



**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANIYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
RADYOLOJİ KLİNİĞİ**

**PEDİATRİK YAŞ GRUBU HASTALARDA
TEKRARLAYAN KONTRASTLI MRG
TETKİKLERİ SONRASI İNTRAKRANYAL
GADOLİNYUM BİRİKİMİ**

Dr. Elif Dilara Topcuoğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2018





**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANIYE EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
RADYOLOJİ KLİNİğİ**

**PEDİATRİK YAŞ GRUBU HASTALARDA
TEKRARLAYAN KONTRASTLI MRG
TETKİKLERİ SONRASI İNTRAKRANYAL
GADOLİNYUM BİRİKİMİ**

Dr. Elif Dilara Topcuoğlu

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Aslıhan Semiz Oysu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2018

TEŞEKKÜR

Radyoloji eğitimime katkılarından dolayı, Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği Őefi Prof. Dr. Yaşar Bükte'ye ve Ufuk Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mehmet Ali Yinanç'a teőekkürlerimi sunarım.

Doç. Dr. Aslıhan Semiz Oysu'ya, uzmanlık tezim sürecinde harcadığı zaman ve emek için, ayrıca eğitimime olan katkıları nedeniyle teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen asistan doktor arkadaşlarıma ayrıca teşekkür ederim.

Beni yetiştiren anne ve babama, bana Radyoloji nosyonu kazandıran ve bu çalışmada eşsiz katkıları bulunan eşim Dr. Melih Topcuoğlu'na uzmanlık eğitimi sürecimdeki destekleri için en içten teőekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
KISALTMALAR.....	vi
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
RESİMLER LİSTESİ.....	ix
GRAFİKLER LİSTESİ.....	x
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xiii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
BULGULAR.....	23
TARTIŞMA.....	29
SONUÇLAR.....	33
KAYNAKLAR.....	35
ÖZGEÇMİŞ.....	42
EKLER.....	43

KISALTMALAR

BOS:	Beyin-omurilik sıvısı
BT:	Bilgisayarlı tomografi
C:	Klivus
DN:	Dentat çekirdek
DN/BOS:	Dentat çekirdek ROI değeri/ BOS ROI değeri
GP/BOS:	Globus pallidus ROI değeri/ BOS ROI değeri
Gd:	Gadolinyum
Gd-DTPA:	Gadopentetate Dimeglumine
Gd-HP-DO3A:	Gadoteridol
Gd-DTPA-BMA:	Gadodiamid
Gd-DOTA:	Gadoterat Meglumin
Gd-EOB-DTPA:	Gadoksetat disodium
Gd-BOPTA:	Gadobenat dimeglumin
Gd-DTPA-BMEA:	Gadoversetamid
GP:	Globus pallidus
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
P:	Pons
T:	Talamus

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Gadolinyum bazlı kontrast maddelerin özellikleri.....	15
Tablo 2. MRG incelemelerinde kullanılan sekans ve parametreler.....	19
Tablo 3. Hasta grubu olguların özellikleri.....	23
Tablo 4. Hasta grubu olguların tanıları.....	24
Tablo 5. Kontrol grubu olguların tanıları.....	25
Tablo 6. Hasta grubu ve kontrol grubundan alınan ölçümlerin ortalama ve standart sapma değerleri.....	26

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Gadopentetate dimeglumine şelatı içerisindeki DTPA ligand yapısı.....	8
Şekil 2. Gadoteridol (ProHance) şelatı içerisindeki HP-DO3A ligand yapısı.....	9
Şekil 3. Gadodiamid (Omniscan) şelatı içerisindeki DTPA-BMA ligand yapısı...10	
Şekil 4. Meglumine (Dotarem) şelatı içerisindeki DOTA ligand yapısı.....	10
Şekil 5. Gadofosveset trisodium iyonu.....	11
Şekil 6. Gadoxetat disodium iyonu.....	12
Şekil 7. Gadobenat dimeglumin şelatı içerisindeki Gd-BOPTA ligand yapısı.....	13
Şekil 8. Gadoversetamid şelatı içerisindeki Gd-DTPA-BMEA ligand yapısı.....	14
Şekil 9. Gadobutrolün molekül yapısı.....	14

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. Dentat çekirdek ve pons T1 sinyal intensitesi ölçümünde kullanılan ROI'ler...	21
Resim 2. Globus pallidus ve talamus T1 sinyal intensitesi ölçümünde kullanılan ROI'ler.....	22
Resim 3. Olgu 1'in 15. kontrastlı kranyal MRG tetkikinde dentat çekirdek, pons ve 4. ventrikül düzeyinde BOS'tan yapılan ROI ölçümleri.....	43
Resim 4. Olgu 1'in 15. kontrastlı kranyal MRG tetkikinde talamus ve globus pallidustan yapılan ROI ölçümleri	43
Resim 5. Olgu 2'nin kontrastsız kranyal MRG tetkikinde dentat çekirdek, pons ve 4. ventrikül düzeyinde BOS'tan yapılan ROI ölçümleri.....	44
Resim 6. Olgu 2'nin kontrastsız kranyal MRG tetkikinde talamus ve globus pallidustan yapılan ROI ölçümleri.....	44

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1. DN / BOS oranının artan doz ile değişimini gösteren saçılım grafiği. Pearson korelasyon ile elde edilen veride, artan gadolium dozu ile dentat çekirdekdeki T1 sinyal artışı gösteriliyor.....27

Grafik: GP / BOS oranının artan doz ile değişimini gösteren saçılım grafiği. Pearson korelasyon ile elde edilen veride, artan gadolium dozu ile dentat çekirdekdeki T1 sinyal artışı gösteriliyor.....28



ÖZET

Topcuoğlu, E.D.: Pediatrik Yaş Grubunda Tekrarlayan Kontrastlı MRG Tetkikleri Sonrası İntrakranial Gadolinyum Birikimi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği Uzmanlık Tezi, İstanbul 2018.

