

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GADOLİNYUM BAZLI KONTRAST
MADDELERLE ÇOK SAYIDA BEYİN
MRG ÇEKİMİ YAPILMIŞ OLAN
HASTALARDA BEYİNDE BAZAL
GANGLİONLARDA SİNYAL İNTENSİTE
DEĞİŞİKLİKLERİNİN SAPTANMASI**

**DR. YASİN ERTUĞ ÇEKDEMİR
UZMANLIK TEZİ**

İZMİR-2016

T. C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**GADOLİNYUM BAZLI KONTRAST
MADDELERLE ÇOK SAYIDA BEYİN
MRG ÇEKİMİ YAPILMIŞ OLAN
HASTALARDA BEYİNDE BAZAL
GANGLİONLARDA SİNYAL İNTENSİTE
DEĞİŞİKLİKLERİNİN SAPTANMASI**

UZMANLIK TEZİ
DR. YASİN ERTUĞ ÇEKDEMİR

TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR.NURİ KARABAY

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilimsel birikimlerini ve manevi desteklerini esirgemeyen, uzmanlık eğitimimde emeği geçen başta Radyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Handan Güleriyüz olmak üzere Anabilim Dalımızın değerli öğretim üyelerine;

Tez çalışmamın başından sonuna kadar her aşamasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, bilimsel birikimleriyle bana her konuda destek olan tez danışmanım değerli hocam Doç.Dr.Nuri KARABAY'a;

Zor ve güzel günleri paylaştığımız tüm asistan arkadaşlarıma ve Radyoloji Anabilim Dalının değerli çalışanlarına teşekkür ederim.

İstatistik konusunda bilgisine başvurduğum öğretim üyesi sevgili Doç.Dr.Pembe KESKİNOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

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

DR.YASİN ERTUĞ ÇEKDEMİR

İZMİR, 2016

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ.....	II
ŞEKİL LİSTESİ.....	III
KISALTMALAR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Manyetik Rezonans Görüntüleme	3
2.2. Bazal Ganglionlar	6
2.3. Multipl Skleroz	14
2.4. Kontrast Maddeler	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Hasta Seçimi	23
3.2. Görüntüleme Protokolü.....	23
3.3. Ölçme ve Değerlendirme	24
3.4. İstatistiksel Analiz	25
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA	30
6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI.....	40
7. SONUÇ.....	41
8. KAYNAKLAR.....	42

1.TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Multipl Skleroz Hastalarının Demografik Verileri	27
Tablo2. GP/T Oranının Tekrarlayan Ölçüm Ortalamalarının Karşılaştırılması	28
Tablo 3. GP/T Oranının İkili Grup Ortalamalarının Çoklu Karşılaştırması	28
Tablo 4. DN/P Oranının Tekrarlayan Ölçüm Ortalamalarının Karşılaştırılması.....	28
Tablo 5. DN/P Oranının İkili Grup Ortalamalarının Çoklu Karşılaştırması	29
Tablo 6. Bazal Ganglionlardaki Hiperintensitenin Araştırılmasına Yönelik Yapılan Çalışmaların Karşılaştırmalı Gösterimi.....	35

2.ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Sol Lateral Bakışla Bazal Ganglionların Birbirleriyle Olan İlişkisi	8
Şekil 2. Aksiyal Kesitte Beyin Bazal Ganglionlarının Anatomisi	10
Şekil 3. Sagital Kesitte Beyin Bazal Ganglionları ile Hipotalamik yerleşimli Nükleusların Birbiri ile olan Komşuluklarını Gösteren Şematik Görünümü	11
Şekil 4. Serebellar Bazal Ganglionların Birbirlerine Göre Konumları	12
Şekil 5. Lineer ve Makrosiklik Gadolinyum Preparatlarının, İyonik ve Non-İyonik Formlara Göre Şematik Görünümü	19
Şekil 6. Lineer - Makrosiklik Gadolinyum Ajanların, İyonik - Noniyonik Formlara Göre Stabilitesi ve Gadolinyumun Şelattan Serbestleşmesi Üzerine olan İlişkisinin Şematik Görünümü	20
Şekil 7. Transmetalasyon Mekanizması ile Lineer Şelata Bağlı Gd ⁺³ İyonunun, İntravasküler Ortamda Serbest Halde Bulunan Diğer İyonlarla Yer Değiştirmesi ve Serbest Kalışı.....	20
Şekil 8. Aksiyal T1 Ağırlıklı Görüntülerde Ölçümlerini Yaptığımız Anatomik Noktaların, Aksiyal T2 Ağırlıklı Görüntüler ile Verifikasyonu.....	25

3.KISALTMALAR

BOS:	Beyin Omurilik Sıvısı
DN:	Dentate Nucleus
FID:	Free Induction Decay
GBKM:	Gadolinyum Bazlı Kontrast Madde
Gd:	Gadolinyum
GP:	Globus Pallidus
H:	Hidrojen atomu
KS:	Kolmogorov Smirnov
NSD:	Nefrojenik Fibrozan Dermatopati
NSF:	Nefrojenik Sistemik Fibrozis
MAG:	Myelin-associated Glycoprotein
MBP:	Myelin Basic Protein
MOG:	Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein
MRG:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS:	Multipl Skleroz
PLP:	Proteolipid Protein
P:	Pons:
PPMS:	Primer Progresif Multipl Skleroz
RES:	Retiküloendotelyal Sistem
ROI:	Region of interestler
SGP:	Sağ globus pallidus
SND:	Sağ nucleus dentatus
ST:	Sağ talamus
SW:	Shapiro Wilks
T:	Talamus

ÖZET

GADOLİNYUM BAZLI KONTRAST MADDELERLE ÇOK SAYIDA BEYİN MRG ÇEKİMİ YAPILMIŞ OLAN HASTALARDA BEYİNDE BAZAL GANGLİONLARDA SİNYAL İNTENSİTE DEĞİŞİKLİKLERİNİN SAPTANMASI

DR. YASİN ERTUĞ ÇEKDEMİR

Uzmanlık tezi, Radyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: DOÇ.DR.NURİ KARABAY

İzmir 2016, 56 sayfa

Amaç: Bu çalışmanın amacı, kontrastsız T1 ağırlıklı MRG'de nucleus dentatus ve globus pallidusta görülen yüksek sinyal intensitesi ile daha önceki gadolinyum bazlı kontrast ajan uygulamaları arasında herhangi bir korelasyon olup olmadığının araştırılmasıdır.

Araç ve Gereçler: Çalışmamız fakültemizin etik kurulu tarafından yazılı bilgilendirilmiş onamın gerekli olmadığı belirtilerek onaylandı. Kesitsel analiz yapılabilmesi için birbirini izleyen beyin MR'ı çekilmiş 21 kişilik multiple skleroz hastasından oluşan bir grup belirlendi. Hastaların hepsi en az 4 kez kontrastlı beyin MR'ı çekilmişti. Kontrastsız T1 ağırlıklı görüntülerde nucleus dentatusun, ponsun, globus pallidusun ve talamusun ortalama sinyal değerleri ölçüldü. Nucleus dentatustaki sinyal değerinin ponsdaki sinyal değerine bölünmesiyle nucleus dentatus-pons sinyal oranı, globus palliduski SI değerinin talamustaki SI değerine bölünmesiyle globus pallidus-talamus sinyal oranı hesaplandı. Gadolinyum bazlı kontrast madde uygulamaları ile nucleus dentatus-pons SI oranı ve globus pallidus-talamus sinyal oranı arasında herhangi bir ilişki varlığını tespit edebilmek için tekrarlı ölçümlerde ANOVA analizi, hasta grubuna uygulandı.

Bulgular: Nucleus dentatus-pons sinyalanındaki artış ile tekrarlayan sayıda gadolinyum bazlı kontrast madde uygulamaları anlamlı korelasyon gösterdi ($P < .001$; F değeri 56.45, Partial Eta Square değeri 0.738). Globus pallidus-talamus sinyal oranındaki artış ile tekrarlayan sayıda gadolinyum bazlı kontrast madde uygulamalarının sayısı birbirleriyle anlamlı korelasyon gösterdi ($P < .001$; F değeri 98.96, Partial Eta Square değeri 0.832). Kontrastlı MR incelemeleri yapılmış olan hastalardaki nucleus dentatus-pons ve globus pallidus-talamustaki sinyal intensite oranları, son incelemelerde ilk incelemelere göre anlamlı derecede büyüktür (her ikisi için $P < .001$).

Kısıtlılıklar: Nucleus dentatustaki ve globus pallidustaki görüntülerden elde edilen bulguların patolojik korelasyonu sağlanamamıştır. Nucleus dentatusun ve globus pallidusun kontrastsız

T1 ağırlıklı görüntülerde hiperintensite gösterebileceğini tespit ettik, bununla birlikte diğer nükleusların görünümü belirsizdir. Nucleus dentatus ve globus pallidus ile klinik bozukluklar arasındaki olası korelasyonlar incelenmedi. Çalışma aynı zamanda 1.5 T MR görüntüleri üzerinden yapıldı. İleri karşılaştırmalı çalışmalar ile nucleus dentatus ve globus pallidusun 3.0 T ve 1.5 T MR'da çekilen T1 ağırlıklı görüntüleri arasında fark olup olmadığı araştırılabilir.

Sonuç: Kontrastsız T1 ağırlıklı MR görüntülerinde, nucleus dentatus ve globus pallidusta görülen yüksek sinyal değerleri, daha önceki gadolinyum bazlı kontrast madde uygulamalarının bir sonucu olabilir.

Anahtar kelimeler: Gadolinyum, Hiperintensitesi, Bazal çekirdekler, Manyetik Rezonans, Multiple skleroz.

ABSTRACT

DETERMINING SIGNAL INTENSITY CHANGES IN THE BASAL GANGLIA OF THE PATIENTS' BRAIN WHO HAVE UNDERGONE MULTIPLE BRAIN MR IMAGING WITH GADOLINIUM BASED CONTRAST AGENTS

DR.YASIN ERTUĞ ÇEKDEMİR

Doctoral Thesis, Department of Radiology

Supervisore: ASSOC. PROF. DR. NURI KARABAY

Izmir 2016, 56 pages

Purpose: To explore any correlation between the number of previous gadolinium-based contrast material administrations and high signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted magnetic resonance images.

Methods and Materials: The institutional review board approved this study, waiving the requirement to obtain written informed consent. A group of 21 consecutive MS patients who had undergone brain MR imaging was identified for cross-sectional analysis. They had undergone at least four enhanced examinations. The mean signals of the dentate nucleus, pons, globus pallidus, and thalamus were measured on unenhanced T1-weighted images. The dentate nucleus-to-pons signal ratio was calculated by dividing the signal in the dentate nucleus by that in the pons, and the globus pallidus-to-thalamus signal ratio was calculated by dividing the signal in the globus pallidus by that in the thalamus. Repeated measurement ANOVA analysis was undertaken in the group to detect any relationship between the dentate nucleus-to-pons or globus pallidus-to-thalamus signal ratio and previous gadolinium-based contrast material administrations.

Results: The dentate nucleus-to-pons signal ratio showed a significant correlation with the number of previous gadolinium-based contrast material administrations ($P < .001$; F value 56.45, Partial Eta Squared 0.738). The globus pallidus-to-thalamus signal ratio showed a significant correlation with the number of previous gadolinium-based contrast material administrations ($P < .001$; F value 98.96, Partial Eta Squared 0.832). The dentate nucleus-to-pons and globus pallidus-to-thalamus signal ratios in patients who had undergone contrast-

enhanced examinations were significantly greater between the first and the last exams ($P < .001$ for both).

Limitations: Pathologic correlation for imaging findings in the dentate nucleus and globus pallidus was unavailable. We have shown that the dentate nucleus and globus pallidus can show hyperintensity on T1-weighted images; however, the appearance of other nuclei is unclear. Correlations between dentate nucleus and globus pallidus signal intensity and clinical disabilities were not investigated. This study also was performed at 1.5 T. Further comparative studies might investigate whether differences exist in the appearance of the dentate nucleus and globus pallidus on T1-weighted images between 3.0 T and 1.5 T.

Conclusion: High SI in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted images may be a consequence of the number of previous gadolinium-based contrast material administrations.

Key Words: Gadolinium, Hyperintensity, Basal ganglion, Magnetic resonance, Multiple sclerosis

1. GİRİŞ VE AMAC

Beyinde morfolojik değişikliklerin in vivo yöntemlerle ortaya konması, yapılan ölçümler sayesinde bu süreçlerin mekanizmalarının aydınlatılması, patolojik süreçlerin oluşum şekillerini ortaya koymak açısından önem arz etmektedir. Bundan dolayı beyin görüntülemesinde önemli araçlardan biri olan Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile birlikte elde olunan görüntüler ve yapılan ölçümler, beyin yapılarındaki bu değişiklikleri göstermesi açısından son yıllarda giderek yaygınlaşan bir yöntem halini almaya başlamıştır. (1-3)

Son zamanlarda beyin MRG incelemelerinde bazal gangliyonların yapısal ve sinyal intensite değişiklikleri saptanmaya çalışılarak çeşitli hastalıklar ve olası mekanizmalar ile bu değişiklikler arasındaki ilişkiler incelenmektedir. Bazal ganglionlardaki değişimleri bu kadar önemli kılan nokta istemli motor hareketin planlanması, başlatılması ve ardışık hareket paternlerinin belli bir düzen içinde başarılmasında önemli rol oynaması, ekstrapiramidal sistemin bir komponenti olarak, öğrenilmiş hareketin bilinçaltı düzeyde, otomatik olarak yerine getirilmesinde motor kortekse yardımcı olmasıdır (4).

Literatürde yapılmış olan çalışmalarda kontrastsız T1 ağırlıklı MRG'de; bazal gangliyonlarda özellikle nucleus dentatus ve globus pallidusta yüksek sinyal intensitesindeki değişikliklerinin birçok sebebi olduğu belirtilmektedir. Globus pallidustaki sinyal intensite artışı sebepleri arasında; manganez toksisitesi (5,6), hepatik disfonksiyon (7-9), Osler – Weber – Rendu hastalığı (10), kalsifikasyon (5,11), hemodiyaliz (12), nörofibromatozis Tip 1 (13), total parenteral nutrisyon (14) sayılabilir. Onkolojik hastalara uygulanan beyin irradasyonunun (15) ise nucleus dentatusta T1 ağırlıklı görüntülerde sinyal artışına sebep olmaktadır. Beyin irradasyonuna bağlı sinyal intensite artışının nedeni olarak bazal gangliyonlarda paramanyetik kalsiyum birikimi olabileceği belirtilmektedir (16-18). Multipl skleroz (MS) hastalarında, nucleus dentatustaki sinyal intensite artışının nedeni ise tam olarak bilinmediği Roccatagliata ve arkadaşları tarafından belirtilmektedir (19). Hemikore ve hemiballismus olan bazı hastalarda, gemiositik hücrelerin yüksek protein içeriği nedeniyle, putamende yüksek sinyal intensitesine neden olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca serbest radikaller, enzimler ve glial değişikliklerin neden olduğu hücrel ve moleküler düzeydeki T1 kısaltıcı etkiler, T1 hiperintensitesine katkı sağlamaktadır (20).

Bazı çalışmalarda, iskemik lezyonlardaki T1 hiperintensitesinin, reaktif astrositlerdeki glutamin sentetaz enzimine bağılı mangan birikiminin neden olabileceğini belirtmiştir (21).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, MRG'de kullanılan kontrast ajanların da, spesifik dokulardaki birikimine sekonder, T1 hiperintensitesinin sebat ettiğı vurgulanmaktadır (22,23).

Gadolinium (Gd) toksik bir elementtir. Organik ligandlar yardımıyla elde olunan özel formüller ile IV enjeksiyon uygulanmaları sayesinde görüntüleme amacıyla kullanılabilir. Ancak transmetalasyon mekanizması ile Gd elementi kandaki diğer elementlerle değişim göstererek serbest kalmakta, sonrasında dokularda birikim gösterebilmektedir. Ancak kontrast maddelerin, MRG'deki tanınım konması ve ayırıcı tanınım yapılmasındaki yeri ve önemi tartışılmaz olduğu için güvenilir şelatlar oluşturmak suretiyle, kandaki diğer elementlerle değişimi ve dokularda birike bilirliliğinin önüne geçilebilir.

