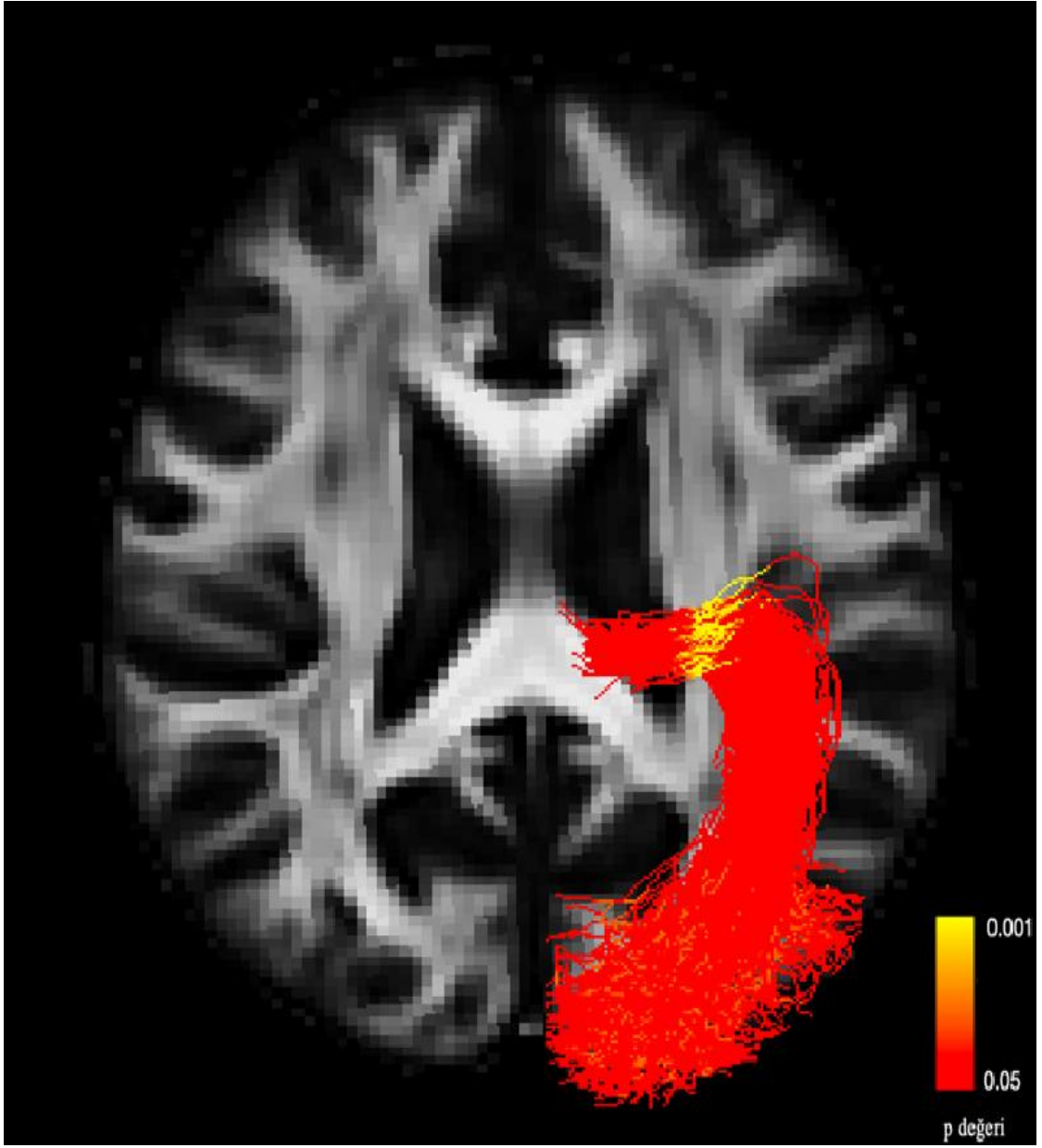
**Şekil-15** Kontrol grubuna göre ambliyopi hastalarında sağ süperior longitudinal fasikülüs liflerinde AD azalması gösteren bölgeler

#### 4.5.3 Sol singulum ventral liflerinde RD azalması



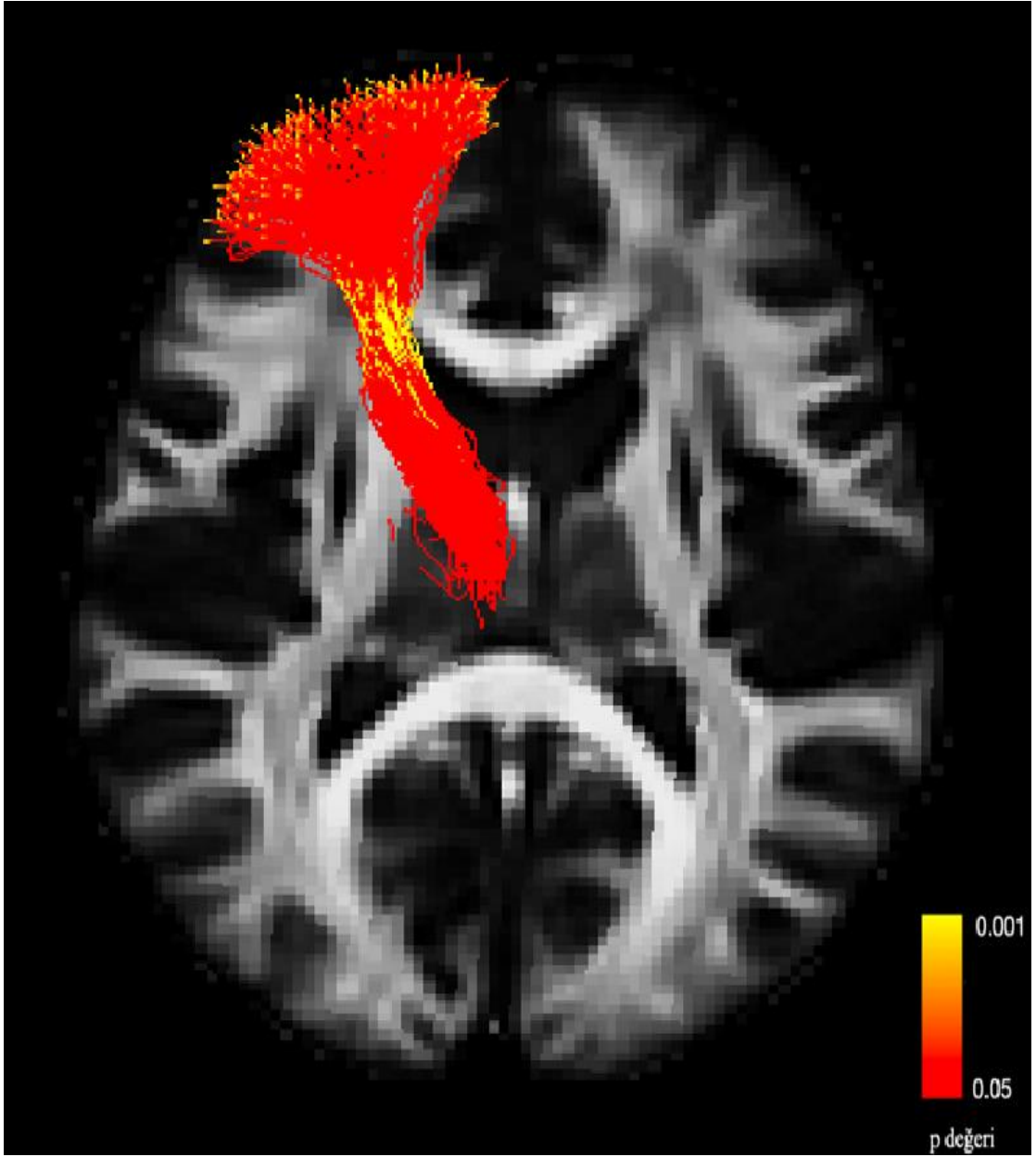
**Şekil-16** Kontrol grubuna göre ambliyopi hastalarında sol singulum ventral liflerinde RD azalması gösteren bölgeler