Uzun yıllardır manyetik rezonans incelemelerde kullanılan kontrast maddeler güvenilir birer intravenöz ajan olarak kullanılmaktadır. Ancak son dekatta gadolinyum içeren kontrast maddelerin vücutta çeşitli dokularda birikimi ile ilgili çalışmalar ortaya konulmaktadır. Bu gelişmeler ışığında, bu çalışmanın amacı pediatrik yaş grubunda gadolinyum içeren kontrast madde enjeksiyonu sonrası elde olunan çoklu MRG incelemelerinde beyinde gadolinyum birikimi olup olmadığını araştırmaktır. Bu amaçla, kliniğimizde Ocak 2010 ve Ekim 2017 tarihleri arasında makrosiklik yapıda gadolinyum içeren kontrast madde enjeksiyonu sonrası en az üç ve daha fazla MRG çekilmiş pediatrik yaş grubu hastalarda, hastanın son incelemesindeki prekontrast T1 ağırlıklı görüntülerde dentat çekirdek, pons, globus pallidus, talamus, frontal beyaz cevher, klivus ve BOS'tan yapılan ROI ölçümleri değerlendirildi ve bulunan değerler kontrol grubu hastalarının ölçümleri ile karşılaştırıldı. Elde edilen değerlere göre, dentat çekirdek, pons, globus pallidus, talamus ve frontal beyaz cevherde gadolinyum birikimi ile ilişkili anlamlı T1 sinyal artışı saptandı (sırasıyla $p<0.0001$, $p<0.0001$, $p=0.02$, $p=0.00016$, $p=0.0247$). Değerlendirilen bölgeler arasında en fazla gadolinyum birikimine uğrayan dokuların dentat çekirdek ve globus pallidusun olduğu bulundu (DN/P oranı $p<0.00001$, GP/T oranı $p=0.012$). Artan gadolinyum dozlarıyla beraber T1 sinyal oranlarında progresif artış bulunmuş olup, dentat çekirdek, pons globus pallidus, talamus ve frontal beyaz cevherde gadolinyum birikiminin doz ile arttığını gösterilmiştir ($R=0.80$, $R=0.73$,

R=0.91, R=0.90, R=0.77). Gadolinyum birikiminin renal yetmezliği olmayan sağlıklı bireylerde oluşturacağı bulgular net olarak ortaya konmamakla birlikte, bu durumdan etkilenme potansiyeli en yüksek olan pediatrik yaş grubu hastalarda makrosiklik ajanlarla da beyinde gadolinyum birikiminin gösterilmesi gelecek araştırmalar açısından ışık tutucu olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Gadoterat meglumin, intrakranial gadolinyum birikimi, pediatrik kranial MRG



ABSTRACT

Topcuoglu, E.D.: Intracranial Gadolinium Deposition After Repetitive Contrast Enhanced MRI Exams at Pediatric Age Group, University of Health Sciences Umraniye Education and Research Hospital, Thesis in Radiology, Istanbul 2018.

Gadolinium which is a contrast material utilized in magnetic resonance imaging (MRI) has been used safely for many years. However, during the last decade, several studies were published indicating that gadolinium accumulated in tissues. With this background knowledge, the aim of this study was to determine whether there was an increased intracranial gadolinium deposition after multiple contrast enhanced MRI scans in pediatric population. For this purpose, ROI measurements from dentate nucleus, pons, globus pallidus, thalamus, frontal white matter, clivus and cerebrospinal fluid (CSF) in pediatric patients having at least three or more contrast enhanced MRI scans obtained with macrocyclic gadolinium contrast agents between January 2010 and September 2017 at our institute, were calculated and compared with the control group. According to obtained values, there is a significant T1 signal increase consistent with gadolinium deposition in dentate nucleus, pons, globus pallidus, thalamus and frontal white matter ($p<0.0001$, $p<0.0001$, $p=0.02$, $p=0.00016$, $p=0.0247$, respectively). The most effected areas were dentate nucleus and globus pallidus. With cumulative gadolinium doses, progressive T1 signal increase observed at dentate nucleus, pons, globus pallidus, thalamus and frontal white matter ($R=0.80$, $R=0.73$, $R=0.91$, $R=0.90$, $R=0.77$). Despite the fact that there is a paucity on clinical outcomes of gadolinium accumulation in patients with normal renal functions, increased intracranial gadolinium deposition with macrocyclic

agents in pediatric age group showed in the current study, could further guide for future researches.

Key Words: Gadoterate meglumin, intracranial gadolinium deposition, pediatric cranial MRI



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), iyonizan radyasyon içermemesi nedeni ile pediatrik yaş grubundaki birçok konjenital ve kazanılmış hastalıkların tanısı için en uygun görüntüleme tekniği olarak kabul edilmektedir. Kontrast maddeler ise MRG’de tanı için gerekli olan ipuçlarını ve mevcut patolojileri daha iyi gösterdikleri için kaçınılmaz olarak kullanılan ve intravenöz yolla verilen ajanlardır. Bu ajanlar beyin parankimindeki olası patoloji halinde bozulmuş kan-beyin bariyerini aşarak T1 ağırlıklı görüntülerde T1 süresini kısaltarak kontrast farklılığına neden olurlar ve lezyonların hem saptanabilirliğini hem de ayırıcı tanıyı kolaylaştırırlar. MRG’de kontrast madde olarak kullanılan ajanlar gadolinyum içeren bileşiklerdir. Gadolinyum içeren kontrast maddeler, mevcut patolojinin tanımlanması ve karakterizasyonu için ve en uygun tedavi seçimi açısından sıklıkla MRG’de kullanılır (1).

