

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KRONİK RENAL YETMEZLİKİ VE TRANSPLANTASYON,
HEMODİYALİZ YA DA PERİTON DİYALİZİ İLE TEDAVİ EDİLEN
OLGULARDA KAN MANGANEZ SEVİYESİ İLE BEYİN MRG
BULGULARININ İLİŞKİSİ YANISIRA BU OLGULARDA ÇKBT
İLE İNTRAKRANİYEL ARTERİYEL KALSİFİKASYONLARIN
SKORLANMASI

Dr. Esra AKCAN

Radyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2012

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KRONİK RENAL YETMEZLİKİ VE TRANSPLANTASYON,
HEMODİYALİZ YA DA PERİTON DİYALİZİ İLE TEDAVİ EDİLEN
OLGULARDA KAN MANGANEZ SEVİYESİ İLE BEYİN MRG
BULGULARININ İLİŞKİSİ YANISIRA ÇKBT İLE
İNTRAKRANİYEL ARTERİYEL KALSİFİKASYONLARIN
SKORLANMASI

Dr. Esra AKCAN

Radyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Baki ADAPINAR

ESKİŞEHİR
2012

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr.Esra AKCAN'a ait 'Kronik renal yetmezlikli ve transplantasyon, hemodiyaliz ya da periton diyalizi ile tedavi edilen olgularda kan manganez seviyesi ile beyin MRG bulgularının ilişkisi ve bu olgularda ÇKBT ile intrakraniyel arteriyel kalsifikasyonların skorlanması' adlı çalışma jürimiz tarafından Radyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih

Juri Başkanı Prof.Dr.Baki ADAPINAR
Radyoloji Anabilim Dalı

Üye Prof.Dr. İ.Ragıp ÖZKAN
Radyoloji Anabilim Dalı

Üye Prof.Dr.Nevbahar AKÇAR DEĞİRMENCİ
Radyoloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun
Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof.Dr.Bekir YAŞAR
Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve uzmanlık tezimin hazırlanmasında bilgi, deneyim ve yardımlarını esirgemeyen sayın hocam Prof.Dr. Baki ADAPINAR'a, Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren sayın hocalarım Prof.Dr.Tamer KAYA, Prof.Dr.İ.Ragıp ÖZKAN, Prof.Dr.Mahmut KEBAPÇI, Prof.Dr.Nevbahar AKÇAR DEĞİRMENCİ, Doç.Dr.Cüneyt ÇALIŞIR, Yrd.Doç.Dr.Suzan ŞAYLISOY ve Uzm.Dr. Taylan KARA'ya; Bilgi ve deneyimleri ile destek veren Nefroloji Anabilim Dalında görevli değerleri hocalarım Prof.Dr.Ahmet Uğur YALÇIN ve Yrd.Doç.Dr Garip ŞAHİN'e; Tezimin istatistik çalışmalarının hazırlanmasında bana yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalında görevli Yrd.Doç.Cengiz BAL'a yardım ve destekleri için sonsuz teşekkürler.

ÖZET

Akcan, E. Kronik renal yetmezlikli, transplantasyon, hemodiyaliz ve periton diyalizi ile tedavi edilen olgularda kan manganez seviyesi ile beyin MRG bulgularının ilişkisi ve ÇKBT ile intrakraniyel arteriyel kalsifikasyonların skorlanması. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı. Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2012. Bu çalışma Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında prospektif olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya Mart 2011- Kasım 2011 tarihleri arasında son dönem böbrek yetmezlikli 60 olgu ve 20 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hastaların BT ve MR çekimi mevcut literatüre uygun protokoller uygulanarak gerçekleştirildi. BT görüntülerinde karotis arterin intrakraniyel segmentinde kalsifikasyon miktarı Agaston's metodu ile hesaplandı. Hemodiyaliz grubunda kalsiyum skoru transplantasyon ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olup periton diyalizi ile anlamlı farklılık izlenmedi. Santral sinir sisteminde manganez akümülyasyonunu değerlendirmek amacı ile beyin MR görüntülerinde pallidal indeks değerleri ölçüldü. Hemodiyaliz grubunda pallidal indeks değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı yükseklik gösterdiği saptandı. Olguların kan plazma manganez seviyeleri ICP-MS metodu ile ölçüldü. Kan manganez seviyeleri ile pallidal indeks ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı. Pallidal indeks ölçümleri kronik manganez akümülyasyonunu göstermede kan manganez seviyesinden daha etkili olup, Hemodiyaliz grubunda pallidal indeks değerlerinin yüksek bulunması subklinik, kronik manganez akümülyasyonunun göstergesidir. Diğer tedavi gruplarına göre hemodiyaliz grubunda anlamlı farklılık olması, manganez akümülyasyonunun nedeninin üremi ya da böbrek yetmezliğinden çok hemodiyaliz tedavisinin kendisine bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: ÇKBT, kalsifikasyon, manganez, pallidal indeks, hemodiyaliz

ABSTRACT

Akcan, E. Evaluation of brain MRI findings of manganese accumulation in central nervous system and relation with plasma manganese levels and determination of intracranial arterial vascular calcifications with MDCT in patients with end-stage renal disease treated by transplantation, hemodialysis and peritoneal dialysis. Eskişehir Osmangazi University medical Faculty Department of Radiology. Medical speciality thesis, Eskişehir, 2012. This study was performed prospectively in Eskişehir Osmangazi University Medical Faculty Department of Radiology between March 2011 and November 2011. 60 cases with end-stage renal disease and 20 healthy volunteer included the study. Examination of all patients with CT and MR were carried out according to current literature. Calcifications of internal carotid arteries were evaluated with Agaston's method. Calcium score in hemodialysis patients were significantly higher than transplantation and control groups however there was no differences with peritoneal dialysis patients. Pallidal index values were calculated to determine the manganese accumulation in central nervous system. In Hemodialysis group, pallidal index values were significantly higher than the other groups. Plasma manganese levels was measured by ICP_MS method. There was no significantly correlation with pallidal index values and plasma manganese levels. Pallidal index values are more sensitive than plasma manganese levels to project chronic and subclinical manganese accumulation. Significant differences in pallidal index values in hemodialysis patients are thought that the reason of manganese accumulation is hemodialysis treatment beyond the uremia or renal failure.

Key Words: MDCT, calcification, manganese, pallidal index, hemodialysis

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Renal Yetmezlikte Beyinde Oluşan Biyokimyasal Değişiklikler	4
2.2 Selüler ve Subselüler Çalışmalar	5
2.3 Üremik Beynin Değerlendirilmesi	6
2.4.Üremik Ensefalopati	7
2.5 Diyalize Bağlı Ensefalopati	8
2.6 Üremik Nörotoksinler	12
2.7 Hemodiyaliz Dysequilibrium Sendromu	13
2.8 Diyaliz Demansı	13
2.9 Subdural Hematom	14
2.10 İnme	14
2.11 Manganez ve Kronik Böbrek Yetmezliği	17
2.12 Görüntüleme Yöntemleri	18
2.12.1 Bilgisayarlı Tomografi	18
2.12.2 Manyetik Rezonans Görüntüleme	23
3.GEREÇ VE YÖNTEM	34
4.BULGULAR	37
5.TARTIŞMA	48
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	58
KAYNAKLAR	61

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADP	Adenozin difosfat
AMP	Adenozin monofosfat
ATP	Adenozin trifosfat
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CRP	C-reaktif protein
ÇKBT	Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi
DDS	Diyaliz Dysequilibrium Sendromu
GABA	γ -aminobutirik asit
GFAP	Glial fibriler asidik protein
HDL	Yüksek dansiteli lipoproteinlerin
KBY	Kronik böbrek Yetmezliği
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
MAP-2	Mikrotübül-ilişkili protein-2
MRG	Manyetik Rezonans görüntüleme
NA, K ATPase	Sodyum-potasyum adenozin trifosfataz
NO	Nitrik oksit
PDGF	Trombosit kökenli büyüme faktörü
PTH	Paratiroid hormon
SSS	Santral Sinir Sisitemi
TNF	Tümör nekroz faktörü

TABLÖLAR

	Sayfa
1.1. Diyalize Bağlı Ensefalopatide klinik Özellikler	8
1.2. Üremide trombozu kolaylaştıran durumlar	16
4.1. Bilateral Karotis Arterlerde Kalsiyum skoru	38
4.2. Sağ Serebral Hemisferde Bazal Ganglion Kalsifikasyonları	40
4.3. Sol Serebral Hemisferde Bazal Ganglion Kalsifikasyonları	40
4.4. Gri beyaz cevher ayrımında silinme	40
4.5. Serebral Hemisferlerde Hipodansite Artışı	41
4.6. Kan Manganez Seviyeleri	42
4.7. Hemodiyaliz ve Transplantasyon Gruplarında Pallidal İndeks Ölçümleri	44
4.8. Periton diyalizi ve Kontrol Gruplarında Pallidal İndeks Ölçümleri	45
4.9. Gri-Beyaz Cevher Ayrımında Silinme	46
4.10. Serebral Atrofi	47

1.GİRİŞ

Kronik renal yetmezlikli hastalar, renal fonksiyonlarını kaybetmiş olduklarından, hemodiyaliz, periton diyalizi ya da renal transplantasyon ile hayatlarını idame ettirmektedir. Bu tedaviler ile renal fonksiyonlar replase edilmeye çalışılarak, metabolik denge kurulmaya çalışılmaktadır. Denge ancak hastaların klinik ve metabolik olarak oldukça sıkı bir takibe alınması ile sağlanabilmekte olup, bu hastaların takibinde pek çok klinik problem ile karşılaşmaktadır.

Kronik renal yetmezlikte, serebrovasküler hastalıklar klinik tabloya fazlaca eşlik etmektedir. Sessiz laküner infarktlar ve inme bu popülasyonda oldukça yaygındır. Kardiyovasküler hastalığı bulunan geniş bir hasta gurubunda yapılan çalışmada, eşlik eden kronik renal yetmezliğin, geçici iskemik atakları ve stroke insidansını anlamlı olarak arttırdığı, komorbidite ile bağlantılı olduğu ve renal yetmezlik derecesinin artması ile riskin de arttığı ortaya koyulmuştur (1).

Serebrovasküler hastalıklar, kronik renal yetmezlikli hastalarda major ölüm nedenlerinden gösterilmektedir (2). Yaş, cinsiyet ve ırk hesaba katıldığında, diyalize giren hastalarda, hemorajik ve iskemik inmeye bağlı hospitalizasyon, genel popülasyona göre 3 ila 9 kat daha fazla bulunmuştur (3).

Kronik renal yetmezlikte, arteriyel kalsifikasyonların arttığı bilinmektedir. Arteriyel kalsifikasyon, hemodiyalize giren hastalarda, mortalitenin yaygın ve bağımsız bir göstergesidir. Hemodiyalize giren hastalarda arteriyel intimal ve medial kalsifikasyon riski özellikle artmıştır (4).

Literatürde, bu hastalarda koroner ve diğer vasküler yapılarda, artmış kalsifikasyonları konu alan pek çok çalışma olmasına karşın, iskemik değişikliklerin önemli ölçüde etkilediği kronik yetmezlikli hastalarda intrakraniyel vaküer yapıların etkilenimini araştıran çalışmalar oldukça azdır.

Ohtake ve arkadaşları (5) , diyalize giren diyabetik nefropatili bir hastada, manganezden zengin oral alıma bağlı gelişen manganez birikimine bağlı parkinsonizm bildirmişler ve MRG'de simetrik bazal ganglion hiperintensitesinin santral sinir sisteminde, manganez birikimine bağlı olduğunu savunmuşlardır.

Metabolik instabilitede, santral sinir sisteminde manganez birikimi oldukça güncel bir konu olup, değişik metabolik durumlarda beyinde manganez birikimi ile ilgili pek çok çalışma bulunmaktadır. Kronik renal yetmezlikli hasta grubunda, beyin MR'da manganez birikimine bağlı intensite değişikliklerini, yalnızca 5 olguda araştıran bir yayın mevcut olup, hasta sayısı az olsa da bir ilişkiyi ifade etmiş olup, ileri çalışmaların geliştirilmesinin gerekliliğini ortaya koymuştur (6).

Bu çalışmada ÇKBT ile kronik renal yetmezlikli hastalarda, intrakraniyel vasküler yapılar da kalsifikasyonların derecesini saptamayı ve Beyin MRG ile SSS'de manganez birikimine bağlı intensite değişikliklerini ortaya koyarak serum manganez seviyeleri ile ilişkisini araştırmayı ve normal popülasyon ile hemodiyalize giren, periton diyalizi yapılan ve transplantasyon yapılmış grupları kıyaslamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Kronik böbrek yetmezliği, glomerüler filtrasyon değerinde azalmanın sonucu böbreğin sıvı-solüt dengesini ayarlama ve metabolik-endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bozulma hali olarak tanımlanabilir. KBY'li hastaların büyük bir kısmında böbrek boyutları küçülmüştür ve biyopside primer nedene bağlı olmaksızın glomeruloskleroz görülür. Altta yatan olaya bağlı olarak belli bir süre geçtikten sonra primer neden ortadan kalksa dahi seyir durdurulamaz ve KBY gelişir. Hastaların klinik semptom ve bulguları böbrek yetmezliğinin derecesi ve gelişme hızı ile yakından ilişkilidir. Kronik böbrek yetmezliğinden etkilenmeyen organ veya sistem yok kabul edilebilir. KBY, artan sıklığı ve yüksek tedavi maliyeti nedeni ile ülkemizde ve dünya genelinde önemli bir halk sağlığı sorunudur (7).

KBY etyolojisinde diyabet, hipertansiyon ve glomerüler hastalıklar önemli yer tutar. Türkiye'de de kronik böbrek yetmezliğinin en sık sebebi bu üç kronik hastalıktır. Bu hastalarda ölüm oranının yüksek olmasının nedenleri arasında hastaların genelde ileri yaşta olmaları, yetersiz beslenme, böbrek yetmezliğine eşlik eden diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, enfeksiyon, malignite gibi hastalıkların bulunması sayılabilir. Türkiye'de 2009 yılında hemodiyaliz hastalarında en sık mortalite nedenleri sırasıyla; kardiyovasküler hastalıklar, malignite, serebrovasküler olaylar ve enfeksiyon hastalıkları iken, periton diyalizi hastalarında ise en sık nedenler kardiyovasküler hastalıklar, enfeksiyonlar ve serebrovasküler olaylardır (3).

Kronik böbrek yetmezlikli hastalar çoğunlukla periferik nöropati ve merkezi sinir sistemi disfonksiyonu ile komplike olur. Tedaviye başlanmamış hastalarda, ılımlı sensorial bulanıklıktan, deliryum ve komaya kadar değişen derecelerde semptomlar olabilir. Diyaliz tedavisi ise; diyaliz disequilibrium (dengesizlik) sendromu, diyaliz demansı ve progresif entellektüel disfonksiyon gibi nörolojik tablolara neden olabilir. Merkezi sinir sistemi anomalilerine neden olan spesifik faktörler açık değildir (8).

Kronik böbrek yetmezliğinde üre, guanidin bileşikleri, ürik asit, hippurik asit, bazı amino asitler, polipeptidler, poliaminler, fenoller, indolik asit, aseton, glukuronik asit, karnitin, miyoinositol, sulfat ve fosfat gibi biriken organik ve

inorganik maddeler bütün nörolojik sistemi etkiler. Birçok yazar, bilinmeyen nörotoksinlerin aksonal membran ve sinaptik mekanizmalara zarar verebileceği hipotezini öne sürmüştür (9). Ayrıca bazı veriler, paratiroid hormonun (PTH) artmış seviyelerinin akut ve kronik böbrek yetmezliğindeki merkezi sinir sistemi disfonksiyonlarına katkıda bulunabileceğini göstermiştir (10). Artan PTH nedeni ile beyinde kalsiyum seviyesi yükselir ve kalsiyum transportu etkilenir (11).

2.1.Renal Yetmezlikte Beyinde Oluşan Biyokimyasal Değişiklikler

Renal yetmezlikte oluşan klinik tabloları ortaya koymak amacı ile hastalar ve hayvanlar üzerinde pek çok çalışma yapılmıştır. Beynin intraselüler pH, sodyum, potasyum, klor, aliminyum, kalsiyum, magnezyum, adenin nükleotidleri, laktat ve sodyum-potasyum adenozin trifosfaz (NA, K ATPase) enzim aktivitesi değerleri ölçülmüştür (12,13). Akut renal yetmezlikte beyinde su, potasyum ve magnezyum normal, sodyum azalmış ve aliminyum artmıştır (12). Serebral korteksin kalsiyum içeriği ise normalin iki katına çıkmaktadır (12,14). Ratlarda yapılan çalışmalarda üremik beyin insülin, sukroz gibi inert moleküllere geçirgenliğin arttığı saptanmıştır. Penisilin, sülfat gibi zayıf asitlerin ise permeabilitesinin normal ya da azalmış olduğu görülmüştür (15). Beynin permeabilitenin değişmesine bağlı oluşabilecek serebral metabolizma değişiklikleri hayvan deneylerinde çalışılmıştır. İlk çalışmalarda, üremik ratların beyinlerinden elde edilen mikrozomal fraksiyonlarda NA-K ATPase aktivitesi değerlendirilmiş olup anlamlı olarak azalmış bulunmuş ve bu azalma sadece asidozla değil üreminin kendisi ile de ilişkilendirilmiştir (16). Üremik ratların beyinlerinde kreatin fosfat, adenozin trifosfat (ATP) ve glukoz artmış, adenozin monofosfat (AMP), adenozin difosfat (ADP) ve laktat azalmıştır. Üremik beyinde ATP kullanımının azalması ADP, AMP ve laktat üretiminde azalma ile sonuçlanır. Beynin metabolik hızı yavaşlar, glukoz artar, laktat azalır (17). Başka çalışmalar ile beyin oksijen kullanımında azalma ortaya koyulmuştur. KBY'li hastalarda beyin glutamin alımı azalmış, amonyak alımı artmıştır (18).

Hayvanlarda akut ve kronik böbrek yetmezliğinde, beyin, serebrospinal sıvı ve plasma osmolaritesi ve üre konsantrasyonları benzer bulunmuştur. KBY'li köpeklerde yapılan çalışmalarda beyin sodyum, potasyum, klor ve su miktarı ile

kontrol grubunun değerleri arasında fark bulunamamıştır. KRY’li köpeklerin beyinde sekiz farklı yerden kalsiyum miktarı ölçülmüş subkortikal beyeaz cevher, pons, medulla, serebellum, talamus ve nükleus kaudatuslarda normal seviyelerde bulunmuş olup kortikal gri madde ve hipotalamusda ise kalsiyum miktarı normalin % 60 üzerinde saptanmıştır. Yine aynı sekiz yerden yapılan ölçümlerde magnezyum ve su içeriği de normal sınırlarda bulunmuştur (19). Yapılan çalışmalarda beyin ve serebrosipinal sıvıda pH değerleri normal sınırlarda bulunmuştur. Akut ya da kronik böbrek yetmezlikli hastalar ve hayvanlarda ekstraselüler metabolik asidoz olmasına rağmen; beyinde, akyuvarlarda, karaciğerde ve iskelet kasında intraselüler pH normaldir (20).

2.2.Selüler ve Subselüler Çalışmalar

Üremik ratlarda çalışmalar nöron, sinaptozom ve glial hücreler düzeylerine çekilmektedir. Nöron hücre gövdesi ve dendritlerde lokalize olan glial fibriler asidik protein (GFAP) ile mikrotübül-ilişkili protein-2 (MAP-2) beyin hasarının erken indikatörlerindedir. MAP-2 seviyesinde azalma, nöronal dejenerasyonun erken bulgularındandır. Üreminin erken saatlerinde (ilk on iki saat) serebral kortekste difüz GFAP artışı görülür. MAP-2 aktivitesindeki değişiklikler de tüm serebral kortekste saptanmaktadır. Bu bilgiler nöronlarda, azotemiye bağlı dejeneratif değişikliklerin gelişebildiğinin göstergesidir (21, 22).

Fraser, Sarnacki ve Arieff (23,24) üremik ratlarda yaptıkları çalışmalarda, sinaptozomlarda sodyum-kalsiyum transportunda bozulma ve NA, K ATPase aktivitesinde azalmayı ortaya koymuşlar ve transport anormalliklerine bağlı olarak, üremi durumunda transmitter salınımının etkilenebileceğini öne sürmüşlerdir. Aynı çalışmacılar üremik beyinde membranlarda kalsiyum transportunun da etkilendiğini göstermişlerdir. Sinir uçlarından nörotransmitter salınımı ile ekstraselüler kalsiyum miktarı arasındaki ilişki düşünöldüğünde, kalsiyum transportundaki bozulmanın transmitter salınımını etkileyeceği öne sürölmektedir (25,26).

Üremi ile birlikte, sinaptozomlarda sodyum ve kalsiyum transportu etkilenmesine rağmen, tüm transport sistemlerinde etkilenme gösterilememiştir. Bazı çalışmalarda sinaptozomlarda üre ve su transportunun bozulmadığı gösterilmiştir (27).

2.3.Üremik Beynin Değerlendirilmesi

İnsanlarda üremik beynin radyolojik olarak değerlendirilmesi ile ilgili, güncel, geniş bir prospektif çalışma bulunmamaktadır. Kronik böbrek yetmezliğinden ölen insanlarda yapılmış çalışmalar da eski olup, modern patoloji metodları kullanılarak yapılmış çalışmalar bulunmamaktadır. 1974'ten önce diyalize giren hastalarda subdural hemorajinin oldukça yaygın görüldüğüne inanılmakta olup otopsi çalışmalarında %1-3 oranında bildirilmiştir. Benzer çalışmalarda intraserebral hemoraji görülme sıklığı %6 olarak belirtilmektedir. Generalize ve değişen derecelerde nöronal dejenerasyon sıklıkla görülmekle birlikte, lokalizasyonu genellikle değişkendir. Üremiden ölen bazı insanlarda otopside serebral korteksin granüler tabakasında nekroza işaret eden kanıtlar bulunmaktadır. Küçük intraserebral hemorajiler ve nekrotik odaklar % 10, fokal glial proliferasyon ise %2 oranında görülebilmektedir (28).