Bu bilgiler ışığında; T1 ağırlıklı imajlarda, nucleus dentatus ve globus pallidustaki sinyal intensite artışının, gadolinium bazlı kontrast madde(GBKM) ile elde olunan çok sayıda beyin MRG incelemeleri ile ilişkisi olabileceğı üzerine hipotez kuruldu.

Bu tezin amacı, GBKM'ler ile elde olunan tekrarlayan sayıda beyin MRG tetkiki ile kontrastsız T1 ağırlıklı MR görüntülerde, nucleus dentatus ve globus pallidustaki sinyal intensite artışı arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

MRG, manyetik bir alan içinde, elektromanyetik radyofrekans dalgalarının vücuda gönderilmesi ve geri dönen sinyallerin alınması, ardından görüntüye dönüştürülmesi temeline dayanan bir görüntüleme yöntemidir. Yumuşak doku kontrast çözümleme gücü yüksek olan radyolojik görüntüleme tekniğidir (25).

Atomların çekirdek yapısını, proton ve nötron adı verilen yapılar oluşturmaktadır. Bütün nükleonlar kendi etrafında spin hareketi denilen dönüşler yapmaktadır. Bu spin hareketleri sayesinde nükleonlar doğal bir manyetik alan oluştururlar ve dış manyetik alanların yokluğunda bu momentler rastgele dağılım gösterirler. Çekirdekteki nükleon sayısı eğer çift ise birbirlerinin spin hareketlerini ortadan kaldıracak şekilde dizilim göstermektedirler. Tek sayıda nükleon içeren atomlarda ise net bir manyetik dipol hareketi bulunmaktadır.

MRG’de tek sayıda nükleon içermesi ve biyolojik yapılarda fazla miktarda bulunması nedeniyle sinyal kaynağı olarak hidrojen atomu (H^+) kullanılmaktadır. Normalde dokularda rastgele dağılan H^+ dipolleri, güçlü bir manyetik alana girdiklerinde, bu dış manyetik alana paralel ve anti paralel olarak dizilim göstermektedirler. Paralel dizilim daha az enerji gerektirdiği için; atomlardan çok az fazlası paralel dizilimi, anti paralel dizilime tercih eder ve böylelikle net manyetik vektör ana manyetik alana paralel olur, buna longitudinal manyetizasyon denir (25,26).

Protonlar kendi etraflarındaki spin hareketine yaparken; bir yandan da dış manyetik alanın gücü ile orantılı olarak bu manyetik vektörün aksı etrafında salınım (precession) hareketi yaparlar. Salınım hareketinin frekansı Larmour denklemi ile belirtilmiştir. Larmour denklemi;

$$\omega = g \times B_0 \quad (\omega: \text{Larmor frekansı}, g: \text{Gyromanyetik sabit}, B_0: \text{Dış manyetik alan gücü})$$

İnsan vücudunu değişik durum ve ilişkiler içinde bulunan protonların oluşturduğu bir kütle olarak düşünürsek, hidrojen en fazla miktarda bulunan ve gyromanyetik oranı en yüksek olan protondur, o nedenle MRG sinyalinin doğal kaynağı olarak tercih edilmektedir.

Dokunun net manyetik vektörü (longitudinal manyetizasyon) dış manyetik alana paralel olduğu için ondan sinyal alamayız. Sinyal alabilmek için manyetik vektörün 90° radyo frekans (RF) pulsu ile transvers plana yatırılması gerekir. RF pulsu, ana manyetik alan gücünde ve dokuya özgü Larmour frekansı ile uygulanır. Oluşturulan yeni duruma transvers manyetizasyon denir ve RF pulsu kesildiğinde ise protonlar önceki düşük enerjili durumlarına dönmeye başlarlar. Bu sırada protonların transvers manyetizasyon sağlandığında gösterdikleri faz uyumu da bozulmaya başlar ve longitudinal manyetizasyon tekrar artmaya başlar. Bu değişim 'free induction decay = FID' adını alır ve sinyal kaydı bu sırada gerçekleştirilir. Alıcı sargılar tarafından algılanan sinyaller bilgisayar yardımıyla görüntüye dönüştürülür. 90° 'lik RF pulsu verildikten sonra ana manyetik alan yönündeki longitudinal manyetizasyonun %63'ünün yeniden kazanılması için gereken süre T1 relaksasyon zamanı olarak isimlendirilmekle birlikte bu süre ana manyetik alanın gücü ile dokuların içyapı özelliklerine göre değişim göstermektedir. T1 süresi hızlı olan dokular (yağ gibi) parlak (hiperintens) olarak görülürler. T1 süresi uzun olan dokular ise beyin omurilik sıvısı (BOS) gibi düşük intensitede (hipointens) görüntülenirler. 90° RF pulsu verilmesinden hemen sonra transvers manyetizasyonun gücü, 90° pulstan önceki longitudinal manyetizasyonun gücüne eşittir. Aynı zamanda protonlar arasındaki faz uyumu (in phase) oluşmuş durumdadır. RF pulsu kesildikten hemen sonra ise protonlar arası etkileşimler sonucu faz birlikteliği bozulmaya ve faz kaybı (out of phase) oluşmaya başlayacaktır. Transvers manyetizasyon azalır ve %37 seviyesine inmesine kadar ki süre T2 relaksasyon zamanı olarak adlandırılır. T2 süresi iç ve dış manyetik alan inhomojenitelerinden etkilenir, dış manyetik alan gücünden bağımsızdır. Gerçek T2 süresi sadece dokuların fiziksel özelliklerinden etkilenmektedir. Hem dış alan manyetik inhomojenitelerinden, hem de dokuların fiziksel özelliklerinden kaynaklanan relaksasyona ise T2* relaksasyon denir (25-27).

2.1.1. MRG'de Kesit Alınması ve Rekonstrüksiyon:

MRG'de veri toplama ve görüntü oluşturmada en çok kullanılan yöntem Fourier transformasyon yöntemidir. Bu tekniğin aşamaları aşağıdadır:

1. İncelenecek vücut alanı ana manyetik alana yerleştirilir.
2. Kesit alınması istenen düzleme dik yönde kesit belirleme gradienti uygulanır. Bu şekilde baş ve ayak ucu arasında farklılaşmış manyetik alan gücü oluşturulur ve her bölgede farklı rezonans frekansına sahip alanlar yaratılır.
3. Radyo frekans sargıları ile kesit alınacak düzlemdeki manyetik alan gücü değerinde (Larmour denkleminde göre) bir puls gönderilerek, sadece istenen kesit alanındaki protonlar uyarılmış olur. Bu sayede pulsun frekansı kesit yerini, bant genişliği ise kesit kalınlığını belirlemiştir.
4. Uyarım kesildikten sonra ilgili kesitteki protonların rezonansından oluşan sinyaller algılayıcı sargı tarafından toplanmaya başlar.
5. Toplanan ham sinyaller, daha önceden seçilmiş frekans ve faz eksenlerine yerleştirilerek Fourier transformasyonu denilen bir dizi bilgisayar işlemine tabi tutulmak koşulu ile görüntüye çevrilir (25-27).

Üç boyutlu görüntülemenin esası, kesit belirleme gradienti yerine faz kodlama gradienti uygulamaktır. Diğer sekanslarda uygulanan radyo frekans pulsu bu teknikte incelenmesi planlanan tüm dokuya aynı anda uygulanmaktadır. Dolayısıyla elde edeceğimiz sinyal, bir kesit içine giren protonlar yerine bir volüm içindeki protonlardan geldiğinden çok daha yüksek genliğe sahip olacaktır. Günümüzde cihazlarda bu uygulanan ikinci faz kodlama adımları 32 ile 256 arasında değişmektedir. Yani kesit sayısı 32 ile 256 arasında değişebilmektedir. Kesit sayısı 2'nin katı olmalıdır ve iki boyutlu tekniklerden farklı olarak TR'dan bağımsızdır (26).

İki boyutlu görüntüleme teknikleri ile ince kesit elde edebilmek için gradientin gücünü arttırabilir ya da RF puls genişliğini daraltabiliriz. Bununla birlikte kesit ince olduğunda, kesit içine düşen protonların miktarı azalacağından elde edilen sinyalin genliği (amplitüd) azalacaktır. Bu azalma düşük Tesla cihazlarda belirgin iken, yüksek Tesla cihazlarda daha az belirgindir. Bununla birlikte cihazın Tesla değeri ne kadar yüksek olursa olsun iki boyutlu görüntüleme teknikleri ile çok ince kesit yapmak mümkün değildir. Ancak üç boyutlu tekniği ile 1 mm gibi ince kesitler yapılabilir. Bunun nedeni sinyalin sadece bir kesit değil, tüm doku volümünden gelmesidir. Yani sinyal genliğinin azlığı bu teknikle ortadan kalkmış olmaktadır. Sinyal genliğinin fazla olması SNR'ın (signal-to-noise ratio) yüksek olması anlamına gelmektedir. Bu özellikleri ile üç boyutlu görüntüleme tekniği ile elde edilen

görüntülerde uzaysal çözünürlüğü, iki boyutlu görüntüleme tekniği ile elde edilen görüntülere göre daha yüksek olabilmektedir (26).

Ayrıca iki boyutlu görüntüleme teknikleri ile kesitlerimizi arada boşluk olmaksızın devamlı biçimde alırsak kesitler arasında “cross talk etki” oluşmaktadır. Bu nedenle iki boyutlu tekniklerde kesitler arasında boşluk uygulanması gerekmektedir. Üç boyutlu teknikte kesit kalınlığı çok ince olmasına karşın cross talk etki çok daha az olmaktadır.

Üç boyutlu tekniğin diğer bir avantajı elde edilen volüm görüntülerinde, inceleme planının ikinci bir inceleme yapılmaksızın değiştirilebilmesidir. Üç boyutlu görüntülemeye dokular arası kontrast, iki boyutlu görüntüleme tekniği ile elde edilen görüntülerle benzerdir. İnceleme süresi: kesit sayısı x TR x Matriks x NEX olarak hesaplanır. Bu teknikte kesit sayısı çok olduğundan dolayı inceleme diğer sekanslardan uzun sürmektedir. Üç boyutlu görüntüleme tekniği, diğer sekanslarda da uygulanabilmekle birlikte Gradient-eko sekansında inceleme süresinin oldukça kısa olması nedeniyle bu tekniğin uygulanmasını mümkün kılmaktadır (26).

2.2 BAZAL GANGLİONLAR

2.2.1. Bazal Ganglionların Anatomisi

Bazal gangliyonlar, vücudun motor fonksiyonunda önemli görevi olan subkortikal yerleşimli nükleuslardır. Vücudun bir çok noktasında yerleşmiş olan periferik nöron topluluklarından oluşan nodüller anlamına gelen ‘ganglion’ tanımlaması, santral sinir sisteminde yer alan bu nükleuslar için terminolojik anlamda tam doğru olarak kullanılmasa da, ‘*bazal ganglionlar*’ adlandırması geleneksel olarak kullanılmaktadır. Bazal ganglion hastalıklarına klinik nörolojide sık olarak rastlanmaktadır. Bu temel gerekçelerle bazal ganglionların anatomisinin bilinmesi, sık görülen bazı nörolojik hastalıkların daha iyi anlaşılmasında ve bu hastalıklardaki moleküler patolojinin değerlendirilmesinde önemli bir basamak oluşturmaktadır (27).

Bazal ganglionlar yakın zamana kadar kullanılan geleneksel anatomik sınıflandırmaya göre; nucleus caudatus, putamen, globus pallidus, corpus amigdaleum (nuclei amygdalae) ve

claustrumdan oluşur (27). Bu sınıflandırmada bazal ganglionlar içerisine dahil edilen corpus amigdaleum fonksiyonel olarak limbik sistem ile daha fazla ilişkili olduğundan, claustrum ise insanlardaki fonksiyonel önemi henüz aydınlatılamadığından, günümüzde bazal ganglionlar içerisinde değerlendirilmemektedirler. Buna karşın diensefalonda bulunan nucleus subthalmicus ve mesensefalonda yer alan substantia nigra bazal ganglionlarla olan yakın fonksiyonel ilişkileri ve lezyonlarında ortaya çıkan benzer klinik tablolar nedeniyle bazal ganglionlara dahil edilmişlerdir. Daha güncel olduğu kabul edilen bu sınıflandırmada yer alan tüm bu çekirdeklerin lezyonlarında; istemsiz ve amaçsız hareketlerle karakterize diskinezi ya da hareketin hiç olmadığı akinezi, ortak klinik bulgu olarak görülebilmektedir (28).

Her iki sınıflandırmada da ortak olan nucleus caudatus, putamen ve globus pallidus için corpus striatum, yalnız putamen ve globus pallidus için ise nucleus lentiformis adı yaygın olarak kullanılmaktadır (27).

2.2.1.1. *Nucleus Caudatus*

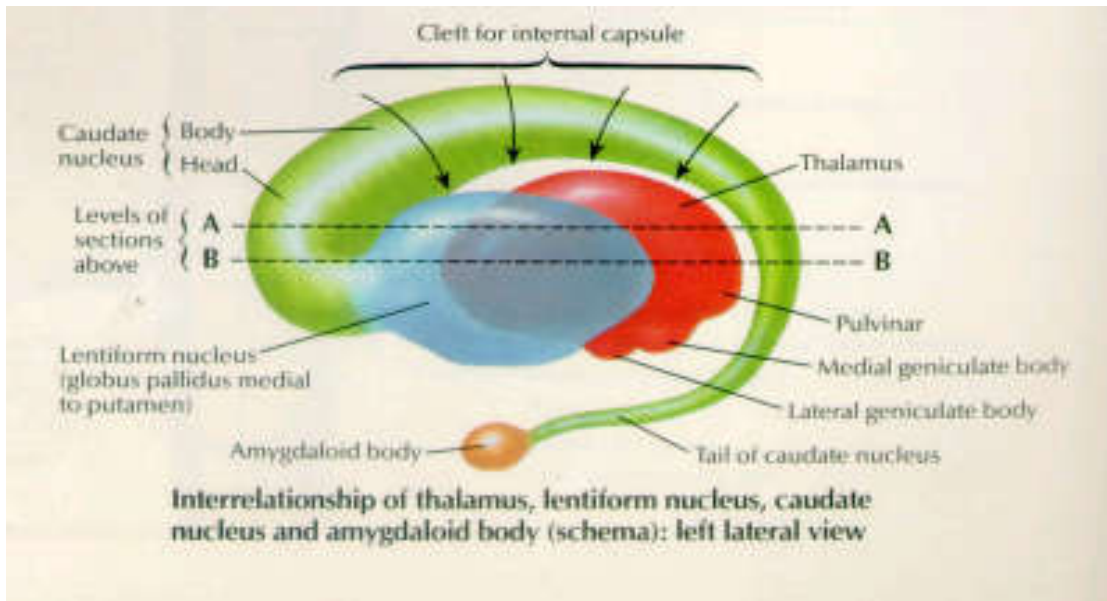
Şekil olarak virgüle benzeyen ve ventriculus lateralis ile yakın komşuluk ilişkisi içinde bulunan nucleus caudatus talamusun laterisinde yer alır. Caput, corpus ve cauda olmak üzere üç bölümü vardır (27).

Caput nucleii caudati, foramen interventriculare'nin önünde yer alan en kalın parçasıdır. Ventriculus lateralis'in cornu anterius'unu lateral duvarını oluşturmaktadır. Caput nucleii caudati'nin ön ucu aşağıda nucleus lentiformis'in bir bölümü olan putamen ile devamlılık gösterir (Şekil 1). Bu bölümün hemen yukarısında caput nucleii caudati ile putamen arasına capsula interna'nın crus anterius'u girer (Şekil 2) ve iki çekirdek arasında uzanan gri cevher sütunları capsula interna içerisinden geçerken çizgili bir yapı oluşturur. Bu nedenle fonksiyonel ve histolojik olarak benzer özelliklere sahip, filogenetik olarak daha yeni çekirdekler olan nucleus caudatus ve putamen'e birlikte striatum veya neostriatum isimleri de kullanılabilmektedir (27).