#### 4.5.4 Sol optik radyasyon liflerinde FA artışı



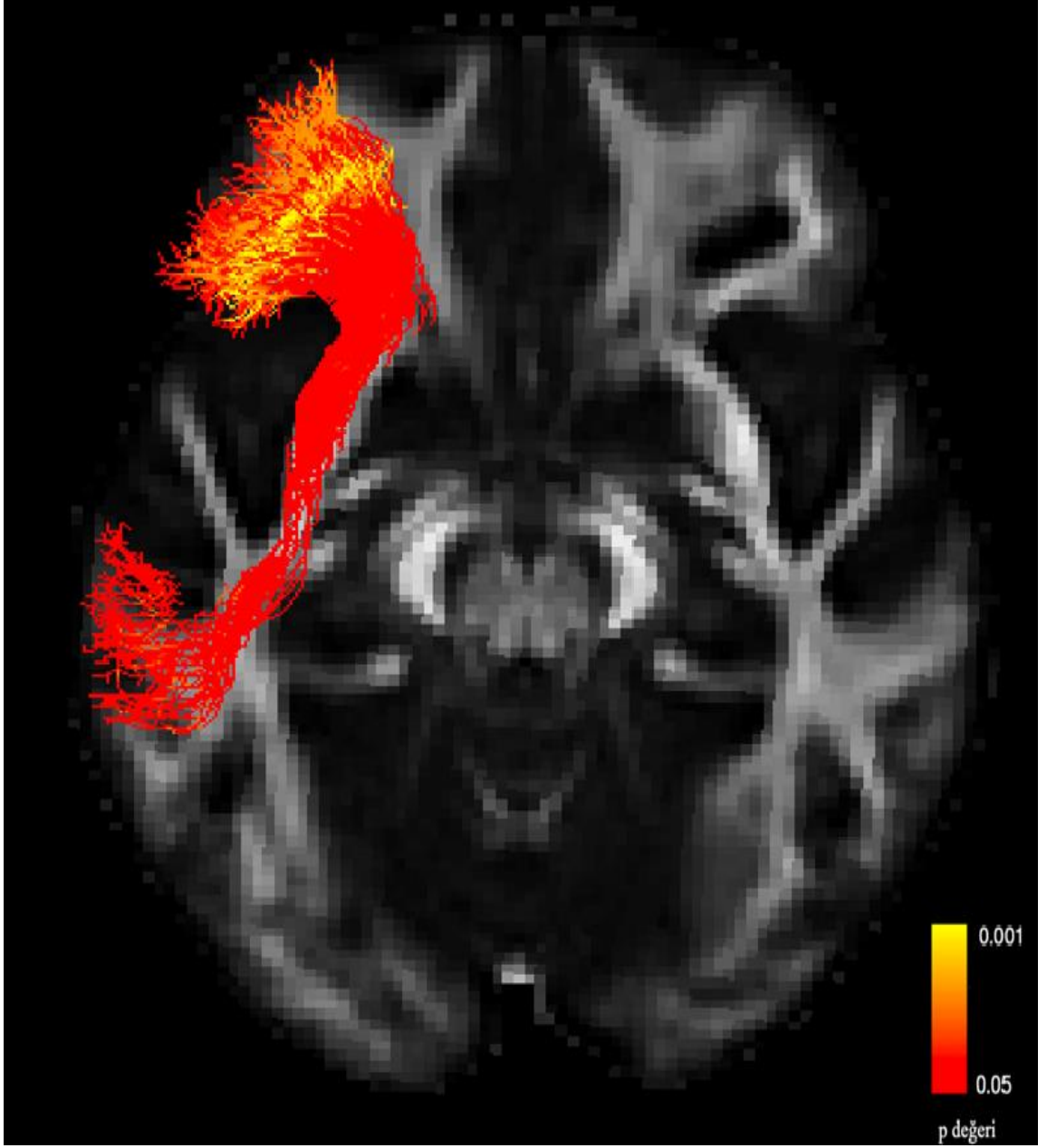
**Şekil-17** Kontrol grubuna göre ambliyopi hastalarında sol optik radyasyon liflerinde FA artışı gösteren bölgeler