Ancak gadolinyum ile kontrast tutulumu gösterip kontrast farklılığı oluşturan yapılar yalnızca kan-beyin bariyerini bozan patolojiler değildir. Beyin parankimindeki bazı normal anatomik yapılar da gadolinyum ile kontrastlanma gösterirler ve bunların bilinmesi gerekmektedir. Bu normal yapılar kan-beyin bariyerinin fizyolojik olarak olmadığı alanlardır. Bu alanlar; medulla oblongatada 4. ventrikül kaudal kesiminde yer alan area postrema, medyan eminens, subforniseal alan, posterior hipofiz bezi, pineal bez, lamina terminalis, koroid pleksuslar ve normal dura materdir. Bu normal anatomik yapılar da gadolinyum içeren kontrast madde kullanıldığında fizyolojik olarak kan-beyin bariyeri içermediklerinden, kontrastlanma gösterirler ve patolojik kontrastlanma ile karıştırılmamaları gerekmektedir.

Bunlardan ayrı olarak son yıllarda MRG’de kullanılan gadolinyum içeren kontrast maddelerin fizyolojik ve patolojik boyanmalar dışında bazı normal anatomik yapılarda da tekrarlayan kullanımlarda birikim gösterdiği vurgulanmış ve bu konu birçok yayın ile tartışılmaya başlanmıştır (2-13). Bu birikim T1 ağırlıklı görüntülerde sinyal artışına neden olmaktadır (12). Literatürdeki yayınlarda gadolinyum birikimi olduğu vurgulanan anatomik yapılar arasında serebellar dentat çekirdekler, kollikuluslar, substansia nigra ve

red nucleus ile bazal gangliyonlar yer almaktadır. Ancak bu birikimin yalnızca tekrarlayan gadolinyum uygulanmasında ortaya çıktığı belirtilmiştir (5, 7, 11, 14-26). Ayrıca bu birikim hayvan deneyleri ve histopatolojik çalışmalarda da gösterilmiştir (4, 8, 13, 27, 28). Ancak her bir gadolinyum ajanının farklı miktarlarda birikim gösterdiği düşünülmektedir ve yapılan çalışmalarda birikim miktarı kullanılan gadolinyum ajanına göre farklılıklar göstermektedir (15, 18). Örneğin serebellar dentat çekirdeklerde gadolinyum birikimine bağlı T1 sinyal artışı bulunan yazıların büyük çoğunluğunda çalışmaya katılan hastalarda lineer gadolinyum bazlı kontrast maddeler kullanılmıştır (5, 7, 11, 13, 15, 16, 18, 21-24, 26-29). Makrosiklik gadolinyum bazlı kontrast maddelerin ise literatürdeki bazı yayınlarda dentat çekirdeklerde sinyal artışına sebep olmadığı bulunmuştur (4, 15, 18, 26, 30). Yine erişkin ve çocuklarda da birikim lokalizasyonları ve miktarı farklı olabilir (22).

Araştırmayı yaparken gözönünde bulundurduğumuz hipotez, tekrarlayan makrosiklik nitelikte gadolinyum bazlı kontrast madde dozu alan çocuk olgularda beyinde gadolinyum birikimi görülmesi ve bu birikimin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında T1 sinyal artışına yol açmasıdır.

Bu çalışmanın amacı ise pediatrik yaş grubunda tekrarlayan makrosiklik gadolinyum bazlı kontrast madde kullanımının yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş ve hiç gadolinyum bazlı kontrast madde almamış kontrol grubuna göre T1 sinyal artışına yol açıp açmadığını belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. NORMAL ANATOMİ VE FONKSİYON

Santral sinir sistemi, embriyolojik olarak prozensefalon, mesensefalon ve rombensefalondan oluşmaktadır. Prozensefalon, telensefalon ve diensefalondan meydana gelmekte olup telensefalondan serebral hemisferler, diensefalondan bazal gangliyonlar oluşmaktadır. Serebral hemisferler, frontal lob, paryetal lob, oksipital lob ve temporal lobdan meydana gelir. Bazal gangliyonlar ise kaudat çekirdek, lentiform çekirdek (putamen ve globus pallidus), korpus amigdalodeum ve klaustrumdan meydana gelmektedir. Mesensefalon mezensefalonu, rombensefalon ise pons, bulbus ve serebellumu oluşturmaktadır.

Serebellum, infratentoryal yerleşimli olup anterior, posterior ve flokkulonodüler loblardan oluşur. Serebellum organizasyonunda dört adet çekirdek görev yapmakta olup bunlar dentat çekirdek, emboliform çekirdek, globosus çekirdek ve fastigii çekirdektir.

2.1.1. Dentat Çekirdek

Dentat çekirdek, dört serebellar çekirdek arasında en lateral yerleşimli ve en geniş olanıdır. Dentat çekirdek serebellar beyaz cevherde yerleşimli olup vermis ve dördüncü ventrikül çatısı ile yakın komşuluk göstermektedir. Dentat çekirdek planlama ve istemli motor hareketin gerçekleştirilmesi ile ilgili olduğu gibi ileri düzey bilişsel ve duyuşal işlemleri de düzenlemektedir. Aynı zamanda bu motor ve nonmotor işlevleri düzenleyen anatomik olarak ayrı parçaları da ihtiva etmektedir.

Dentat çekirdek, spinoserebellar trakttan inferior serebellar pedinkül yoluyla kas liflerinin uzunluk ve gerimiyle ilgili propriyoseptif bilgileri içeren asendan projeksiyonlar almaktadır. Premotor ve bütünleyici motor korteksten istemli hareketleri planlama ve başlatma ile ilgili desendan projeksiyonlar almaktadır. Bu iki inputu birlikte değerlendiren dentat çekirdek, planlanmış hareket ve kastan alınan geribildirimini birlikte değerlendirerek dengeyi sağlar. Dentat çekirdekten çıkan efferent lifler superior serebellar pedinkül yoluyla red nükleus ve ventrolateral talamusa gider (31).

Red çekirdek, inferior olivar çekirdek ve dentat çekirdek Guillan-Mollaret üçgenini oluşturacak projeksiyonlarla birbiri ile ilintilidir. Parvosellüler red çekirdek lifleri santral tegmental traktus yoluyla ipsilateral olivar çekirdeğe gider. Inferior olivar çekirdek efferent lifleri inferior serebellar çekirdek yoluyla kontralateral dentat çekirdeğe gider. Dentat çekirdek, superior serebellar pedinkülün GABAerjik lifleri ile kontralateral red çekirdeğe inhibitör impulslar gönderir ve döngüyü tamamlar. Bu döngüdeki bir aksaklık ile inferior olivar çekirdek üzerindeki inhibisyonun kalkması, palatal tremor ile sonuçlanacak hipertrofik olivar dejenerasyon tablosunun gelişmesine yol açar (31).