Corpus nucleii caudati, nucleus caudatus'un foramen interventriculare hizasından başlayıp talamusun arkasına kadar arkaya ve dışarıya doğru incelerek uzanan parçasıdır (Şekil 1). Ventriculus lateralis'in pars centralis'inin tabanının dış kısmında talamusun dorsolateraline yapışık durumda bulunmaktadır. Talamus ile arasında oluşan oluğa sulcus

terminalis denir. Sulcus terminalis içerisinde corpus amigdaleum'dan başlayıp hipotalamusun nucleus anterior'u ve area preoptica'da sonlanan stria terminalis ile nucleus caudatus, thalamus ve capsula interna gibi anatomik yapıların venöz drenajını sağlayan v. thalamostriata bulunmaktadır.

Cauda nuclei caudati, thalamusun arka ucu hizasından başlayarak aşağı, öne ve kısmen dışa doğru uzanan, corpus nuclei caudati'den farklı olarak thalamus ile temasta olmayan kısımdır. Ventriculus lateralis'in cornu inferius'unun tavanında öne doğru uzanarak corpus amigdaleumda sonlanmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. Sol Lateral Bakışla Bazal Ganglionların Birbirleriyle Olan İlişkisi (29)

2.2.1.2. Nucleus Lentiformis

Nucleus caudatus ve thalamusun lateralinde yer alan, beyin kesitlerinde bir 'lens' ya da 'kama' şeklinde gözüken nucleus lentiformis'in (Şekil 1,2), lateralde yer alan daha büyük ve koyu renkli putamen ile bunun medialindeki daha açık renkli ve küçük globus pallidus'tan oluştuğu gözlenir. Nucleus lentiformis'i oluşturan putamen ve globus pallidus lamina medullaris lateralis denilen ince bir beyaz cevher tabakası ile birbirinden ayrılmaktadır.

a) Putamen; Önde capsula interna'nın crus anterior'u ile nucleus caudatus'tan ayrılmaktadır (Şekil 2), ancak capsula interna içerisinde geçen gri cevher sütunları bu iki çekirdeği

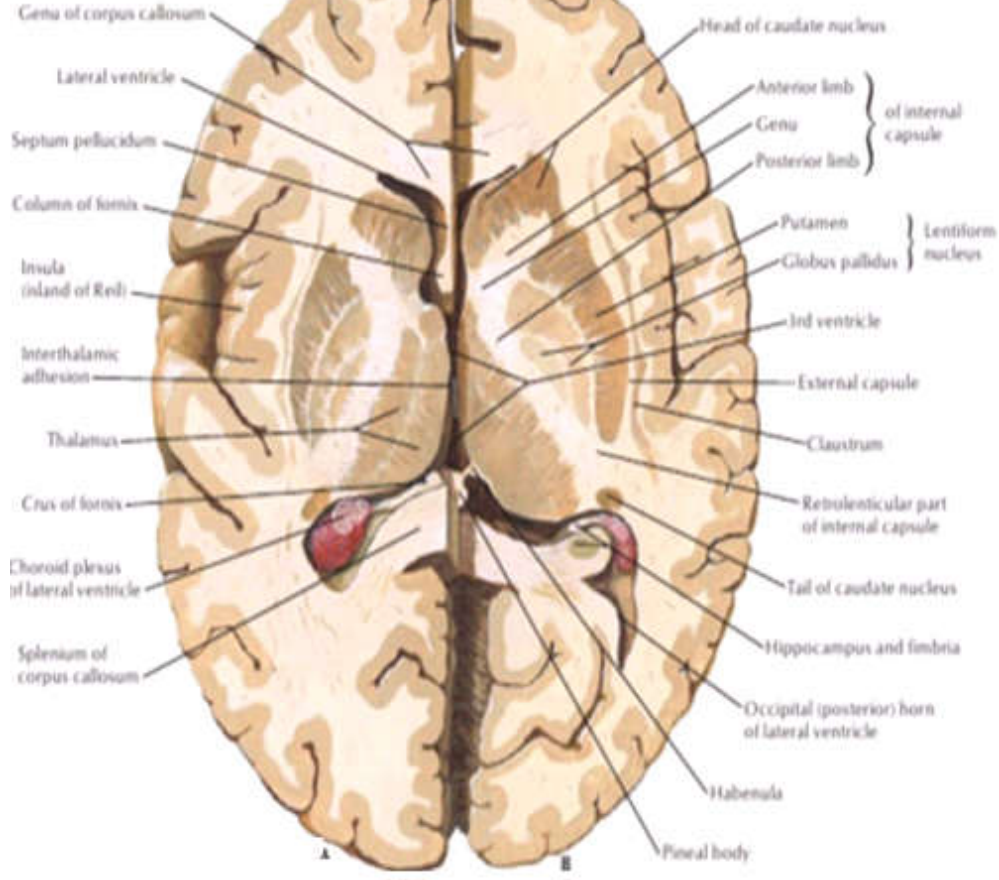
birbirine bağlayan çizgili bir görünüm oluşturur. İçbükey medial kenarı globus pallidus'u dıştan çevrelerken, dış yüzü insula'ya uyacak şekilde dışbükey şeklindedir. Insula'dan içten dışa doğru capsula externa, claustrum ve capsula extrema olmak üzere ayrılmıştır (Şekil 2). Putamen ve nucleus caudatus bazal ganglionların temel afferent çekirdekleridir ve sitolojik olarak birbirine benzemektedirler.

b) *Globus Pallidus*; filogenetik olarak en eski beyin çekirdeklerinden biri olduğundan pallidum ve paleostriatum gibi adların da verildiği globus pallidus, capsula interna'nın crus anterior'u ile anteromedialindeki nucleus caudatus'tan, crus posterior'u ile de posteromedialindeki talamustan ayrılmaktadır. Dış tarafta ise lamina medullaris lateralis ile putamen'den ayrılmıştır (Şekil 2). Globus pallidus, lamina medullaris medialis adı verilen ince bir beyaz cevher tabakası ile dışta globus pallidus lateralis ve içte globus pallidus medialis olarak iki bölümden oluşur (Şekil 2). Globus pallidus ve substantia nigra'nın pars reticulata'sı bazal ganglionların temel efferent çekirdekleri arasındadır.

2.2.1.3. *Substantia Nigra*

Mesencephalon'da crus cerebri ile tegmentum arasında yer alan bu nucleus, kendisini oluşturan nöronlarda bulunan melanin pigmenti nedeniyle çevresindeki yapılara göre daha koyu renkte görülmektedir. Mesencephalon'un tüm kesitlerinde yarım ay şeklindedir. Ventral yerleşimli daha açık renkli sitolojik olarak globus pallidus'a benzeyen bölümüne pars reticulata, dorsal yerleşimli daha koyu renkli bölümüne ise pars compacta denmektedir. Substantia nigra, temel bağlantıları neostriatum (nucleus caudatus + putamen) ile olduğundan ve lezyonlarında motor fonksiyonun bozulmuş olduğu Parkinson hastalığı geliştiğinden ötürü bazal ganglionlar içerisinde yer almaktadır.

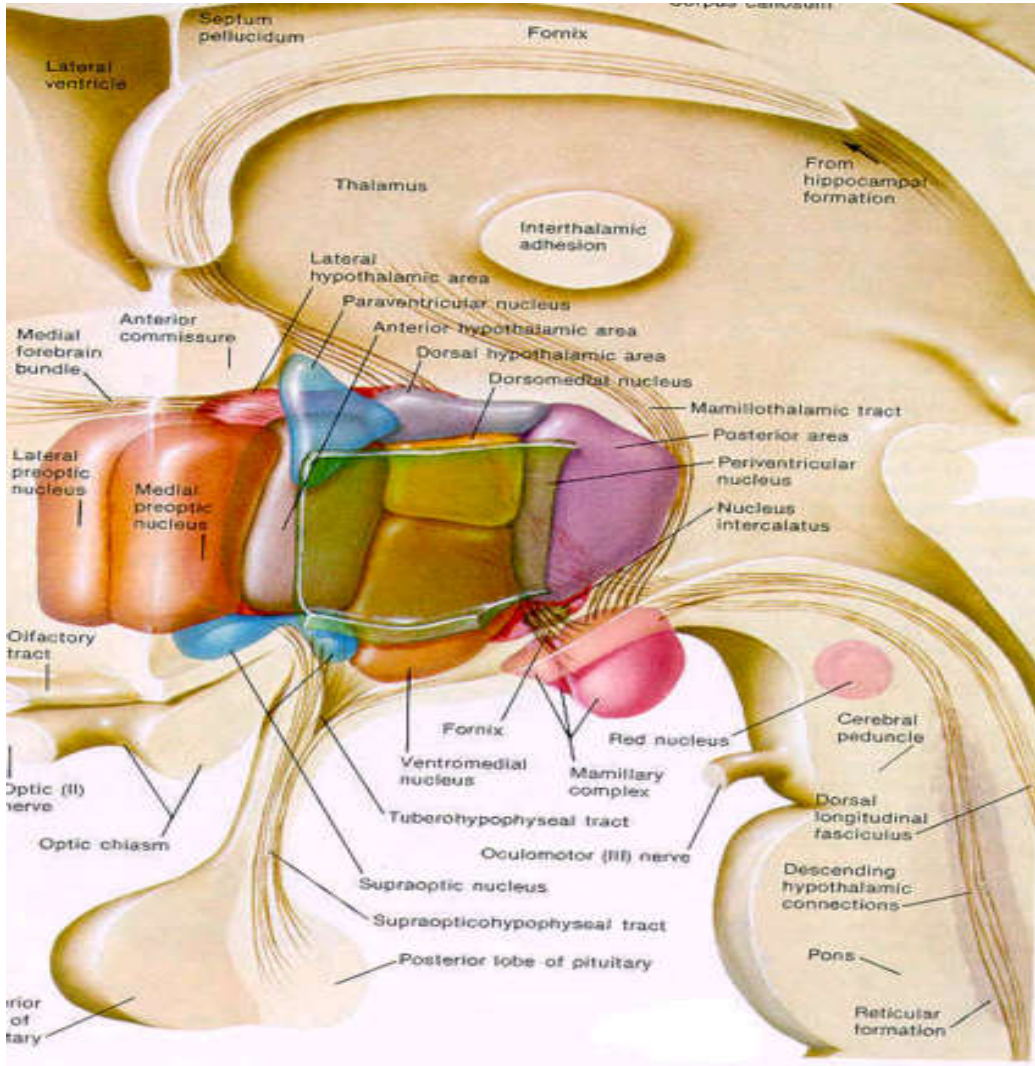
Horizontal sections through cerebrum



Şekil 2. Aksiyal Kesitte Beyin Bazal Ganglionlarının Anatomisi (29)

2.2.1.4. Nucleus Subthalamicus

Nucleus subthalamicus, talamusun altında, hipotalamusun üst kısmının lateralinde capsula interna'nın medialinde ve substantia nigra'nın üst ucunun lateralinde bulunmaktadır (Şekil 3). Üstte zona incerta ile talamusun ventral grup çekirdeklerinden ayrılmaktadır. Nucleus subthalamicus, temel bağlantısının corpus striatum (özellikle globus pallidus) ile olması ve motor kontrol merkezleri üzerinde düzenlenleyici etki göstermesi, lezyonlarında vücudun karşı yarımında hemiballismus adı verilen kontrol edilemeyen, şiddetli bükülme hareketlerinin meydana gelmesi gibi nedenlerden ötürü bazal ganglionlar içerisine dahil edilmektedir.



Şekil 3. Sagittal Kesitte Beyin Bazal Ganglionları ile Hipotalamik yerleşimli Nükleusların Birbiri ile olan Komşuluklarını Gösteren Şematik Görünümü (29)

2.2.1.5. Corpus Amigdaleum ve Clastrum

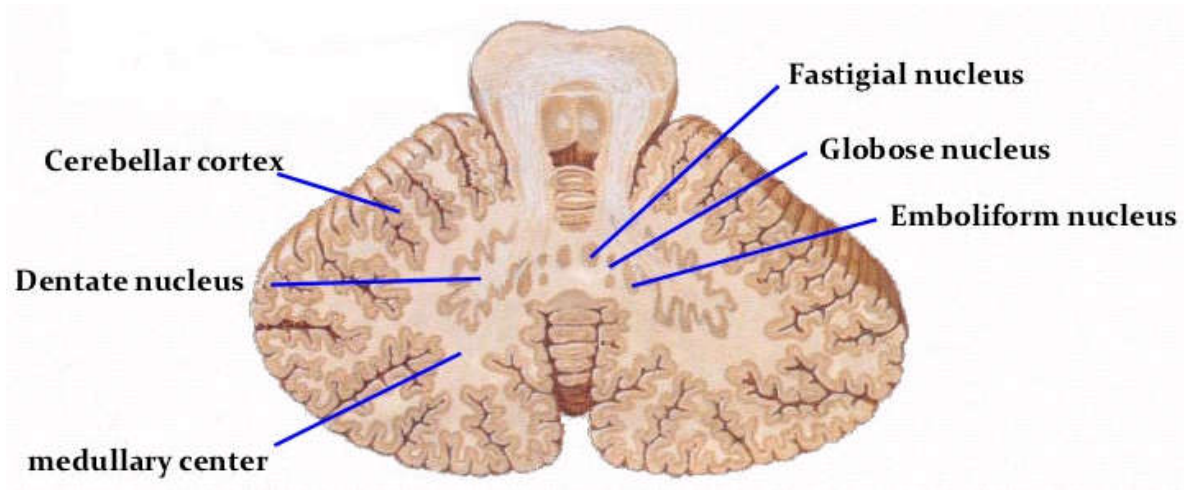
Temporal lobda uncus bölgesinde subkortikal yerleşimli corpus amygdaloideum (Şekil 1,2), fonksiyonel olarak daha fazla entegre olduğu limbik sistem bölümünde ayrıntılı olarak ele alınacaktır. Capsula externa ile putamenden, capsula extrema ile de insuladan ayrılan ince bir gri cevher tabakası olan clastrum'un (Şekil 2) fonksiyonu ve bağlantıları hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Yukarıda adı geçen bazal ganglionların karışık görülen terminolojisi daha anlaşılır hale getirilmek için aşağıdaki gibi özetlenmesi uygun olacaktır.

- corpus striatum = nucleus caudatus + putamen + globus pallidus,
- nucleus lentiformis = putamen + globus pallidus
- striatum (neostriatum) = nucleus caudatus + putamen,
- pallidum (paleostriatum) = globus pallidus

2.2.1.6. *Nucleus Dentatus*

En büyük serebellar nükleustur (Şekil 4). Transvers kesitlerde nucleus olivarius inferiora benzemektedir. Dorsomedial kısmı daha eski, ventrolateral kısmı daha yenidir. Büyük multipolar nöronlar (Purkinje hücreleri) içerir. Bu nöronlar yoğun miktarda bakır içerirler. Purkinje hücrelerine gelen afferent lifler nükleusun dış kısmında bir sinir pleksusu yapar. Buna arbor vitae denir.



Şekil 4. Serebellar Bazal Ganglionların Birbirlerine Göre Konumları (29)

2.2.2. *Bazal Ganglionların Fonksiyonları*

Bazal ganglionlar fonksiyonlarını cortex cerebri'nin çeşitli alanlarından başlayıp bazal ganglionlar, nucleus subthalamicus, substantia nigra gibi çeşitli çekirdekler ve talamusla bağlantı kurduktan sonra tekrar cortex cerebriye dönen dört uyarı halkası motor, kognitif, limbik ve okülomotor halkalar aracılığıyla fonksiyonlarını göstermektedirler.

Bağlantıları bu bölümde ayrıntılı şekilde açıklanmış olan motor halka, bazal ganglionların en önemli fonksiyonlarından biri olan kas tonusunun ve motor hareketlerin düzenlenmesi, önceden öğrenilmiş otomatik hareketlerin gerçekleştirilmesinde önemli rol almaktadır. Bazal ganglionlar, normal şartlarda motor hareketleri başlatmaz, ancak kortikal merkezler tarafından başlatılan ve idare edilen tüm hareketlere katılarak, hareketlerin amaca uygun yapılmasını denetlerler. Ayrıca kortikal merkezlerin ve piramidal yolun, öğrenilmiş motor faaliyetlerin gerçekleştirilmesinde yükünü azaltmaktadırlar. Örneğin bisiklete binmek, yüzmeyi öğrenmek gibi karmaşık hareketler başlangıçta korteks kontrolü altında öğrenilmektedir. Bu nedenle hareketler bu erken aşamada uyumsuz ve yorucu olmaktadır. Ancak hareketler öğrenildikten ve idaresine bazal ganglionlar da katıldıktan sonra hareketler daha uyumlu ve daha az yorucu hale gelmektedir. Bazal ganglionların (özellikle neostriatumun) cerebellumdan gelen kas tonusunu artırıcı uyarıları dengeleyerek kas tonusunu düzenlediği de bilinen bir gerçektir (28).