#### 4.5.5 Sol anterior talamik radyasyon liflerinde FA azalması



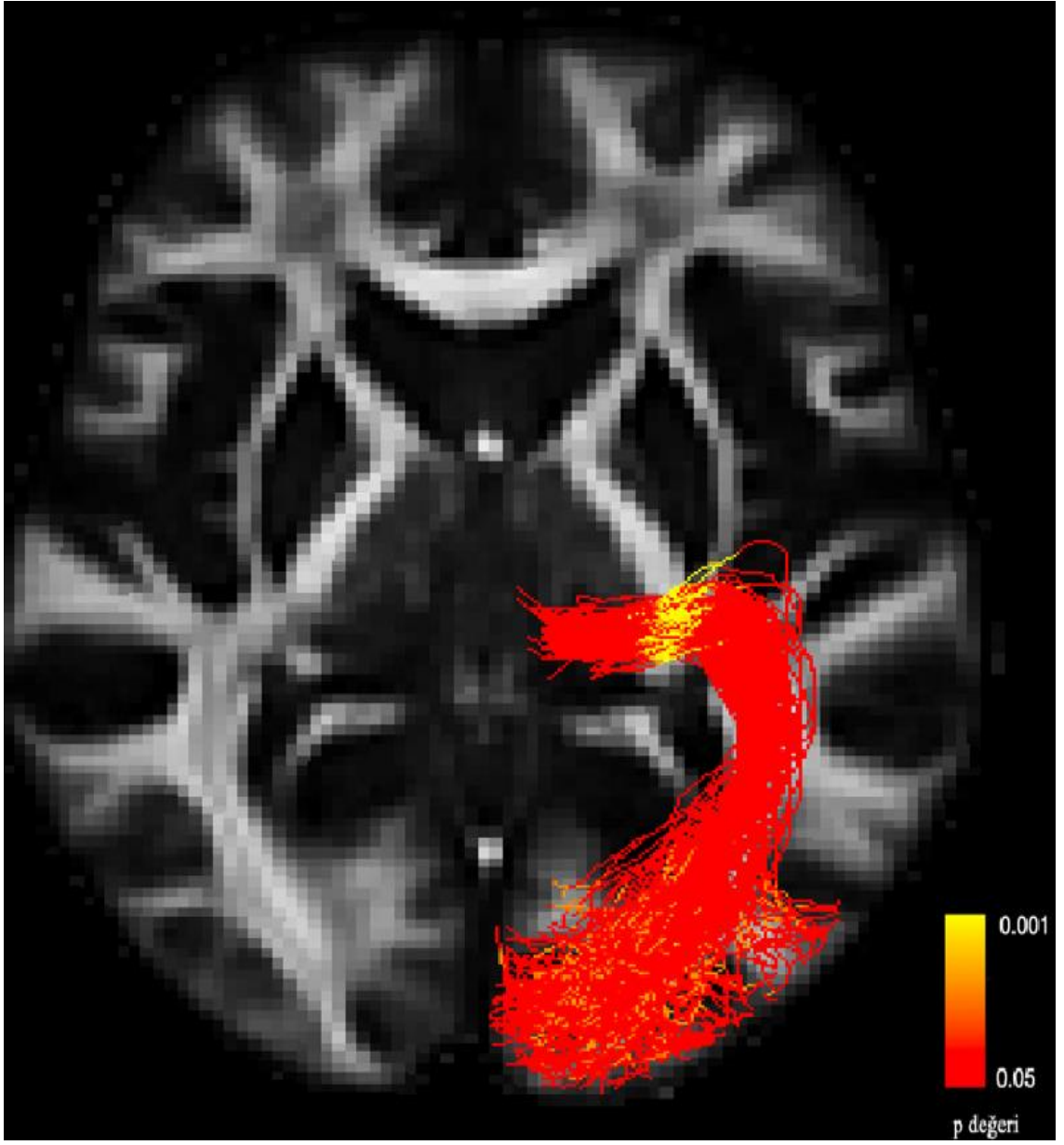
**Şekil-18** Kontrol grubuna göre ambliyopi hastalarındaki sol anterior talamik radyasyon liflerinde FA azalması gösteren bölgeler

#### 4.5.6 Sağ kapsüla eksterna liflerinde RD azalması



**Şekil-19** Kontrol grubuna göre ambliyopi hastalarındaki sağ kapsüla eksterna liflerinde RD azalması gösteren bölgeler

#### 4.5.7 Sol optik radyasyon liflerinde RD azalması



**Şekil-20** Kontrol grubuna göre ambliyopi hastalarında sol optik radyasyon liflerinde RD azalması gösteren bölgeler,

## 5. Tartışma:

Bu çalışmayla ambliyopi hastalarında BC lif yollarındaki mikroyapısal değişikliklerin değerlendirilmesi için TRACULA analizi ile talamus çekirdek hacim ölçümleri bizim bildiğimiz kadarıyla ilk defa yapıldı. Bu çalışma ambliyopi hastalarında anlamlı sağ ATR liflerinde RD artışı, sağ SLF'de AD azalması, sol singulum ventral liflerinde, sağ kapsüla eksterna ve sol OR'de RD azalması, sol OR'de FA artışı, sol ATR'de FA azalmasını gösterdi. Ayrıca ilk defa ambliyopi hastalarında talamik çekirdek hacimleri ölçülmüş olup sol LGN, sol ventral anterior magnoselüler çekirdek ve sol medial ventral reuniens çekirdek hacimlerinde azalma görüldü.

### 5.1 TBSS sonuçları

Çalışmamızda TBSS analizinde hasta ve kontrol grubu arasında BC alanlarında FA, AD, MD, RD değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ). Daha önce yapılan çalışmalarda Allen ve arkadaşları optik sinir ve optik yolakta FA değerlerinde azalmayı raporladı<sup>10</sup>. Duan ve arkadaşlarının şaşılık ambliyopisi olanlarda yaptığı bir çalışmada ise korpus kallozum anteriorunda, oksipital fasikülüs, İLF ve OR'de MD değerlerinde artış raporlandı<sup>11</sup>. Li ve arkadaşları çalışmalarında OR, SLF ve İLF FA değerlerinde azalma, korpus kallozum posteriorunda ise FA değerinde artışı gösterdi. OR'nin yanı sıra, dorsal ve ventral görme yolları ile ilişkili fasiküllerin de az gelişmiş olması ambliyopiklerdeki nesne ayırt etme ve derinlik algısındaki bozulmadan sorumlu olabilir. Ayrıca bu tür azalmalar ambliyopi şiddetini yansıtabileceğini ve korpus kallozumda ise artan FA değerinin kompanzasyon etkisinden kaynaklanabileceğini düşündüler<sup>9</sup>. Bu sonuçlar 1.5T MR ile ve  $b=1000$  değerlerinde elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda 3T MR ve  $b=2500$  değerleri kullanıldığı için bu sonuçlar anlamlı çıkmamış olabilir.