Üremik hastalarda inme insidansını arttırabilecek pek çok risk faktörüne maruziyet söz konusudur. Risk faktörleri arasında diabetes mellitus, üremi, hiperparatiroidizm, sigara içme öyküsü, hipertansiyon, hiperkolesterolemizm, ateroskleroz, hemodiyaliz tedavisi ve pek çok vazodilatör ilacın kullanımı sayılabilir (29- 31).

Kronik diyaliz tedavisi altında olan hastalarda inme görülme ihtimali yüksek olup, bu hastalara bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) teknikleri inme tanısı için kullanılmaktadır. Henüz diyaliz tedavisi görenlerde nöro-görüntüleme konusunda geniş hasta gruplarında yapılmış kapsamlı çalışmalar bulunmamaktadır, bu nedenle nefrologlar ve nörologlar genelde üremik beyinde oluşan yapısal değişikliklerin tümünden haberdar olamamaktadır. Yapılan az sayıda çalışmada, üremik hastalarda ve kronik diyaliz tedavisi gören hastalarda, beyinde yaygın olarak hastaların yaşı ile uyumsuz atrofi saptanmıştır (32,33). Ayrıca bu hasta grubunda görüntüleme teknikleri ile ortaya konulamayan, genellikle entelektüel fonksiyonlarda bozulma ile kendini gösteren nörolojik dejenerasyonlar da gelişmektedir (34-36).

2.4.Üremik Ensefalopati (37)

Üremik ensefalopati akut ya da kronik renal yetmezlikli hastalarda, glomerüler filtrasyon hızı normalin %10'unun altına düştüğünde görülebilen, akut ya da subakut organik beyin sendromudur. Diğer organik beyin sendromlarında da olduğu gibi hastalarda bilinç bulanıklığı, psikomotor belirtiler, düşünme, konuşma, algılama, hafıza ve duygulanım bozukları görülebilir. Üremik ensefalopati, üreminin erken nonspesifik nörolojik bulguları için kullanılan bir terimdir. KBY'li hastalarda görülen diğer sistemik anormallikler, daha geç ortaya çıkmaları, tuttukları organ ve dokularda nadiren semptom yaratmaları ve diyaliz tedavisine düzensiz ve ağır cevapları ile üremik ensefalopatiden ayrılabilirler.

Üremik ensefalopatide semptomlar; çabuk yorulma, gündüzleri uyku hali, geceleri uykusuzluk, kaşıntı, dikkati toplamada güçlük, düşünme, algılama, konuşma bozuklukları, huzursuzluk, anoreksia, kusma, seksüel disfonksiyon, geçici duygusallık ve içe kapanıklık, myoklonus, huzursuz bacak sendromu, ağız kokusu, hıçkırık, paranoid düşünceler, dezoryantasyon, konfüzyon, anormal davranışlar, meningeal işaretler, nistagmus, vertigo ve ataksi, geçici parazik ya da afazik periyodlar, koma ve konvulsiyonlar olabilir.

Üremik ensefalopatide semptomların en çarpıcı özellikleri sinir sistemi disfonksiyonuna bağlı gelişmiş olmaları; kognitif, nöromusküler, somatosensoriyal ve otonom bozukluklar şeklinde bulgu vermeleri ve ciddiyetleri ve prognozlarının renal fonksiyon ile direkt ilişkili olmasıdır. Semptomlar diyaliz prosedürleri ile kolayca iyileşebilir ve düzenli diyaliz programlarıyla önlenir. Renal transplantasyon gibi kalıcı tedavi yöntemleriyle ise tamamen engellenebilir.

Üremik ensefalopatinin nedenleri multipl ve kompleksdir. KBY'li hastalarda beyin oksijen kullanımı azalmaktadır. Bu hastaların çoğu zaten anemik olup, tek başına aneminin düzeltilmesi bile beyin oksijen kullanımını iyileştirmektedir. Anemi tedavisinde kullanılan human eritropoetin sayesinde aneminin düzelmesinin yanı sıra, beyin fonksiyonları ve yaşam kalitesi de açıkça iyileşmektedir. Üremik ensefalopati ile ilişkili çeşitli durumlar arasında asidoz, hiponatremi, hiperkalemi, hipokalsemi, hipermagnezemi, sıvı yüklenmesi ve dehidratasyon sayılabilir. Ayrıca, üremik ensefalopatide çeşitli hormonların serum seviyelerinin artmış olduğu gözlenir. Bunlar arasında en önemlisi parathormondur.

Hayvan deneyleri parathormon düzeyi yüksek köpeklerde üremidekine benzer merkezi sinir sistemi değişikliklerin gözlemlendiğine işaret etmektedir. Parathormonun nöronlara kalsiyum girişini arttırdığı düşünülmektedir. Artmış kalsiyum ile azalmış γ -aminobutirik asit (GABA) ve glisin aktivitesi, eksitator ve inhibitor etkiler arasındaki dengeyi bozarak, üremik ensefalopati ile ilişkili sistemik değişikliklere katkıda bulunur. Renal ya da ürolojik hastalığı bulunanlarda, klinik semptomların görülmesi halinde üremik ensefalopati tanısı zor değildir.

2.5.Diyalize Bağlı Ensefalopati

On yıldan uzun süre diyaliz tedavisi gören hastalarda mental dejenerasyon ve entellektüel kayıp ile giden, medikal olarak inme varlığının gösterilemediği, kronik diyalize bağlı ensefalopati olarak adlandırılan, organik mental yetersizlik ve psikiyatrik bulguların birlikteliği ile giden sendrom tanımlanmıştır (37). Gerçek etiyolojik sebepleri tam bilinmese de klinik özellikleri tablo 1 de özetlenmiştir.

Tablo 1.1 Diyalize Bağlı Ensefalopatide klinik Özellikler

Azalmış entelektüel kapasite
Kognitif fonksiyonlarda azalma
Kronik depresyon
Azalmış entelektüel kapasite Fiziksel aktivitede azalma
Senilite
Suisidal davranışlar
Psikoz
Seksüel disfonksiyon

Günümüzde görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler sayesinde, üreminin beyin üzerindeki etkileri daha çok anlaşılmaya başlanmıştır. Bazal ganglionlar ve internal kapsül lezyonları ile birlikte akut ve subakut hareket bozuklukları görülmektedir (38, 39). Kronik diyaliz tedavisi altında olanlarda serebral atrofi yaygın olup, tedavi devam ettikçe atrofi kötüleşmektedir. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda belli derecelerde görme kaybı rapor edilmiştir. Bazı olgularda görme

kaybı üremik psödotümör serebri ile alakalı olup, seçilmiş özel vakalarda cerrahi olarak optik sinir fenestrasyonu ile görme kaybı iyileştirilebilir (33).

Kronik diyalize bağlı ensefalopatide, hasarlanma ve nöron kaybını açıklayabilecek pek çok patofizyolojik mekanizma üzerinde çalışılmıştır. Serebral kan akımının azalması ile enerji üretimi azalır. Enerjini azalması ile iyon pompaları bozulur, mitokondriyal hasarlanma meydana gelir ve lökositler aktive olur. Oksijen radikalleri artar ve egzotoksinler salınmaya başlar. Hücre içi sodyum, klor ve kalsiyum iyonlarının artışı ile fosfolipazlar ve proteazlar aktive olur, prostoglandinler ve lökotrienler salınır. Hücre iskeletinde DNA ve hücre membranında bozulma başlar. Hasarlanmanın sonuçları, genetik komponentleri değişen elementlerin kaskatlardaki rollerine göre değişebilir (37).

Diyalize bağlı ensefalopati gelişiminde rol alan faktörler dört başlık altında özetlenebilir:

Apoptozis

Apoptozis hücre sayısının sabit tutulması için, hücre proliferasyonu ile birlikte süregelen proglanmış hücre ölümüdür. Aynı zamanda istenmeyen ve tehlikeli hücrelerin vücuttan potansiyel temizlenme yoludur. Apoptozis mekanizmalarında bozulmanın kanser, inme ve pek çok nörodejeneratif hastalık etyolojisinde rol aldığı düşünülmektedir. Üremi durumunda hücrede artan oksijen radikalleri, glutamat, hipoksi ve kalsiyum, hücrede hem nekroz hem de apoptozisi tetikleyebilir. Beyin hücrelerinin gerek apoptozis gerek ise nekrozla ölümünde başlıca neden hipoksiye bağlı gelişen oksidatif strestir. Kronik renal yetmezlikte beynin oksijen kullanımının azaldığı gösterilmiştir. Hücre yüzeyinde apoptotik sinyalleri algılayan, Tümör nekroz faktörü (TNF) ailesi ile ilişkili ölüm reseptörleri bulunur. Üremide bazı faktörler ile bu reseptörler aktive olur apoptotik nöron ölümü gerçekleşir (40, 41).

Hipoksi (37)

Üremi, proteinlerde progresif ve irreversible değişikliklere neden olur. Hücrenin oksijen kullanımında azalma ile birlikte hipoksiye bağlı hücre içi pek çok değişiklik meydana gelir. Nöronlar oksidatif strese oldukça duyarlı olup, nöronal hasarlanmanın en önemli nedenlerinden biri oksidatif strestir. Hipoksi ile birlikte lipid ve karbonhidrat metabolizması sonucu karbonil bileşiklikleri oluşur. Oluşan bu

karbonil bileşikleri, üremiye bağlı nörolojik komplikasyonların gelişiminde önemli rol oynar. İleri glukolizasyon ürünlerinin yaşla birlikte birikimi söz konusu olup, üremi ve diabette birikim daha hızlıdır. Hayvan deneylerinde plazma glukoz seviyesi ile ilişkili olmaksızın ileri glukolizasyon ürünlerinin deri, böbrek, damarlar gibi pek çok dokuda artmış ve hızlı birikimi gösterilmiştir. Nitrik oksit (NO) ile bu ürünlerin oluşumunun baskılandığı gösterilmiştir. NO kullanımı ile ateroskleroz sürecinde rol alan ve hipoksi ve üremi gibi durumlarda yapımları artan karbonil bileşikleri ve ileri glukolizasyon bileşiklerinin yapımı azalır. NO, benzer oksidan maddelerin temizlenmesinde önemli rol üstlenir.

Kronik diyaliz hastalarında, kardiyovasküler hastalıklar major mortalite ve morbidite nedenidir. Kronik diyaliz hastalarında oksidatif strese bağlı oksijen radikallerinin aşırı üretimi söz konusudur. Bu hasta grubunda malnutrisyon yaygın olup, beslenme durumu ile inflamasyon ve ateroskleroz direkt ilişkilidir. Diyaliz membranlarına E vitamini ve heparin eklenmesi ile oksijen radikallerinin üretimi azaltılabilir. İskemi riski olan hastalarda C vitamini de nöroprotektif olabilir. Radikallerin oluşumu sadece aerobik mekanizmaların kesitiye uğraması ile değil, aynı zamanda beynin kritik non-spesifik immündefans mekanizmaları ile de ilgilidir. Bu mekanizmalar her ne kadar yaşamsal olsalar da, uygunsuz şekilde aktivasyonları nörodejenerasyonu tetikler. Nöronlar, nekroz ve apoptozisi tetikleyen oksidatif strese oldukça duyarlıdır. Oksidatif stres, kan-beyin bariyerinin bozulmasında ve astrositlerde reaktif değişikliklerin oluşmasında da önemli rol alır. Oksidatif stres, Parkinson ve Alzheimer Hastalığı gibi pek çok nörodejeneratif süreçte de majör faktörler arasındadır.

İnflamasyon

Kronik, düşük dereceli inflamasyona sürekli maruziyet ateroskleroz gelişimde majör faktördür. C reaktif protein (CRP) yüksekliğinin, sağlıklı asemptomatik bireylerde koroner olaylar için bağımsız bir prediktör olduğu gösterilmiştir (42). Komorbidite durumlarında, body mass indeksi çok yüksek olan insanlarda serum CRP değerlerinin artması renal fonksiyon kaybının da göstergesidir. Akut faz reaktanlarından albumin, fibrinojen ve interlökin 6 ölçümü ile hemodiyaliz tedavisinin inflamatuvar bir duruma neden olduğu gösterilmiştir. Özellikle bu olgularda, fonksiyon görmeyen, kapanmış arteriovenöz greftler önemli inflamasyon

kaynaklarıdır. Kronik inflamasyon, anemi başta olmak üzere beraberinde pek çok sorunu getirir. Çalışmayan greftlere bağlı kronik inflamasyon, transplante olgularda da önemli bir sorundur (43).

Homosistein

Homosistein, metioninin transmetilasyonu sonucu oluşur. Metionin silfür içeren esansiyel bir aminoasittir. Glomerüler filtrasyon hızının artması ile plazma homosistein düzeyleri artar. Böbrek yetmezliğinde kanda seviyesi artan homosisteinin yeri ateroskleroz patogeneğinde önemlidir. Artmış homosistein, inme için önemli bir etkidir. Homosistein koagülasyon sistemini aktive eder. Endotel ve damar duvarı üzerinde geri dönüşümsüz etkileri bulunmaktadır. Homosistein serebral vazodilatasyon sağlayan NO etkinliğini azaltır. NO etkinliğini azalması ileri glukolizasyon ürünlerinde ve oksidantlarda artışa yol açar. Homosistein ayrıca NMDA reseptör agonisti olup hücreye kalsiyum girişinin artmasına ve hücre ölümüne neden olur. Tüm bu nedenler hemodiyalize giren hastalarda ateroskleroz ve inme riskini arttırmaktadır (37).

2.6.Üremik Nörotoksinler

Bergstram ve Furst(44) üremik nörotoksinlerin özelliklerini şöyle tarif etmektedir:

- 1.Bileşikler vücut sıvılarında kimyasal olarak ölçülebilmelidir.
- 2.Üremik insanlarda maddenin plazma konsantrasyonu, normal insanlara göre yüksek olmalıdır.
- 3.Madenin miktarını yüksek olması ile birlikte semptomlara yol açmalı ve üreminin düzeltilmesi ile semptomlar gerilemelidir.
4. Plazmada saptanabilen konsantrasyonlarda toksik etkileri de görülebilmelidir.

Toksik etkileri gösterilebilen en az üç tip nörotoksin bulunur:

- 1.Suda çözünen küçük moleküller (üre ve kreatin gibi).
- 3.Orta büyüklükteki moleküller.
3. Proteinlere bağlı bileşikler.

Güncel çalışmalar üremik beyinde guanidin bileşiklerinin arttığını ve üremik ensefalopatide önemli yer tuttıklarını göstermektedir (45). Guanidin bileşikleri, pek

çok beyin hasarı tipinde rol oynayan NMDA reseptörlerini aktive etmektedir. Ayrıca mitokondrial fonksiyonları da bozarlar. Nötrofil süperoksit üretimini de azaltarak immün sisitem üzerine olumsuz etkileri bulunur. Diğer yandan NO sentezini azaltırlar ki, NO sentezinin azalması vazokonstruksiyona neden olarak hipertansiyon ve iskemik değişikliklerin oluşmasına katkıda bulunur. Orta büyüklükteki moleküllerden sayılabilecek ileri glukolizasyon ürünleri dokular, enzimler ve proteinlerin yapısında geri dönüşümsüz değişikliklere neden olabilir. Endotel hücrelerini etkileyerek NO salınımını azatırlar. Günümüzde uygulanan diyaliz tedavisi ile bu bileşikler uzaklaştırılmaz. Poliamin, spermidin gibi protinlere bağlı bileşikler diyaliz ile uzaklaştırılabilirler. Spermidinler kalsiyum ve sodyum transportunu düzenleyen NMDA reseptörleri için agonisttirler. Parthotmon (PTH), kronik böbrek yetmezlikli hastalarda artmakta olup kardiyovasküler hastalıklar ve stroke ile ilişkisi gösterilmiştir. Renal disfonksiyon olmasa bile, primer hiperparatiroidizmde nöropsikiyatrik semptomlar ve EEG değişiklikleri görülmekte olup paratiroidektomi sonrası bulgularda düzelme görülmektedir. PTH yüksekliğine bağlı olarak beyin oksijen içeriği artar ve kalsiyum transportu bozulur. Kalsiyum transportunun bozulması ile deri, kornea, damarlar, beyin, kalp gibi dokularda kalsiyum birikimi olur. Ayrıca transportun bozulması ile kalsiyumun görev aldığı enzim ve nörotransmitter salınımı etkilenir (47).

2.7.Hemodiyaliz Disequilibrium (Dengesizlik) Sendromu

KBY'li hastalarda diyaliz tedavisine bağlı olarak pek çok santral sinir sistemi hastalığı görülebilir. Diyaliz Disekuilibrium (Dengesizlik) Sendromu (DDS) hemodiyaliz ile tedavi edilen hastalarda görülen klinik bir sendromdur. İlk kez 1962'de tanımlanan sendromda ilk görülenler iyi hissetmeme, bulantı, kusma, baş ağrısı ve yorgunluk şeklindeki belirtilerdir. Ağır formunda aritmi, epilepsi ve koma şeklinde hayatı tehdit eden acil durumlar oluşabilmektedir. Bu semptomlar hemodiyaliz sırasında solüt konsantrasyonlarında ve PH'daki hızlı değişikliklere bağlı olarak oluşmaktadır. Diyaliz sonucu kan üresindeki hızlı azalma, kan beyin bariyerinin özelliklerinden dolayı beyin üresindeki değişikliklerle paralel olmayabilir. Bu durum kan ve beyin arasında ozmotik gradiyent farkı meydana getirir. Bu ozmotik gradiyent farkı beyine doğru sıvı hareketine neden olur. Ortaya

çıkan beyin ödemi ile birlikte, kafa içi basınç artması ve papil ödemi görülür. Hemodiyaliz sırasında arteriyel PH'da hızlı düzelme olmaktadır. Hemodiyaliz ile birlikte plazma bikarbonatında artış ve ardından arteriyel PCO₂'de yükselme olacaktır. Plazma PCO₂'sindeki artışı serebrospinal sıvının PCO₂ artışı takip edecektir. Serebrospinal sıvıdaki PCO₂ artışı karbondioksitin bikarbonattan daha etkin biçimde serebrospinal sıvıya difüzyonuyla açıklanmaktadır. Sonuçta serebrospinal sıvının PH'daki azalmaya bağlı olarak hidrojen iyon konsantrasyonu artmakta ve beyin ödeminin artışına neden olmaktadır. Ayırıcı tanısında inme, subdural hematoma, subaraknoid kanama ve hiponatremi yer alır. Tedavisinde diyalizata osmotik solütlerin eklenmesi, intravenöz mannitol ya da gliserol verilmesi yer alır (37).

2.8.Diyaliz Demansı

Diyaliz demansı, diyaliz sıvısında bulunan alüminyumun etkisiyle meydana geldiği düşünülen ve kronik hemodiyaliz hastalarında görülen progressif ensefalopatinin sonucu olarak ortaya çıkan, disartri, nominal afazi, bunama, miyoklonik tikler, grand mal tipte epileptiform nöbetler ve psikoz tablosudur. Güncel bilgilere göre diyaliz demansı üç tipe ayrılmaktadır. Epidemik tip diyalizatın özellikle alüminyum ile kontaminasyonuna bağlı gelişir. Sporadik olarak gelişen olgularda, etyolojide alüminyum intoksikasyonunun bulunması daha az bir ihtimaldir. Diğer bir formu da konjenital ya da erken çocukluk dönemi renal hastalıklar ile ilişkili olup genellikle bu çocuklarda alüminyum ile kontamine olan diyalizatlar ile hiç diyaliz yapılmamıştır. Gri cevherde alüminyum içeriğinin diyaliz demansında 11 kat, diyaliz demansı gelişmemiş hemodiyaliz hastalarında ise 3 kat artmış olduğu gösterilmiştir. Kanda alüminyumun çoğunluğu transferrine bağlı olup serbest formu çok azdır. Beyinde transferrin reseptörleri az olduğundan, beyne alüminyum alımı çok azdır. Serbest halde dolaşan alüminyumun, özellikle de alüminyum sitratın beyne geçisi daha fazladır. Alüminyum aynı zamanda kemik ve diğer dokularda da artar. Alüminyumun majör kaynağı alüminyum içeren oral fosfat bağlayıcı ajanlardır ancak çoğu nefrolog kanda fosfat yüksekliğinin, alüminyum yüksekliğinden daha tehlikeli olduğu konusunda hemfikirdir. Diyaliz demansında diğer etyolojik faktörler arasında başka eser elementlerin birikimi, normal basınçlı hidrosefali, yavaş virus

enfeksiyonları ve serebral kan akımında değişiklik sayılmaktadır. Diyaliz demansının etkili bir tedavisi olmayıp hastalar ortalama 18 ay içinde kaybedilir (48,49).

2.9.Subdural Hematom

Subdural hematom, hemodiyalize giren hastalarda çok sık rastlanmayan ölüm nedenlerinden biridir. Diyalize giren hastalarda baş ağrısı, uyuşukluk, bulantı, kusma şeklinde bulgular ortaya çıktığında, özellikle hasta antikoagülan da kullanıyorsa akla subdural kanama gelmelidir. Bilinç bulanıklığı ve kafa içi basınç artışı bulguları varlığında ise subaraknoid kanama öncelikle düşünölmelidir. Bu hastalarda kanama fatal olabileceğinden genellikle opere edilmeleri gerekmektedir. Kanamanın tanısı BT ile kolaylıkla konabilir (37).