Bazal ganglionların, somatik duyu ve assosiasyon merkezinden başlayıp, sırasıyla nucleus caudatus, globus pallidus ve talamusun nucleus ventrolateralisinde sinaps yaptıktan sonra, prefrontal kortekse geri dönen bağlantıların oluşturduğu kognitif halka aracılığıyla, daha önceden yapılacak motor hareketlerin planlanmasında da önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.

Nucleus caudatus ve putamenin ventral kısımları, nucleus accumbens, substantia innominata ve tuberculum olfactorium ile birlikte striatum ventrale'yi oluşturur. Bu yapılardan son üçü, bazal ganglionlar kapsamına dahil edilmemektedir. Ancak striatum ventrale bir bütün olarak ele alındığında, corpus amygdaloideum aracılığı ile limbik sistem ve globus pallidus arasında bağlantı sağlayan bir yapı olarak değerlendirilmektedir. Gyrus cinguli ve corpus amygdaloideumdan başlayıp, striatum ventrale ve talamusun nucleus mediodorsalisinde sinaps yaptıktan sonra, premotor ve yardımcı motor kortekse dönen limbik halka aracılığıyla, bazal ganglionlar ruhsal durumları ve düşünceleri ifade eden mimik kaslarının hareketleri ve çeşitli jestleri meydana getiren el, kol, baş ve gövde hareketlerinde de görev üstlenmektedirler (30).

Bazal ganglionların bir diğer fonksiyonu olan gözün takip hareketlerinin düzenlenmesi ise, frontal görme merkezinden başlayıp, önce nucleus caudatus ve substantia nigra'nın pars reticulatasında, sonra talamusun nucleus ventralis anteriorunda sinaps yaptıktan sonra frontal

görme merkezine geri dönen okülomotor halkanın, colliculus superior’la yaptığı bağlantılar aracılığıyla gerçekleşmektedir.

Yukarıda fonksiyonları özetlenen bazal ganglionların motor sistemin diğer bileşenlerinden iki temel farkı bulunmaktadır. Birincisi, medulla spinalis ile arasında afferent ya da efferent bağlantı bulunmaz ve etkilerini talamus ve korteks aracılığıyla oluştururlar. İkincisi ise, lezyonlarında tremor ve benzeri istemsiz hareketler, postür ve kas tonusunda görülen değişiklikler ve paralizi olmaksızın hareketlerde görülen zayıflık ve yavaşlık gibi ortak klinik bulguların görülmesidir. Bu iki nedenle, yakın zamana kadar bazal ganglionların piramidal (corticospinal) motor sistemden bağımsız, ancak ona paralel olarak hareketin kontrolünde rol oynayan ekstrapiramidal motor sistemin önemli bir merkezi olduğu düşünülmektedir. Oysa günümüzde, hareketin idaresine bağımsız fonksiyon gösterdikleri düşünülen bu iki sistemin, tam tersine birbiri ile bağlantılı ve koordineli olarak çalıştığının gösterilmesi ve cerebellum, nucleus ruber ve substantia nigra gibi diğer oluşumların da hareket oluşumunda etki göstermeleri gibi nedenlerle ekstra piramidal sistem tanımlaması geçerliliğini yitirmektedir (30).

2.3. MULTİPL SKLEROZ

MS daha çok genç erişkinlerde görülen, genellikle ataklar ve düzelmeler ile seyreden, genetik olarak duyarlı kişilerde çevresel faktörlerin tetiklediği otoimmün mekanizmalar yoluyla gelişen, SSS’nin demiyelinizan ve dejeneratif kronik bir hastalığı olarak bilinmektedir (31). Sıklıkla 20-40 yaşları arasında görülmektedir. 10 yaşından önce ve 60 yaşından sonra görülmesi pek beklenmemekle birlikte olasıdır. Kadın/erkek oranı 2-3/1 dir. Başlangıç yaşı geç olan hastalarda, cinsiyete yönelik predominans göstermemektedir (32). Hastalığın görülme sıklığı ırka ve coğrafyaya göre değişebilmektedir. Coğrafi açıdan bakıldığında kutuplar dışında prevalansın ekvatordan uzaklaştıkça orantılı olarak arttığı, ılıman ve soğuk iklim kuşağında daha sık görüldüğü bilinmektedir. Ancak son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda ekvatora yakın düşük risk bölgelerinde de yüksek prevalans ve insidans oranları saptanmıştır (33). MS hastalığı açısından beyaz ırk yüksek risk altındayken, siyah ırk ve Asyalılar daha düşük riskler oluşturmaktadır (32). Prevalansın, farklı coğrafi bölgelerdeki değişkenliği, çalışmaların göçmenler üzerinde odaklanmasına sebep olmuştur (34). Bu çalışmalar, çevresel faktörlerin, genetik faktörler sabitken, MS riskine etkileri açısından kanıt

sağladığı bilinmektedir. Bunun yanında göç yaşının da önemli olduğu vurgulanmakla birlikte, 15 yaşın altındaki göçmenlerde, prevalansı yüksek bölgeden, daha düşük prevalanslı bölgeye göç halinde MS riskinin de düştüğü bilinmektedir (32,34). Ailesel sıklık ve dağılım birçok genin yatkınlığa katkıda bulunduğunu göstermektedir. Aile çalışmalarında tek yumurta ikizlerinde %26, çift yumurta ikizlerinde ise % 2,5 diğer kardeşte görülme oranı olduğu saptanmıştır (35).

Yapılan çok sayıda çalışmaya rağmen MS'in etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Genel olarak kabul gören görüş, genetik ve çevresel faktörlerin karşılıklı ve karmaşık etkileşimlerinin etiyolojiden sorumlu olduğu yönündedir. MS'e genetik olarak yatkın bir bireyin olasılıkla prepubertal dönemde spesifik ya da nonspesifik bir ajanla karşılaşması sonucu bir immün aktivasyonun yanıtı olarak olduğu düşünülmektedir. Genetik çalışmalar bu yatkınlığın olasılıkla 6. kromozomun kısa kolunda yerleşik HLA-DR DQ bölgesine yakın genlerle ilişkili olduğunu saptanmıştır. Birincil enfeksiyondan yıllar sonra yeni bir enfeksiyon bu otoimmün olayı tetiklemekte ve SSS'de sınırlı ve spesifik bir otoimmün hastalığın ortaya çıkmasına yardımcı olmaktadır. Bir başka görüş ise, SSS'de zaman zaman alevlenmelerle yeni demiyelinizasyonlara yol açan persistan bir viral enfeksiyon ya da T hücre aktivitesinin olduğu düşüncesidir. Bilinen tek gerçek, myelin proteinleri Myelin Basic Protein (MBP), Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG), Myelin-associated Glycoprotein (MAG), Proteolipid Protein (PLP) başta olmak üzere SSS'nin birçok yapı taşının (S 100 beta, stres proteinleri) bu immün atağın hedefi olduğu yönündedir (36). MS'de süpresör CD⁸⁺ T hücreleri azalmaktadır. Antikor oluşturan B hücreler ise aktive olmaktadır. BOS'ta IgG sentez hızı ve miktarı artar. Bazı klonlar aktive olduğundan yanıt oligoklonaldır. Perivasküler lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu karakteristik olarak saptanmaktadır (32).

MS lezyonlarının histopatolojisi, fokal inflamasyon, demiyelinizasyon, oligodendrosit kaybı, remiyelinizasyon ve reaktif astroglizis şeklindedir. Aksonlar görece korunmuş olsalar da, son dönem çalışmaları, başlangıçtaki inflamatuvar demiyelinizasyon sırasında bile immün moleküllerin akson zedelenmesi ve onun klinik yansıması olan özürlülüğten sorumlu olduğunu düşündürmektedir (34). Akson hasarının mekanizmaları büyük oranda bilinmemekle birlikte bu zedelenmenin en az iki mekanizma ile olabileceği bildirilmiştir. Birincisi aktif lezyonda, inflamatuvar etkilerin, özellikle de makrofajlar tarafından salınan serbest radikallerin, sitokinlerin ve proteolitik enzimlerin direkt olarak akson zedelenmesine neden olduğu yönündedir (37). İkincisi ise eğer lezyonda aksonal kesilme olursa, bunun sonucunda

normal görünümlü beyaz maddede Wallerian dejenerasyon gelişebileceği gerçeğidir. Aksonun korunmasının Wallerian dejenerasyonunu engellediğine ve kısmi remiyelinizasyonda, zedelenmiş aksonların etrafında olduğuna inanılmaktadır (31). Bu mekanizmalardan bağımsız olarak, aksonal hasarın MS’te primer olarak da ortaya çıkabileceği vurgulanmaktadır (38).

MS’te çok sayıda, boyutları değişken, sınırları keskin, yuvarlak, oval veya düzensiz şekilli demiyelinizan lezyonlar (plaklar) görülmektedir (34). Plakların en sık izlendiği bölgeler, yan ventrikül çevresi (özellikle nucleus caudatus ve corpus callosum arası), 4.ventrikül tabanı ve tavanı, optik sinir, aquaductus silvii çevresi, medulla spinalis ve ponstur.

Kafa travması ve disk ameliyatının hastalığı tetikleyici olduğu düşünülmektedir. Fakat bu konuda geniş çaplı araştırmalar bulunmamaktadır. Diğer tetikleyici faktörler gebelik, viral enfeksiyonlar olarak belirtilmiştir. Aşıların tetikleyici rolleri konusunda kesin bir kanıt bulunmamaktadır. Ruhsal travmalardan sonra hastalığın ortaya çıktığını veya yeni bir atak başladığını hastaların birçoğu iddia etmektedir (31).

2.3.1. *Multipl Sklerozis Hastalığında Tanı*

MS tanısı için spesifik bir test yoktur. Tanı klinik bulgulara dayanmakla birlikte, MRG incelemesi tanının konulmasında yardımcı olabilmektedir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) ve uyarılmış potansiyel incelemeleri de tanıya destek bulgular sunmaktadır.

İlk kayda değer kriter tanımlaması Schumacher ve arkadaşları tarafından 1965 yılında yapılmıştır. Uyan kriterin sayısına göre klinik kesin, muhtemel ve olası olmak üzere sınıflandırılmıştır (39).

1983 yılında Poser Başkanlığında toplanan komite MS tanı kriterlerini yeniden tanımlamıştır (40). Schumacher kriterlerinden en önemli farkı uyarılmış potansiyeller ve BOS incelemeleri gibi laboratuvar bulgularının kriterler içerisine sokulmasıdır. MRG ile tespit edilen lezyonların zaman ve alan içerisindeki dağılımları kesin tanıda çok büyük önem taşımaktadır. MRG’de MS’e özgü olabilecek lezyon dağılımını belirleyebilmek ve MR kriterlerini oluşturmak amacı ile Paty, ardından Fazekas ilk MRG kriterlerini belirtmişlerdir. Buna göre MRG’de çapı 6 mm’den büyük beyaz cevher lezyonları, infratentorial plaklar,

lateral ventriküllere bitişik ovoid lezyonlar belirlenmeli ve lezyonların en az üçünün bu kriterlerden ikisini karşılıyor olması gerekmektedir (41).

2000 yılında Londra’da toplanan Uluslararası MS Paneli ile Barkhof ve ark ile (42) Tintore ve arkadaşlarının (43) yaptığı çalışma ve kriterler esas alınmıştır. 2001 yılında klinik bulgular ile MRG bulgularının birleştirildiği McDonald kriterleri oluşturulmuş, ancak McDonald kriterlerinin de özellikle Primer Progresif Multipl Skleroz (PPMS) tanısında bazı tanı güçlüklerine yol açması üzerine 2005 yılında gözden geçirilmesi yapılmış ve 2010 yılında düzeltilmiş McDonald kriterleri olarak son düzenlemeler yapılmıştır (44).

2.4. KONTRAST MADDELER

MRG’de kontrast maddeler görüntü kontrastını arttırmak ve lezyonların görünübilirliğini kolaylaştırmak için kullanılır. Kontrast madde kullanım oranları rutin tetkikler içerisinde yaklaşık %25’lik bir paya sahiptir (45). MRG incelemelerinde kullanılan kontrast maddelerin önemli bir bölümü Gd içeren ajanlardır. Bu kontrast maddeler rutin incelemelerde genellikle neoplaziler, inflamasyon, enfeksiyon gibi patolojilerde ve anjiyografi tetkiklerinde kullanılırlar (45, 46).

MRG incelemelerinde kullanılan kontrast maddeler iki şekilde sınıflandırılabilir (45-47):

A) Kontrast maddelerin kullanıldığı sekanslara göre;

- 1- T1 Ajanlar: Gd ve mangan tuzlarından oluşmaktadır. T1 relaksasyon süresini kısaltarak dokuların beyaz (parlak) görünmesine neden olurlar.
- 2- T2 Ajanlar: Demir oksit içeren ajanlardır. T2 relaksasyon süresini kısaltarak dokuların siyah olarak görünmesini sağlarlar.

B) Kontrast maddelerin etki ettiği dokulara göre,

- 1- Nonspesifik (ekstrasellüler) Ajanlar: Rutin MRG uygulamalarında kullanılan GBKM’lerdir.
- 2- Organ Spesifik Ajanlar: Hedeflenen organa yönelik üretilmiş MRG kontrast maddeleridir. Bunlar hepatositlere yönelik ajanlar, erken dönemde nonspesifik-geç dönemde hepatositlere yönelik ajanlar, retiküloendotelial sisteme (RES) yönelik ajanlar, erken dönemde kan havuzu-geç dönemde RES’e yönelik ajanlar olarak sınıflandırılabilir (48-50).

2.4.1. Nonspesifik Ajanlar

Nonspesifik (ekstrasellüler) ajanların tümü Gd şelatlarından oluşmakta olup, aynı farmakolojik özelliklere sahiptir. İntravasküler alandan ekstrasellüler alana geçerler. Bu gruptaki kontrast maddeler kan-beyin bariyerini geçmezler ve büyük oranda böbreklerle atılırlar (47).

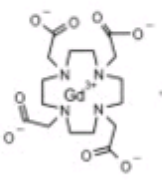
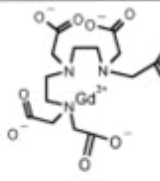
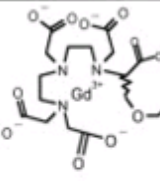
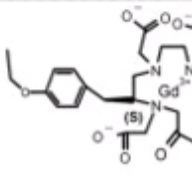
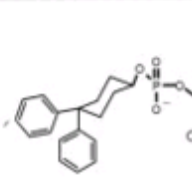
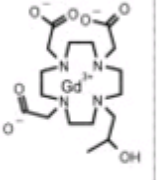
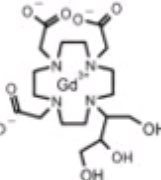
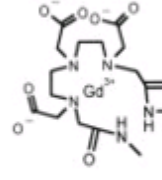
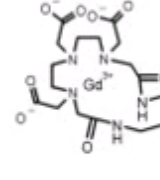
Nonspesifik kontrast maddeler arasında gadobenat dimeglumin (Multi Hance, Gürel), gadobutrol (Gadovist, Bayer), gadopentat dimeglumin (Magnevist, Bayer), gadodiamid (Omniscan, Opakim), gadoterik asit (Dotarem, Guerbet) sayılabilir (51, 52).

2.4.2. Gadolinyum Şelatları ve Şelat Yapısı

Gd tek başına in vivo kullanıldığında oldukça toksiktir, kemik dokuya ve karaciğere dağılır, hızlı biçimde karaciğer nekrozuna yol açar (53). Gd'un yüksek düzeyde toksik olması nedeniyle kontrast ajan içerisinde şelat adı verilen diğer moleküllerle birlikte komplike bir yapıda bulunur. Şelat kelimesi yunanca pençe anlamına gelen 'chele' kelimesinden gelmektedir. Gd'li kontrast ajanlar, Gd iyonu (Gd^{3+}) içeren şelatlardır. Gd şelatları arasında gadobenat dimeglumin (Multi Hance, Gürel), gadobutrol (Gadovist, Bayer), gadopentat dimeglumin (Magnevist, Bayer), gadodiamid (Omniscan, Opakim), gadoterik asit (Dotarem, Guerbet) sayılabilir (51, 52).