## 5.2 Yüzey tabanlı morfometri sonuçları

Yaptığımız çalışma ambliyopi hastalarında sağda orta temporal ve lateral oksipital giruslarda kortikal kalınlık artışını gösterdi. Çalışmamızda hastaların sağ kuneus, presantral girus, supramarjinal girus, frontal polde, solda ise postsantral ve süperior frontal girusta anlamlı hacim kaybı mevcuttu.

Orta ve inferior temporal girus, lateral oksipital girusla birlikte nesnelere şekil ve renk analizi ile ilişkilendirilmiş olan görsel alan olan V4'e karşılık gelebilir<sup>60</sup> Ambliyopi hastalarında şekil ayırt etme, örüntü algılama ve özellik algılama gibi daha yüksek görsel işlevlerin anormal olduğu kanıtlanmıştır<sup>61,62</sup>. Çalışmamızda, bu iki girusta saptanan kortikal kalınlaşma ambliyopiklerdeki kompensasyona bağlı olabilir.

Supramarjinal ve postsantral girus dorsal görme sistemine ait derinlik algısından sorumlu olabilecek alanlardır. Monoküler ambliyopik hastalarda, derinlik algısı açıkça bozulmuştur ve bu alanlardaki hacimsel anormallikler ambliyopinin anatomik temeli olabilir. Li ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bizim çalışmamızla benzer şekilde supramarjinal ve postsantral girusta hacim azalması saptanmıştır<sup>3</sup>. Bu çalışma supramarjinal ve postsantral girusta hacim azalmasını göstererek ambliyopik hastalarda, derinlik algısının bozulmasının altında yatan patofizyolojiyi açıklayabileceğini düşündürdü.

Qi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bilateral oksipital lob, lingual girus, kuneus ve lunat kortekste, kortikal kalınlıkta sağlıklı gruba göre azalma mevcuttur. Bu sonuçlar, primer görsel korteks olan kalkarin korteksle çok yakın ilişkide olan kuneus ve diğer oksipital alanlarda sağlıklı gruba göre azalmış kortikal kalınlığın, ambliyopik hastalarda santral hasarın en önemli göstergesi olabileceğini düşündürdü. Diğer kortikal kalınlık ve hacimsel değişikliklerinin primer görsel korteksteeki eksikliklere bağlı kompensatuar olabileceği düşünülmüştür<sup>7</sup>. Çalışmamızda da primer görme merkezi kalkarin korteksle yakın ilişkili kuneusta hacim kaybı saptanmıştır.

### 5.3 TRACULA sonuçları

Çalışmamızda TRACULA yöntemi kullanılarak 42 adet BC yolağı taranmış ve sağ ATR liflerinde RD artışı, sağ SLF'de AD azalması, sol singulum ventral liflerinde, sağ kapsüla eksterna ve sol OR'de RD azalması, sol OR'de FA artışı, sol ATR'de FA azalması bulunmuştur.

FA anizotropik su difüzyonunu ölçerek lif yolaklarındaki yön derecesini yansıtır ve BC lif bütünlüğünü gösterir. FA mikroyapısal değişikliklerde yüksek duyarlılığa sahip olmasına rağmen, sınırlı özgüllüğe sahiptir. Son zamanlarda BC mikroyapısını daha iyi karakterize etmek ve özgüllüğü maksimize etmek için yön difüzyon parametreleri olan RD ve AD kullanıldı<sup>63</sup>. RD liflere dik su difüzyon büyüklüğünü ölçer ve daha çok miyelin değişiklikleri ile, AD liflere paralel su difüzyon büyüklüğünü ölçer ve daha çok aksonal hasar ile ilişkilidir.

Daha önceki DTG çalışmaları ambliyopi hastalarının BC yolaklarındaki FA değişimlerini raporladı. Li, Qi ve Allen'in yaptığı çalışmalar OR'de sağlıklı gruba göre FA değerlerinde azalmayı, Xie ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise sağlıklı grupla FA değerlerinde anlamlı farklılık olmayan sonuçları raporladı<sup>7,9,10,64</sup>. FA'nın azalması, akson yoğunluğu, boyutu, oryantasyonu ve iç yapısı gibi lif mimarisinde bir farklılığı ifade eder. Bu nedenle, FA'deki bir fark, mikroyapının oryantasyona bağlı bazı yönlerinin değiştiği anlamına gelir. Çocukların beyinlerinin, artan BC miyelinizasyonu ile birlikte, uzun bir doğum sonrası olgunlaşma döneminden geçtiği bilinmektedir. Nörobilimdeki son gelişmeler, görsel uyaranların BC gelişimi üzerindeki etkisine dair kanıtlar sağlamıştır<sup>65</sup>. İnsan ambliyoplarındaki görsel uyarılmış potansiyellerin azaldığı rapor edilmiştir ve bu görsel yolun işlev bozukluğunu gösterir. BC'de anizotropik difüzyon, miyelinizasyon, aksonal kalınlık, aksonların paralel organizasyon miktarı veya bu faktörlerin bir kombinasyonunun etkisine bağlı olabilir. İyi gelişmiş OR'nin daha yüksek FA değerlerine sahip olması beklenir. Ancak çalışmamızda OR'de FA değerlerinde artış saptanmasına rağmen OR liflerinde sayı ve hacim azalması görüldü. FA değerlerindeki bu artışın sağlam kalan liflerin kompensasyonuna bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