2.1.2. Globus Pallidus

Globus pallidus diensefalondan köken almakta olup internal ve eksternal segmentler olarak ikiye ayrılır. Globus pallidusun her iki segmenti de tek tip nöronları içerir ve bu nöronlar tipik olarak aksonu olmayan ve oldukça uzun dendritlere sahip hücrelerdir (yaklaşık 1 mm).

Putamen ve kaudat çekirdek birlikte striatum adını alır ve globus pallidusa afferent lifler gönderir.

Serebellum motor kortekse output gönderir ve korteks de bu sinyali bazal gangliyonlara projekte eder. Serebellumun gönderdiği output eksitator olduğundan, koordine hareketi sağlamak için frenlenmesi gerekir. Bu frenleme inhibitör sinyal gönderen globus pallidus interna tarafından yapılır. Eksitator ve inhibitör sinyaller arasındaki bu denge ince motor hareket kontrolünü sağlar.

Globus pallidusun temel görevi istemli hareketleri kontrol etmektir. Dolayısıyla globus pallidusta oluşacak bir zedelenme, motor aktivitede kısıtlanma ile sonuçlanır. Parkinson hastalığı gibi hareket bozukluklarında globus pallidusun normalden fazla çalıştığı bulunmuştur. Dolayısıyla, motor hareket kontrolünde zayıflık olan hastalar, tipik olarak kas kontraktürü ve tremor ile prezente olurlar. Bu gibi durumlarda, globus pallidusun küçük bir bölümünün etkisizleştirilebildiği pallidotomi gibi cerrahi müdahaleler önerilebilir. Huntington hastalığı, globus pallidusta azımsanamayacak

ölçüde nöron kaybı ile giden ve vücudun çeşitli yerlerinde anormal ve kontrolsüz hareketler oluşmasına yol açan bir hastalıktır.

2.1.3. Talamus

Talamus diensefalondan köken almakta olup beyin sapı ve serebral hemisferler arasında yerleşim göstermektedir. Talamus dört alt bölümden oluşmakta olup bunlar hipotalamus, subtalamik çekirdeği de içeren ventral talamus, pineal cisimin çoğunu oluşturduğu epitalamus ve talamus olarak asıl kastettiğimiz parça olan dorsal talamustur. Çoklu kortikal alanlar tek bir talamik çekirdekten aferent lifler alır ve farklı talamik çekirdeklere geriye bilgi aktarımı yapar. Kortikofugal projeksiyonlar doğru input ile positif geribildirim sağlar ve aynı zamanda ilgisiz bilgileri baskılama görevi yapar. Talamik aferent ve eferentlerin topografik organizasyonu kontralateraldir ve talamik fonksiyonlar hem duyuşsal hem motor fonksiyonların lateralizasyonunu etkiler. Talamusta bir hasar olduğunda oluşabilecek semptomlar lezyon çok küçük olup talamik nükleuslara özgü spesifik semptomlar oluşturma olasılığı çok düşük olduğu için, birden çok yapının hasar görmesine bağlı bulgular olur. Bunun da sebebi çoğunlukla striatal arterlerdeki hemorajiye sekonder olur. Ventral posterolateral ve ventral posteromedial çekirdek hasarlarında tüm somatik duyu türlerini etkileyen kontralateral hemianestezi gelişir. Eğer lateral genikulat cisim etkilenirse kontralateral homonim hemianopsi gelişir. Eğer hasar ventral anterior ve ventral posterior çekirdek kompleksine uzanırsa ataksi ve intensiyonel tremor gibi hareket bozuklukları ortaya çıkar (32).

2.2. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tarihi, ilk olarak 1937 yılında Isidor Rabi'nin, atomların yeterince güçlü bir manyetik alana maruz kaldığında radyo dalgaları yayarak kendini belli ettiğini farketmesiyle başlamış olup, 1977 yılında Raymond Damadian tarafından tüm vücut görüntülemesi sağlanması ile gelişmiş ve yıllar boyunca çok sayıda bilim adamının katkısıyla gelişmeye devam etmiştir ve hala da etmektedir.

MRG son yüzyılda kaydedilen en önemli teknolojik gelişmelerden birisi olup tıbbi tanı sağlamada önemi büyüktür. MRG, yüksek yumuşak doku rezolüsyonunun yüksekliği, multiplanar görüntülemeye imkan vermesi, iyonizan radyasyon kullanılmadan tanıya gidilmesi, kontrast madde kullanmadan anjiyografi yapmaya izin vermesi ve spektroskopi gibi ileri MRG incelemeleri ile spesifik hastalıklara yönelik bilgiler vermesi açısından diğer tüm inceleme metodları arasında ayrıcalıklı bir yere sahiptir.

MRG kontrast maddeleri 1980'lerin ikinci yarısından bu yana kullanılmaktadır. MRG kontrast maddelerinin kullanımı ile tanısal açıdan optimal olmayan pek çok MRG sekansı daha başarılı bir görüntüleme yöntemi haline gelmiştir. MRG'de kullanılan kontrast maddeler protonların T1 ve T2 relaksasyon zamanlarını kısaltır. Böylece dokuların farklı T1 ve T2 relaksasyon zamanı göstermesiyle yumuşak doku rezolüsyonu artırılmış olur.