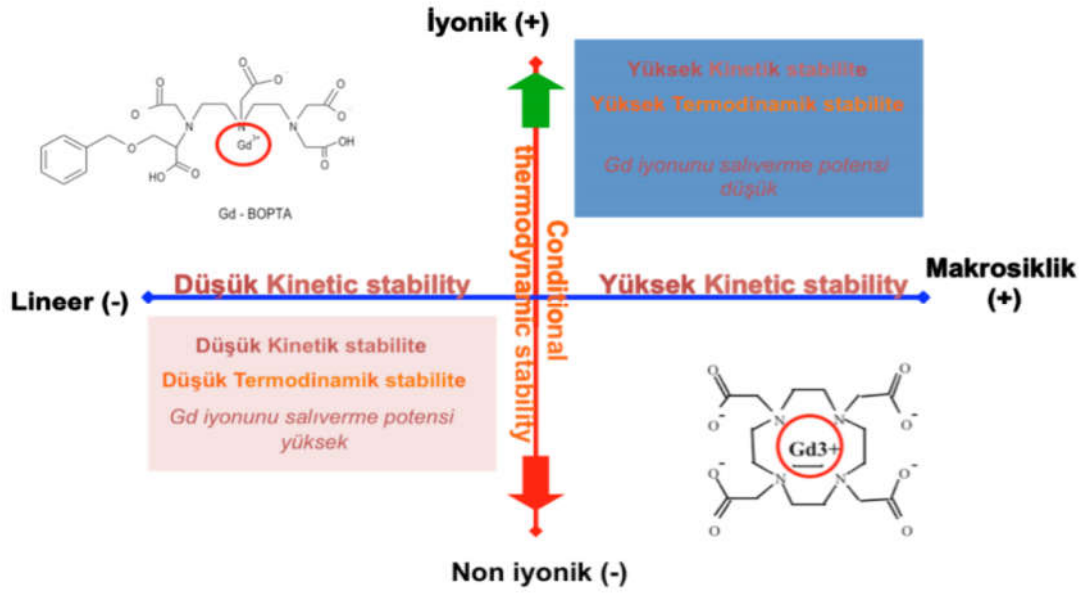
Gd şelatlarının iki farklı yapısal kategorisi mevcuttur.

1. Siklik şelatlar (ör, gadoteridol ve gadoterat meglümin) . Bunlarda Gd^{3+} bir kavite içerisinde hapsedilmiştir (54).
2. Lineer şelatlar (ör, gadodiamid ve gadopentat dimeglumin) (54). (Şekil 4)

	Macrocyclic		Open-Chain	
Ionic	 Gd-DOTA, gadoterate meglumine, Dotarem®	 Gd-DTPA, gadopentetate dimeglumine, Magnevist®	 Gd-BOPTA, gadobenate dimeglumine, MultiHance®	
		 Gd-EOB-DTPA, gadoxetic acid disodium salt, Primovist®	 MS325, gadofosveset, Vasovist®	
Non-ionic	 Gd-HP-DO3A, gadoteridol, ProHance®	 Gd-BT-DO3A, gadobutrol, Gadovist®	 Gd-DTPA-BMA, gadodiamide, Omniscan®	 Gd-DTPA-BMEA, gadoversetamide, OptiMARK®

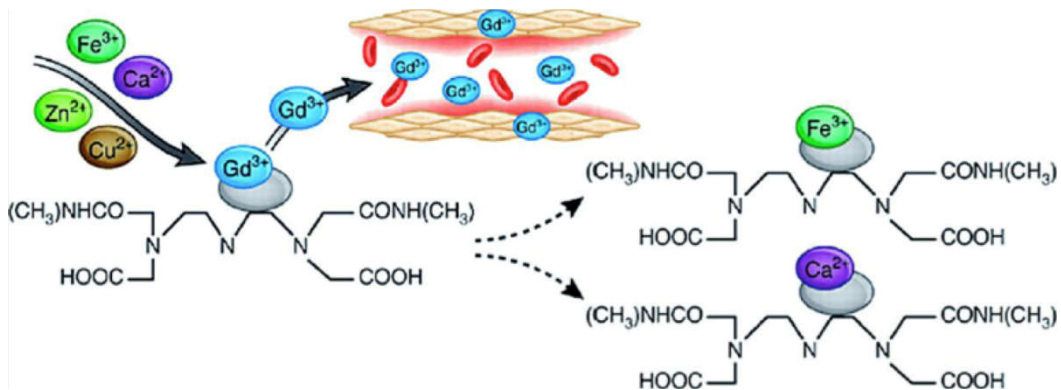
Şekil 5. Lineer ve Makrosiklik Gadolinyum Preparatlarının, İyonik ve Non-İyonik Formlara Göre Şematik Görünümü (55)

Gd şelatlarının stabilitesi lineer ya da siklik olmaları ile farklılık gösterir. Siklik moleküller lineer moleküllere göre Gd^{3+} 'e daha sıkı bağlanırlar ve daha stabil bir yapıya sahiptir (56-58). (Şekil 4,5)



Şekil 6. Lineer - Makrosiklik Gadolinyum Ajanların, İyonik - Noniyonik Formlara Göre Stabilitesi ve Gadolinyumun Şelattan Serbestleşmesi Üzerine olan İlişkinin Şematik Görünümü (55)

İyonik siklik şelatlar (gadoterik asit gibi) serbest Gd^{3+} salınımına en az eğilimli ajanlardır ve en uzun ayrışma yarı ömrüne sahiptir. Non-iyonik lineer Gd şelatları (gadodiamid gibi) vücutta serbest Gd^{3+} salınımına en yatkın ajanlardır (58,59). (Şekil 5)



Şekil 7. Transmetalasyon Mekanizması ile Lineer Şelata Bağlı Gd^{3+} İyonunun, İntravasküler Ortamda Serbest Halde Bulunan Diğer İyonlarla Yer Değiştirmesi ve Serbest Kalışı (60)

Öne sürülen mekanizmalar arasında (transmetalasyon), Gd şelatlarındaki Gd ³⁺ iyonu ile kanda bulunan diğer elementler yer değiştirmek suretiyle , Gd ³⁺ iyonu serbest kalmakta ve beyinde kan beyin bariyerini aşabildiği alanlarda dokularda birikim gösterebilmektedir (Şekil 6).

2.4.3. Gadolinyum Şelatlarının Yan Etkileri

Nonspesifik ajanların yan etkileri iyotlu kontrast maddeler ile karşılaştırıldığında oldukça düşüktür. (61). Nonspesifik ajanlarda minör yan etkiler (bulantı, kusma, lokal ağrı, allerjik cilt reaksiyonları) iyotlu kontrast maddeler ile karşılaştırıldığında 2-8 kat daha az oranda görülmektedir (62).

Gd içeren kontrast maddelerin yan etkileri aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir (26).

2.4.3.1. Akut Non-Renal Yan Etkiler:

- a. Ürtiker
- b. Kusma
- c. Hipotansiyon
- d. Vagal reaksiyon
- e. Anafilaksi benzeri reaksiyon
- f. Larinks ödemi
- g. Bronkospastik reaksiyon

2.4.3.2. Akut Renal Yan Etkiler

- a. Kontrast nefropati

2.4.3.3. Geç Yan Etkiler

- a. Nefrojenik Sistemik Fibrozis

Birinci ve ikinci maddelerdeki yan etkiler iyotlu kontrast madde ile gelişebilecek yan etkileri ile benzerdir. GBKM'ler ile yapılan enjeksiyon sonrası yan etki gelişme insidansı

iyotlu kontrast maddelere göre daha azdır, çünkü MRG'de daha düşük molar dozlar kullanılır (63). Günümüzde kullanılmakta olan gadobutrolun (Gadovist, Bayer) konsantrasyonu 1 molar olup diğer Gd şelatları 0,5 molar derişimdedir (64).

Nefrojenik sistemik fibrozis (NSF); cilt ve bağ dokularında fibrozis ile karakterize, nadir; ancak ciddi bir edinsel sistemik hastalıktır. Hastalık ilk kez 2000 yılında, 1997 yılına ait bir olgunun tanımlanmasıyla Amerika Birleşik Devletleri'nde ortaya atılmış, başlangıçta patolojinin yalnızca deri ile sınırlı olduğu düşünöldüğünden nefrojenik fibrozan dermatopati (NFD) olarak adlandırılmıştır (65,66). Ancak hastalığın bazı olgularda akciğer, karaciğer, kalp ve kas gibi cilt dışındaki organlara da yayıldığı anlaşıldığından bugün NSF terimi tercih edilmektedir.

NSF, ekstremitelerde ve bazen gövdede ciltte kalınlaşma ve sertleşme ile başlar. Ciltte kızarıklık ya da koyulaşmış alanlar, papüller ve plaklar gelişir. Zamanla deri tahta gibi sertleşir ve portakal kabuğu görünümö ortaya çıkabilir. Tanı, deri biyopsisinde spesifik histopatolojik bulguların varlığı ile konur. Hastalar tutulan bölgelerde kaşınma, yanma, ağrı hissederler. El-ayakta şişme, ciltte büller görölebilir. Birçok hastada derinin kalınlaşması eklemlerde fleksiyon ve ekstansiyonu kısıtlar. Hastalarda yüröme güçlüğü, el ve ayaklarda kontraktürler, kas güçsözlüğü gelişir. Yaklaşık %5 olguda hızlı ilerleyici ağır hastalık ortaya çıkar. Böyle hastalarda iç organlarda fibrozis, organların normal fonksiyonlarında bozulmaya ve hatta ölüme yol açabilir (67). Klinik bulgular kontrast madde enjeksiyonunu takiben 2-3 aya kadar geçen süre içerisinde ortaya çıkabilir (63).

3.GEREC ve YÖNTEM

Çalışmamız, Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Arşivinde bulunan görüntüler üzerinden retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir.

DEÜTF Etik Kurulu'ndan araştırmaya yönelik etik kurul izni alınmıştır (DEÜTF Etik kurulu onay tarihi: 10-03-2015, protokol numarası: 1038GOA 2013/21-02).

3.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışmamıza, Ekim 2006 – Haziran 2015 tarihleri arasında Modifiye McDonald kriterlerine göre ilk defa MS tanısı alarak, tekrarlayan kontrastlı beyin MRG görüntülemelerinin yapılmış olan 21 hasta (11 kadın, 10 erkek) dahil edilmiştir.

3.1.1. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

İlk ve takip görüntüleri merkezimizce yapılan, en az 4 ve üzeri kontrastlı beyin MRG tetkiki elde olunmuş olan hastalar gruba dahil edilmiştir.

3.1.2. Çalışma Dışı Tutulma Kriterleri

Beyin radyoterapi öyküsü olan, herhangi bir sebepten ötürü kemoterapi alan, primer beyin tümörü bulunan ya da takiplerinde yeni gelişen beyin metastazı olan, hepatik ve renal disfonksiyonu bulunan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Bir diğer çalışma dışı bırakma kriteri ise, artefaktlar nedeniyle beyin MRG görüntülerinin uygun olmamasıdır.

3.2. GÖRÜNTÜLEME PROTOKOLÜ

Çalışmaya alınan hastalara Ekim 2006 - Haziran 2015 tarihleri arasında 1,5 T MR görüntüleme cihazı ile (1,5 T Philips Achieva – 1,5 T Philips Intera) beyin MRG'leri yapılmıştır.

3.2.1. MR Görüntülemeye Kullanılan Sekanslar

- T1 ağırlıklı TSE sekansı: 5 mm kesit kalınlığı, aksiyel tüm beyine yönelik; TR:550 (ms), TE: 15 ms, Matriks: 256x256, FOV: 240 mm
- Proton dansite (PD) ve T2 ağırlıklı dual eko SE sekansı: 5 mm kesit kalınlığı, aksiyel tüm beyine yönelik; TR: 4000 ms, TE: 20 ms, Matriks: 320x512, FOV: 230 mm, Rectangular FOV:85
- MT'li T1 sekansı: 5 mm kesit kalınlığı, aksiyel tüm beyine yönelik; TR: 517 ms, TE 11 ms, Averages: 2, Matriks: 208x256, FOV: 240 mm, 20 imaj, Rectangular FOV:85
- Postkontrast T1 sekansı: 5 mm kesit kalınlığı, aksiyel tüm beyine yönelik; TR: 650 ms, TE 15 ms, Matriks: 256x256, FOV: 240 mm

3.2.2. Ölçümler

Ölçümler sağ globus pallidus (SGP), talamus (ST), sağ nucleus dentatus (SND) ve pons yapılmıştır.

Tanımlanan lokalizasyonlardaki ölçümler, ilk görüntülerde normal olarak değerlendirilen alanlardan ve takip görüntülerinde de yeni bir lezyon saptanmayan aksiyel kesitler üzerinden yapıldı.

3.3. ÖLÇME VE DEĞERLENDİRME

- SGP düzeyinden 0,4 cm² 'lik ROI ve ST düzeyinden 1.2 cm² ler ROI ler ile ölçümler yapıldı ve birbirine oranlandı.
- SND 0,4 cm² lik ROI ve Pons 1.2 cm² ROI ler ile ölçümler yapıldı ve birbirine oranlandı.
- Lokalizasyonun doğrulanması amacıyla T2A görüntüler kullanıldı. Her hastada takip görüntülerde aynı lokalizasyonlardan ölçümler yapıldı. Ancak hastada ölçüm alanlarında lezyon bulunması durumunda lezyonun çevresindeki normal görünen en

yakın lezyonsuz alandan ölçümler yapıldı. Takipte bu ölçüm yapılan lokalizasyonlarda yeni gelişen lezyon saptanmadı.



Şekil 8. Aksiyal T1 Ağırlıklı Görüntülerde Ölçümlerini Yaptığımız Anatomik Noktaların, Aksiyal T2 Ağırlıklı Görüntüler ile Verifikasyonu

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 paket programı kullanıldı. Ölçümler arası farklılıkların incelenmesi için tekrarlayan ölçümlerde ANOVA kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov (KS), Shapiro Wilk (SW) Testleri ile sınanmıştır. Tekrarlı ölçümler için, tekrarlar arasındaki farklılıkta parametrik koşullar sağlandığından ötürü (tekrarlı ölçümler normal dağılıma uygunluk göstermektedir. Pks, Psw >0.05) ANOVA testi ile kontrol karşılaştırması yapılmıştır. Fark istatistiksel olarak anlamlı

bulunduğundan, saptanan farklılığın hangi 2'li grup farkından kaynaklandığını test etmek için çoklu karşılaştırma testleri (post hoc pairwise comparison-LSD Test) yapılmıştır. Tüm karşılaştırmalarda $p < 0.05$ ile anlamlılık sınır değeri kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan ve analizlerde kullanılan hastalara ait demografik veriler tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Multipl Skleroz Hastalarının Demografik Verileri

Multipl Skleroz	
N = 21	
Yaş (yıl), ort. ± SD	39,21 ± 10.24(min20, max57)
Cinsiyet	
Kadın	11 (53%)
Erkek	10 (47%)
Çekilen MRG Sayısı	(ort.4.85)
Min.	4 (%52)
Max.	8 (%5)

Ölçümleri yapılan MS tanısı almış 21 hastanın yaşları 19 ile 57 arası değişmekte olup, ortalama yaş 39,21 idi. Hastaların yapılan post kontrast MRG incelemesinde; Globus Pallidusta (GP) ölçülen sinyal intensite değerlerinin, talamusta (T) ölçülen sinyale intensite değerlerine oranı (GP/T) alınarak değerlendirme yapılmıştır. Tekrarlayan ölçüm ortalamalarını ANOVA ile karşılaştırmak için tüm tekrarlı ölçümlerin normal dağılıma uygunluğu (KS ve SW testleri) kontrol edildi. Bir tekrarın normal dağılıma uygunluk göstermediği saptandı (2. tekrarlı ölçüm). İkinci adım olarak, veriye logaritmik dönüşüm uygulandı ve normal dağılıma uygunluğu kontrol edildi. Normal dağıldığı görüldü. Bu oranlarda tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi uygulanmış, F değeri 98.96, Partial Eta Squared 0.832 bulunmuştur ($p<0.001$) (Tablo 2). Tekrarlayan ölçümler arasında anlamlı fark bulunmuştur.