2.10.İnme

Beynin normal fonksiyonlarının devam edebilmesi için, glukoz ve oksijen ihtiyacı kardiyak debinin %15'ini oluşturan ve dakikada 800 ml olan kan akımından karşılanır. Bu değerlere karşılık gelen beyin kan akımı ihtiyacı 100 gram beyin için dakikada 40-60 mililitredir. Akut iskemik inme beynin bir bölümüne gelen kan akımının azalması sonucu oluşur. Akut iskemik inme sistemik perfüzyonun azalması, trombus ya da emboli gibi nedenler ile oluşabilir. Sistemik perfüzyonun azalması kardiyopulmoner yetmezlik ile ilişkili olup, genelde inmeye neden olmamaktadır. Ateroskleroz, lipidler, fibroblastlar, makrofajlar, düz kas hücreleri ve hücre dışı maddeleri değişik oranlarda içeren intimal plaklara bağlı olarak meydana gelen, ilerleyici arteryel darlık ve tıkanmalara, arterlerin esneklik ve antitrombotik özelliklerinin bozulmasına yol açan durumdur. Kesin ve belirli bir etiyolojisi olmamakla birlikte çeşitli faktörlerin ateroskleroz etiyolojisinde rolü olduğu bilinmektedir. Bunların başında enfeksiyon ajanları (*Chlamydia pneumoniae* gibi), genetik özellikler (homosistinemi, ACE genotipi gibi), hipertansiyon, diabet, hiperlipidemi, tütün kullanımı, sedanter yaşam, şişmanlık, kişilik yapısı gibi etkenler gelir. Aterosklerozun gelişimini, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve lipoprotein-a artışı hızlandırırken, yüksek dansiteli lipoproteinlerin (HDL) artışı inhibe eder. Aterosklerotik sürecin başlamasında ise, plazma bileşimindeki bozukluklar, trombosit, lenfosit ve monositlerle endotel hücreleri arasındaki on yıllarca sürebilen

etkileşimlerin baş rolde olduğu bilinmektedir. Aterosklerotik süreçte çeşitli nedenler, lökosit ve düz kas hücrelerinin subendotelyal alana gelerek çeşitli sitokinler ve mitojenlerin (PDGF = trombosit kökenli büyüme faktörü, gibi) etkisi altında proliferasyon olmasına yol açmaktadır (Büyüme faktörleri de denen bu faktörlerde uygunsuz bir artış ve salınım olduğu bildirilmiştir). Gelişmekte olan plakta lipoproteinlerden ve bunların okside formlarından zengin bir birikimin oluşması, hem doğrudan damar duvarının yapısal ve fonksiyonel özelliklerini bozmakta, hem de monosit ve ilgili hücrelerin aktivasyonuna yol açarak inflamatuvar bir sürecin aktive olmasına neden olmaktadır. Sonuçta dolaylı yoldan, endotel ve vasküler duvar fonksiyonlarının bozulmasına yol açarlar. En erken patolojik bulgu yağlı izler (fatty streak) olup daha sonra bu bölgelerde fibröz plaklar gelişir. Komplikasyonlardan sorumlu olan esas lezyonlar bu plaklardır. Başlıca komplikasyonlar; trombus gelişimine yol açan fissür/ülserasyon veya endotel disfonksiyonu gelişimi, anevrizma gelişimi, sekonder kalsifikasyon gelişimi veya en azından arterde stenoza yol açmaları ve bunlara bağlı olarak, ilgili damarın beslediği organ ve dokularda akut veya kronik iskemik hastalık ve fonksiyon bozukluklarının gelişmesidir (37) . Aterosklerozun oluşumunda geçerli olan teoriler:

Zedelenme (Injury) cevabı hipotezi

Endotel harabiyeti veya fonksiyonlarında bozulmanın tetiklediği olaylarla aterosklerozun gelişmesidir (37).

Klonal teori

Bir düz kas hücre klonunun yavaş ve neoplastik büyümesi aterosklerozu başlatan primer olaydır (37).

İnfeksiyon teorisi

C.pneumoniae (endotel içinde gösterilmiştir) veya virusler (Herpes virusler gibi) gibi infeksiyon ajanları aterosklerotik sürecin primer olaylarını başlatmaktadır.

Günümüzde en çok desteklenen teoriler zedelenme ve infeksiyon teorileridir. Aslında her iki teoride de inflamatuvar reaksiyonları indükleyen olaylar zinciri içinde gelişen bir sürecin olduğuna dikkat çekilmektedir. İmmünohistopatolojik

çalışmalarla, bu sürecin akut ve kronik inflamatuvar cevaplarla uyumlu yanları olduğu vurgulanmaktadır. Mekanik ve metabolik travmalar dışında, kronik inflamasyonun başta gelen etken ve tetikleyicileri olarak okside-LDL-kolesterol ve Chlamydia'lar gösterilmektedir. Ancak ateroskleroza anlamakta ve tedavisinde, henüz katedilmesi gereken çok uzun bir yolumuzun olduğu açıkça görülmektedir (37) .

Tablo1.2 Üremide trombozu kolaylaştıran durumlar

Artmış inflamasyon ve ateroskleroz
Diyalizde hipotansif ataklar, geçici iskemik atak ve iskemik inme
Diabet ve endotel hasarı
Prostetik materyaller (greft, sentetik kapak, kateter)
KKY, Atriyal fibrilasyon
Yüksek UF'ye bağlı diyaliz sonrası hemokonsantrasyon
Nefrotik sendrom
Heparin-induced thrombocytopenia/trombosis
Biyo-uyumsuz membranların kullanımı
Yetersiz heparinizasyon

Serebrovasküler olaylar son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda önemli bir mortalite nedenidir. Son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda inme sıklığının normal popülasyona göre dört ila on kat daha yüksek olduğu çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Ateroskleroz, üremi, artmış lipoprotein-A düzeyleri, ileri yaş, sigara ve hipertansiyon hemodiyaliz hastalarında sessiz serebral infarktlar için birincil risk faktörleridir. Sessiz serebral infarktlar inme için önemli risk faktörleridir ve derine penetre olan küçük serebral arterlerin tıkanıklığına bağlı olarak görülürler. Çoğu hastada laküner veya subkortikal infarktlar şeklinde görülürler (37) .

2.11.Manganez ve Kronik Böbrek Yetmezliği (6)

Parenteral nutrisyon alan ya da kronik karaciğer hastalığı, portosistemik venöz şant gibi nedenlere bağlı portosistemik ensefalopati gelişmiş hastalarda; adenohipofiz, globus pallidus, putamen, subtalamik bölge, substansia nigra ve bazen

de hemisferik beyaz cevherde difüz olarak manganez birikimi görülmektedir. Bazal ganglionlarda, özellikle globus pallidusta ve sitriatumda, T1 ağırlıklı MR görüntülerde bilateral artmış sinyal intensitesi, SSS'de manganez birikiminin biyolojik markırıdır. Son zamanlarda, kaynakçılarda, güvenlik önlemleri ve havalandırmanın yetersizliği nedeni ile kaynak tozlarının inhale edilmesine bağlı benzer şekilde manganez birikimi tanımlanmıştır. Nukleuslarda T1 ağırlıklı sinyal intensite değişiklikleri, non-ketotik hiperglisemik episod, hipoksi, nörofibromatosiz, kalsiyum birikimi, Wilson hastalığı, kernikterusun erken fazı gibi pek çok durumda görülebilmektedir. Manganez nörotoksitesisi; parkinsona benzer semptomlar, myoklonus, kognitif gerileme, miks vestibulo-auditor semptomlar gibi ciddi, ya da hafif kongnitif değişiklik, anksiyete, sleep apne gibi minor semptomlara neden olabilir. Hemodiyalize giren, kronik renal yetmezlikli hastalarda, T1 ağırlıklı görüntülerde benzer şekilde, globus pallidusta artmış sinyal intensitesi gözlenmektedir. Bu hastalarda da T1 sinyal değişikliklerinin manganez birikimine bağlı olabileceği öngörülerek, hemodiyalize giren kronik renal yetmezlikli hastaların serum manganez değerleri ile beyin MR'ları değerlendirilerek çalışmalar yapılmaktadır. Eğer diyalizat manganez ile kontamine değilse, diyaliz hastalarında manganez intoksikasyonu görülmesi ihtimali azalmaktadır. Manganez kanda +3 formunda transferrine bağlı olarak ve +2 formunda serbest olarak dolaşmaktadır. Manganez itrahi önemli ölçüde safra yollarına ekskresyon ile olurken üriner itrah önemsiz miktardadır. Renal yetmezliğe bağlı anüri gelişmesi, manganez itrahını etkilememektedir. Ohtake ve arkadaşları (5) diyalize giren diyabetik nefropatili bir hastada, manganezden zengin oral alıma bağlı gelişen (*Chlorella* organism extract) manganez birikimine bağlı parkinsonizm bildirmişler ve simetrik bazal ganglion hiperintensitesinin, santral sinir sisteminde manganez akümülyasyonuna bağlı olduğunu savunmuşlardır. Hemodiyalize giren hastalarda, çeşitli metabolik disfonksiyonlar ve üremi, MR incelemede bazal ganglionlarda intensite değişikliğine neden olmaktadır. Anormal manganez birikiminin nedeni; Safra yollarına itrahta sorun olması nedeni ile diyalizle uzaklaştırılmayan proteine bağlı manganez miktarının artması, atılım kapasitesini aşacak kadar manganez alımı ve üreminin manganez metabolizmasını etkilemesi gibi nedenlere bağlı olarak gelişebilir. Ayrıca bazı çalışmalarda, üremili hastalarda protein bağlama kapasitesinin düştüğü

gösterilmiştir. Beyin manganez seviyesinin plazmadan 100 kata kadar fazla olabilmesi, diyalize girenlerde, selektif bağlama ya da aktif transportun arttığını düşündürmektedir. Manganez transport kanalları transferin reseptörü taşımaktadır ve bazal ganglionlar transferin reseptörünün bolca bulunduğu bölgelerdir. Henüz bilinmeyen mekanizmalar beyinde manganez birikimde etkili olabilir ancak bugün bildiklerimize göre invitro çalışmalarda glial hücreler, manganeze yüksek afinite göstermekte olup, ekstraselüler kompartmana göre 200 kat daha fazla manganez içerebilmektedirler. Bazı çalışmalar, biriken manganezin % 60-70'nin mitokondri sitozolünde biriktiğini göstermiştir. Güncel çalışmalar manganez birikiminin patogenezi de astrosit mitokondrilerinin rol aldığını öngörmektedir.

2.12 Görüntüleme Yöntemleri

Radyolojik görüntüleme amacımız kronik renal yetmezlikli hastalarda beyinde oluşan, görüntüleme yöntemleri ile ortaya konulabilecek bazı değişiklikleri saptamaktır. İntrakranial vasküler yapılarda biriken kalsifik plakları ortaya koymak ve derecesini skorlamak ve aynı zamanda anatomik yapıyı değerlendirmek, kanama, hidrosefali, ödem gibi diğer patolojileri saptamak için BT kullanılır. Beynin görüntülenmesinde BT, kalsifikasyonları göstermede çok başarılıdır.

2.12.1. Bilgisayarlı Tomografi (50-52)

Görüntü Oluşum Süreci:

Bilgisayarlı Tomografi çalışma prensibi olarak 4 üniteden oluşur.

1. Kaynak: X ışın tüpü.
 2. Dedektör: Hastadan geçen ışınları saptar.
 3. Bilgisayar: Dedektörden gelen bilgileri alır, proses eder ve görüntü haline dönüştürür.
 4. Monitör: Bilgisayarda oluşan dijital görüntüleri gösterir.
- BT'de görüntü oluşumu 3 aşamada gerçekleşir.

1. Tarama Fazı: Data (bilgi) oluşur. Yalpaze şeklinde kolime edilmiş X-ışınları vücudu geçerek dedektörler tarafından absorpsiyon miktarı ölçülür. Dedektörler filmin yerine geçmiştir ve absorpsiyon özelliği yüksek olmalı, gelen

fotonu yüksek oranda yakalayabilmeli, elektron-sinyal dönüşümünü yüksek oranda yapabilmeli, ikinci sinyali işlemeye kısa süreler içinde hazır olmalıdır.

İki tip dedektör vardır.

XENON Dedektörler: Üzerine X ışını düştüğünde sıkıştırılmış xenon gazında iyonizasyona neden olur ve elektrik sinyali üretir.

SOLID STATE Dedektörler: Üzerine X ışını düştüğünde ışık salınımı olur ve elektrik sinyali üretir.

2. Rekonstrüksiyon Fazı: Bilgi dijital görüntüye dönüştürülür. Dedektörden elde edilen elektrik sinyallerinin tarama alanlarını temsil edecek sayılardan oluşmuş haritaya dönüştürme işlemine rekonstrüksiyon denir. Bu işlemin yapılması için değişik algoritmeler kullanılır.

Görüntü birçok sayısal verilerden meydana gelmektedir. Bu sayısal noktacık şeklindeki verilerin en küçüğüne PİKSEL denir.

P_i (Picture) x el (element)

En küçük hacim elemanına VOKSEL denir.

V_o (Volume) x el (Element)

3. Dijital-Analog Dönüşüm Fazı: Bilgi grinin tonları şekline görünebilir hale getirilir.

Tomografiler değişik evreler geçirerek günümüze kadar gelmişlerdir. İlk geliştirilen tomografiler birinci jenerasyon olarak isimlendirilirken günümüzde çok kesitli tomografiler yedinci jenerasyon olarak yerini almıştır. Kısaca bu gelişimin özellikleri aşağıdadır.

Birinci jenerasyon cihazlarda; tek bir dedektör vardır. Tüp ve dedektör hasta çevresinde doğrusal bir çizgi boyunca 180 derece dönmektedir. Tarama zamanı uzundur (4-5 dakika). İkinci jenerasyon cihazlarda; X ışın demeti ve dedektör sayısı artırılmıştır. Bu sistemde 3 X-ışın demeti 1 derece farkla yan yana dizilmiştir. Bir seferde 3 derece tarama yapması sebebiyle tarama süresi kısalmıştır (15 saniye).

Üçüncü jenerasyon cihazlarda; kolime edilmiş X-ışın demeti yelpaze şeklinde olup karşısında çok sayıda dedektör kullanılır. Dönüş açısı 360 dereceye çıkartılmıştır. Dördüncü jenerasyon cihazlarda; gantri boşluğunu 360 derece saran çok sayıda dedektör kullanılır. Dedektörler sabit olup tüp dönmektedir. Beşinci jenerasyon cihazlar; Ultrafast BT veya elektron beam BT olarak adlandırılır. X ışın elde edilmiş yöntemi farklı kullanılarak hasta çevresinde dönen hareketli kısımlar kalmamıştır. Altıncı jenerasyon cihazlar; çok sayıda paralel olarak dönen halka ve bunlara bağlı dönme hareketi yapmayan ama kayma hareketine sahip değme noktaları ve fırçaları olan sistem ile spiral tarama sağlanmış ve spiral BT'ler gündeme gelmiştir. Yedinci jenerasyon cihazlar; Çok kesitli çok dedektörlü BT'lerdir. 1988 yılında geliştirilen helikal veya spiral BT, tek bir nefes tutma süresinde gerçek 3 boyutlu görüntüleme imkanı sunması ile kesitsel görüntüleme önemli bir çığır açmıştır. Helikal BT görüntüleme temel ilke, tüp ve dedektörler hasta çevresinde sürekli dönerken hasta masasının eş zamanlı olarak hareket etmesi ve bu esnada dokudan 3 boyutlu projeksiyon verilerinin alınmasıdır. Yani, konvansiyonel cihazların aksine, hasta kesit kesit görüntülenmez, hasta masası belli bir hızla sürekli hareket eder ve hastadan elde edilen veriler hacimsel niteliktedir. Fan şeklinde ışın demeti üreten X-ışın tüpü ve 500-900 dedektör elemanından oluşan tek sıralı körvilineer dedektör dizisi karşılıklı olarak sürekli dönerler. Helikal BT'nin konvansiyonel BT'lerde olmayan 3 yeniliği vardır: Slip ring gantri dizaynı, çok yüksek ısı kapasiteli X-ışın tüpü ve helikal veriyi planar veriye dönüştürecek interpolasyon algoritmaları. Slip ring teknolojisi hareket eden ara yüzler arasında elektrik enerjisi iletimi sağlayan halkasal iletkenler ve fırçalardan oluşan elektromekanik bir dizayndır. Gantrinin sabit kısmından gelen tüm güç ve kontrol sinyalleri dönen kısma (tüp ve dedektör), bu kısımdan alınan ham veriler de sabit kısma slip ringler aracılığıyla iletilir. Bu dizayn, gantri eksenine konsantrik olarak dizilen paralel iletken halkalardan oluşur ve kayan fırçalarla gantri eksenine ile tüp-dedektör donanımı arasında elektrik bağlantısı sağlar. Kayan fırçalar sayesinde konvansiyonel BT'lerde olduğu gibi dönüşler arasında bağlantı kablolarının geri sarılması gerekmez ve böylece tüp-dedektör donanımı sürekli dönebilir.

Kısa sürede uzun mesafelerin incelenebilmesi ve incelemeler arasında tüpün soğuması için zaman kaybedilmemesi için helikal BT tüpünün anot ısı kapasitesi

yüksek olmalıdır. Bugün kullanılan helikal BT cihazlarının ısı kapasitesi 5-8 milyon ısı ünitesi (head unit) dolaylarında olup, ısı atılımı da (soğuma) yüksektir. Bu kapasite hedef diskin arkasına grafit destek koyarak, anot çapını arttırarak (20 cm ve üzeri), yüksek sıcaklığa dayalı rotor taşıyıcılar geliştirerek yalıtkanlı metal haube kullanılmasıyla elde edilmiştir.

Spiral BT’de X ışını tüpü ve dedektör dizisi masanın sabit hızlı ve sürekli hareketiyle veri toplarken, inceleme süresi boyunca hastanın çevresinde 360 derecelik dönüşler yapar. Bu dönme hareketi esnasında X-ışını tüpü fokal spotun izlediği yol heliks şeklindedir ve rotasyon merkeziyle arasında uzaklık sabittir. Aksiyel görüntülerin herhangi bir 360 derecelik segmentinin rekonstrüksiyonu ile gerçekleştirilmektedir. Bu nedenle orijinal spiral veriler interpolasyon adı verilen teknikle yeniden düzenlenir. İnterpolasyon işleminde, spiralin herhangi bir açısız ve kesitsel pozisyonu için önce projeksiyon değerleri hesaplanır daha sonra bu sentetik projeksiyon verilerinden yararlanılarak standart rekonstrüksiyon işlemi gerçekleştirilir.

Çok Kesitli BT (50-52)

X ışınlarının daha etkin kullanılmasıyla daha uzun mesafeler z-ekseni çözünürlüğünü koruyarak taranabilir. Bu amaçla çoğul sıralı dedektör dizaynı geliştirilmiştir. Tüp-Dedektör donanımı 3. Kuşak ve helikal BT’de olduğu gibi eş zamanlı dönen X ışın tüpü ve körvilinear dedektör dizisinden oluşur. Bu sistemde helikal BT’den farklı olarak dedektörler tek sıra değil, 2 veya daha fazla (4, 16, 32, 64 v.b.) sıra halinde dizilmiş, her biri 500-900 solid-state yapıdaki dedektör elemanlarından oluşan iki boyutlu matriks yapısındadır. Her bir dedektör sırası bir veri alma sistemine bağlanarak kanal sayısı kadar uzaysal veri elde edilir. Dedektör sıra sayısının artması X-ışınının etkin kullanımını sağlayarak veri alma kapasitesini dramatik olarak artırmaktadır. Gantri rotasyon zamanlarının da düşük olması nedeniyle bu cihazların performansı artırılmıştır. Bu gelişme daha kısa görüntüleme süresi, daha uzun görüntüleme mesafesi ve daha ince kesit kalınlığı amacıyla kullanılabilir. Çok kesitli BT’de dedektör sıra sayısı kesit sayısından daha fazla olduğundan çok dedektörlü BT yerine çok kesitli BT terimi kullanmak daha uygundur. Dedektör sıralarının sayısı, tasarımı ve diziliminin kalınlığı üretici firmalar arasında farklılık gösterir.

Dedektör tasarımları 3 ana grupta incelenir; matriks, adaptif ve hibrid dedektörler. Matriks diziliminde z-ekseni boyunca dedektör elemanlarının boyutları eşittir. Adaptif tasarımda ise dedektör elemanlarının boyutları merkezden periferie doğru kalınlaşır. Bu dizilimin mantığı dedektörler arasındaki septa sayısının periferie doğru azalması ve oblik gelen X ışınlarının septumlarca emiliminin azaltılarak geometrik doz etkinliğinin artırılmasıdır. Philips ve Siemens'in çok kesitli BT'lerinde bu adaptif tasarım kullanılır. Toshiba'nın kullandığı hibrid dizilim ise en içteki dedektör elemanlarının dıştakilerden daha ince olması dışında matriks dedektörlere benzer. 16'lı ve daha yüksek BT'lerde hibrid dizilimi kullanılır. Dedektörler arasındaki yaklaşık 0,06 mm kalınlıktaki ışını emen ama bilgi üretmeyen septa nedeniyle çok kesitli BT'lerde ve özellikle matriks dizilimde dedektör etkinliği düşüktür. Bu dahastaya verilen radyasyon dozunun fazla olması anlamına gelmektedir. Ancak çok kesitli BT'de ışın kolimasyonunun fokal spot boyutuna oranı yüksek olduğundan umbra/penumbra oranı da yüksektir. Genel olarak dedektör sıra sayısı arttıkça X ışını kullanım etkinliği arttığından, radyasyon dozu azalır.