FA, mikroyapısal değişikliklerin oldukça duyarlı bir ölçümü olsa da RD ve AD ölçümleri, patolojik koşullardaki değişikliklere daha özgül görünmektedir. Hayvan çalışmaları, AD'nin aksonal hasar ile ilişkili olabileceğini ve RD'nin demiyelinizasyon ile ilişkili olabileceğini göstermiştir<sup>66,67</sup>. Hayvan modellerinde, nöronal aktivitenin miyelinizasyonun indüklenmesini tetiklediği ve hayvanlar karanlıkta büyütüldüğünde optik sinirin miyelinizasyonunun yavaşladığı gösterilmiştir<sup>68</sup>. Çalışmamız hayvan modelini destekler şekilde OR liflerinde miyelin kılıf bütünlüğünde bozulma ile ilişkili RD değişiklerini gösterdi. OR'nin anormal miyelinizasyonu, görme keskinliğinin azalmasına bağlı olarak anormal nöronal sinyallerden ve zayıf bağlantılardan kaynaklanabilir. Bu çalışma ilk defa ambliyopi hastalarında görme ile ilişkili ATR ve OR liflerinde miyelin kılıf bütünlüğünde bozulma ve demiyelinizasyonu yansıtabilecek RD değişikliklerini gösterdi. Bu nedenle ambliyopideki çeşitli patolojik değişiklikler arasında miyelin kılıf bütünlüğünde bozulma ve demiyelinizasyonun önemli bir etken olduğunu düşünüyoruz. Ancak sonradan kapama tedavisi uygulanan çocuklarda da ambliyopi gelişebilmesi, görsel uyaranların eksikliğine bağlı miyelin kılıf bütünlüğünde bozulma ve demiyelinizasyona neden olabilir. Yani bu miyelin patolojileri ambliyopiklerde görsel uyaran azalmasına bağlı bir sonuç ve sonrasındaki süreçte de artarak devam ederek ambliyopinin derinleşmesine neden olan bir etken olabilir.

Talamokortikal radyasyonlar, talamusu serebral kortekse bağlayan sinir lifleridir. Talamus, koku hariç tüm duyuşsal bilgileri daha fazla işleneceği serebral kortekse gönderen, beynin birincil aktarma merkezidir. ATR talamusun ön ve orta hat çekirdek gruplarını kapsüla interna anterior bacağı ile prefrontal kortekse bağlar<sup>69</sup>.

SLF, beyindeki en büyük asosiasyon lifleri olup frontal, parietal ve oksipital bölgeler arasında bağlantıyı yapar. Dikkat, hafıza, duygu ve dil için gerekli olan çift yönlü bir sinir ağı sağlar. Görme ile ilgili olarak da nesnelere ve konumları hakkında bilgileri işler<sup>70</sup>. Singulum, belirli bilişsel ve motor işlevlerle, özellikle de depresyon dahil olmak üzere duygudurum ve davranışla ilişkili limbik BC demetlerini içerir<sup>71</sup>. Kapsüla eksterna, putamen ile klastrum arasındaki ön beyine kolinerjik lifler taşıyan BC demetleridir<sup>72</sup>.

Li ve arkadaşlarının ambliyopiyle ilgili yaptığı bir çalışmada, OR dışındaki bu liflerden SLF liflerinde FA azalması saptanmıştır<sup>9</sup>. Bizim çalışmamız sağ SLF liflerinde aksonal hasar ile ilişkili AD azalmasını gösterdi.

OR ve bu diğer yollardaki FA, RD ve AD değişiklikleri, ambliyop hastalardaki nörolojik patolojinin yalnız LGN ve primer görsel korteksle sınırlı kalmadığını BC'de aksonal hasar ve demiyelinizasyonun da patogeneze eşlik ettiğini göstermektedir.

#### **5.4 Talamik çekirdek sonuçları**

Çalışmamız ambliyopik hastalarda talamik çekirdek hacimleri üzerine yapılan ilk çalışmadır. Çalışmamızda ambliyopik hastalarda LGN, ventral anterior magnoselüler çekirdek ve medial ventral reuniens çekirdeklerde hacim kaybını gösterdi. LGN görme ile ilgili retinadan gelen sinyallerin nöron değiştirdiği ve bu düzeyde LGN ile ilişkili diğer çekirdekler inhibisyon ve eksitasyonunun yapıldığı yerdir. Ambliyopi hastalarının LGN'den gelen görsel uyarıları işleme yeteneği azalır, bu da BC gelişimini doğrudan etkiler ve görsel korteksin işlev bozukluğuna neden olur. Otopsi çalışmalarında ambliyopların LGN hücrelerinde küçülme ve sayılarında azalma saptanmış olup bizim çalışmamızın sonuçları ile uyumluydu<sup>2</sup>. Şaşılık ambliyopisi olanlarda değişiklikler aynı taraftan gelen uyarıları alan 2 (magnoselüler katman), 3 ve 5 (parvoselüler katman) nolu katmanlar iken, anizometropik ambliyop olanlarda şaşılık ambliyopisinde etkilenen katmanlara ek olarak karşı taraftan uyarı alan 4 (parvoselüler katman) nolu katmanda da benzer değişiklikler görülmüştür. İki farklı etyolojiye bağlı LGN hücrelerindeki değişikliklerin farklı olmasının ambliyopi derecesiyle ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Ambliyopinin daha hafif olduğu şaşılık ambliyopisinde yalnız çaprazlaşmayan yollar etkilenirken, anizometropik ambliyopide hem çaprazlaşan hem de çaprazlaşmayan yollar etkilenmektedir<sup>2</sup>. Çalışmamız, ambliyopik hastalarda histopatolojik verilerle gösterilen LGN'deki hacim kaybını ortaya koymuştur.