Tablo 2. GP/T oranının tekrarlayan ölçüm ortalamalarının karşılaştırılması

Ölçüm grubu	Oran ortalaması	Standart hata	F	P
1. tekrar	1.041	0.004	98.86	0.001
2. tekrar	1.025	0.006		
3. tekrar	1.055	0.004		
4. tekrar	1.041	0.004		

Globus pallidustaki sinyal intensite değerlerinin talamustaki değerlere oranı tekrarlayan ölçümlerde hesaplanmıştır. Bu hesaplanan değerlerin 1-2-3-4. ölçümlerdeki oranı birbirleri ile karşılaştırılmıştır. Bu farkın dört tekrarlı ölçümün hangi ikili grup karşılaştırmasından kaynaklandığını belirlenmeye çalışılmıştır (Tablo 3).

Tablo 3. GP/T oranının ikili grup ortalamalarının çoklu karşılaştırması

Karşılaştırılan gruplar	Ortalamalar arası fark	Standard hata	P
1-2	0.017	0.005	<0.001
1-3	-0.014	0.003	<0.001
1-4	0.001	0.005	<0.001
2-3	-0.030	0.005	<0.001
2-4	-0.016	0.003	<0.001
3-4	0.014	0.004	<0.001

Aynı hasta grubunda, nucleus dentatusta (DN) ölçülen sinyal intensitelerinin, ponsa (P) oranı (DN/P) alınarak değerlendirilme yapılmıştır. DN/P ile ilgili verilerin tamamının tekrarlı ölçümü normal dağılıma uygunluk göstermektedir (KS,SW). Bu oranlarda tekrarlayan ölçümlerde ANOVA uygulanmış, F değeri 56.45, Partial Eta Squared 0.738 bulunmuştur ($p<0.001$) (Tablo 4). Tekrarlayan ölçümler arasında anlamlı fark bulunmuştur.

Tablo 4. DN/P oranının tekrarlayan ölçüm ortalamalarının karşılaştırılması

Ölçüm grubu	Oran ortalaması	Standart hata	F	P
1. tekrar	1.025	0.006	56.45	0.001
2. tekrar	1.041	0.004		
3. tekrar	1.054	0.005		
4. tekrar	1.065	0.005		

Nukleus dentatustaki sinyal intensite değerlerinin ponsadaki değerlere oranı tekrarlayan ölçümler arasında anlamlı fark bulunmuştur. Bu farkın dört tekrarlı ölçümün hangi ikili grup karşılaştırmasından kaynaklandığını belirlemek için çoklu karşılaştırma testi (post hoc LSD) uygulanmıştır (Tablo 5).

Tablo 5. DN/P oranının ikili grup ortalamalarının çoklu karşılaştırması

Karşılaştırılan gruplar	Ortalamalar arası fark	Standard hata	P
1-2	-0.016	0.003	0.001
1-3	-0.030	0.004	
1-4	-0.040	0.005	
2-3	-0.014	0.002	
2-4	-0.024	0.003	
3-4	-0.010	0.001	

Karşılaştırılan grupların tümünde gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.001$).

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda, MS tanısını olan ve renal-hepatobiliyer disfonksiyonu olmayan hastalar değerlendirmeye alınmıştır. Çekimlerine ilk defa departmanımızca başlanılan dört ve daha fazla sayıda kontrastlı beyin MRG çekimi yapılmış olan MS'li hasta grubumuzun tekrarlayan GBKM'ler akabinde, kontrastsız T1 ağırlıklı Spin eko MRG incelemelerinde, globus pallidus/talamus ve nucleus dentatus/pons oranındaki sinyal intensite değişikliklerinin, region of interestler (ROI) ile yapılan kantitatif ölçümlerinde belirgin sinyal artış gösterdiğini tespit ettik.

Stojanov ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, çalışmamızda değerlendirdiğimiz hasta grubuna benzer şekilde, relapsing-remitting MS olan hasta grubunda çok sayıda gadobutrol (noniyonik, makrosiklik) uygulaması sonrasında elde olunan MRG'lerinde, kontrastsız T1 ağırlıklı imajlarda yapılan incelemeler sonucunda, globus pallidus/talamus ve nucleus dentatus/pons sinyal intensitesinde anlamlı artış tespit ettiklerini belirtmişlerdir. Hatta toplam dozun daha kısa süreli zaman aralıklarında enjeksiyonları sonrasında elde olunan verilerde ise sinyal artışının daha belirgin olduğunu saptamışlardır (68).

Errante ve arkadaşlarının, gadodiamid (noniyonik, lineer) ile 6 ve daha fazla sayıda çekimi yapılmış olan MS ve beyin metastazı olan hasta subgruplarında yapmış olduğu çalışmasında; hem MS, hem de beyin metastazı olan grubun son MR görüntüleri ile ilk MR görüntüleri kıyaslanmıştır. Bu görüntülerde nucleus dentatus/pons sinyal intensitesi değerlendirilmiş, çekim sayısı ile bu oran arasında belirgin korelasyon olduğu belirtilmiştir. Nucleus dentatusta saptanan sinyal intensite değişikliğinin, kontrastlı MRG sayısı ile progresif artış gösterdiğini ortaya koyan lineer regresyon modelini ortaya koymuşlardır (69). Çalışmamızda ise 4 ve üzeri kontrastlı beyin MRG çekimi yapılmış olan hastalar değerlendirilmiş olup, tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi kullanılarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

Kanda ve arkadaşları, 6 ve daha fazla sayıda GBKM kullanımı olan 19 hastadan elde olunan MRG'leri bulunan grup ile kontrast madde kullanımı olmayan 16 hasta bulunan grup arasında çalışma yapmışlardır. Kontrastsız T1 ağırlıklı imajlarda, nucleus dentatusun ponsa ve globus pallidusun talamusa oranında sinyal intensite değişimini ROI'ler yardımıyla

hesaplayarak, hastaların son MR görüntülerdeki bu oranları, ilk MR görüntüleri ile karşılaştırmış ve artış olduğunu tespit etmişlerdir (70).

Kasahara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kontrastsız T1 ağırlıklı imajlarda nucleus dentatustaki sinyal artışının, beyin irradyasyonuna bağlı olduğu belirtilmiştir (15). Beyine uygulanan radyoterapi dozu arttıkça, hiperintensitenin belirginleştiğine dikkat çekmişlerdir. Ancak Errante ve arkadaşları ile Kanda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda; Kasahara ve arkadaşlarının yapmış olduğu bu çalışmadaki klinik değişkenler içerisinde, GBKM uygulamalarının göz önünde bulunmadığına dikkat çekmişlerdir (69,70).

Radburch ve arkadaşları, gadopentetate dimeglumin (lineer, iyonik) kullanılan hasta grubunu (50 hasta), gadoterate meglumin (makrosiklik, iyonik) kullanılan diğer bir hasta grubu ile (50 hasta) karşılaştırmalı değerlendirmiştir. 6 ve daha fazla MRG'si yapılan hasta gruplarının kontrastsız T1 ağırlıklı görüntülerinde nucleus dentatus ve globus pallidusta, lineer iyonik ajan kullanımı olan grupta sinyal artışı olduğunu tespit etmiştir. Diğer grupta ise artış saptanmadığını belirtmişlerdir (23). Çalışmamızda, beyine RT uygulanan hastalar çalışmaya dahil edilmeyerek, hastalarda tespit edilen sinyal intensite artışında beyine uygulanan RT'nin olası etkileri dışlanmıştır. Radbruch ve arkadaşları da diğer çalışmalara benzer şekilde Kasahara ve arkadaşlarının tespit ettiği sinyal artışının, radyoterapi sonrası uygulanan seri GBKM uygulamalarına bağlı olabileceğini vurgulamıştır (23).

McDonald ve arkadaşlarının postmortem hastalar üzerinde yaptığı çalışmada, GBKM kullanımı olan 13 hastayı, herhangi bir kontrast ajan kullanımı olmayan 10 hasta ile karşılaştırmıştır. Spesifik anatomik noktalardan (nucleus dentatus, pons, talamus, globus pallidus) elde olunan nöronal dokulardaki Gd'un miktarını, lokalizasyonunu ve etkilerini değerlendirmek amacıyla, indüktif coupled plasma mass spektrometri, elektron mikroskopisi ve ışık mikroskopisi yöntemlerini kullanmışlardır. Kontrol grubunun nöronal dokularında, neredeyse saptanamayacak düzeylerde Gd miktarı tespit edilirken, kontrast kullanımı olan grupta 0.1-58.8 mikrogram Gd iyonu gram doku başına saptanmıştır. Kontrastsız T1 ağırlıklı görüntülerde sinyal intensitesinde artış yönündeki değişikliklerin, uygulanan doza bağımlı olacak şekilde belirgin korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir ($p= 0.49-0.93$) (22).

Robert ve arkadaşları, yirmi defa GBKM enjeksiyonu yapılmış olan farelerin kontrastsız T1 ağırlıklı MRG görüntülerinde, nucleus dentatustaki sinyal intensite değişikliklerini ve

beyindeki Gd konsantrasyonunu değerlendirmişlerdir. Nucleus dentatustaki hiperintensite, tekrarlanan sayıda gadodiamid (lineer, noniyonik) kullanılan grupta saptanmakla birlikte; gadoterate meglumine (makrosiklik, iyonik) kullanılan grupta böyle bir değişiklik saptanmamıştır. Farelerin beyinlerindeki Gd konsantrasyonu ise tekrarlanan lineer ajan kullanımı olan grupta, makrosiklik ajan kullanımı olan gruba göre 14 kat daha fazla olarak saptanmıştır (71).

Errante ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaya benzer şekilde, McDonald ve arkadaşları, hastalarda tek çeşit kontrast maddenin, kontrastsız T1 ağırlıklı imajlardaki sinyal intensite değişiklikleri üzerine olan etkilerini daha net olarak değerlendirebilmek amacıyla lineer iyonik ajan olan gadodiamidi (lineer şelat) kullanılmışlardır (22). Bunun aksine Kanda ve arkadaşları yapmış olduğu çalışmada, nucleus dentatusun ponsa oranındaki sinyal intensite değişikliklerini, gadopentetate dimeglumine (makrosiklik) ve gadodiamide (lineer) kullanan hasta subgruplarında değerlendirerek, lineer ya da makrosiklik formdaki Gd preparatlarından hangisinin kontrastsız T1 ağırlıklı imajlarda daha belirgin hiperintensiteye neden olduğu yönünde ayırma gidebilmişlerdir (72). Bizim çalışmamızda ise böyle bir ayırma gidilememiştir. Çünkü hastalarımıza her MRG çekimi sırasında, öncesinde klinisyen tarafından belirlenen nonspesifik bir kontrast ajan kullanılmıştır.

McDonald ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Errante ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde ciddi renal ve hepatobiliyer disfonksiyonu olmayan hastalardaki sinyal intensite değişiklikleri gösterilmiştir (22). Kanda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bu kriter dikkate alınmamıştır (70).

Radbruch ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmadaki regresyon analizleri sonucunda, karaciğer fonksiyon bozukluğunun, kontrastsız T1 ağırlıklı görüntülerdeki sinyal intensite değişiklikleri üzerine etkisi olmadığı belirtilmiştir (23). Çalışmamızda karaciğer disfonksiyonu olan hastalar değerlendirmeye alınmamış olup; sinyal intensite değişikliği üzerine olabilecek olası etkileri dışlanmıştır.

Kanda ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaya benzer şekilde, Errante ve arkadaşlarının çalışmasında en az 6 ve üstü kontrastlı çekimi yapılan hastalarda, nucleus dentatusun sinyal intensitesi, 6 dan az çekimi yapılmış olan hastalara kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (69,70). Bizim çalışmamızda ise, 4 ve üzeri kontrastlı beyin MRG'si

yapılmış olan MS hastalarında değerlendirme yapılmış olup; kontrastsız T1 ağırlıklı görüntülerde yapılan karşılaştırmalarda sinyal intensite değişikliklerinde artış saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Errante ve arkadaşları, Kanda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada beyin metastazı olan hastalarda sinyal intensite değişiminin gösterildiği gibi, MS'li hasta grubunda da benzer şekilde sinyalde değişime neden olduğunu belirtmiştir. Ayrıca bu değişikliklerin, MS hastalığının sekonder progresif subtipinin kendi patogeneze ve onkolojik hastalarda beyine uygulanan radyoterapiye atfedilemeyeceği belirtilmektedir. Nucleus dentatus gibi spesifik hassas dokularda görülen T1 relaksasyon zamanındaki kısalma; Gd maddesinin doğrudan birikimine sekonder olabileceği gibi, dolaylı olarak Gd'un hücre düzeyinde yapmış olabileceği muhtemel değişikliklerin etkili olabileceği belirtilmiştir (69). Çalışmamızda ise spesifik olarak, sadece MS'li hasta grubunda, benzer anatomik noktalar üzerinde değerlendirme yapılarak anlamlı sinyal artışı tespit ettik. Dışlama kriterimizde beyine radyoterapi alan hastalar bulunmaktaydı. Böylece sinyal artışı üzerindeki olası etkisinden de uzaklaşmış olundu.

Roccatagliata ve arkadaşlarının MS'in sekonder progresif subtipi olan hasta grubunda yaptığı çalışmada, nucleus dentatusta saptanan T1 hiperintensitesinin mekanizmasının net olarak açıklanamadığı belirtilmiştir (19). Benzer bulguları n beyin irradiasyonuna bağlı olabileceği ise Kasahara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada değinilmiştir. Şu an ki bilgi düzeyimizin sunduğu perspektifle, her iki çalışmada da çekim esnasında kullanılan GBKM'lerin göz ardı edildiğini söyleyebilmekteyiz. Son zamanlarda Adin ve arkadaşlarının beyine radyoterapi uygulaması olan 184 kişilik hasta grubunda yapmış olduğu çalışmada, tekrarlayan Gd uygulamalarına sekonder Gd'un birikiminin bu etkiyi yansıttığı belirtilmiştir (73).

Kanda ve arkadaşları yayınladıkları mektupta, yapmış oldukları önceki çalışmalarda, gadodiamid ve gadopentate dimeglumine kullanılan, en az 5 ve üzeri çekimi yapılmış olan hastaların nucleus dentatuslarında T1 ağırlıklı görüntülerde hiperintensite tespit ettiklerini belirtmişlerdi. Ancak 12 ve üzeri GBKM ile çekimi yapılmış olan bazı hastaların T1 ağırlıklı görüntülerinde ise belirgin hiperintensite göstermediğini saptamışlardı. Bunun üzerine Adin ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmayı örnek göstererek, kullanılan teknik farklılığın fark edilebilirliği azaltılabileceğine sebep olduğunu mektuplarında vurgulamışlardı (74). Çünkü

Adin ve arkadaşları T1 FLAIR ağırlıklı sekanslarla, MPRAGE ve Spin eko sekanslarını karşılaştırdığında, FLAIR ağırlıklı sekansların hiperintensiteyi yansıtmadığını, Spin eko sekansta ise bu farklılığın belirgin olduğunu çalışmalarında belirtmiştir (73). Biz de çalışmamızda spin eko sekansı kullandığımız için bazal ganglionlardaki hiperintensite değişiminin farkındalığını görsel olarak arttırmış olduk.

Ramalho ve arkadaşları 69 hastadan oluşan çalışma grubunu ikiye ayırarak, farklı iki lineer kontrast ajan olan gadodiamid (lineer, noniyonik) ile gadobenate dimegluminin (lineer, iyonik) etkilerini T1 ağırlıklı MRG görüntülerinde değerlendirmişlerdir. İki radyolog tarafından değerlendirmeye alınan gruplarda ayrı ayrı yapılan ölçümlerde; gadodiamid (lineer noniyonik) kullanılan hasta grubunda nucleus dentatus/orta serebellar pedinkülden ve globus pallidus/talamustan yapılan ölçümlerinde belirgin sinyal artışı tespit etmiştir. Ancak gadobenate dimeglumin (lineer, iyonik) kullanılan hasta grubunda ise aynı anatomik noktalardan yapılan kantitatif ölçümlerde böyle bir artış saptanmadığı ve farklılığın ise iki kontrast ajan arasındaki stabilite ve eliminasyona bağlı olabileceği belirtilmiştir (75).