Çok Kesitli BT'nin Avantajları

Helikal BT'nin avantajlarının tümü çok kesitli BT'de de mevcuttur, ayrıca performansı helikal BT'ye göre daha yüksek olduğundan daha uzun mesafeler, daha ince kesitlerle daha kısa sürede taranabilir. Çok fazlı ve dinamik çalışmalar ve fonksiyonel BT daha etkin yapılabilir. Multiplanar rekonstrüksiyon, hacimsel gösterim (volume rendering), BT anjiyografi, BT endoskopi ve BT floroskopi kalitesi helikal BT'ye göre daha yüksektir. Ayrıca özellikle 16 ve daha çok sayıda kesit alabilen BT'lerde kardiyak incelemeler ve koroner anjiyografi yapılabilir. İnce kesit (< 1mm) alındığında gerçek izotropik görüntüler (kübik voksel) elde edilir ki, bu da görüntü hacminden geçen her düzlemin eşit derecede keskin olması demektir. Uzun mesafelerin taranabilmesi özellikle travma hastalarında, tetkik süresinin kısılması ise çocuk ve bilinç bulanıklığı olan hastalarda harekete bağlı artefaktları en aza indirir. Açılı inceleme gerektiren yapılarda hastaya veya gantriye açısı vermeden tarama yapıp, daha sonra istenilen açıda ve alanda görüntü oluşturulabilir.

2.12.2 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) (53-54)

MRG, BT gibi kesit alma temeline dayanan tomografik bir görüntüleme yöntemidir. MRG incelemesinde BT'deki gantrinin bir benzeri kullanılır, ancak bu gantri bütün hasta vücudunu içine alacak ölçülerdedir. Gantri içerisinde çok güçlü bir manyetik alan oluşturulur. Görüntüleme temeli, bu güçlü manyetik alan içerisine yerleştirilmiş bir organizmada gerçekleşen atomik-moleküler düzeydeki etkileşimlere dayanmaktadır. Burada elde edilen veriler daha sonra bilgisayarlarda değerlendirilir ve görüntüleme ünitesinde de resimlere dönüştürülür.

Manyetik Rezonans olayı ilk kez 1940-1950'li yıllarda gözlenmiştir. O dönemlerde kimyacıların karmaşık kimyasal bileşiklerin analizi için kullandıkları bir yöntem olarak sınırlı kalmıştır. Yöntemin görüntüleme kullanılabileceği 1970'li yıllarda anlaşılmış ve hızla geliştirilerek tıbbi pratik içerisinde yerini almıştır.

MRG Aygıtı: MRG aygıtı birbirleriyle uyum içinde çalışan üç temel alt birimden oluşur. Bunlardan ilki kesit görüntülerine temel olan bilgilerin elde edildiği gantri, diğerleri bilgisayar ve görüntüleme alt birimleridir. Yapısal olarak MRG'nin BT aygıtından en önemli ayırt edici özelliği gantri'dir.

Gantri: MRG aygıtında kullanılan gantri, hasta vücudunu hemen hemen tümüyle içerisine alan, uzun bir tünel şeklindedir. Son yıllarda kısmen açıklığı olan ve daha kısa tünel şeklinde olan modeller üretilmiştir.

Hasta inceleme öncesinde masaya yatırılıp, gantri içerisine yerleştirilir. İnceleme süresince hasta ve hasta masası sabittir ve kesit alma işlemleri sırasında hareket ettirilmezler. Gantri ünitesi temel olarak iki alt birimden oluşur: magnet ve bobinler.

1-Magnet: MRG aygıtındaki gantri ünitesinin en önemli elemanı mıknatıstır. Kısaca magnet denen bu elemanın işlevi, gantri içerisine yerleştirilen organizmada görüntüleme için yeterli manyetizasyonu yaratabilecek, düzenli ve güçlü bir manyetik alan oluşturmaktır. MRG aygıtındaki manyetik alanı farklı yöntemlerle elde eden süperkondüktif, rezistiv, permanent (daimi) ve elektromagnetler ile birden fazla yöntemi kombine eden hibrid magnetler kullanılabilmektedir. Süperkondüktif

ve rezistiv magnetlerde manyetik alan yönü hastaya paralel iken, permanent ve elektromagnetlerde elde edilen alan yönü hastaya diktir.

2-Bobinler (Sargılar): Gantri içerisinde, magnetin yanı sıra iletken tellerden oluşturulmuş bobinler bulunur. Bunlar, magnetin iç tarafından gantri boşluğuna doğru sırasıyla; shim, gradient ve RF sargılarıdır.

Doku Manyetizasyonu: Normal koşullarda, dokulardaki protonlar (hidrojen atomları) rastgele yönlerde dönerler, dolayısıyla oluşturdukları manyetik dipoller de, rastgele yönleri gösterecek şekilde dağılmıştır. Birbirine zıt yöndeki dipoller, bir diğerinin etkisini karşılıklı olarak nötralize edeceğinden, sonuçta dokuda net bir manyetizasyon oluşmaz. Eğer doku güçlü bir dış manyetik alan (B_0) etkisine sokulacak olursa, protonlar dönüş yönlerini dış manyetik alan doğrultusunda ya da ona ters yönde manyetik alan üretecek şekilde değiştirmeye zorlanırlar. Yani oluşturdukları manyetik dipol, ya dış manyetik alan doğrultusunda (paralel), ya da ona ters düzenlenme (antiparalel) göstermek zorundadır. Paralel ya da antiparalel dizilim gösteren protonlar, dış manyetik alan gücüne bağlı olarak, belirli bir denge durumunda bulunurlar. Bu denge dinamik bir dengedir ve birim zaman içerisinde paralel/antiparalel oranı sabit kalmak üzere, paralel konumdan antiparalel, antiparalel konumdan paralel konumlara sürekli geçişler vardır. Daha düşük bir enerji seviyesi gerektirmesi nedeniyle, protonlardan milyonda birkaç tane daha fazlası dış manyetik alan yönünde, yani paralel dizilim gösterir. Dış manyetik alan gücü ile orantılı olarak, paralel dizilim gösteren proton sayısı artar. Paralel dizilim gösteren protonların manyetik vektörleri, ters yönde dizilim gösteren protonların dipol etkileri ile nötralize olacağından, dış manyetik alan yönünü gösteren çok az sayıda nötralize edilmemiş paralel dipol kalacaktır. İşte bu farklılık, dokuda net bir manyetizasyon oluşmasını sağlar. Oluşan net manyetik güç bir vektör olarak tanımlanır ve M olarak ifade edilir. Dokunun net manyetizasyon vektörü dış manyetik alana paralel ve ona oranla çok küçük olmakla birlikte, MRG incelemesini mümkün kılan temel fenomendir. Protonların manyetik dipolleri, dış manyetik alanın etkisiyle ortaya çıkan bir hareket nedeniyle, stabil değildir. Dipoller B_0 vektörüne tam bir paralellik göstermez ve B_0 çevresinde topaç benzeri bir hareketle salınırlar. Bu salınım hareketi presesyon adını alır. Presesyon hızı (frekansı), bir saniye içerisinde yapılan

presesyon hareketinin sayısı olarak tanımlanır ve dış manyetik alanın gücü ile doğru orantılı olarak artar. Presesyon hızı Larmor Denklemi adı verilen bir formülle ifade edilmiştir; $\omega = \gamma \cdot B_0$

Bu formülde ω salınım (presesyon) frekansını, B_0 dış manyetik alanın gücünü ifade eder. γ giromanyetik bir sabitedir ve farklı atomlar için farklı değerler alır.

Manyetik bir alan içerisine yerleştirilen protonlar kendi eksenini çevresindeki spin hareketi yanı sıra, manyetik alan yönü çevresinde topaç gibi bir dönme hareketi yaparlar (Presesyon hareketi). Presesyon yapmakta olan atomları özel bir radyofrekans (RF) dalgası ile uyarmak ve enerji aktarımı yapmak mümkündür. Uyarıcı RF dalgasının frekansı, presesyon frekansına eşit olduğunda atomla etkileşerek enerji transferini gerçekleştirebilmektedir. Farklı atomların presesyon frekanslarının da farklı olması nedeniyle, RF dalgasının frekansını ayarlayarak, manyetik alan içerisinde istediğimiz atomları uyarabiliriz (hidrojen, fosfor atomları gibi). RF dalgası ile uyarılan atomlar daha yüksek bir enerji düzeyine geçerler. RF dalgası kesildikten bir süre sonra, aldıkları enerjiyi çevrelerindeki diğer atomlara geri vererek, manyetik alan içerisindeki eski konumlarını almaya çalışacaklardır. Protonlar, sahip oldukları enerji fazlasını ortama aktarırlarken bir RF sinyali oluşur. İşte bu süreç, yani protonların RF dalgası ile uyarılarak dönüş yönlerinin değiştirilmesi ve ardından ortama enerjilerini aktararak, eski dönüş konumlarına dönmeleri Manyetik Rezonans olarak adlandırılır.

RF dalgası, radyo istasyonlarının kullandıkları frekans spektrumu içerisinde kalan ve insan vücudunu penetre edebilme özelliğinde, elektromanyetik bir ışının türüdür. Dış kaynaklı RF dalgaları magnetin homojenitesini bozarlar ve dokudan salınan sinyalleri etkileyerek sağlıklı görüntüler elde edilmesini engellerler. Bu nedenle, MRG gantri odası dış manyetik etkilere ve RF dalgalarına karşı izole edilir.

Relaksasyon Zamanı: Ana manyetik alan içerisine yerleştirdiğimiz protonların dipolleri, presesyon hareketlerinden dolayı, dış manyetik alan vektörü çevresinde dağınık ve düzensiz bir dağılım gösterirler. Bu dağılım adeta konik bir form oluşturur. Bu konik formu oluşturan her bir dipol vektörünün x, y ve z eksenlerinde birer izdüşüm vektörü vardır. Dipollerin rastgele dağılımı yüzünden x

ve y eksenindeki izdüşüm vektörleri nötralize olurken, geriye sadece z eksenine paralel ortak bir vektör kalacaktır (M). Bu vektörü standart bir ifade ile belirtmek için, dokunun dış manyetik alan içerisinde bir süre bekledikten sonra ulaştığı, denge konumundaki manyetik vektör olarak tanımlanan M_0 kullanılır. Z ekseninde oluşan bu izdüşüm vektörü (M_0), longitudinal vektör adını alır. Dokunun longitudinal vektörü, dış manyetik alan doğrultusuna paralel ve sabittir. Longitudinal vektör dış manyetik alanın bir parçası olduğundan, ölçülemez. Dolayısıyla görüntü oluşturmada kullanılacak verileri bu vektörden elde edemeyiz. Dokulardan sinyal elde edebilmek, doku manyetizasyon vektörünün yönünde yapılacak bir değişiklikten sonra mümkün olabilmektedir. Bu amaçla, presesyon yapmakta olan hidrojen atomlarının dönüş yönleri değiştirilir, diğer bir deyişle M_0 vektörü x, y düzlemine doğru eğilir. Dönüş yönlerinin değiştirilmesi, RF dalgaları (hidrojen atomunun presesyon frekansına eşit frekansta) üretilerek dokuya gönderilmesi, yani hidrojen atomlarına enerji aktararak gerçekleştirilir. Eğer kullanılan RF dalgası, M_0 vektörünü x, y düzlemine tam paralel duruma getiriyorsa, “90° RF pulsu” olarak adlandırılır. Diğer bir ifade ile 90° RF pulsunun uygulandığı anda, M_0 vektörü z aksında 0’a eşitken, tüm boyutu x (ya da y) eksenine yatacağıdır. RF dalgasının sonlandırılmasıyla birlikte, protonlar yeniden B_0 etkisi altına girer ve eski konumlarına dönmeye çalışırlar. Bu durum, protonları sahip oldukları enerji fazlasını geri vermek durumunda bırakır. Enerjilerini çevresindeki diğer atomlara aktaran protonlar, tekrar eski paralel/antiparalel konumlarına dönerler. RF pulsu sonrası yeterli bir süre beklenirse doku manyetizasyon vektörünün eski konumuna ulaştığı görülür. Doku manyetizasyonundaki bu değişim süreci, RF anten sargılarında Larmor frekansına eşit frekansta bir alternatif akım sinyali oluşturur. Böylece dokudan sinyal elde edilebilir ve doku manyetizasyonu ölçülebilir.

Vektörün 90° RF pulsu uygulamasından sonraki davranışlarını, farklı eksenlerde ifade etmek üzere iki parametre kullanılmaktadır. Bunlar T1 ve T2 zamanları olarak adlandırılan parametrelerdir.

T1 Zamanı: 90° RF pulsu bitirildikten hemen sonra, protonlar eski konumlarına dönerken, longitudinal vektörün giderek büyüdüğünü ve belli bir süre içerisinde eski değerine ulaştığını görürüz. Longitudinal vektörün eski değerine

ulaşma hızı longitudinal relaksasyon olarak adlandırılır ve vektörün eski değerinin %63'üne ulaşmaya kadar geçen süre, "T1 zamanı" olarak tanımlanır.

Longitudinal relaksasyon, her dokuda protonların enerjilerini transfer ettikleri mikroçevre farklılıkları nedeniyle farklı sürelerde gerçekleşir. Yüksek enerjili mikroçevrede, protonlar enerjilerini komşu moleküllere kolayca transfer edemezler. Oysa düşük enerjili bir mikroçevrede enerji aktarımı kolay ve hızlı yapılabilir. Enerji transferinin kolay ve hızlı yapıldığı dokularda, protonlar eski konumlarına daha çabuk dönerler. Diğer bir deyişle T1 zamanı kısa sürede tamamlanır. Tam tersi durumda, T1 zamanının uzun olduğunu söyleyebiliriz. Vücut sıcaklığındaki sıvılarda enerji düzeyi katılara oranla daha yüksektir. Bu nedenle, protonlar enerji aktarımını katı haldeki moleküllere daha kolay yaparlar, dolayısıyla katılarda T1 zamanı sıvılara oranla kısadır.

T2 Zamanı: Transvers relaksasyonun oluşmasında iki önemli faktör söz konusudur. Magnetik alan inhomojenitesi birinci nedendir. MRG magnetinin oluşturduğu güç alanının her bir protona eşit ölçüde manyetik etki göstermesi mümkün olamamaktadır. Bunun dışında gradient sargılar da bu inhomojeniteye katkıda bulunur. Transvers relaksasyonun ikinci nedeni, protonların çevresinde yer alan atom ve moleküllerin, dış manyetik alanda mikro düzeyde değişiklik yaratmalarıdır. Böylece birbirlerine çok yakın yerleşmiş olsalar da, farklı mikroçevre etkileri nedeniyle, Larmor eşitliği uyarınca protonların presesyon hızları farklılaşacaktır. Hangi nedenle oluşursa oluşsun manyetik inhomojenite, dipollerin farklı hızlarda hareket etmesine ve x, y düzleminde vektörlerin farklı yönlerde doğru hızla dağılmasına yol açar. Sadece mikroçevre etkileri ile oluşan relaksasyona T2 adı verilir. Her iki etkinin katkıda bulunduğu relaksasyon T2-Star olarak adlandırılır. Farklı kimyasal yapı ve içerikten dolayı, farklı dokularda mikroçevreye bağlı manyetik inhomojenite de farklı olacağından, dokuların T2 sürelerinde farklılıklar olması doğaldır.

T1 ve T2 relaksasyonları, aynı anda başlayıp birlikte devam eden, fakat devam etme süreleri birbirlerinden farklı olan süreçlerdir. T1 relaksasyonu 0'dan başlayıp RF dalgası gönderilmeden önceki maksimum seviyesine doğru ilerlerken, T2 relaksasyonu maksimum bir değerden başlayıp, 0'a doğru azalma gösterir.

Buradan T1 süresi M_0 vektörünün eski halini kazanma, T2 süresi ise $M_{x,y}$ vektörünün bozulma süreci olarak tanımlanabilir. T1 süresi, T2 süresine oranla çok daha uzundur. Genel olarak bir dokunun T2 süresi o dokunun T1 süresinin %10-20'si civarındadır.

Görüntü Parametreleri: Dokudan gelen sinyallerin RF anten sargılarında yakalanıp görüntü oluşturmak üzere bilgisayarda değerlendirilmesi gerekir. T1 ve T2 relaksasyonları aynı anda başladıklarından, dokudan gelen sinyallerin hangi komponentinin T1, hangilerinin T2 relaksasyonundan kaynaklandığı ayırt edilmektedir. Bu amaçla puls sekansları dediğimiz bazı tekniklerle RF sinyali gönderme ve dokudan gelen sinyalleri dinleme zamanları değiştirilerek elde edilen sinyalin T1 ya da T2 relaksasyonlarını temsil etmesi sağlanabilir. Ancak her iki süreç birlikte olduğundan, elde edilen sinyalin Saf T1 ya da T2 sinyali olması mümkün değildir. Bu nedenle, görüntülerin daha çok hangi tip sinyalden oluşturulduğunu söyleyebilmekteyiz (T1 ya da T2 ağırlıklı görüntü gibi).

MR görüntüsü üzerinde kontrast oluşturan dört parametre vardır. Bunlar T1 ve T2 süreleri ile ortamdaki proton sayısı (ortamın su içeriğine bağlı olarak değişen miktardadır) ve hareket halindeki yapıların oluşturduğu akım fenomenidir.

T1 Ağırlıklı Görüntü Elde Etme Prensipleri: 90° lik bir RF pulsunu dokuya gönderdiğimizde, sinyalin sonlandığı andan hemen sonra dokuda longitudinal vektör oluşmaya başlayacaktır. Yeterli bir süre bekledikten sonra (denge konumuna ulaşmadan, yani T1 süresi tamamlanmadan) aynı karakterde diğer bir puls gönderilirse, longitudinal vektör henüz tam büyüklüğüne erişmeden yeniden x, y düzlemine yatırılacak ve RF pulsunun kesilmesinden sonra tekrar oluşmaya başlayacaktır. Biliyoruz ki her dokuda, protonların çevre moleküllere enerji farklılıklarından dolayı, T1 relaksasyon süreleri farklıdır. 90° lik pulstan hemen sonra, T1 süresi kısa olan dokularda longitudinal vektör hızla büyüyecektir (protonlar çevreye daha çok enerji transver edebilecektir). T1 süresi kısa olan dokuların, longitudinal vektörleri arasında önemli bir fark oluşmuşken, 90° lik bir puls ile bu vektörlerin tekrar yatırılması halinde, kısa T1 süresine sahip dokularda, x (ya da y) ekseninde, daha büyük bir vektör elde edilecektir. Bu 90° lik pulsların

tekrarlanmasıyla dokuları defalarca uyarmak mümkündür. Bu süreç içerisinde, henüz T1 süresi tamamlanmadan gönderilecek her bir puls, dokular arasındaki T1 süresi farklılıklarını daha belirginleştirecek ve T1 süresi kısa dokularda, uzun T1 süresine sahip dokulara oranla x, y düzlemine yatırılacak daha büyük vektörler oluşacaktır.

Eğer göndereceğimiz pulslar arasında dokudan gelen sinyalleri dinleyecek olursak, longitudinal vektörün hızlı toparlandığı, yani T1 süresi kısa dokulardan daha güçlü sinyal alınacağı açıktır. Görüntü üzerinde, çok sinyal gelen dokular daha beyaz görüldüğünden, kısa T1 süresine sahip dokular T1 ağırlıklı görüntü üzerine beyaz görülecektir. Uzun T1 süresi olan dokular ise, T1 ağırlıklı görüntülerde daha koyu renkte kodlanacaktır.

Proton Ağırlıklı Görüntü Elde Etme Prensipleri: Yukarıda tanımlanan uygulamadakinin farklı olarak, 90°'lik pulslar arasında yeterince bekleyerek, longitudinal vektörün yeterince oluşmasına izin verilirse, vektörler arasındaki büyüklük farkları kaybolur. Her pulsle birlikte, tüm dokularda eşit büyüklükte bir vektörün transvers plana yatırılması söz konusu olacaktır. Yine pulslar arasında dokudan gelen sinyalleri dinleyecek olursak, anten sargılarımızda saptanan sinyal, o dokunun proton ağırlığı ile doğru orantılı olacaktır. Yani doku ne kadar çok proton içeriyorsa, o oranda çok sinyal verecek ve elde edeceğimiz görüntü de beyaz görünecektir. Bu yöntemle elde edilen görüntüler, dokunun proton içeriği ile yakından ilişkili olduğundan, proton ağırlıklı görüntü olarak adlandırılır.

T2 Ağırlıklı Görüntü Elde Etme Prensipleri: 90°'lik bir RF pulstundan sonra, T1 ile aynı anda başlayan T2 relaksasyonuna baktığımızda, Mx, y vektörü T2 süresi kısa dokularda, uzun olanlara oranla daha hızlı kaybolacaktır. Mx, y vektörünün hızlı kaybı nedeniyle, kısa T2 süreli dokulardan gelen sinyal zayıf kalırken, T2'si uzun olan dokularda vektörün sifira inme zamanı uzayacağından, daha çok sinyal kaydı yapılabilecektir. Bu durumda T2 ağırlıklı MR görüntüsünde, uzun T2 zamanına sahip dokular beyaz görülürken, kısa T2'si olan dokular siyah izlenecektir.

Spin Eko: Spin eko, MR görüntüleme de en çok kullanılan sekandır. Bu sekanda dokuya önce 90° 'lik bir RF pulsu gönderilerek longitudinal vektör x, y planına yatırılır. Hatırlayacağımız gibi, pulsun kesilmesinden kısa bir süre sonra protonların dipol yönleri transvers düzlemde dağılacaktır (defaze olacaktır). Dipollerin bir süre defaze olmalarına izin verilip, dokuya bir RF dalgası gönderildiğinde, dipol yönleri yatay düzlemde hareket yönlerinin tersine doğru hareketlenecek ve vektörün ilk yatırıldığı pozisyona doğru toplanmaya başlayacaklardır (refaze olacaklardır). 180° 'lik pulstan sonra, 90° ve 180° 'lik pulslar arasındaki süre kadar daha beklersek dokudan güçlü bir sinyal kaydı alınır.