Çalışmamız ambliyopi hastalarında talamustaki LGN'deki hacim azalması ve bununla ilişkili olabilecek ATR liflerinde ve OR'deki FA ve RD değişikliklerini gösterdi. Bu bulgular talamusun, ambliyopi hastalarının altta yatan nöronal bozukluğun fizyopatolojisinde anahtar rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle çalışmamızdaki ambliyopi tanısı alan hastaların hemen hepsinde anizometri ve şaşılık birlikte bulunmaktadır ve bu yüzden bu iki grup ayrı ayrı değerlendirilememiştir. Ambliyopinin en önemli iki nedeni olan bu grupları Wang ve arkadaşları fMRG ile karşılaştırmış olup anizotropik hastalarda Brodmann'ın 17. alanında (V1), şaşılık hastalarında ise Brodmann'ın 18 ve 19. alanlarının (V2) etkilendiğini göstermiştir<sup>73</sup>. Eğer ambliyopik hastalarda yalnız şaşılık ve anizotropik hasta gruplarına erişilirse bu iki grup arasında da DTG ile analizlerle farklılık saptanabilir. Ayrıca daha önceki çalışmalarda da liflerin optik kiazmada çapraz yapmasından dolayı sağ-sol çalışmamızdaki ambliyopik hastaların sağ ve sol olarak ayırmamıza rağmen 15 hastamızın 10'unda iki taraf görme keskinliğinde azalma olduğu için lateralizan bulgu saptaması tam yapılamamıştır. Ambliyopi ile ilgili ileri MR inceleme değerlendirmeleri son yıllarda belirgin artış göstermekle birlikte çalışmamızda eksik olan anizotropik-şaşılık ambliyopisi arasındaki farklar ve sağ-sol görme keskinliği farklarının daha belirgin olduğu, hasta sayısı ve kontrol grubunun daha fazla olduğu çalışma gruplarıyla daha iyi sonuçlar elde edilebilir.

## 6. Sonuç:

Bu çalışma, ambliyopi hastalarının nöronal patofizyolojisini açıklamaya yönelik olarak TBSS, TRACULA, SBM ve talamik çekirdek hacim analizlerinin birlikte yapıldığı kapsamlı bir çalışmadır. Çalışmamız ambliyopi hastalarında otopsi sonuçlarıyla da ortaya konan talamusta LGN'deki hacim azalmasını gösterdi. Ayrıca bu çalışma ambliyopi hastalarında primer görme merkezi kalkanin korteksle yakın ilişkide olan kuneusta hacim kaybını ve orta temporal ve lateral oksipital girus kortikal alanlarda ise muhtemelen kompensatuar kalınlık artışlarını gösterdi. TRACULA sonuçlarımızda da OR ve diğer bazı yolaklarda aksonal hasar ve miyelin kaybı, demiyelinizasyonla ilişkili FA, RD ve AD değişikliklerini gösterdi. Çalışmamızda, optik radyasyonda ise daha önce bu konuda yapılmış çalışmaların aksine, OR liflerindeki FA değerinde artış izlenmiş olup bu artışın hacim ve sayı olarak azalan sağlam liflerin kompensasyonuna bağlı olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Sonuç olarak, bu çalışma ilk defa TRACULA kullanılarak ambliyopi hastalarında görme ile ilişkili BC yollarındaki FA, RD ve AD değişikliklerini gösterdi. Bu sonuçlar, ambliyopi hastalarının BC'sinde AD değişikliğinden daha fazla bölgede RD değişikliğinin olması demiyelinizasyonun ambliyopi hastalarının görme yollarındaki BC mikroyapısal değişikliklerinin ana mekanizması olduğunu önermektedir. Ambliyopi hastalarında talamustaki LGN'deki hacim azalması ve bununla ilişkili olabilecek ATR ve OR liflerinde FA ve RD değişikliklerini gösterdi. Böylece, ambliyopi hastalarının nöronal patofizyolojisinde talamusun spesifik bir rol oynayabileceğini düşündürdü.

## 7. Kaynakça

1. Birch EE. Amblyopia and binocular vision. *Prog Retin Eye Res.* 2013;33(1):67-84. doi:10.1016/j.preteyeres.2012.11.001
2. Von Noorden GK, Crawford MLJ. The lateral geniculate nucleus in human strabismic amblyopia. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33(9):2729-2732.
3. Li Q, Jiang Q, Guo M, Li Q, Cai C, Yin X. Grey and white matter changes in children with monocular amblyopia: Voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(4):524-529. doi:10.1136/bjophthalmol-2012-302218
4. Xiao JX, Xie S, Ye JT, et al. Detection of Abnormal Visual Cortex in Children With Amblyopia by Voxel-Based Morphometry. *Am J Ophthalmol.* 2007;143(3):489-493. doi:10.1016/J.AJO.2006.11.039
5. Su T, Zhu PW, Li B, et al. Gray matter volume alterations in patients with strabismus and amblyopia: voxel-based morphometry study. *Sci Rep.* 2022;12(1):1-9. doi:10.1038/s41598-021-04184-w
6. Liu LQ, Li QY, Zhang ZH, et al. Altered functional connectivity of primary visual cortex in adults with strabismus and amblyopia: A resting-state fMRI study. *J Integr Neurosci.* 2022;21(1):1-8. doi:10.31083/j.jin2101004
7. Qi S, Mu YF, Cui LB, et al. Association of Optic Radiation Integrity with Cortical Thickness in Children with Anisometropic Amblyopia. *Neurosci Bull.* 2016;32(1):51-60. doi:10.1007/s12264-015-0005-6
8. Lu L, Li Q, Zhang L, et al. Altered cortical morphology of visual cortex in adults with monocular amblyopia. *J Magn Reson Imaging.* 2019;50(5):1405-1412. doi:10.1002/jmri.26708
9. Li Q, Zhai L, Jiang Q, et al. Tract-based spatial statistics analysis of white matter changes in children with anisometropic amblyopia. *Neurosci Lett.* 2015;597(1):7-12. doi:10.1016/j.neulet.2015.04.027
10. Allen B, Schmitt MA, Kushner BJ, Rokers B. Retinothalamic white matter