	İncelenen Anatomik lokalizasyon	Hasta Grubu ve Sayısı, Hayvan Çalışması	Hasta Sayısı/ Kontrol Grubu Sayısı	Kullanılan Gadolinyum Formları	Baz Alınan MRG Sayısı, Biyopsi işlemi	Kullanılan Yöntem
Kanda ve arkadaşları	Globus Pallidus, Nucleus Dentatus	19 GBKM Olan Hasta Grubu 16 Hasta Kontrol Grubu	19/16	Nonspesifik GBKM	6	MRG
Errante ve arkadaşları	Nucleus Dentatus	MS(38) ve Beyin Metastazı(37) Olan Hastalar	38/37	Lineer, Noniyonik (Gadodiamid)	6	MRG
McDonald ve Arkadaşları	Postmortem Nucleus dentatus, Globus Pallidus	13 GBKM Olan Hasta Grubu, 10 Hasta (kontrol)	13/10	Lineer, Noniyonik (Gadodiamid)	4	İndüktif Coupled Plasma Mass Spektrometri, Elektron-Işık Mikroskopisi
Robert ve Arkadaşları	Farelerde Nucleus Dentatus	1.Sağlıklı Rat Grubu (7) 2. Sağlıklı Rat Grubu (7) 3.Sağlıklı Rat Grubu(7)	7/7/7	Lineer, Noniyonik (Gadodiamid), Makrosiklik, İyonik(Gadoterate Meglumine), 3.Grup için Hiperosmolar Salın	20	MRG, Biyopsi, İndüktif Coupled Plasma Mass Spektrometri
Radruch ve Arkadaşları	Globus Pallidus, Nucleus Dentatus	50 Hasta Lineer GBKM, 50 Hasta Makrosiklik GBKM	50/50	Lineer, İyonik(Gadopentetate Dimeglumine) Makrosiklik, İyonik(Gadoterate meglumine)	6	MRG
Roccatagliata ve Arkadaşları	Nucleus Dentatus	119 MS Hastası	Kontrol Grubu Yok	MS Hastalığına Sekonder Subtipine Bağlı Hiperintensite Araştırması	Böyle Bir Parametre Kriter Olarak Alınmamış	MRG
Ramalho ve Arkadaşları	Globus Pallidus, Nucleus Dentatus	69 Hasta(23 ve 46 kişilik iki grup)	23/46	Lineer, Noniyonik (Gadodiamid) Lineer,İyonik (Gadobenate dimeglumin)	5	MRG
Stojanov ve Arkadaşları	Globus Pallidus, Nucleus Dentatus	RRMS Hasta Grubu	Kontrol Grubu Yok	Makrosiklik, Noniyonik (Gadobutrol)	Çok Sayıda GBKM Uygulama	MRG
Çalışmamızda	Globus Pallidus, Nucleus Dentatus	MS Hasta Grubu(21 Hasta)	Kontrol Grubu Yok	Nonspesifik GBKM	4	MRG
Kanda ve arkadaşları	Nucleus Dentatus	23(lineer), 36 (makrosiklik)	23/36	Lineer GBKM, Makrosiklik GBKM	Çok Sayıda GBKM Uygulaması	MRG

Kasahara ve arkadaşları	Nucleus Dentatus	Beyin Radyoterapi Uygulanan Hastalar	Kontrol Grubu Yok	Beyin İrradiasyonu	Böyle Bir Parametre Kriter Olarak Alınmamış	MRG
Kanda ve arkadaşları	Nucleus Dentatus, Globus Pallidus	Postmortem 5 Hasta (Lineer GBKM), 5 Hasta (Non-lineer GBKM)	5/5	Lineer GBKM, Non-lineer GBKM	Çok Sayıda GBKM Uygulaması Sonrası Biyopsi Değerlendirmesi	Biyopsi, Coupled Plasma Mass Spektroskopisi

Tablo 6. Bazal Ganglionlardaki Hiperintensitenin Araştırılmasına Yönelik Yapılan Çalışmaların Karşılaştırmalı Gösterimi

Frentzel ve arkadaşları 37°C insan serumunda, GBKM'lerin dissosiasyonunu değerlendirmiştir. Kontrast ajanlarının 3 farklı stabilite formu gösterdiğini tespit etmiştir. Bunları noniyonik lineer, iyonik lineer ve makrosiklik ajanlardaki farklılıklar olarak sınıflandırmıştır. Bu çalışma in vitro ortamda gerçekleştirilmiş olup, 15 günlük periot sonrasında Gd'nin lineer şelattan ayrıldığını belirtmiştir. Lineer formdaki GBKM, Gd'nin ayrılma oranının, makrosiklik formlara kıyasla daha yüksek olduğunu vurgulamıştır. Makrosiklik şelatları, lineer şelatları göre daha stabil olarak saptamışlar. İyonik lineer şelatların ise noniyonik şelatları kıyasla daha stabil olduğunu vurgulamışlardır (76).

Frentzel ve arkadaşları, Gd³⁺ iyonunun dissosiasyonunda birbirinden bağımsız 2 farklı parametre olduğunu belirtmiştir. Bunlarkinetik ve termodinamik stabilite olarak belirtilmektedir. Kinetik stabilite yüksekse, disosiasyon hızı, vücuttaki eliminasyon hızından daha düşük olmakta, böylece Gd³⁺ iyonunun in vivo ortamda bulunma sürecinde, şelattan serbestleşme miktarı ihmal edilebilir düzeyde olabilmekteymiş. Eğer termodinamik stabilite yüksekse, Gd³⁺ iyonu şelattan yine benzer şekilde daha az serbestleşmekte olduğunu belirtmişler. Çünkü termodinamik stabilitenin Gd³⁺ iyonunun, metalloliganddan serbestleşmesi için gerekli olan enerji miktarını yansıtmakta olduğunu vurgulamaktadırlar (76).

Gibby ve arkadaşları yaptığı çalışmada, total kalça artroplasti operasyonundan en az 3, en fazla 8 gün içerisinde 0.1mmol/kg gadodiamid (lineer, noniyonik) ve gadoteridol (makrosiklik, noniyonik) ile tetkikleri yapılmış böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda, operasyon sonrası elde olunan spesmenlerde (femurda), coupled plasma atomik emisyon

yöntemini kullanarak Gd birikimini miktarsal olarak tespit etmiştir. Gadodiamidin (lineer, noniyonik), gadoteridole (makrosiklik, noniyonik) göre, kemiklerde 2.5 kat daha fazla biriktiği tespit edilmiştir (77).

White ve arkadaşlar ise Gibby ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmaya benzer bir çalışma yürütmüştür. Ancak bu çalışmada kemiklerde, Gd'nin miktarsal olarak ölçümünde daha sensitif bir yöntem olan couple plasma mass spektroskopi yöntemini kullanmıştır. Gadodiamidin (lineer, noniyonik), gadoteridole (makrosiklik, noniyonik) göre 4 kat daha fazla biriktiğini tespit etmiştir (78).

Darrah ve arkadaşları da diğer çalışmalara benzer şekilde kemik dokuları analiz etmişlerdir. Yazarlar, Gd'nin kemik yapısına katıldığını ve 8 yıldan daha fazla süre sebat ettiğini doğrulamışlardır. Bununla birlikte gadodiamid (lineer, noniyonik (n=6) ve gadoteridol (makrosiklik, noniyonik) (n=5) kullanan hastalarda, kemiklerde saptanan Gd konsantrasyonu arasında belirgin farklılık olmadığını belirtmişlerdir (79).

Ramalho ve arkadaşlarının yayınlamış olduğu derlemede, Darrah ve arkadaşlarının yapmış olduğu bu çalışmadan çıkan sonuçlarda, 2 grup arasındaki belirgin farklılığın ortaya konamamasında, hasta sayısının azlığına bağlı olabileceği belirtilmiştir (80).

Christensen ve arkadaşları, nefrojenik sistemik fibrozisi bulunan 13 hastanın cildini analiz etmiştir. Fibrozis gelişen alanlardaki gadolinyum miktarının, hastalıktan etkilenmeyen alanlara göre belirgin yüksek olduğunu tespit etmiştir. Ayrıca Gd'nin, fibrozis oluşmayan cilt alanlarında da olduğunu vurgulamıştır. Yazarlar, 2 sağlıklı bireyin GBKM uygulamasından aylar sonra yapılan cilt analizlerinde, Gd konsantrasyonunun artmış olduğunu tespit etmiştir. Bu bulgu nefrojenik sistemik fibrozis gelişiminde, hastalığın belirli bir eşik seviyesi bulunduğunun göstergesi olmuştur (81).

Nefrojenik sistemik fibrozis temelde lineer şelat formu kullanılan hasta grubunda izlenmiş. Çok az sayıdaki nefrojenik sistemik fibrozis vakasının, GBKM olarak makrosiklik form kullanılan hastalarda geliştiği bildirilmiş (82-84). Bu bilgi bize vücutta lineer formdan ayrılan Gd elementinin, makrosiklik formlara kıyasla daha kolay ayrıldığını dolaylı yoldan göstermektedir. Böylece T1 ağırlıklı sekanslarda, nucleus dentatustaki yüksek sinyal intensite sebebinin serbest Gd ³⁺ iyonuna bağlı olabileceği öngörülmektedir.

Sanyal ve arkadaşları, lineer şelat ajanı olan gadodiamidin çok sayıda uygulanması sonrasında nefrojenik sistemik fibrozis gelişen bir hastada, serebellumda Gd birikimi olduğunu tespit etmiştir (85)

Xia ve arkadaşları; ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan hasta grubunun kan beyin bariyeri bozulmuş olan beyin tümör dokularında elektron mikroskopi ile enerji dispersif x-ray spektroskopi yöntemini kullanarak, Gd birikimi olduğunu tespit etmişlerdir (86).

Kan beyin bariyeri intakt olan ve böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan hastalarda, nöronal dokulardaki Gd birikimi McDonald ve arkadaşları (22) tarafından yayınlanmış olup; bunu Kanda ve arkadaşlarının otopside beyin spemenlerinde coupled plasma mass spektroskopi yöntemi ile yapmış olduğu çalışma takip etmiştir (87). Postmortem beyin spesimenleri ile yapılan her iki çalışmada da, Gd'ye bağlı belirgin histolojik ya da makroskopik bir değişiklik olmadığını belirtilmiştir (22,87).

Gd'nin, nöronal dokularda birikimi ile ilgili olarak bir başka dikkat çekici özellik ise nonuniform anatomik dağılım paterni göstermesidir. McDonald ve arkadaşlarının örnekleme yaptığı nöroanatomik dokular içerisinde (nucleus dentatus, globus pallidus, talamus ve pons), nucleus dentatusta ortalama Gd konsantrasyonu, diğer dokulara kıyasla yüksek bulunmuş olup, bunu globus pallidus izlenmiştir (22). Kanda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise; nucleus dentatus ve globus pallidustaki Gd konsantrasyonu beyinin diğer alanlarına göre (serebellar beyaz cevher, frontal lob korteksi ve beyaz cevheri vs.) belirgin yüksek bulunmuştur (87).

Kemik ve diğer dokulardaki Gd birikimi, kalsiyum ve Gd'nin doğası gereği, fenestralı kapiller sistemden geçiş gösterebilmektedir. Bununla birlikte McDonald ve arkadaşları ile Kanda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda, intakt kan beyin bariyeri olan nöronal dokulardaki Gd birikiminin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır (22,87). Kanda ve arkadaşları Gd'nin büyük odaklar halinde endotelyal duvarda biriktiğini; ancak %18-42'sinin ise kan beyin bariyerini aşarak nöronal dokuların interstisyumunda biriktiğini göstermiştir (87).

Bütün bu bilgiler ışığında, çalışmamızdaki MS'li hasta grubunda, istatistiksel olarak, grup içinde yapılan karşılaştırmalarda dahi (1-2, 1-3, 2-4 gibi) sinyal intensite artışının

belirgin anlamlılık gösterdiğini tespit ettik. Bu da, Gd içeren kontrast maddelerin tekrarlayan uygulamaları sonucunda, T1 ağırlıklı sekanslarda anlamlı sinyal intensite artışının, Gd elementinin dokularda birikimine sekonder olabileceği hipotezini güçlendirdi.

6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Nucleus dentatustaki ve globus pallidustaki sinyal intensite değişikliklerine neden olan duruma yönelik patolojik korelasyon çalışmamızda yapılmamıştır. Çalışmamızdaki kısıtlılıklardan birisi de kontrol grubunun bulunmamasıdır.

Hastaların aldıkları Gd şelatları bilinmemektedir. Bu yüzden kimyasal formüllerin hangisinde birikimin belirgin olduğu kestirilememektedir.

Globus pallidus ve nucleus dentatustaki bu birikimlerin klinik yansıması ve korelasyonu araştırılmamıştır. Aynı zamanda diğer nucleuslarda olan birikimlerin de araştırılması gerekmektedir.

Bizim çalışmamızda ölçümler 1.5 T ile elde olunmuştur. T1 ağırlıklı imajlarda globus pallidus ve nucleus dentatustaki sinyal intensite değişiklikleri arasındaki farklılıkların varlığını belirlemek ve manyetik alanın yaratabileceği farklılıklarında ortaya koyabilmek amacıyla 3 T ile yapılan kıyaslamalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hastalarımızın çekimleri, belirli bir zaman protokolü esas alınmak koşulu ile yapılamamaktadır. Çünkü bazı MS hastalarında atak dönemlerinde de beyin MRG istemi üzerine çekimleri yapılabilmektedir. Bu sebeple zaman – sinyal intensite değişimi arasındaki ilişki bilinmemektedir.

7. SONUC

Çalışmamızda birden fazla sayıda kontrastlı beyin MRG çekimi yapılmış olan hastalarda, globus pallidus ve nucleus dentatus sinyal intensitelerinde literatürle uyumlu olacak şekilde artış tespit edilmiştir. Bu artışın nedeni olarak Gd'li bileşiklerden serbestleşen Gd^{3+} iyonu birikimi olduğu düşünülmüştür.

Kimyasal formüllere spesifik çalışmalar yapmak koşulu ile Gd'lu bileşiklerinden hangisinin biriktiğine yönelik çalışmalara halen ihtiyaç duyulmaktadır. Böylelikle Gadolinyum birikimine yönelik olası sorunları önlemek amacıyla, gadolinyumlu preparatların doğru endikasyonlarda, yeterli miktarda kullanımı sağlanacak ve yeni güvenilir kimyasal ajanlar geliştirilebilecektir.

8.KAYNAKLAR

1. Leonard CM, Puranik C, Kuldau JM, Lombardino LL. Normal variation in the frequency and location of human auditory cortex landmarks Heschl's gyrus: where is it? *Cereb Cortex*, 1998;8:397-406.
2. Heiervang E, Hugdahl K, Steinmetz H, Inge Smievoll A, Stevenson J, Lund A, Ersland L. Planum temporale, planum parietale and dichotic listening in dyslexia. *Neuropsychologia*, 2000;38:1704-13.
3. Steinmetz H, Rademacher J, Huang YX, Hefter H, Zilles K, Thron A, Freund HJ. Cerebral asymmetry: MR planimetry of the human planum temporale. *J Comput Assist Tomogr*, 1989;13:996-1005.
4. Zeuner KE, Knutzen A, Granert O, Sablowsky S, Götz J, Wolff S, Jansen O, Dressler D, Schneider SA, Klein C, Deuschl G, van Eimeren T, Witt K. Altered brain activation in a reversal learning task unmasks adaptive changes in cognitive control in writer's cramp. *Neuroimage Clin*, 2015;10:63-70.
5. Valdés Hernández Mdel C, Maconick LC, Tan EM, Wardlaw JM. Identification of mineral deposits in the brain on radiological images: a systematic review. *Eur Radiol* 2012;22(11):2371-81.
6. Shin YC, Kim E, Cheong HK, Cho S, Sakong J, Kim KS, Yang JS, Jin YW, Kang SK, Kim Y. High signal intensity on magnetic resonance imaging as a predictor of neurobehavioral performance of workers exposed to manganese. *Neurotox*, 2007;28(2):257-62.
7. Lai PH, Chen C, Liang HL, Pan HB. Hyperintense basal ganglia on T1-weighted MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*, 1999;172(4):1109-15.
8. Rovira A, Alonso J, Córdoba J. MR imaging findings in hepatic encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008;29(9):1612-21.
9. Brunberg JA, Kanal E, Hirsch W, Van Thiel DH. Chronic acquired hepatic failure: MR imaging of the brain at 1.5 T. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1991;12(5):909-14.
10. Oikonomou A, Chatzistefanou A, Zazos Mintzopoulou P, Vadikolias K, Prassopoulos P. Basal ganglia hyperintensity on T1-weighted MRI in Rendu-Osler-Weber disease. *J Magn Reson Imaging*, 2012;35(2):426-30.