Spin eko sekansında kullanılan 90° 'lik puls sonrasında defaze olan protonlardan öne geçenler (en hızlı defaze olanlar), 180° 'lik puls ile en arkada kalacaklardır. Kullanılan 180° 'lik puls, magnetik alan inhomojenitelerinden kaynaklanan transvers relaksasyon etkilerini ortadan kaldırır ve sadece mikroçevre etkileri ile oluşan transvers relaksasyon (T2) ortaya çıkar.

TR ve TE zamanlarında yapılacak değişiklikler ile görüntünün T1, T2 ya da proton ağırlıklı olması sağlanabilir. TR zamanı kısa tutulduğunda dokular arasında T1 farklılıkları belirginleşir ve elde edilen sinyal T1 ağırlıklı olur. TR zamanının uzun tutulması, görüntüde T1 ağırlığının azalmasına neden olur (dokudan geri kazandıkları longitudinal vektörler arasındaki farklar azalır). Diğer taraftan TE süresinin kısa tutulması, protonların x,y ekseninde yeterince dağılamamaları nedeni ile T2 ağırlığının az olmasına yol açar. TE zamanı uzun tutulduğunda T2 ağırlığı artar.

Spin eko sekansında TR, 700 ms'nin altında kısa, 2000 ms'nin üzerinde uzun kabul edilir.

Buna göre T1 ağırlıklı görüntü elde etmek için TR ve TE kısa tutulmalıdır. Proton ağırlıklı görüntüleme de T1 etkisinden kaçınmak için TR uzun tutulur. T2 etkisini azaltmak için ise TE kısa tutulmalıdır. T2 ağırlıklı görüntü elde etmek için hem TR hem TE uzun tutulmalıdır. Uzun TR kullanılan T2 ve proton görüntüleri ikili eko tekniği olarak adlandırılan yöntemle yapılabilir. Bu yöntemde 90° 'lik puls sonrası (kısa TE kullanılarak) 180° 'lik puls gönderilir, TE/2 süre beklenir ve proton görüntüleri için kullanılacak sinyal kaydı yapılır. Ardından ikinci bir 180° 'lik puls gönderilir ve daha sonra T2 sinyali elde edilir.

T1 ağırlıklı görüntüde sıvı ve benzeri oluşumlar koyu gri tonlarda, yağ dokusu ise parlak beyaz tonda görülür. T2 ağırlıklı görüntülerde sıvı parlak görülürken, yağ dokusu orta gri tonlardadır. T1 ağırlıklı görüntülerde anatomik detay daha iyi görülürken, T2 ağırlıklı görüntülerde lezyon demonstrasyonu daha iyidir.

Puls Sekansları: MR görüntüsünün T1, T2 ya da proton ağırlıklı olmasının yanı sıra, kontrast ve boyutsal rezolüsyon, SNR, FOV gibi özellikleri, dokuya gönderilen RF dalgasının tekrarlama sıklığı, uygulanan gradientlerini gücü, zamanlaması ve dokudan gelen sinyallerin kayıt zamanları gibi parametrelerin düzenlenmesi ile kontrol edilebilmektedir. Bu parametrelerin uygulama ve zamanlama kalıpları ile bazı protokoller geliştirilmiştir. Bu kalıplar puls sekansları olarak adlandırılır. Kalıplar içerisinde yapılan zamanlama değişiklikleri ile de görüntünün hangi özellikte olacağı belirlenebilir. Genel olarak üç tip puls sekansından bahsedilmekle birlikte, teknolojik yeniliklerle birlikte yeni puls sekansları geliştirilmektedir. Konvansiyonel olarak adlandırabileceğimiz sekanslar spin eko (SE), inversiyon recovery (IR), gradient eko (GRE) sekanslardır. Bunun yanı sıra hızlı spin eko (FSE) ve henüz yaygın olarak kullanılmayan eko planar görüntüleme (EPG), yeni ve hızlı görüntüleme yapan puls sekansları arasında sayılabilir.

Puls sekansları grafikler şeklinde puls diagramlarında gösterilebilir. Bu diagramlarda TR, tekrarlama zamanı anlamında olup, bir puls sekansının başlangıcından, sonraki puls sekansının başlangıcına dek olan süreyi ifade eder. Echo Time (TE) yankı (dinleme) zamanı anlamındadır ve 90°'lik puls ile dokudan gelen sinyal arasındaki süreyi tanımlar.

Gradien Eko: GRE aslında tek bir sekans olmayıp birçok sekansın ortak adıdır. SE ve IR sekanslarında, inceleme zamanı oldukça uzundur ve bu nedenle hareket artefaktları oldukça sık görülür. GRE sekansları inceleme süresini kısaltmış ve kardiyak incelemeler, MR anjiyografi, üç boyutlu görüntüleme gibi bazı özel çalışma olanakları sağlamıştır. Bununla birlikte klasik sekanslardaki görüntü kontrastlarına GRE sekansları ile ulaşamamaktadır.

GRE sekanslarında longitudinal vektör kısa RF pulsu kullanılarak 90° 'den küçük açılarda eğilir ve bu açığa flip angle (sapma açısı) adı verilir. Yani longitudinal vektör x, y düzlemine tam itelenmez ve RF pulsu gönderildikten sonra oluşan yeni vektörün, hem longitudinal hem de transvers komponenti bulunur. GRE sekansları kullanıldığında longitudinal vektörün geri kazanılması için gereken süre çok kısalmaktadır. Bu nedenle çok uzun süreler beklemeye gerek kalmadan, uyarıcı RF pulsları daha sık tekrarlanabilmektedir. Dolayısıyla TR süresi kısaltmakta, bu da inceleme süresini kısaltmaktadır. GRE sekanslarında vektörün transvers komponentini faze edecek 180° 'lik RF pulsları kullanılmaz (çünkü 180° 'lik puls, daha önce eğilen total vektörü tam ters yönü gösterecek şekilde -z kadranına itecektir). Bu nedenle sadece transvers komponent üzerine etki gösterebilecek bir gradient uygulayarak, protonları SE sekanslarında olduğu gibi refaze etmek mümkün olabilir. GRE sekanslarında görüntü kontrastını TR, TE ve sapma açısı kontrol eder. Sapma açısının büyük olması genellikle T1 ağırlıklı kontrast sağlarken, küçük sapma açılarında proton ve T2- star ağırlıklı kontrast oluşmaktadır.

Hızlı görüntüleme yapılabilmesi ve farklı kontrast özellikleri nedeniyle çok sayıda ve çeşitli GRE sekansları geliştirilmiştir. FLASH, FISP, GRASS gibi GRE uygulamaları en çok bilinenleridir.

Hızlı Spin Eko (Fast Spin Eko): GRE sekansları, inceleme süresinin kısaltılmasına yönelik ihtiyaçları karşılamak üzere geliştirilen tekniklerdir. Fakat GRE sekanslarında, sekansın kendine özgü kontrast özellikleri ortaya çıkmakta ve dokular arası kontrast, SE kalitesine ulaşmamaktadır. Bu nedenle kontrast kalitesini düşürmeden hızlı görüntüleme yapabilen sekansların arayışına girilmiştir. FSE ihtiyaca yanıt vermek üzere geliştirilmiş bir sekanstır. FSE'de özellikle T2 ve proton ağırlıklı görüntüler elde edilir. FSE'de de SE'de olduğu gibi önce 90° 'lik puls ile dokular uyarılır. Ancak daha sonra 90° 'lik puls takiben, birden fazla sayıda 180° 'lik puls gönderilir. Her 180° 'lik puls atımından bir süre sonra sinyal kaydı yapılır. 90° 'lik pulstan sonra kullanılan 180° 'lik puls sayısı 4-16 arasında değişir ve kullanılan 180° 'lik puls sayısı eko katar uzunluğu (echo train length) olarak tanımlanır. SE'ye oranla, FSE'de inceleme süresi (eko katar uzunluğu ile doğru orantılı olarak) önemli ölçüde düşürülmektedir. Ancak FSE'de kazanılan zamanın bir

kısmı görüntünün T2 kontrastını ve boyutsal rezolüsyonu arttırmaya harcanır. Bununla birlikte, konvansiyonel SE sekansına oranla görüntü kalitesinde hafif bir kayıp vardır.

GRE Sekanslarında T2 Ağırlıklı Görüntüler Nasıl Elde Edilir? GRE sekanslarda bir sinyal kaydı yapılabilmesi için 90° veya daha küçük açılarda tek bir RF pulsu kullanılır. T2 ağırlıklı görüntü elde etmek için radyofrekans puls tekrarlama süresi (TR) çok kısa tutulmalıdır. Böylece pek çok dokuda transvers relaksasyon tamamlanamaz ve ortamda daima bir transvers magnetizasyon bulunur. Bu duruma ‘steady-state Free Precession’ (SSFP) denir. Dokuların T1 relaksasyon sürelerinin T2 relaksasyon sürelerinden yaklaşık 10 kez uzun olduğu hatırlandığında, verilen bu TR süresi içerisinde longitudinal relaksasyonun tüm dokular için sabit olacağı kolayca anlaşılabilir. Sonuçta değişken tek faktör dokuların transvers magnetizasyon şiddeti olacaktır ve T1/T2 kontrast oranına dayanan bu sekanslar esas olarak ağırlıklı olacaktır. T2 ağırlıklı görüntü elde etmek için diğer parametre olarak küçük sapma açısı kullanılmalıdır. SSFP tekniği kullanılarak yapılan sekanslara Fast Imaging Steady-state Precession (FSIP), Fourier Acquired Steady-state (FAST) ve Mirror Sequence of FISP (PSIF) gibi isimler verilmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Hasta Popülasyonu

Üniversitemizin etik kurulu 24 Aralık 2010 Tarihli ve 256 sayılı kararı ile çalışmayı onayladı. Çalışmaya dahil edilecek hastalardan yazılı onay alındı. Mart 2011- Kasım 2011 tarihleri arasında, hastanemiz nefroloji bölümünde takip edilen, kronik renal yetmezlikli 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Her grupta 20 hasta olmak üzere, transplantasyon, hemodiyaliz ve periton diyalizi ile tedavi edilen hastalar 3 gruba ayrıldı. Bahsedilen tedavi yöntemlerine en az 1 yıldır devam eden, 18 yaşından büyük olan olgular çalışmaya dahil edildi. Hastalarda her hangi bir nörolojik yakınma ya da muayene bulgusu mevcut değildi. Olgular kronik karaciğer hastalığı açısından sorgulanarak, kronik karaciğer hastalığı olmayanlar çalışmaya dahil edildi. Hastaların 29'u erkek, 31'i bayan idi. Kontrol grubu ise aydınlatılmış onamları alınmış 20 gönüllüden oluşmakta idi. Kontrol grubunun 9'u erkek 11'i bayan idi. Kontrol grubu ile birlikte çalışmaya dahil edilen olgu sayısı 80 idi. Her bir olgunun beyin BT ve MR tetkikleri elde edildi. Olgulardan, kan manganez seviyesinin belirlenmesi için kan alındı.

3.2.Hastalardan Kan Alınması, Beyin BT ve MR Görüntülerinin Elde Edilmesi

Kan manganez seviyelerinin ölçümü için, olgulardan yaklaşık 10 mililitre venöz kan alındı. Kanda manganez eser miktarlarda bulunduğundan, bulaş olmaması için özel hazırlanmış eser element tüpleri kullanıldı. Çalışma devam ederken, alınan kanlar özel tüplerinde – 80°C'de saklandı. Çalışma sona erince örnekler ICP-MS cihazı (Perkin Elmer Etan DRC-e ICP-MS) ile analiz edilerek, kan manganez seviyeleri belirlendi. Beyin BT görüntülemesi çok kesitli BT cihazı ile (Aquillion 64, Toshiba, Tokyo, Japonya) 64x0.5 mm kolimasyonda, 0.5 saniye rotasyon zamanı, 3.5 cm/sn gantri rotasyonundaki masa hareketi, 225 mAs (otomatik ekspozur kontrol sistemi ile kişiye göre ayarlandı) ve 120 kV parametreleri kullanılarak, kontrast madde verilmeden gerçekleştirildi. Verteksten kafa tabanına seviyesine kadar 0.5 mm kesit kalınlığı ile tarama gerçekleştirildi. Standart beyin BT çalışmasının yanı sıra, Agaston skorunun ölçülebilmesi için, internal karotis arteri foramen lacerium seviyesinden, orta serebral arterin ayrımına kadar içecek şekilde, iş istasyonunda görüntüler yeniden oluşturuldu. Tüm değerlendirmeler çalışma istasyonunda (HP

XW8200 base unit, program vitrea) volüm imajlar (vital images) üzerinden yapıldı. Beyin MR görüntüleri (Magnetom vision plus 1.5- Tesla, Siemens, Almanya) 1.5 Tesla MR cihazı ile elde edildi. Standart çalışma hasta supin pozisyonda iken kaplayıcı sargı (head coil) kullanılarak yapıldı. Standart görüntüleme protokolünde aksiyal ve koronal olmak üzere 2 görüntü düzlemi yer alıyordu. Aksiyal T1 (TR/TE 560/14, FLİP ANGLE 70, matriks boyutu 256 X 256, kesit kalınlığı 5mm), aksiyal T2 (TR/TE 3500/99, FLİP ANGLE 70, matriks boyutu 256 X 256, kesit kalınlığı 5mm), Koronal FLAIR (TR/TE 9000/110, TI 2500, FLİP ANGLE 180, matriks boyutu 256 X 256, kesit kalınlığı 6 mm) sekansları çalışıldı. Standart protokole ek olarak bazal ganglionlar yöresini içerek şekilde, pallidal indeks ölçümlerini yapmak üzere, ince kesit aksiyel T1 (TR/TE 690/14, FLİP ANGLE 60, matriks boyutu 256 X 256, kesit kalınlığı 3mm) sekansı çalışıldı.

Çok kesitli BT ve MR görüntüleri 20 yıllık deneyime sahip bir nöroradyolog tarafından, olgunun hangi gruba dahil olduğu bilinmeden değerlendirildi.

3.3.Görüntülerin Değerlendirilmesi

Olgulardan elde edilen ÇKBT görüntüleri, Agaston skoru hesaplanmak üzere çalışma istasyonuna gönderildi. Agaston skoru koroner arterlerde kalsifikasyon miktarının belirlenmesi için geliştirilmiş bir skorlama metodudur. Bu skorlama metodunda arterdeki kalsifikasyonlar, her bir kesitte, dansitesi 130 HU değerinden yüksek olan alanlar şeklinde belirlenir. Kalsifikasyon alanları, her bir plağın pik dansitesiyle ilişkili olarak bir kofaktör ile türetilir (130 ± 199 HU = 1; 200 ± 299 HU = 2; 300 ± 399 HU = 3; ≥ 400 HU = 4). Agaston skorunun hesaplanması için software (vitrea) kullanılmış olup, foramen lacerium düzeyinden, orta serebral arter ayırımına kadar internal karotis arter boyunca, her kesitten ayrı ayrı yapılan ölçümlerin toplamı alındı. Kemik dansitesinin kontaminasyonu, pencere aralığı değiştirilmek sureti ile dikkatlice elimine edildi. Her olgu için sağ ve sol karotis arterlerin kalsiyum skoru hesaplanarak toplamları alındı. Ayrıca Her olgunun T1 ağırlıklı beyin MR görüntülerinde globus pallidus lokalizasyonu ve frontal subkortikal beyaz cevher lokalizasyonlarından, Standart ROİ (region of interest) (37.966 mm^2) kullanılarak intensite ölçümleri yapıldı. Globus pallidus intensiteleri,

aynı kesitte frontal beyaz cevherden yapılan ölçümlere bölünerek pallidal indeksleri hesaplandı.

Her olgunun beyin BT görüntüleri, bazal ganglion kalsifikasyonlarının varlığı açısından ayrıca değerlendirildi. Bilateral bazal ganglionlar yöresinde izlenen kalsifikasyonlar sıfırdan dörde kadar, görsel bir skala ile gruplandırıldı.

Bazal ganglionların sınıflandırılmasında kullanılan skala:

0= yok

1= şüpheli

2= hafif

3= orta

4= ileri

Beyin BT görüntüleri, standart pencere ayarı kullanılarak (W/L 80/34), atrofi varlığı, gri-beyaz cevher ayrımında silikleşme, serebral hemisferlerde serebelluma göre hipodansite artımı açısından ve beyin MR görüntüleri beyaz cevher intensitesinde kirlenme açısından 20 yıllık nöroradyolog tarafından değerlendirildi.

3.4.İstatiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler SPSS 20.0 versiyonu ve Sigmatat 3.5 ile değerlendirildi. Verilen normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk's testinden yararlanılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmalarda, normal dağılıma sahip verilerin analizinde parametrik olmayan testlerden ANOVA ve POST HOC test olarak ise Tukey testi kullanılmış olup normal dağılıma sahip olmayan verilerin analizinde ise parametrik olmayan testlerden Kruskal Wallis testi, POST HOC test olarak ise Tukey testi kullanılmıştır. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde Pearson exact ki-kare analizi kullanılmıştır. Değişkenler arası korelasyonun belirlenmesinde Spearman korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Veriler mean \pm SD olarak (median Q1 ve Q3) olarak özetlenmiştir. $P<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4-BULGULAR

Yaşları 19 ile 80 arasında değişen 38 (% 47,5) erkek, 42 (%52,5) kadın olgu çalışmaya dahil edildi. Ortalama yaş kadınlarda 45.4, erkeklerde 47.1 yaş idi. Hemodiyaliz grubunda ortalama yaş 50.7 (kadın 50.8, erkek 50.6), periton diyalizi grubunda 46.6 (kadın 44.1, erkek 51.1), transplantasyon grubunda 39 (kadın 37.3, erkek 40.7) ve kontrol grubunda 47.9 (kadın 49.6, erkek 46.2) yaş idi.

Olguların tümüne Radyoloji Anabilim Dalı'nda beyin BT ve MR çalışması yapıldı. Hastalar nefroloji kliniğinde düzenli takip edilen kronik renal yetmezlikli hastalar olup, nörolojik yakınma ya da saptanmış muayene bulgusu mevcut değildi.

Hastaların beyin BT çalışmalarında her iki karotis arterin foramen lacerium seviyesinden orta serebral arter ayırımına kadar olan kesimlerinde Agaston's metodu kullanılarak kalsiyum skorları ölçüldü. Hemodiyaliz grubunda olguların 4'ünde, transplantasyon grubunda 11'inde, periton diyalizi grubunda ise 7'sinde olmak üzere 60 hastanın 22'sinde kalsiyum skoru sıfır ölçüldü. Kontrol grubunda ise 20 hastanın 15'inde kalsiyum skoru sıfır olarak hesaplandı.

Kalsiyum skorunda transplantasyon grubu ve kontrol grubunda median değer sıfır iken hemodiyaliz grubunda 12.5, periton diyalizi grubunda ise 8.5 idi. Kontrol grubunda ortalama karotis arter kalsiyum skoru 37.45 iken hasta grubunda 87.81 olarak hesaplandı. İstatistiksel olarak kontrol grubu ve hasta grubu arasında anlamlı fark bulundu ($p<0.05$). Hemodiyaliz, transplantasyon ve periton diyalizi grupları kendi aralarında değerlendirildiğinde, median değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi.

Hasta gruplarının kalsiyum skorları birbiri ile kıyaslandığında, hemodiyaliz grubunun, transplantasyon grubu ve kontrol grubuna göre kalsiyum skoru istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunur iken periton diyalizi grubu ile arasında anlamlı fark saptanmadı. Periton diyalizi ve transplantasyon grubu arasında da anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 4.1 Bilateral Karotis Arterlerde Kalsiyum skoru

GRUP	SIRA NO	SAĞ KAROTİS ARTER	SOL KAROTİS ARTER	TOPLAM KAROTİS SKORU	GRUP	SIRA NO	SAĞ KAROTİS ARTER	SOL KAROTİS ARTER	TOPLAM KAROTİS SKORU
HEMODİYALİZ	1	0	0	0	PERİTON DİYALİZİ	41	88	52	140
	2	7	2	9		42	0	0	0
	3	0	0	0		43	103	76	179
	4	0	0	0		44	0	0	0
	5	2	0	2		45	0	0	0
	6	14	2	16		46	22	65	87
	7	0	4	4		47	0	0	0
	8	0	1	1		48	0	0	0
	9	48	106	154		49	0	0	0
	10	48	0	48		50	0	0	0
	11	75	18	93		51	21	28	49
	12	50	194	244		52	0	2	2
	13	69	95	164		53	68	29	97
	14	3	3	6		54	12	0	12
	15	0	0	0		55	75	112	187
	16	28	77	105		56	0	0	0
	17	475	277	752		57	62	199	261
	18	117	268	385		58	35	18	53
	19	653	1038	1691		59	5	0	5
	20	0	6	6		60	40	85	125
TRANSPLANT	21	7	5	12	KONTROL	61	0	0	0
	22	0	0	0		62	2	54	56
	23	0	0	0		63	0	0	0
	24	0	0	0		64	0	0	0
	25	0	0	0		65	371	316	687
	26	0	0	0		66	0	0	0
	27	0	6	6		67	4	0	4
	28	0	0	0		68	0	0	0
	29	0	1	1		69	0	0	0
	30	38	12	50		70	0	0	0
	31	5	0	5		71	0	0	0
	32	0	0	0		72	0	0	0
	33	0	1	1		73	1	0	1
	34	0	0	0		74	0	1	1
	35	0	0	0		75	0	0	0
	36	150	147	297		76	0	0	0
	37	19	0	19		77	0	0	0
	38	0	0	0		78	0	0	0
	39	0	0	0		79	0	0	0
	40	0	1	1		80	0	0	0

Hastaların beyin BT çalışmaları bazal ganglionlarda kalsifikasyon varlığı açısından, görsel bir skala ile değerlendirilmiş olup, bazal ganglion kalsifikasyonları şüpheli, hafif, orta ve ileri dereceli olarak sınıflandırılmıştır. Hemodiyaliz grubunda, sağ serebral hemisferde bazal ganglion kalsifikasyon varlığı olguların 2'sinde (%10) şüpheli iken 4 (%20) hastada hafif, 1 (%5) hastada orta ve 1 (%5) hastada ileri derecede idi. Sol serebral hemisferde ise bazal ganglion kalsifikasyon varlığı olguların 5'sinde (%25) şüpheli iken 3 (%15) hastada hafif, 1 (%5) hastada orta ve 1 (%5) hastada ileri derecede idi.