- abnormalities in amblyopia. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59(2):921-929. doi:10.1167/iovs.17-22930
11. Duan Y, Norcia AM, Yeatman JD, Mezer A. The structural properties of major white matter tracts in strabismic amblyopia. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(9):5152-5160. doi:10.1167/iovs.15-17097
  12. Yendiki A, Panneck P, Srinivasan P, et al. Automated probabilistic reconstruction of white-matter pathways in health and disease using an atlas of the underlying anatomy. *Front Neuroinform.* 2011;5:23. doi:10.3389/FNINF.2011.00023/BIBTEX
  13. Mazade R, Alonso JM. THALAMOCORTICAL PROCESSING IN VISION. *Vis Neurosci.* 2017;34:E007. doi:10.1017/S0952523817000049
  14. Revell MJ, Price D. niqes. By. Published online 2015:2015.
  15. Von Noorden GK, Campos EC, Louis S, Philadelphia L, Toronto S. Binocular Vision and Ocular Motility THEORY AND MANAGEMENT OF STRABISMUS. Published online 2002.
  16. Akyol N, Sezer E, Aslan L, Oğuzöncül F, Dinç E. Elazığ il merkezinde ambliyopi ve ambliyojenik faktörlerin prevalansı üzerine bir çalışma. *Türkiye Klin Oftalmol Derg.* 2000;9:77-82
  17. Cumurcu T, Düz C, Gündüz A, Do S. Malatya ve Çevresinde İlköğretim Öğrencilerinde Kırma Kusuru Sıklığı ve Dağılımı. 2011;18(3):145-148.
  18. Repka MX, Beck RW, Kraker RT, et al. The Clinical Profile of Moderate Amblyopia in Children Younger Than 7 Years. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(3):281-287. doi:10.1001/ARCHOPHT.120.3.281
  19. Vital-Durand F, Ayzac L. Tackling amblyopia in human infants. *Eye* 1996 102. 1996;10(2):239-244. doi:10.1038/eye.1996.52
  20. Campos E. Amblyopia. *Surv Ophthalmol.* 1995;40(1):23-39. doi:10.1016/S0039-6257(95)80044-1

21. Von Noorden GK. Amblyopia: a multidisciplinary approach. Proctor lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1985;26(12):1704-1716.
22. Sjöstrand J, Abrahamsson M. Risk factors in amblyopia. *Eye* 1990 46. 1990;4(6):787-793. doi:10.1038/eye.1990.124
23. Kutschke PJ, Scott WE, Keech R V. Anisometric Amblyopia. *Ophthalmology.* 1991;98(2):258-263. doi:10.1016/S0161-6420(91)32307-8
24. Anderson RL, Baumgartner SA. Strabismus in Ptosis. *Arch Ophthalmol.* 1980;98(6):1062-1067. doi:10.1001/ARCHOPHT.1980.01020031052008
25. Anderson RL, Baumgartner SA. Amblyopia in Ptosis. *Arch Ophthalmol.* 1980;98(6):1068-1069. doi:10.1001/ARCHOPHT.1980.01020031058009
26. Holmes JM, Clarke MP. Amblyopia. *Lancet.* 2006;367(9519):1343-1351. doi:10.1016/S0140-6736(06)68581-4
27. McKee SP, Schor CM, Steinman SB, et al. The classification of amblyopia on the basis of visual and oculomotor performance. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1992;90:123.
28. Von Noorden GK. Idiopathic amblyopia. *Am J Ophthalmol.* 1985;100(1):214-217. doi:10.1016/S0002-9394(14)75009-3
29. Robert FOX, Aslin RN, Shea SL, Dumais ST. Stereopsis in Human Infants. *Science (80- ).* 1980;207(4428):323-324. doi:10.1126/SCIENCE.7350666
30. Garey LJ, de Courten C. Structural development of the lateral geniculate nucleus and visual cortex in monkey and man. *Behav Brain Res.* 1983;10(1):3-13. doi:10.1016/0166-4328(83)90145-6
31. Güliz Fatma Yavaş. Optik sinir ve görme yolları. *Göz Anat.* Published online 2016:171-176. doi:10.4328/DERMAN.3650
32. Slide Show: The Neural Control of Vision D-1. Accessed October 16, 2022. <http://web.mit.edu/bcs/schillerlab/research/A-Vision/A4-1.html>

33. Jeffries AM, Killian NJ, Pezaris JS. Mapping the primate lateral geniculate nucleus: A review of experiments and methods. *J Physiol Paris*. 2014;108(1):3-10. doi:10.1016/j.jphysparis.2013.10.001
34. Şener EC. Çocuk Göz Hastalıkları ve Şaşılık “Soruna Yönelik” Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2009, 13-17
35. Demer JL, Grafton S, Marg E, Mazziotta JC, Nuwer M. Positron-emission tomographic study of human amblyopia with use of defined visual stimuli. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1997;1(3):158-171.
36. Ali Şefik Sanaç. Şaşılık ve Tedavisi. 2. Baskı. Ankara 2002; 75-121: 235-267
37. Van Hecke W, Emsell L, Sunaert S. Diffusion Tensor Imaging: A Practical Handbook. *Diffus Tensor Imaging A Pract Handb*. Published online January 1, 2016:1-440. doi:10.1007/978-1-4939-3118-7
38. Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. *Eur J Radiol*. 2003;45(3):169-184. doi:10.1016/S0720-048X(02)00303-0
39. Le Bihan D. Molecular diffusion nuclear magnetic resonance imaging. *Magn Reson Q*. 1991;7(1):1-30.
40. Erden İlhan. Nöroradyoloji Manyetik Rezonans Uygulamaları. Türk Manyetik Rezonans Derneği. 2008: 248-254
41. Basser PJ, Pierpaoli C. A simplified method to measure the diffusion tensor from seven MR images. *Magn Reson Med*. 1998;39(6):928-934. doi:10.1002/MRM.1910390610
42. Pictorial MA, Jellison BJ, Field AS, et al. Diffusion Tensor Imaging of Cerebral White Matter: A Pictorial Review of Physics, Fiber Tract Anatomy, and Tumor Imaging Patterns. *Am J Neuroradiol*. 2004;25(March):356-369.
43. Mukherjee P, Berman JI, Chung SW, Hess CP, Henry RG. Diffusion Tensor MR Imaging and Fiber Tractography: Theoretic Underpinnings. *Am J*