2.3. MANYETİK REZONANS KONTRAST MADDELER

2.3.1. Gadolinyum Şelatları

Gadolinyum bazlı kontrast maddeler paramanyetik etkilerinden dolayı MRG çekimlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak gadolinyum temel bir element değildir ve doğada yaygın olarak bulunmaz. Gadolinyum toksik bir ajan olduğu için dokularla etkileşime girmemesi ve böbreklerden itrah edilebilmesi için nonmetal iyonlarla bağlı olarak vücutta bulunması gerekir (4). Gadolinyum (Gd) şelatlarının manyetik rezonans görüntülemede kullanılan kimyasal yapısı, in vivo düzeyde kinetik

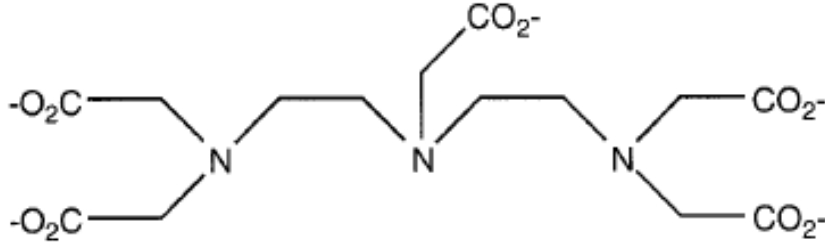
olarak kararsız olan metal- ligand ayrılması ile belirlenir. Gadolinium bazlı kontrast maddeler sahip oldukları farklı yan gruplar sonucu farklı moleküler ve farmakokinetik özellikler gösterirler (Tablo 1). (42)

2.3.1.1. Gadopentetate dimeglumine (Gd-DTPA, Magnevist)

Gadopentetate dimeglumine 1980'lerin sonunda klinik kullanım için ilk olarak onay alan gadolinium şelatıdır. ABD'de kullanım onayı sadece 0.1 mmol/kg doz için verilmiştir. Enjeksiyon hızı 10 ml/15 sn'yi geçmemelidir. Avrupa'da, 0.3 mmol/kg'a kadar gadopentetat dimeglumin dozu verilebilmektedir (33). Etkenin yapısı gadolinium iyonuna (+3 yüklü) sıkıca bağlanan ve etrafını saran uzun lineer bir ligandan (-5 yüklü DTPA, Fig.1) oluşur. Bu da metal şelatına net -2 yük kazandırır ki bu negatif yük her biri -1 yüklü iki metil glukamin iyonu ile dengelenir.

ABD de 1068 hastanın dahil olduğu bir klinik çalışma 1990'da rapor edilmiştir (34). Bu çalışmada 0.1 mmol/kg doz gadopentetat dimeglumin kullanılmıştır. En sık karşılaşılan ve araştırmacılar tarafından muhtemel, olasılıkla ve nadiren kontrast madde kullanımıyla ilişkilendirilen üç advers reaksiyon, başağrısı (%3.6), enjeksiyon bölgesinde soğukluk (%3.6), ve bulantıdır (%1.5). Çalışma dahilinde, istenmeyen etki %19.9 olarak raporlanmıştır. Laboratuvar bulgularında tek saptanan anormallik serum demir seviyesinde hafif ve geçici bir yükselik (erkeklerin %26'sı, kadınların %18'si) ve bilirubin seviyelerinde yükselik (erkek ve kadınların %3'ü) olup intravenöz enjeksiyonu takiben 2-4 saat sonra en yüksek seviyesine ulaşır. Ancak yüksek miktarlarda ligand eklenerek reformüle edilen gadopentetate dimeglumine kullanılan klinik çalışmalarda serum demir ve bilirubin seviyelerinde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. Astım ya da alerji öyküsü olan hastada istenmeyen etki %3.7 ve daha önce iyodize kontrast maddeye karşı alerji geliştiren hastalarda %6.3 olarak bulunmuştur (35).

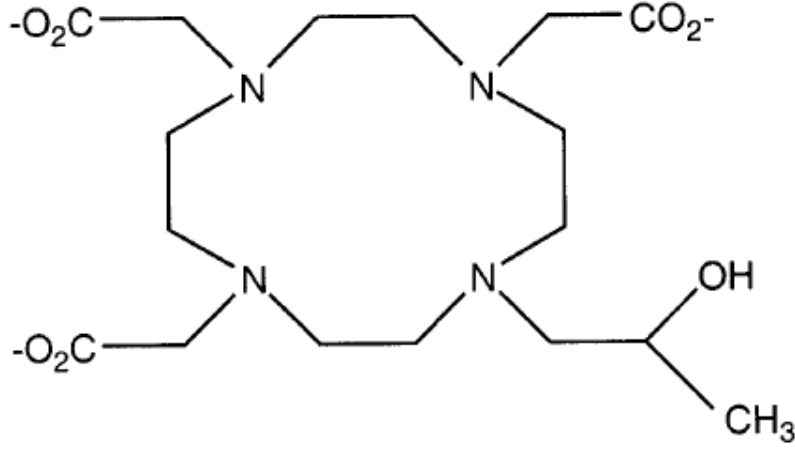
Gadopentetate dimeglumine, yaşa ve renal fonksiyona bakılmaksızın dokümente edilmiş mükemmel bir güvenlik profiline sahiptir. Bu ajan noniyonik x-ray kontrast maddeleri kadar güvenlidir (33).



Şekil 1. Gadopentetate dimeglumine (Magnevist) şelatı içerisindeki DTPA ligand yapısı