Transplantasyon grubunda sağ hemisferde bazal ganglion kalsifikasyon varlığı olguların 5'inde (%25) şüpheli iken, 4 (%20) hastada hafif derecede idi. Sol serebral hemisferde ise bazal ganglion kalsifikasyon varlığı olguların 8'inde (%45) şüpheli iken, 3 (%15) hastada hafif derecede idi.

Periton diyalizi grubunda ise sağ serebral hemisferde bazal ganglion kalsifikasyonu varlığı olguların 2'sinde (%10) şüpheli iken, 5 (%25) hastada hafif, 1 (%5) hastada orta ve 1 (%5) hastada ileri derecede idi. Sol serebral hemisferde ise bazal ganglion kalsifikasyon varlığı olguların 4'sinde (%20) şüpheli iken, 5 (%25) hastada hafif, 1 (%5) hastada orta ve 1 (%5) hastada ileri derecede idi. Kontrol grubunda ise sağ serebral hemisferde olguların 1'inde (%5) şüpheli iken 2'sinde (10) hafif dereceli idi. Sol serebral hemisferde ise kontrol grubunda 3 (%15) hastada şüpheli iken 1 (%5) hastada hafif dereceli idi.

Çalışmaya dahil olan 80 olgunun sağ serebral hemisferde 51'inde (%63), sol serebral hemisferde ise 44'ünde (%55) bazal ganglion kalsifikasyonu saptanmadı.

Tedavi grupları kendi aralarında değerlendirildiğinde bazal ganglion kalsifikasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut değildi. Yine tedavi grupları, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bazal ganglion kalsifikasyonları açısından anlamlı fark bulunamadı.

Tablo 4.2 Sağ Serebral Hemisferde Bazal Ganglion Kalsifikasyonları

grup						Total
	yok	supheli	hafif	orta	ileri	
Hemodiyaliz	12 60,0%	2 10,0%	4 20,0%	1 5,0%	1 5,0%	20 100,0%
Transplant	11 55,0%	5 25,0%	4 20,0%	0 ,0%	0 ,0%	20 100,0%
Periton Diyalizi	11 55,0%	2 10,0%	5 25,0%	1 5,0%	1 5,0%	20 100,0%
Kontrol	17 85,0%	1 5,0%	2 10,0%	0 ,0%	0 ,0%	20 100,0%
Total	51 63,8%	10 12,5%	15 18,8%	2 2,5%	2 2,5%	80 100,0%

Tablo 4.3 Sol Serebral Hemisferde Bazal Ganglion Kalsifikasyonları

grup						Total
	yok	supheli	hafif	orta	ileri	
Hemodiyali	10 50,0%	5 25,0%	3 15,0%	1 5,0%	1 5,0%	20 100,0%
Transplant	9 45,0%	8 40,0%	3 15,0%	0 ,0%	0 ,0%	20 100,0%
Periton Diyalizi	9 45,0%	4 20,0%	5 25,0%	1 5,0%	1 5,0%	20 100,0%
Kontrol	16 80,0%	3 15,0%	1 5,0%	0 ,0%	0 ,0%	20 100,0%
Total	44 55,0%	20 25,0%	12 15,0%	2 2,5%	2 2,5%	80 100,0%

Hastaların beyin BT incelemeleri, ödemin bir bulgusu olan gri beyaz cevher ayırımında silinme açısından değerlendirildi. Hemodiyaliz grubunda olguların 17'sinde (%85), transplantasyon grubunda 18'inde (%90) ve periton diyalizi grubunda 17'sinde (%85) gri-beyaz cevher ayırımında silinme mevcut iken, kontrol grubunda olguların sadece 7'sinde (%35) izlenmekte idi. Hasta gruplarında gri-beyaz cevher ayırımında silinme varlığı, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulundu.

Tablo 4.4 Gri beyaz cevher ayırımında silinme

grup			Total
	YOK	VAR	
Hemodiyaliz	3 15,0%	17 85,0%	20 100,0%
Transplant	2 10,0%	18 90,0%	20 100,0%
Periton Diyalizi	3 15,0%	17 85,0%	20 100,0%
Kontrol	13 65,0%	7 35,0%	20 100,0%
Total	21 26,3%	59 73,8%	80 100,0%

Beyin BT incelemesinde ödem varlığının bir diğer bulgusu da serebellar hemisferlerde, serebelluma göre hipodansite artışının izlenmesidir. Olgular bu bulgu açısından değerlendirilmiş olup hemodiyaliz grubunda olguların 13'ünde (%75) hipodansite artımı izlenmezken, 7'sinde (%35) mevcuttu. Transplantasyon grubunda olguların tümünde serebral hemisferlerde hipodansite artımı izlendi. Periton diyalizi grubunda olguların 13'ünde (%65) mevcut iken 7'sinde (%35) izlenmedi. Kontrol grubunda ise sadece 3 hastada serebral hemisferde hipodansite artışı saptandı. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark izlendi.

Tablo 4.5 Serebral Hemisferlerde Hipodansite Artışı

grup			Total
	YOK	VAR	
Hemodiyaliz	13 65,0%	7 35,0%	20 100,0%
Transplant	0 ,0%	20 100,0%	20 100,0%
Periton Diyalizi	7 35,0%	13 65,0%	20 100,0%
Kontrol	17 85,0%	3 15,0%	20 100,0%
Total	37 46,3%	43 53,8%	80 100,0%

Kan manganez seviyeleri değerlendirildiğinde, en yüksek manganez değeri 37.51 µg/L olup, olgu transplantasyon grubundadır. Bunun dışında diğer yüksek değerler 25.15 µg/L, 19.47 µg/L ve 12.36 µg/L ölçülmüş olup olgular hasta grubunda değil, kontrol grubunda yer almaktadır. Kan manganez seviyesi median değerleri hemodiyaliz grubunda 3.28 µg/L, transplantasyon grubunda 2.87 µg/L, periton diyalizi grubunda 3.71 µg/L ve kontrol grubunda 3.83 µg/L bulunmuştur. Gruplar arasında kan manganez seviyelerinin dağılımı istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık göstermemektedir. Tüm hasta grubu, kontrol grubu ile kıyaslandığında yine manganez seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmamaktadır.

Tablo 4.6 Kan Manganez Seviyeleri

HASTA GRUBU	SIRA NO	MANGANEZ $\mu\text{g/L}$	HASTA GRUBU	SIRA NO	MANGANEZ $\mu\text{g/L}$
HEMODİYALİZ	1	2,12	PERİTON DİYALİZİ	41	3,94
	2	4,62		42	1,86
	3	3,86		43	3,36
	4	1,56		44	3,43
	5	1,10		45	2,14
	6	1,74		46	7,38
	7	1,59		47	4,52
	8	1,42		48	3,70
	9	2,88		49	3,82
	10	3,48		50	3,07
	11	3,09		51	4,38
	12	8,60		52	3,52
	13	2,65		53	3,44
	14	3,89		54	5,64
	15	3,06		55	3,88
	16	3,82		56	3,90
	17	5,88		57	6,70
	18	3,83		58	3,72
	19	6,13		59	2,97
	20	3,48		60	3,50
TRANSPLANT	21	6,88	KONTROL	61	19,47
	22	3,73		62	2,18
	23	5,79		63	25,15
	24	2,98		64	7,28
	25	2,00		65	4,79
	26	0,93		66	2,25
	27	1,97		67	5,11
	28	2,81		68	3,38
	29	7,28		69	4,11
	30	2,94		70	3,71
	31	2,77		71	2,13
	32	2,39		72	3,52
	33	2,48		73	2,16
	34	1,92		74	3,60
	35	5,24		75	3,95
	36	2,68		76	12,36
	37	37,51		77	2,93
	38	4,94		78	4,90
	39	1,70		79	3,98
	40	27,06		80	2,59

Olguların beyin MR çalışmalarında, T1 ağırlıklı görüntülerde her iki serebral hemisferde standart ROI kullanılarak globus pallidus ve frontal beyaz cevher intensiteleri ölçülmüştür. Globus pallidus seviyesinden yapılan ölçüm, aynı kesitte subkortikal beyaz cevherden yapılan ölçüme bölünerek pallidal indeks hesaplanmıştır. Sağ ve sol serebral hemisferler için ayrı ayrı yapılan ölçümlerin her ikisi için de hemodiyaliz grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut olup, hemodiyaliz grubunda pallidal indeks daha yüksek bulundu. Hemodiyaliz grubu haricinde diğer gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Kan manganez seviyeleri ile ölçülen pallidal indeks değerlerinin ilişkili olup olmadığı araştırılmış olup hemodiyaliz grubunda pallidal indeks değerleri ile kan manganez seviyeleri arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Benzer şekilde transplantasyon grubunda pallidal indeks değerleri ile kan manganez seviyeleri arasında anlamlı ilişki yoktu. Periton diyalizi grubunda ise kan manganez seviyeleri ile pallidal indeks değerleri arasında ters yönde bir ilişki bulunmuştur. 3 hasta grubunun tümü kontrol grubu ile kıyaslandığında yine manganez seviyeleri ve pallidal indeks ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Gruplar arası pallidal indeksler değerlendirildiğinde, hemodiyaliz grubunda pallidal indeks değerleri, transplantasyon, periton diyalizi ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Hemodiyaliz grubunda pallidal indeks değerleri anlamlı yüksek olmasına rağmen transplantasyon, periton diyalizi ve kontrol grupları arasında anlamlı fark yoktu.

Tablo 4.7 Hemodiyaliz ve Transplantasyon Gruplarında Pallidal İndeks Ölçümleri

GRUP	SIRA NO	SOL HEMİSFER			SAĞ HEMİSFER		
		SOL GP	SOL FRONTAL	PALLİDAL İNDEKS	SAĞ GP	SAĞ FRONTAL	PALLİDAL İNDEKS
HEMODİYALİZ	1	517	528	97,917	532	517	102,901
	2	462	461	100,217	462	489	94,479
	3	512	490	104,490	529	493	107,302
	4	468	463	101,080	468	461	101,518
	5	580	540	107,407	593	581	102,065
	6	487	484	100,620	480	487	98,563
	7	529	484	109,298	537	494	108,704
	8	561	562	99,822	573	562	101,957
	9	586	491	119,348	610	539	113,173
	10	436	451	96,674	462	442	104,525
	11	564	559	100,894	572	544	105,147
	12	540	489	110,429	543	490	110,816
	13	491	463	106,048	497	457	108,753
	14	643	570	112,807	608	569	106,854
	15	585	517	113,153	565	532	106,203
	16	553	549	100,729	576	567	101,587
	17	547	507	107,890	537	461	116,486
	18	517	513	100,780	526	515	102,136
	19	590	536	110,075	585	567	103,175
	20	511	518	98,649	503	508	99,016
TRANSPLANT	21	485	485	100,000	476	467	101,927
	22	501	529	94,707	499	517	96,518
	23	544	557	97,666	550	551	99,819
	24	552	583	94,683	540	578	93,426
	25	519	503	103,181	514	492	104,472
	26	449	453	99,117	471	481	97,921
	27	450	450	100,000	458	462	99,134
	28	455	445	102,247	476	468	101,709
	29	549	541	101,479	537	533	100,750
	30	556	556	100,000	547	549	99,636
	31	538	535	100,561	546	539	101,299
	32	493	500	98,600	512	516	99,225
	33	546	539	101,299	539	544	99,081
	34	513	513	100,000	523	537	97,393
	35	492	492	100,000	496	479	103,549
	36	550	522	105,364	557	544	102,390
	37	545	551	98,911	542	537	100,931
	38	523	552	94,746	536	541	99,076
	39	507	516	98,256	534	527	101,328
	40	536	558	96,057	517	517	100,000

Tablo 4.8 Periton diyalizi ve Kontrol Gruplarında Pallidal İndeks Ölçümleri

GRUP	SIRA NO	SOL HEMİSFER			SAĞ HEMİSFER		
		SOL GP	SOL FRONTAL	PALLİDAL İNDEKS	SAĞ GP	SAĞ FRONTAL	PALLİDAL İNDEKS
PERİTON DİYALİZİ	41	511	529	96,597	519	536	96,828
	42	507	503	100,795	495	491	100,815
	43	513	484	105,992	520	525	99,048
	44	545	543	100,368	525	503	104,374
	45	537	548	97,993	554	540	102,593
	46	516	506	101,976	549	560	98,036
	47	481	478	100,628	490	493	99,391
	48	461	474	97,257	510	486	104,938
	49	530	533	99,437	540	541	99,815
	50	490	490	100,000	507	502	100,996
	51	413	442	93,439	419	459	91,285
	52	543	544	99,816	514	511	100,587
	53	562	567	99,118	530	540	98,148
	54	478	490	97,551	487	499	97,595
	55	496	508	97,638	488	460	106,087
	56	501	516	97,093	499	513	97,271
	57	515	543	94,843	535	536	99,813
	58	557	565	98,584	557	552	100,906
	59	434	428	101,402	415	415	100,000
	60	547	543	100,737	534	528	101,136
KONTROL	61	568	581	97,762	565	583	96,913
	62	525	521	100,768	535	540	99,074
	63	484	504	96,032	488	499	97,796
	64	557	572	97,378	569	571	99,650
	65	484	494	97,976	511	488	104,713
	66	467	485	96,289	465	479	97,077
	67	388	402	96,517	400	410	97,561
	68	448	470	95,319	436	437	99,771
	69	494	501	98,603	502	510	98,431
	70	536	547	97,989	533	539	98,887
	71	491	509	96,464	484	499	96,994
	72	527	531	99,247	495	493	100,406
	73	531	545	97,431	519	538	96,468
	74	491	508	96,654	481	498	96,586
	75	460	466	98,712	466	472	98,729
	76	541	557	97,127	543	568	95,599
	77	544	551	98,730	559	550	101,636
	78	521	537	97,020	542	550	98,545
	79	438	467	93,790	468	475	98,526
	80	447	447	100,000	446	464	96,121

Olguların beyin MR görüntüleri, ödem ve beyaz cevherde birikimin bulgusu olarak beyaz cevher intensitesinde kirlenme açısından değerlendirildi. Hemodiyaliz grubunda 20 olgunun 17'sinde (%85) MR görüntülerinde beyaz cevher intensitesinde kirlenme saptanırken, transplantasyon grubunda 19 (%95) olguda saptandı. Periton diyalizi grubunda ise 20 olgunun 18'inde (%90) beyaz cevher intensitesinde kirlenme saptandı. Kontrol grubunda ise olguların 12'sinde (%60) kirlenme mevcuttu. Hemodiyaliz ve kontrol grubu arasında, periton diyalizi ve kontrol grubu arasında, transplantasyon grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut iken, Hemodiyaliz grubu, periton diyalizi grubu ve transplantasyon gruplarının kendi içinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.9 Gri-Beyaz Cevher Ayrımında Silinme

		YOK	VAR	Total
grup	Hemodiyaliz	3 15,0%	17 85,0%	20 100,0%
	Transplant	1 5,0%	19 95,0%	19 100,0%
	Periton Diyalizi	2 10,0%	18 90,0%	18 100,0%
	Kontrol	8 40,0%	12 60,0%	20 100,0%
Total		14 14,3%	66 85,7%	80 100,0%

Hastaların beyin BT ve MR görüntüleri atrofi varlığı açısından 20 yıllık deneyimli nöroradyolog tarafından atrofi varlığı açısından değerlendirildi. Hemodiyaliz grubunda olguların % 65'inde, Transplantasyon grubunun %75'inde ve periton diyalizi grubunun % 80'inde yaş grubuna göre serebral atrofi olduğu saptandı. Kontrol grubunda ise olguların yalnızca % 20'sinde atrofi saptandı. Kronik renal yetmezlikli hastalarda her 3 tedavi grubu, kontrol grubu ile ayrı ayrı kıyaslandığında, atrofi varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu.

Tablo 4.10 Serebral Atrofi

		ATROFİ		Total
		YOK	VAR	
grup	Hemodiyaliz	7 35,0%	13 65,0%	20 100,0%
	Transplant	5 25,0%	15 75,0%	20 100,0%
	Periton Diyalizi	4 20,0%	16 80,0%	20 100,0%
	Kontrol	16 80,0%	4 20,0%	20 100,0%
Total		32 40,0%	48 60,0%	80 100,0%

5-TARTIŞMA

Çalışmamızda amaçlarımızdan biri son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz, transplantasyon ya da periton diyalizi ile tedavi edilen olgular ve kontrol grubunda, internal karotis arterde kalsifikasyon miktarını koroner kalsiyum skor metodunu kullanarak kantitatif olarak ölçmek ve gruplar arası farkı istatistiksel olarak araştırmaktır. Bu amaçla beyin BT'de internal karotis arter foramen laceriumdan orta serebral arter ayırım seviyesine kadar olan parçasında kalsiyum skoru Agaston's metodu kullanılarak hesaplandı ve gruplar arasında kıyaslandı.

Hem genel popülasyonda, hem de hemodiyalize giren hasta grubunda koroner dolaşım, arteriyel kalsifikasyonların varlığı ve miktarı açısından pek çok araştırmaya konu olmasına rağmen, serebral arteriyel kalsifikasyonlar yeterince araştırılmamıştır (54,55).

Ateroskleroz gelişim sürecinde gözlenen damar kalsifikasyonları ateromların üzerinde kalsiyum birikimi ya da tunica media ossifikasyonu ile oluşur (56). Karotis sifonda izlenen kalsifikasyonlar aterosklerotik değişikliklerin yaygın görülen belirteçlerindedir (57).

Jean-Marc Bugnicourt ve ark (58) intrakraniyel arteriyel kalsifikasyonların, transözafageal ekokardiyografide saptanan kompleks aortik plak varlığı açısından yüksek sensitivite ve negatif prediktif değere sahip olduğunu göstermişlerdir. Bu nedenle intrakraniyel arteriyel kalsifikasyonlar sistemik aterosklerozisin işaretçisi olabilir. Kronik renal yetmezlikli hasta grubunda aorta, koroner arterler ve iliak arterlerde yaygın aterosklerotik değişiklikleri gösteren pek çok çalışma yapılmış olup bu hastalarda aterosklerozis gelişiminin normal popülasyona göre daha fazla olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte nörolojik komplikasyonların oldukça sık görüldüğü bu hasta grubunda intrakraniyel vasküler yapılarda aterosklerozis açısından yapılmış çalışma sayısı oldukça azdır.

Chen ve arkadaşları (59) beyin damarlarında izlenen kalsifikasyonların, aterosklerotik ya da okluziv değişiklikler ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır. Daha spesifik olarak karotis sifonda izlenen kalsifikasyonlar, anjiyografik olarak yaklaşık %50 stenoz ile koreledir (56). Aynı zamanda arteriyel kalsifikasyonlar ile arterin sulama alanındaki iskemik bölgeler arasında pozitif korelasyon

izlenmektedir(60). Aterosklerotik hastalık, kronik böbrek yetmezlikli hastaları ölüme götüren süreçte önemli role sahiptir (61).

İlk kez Woodcock ve ark. (56) 1999 yılında BT’de karotis sifonda izlenen yaygın kalsifikasyonların anjiyografik olarak % 50’nin üzerinde karotis darlığı ile korele olduğunu ortaya koymuşlardır. Ancak çalışmalarında kalsifikasyon miktarı kalitatif olarak belirlenmiştir. Biz çalışmamızda karotis sifon kalsifikasyonlarını koroner kalsiyum skor metodunu kullanarak kantitatif olarak ölçtük.

Koroner kalsiyum skoru, koroner arter darlıklarında popüler bir görüntüleme yöntemi olup arteriyel stenozları saptamada sensitivitesi % 90’nın üzerinde bildirilmektedir (62). Koroner kalsiyum skorunun 400 ve üzerinde olması koroner stenoz ile anlamlı olarak ilişkilidir. Aynı zamanda semptomatik iskemik inme gelişimi açısından yüksek risk anlamına gelmektedir (63).

Agaston’s metodu tarafından belirlenen kalsiyum skoru damar kalsifikasyonlarını kusursuzca belirler ve internal karotis arterden kaynaklanan plakların kalsiyum içeriğini gösteren bir çalışmada mükemmel uyum saptanmıştır (61). Biz de çalışmamızda objektif bir metod olduğundan Agaston’s skorunu kullandık. Bu metodda tüm damar boyunca her kesitten ayrı ayrı ölçüm yapıp toplamı alındığı için tek bir kesitten yapılan değerlendirmeye göre kalsifikasyon derecesini daha doğru hesaplayacağını düşünmekteyiz. Agaston’s metodu bilgisayar kullanan basit bir kurala dayanmakta olup oldukça objektiftir.

Toshiaki Taoka ve ark. (57) Agaston’s skorunu kullanarak internal karotis arterde kalsiyum skorunu ölçerek anjiyografi bulguları ile kıyaslamışlar ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptamışlardır. Aynı çalışmada BT’de kantitatif olarak hesaplanan kalsiyum skoru, daha önceden inme geçirmiş ve geçirmemiş hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği için, ileride yaşanacak iskemik inmelerin belirleyicisi olamayacağı da ortaya konmuştur. Bu nedenle bu çalışmada karotis arterler için, klinik olarak belli bir riski ifade edebilecek bir eşik değeri belirlenmemiştir. Bizim çalışmamızda da hasta grubunda kontrol grubuna göre kalsiyum skoru yüksek bulunmuş olmasına rağmen, olguların nörolojik semptomları ya da inme hikayesi yoktu.