11. Henkelman RM, Watts JF, Kucharczyk W. High signal intensity in MR images of calcified brain tissue. *Radiology*, 1991;179(1):199-206.
12. da Silva CJ, da Rocha AJ, Jeronymo S, Mendes MF, Milani FT, Maia AC Jr, Braga FT, Sens YA, Miorin LA. A preliminary study revealing a new association in patients undergoing maintenance hemodialysis: manganism symptoms and T1 hyperintense changes in the basal ganglia. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2007;28(8):1474-9.
13. Martin-Duverneuil N, Idhah A, Hoang-Xuan K, Donadieu J, Genereau T, Guillemin R, Chiras J; French Langerhans Cell Histiocytosis Study Group. MRI features of neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis. *Eur Radiol*, 2006;16(9):2074-82.
14. Mirowitz SA, Westrich TJ, Hirsch JD. Hyperintense basal ganglia on T1-weighted MR images in patients receiving parenteral nutrition. *Radiology*, 1991;181(1):117-20.
15. Kasahara S, Miki Y, Kanagaki M, Yamamoto A, Mori N, Sawada T, Taoka T, Okada T, Togashi K. Hyperintense dentate nucleus on unenhanced T1-weighted MR images is associated with a history of brain irradiation. *Radiology*, 2011;258(1):222-8.
16. Boyko OB, Burger PC, Shelburne JD, Ingram P. Non-heme mechanisms for T1 shortening: pathologic, CT, and MR elucidation. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1992;13(5):1439-45.
17. Henkelman RM, Watts JF, Kucharczyk W. High signal intensity in MR images of calcified brain tissue. *Radiology*, 1991;179(1):199-206.
18. Suzuki S, Nishio S, Takata K, Morioka T, Fukui M. Radiation-induced brain calcification: paradoxical high signal intensity in T1-weighted MR images. *Acta Neurochir (Wien)*, 2000;142(7):801-4.
19. Roccatagliata L, Vuolo L, Bonzano L, Pichiecchio A, Mancardi GL. Multiple sclerosis: hyperintense dentate nucleus on unenhanced T1-weighted MR images is associated with the secondary progressive subtype. *Radiology*, 2009;251(2):503-10.
20. Shan DE, Ho DM, Chang C, Pan HC, Teng MM. Hemichorea-hemiballism: an explanation for MR signal changes. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1998;19(5):863-70.
21. Fujioka M, Taoka T, Matsuo Y, Mishima K, Ogoshi K, Kondo Y, Tsuda M, Fujiwara M, Asano T, Sakaki T, Miyasaki A, Park D, Siesjö BK. Magnetic resonance imaging shows delayed ischemic striatal neurodegeneration. *Ann Neurol*, 2003;54(6):732-47.
22. McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, Jentoft ME, Murray DL, Thielen KR, Williamson EE, Eckel LJ. Intracranial gadolinium deposition after contrast-enhanced MR imaging. *Radiol*, 2015;275(3):772-82.

23. Radbruch A, Weberling LD, Kieslich PJ, Eidel O, Burth S, Kickingereeder P, Heiland S, Wick W, Schlemmer HP, Bendszus M. Gadolinium retention in the dentate nucleus and globus pallidus is dependent on the class of contrast agent. *Radiology*, 2015;275(3):783-91.
24. Smiley JF, Rosoklija G, Mancevski B, Mann JJ, Dwork AJ, Javitt DC. Altered volume and hemispheric asymmetry of the superficial cortical layers in the schizophrenia planum temporale. *Eur J Neurosci*, 2009;30:449-63.
25. Teale P, Carlson J, Rojas D, Reite M. Reduced laterality of the source locations for generators of the auditory steady-state field in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 2003;1:1149-53.
26. Green MF. Cognitive impairment and functional outcome in schizophrenia and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 2006;67(9):3-8.
27. Standring S. *Gray's anatomy : the anatomical basis of clinical practice*. 40th ed, Edinburgh, Churchill Livingstone/Elsevier, 2008:578-94.
28. Koeppen BM, Stanton BA, Berne RM. *Berne and Levy physiology*. 6th ed, Philadelphia, Mosby/Elsevier, 2010:188-92.
29. *Atlas of Neuroanatomy and Neurophysiology Selections from the Netter Collection of Medical Illustrations* Illustrations by Frank H. Netter, MD, John A. Craig, MD, James Perkins, MS, MFA Text by John T. Hansen, PhD, Bruce M. Koeppen, MD, PhD 2004(4-6-68)
30. Hall JE, Guyton AC. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. 12th ed, Philadelphia, Saunders/Elsevier, 2011:1293-1304.
31. Osborn AG. *Osborn's Brain: Imaging, Pathology, and Anatomy*. Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 74-7.
32. Hon GM, Erasmus RT, Matsha T. Multiple sclerosis-associated retrovirus and related human endogenous retrovirus-W in patients with multiple sclerosis: a literature review. *J Neuroimmunol*, 2013;263(1-2):8-12.
33. Broux B, Stinissen P, Hellings N. Which immune cells matter? The immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Crit Rev Immunol*, 2013;33(4):283-306.
34. Baghizadeh S, Sahraian MA, Beladimoghadam N. Clinical and demographic factors affecting disease severity in patients with multiple sclerosis. *Iran J Neurol*, 2013;12(1):1-8.
35. Francis CE. Visual issues in multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 2013;24(4):687-702.

36. Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, Babb JS, Kolson DL, McGowan JC. Magnetization Transfer Ratio Histogram Analysis of Gray Matter in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2001;22(3):470-5.
37. Fox RJ. Advanced MRI in multiple sclerosis: current status and future challenges. *Neurol Clin*, 2011;29(2):357-80.
38. Saidha S, Sotirchos ES, Oh J, Syc SB, Seigo MA, Shiee N, Eckstein C, Durbin MK, Oakley JD, Meyer SA, Frohman TC, Newsome S, Ratchford JN, Balcer LJ, Pham DL, Crainiceanu CM, Frohman EM, Reich DS, Calabresi PA. Relationships between retinal axonal and neuronal measures and global central nervous system pathology in multiple sclerosis. *JAMA Neurol*, 2013;70(1):34-43.
39. Idiman E. Multiple Skleroz'un immunopatogenezi. *Turkiye Klinikleri J Neur*, 2004;3(2):171-6.
40. Simon JH, Kinkel RP, Jacobs L, Bub L, Simonian N. A Wallerian degeneration pattern in patients at risk for MS. *Neurol*; 2000;47:694-706.
41. Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Noseworthy JH. Multiple sclerosis current pathophysiological concepts. *Lab Invest*, 2001;81:263-81.
42. Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, Sailer M, Thompson AJ, Miller DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 2002;346:158-64.
43. Fernando KTM, Tozer DJ, Miszkiet KA, Gordon RM, Swanton JK, Dalton CM, Barker GJ, Plant GT, Thompson AJ, Miller DH. Magnetization transfer histograms in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Brain*, 2005;128:2911-25.
44. Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompson A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol*, 2005;4:281-8.
45. De Haen C. Conception of the first magnetic resonance imaging contrast agents: a brief history. *Top Magn Reson Imaging*, 2001;12:221-30.
46. Westbrook C, Kaut C. *MRI in Practice*, 2th ed, Blackwell Science, 1998; 215-8.
47. Kirchin MA, Runge VM. Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging: Safety Update. *Top Magn Reson Imaging*, 2003;14:426-35.
48. Reimer P, Schneider G, Schima W. Hepatobiliary Contrast Agents For Contrast-enhanced MRI of the Liver: properties, clinical development and applications. *Eur Radiol*, 2004;14:559-78.

49. Sheppard D, Allan L, Martin P, Mc Leay T, Milne W, Houston JG. Contrast-enhanced magnetic resonance cholangiography using mangafodipir compared with standard T2W MRC sequences: a pictorial essay. *J Magn Reson Imaging*, 2004;20:256-63.
50. Semelka RC. *Abdominal-Pelvic Imaging*. 1st ed, Willey-Liss, 2002;35-41.
51. Mitchell DG. *MRI principles*. 1st ed, Philadelphia. W.B. Saunders Company, 1999;213-36.
52. Rinck PA. Some future perspectives of contrast agent development. *Clinical MRI*, 1995;5:129-39.
53. Normann PT, Hustvedt SO, Storflor H. Preclinical safety and pharmacokinetic profile of gadodiamide injection. *Clinical MRI*, 1995;5:95-101.
54. Rohrer M, Bauer H, Mintorovitch J, Requardt M, Weinmann HJ. Comparison of Magnetic Properties of MRI Contrast Media Solutions at different Magnetic Field Strengths. *Invest Radiol*, 2005;40:715-24.
55. Idée JM, Port M, Robic C, Medina C, Sabatou M, Corot C. Role of thermodynamic and kinetic parameters in gadolinium chelate stability. *J Magn Reson Imaging*, 2009; 30(6),1249-1258.
56. Kuo PH, Kanal E, Abu-Alfa AK, Cowper SE. Gadolinium-based MR contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis. *Radiology* 2007;242:647-9.
57. Grobner T. Gadolinium; a specific trigger for development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21: 1104-8.
58. Rofsky NM, Sherry DA, Lenkinski LE. Nephrogenic systemic fibrosis: a chemical perspective. *Radiology*, 2008;247:608-12.
59. Lin SP, Brown JJ. MR contrast agents: physical and pharmacologic basics. *J Magn Reson Imaging* 2007;25:884-99.
60. Perazella MA. Current status of gadolinium toxicity in patients with kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009;4(2):461-69.
61. Runge VM. Safety of approved MR contrast media for intravenous injection. *J Magn Reson Imaging*, 2000;12(2):205-13.
62. Runge VM. Safety of Magnetic Resonance Contrast Media. *Top Magn Reson Imaging*, 2001;12:309-14.
63. ESMRMB Recommendation on adverse reactions to gadolinium based contrast agents (Gd-CA), June 2008; Available at: (http://www.esmrmb.org/html/img/pool/ESMRMB__recommendation_on_NSF.pdf) Accessed on: 06.06.2008.

64. Karabulut N, Elmas N. Contrast agents used in MR imaging of the liver. *Diagn Interv Radiol*, 2006;12:22-30.
65. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S, LeBoit PE. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. *Lancet*, 2000;356: 1000-1.
66. Cowper SE, Su LD, Bhawan J, Robin HS, LeBoit PE. Nephrogenic fibrosing dermopathy. *Am J Dermatopathol*, 2001;23:383-93.
67. Mendoza FA, Artlett CM, Sandorfi N, Lanitis K, Piera-Velazquez S, Jimenez SA. Description of 12 cases of nephrogenic fibrosing dermopathy and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*, 2006;35:238-49.
68. Stojanov DA, Aracki-Trenkic A, Vojinovic S, Benedeto-Stojanov D, Ljubisavljevic S. Increasing signal intensity within the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1W magnetic resonance images in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: correlation with cumulative dose of a macrocyclic gadolinium-based contrast agent, gadobutrol. *Eur Radiol*, 2015 June 25. [Epub ahead of print]
69. Errante Y, Cirimele V, Mallio C A, Di Lazzaro V, Zobel B B, Quattrocchi C C. Progressive increase of T1 signal intensity of the dentate nucleus on unenhanced magnetic resonance images is associated with cumulative doses of intravenously administered gadodiamide in patients with normal renal function, suggesting dechelation. *Investigative radiol*, 2014;49(10):685-90.
70. Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, Kitajima K, Takenaka D. High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. *Radiology*, 2014;270(3):834-41.
71. Robert P, Lehericy S, Grand S, Violas X, Fretellier N, Idée JM, Ballet S, Corot C. T1-weighted hypersignal in the deep cerebellar nuclei after repeated administrations of gadolinium-based contrast agents in healthy rats: difference between linear and macrocyclic agents. *Investigative radiol*, 2015;50(8):473-80.
72. Kanda T, Osawa M, Oba H, Toyoda K, Kotoku J I, Haruyama T, Takeshita K, Furui S. High signal intensity in dentate nucleus on unenhanced T1-weighted MR images: association with linear versus macrocyclic gadolinium chelate administration. *Radiology*, 2015;275(3):803-9.

73. Adin ME, Kleinberg L, Vaidya D, Zan E, Mirbagheri S, Yousem DM. Hyperintense dentate nuclei on T1-weighted MRI: relation to repeat gadolinium administration. *Am J Neuroradiol*, 2015;36(10),1859-65.
74. Kanda T, Oba H, Toyoda K, Furui S. Recent Advances in Understanding Gadolinium Retention in the Brain. *AJNR. Am J Neuroradiol*, 2016;37(1):E1-2.
75. Ramalho J, Castillo M, AlObaidy M, Nunes RH, Ramalho M, Dale BM, Semelka RC. High signal intensity in globus pallidus and dentate nucleus on unenhanced T1-weighted MR images: evaluation of two linear gadolinium-based contrast agents. *Radiology*, 2015;276(3),836-44.
76. Frenzel T, Lengsfeld P, Schirmer H, Hütter J, Weinmann H J. Stability of Gadolinium-Based Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents in Human Serum at 37°C *Invest Radiol*, 2008;43(12),817-28.
77. Gibby WA, Gibby KA, Gibby WA. Comparison of Gd DTPA-BMA (Omniscan) versus Gd HP-DO3A (ProHance) retention in human bone tissue by inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy. *Invest Radiol*, 2004;39(3),138-42.
78. White GW, Gibby WA, Tweedle MF. Comparison of Gd (DTPA-BMA)(Omniscan) versus Gd (HP-DO3A)(ProHance) relative to gadolinium retention in human bone tissue by inductively coupled plasma mass spectroscopy. *Invest Radiol*, 2006;41(3),272-8.
79. Darrah TH, Prutsman-Pfeiffer JJ, Poreda RJ, Campbell ME, Hauschka PV, Hannigan RE. Incorporation of excess gadolinium into human bone from medical contrast agents. *Metallomics*, 2009;1(6),479-88.
80. Ramalho J, Semelka RC, Ramalho M, Nunes RH, AlObaidy M, Castillo M. Gadolinium-Based Contrast Agent Accumulation and Toxicity: An Update. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2015 Dec 10. [Epub ahead of print]
81. Christensen KN, Lee CU, Hanley MM, Leung N, Moyer TP, Pittelkow MR. Quantification of gadolinium in fresh skin and serum samples from patients with nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Acad Dermatol*, 2011;64(1):91-6
82. Kaewlai R, Abujudeh H. Nephrogenic systemic fibrosis. *AJR Am J Roentgenol*, 2012;199(1):W17–W23.
83. Wang Y, Alkasab TK, Narin O, Nazarian RM, Kaewlai R, Kay J, Abujudeh HH. Incidence of nephrogenic systemic fibrosis after adoption of restrictive gadolinium-based contrast agent guidelines. *Radiology*, 2011;260(1),105-11.
84. Wertman R, Altun E, Martin D R, Mitchell D G, Leyendecker J R, O'Malley R B,

- Parsons D J, Fuller E R, Semelka R C. Risk of Nephrogenic Systemic Fibrosis: Evaluation of Gadolinium Chelate Contrast Agents at Four American Universities. *Radiology*, 2008;248(3),799-806.
85. Sanyal S, Marckmann P, Scherer S, Abraham J L. Multiorgan gadolinium (Gd) deposition and fibrosis in a patient with nephrogenic systemic fibrosis—an autopsy-based review. *Nephrol Dial Transplant*, 2011;26(11), 3616-3626.
 86. Xia D, Davis RL, Crawford JA, Abraham JL. Gadolinium released from MR contrast agents is deposited in brain tumors: in situ demonstration using scanning electron microscopy with energy dispersive X-ray spectroscopy. *Acta Radiol*, 2010;51(10), 1126-36.
 87. Kanda T, Fukusato T, Matsuda M, Toyoda K, Oba H, Kotoku JI, Furui S. Gadolinium-based contrast agent accumulates in the brain even in subjects without severe renal dysfunction: evaluation of autopsy brain specimens with inductively coupled plasma mass spectroscopy. *Radiology*, 2015;276(1):228-32.