2.3.1.2. Gadoteridol (Gd-HP-DO3A, ProHance)

Gadoteridol intravenöz enjeksiyon için onay alan ikinci gadolinyum şelatıdır. ABD’de klinik kullanım onayı 1992’nin sonlarında alınmıştır. Bu ajanın tüm dünyada hem yavaş infüzyonla hem de bolus enjeksiyonla verildiğinde 0.1–0.3 mmol/kg kullanılması onaylanmıştır. Gadoteridol yapısı, gadolinyum iyonuna (+3 yüklü) sıkıca bağlanan ve üzerinde bir taç gibi uzanan rijid makrosiklik glanddan (-3 yüklü HP-DO3A) oluşmaktadır. Bu da şelatın net olarak sıfır yüklü olmasını ve dolayısıyla nötral ve noniyonik olmasını sağlar. Bu ajana yönelik klinik çalışma 1991 yılında yayınlanan ve 411 hastanın dahil olduğu klinik çalışmada 0.1 mmol/kg doz kullanılmıştır (36). İstenmeyen etki yüzdesi %7.1 olarak bulunmuştur. 18 hastada (%4.4) istenmeyen etkiler muhtemel ya da olasılıkla kontrast madde enjeksiyonu ile ilişkilidir. En sık görülen iki istenmeyen etki tat duyarlılığı (%1.4) ve bulantıdır (%1.2). Gadopentetate dimeglumine aksine serum demir ya da bilirubin seviyelerinde değişiklik fonksiyonuna görülmez. Bunun başlıca sebebi molekülün yüksek kinetik ve termodinamik stabilitesidir. Gadopentetate dimeglumine gibi gadoteridol da hasta yaşına ve renal fonksiyonuna bakılmaksızın kullanılabilir ve mükemmel bir güvenlik profiline sahiptir. Gadoteridolün makrosiklik doğasına bağlı olarak metal şelatı in vivo olarak daha karardır ve daha az gadolinyum salınımına sebep olur (33).

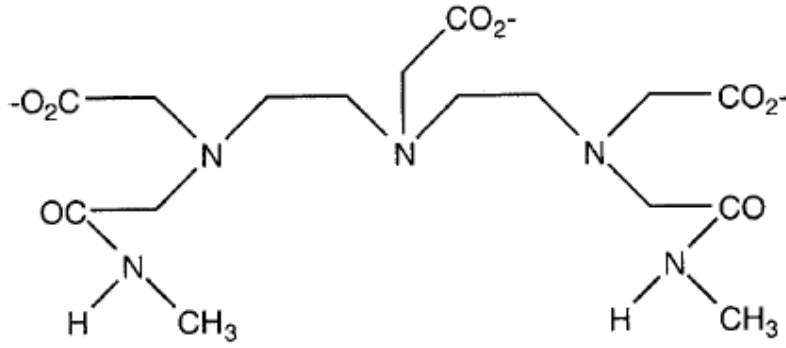


Şekil 2. Gadoteridol (ProHance) şelatı içerisindeki HP-DO3A ligand yapısı

2.3.1.3. Gadodiamid (Gd-DTPA-BMA, Omniscan)

Gadodiamide ABD’de 1993’ün başlarında klinik kullanım için onay almıştır. Onaylanan doz 0.1 mmol/kg olmakla birlikte endikasyon varsa ek olarak 0.2 mmol/kg, ilk doz sonrası 20 dakika içerisinde verilebilir. Gadodiamid bolus enjeksiyon için onay almıştır. Bu ajanın yapısı gadolinyum iyonunu çevreleyen ve sıkıca bağlanan uzun lineer bir ligandan oluşur (DTPABMA; Fig.). İki adet metil amid içermesi DTPA’dan ayırır ve molekülün yükünü -5’ten -3’e düşürür. Böylece, bu metal şelatı gadoteriolde olduğu gibi nötral ve noniyoniktir (33). ABD’de 439 hastayı içeren klinik araştırmalar 1991’de yayınlanmış ve bu çalışmada 0.1 mmol/kg doz kullanılmıştır (37). İstenmeyen etkiler hastaların %10.5’inde görülmüştür. Tüm reaksiyonlar arasında, en sık karşılaşılan bulantıdır (%1.6).

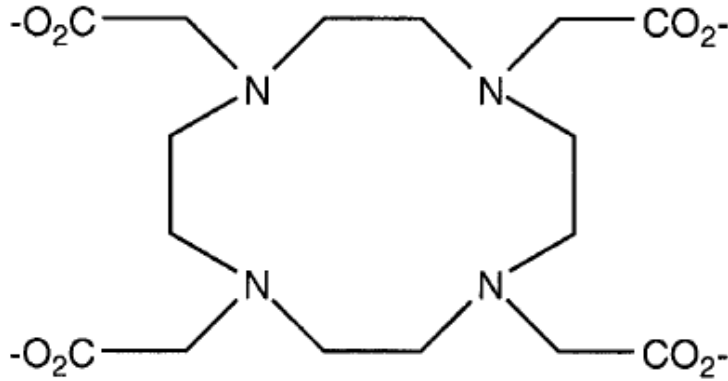
Omniscan preparatının aktif şelatı olan Gd (DTPA-BMA) açık zincirli şelat olup ($\log K_{eq} = 16.9$, $\log K' \text{ pH } 7.4 = 14.9$), Prohance preparatının aktif şelatı olan Gd(HP-DO3A) ye göre ($\log K_{eq} = 23.8$, $\log K' \text{ pH } 7.4 = 17.1$), düşük termodinamik stabiliteye sahiptir. Gd (HP-DO3A)’nın göreceli olarak katı ve preorganize yüzük şeklindeki yapısının sonucu olarak Gd (DTPA-BMA) kinetik olarak daha kararsız bir yapıya sahiptir (38).