*Neuroradiol.* 2008;29(4):632-641. doi:10.3174/AJNR.A1051

44. Uluğ AM, Van Zijl PCM. Orientation-independent diffusion imaging without tensor diagonalization: Anisotropy definitions based on physical attributes of the diffusion ellipsoid. *J Magn Reson Imaging.* 1999;9(6):804-813. doi:10.1002/(SICI)1522-2586(199906)9:6<804::AID-JMRI7>3.0.CO;2-B
45. Wang JJ, Chao TC, Wai YY, Hsu Y. Novel diffusion anisotropy indices: An evaluation. *J Magn Reson Imaging.* 2006;24(1):211-217. doi:10.1002/jmri.20616
46. Vorona GA, Berman JI. Review of diffusion tensor imaging and its application in children. *Pediatr Radiol.* 2015;45(3):375-381. doi:10.1007/S00247-015-3277-0/FIGURES/3
47. Jeurissen B, Descoteaux M, Mori S, Leemans A. Diffusion MRI fiber tractography of the brain. *NMR Biomed.* 2019;32(4):e3785. doi:10.1002/NBM.3785
48. Bach M, Laun FB, Leemans A, et al. Methodological considerations on tract-based spatial statistics (TBSS). *Neuroimage.* 2014;100:358-369. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.06.021
49. Pandit AS, Ball G, Edwards AD, Counsell SJ. Diffusion magnetic resonance imaging in preterm brain injury. *Neuroradiology.* 2013;55 Suppl 2(SUPPL. 2). doi:10.1007/S00234-013-1242-X
50. Wonderlick JS, Ziegler DA, Hosseini-Varnamkhasti P, et al. Reliability of MRI-derived cortical and subcortical morphometric measures: Effects of pulse sequence, voxel geometry, and parallel imaging. *Neuroimage.* 2009;44(4):1324. doi:10.1016/J.NEUROIMAGE.2008.10.037
51. Yotter RA, Dahnke R, Thompson PM, Gaser C. Topological correction of brain surface meshes using spherical harmonics. *Hum Brain Mapp.* 2011;32(7):1109. doi:10.1002/HBM.21095

52. Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*. 2006;31(3):968-980. doi:10.1016/J.NEUROIMAGE.2006.01.021
53. Thomas Yeo BT, Krienen FM, Sepulcre J, et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol*. 2011;106(3):1125-1165. doi:10.1152/JN.00338.2011
54. Maffei C, Lee C, Planich M, et al. Using diffusion MRI data acquired with ultra-high gradient strength to improve tractography in routine-quality data. *Neuroimage*. 2021;245:118706. doi:10.1016/J.NEUROIMAGE.2021.118706
55. Tracula - Free Surfer Wiki. Accessed October 10, 2022. <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/Tracula>
56. Iglesias JE, Insausti R, Lerma-Usabiaga G, et al. A probabilistic atlas of the human thalamic nuclei combining ex vivo MRI and histology. *Neuroimage*. 2018;183:314-326. doi:10.1016/J.NEUROIMAGE.2018.08.012
57. American Academy of Ophthalmology, Pediatrik Oftalmoloji ve Şaşılık. 2010- 2011: p. 42-49.
58. Schilling KG, Blaber J, Huo Y, et al. Synthesized b0 for diffusion distortion correction (Synb0-DisCo). *Magn Reson Imaging*. 2019;64:62-70. doi:10.1016/J.MRI.2019.05.008
59. Behrens TEJ, Berg HJ, Jbabdi S, Rushworth MFS, Woolrich MW. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *Neuroimage*. 2007;34(1):144-155. doi:10.1016/J.NEUROIMAGE.2006.09.018
60. Poppel D. Analysis of pathways mediating preserved vision after striate cortex lesions. *Ann Neurol*. Published online January 1, 2002.
61. Hess RF, Thompson B, Gole G, Mullen KT. Deficient responses from the

- lateral geniculate nucleus in humans with amblyopia. *Eur J Neurosci*. 2009;29(5):1064. doi:10.1111/J.1460-9568.2009.06650.X
62. Kovács I, Polat U, Pennefather PM, Chandna A, Norcia AM. A new test of contour integration deficits in patients with a history of disrupted binocular experience during visual development. *Vision Res*. 2000;40(13):1775-1783. doi:10.1016/S0042-6989(00)00008-0
  63. Concha L. A macroscopic view of microstructure: using diffusion-weighted images to infer damage, repair, and plasticity of white matter. *Neuroscience*. 2014;276:14-28. doi:10.1016/J.NEUROSCIENCE.2013.09.004
  64. Xie S, Gong GL, Xiao JXI, et al. Underdevelopment of Optic Radiation in Children With Amblyopia: A Tractography Study. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(4):642-646. doi:10.1016/j.ajo.2006.12.009
  65. Sokol S, Hansen VC, Moskowitz A, Greenfield P, Towle VL. Evoked Potential and Preferential Looking Estimates of Visual Acuity in Pediatric Patients. *Ophthalmology*. 1983;90(5):552-562. doi:10.1016/S0161-6420(83)34524-3
  66. Budde MD, Xie M, Cross AH, Song SK. Axial Diffusivity Is the Primary Correlate of Axonal Injury in the Experimental Autoimmune Encephalomyelitis Spinal Cord: A Quantitative Pixelwise Analysis. *J Neurosci*. 2009;29(9):2805-2813. doi:10.1523/JNEUROSCI.4605-08.2009
  67. Song SK, Yoshino J, Le TQ, et al. Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain. *Neuroimage*. 2005;26(1):132-140. doi:10.1016/J.NEUROIMAGE.2005.01.028
  68. Demerens C, Stankoff B, Logak M, et al. Induction of myelination in the central nervous system by electrical activity. *Proc Natl Acad Sci*. 1996;93(18):9887-9892. doi:10.1073/PNAS.93.18.9887
  69. George K, Das JM. Neuroanatomy, Thalamocortical Radiations. *StatPearls*. Published online July 25, 2022.

70. Hoeft F, Barnea-Goraly N, Haas BW, et al. More is not always better: increased fractional anisotropy of superior longitudinal fasciculus associated with poor visuospatial abilities in Williams syndrome. *J Neurosci.* 2007;27(44):11960-11965. doi:10.1523/JNEUROSCI.3591-07.2007
71. Won E, Kang J, Kim A, et al. Influence of BclII C/G (rs41423247) on hippocampal shape and white matter integrity of the parahippocampal cingulum in major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2016;72:147-155. doi:10.1016/J.PSYNEUEN.2016.07.008
72. Nolze-Charron G, Dufort-Rouleau R, Houde JC, et al. Tractography of the external capsule and cognition: A diffusion MRI study of cholinergic fibers. *Exp Gerontol.* 2020;130:110792. doi:10.1016/J.EXGER.2019.110792
73. Wang X, Cui D, Zheng L, Yang X, Yang H, Zeng J. Combination of blood oxygen level–dependent functional magnetic resonance imaging and visual evoked potential recordings for abnormal visual cortex in two types of amblyopia. *Mol Vis.* 2012;18:909.