Toshiaki Taoka ve arkadaşlarının (57) çalışması, koroner kalsiyum skoru metodunu kullanarak intrakraniyel vasküler kalsifikasyonları değerlendiren

literatürdeki tek çalışma olup yalnızca hemodiyaliz hastaları çalışmaya dahil edilmiştir. Bizim çalışmamız koroner kalsiyum skor metodunu kullanarak karotis arterlerde kalsiyum miktarının kantitatif olarak belirlendiği ikinci çalışmadır. Bizim çalışmamızda hastalar, periton diyalizi, hemodiyaliz ve transplantasyon ile tedavi edilenler olmak üzere 3 ayrı tedavi grubunda yer almakta olup, intrakraniyel vasküler kalsifikasyonların tedavi gruplarına göre farklılık gösterip göstermediği araştırılmıştır.

Yuko Iwasa ve ark. (65) hemodiyaliz hastalarında intrakraniyel arteriyel kalsifikasyonların normal popülasyona göre fazla görüldüğünü ortaya koymuşlardır. Bizim çalışmamızda hemodiyaliz ile tedavi edilen hastaların yanı sıra transplantasyon ve periton diyalizi ile tedavi edilenler de yer almakta idi ve tüm hastalar kontrol grubu ile kıyaslandığında, hasta grubunda karotis arterlerden ölçülen kalsiyum skoru kontrol grubuna göre anlamlı olarak farklı bulundu.

Bizim çalışmamızda hemodiyaliz de dahil olmak üzere tedavi modalitesi ne olursa olsun, son dönem böbrek yermezliği olan hastalarda, normal popülasyona göre kalsiyum skoru daha fazla bulunmuştur. Hemodiyaliz hastalarında intrakraniyel arteriyel kalsifikasyonların normal popülasyona göre fazla görüldüğü konusunda Yuko Iwasa ve arkadaşlarına katılmaktayız. Bununla birlikte bizim çalışmamızda tedavi grupları kendi aralarında kıyaslanmıştır. Çalışmamızda hasta grubunda en yüksek kalsiyum skorları hemodiyaliz grubunda ve sonrasında periton diyalizi grubunda saptanırken, transplantasyon grubunda ise kontrol grubuna benzer şekilde kalsiyum skorları düşüktü. Hemodiyalize giren hastalarda karotis kalsiyum skoru, transplantasyon ile tedavi edilen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek iken periton diyalizi ile tedavi edilen grup ile aralarında anlamlı fark saptanmadı. Kalsiyum skorunun en düşük olduğu grup kontrol grubu idi. Hasta grubundan ise en düşük kalsiyum skoru transplantasyon grubunda izlendi. Hemodiyaliz ve periton diyalizi gruplarında ise kalsiyum skorları yüksekti. Kalsifik plakların gelişiminde yaş faktörünün rolü önemli olup gruplar arasında en düşük yaş ortalaması transplantasyon grubunda idi (ortalama yaş 39.02). Transplantasyon grubunda kalsiyum skorunun düşük olmasında yaş ortalamasının düşük olmasının da rolü olabilir. Bununla birlikte kalsiyum skorunun en düşük olduğu grup kontrol

grubu olmasına rağmen yaş ortalaması (ortalama yaş 47.92) transplantasyon grubundan daha fazladır.

Bu güne kadar renal yetmezlikli hasta gruplarından yalnızca hemodiyaliz ile tedavi edilenler benzer çalışmalara konu olmuştur. Çalışmamız, kronik renal yetmezlikli hastalarda intrakraniyel vasküler kalsifikasyonları tedavi gruplarına göre değerlendiren ilk çalışmadır. Çalışmamız yalnızca hemodiyaliz ile tedavi edilenlerin değil, aynı zamanda periton diyalizi ve transplantasyon grubu da dahil olmak üzere tüm hasta grubunda kalsiyum skorunun, kontrol grubuna göre yüksek olduğunu göstermektedir. Tedavi gruplarına bakıldığında ise transplantasyon grubunda vasküler kalsifikasyonların diğer tedavi gruplarına göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmektedir. En yüksek kalsiyum skoru hemodiyaliz grubunda olmakla birlikte periton diyalizi grubu ile aralarında anlamlı fark bulunmamaktadır.

Çalışmamızın amaçlarından bir diğeri kronik renal yetmezlikli hastalarda kan manganez seviyelerini belirlemek ve beyin MR bulguları ile ilişkisini değerlendirmek idi.

Manganez, fazla alındığında özellikle beyinde olmak üzere toksik etkiler gösterebilen bir eser elementtir (66). Beyinde manganez birikimi, manganizm denilen rijidite, tremor bradikinezi, postural instabilite gibi ekstrapiramidal belirtilere neden olur (67). Bununla birlikte subklinik manganizmde davranışsal ve kognitif disfonksiyon ve konstitusyonel semptomlar gibi değişik bulgulara neden olabilir (68). Santral sinir sisteminde manganez birikiminin biyolojik markırı, bazal ganglionlarda, özellikle de globus pallidusta T1 ağırlıklı MR görüntülerde artmış sinyal intensite artımıdır (69). Biz de çalışmamızda manganez birikimini değerlendirmek amacı ile globus pallidus lokalizasyonlarından intensite ölçümü metodunu kullandık. Manganez MR görüntülemeye T1 relaksasyon zamanını kısaltarak sinyal intensitesini artırır (70). Manganez aslında hem T1 hem T2 relaksasyon zamanını kısaltmasına rağmen T2 değişiklikleri T1 değişikliklerine göre oldukça küçüktür bu nedenle T2 zamanındaki değişim değerlendirilemez (71).

Kaynakçılarda ve bazı sanayi kollarında manganeze kronik maruziyetin, beyinde manganez birikimine bağlı olarak T1 sinyal intensitesini özellikle globus pallidusta arttırdığı iyi bilinmektedir (72). Benzer görüntüleme özellikleri konjenital karaciğer hastalığı, siroz ve portosistemik şant gibi karaciğer rahatsızlığı olan

hastalarda da görülmektedir (73). Literatürde hemodiyalize giren hastalarda da benzer bulgulara işaret eden çalışmalar bulunmaktadır. Bizde çalışmamızda kronik renal yetmezliği olup farklı tedavi yöntemleri ile tedavi edilen olgular ve kontrol grubunu manganez birikim bulguları yönünden araştırdık.

Manganez birikiminin semi-kantitatif olarak ölçümü için pek çok çalışmada pallidal indeks kullanılmıştır. Pallidal indeks, aksiyel T1 ağırlıklı görüntülerde globus pallidus sinyal intensitesinin frontal beyaz cevher sinyal intensitesine oranı olarak ilk kez Krieger ve arkadaşları (74) tarafından 1995 yılında tanımlanmıştır. Kim ve arkadaşları (75) ile Chang ve arkadaşları (76) pallidal indeks ölçümlerinin motor ve kognitif disfonksiyonun efektif bir göstergesi olduğunu ortaya koymuşlardır. Biz de çalışmamızda beyin MR görüntülerinde manganez akümülyasyonunu değerlendirmek amacı ile pallidal indeks ölçümlerini kullandık.

Çalışmamızda son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda ve kontrol grubunda beyin MR görüntüleri değerlendirildi ve manganez birikiminin göstergesi olan pallidal indeks hesaplandı. Tedavi grupları ve kontrol grubu kendi aralarında kıyaslandığında yalnızca hemodiyalize giren hastalarda pallidal indeks ölçümleri diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksekti. Hastaların serum manganez seviyeleri ölçüldü. Bununla birlikte ölçülen pallidal indeks değerleri ile serum manganez seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmedi.

Literatürde hemodiyalize giren hastalarda manganez akümülyasyonuna işaret eden birkaç çalışma bulunmaktadır. Ancak daha önce periton diyalizi ve transplantasyon tedavisi yapılmış hastalar manganez akümülyasyonu açısından araştırılmamıştır. Da Silva ve ark. (6) diyalize giren 5 olguda Parkinson benzeri klinik tablo ile birlikte beyin MR görüntülerinde globus pallidus lokalizasyonlarında T1 ağırlıklı görüntülerde artmış sinyal intensite varlığını göstermişlerdir. Ohtake ve arkadaşları (75), diyalize giren diyabetik nefropatili bir hastada, manganezden zengin oral alıma bağlı gelişen (*Chlorella organism extract*) manganez birikimine bağlı parkinsonizm bildirmişler ve simetrik bazal ganglion hiperintensitesinin santral sinir sisteminde, manganez akümülyasyonuna bağlı olduğunu savunmuşlardır. Bizim olgularımızda manganez birikimine bağlı semptom ya da fizik muayene bulguları olmamasına rağmen hemodiyalize giren hasta grubunda pallidal indeks ölçümleri

anlamli olarak yuaksekti. Bulgularimiz oral alim fazlaligi yada her hangi bir semptom olmamasina ragmen, Silva ve arkadaslarinin bulgularina benzer sekilde hemodiyaliz grubunda globus palliduslarda manganez birikimine isaret etmektedir. Bizim calismamizda ayrica transplantasyon ve periton diyalizi ile tedavi edilen olgular da dahil edilmiş olup bu olgularda anlamlı pallidal indeks yuaksekligi saptanmamıştır.

Diyalize giren hastalarda, kandan manganezin temizlenmesi nedeni ile serum manganez düzeyinin saglikli populyasyona gore dusuk oldugu rapor edilmiştir. Eger diyalizat, manganez ile kontamine degilse, diyaliz hastalarında manganez intoksikasyonu gorulmesi ihtimali azalmaktadır. Manganez kanda +3 formunda transferrine bagli olarak ve +2 formunda serbest olarak dolasmaktadır. Manganez itrahi onemli olcude safra yollarina ekskresyon ile olurken uriner itrah onemsiz miktardadir. Renal yetmezlige bagli anuri gelismesi, manganez itrahini etkilememektedir (74). Calismamizda son donem bobrek yetmezligi olmasına ragmen periton diyalizi ve transplantasyon ile tedavi edilmiş hastalarda pallidal indekslerin yuakse olmaması bu bilgileri dogrular niteliktedir. Bununla birlikte hic semptomları olmamasına ragmen hemodiyalize giren grupta yuakse bulunmuştur. Hastalarda manganezin oral yoldan fazla alimini dusundurecek bir bulgu saptanmamıştır. Hastanemiz diyalizatlari duzenli olarak kontrol edilmekte olup manganez ile kontaminasyon mevcut degildir ve ayrica hastalarda manganez birikiminin nedeni olabilecek karaciğer hastaligi bulunmamaktadır.

Schabowski (75) ve arkadaslari diyalize giren hastalarda manganez birikimi oldugunu, postmortem olarak gostermislerdir. Beyin manganez seviyesinin plazmadan 100 kata kadar fazla olabilmesi, diyalize girenlerde selektif baglama yada aktif transportun arttiginu dusundurmektedir. Manganez transport kanallari transferin reseptoru tasimaktadır ve bazal ganglionlar transferin reseptorunun bolca bulunduгу bölgelerdir. Henüz bilinmeyen mekanizmalar beyinde manganez birikimde etkili olabilir ancak bugun bildiklerimize gore in vitro calismalarda glial hücrelerde manganeze yuakse afinite gösterilmiş olup, ekstraseluler kompartmana gore 200 kat daha fazla manganez icerebilmektedirler Bazı calismalar, biriken manganezin % 60-70'nin mitokondri sitozolunde biriktiginu gostermistir. Güncel calismalar, manganez birikiminin patogenezi de astrositlerin mitokondri iceriyor olabilesini ongormektedir (76).

Bizim çalışmamızda olgu sayısı literatürdeki çalışmalara göre nispeten daha fazladır ve transplantasyon ve periton diyalizi gibi diğer tedavi modalitelerini de araştıran ilk çalışmadır. Bununla birlikte literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde yalnızca hemodiyaliz grubunda anlamlı fark bulunmuştur. Diğer tedavi yöntemlerine göre hemodiyaliz grubunda anlamlı fark olması nedeni ile manganezm için temel faktör, böbrek yetmezliği ya da üremiden çok diyaliz tedavisinin kendisi gibi gözükmemektedir. Hemodiyaliz tedavisinin hangi mekanizmalar ile buna neden olduğu günümüzde netlik kazanmamış bir soru olup, ileri çalışmalar gerekmektedir.

Pek çok çalışmada, özellikle karaciğer yetmezlikli olgular ile yapılan araştırmalarda serum manganez seviyeleri ile pallidal indeks ölçümleri arasında korelasyon olduğu söylenmiştir. Bizim çalışmamızda ise pozitif yönde bir korelasyon saptanmamıştır. Hasta ve kontrol grupları arasında ve tedavi grupları arasında kan manganez seviyelerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Hemodiyaliz grubunda pallidal indeks değerleri anlamlı olarak yüksek olmasına rağmen, kan manganez seviyelerinde anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Bununla birlikte periton diyalizi grubunda pallidal indeks değerleri ile kan manganez seviyeleri arasında negatif korelasyon bulunmuştur.

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, kan manganez seviyelerinin, kısa süre önce meydana gelen maruziyetlerin iyi bir göstergesi olabileceği ortaya koyulmuştur. Bununla birlikte çalışmaya dahil edilenlerde kan manganez seviyesinin diyet ya da bilinmeyen bazı nedenlerden dolayı belirgin derecede varyasyon göstermekte olduğu ortaya koyulmuş olup, kan manganez seviyesinin kronik maruziyeti saptamada iyi bir belirteç olmadığı söylenmektedir (76). Mergler ve Baldwin nörolojik etkiler ile kan manganez seviyeleri arasında korelasyon olmadığını göstermişlerdir (77). Bizim çalışmamızda da hemodiyaliz grubunda pallidal indeks değerleri yüksek olmasına rağmen hastalarda belirgin nörolojik semptom yoktu. Bizde pallidal indeks değerlerinin kronik maruziyet sürecini yansıttığına ve subklinik manganez birikiminin belirteci olduğuna katılmaktayız.

Pek çok çalışmada kan manganez seviyelerinin geniş bir aralık gösterdiği izlenmektedir. Literatürde referans aralık çok geniş olup serumda 0.9-2.9 mg/l, tam kanda 4-15 mg/l arasında değişen değerler bildirilmektedir. Tüm vücut manganez statusünü gösterdiği ispatlanmış güvenilir bir markır bulunmamaktadır (78).

Çalışmalarda plazma, serum ya da tam kan manganez seviyeleri kullanılmaktadır ancak kanın hangi komponentinden elde edilen sonuçların daha güvenilir olduğuna dair tartışmalar mevcuttur. Choi ve arkadaşları (79) tam kan ve kırmızı kan hücrelerinden ölçülen manganez seviyelerinin T1 ağırlıklı görüntülerde sinyal artımı ile daha iyi korelasyon gösterdiğini ortaya koymuşlardır. Biz çalışmamızda kan manganez seviyelerini plazmada ölçtük. Elde ettiğimiz sonuçlar literatürde belirtilen referans aralıklar ile uyumlu idi. Bununla birlikte kan manganez seviyeleri ile pallidal indeks değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Pallidal indeks ölçümleri kan manganez seviyesine göre daha uzun süreleri maruziyeti gösterir ve nörolojik performansı daha iyi yansıtır (73). Biz de manganez akümülyasyonunu değerlendirmede, pallidal indeks ölçümlerinin plazma manganez seviyelerinden daha güvenli olabileceğine katılmaktayız.

Çalışmamızda olgulardan elde edilen beyin BT görüntüleri, bazal ganglionlarda kalsifikasyon varlığı açısından değerlendirilmiştir. Kronik renal yetmezlikli hasta grubunda aorta, koroner arterler ve diğer vasküler yapıların yanı sıra diğer dokularda da kalsiyum birikimine işaret eden çalışmalar bulunmaktadır. Bu hasta grubunda kalsifikasyon olarak tanımlanan, yaşamı tehdit edebilen, küçük damarlarda kalsifikasyon, intimal hipertrofi ve tromboz ile birlikte zamanla dokuda iskemi ve takiben infark gelişimi ile sonuçlanan durum tanımlanmıştır (80). Rijssen ve arkadaşları (81) son dönem böbrek yetmezlikli bir olguda kalsifikasyon gelişimine bağlı alt ekstremitelerde yaygın ülseratif lezyonların geliştiğini göstermişlerdir.

Kronik böbrek yetmezliğinde, fosforun atılamamasına bağlı hiperfosfatemi gelişir ve buna bağlı olarak PTH artar. PTH ve fosfor artışı kalsiyum metabolizmasında bozulmayı beraberinde getirir. Literatürde böbrek yetmezliği ile ilişkisi olmayan, hiperfosfatizm ve hiperparatiroidizme bağlı bazal ganglion kalsifikasyonlarının geliştiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Montenegro ve arkadaşları (82) psödohipoparatiroidizmli, serum kalsiyum seviyesi normal olan bir olguda serebral korteks ve bazal ganglion kalsifikasyonlarının varlığını göstermişlerdir. Biz de çalışmamızda parathormon, kalsiyum ve fosfor anormalliklerinin sıkça görüldüğü kronik renal yetmezlikli hasta grubunda, beyin BT çalışmalarını, bazal ganglionlarda kalsifikasyon varlığı açısından araştırdık.

Serebral kalsifikasyonlar idiyomatik olarak ya da pek çok metabolik hastalığa sekonder gelişebilir. İdiyomatik bazal ganglion kalsifikasyonları her hangi bir kalsiyum metabolizma problemi olmaksızın görülen durumdur. Bazal ganglion kalsifikasyonlarına otopsi serilerinde % 0.6 oranında rastlanmaktadır. Rutin beyin BT çalışmalarında ise %0.3-0.7 oranında izlenmektedir. Bazal ganglion kalsifikasyonları nörolojik semptomlarla birlikte olabilir. Sekonder serebral kalsifikasyonlar hipoparatiroidizm, nodüler skleroz, cockayne sendromu, beyin tümörleri, enfeksiyonlar, karbon monoksit intoksikasyonu, radyasyon maruziyeti gibi pek çok nedene bağlı gelişebilir (83).

Tsuchiya ve arkadaşları (83), 17 yaşındayken membranoproliferatif glomerülonefrit tanısı alan 24 yaşında son dönem böbrek yetmezliği nedeni ile periton diyalizine başlanan olguda, 27 yaşına geldiğinde ortaya çıkan ekstrapiramidal semptomlar nedeni ile çekilen beyin BT tetkikinde bazal ganglionlarda kalsifikasyonların varlığını göstermişlerdir. Olguda aynı zamanda hiperparatiroidizm saptanmıştır. Sonrasında aspirasyon pnömonisi nedeni ile kaybedilen hastaya otopsi yapılmış olup bazal ganglionlar, serebral ve serebellar beyaz cevher, dentat nükleusta kalsifikasyonlar izlenmiştir. Işık mikroskopunda aynı zamanda serebral damarlarda kalsifikasyonlar ve lüminal darlıkların olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda paratiroid glandlarda hiperplazi izlenmiştir.

Çalışmamızda 80 olgunun görüntüleri değerlendirildiğinde, yalnızca periton diyalizi ile tedavi edilen bir olguda ve hemodiyaliz ile tedavi edilen 1 olguda, bazal ganglionlarda bilateral yaygın kalsifikasyonlar izlendi. Olguların büyük çoğunluğunda belirgin bazal ganglion kalsifikasyonu izlenmedi. Hemodiyaliz, periton diyalizi ve transplantasyon grubu kendi aralarında ve kontrol grubu ile kıyaslandığında, istatistiksel olarak anlamlı olabilecek bulgu saptanmadı. Çalışmaya dahil edilen olgularda, bazal ganglionlarda birikime işaret edebilecek her hangi bir nörolojik bulgu yoktu. Parathormon, kalsiyum ve fosfor seviyeleri de ayrıca çalışmaya dahil edilmedi. Amacımız bu olgularda klinik ya da laboratuvaradan bağımsız olarak, var olabilecek sessiz bazal ganglion birikimlerini araştırmaktı. Bu amaçla yapılan değerlendirmede hastaların büyük çoğunluğunda, birkaç olgu dışında bazal ganglionlarda kalsifikasyon varlığı saptanmadı. Transplantasyon, hemodiyaliz

tedavisi ve periton diyalizi gruplarının kendi aralarında ve kontrol grubu ile aralarında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda beyin BT incelemelerinde her 3 tedavi grubunda gri beyaz cevher ayırımında silinme ve serebral hemisferlerde serebelluma göre hipodansite artışında, kontrol grubuna göre anlamlı artış mevcuttu. Benzer şekilde beyin MR incelemelerinde T2 ağırlıklı görüntülerde beyaz cevher intensitesinde kirlenme dikkat çekici idi. Bulguların ödem ve beyinde bazı metabolitlerin birikimi yönünden anlamlı olduğunu düşünmekteyiz. Literatürde özellikle diyalize giren hastalarda ödem varlığı pek çok çalışmada gösterilmiş olup bulgularımız mevcut çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızın çeşitli sınırlamaları vardı. Birincisi hasta sayımız düşüktür. Bu nedenle çalışmamız hemodiyaliz, periton diyalizi ve transplantasyon ile tedavi edilen popülasyonun tümünü yansıtmaya yeterli olmayabilir. İkincisi kan manganez seviyelerini tam kanda değil plazmada ölçmemizdir. Kan manganez seviyesinin ölçümü rutin bir tetkik olmayıp, literatürde de kanın hangi komponentinden bakılması gerektiği konusunda karmaşa mevcuttur. Tüm vücut manganez ini yansıtabilecek ölçüm tekniğinin belirlenmesi konusunda ileri çalışmalar gerektiğine inanmaktayız.