Şekil 3. Gadodiamid (Omniscan) şelatı içerisindeki DTPA-BMA ligand yapısı

2.3.1.4. Gadoterat meglumin (Gd-DOTA, Dotarem)

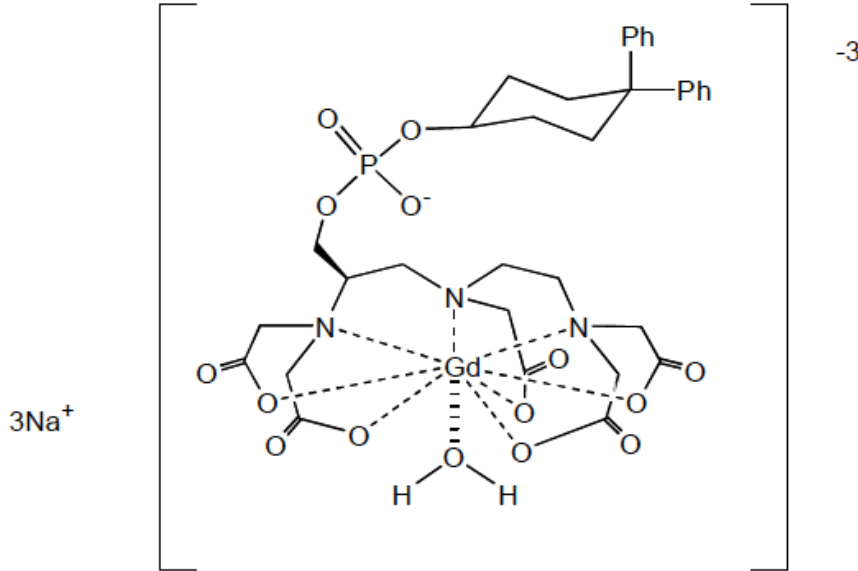
Gadoterat meglumin dünyanın birçok kesiminde uzun yıllardır kullanılmakla birlikte FDA tarafından Mart 2013'te onay almıştır. Gadoterat meglumin şelatının yapısı, gadoteriol gibi, gadolinyum molekülüne sıkıca bağlı rijid makrosiklik bir ligandan oluşmaktadır. Bununla birlikte HP-DO3A ligandının -3 yük taşımaya karşın DOTA ligandı -4 yük taşımaktadır. Bu da metal şelatına net -1 yük kazandırmaktadır ve +1 yük taşıyan metil glukamin iyonu ile bu yük dengelenmektedir. Gadoterat meglumin, gadopentetat dimeglumin kadar güvenli sayılmaktadır ve benzer diagnostik etkinliğe sahiptir (33).



Şekil 4. Meglumine (Dotarem) şelatı içerisindeki DOTA ligand yapısı

2.3.1.5. Gadofosveset trisodium (Ablavar/ Vasovist)

Gadofosveset ilk intravasküler kontrast ajan olup ABD’de 2008 yılında kullanım onayı almıştır. Özellikle aortoilyak ve periferik vasküler hastalığın tanısında kullanılan bu ajan, x-ray arteriyografi bulguları referans olarak alınan klinik çalışmalarda kontrastsız MRA ile karşılaştırıldığında duyarlılığı yüksek ve özgüllüğü benzer düzeyde bulunmuştur. Gadofosveset serum albüminine dönüşümlü olarak bağlanır ve mevcut ekstrasellüler kontrast ajanlarla karşılaştırıldığında oldukça yüksek relaksivite ile uzun süreli intravasküler kontrastlanma sağlar (39). 37° C vücut sıcaklığında relaksivite değeri 19-28 olarak bulunmuş olup bu değer aynı şartlarda Gd-DTPA’nın relaksivite değerinden 5-7 kat fazladır. Yapılan klinik çalışmalarda MRA için optimal doz 0.03 mmol/kg olarak bulunmuştur. Gadofosveset iyi bir güvenlik profiline sahip olup bolus enjeksiyon şeklinde verilebilir (39).



Şekil 5. Gadofosveset trisodium iyonu

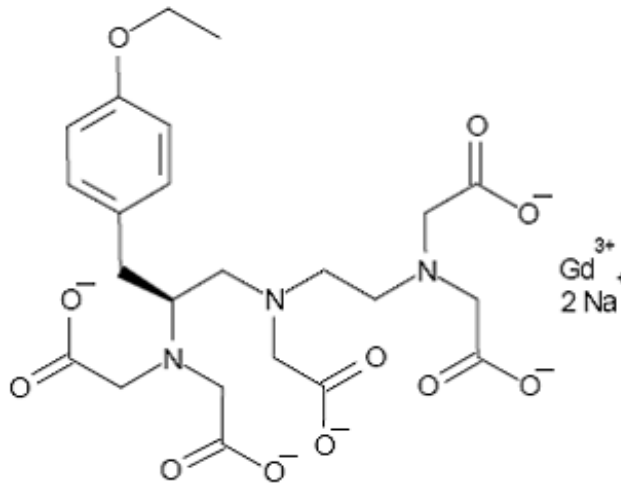
2.3.1.6. Gadoksetat disodium (Gd-EOB-DTPA, Eovist/ Primovist)

Gd-EOB-DTPA %50 oranında hepatobiliyer atılımı olan karaciğer spesifik bir manyetik rezonans kontrast maddesidir. Gd-EOB-DTPA, intravenöz enjeksiyon sonrası,

arteryal, portal venöz ve geç dinamik fazlarda vasküler ve ekstravasküler departmanlara dağılır ve hepatobiliyer fazda hepatositler ve safra yollarında birikir. Gd-EOB-DTPA'nın hepatositlere alımı, sinusoidal membranda yer alan organik anyon transporter polipeptidleri olan OATP1B1 ve B3 yoluyla olur. Biliyer atılımı ise kanaliküler membranda yerleşimli multidrug resistance-associated protein yoluyla gerçekleşir. Bu özelliklerinden dolayı, Gd-EOB-DTPA dinamik fazlarda non-spesifik gadolium şelatları ile benzer davranış gösterirken, fokal karaciğer lezyonlarının ve difüz karaciğer hastalığının saptanmasında yararlı ek bilgiler verir.

Gd-EOB-DTPA'nın T1 relaksitivitesi 11.2 L/mmol s olup bu yüksek relaksivite değerine sekonder önerilen doz 0.025 mmol/kg gibi düşük bir değerdir.

Gd-EOB-DTPA'nın yan etkileri kolay tolere edilebilir ve en sık görülen istenmeyen etkiler, bulantı, baş ağrısı, vazodilatasyon, tat bozukluğu ve enjeksiyon sahasında ağrıdır. Gadoksetat disodium açık zincirli (lineer) bir ajan olmakla beraber Gd-EOB-DTPA ilişkili nefrojenik sistemik fibrozis vakası bildirilmemiştir. Ancak özellikle glomerüler filtrasyon hızı <30 ml/min/1.73 m² olan böbrek yetmezlik tanısı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (40).