6-SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda 20 hemodiyaliz, 20 transplantasyon, 20 periton diyalizi ve 20 kontrol grubunda olmak üzere toplam 80 olguya beyin BT çekildi ve internal karotis arterin intrakraniyel segmentinde kalsifikasyonların derecesi ölçüldü. Kruskal-Wallis varyans analizinde median değeri en yüksek olan hemodiyaliz grubudur. Bununla birlikte transplantasyon grubunda kalsiyum skoru kontrol grubuna benzer şekilde düşük bulunmuş olup bu iki grupta median değerler sıfır bulunmuştur. Gruplar birbiri ile Tukey testi kullanılarak kıyaslandığında hemodiyaliz grubunda kalsiyum skoru transplantasyon ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($P<0,05$). Bununla birlikte periton diyalizi ile aralarında anlamlı farklılık saptanmadı.

2. Çalışmamız serobrovasküler olaylar ile sıkça komplike olan kronik renal yetmezlikli olgularda intrakraniyel vasküler kalsifikasyonları Agaston's metodunu kullanarak kantitatif olarak belirleyen ikinci çalışmadır. Bununla birlikte tedavi yöntemlerini kıyaslayan ilk çalışmadır.

3. Agaston's skoru koroner arterler için geliştirilmiş bir yöntem olup, Koroner kalsiyum skorunun 400 ve üzerinde olması koroner stenoz ile anlamlı olarak ilişkilidir. Karotis arterlerde izlenen kalsifikasyonlar ile inme ilişkisini ifade edebilecek bir eşik değer bulunmamaktadır. Agaston's skorunun inme riskini belirlemek amacı ile kullanılması için bir eşik değer belirlenebileceğine ve bu konuda geniş hasta sayısı ile ileri araştırmalar yapılması gerektiğine inanmaktayız.

4. Çalışmamızda olguların beyin MR görüntülerinde, globus pallidus lokalizasyonlarında pallidal indeks değerleri hesaplanmıştır. Pallidal indeks santral sinir sisteminde manganez akümülyasyonun belirteci olarak kabul edilen bir parametredir. Hemodiyaliz grubunda pallidal indeks değerleri transplantasyon grubu, periton diyalizi grubu ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Hemodiyaliz grubu dışında diğer gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi.

5. Son dönem böbrek yetmezliği olmasına rağmen diğer gruplarda pallidal indeks değerlerinde anlamlı bir fark olmaması nedeni ile manganez birikiminin

sebebinin üremi ya da böbrek yetmezliğinden çok, hemodiyaliz tedavi yönteminin kendisi ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz.

6. Hastaların kan manganez seviyeleri ICP-MS metodu ile kanın plazma komponentinde ölçüldü. Grupların kan manganez seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi.

7. Pallidal indeks değerleri ile kan manganez seviyeleri arasında anlamlı korelasyon izlenmedi. Kan manganez seviyesinin akut maruziyeti gösterdiği, pallidal indeks değerlerinin ise kronik manganez maruziyetini daha iyi gösterdiği bilinmektedir.

8. Çalışmamızda kan manganez seviyeleri ile korelasyon olmamakla birlikte, hemodiyaliz grubunda pallidal indeks değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Hemodiyaliz ile tedavi edilen hastalarda kronik, subklinik manganez akümülyasyonun olduğunu düşünmekteyiz.

9. Kronik karaciğer hastalarında ve kaynakçılık gibi bazı meslek kollarında santral sinir sisteminde manganez birikimi olmakta ve bu hastalarda ekstrapramidal semptomlar görülebilmektedir. Çalışmamıza dahil edilen olgularda rutin, saptanmış ekstrapramidal bulgusu olan olgu yoktu ancak rutin kontrolleri dışında çalışma kapsamında ayrıca özel bir muayene yapılmadı. Çalışmamızda hemodiyaliz grubunda, globus pallidus lokalizasyonunda pallidal indeks değerlerinin yüksek bulunması santral sinir sisteminde manganez birikimine işaret etmektedir. Çalışmamız bir ilişkiyi ortaya koymuş olup bu popülasyonun manganeze maruziyet sebepleri, diyaliz ve manganezin ilişkisi gibi soruların aydınlatılması için ileri çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

10. Çalışmamızda kan manganez seviyeleri plazmada ölçülmüştür. Tam kanda ölçülen değerlerin vücut manganezini daha iyi yansıttığına dair çalışmalar yapılmaktadır. Manganez seviyesinin ölçülmesi rutin laboratuvar tetkikleri arasında olmayıp özel gruplarda çalışılmaktadır. En doğru ölçümlerin nasıl bir metod izlenerek yapılacağı net olmayıp, geniş popülasyonlarda ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.

11. Çalışmamızda beyin BT görüntüleri bazal ganglionlarda kalsifikasyon varlığı açısından değerlendirildi. Periton diyalizi grubunda 1 olguda ve hemodiyaliz grubunda 1 olguda ileri dereceli bazal ganglion kalsifikasyonu olduğu görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

12. Çalışmamızda her 3 tedavi grubunda, MR görüntülerinde beyaz cevher intensitelerinde kirlenme dikkat çekici olup, kontrol grubuna göre her 3 grupta da anlamlı fark mevcuttu. Beyin BT görüntülerinde ise gri-beyaz cevher ayırımında silinme ve serebral hemisferlerde serebelluma göre hipodansite artışı, tedavi gruplarında kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermekte idi. Son dönem böbrek yetmezliğinde beyaz cevherde bazı metabolitlerin biriktiği ve ödem geliştiği bilinmektedir. Bizim bulgularımız da literatürü destekler niteliktedir.

KAYNAKLAR

1. Prohovnik I, Post J, Uribarri J (et all).Cerebrovascular effects of hemodialysis in chronic kidney disease.Journal of Cerebral Blood Flow and Methabolism.2007;27:1861-1869.
2. Washida N, Wakino S, Hayashi K (et all).Brachial-ankle pulse wave velocity predicts silent cerebrovascular diseases in patients with end-stage renal diseases.Journal of atherosclerosis and thrombosis.2009;17:165-172.
3. Stephen L.Subclinical vascular disease of the brain in dialysisi patients.American Journal of Kidney Diseases.2007;50:8-10.
4. Gelev S, Spasovski G, Dzikova S (et all).Vascular calcification and atherosclerosis in hemodialysis patients:what can ve learn from the routine clinical practice? Int Urol Nephrol.2008;40:763-770.
5. Ohtake T, Negishi K, Okamoto K (et all).Manganese- induced parkinsonism in a patient undergoing maintenance hemodialysis.Am J Kidney Dis.2005;46:749-753.
6. Da Silva CJ, da Rocha AJ, Jeronymo S (et all).A preliminar study revealing a new association in patients undergoing maintance hemodialysis:Manganism symptoms and T1 hyperintense changes in the basal ganglia.AJNR.2007;28:1474-1479.
7. Yalçın AU, Akpolat T.Kronik böbrek yetmezliği, Hastalar için hipertansiyon bilgileri, Konu 3.(www.tsn.org.tr/folders/file/kronik_bobrek_yetmezligi.pdf), (sayfaya erişilen tarih: 12.04.2012).
8. Stanley N, Cohen H, Syndulko K (et all).Visual evoked potentials and long latency event-related potentials in chronic renal failure. Neurology.1983;33:1219-32.
9. Hamel B, Bourne J.B, Ward J.W (et all).Visually evoked cortical potentials in renal failure: Transient potentials.Electroencephalography and Clinical Neurophysiology.1978;44:606-16.

10. Arieff A.I, Massry S.G. Calcium metabolism of brain in acute renal failure: Effects of uremia, hemodialysis, and parathyroid hormone. *J Clin Invest.* 1974;53:387-92.
11. Biasoli S, D'Andrea G, Chiaramonte S. The role of neurotransmitters in the genesis of uremic encephalopathy. *International J Artificial Organs.* 1984;7(2):101-106.
12. Cooper JD, Lazarowitz VC, Arieff AI. Neurodiagnostic abnormalities in patients with acute renal failure: Evidence for neurotoxicity of parathyroid hormone. *J Clin Invest.* 1978;61:1448-1455.
13. Fraser CL, Arieff AI. Nervous system complications in uremia. *Ann Intern Med* 1998;109:143-153.
14. Cogan MG, Covery C, Arieff AI. Central nervous system manifestations of hyperparathyroidism. *Am J med.* 1978, 65:963-970.
15. Arieff AI, Guisado R, Massry SG. Central nervous system pH in uremia and the effects of hemodialysis. *J Clin Invest.* 1977;80:71-7806.
16. Minkoff L, Gaertner M, Darah C. Inhibition of brain sodium potassium ATPase in uremic rats. *J Lab Clin Med.* 1972;80:71-78.
17. Mahoney CA, Sarnacki P, Arieff AI. Uremic encephalopathy: Role of brain energy metabolism. *Am J Physiol* 1984;247:27-32.
18. Hirakata H, Yao H, Osato S. CBF and oxygen metabolism in hemodialysis patients: Effects of anemia correction with recombinant human EPO. *Am J Physiol.* 1992;262: 37-43.
19. Mahoney CA, Arieff AI, Leach WJ, Lazarowitz VC. Central and peripheral nervous system effects of chronic renal failure. *Kidney Int.* 1983;24:170-177.
20. Arieff AI, Massry SG. Calcium metabolism of brain in acute renal failure: Effects of uremia, hemodialysis and parathyroid hormone. *J Clin Invest.* 1974;53:387-392.
21. Sadowski RH, Haynes BD, He J. Acute renal failure induces rapid glial and neuronal changes in the cerebral cortex. *Kidney Int.* 1998;281:1305-1308.

22. Fraser CL, Sarnacki P. Parathyroid hormone mediates changes in calcium transport in uremic rat brain synaptosomes. *Am J Physiol.* 1988;254:37-44.
23. Olsen S. The brain in uremia. *Acta Psychiatr scand.* 1961;36 (Suppl156):1-128.
24. Fraser CL, Arieff AI. Abnormalities of transport in synaptosomes from uremic rat brain: Role of parathyroid hormone. *J Gen Physiol.* 1986;88:24.
25. Fraser CL, Sarnacki P, Arieff AI. Calcium transport abnormality in uremic rat brain synaptosomes. *J Clin Invest.* 1985;76:1789-1795.
26. Fraser CL, Sarnacki P, Budayr A. Evidence that parathyroid hormone-mediated calcium transport in rat brain synaptosomes is independent of cyclic adenosine monophosphate. *J Clin Invest.* 1999;81:982-988.
27. Verkma AS, Fraser CL. Water and non-electrolyte permeability in brain synaptosomes isolated from normal and uremic rats. *Am J Physiol.* 1986;250:306-312.
28. Arieff AI, Fraser CL, Rowley H. Metabolic encephalopathy. In Kucharczyk J, Moseley M, Barkovich AJ. *Magnetic Resonance Neuroimaging.* Vol 1 Boca Raton, FL CRC Press. 1994; pp 319-349.
29. Iseki K, Fukiyama K. Predictors of stroke in patient receiving chronic hemodialysis. *Kidney Int.* 1996;50:1672-1675.
30. Sato Y, Kaji M, Metoki N. Does compensatory hyperparathyroidism predispose to ischemic stroke? *Neurology.* 2003;60:626-629.
31. Kaysen GA. The microinflammatory state in uremia: Causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:1549-1557.
32. Savazzi GM, Cusamo F, Vinci S, Allegri L. Progression of cerebral atrophy in patients on regular hemodialysis treatment: Long term follow-up with cerebral computed tomography. *Nephron.* 1995;69:29-33.
33. Savazzi GM. Pathogenesis of cerebral atrophy in uremia. *Nephron.* 1988;49:94-103.
34. Osberg JW, Meares GJ, McKee DC, Burnett GB. Intellectual impairment in chronic dialysis. *J Chronic Dis.* 1982;35:445-457.

35. English A, Savage RD, Britton PG. Intellectual impairment in chronic renal failure and chronic renal failure. *Br Med J*. 1978;1:888-890
36. Frase CL, Arieff AI. Neuropsychiatric complications of uremia. In Brady HR, Wilcox CS (eds): *Therapy in Nephrology and hypertension*. Philadelphia, WB Saunders. 1999;448-490.
37. Brenner BM. Brenner and Rector's *The Kidney*, seventh edition volume 2. Edition: Hardcover Publisher: W.B. Saunders Company November 14, 2003.
38. Okada J, Yoshikawa K, Matsuo H, Oouchi M. Reversible MRI and CT findings in uremic encephalopathy. *Neuroradiology* 1991;33:524-526.
39. Wang HC, Brown P, Lees AJ. Acute movement disorders with bilateral basal ganglia lesions in uremia. *Mov Disord*, 1998; 13:952-957.
40. Ashkenazi A, Dixit VM. Death receptors: Signaling and modulation. *Science*. 1998;281:1305-1308.
41. Yu SP, Yeh CH, Strasser M (et al). NMDA receptor-mediated K⁺ efflux and neuronal apoptosis. *Science*. 1999;284:336-338.
42. Ross R. Atherosclerosis: An inflammatory disease. *N Eng J Med*. 1999;340:115-126.
43. Caglar K, Peng Y, Pupim LB, Flakoll PJ. Inflammatory Signals associated with hemodialysis. *Kidney Int*. 2002;62:1408-1416.
44. Bergstrom J, Furst P. Uremic toxins. In Drukker W, Parsons FM, Mather JF (eds): *Replacement of renal function By Dialysis*. Boston Martinus Nijhoff. 1983; pp 354 -377.
45. De Deyn PP, D'Hooge R, Van Bogaert P, Marsescau B. Endogenous guanidino compounds as uremic neurotoxins. *Kidney Int*. 2002;59:77-83.
46. Asahi K, Ichimori K, Nakaawa H, Izuhara Y. Nitric oxide inhibits the formation advanced glycation end products and uremia. *Kidney Int*. 2001;58:1780-1787.
47. Dhondt A, Vanholder R, Van Beisen W, Lameire N. The removal of uremic toxins. *Kidney Int*. 2000; 58:47-59.

48. Burks JS, Alfrey AC, Huddleston J (et all).Osteomalacia dialysis encephalopathy in chronic hemodialysis patients. Lancet.1976;1:764-768.
49. Arieff AI, Mahoney CA. Pathogenesis of dialysis encephalopathy. Neurobehav Toxicol Teratol.1983;5:641-644.
50. Savaş R.bilgisayarlı Tomografi, Terminoloji, Tarihçe, Görüntü oluşum süreci. Temel Radyoloji Fiziği.Türk Radyoloji Derneği İzmir Şubesi Eğitim Sempozyumları 2004-2005. Sayfa 65-66.
51. Karabulut N. Helikal BT, Çok Kesitli BT ve Elektron Demeti BT.Temel Radyoloji Fiziği. Türk Radyoloji Derneği İzmir Şubesi Eğitim Sempozyumları 2004-2005. Sayfa 67-71.
52. Tuncel E. Bilgisayarlı Tomografi. Klinik Radyoloji. Genişletilmiş 2. Baskı.Sayfa 87-89.
53. Kaya T, Özkan İ.R, Adapınar B, Temel Radyoloji Tekniği 1997; Manyetik Rezonans görüntüleme Fiziği. Sayfa 355-393.
54. Power A, Chan K, Haydar A, Hamady M, Cairns T, Taube D, Duncan N.Intracranial arterial calcification is highly prevelent in hemodialysis patients but does not associate with acute ischemic stroke. Hemodialysis International.2011; 15:256-263
55. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F. Atherosclerosis, vascular calcifications and cardiovascular disease in uremia. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2005;14:525-531.
56. Woodcock RJ Jr, Goldstein JH, Kallmes DF, Cloft HJ, Phillips CD. Anjiographic correllation of CT calcification in the carotid siphon. AJNR Am J Neuroradiol.1999;20:495-499.
57. Toshiaki T, Iwasaki S, Nakagawa H, Sakamoto M, Fukusumi A, Takayama K, Wada T, Myochin K, Hirohashi S, Kichikawa K.Evaluation of atherosclerotic changes in the intracranial carotid artery using the calcium score obtained on plain cranial computed tomography scan:Correlation with anjiographic changes and clinical outcome. J comput Asist Tomog. 2006; 30: 624-628.

58. Bugnicourt JM, Chillon JM, Tribouilloy C. Relation between intracranial artery calcifications and aortic atherosclerosis in ischemic stroke patients. *J Neurol.* 257:1338–1343.
59. Chen XY, Lam WW, Ng HK, Fan YH (et al), (2007) Intracranial artery calcification: a newly identified risk factor of ischemic stroke. *J Neuroimaging.* 17:300–303
60. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15:1014–1021.
61. Mc Cullough PA, Agrawal V, Danielewicz. Accelerated atherosclerotic calcification and Monckeberg's sclerosis: a continuum of advanced vascular pathology in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 3:1585–1598.
62. Shemesh J, Apter S, Rozenman J, Lusky A, Rath S, Itzhak Y, Motro M. Calcification of coronary arteries: detection and quantification with double-helix CT. *Radiology.* 1995;197:779-783.
63. Rumberger JA, Brundage BH, Rader DJ, Kondos G. Electron beam computed tomographic coronary calcium scanning: a review and guidelines for use in asymptomatic persons. *Mayo Clin Proc.* 1999; 74:243-252.
64. Danzer C, Lell M, Maak M, Hockl M, Blazer K, Muller KM, Fellner C, Fellner FA, Lang W. Carotid artery calcium: accuracy of a calcium score by computed tomography- an in vitro study with comparison to sonography and histology. *Eur J Vas Endovasc Surg.* 2004; 39:1440-1443.
65. Iwasa Y, Otsubo S, Nomoto K, Yashiro N, Yajima A, Kimata N, Akiba T, Nitta K. Prevalence of intracranial artery calcification in hemodialysis patients-a case-control study. *Int Urol Nephrol.* 2011.
66. Graham DG. Catecholamine toxicity: a proposal for the molecular pathogenesis of manganese neurotoxicity and Parkinson's disease. *Neurotoxicology.* 1984;5:83-95.
67. Kim Y. Neuroimaging in manganism. *Neurotoxicology.* 2006;27:369-372.

68. Sadek AH, Rauch R, Schulz PE. Parkinsonism due to manganese in a welder. *Int J Toxicol.*2003;22:393-401.
69. Nelson K, Golnick J, Korn T, et al. Manganese encephalopathy: utility of early magnetic resonance imaging. *Br J Ind Med.*1993;50:510–13.
70. Mendonca-Dias MH, Gaggelli E, Lauterbur PC. Paramagnetic contrast agents in nuclear resonance medical imaging. *Semin. Nucl Med.*1983;13:364-376.
71. Chang Y, Woo ST, Kim Y, Lee JJ, Song HJ, Lee HL, Kim SH, Lee H, Kwon YJ, Ahn JH, Park SJ, Chung IS, Jeong KS. Pallidal Index measured with three-dimensional T1-weighted gradient echo sequence is a good predictor of manganese exposure in welders. *Journal Of Magnetic Resonance Imaging.*2010;31:1020-1026.
72. Nelson K, Golnick J, Korn T, Angle C. Manganese encephalopathy: utility of early magnetic dysfunction and hepatic encephalopathy. *Br J Ind Med.*1993;50:510-513.
73. Butterworth RF, Spahr L, Fontaine S, Layrargues GP. Manganese toxicity, dopaminergic dysfunction and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.*1995;10:259-267.
74. Krieger D, Krieger S, Jansen O, Gass P, Theilmann L, Lichtnecker H. Manganese and chronic hepatic encephalopathy. *Lancet.*1995;346:270-274.
75. Kim E, Kim Y, Cheong HK, et al. Pallidal index on MRI as a target organ dose of manganese: structural equation model analysis. *Neurotoxicology.*2005;26:351-359.
76. Chang Y, Kim Y, Woo ST, et al. High signal intensity on magnetic resonance imaging is a better predictor of neuro behavioral performances than blood manganese in asymptomatic welders. *Neurotoxicology.*2009;30:555-563.
77. Schabowski J, Ksiazek A, Paprzycki P, et al. Ferrum, copper, zinc and manganese in tissues of patients treated with long-standing hemodialysis programme. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska [Med].*1994;49:61–66.

78. Zeron HM, Rodriguez MR, Montes S, Castaneda CR. Blood manganese levels in patients with hepatic encephalopathy. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*.2011;25:225-229.
79. Mergler D, Baldwin M, Early manifestations of manganese neurotoxicity in humans: an update. *Environ Res*.1997;73:92-100.
80. Rucker D, Thadhani R, Tonelli M. Trace element status in hemodialysis patients. *Seminars in Dialysis*.2010;23:389-39582.
81. Choi Y, Park KJ, Park NH, Shin JW, Yoo CI, Lee CR, Lee H Kim HK, Kim SR, Jung TH, Park J, Yoon CS Kim Y. Whole blood and red blood cell manganese reflected signal intensities of T1 weighted magnetic resonance images better than plasma manganese in liver cirrotics.*Journal of Occupational Health*.2005;47:68-73.
82. Brucculeri M, Haydon AH. Calciphylaxis presenting in early chronic kidney disease with mixed hyperparathyroidism. *Internal Journal of Nephrology and Renovascular Disease*.2011;4:167-160.
83. Rijssen LB, Brenninkmeijer EEA, Dijkum N. Secondary Hyperparathyroidism: Uncommon cause of a leg ulcer. *Int J Surg Case Rep*.2012;3:30-33.
84. Montenegro AC, Gelenske T, Carvalho EH, Bandeira F, Sougey E. First description of pseudohypoparathyroidism with frontal lobe calcification and normal serum calcium at the initial manifestation in an otherwise healthy seven-year-old girl. *Arq Bras Endocrinol Metab*.2011;55:349-352.
85. Tsuchia Y, Ubara Y, Anzai M, Hiramatsu R, Suwabe T, Hoshino J, Sumida K, Hasegawa E, Yamanouchi M, Hayami N, Marui Y, Sawa N, Hara S, Takaichi K, Oohashi K. A case of basal ganglia calcification associated with membranoproliferative glomerulonephritis. *Internal Medicine*.2011; 50:2351-2356.