Şekil 6. Gadoksetat disodium iyonu

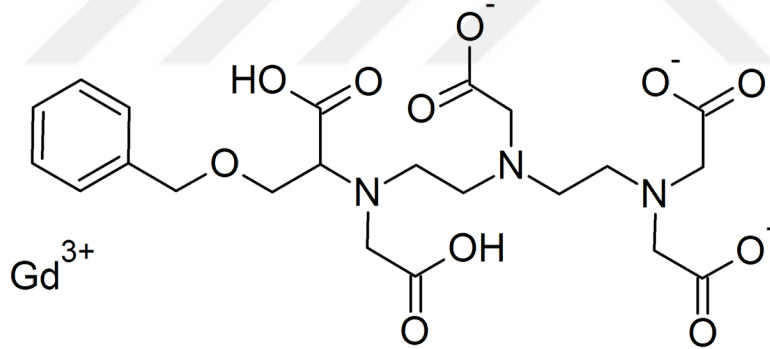
2.3.1.7. Gadobenat dimeglumin (Gd-BOPTA, Multihance)

Gadobenat dimeglumine 2004 yılında ABD’de kullanım onayı almıştır.

Gadobenat dimeglumin diğer gadolinyum bazlı kontrast maddelerden ekstrasellüler kontrastlı MRG incelemelerinde belirgin yüksek in vivo r1 relaksitivite göstermesiyle ayrılmaktadır. Dolayısıyla, bu ajan rutin kontrastlanmadan güçlü bir ekstrasellüler kontrastlanmaya ihtiyaç duyulan MR anjiyografi, MR enterografi, MR ürografi, MR venografi ve pelvik fistül MR incelemesi gibi tetkiklerde kullanılabilir (41).

Lineer ve iyonik bir molekül olan gadobenat, %95-96 renal, %4-5 hepatik atılımla vücuttan uzaklaştırılır (42).

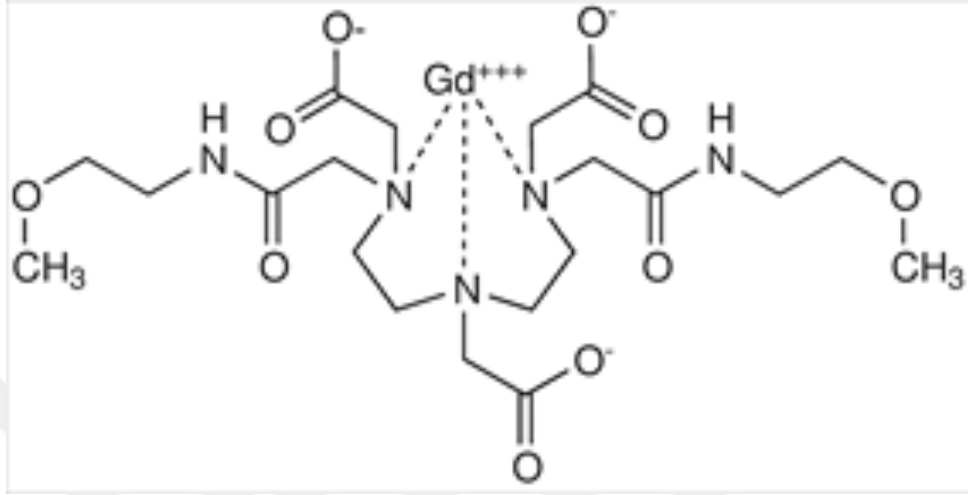
Diğer çoğu gadolinyum bazlı kontrast madde gibi önerilen dozu 0.1 mmol/kg’dır. Gadobenat dimeglumin oldukça güvenli bir kontrast madde olup akut yan etki yan etki riski oldukça düşüktür (total yan etki oranı %0.17 ve ciddi yan etki oranı <%0.01) (43).



Şekil 7. Gadobenat dimeglumin (Multihance) şelatı içerisindeki Gd-BOPTA ligand yapısı

2.3.1.8. Gadoversetamid (Gd-DTPA-BMEA, Optimark)

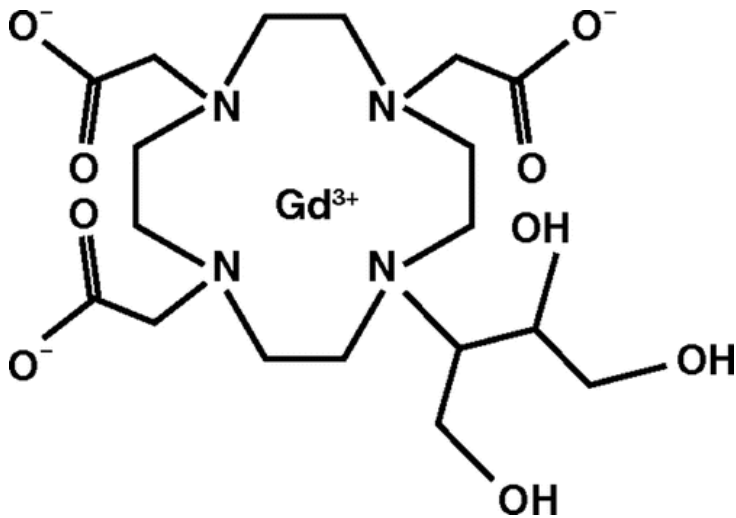
Gadoversetamid, kranial ve karaciğer görüntülemesi için geliştirilmiş 1999 yılında ABD’de kullanım onayı almış paramanyetik bir kontrast maddedir. Lineer, noniyonik bir molekül olan gadoversetamid, %100 renal yoldan itrah edilir. Gadoversetamid, yaygın olarak MR incelemelerinde kullanılan bir ajandır (42).



Şekil 8. Gadoversetamid (Optimark) şelatı içerisindeki Gd-DTPA-BMEA ligand yapısı

2.3.1.9. Gadobutrol (Gadovist/Gadavist)

Gadovist makrosiklik yapıda, noniyonik bir kontrast maddedir ve FDA'dan 2011 yılında kullanım onayı almıştır. Gadolinium içeren diğer kontrast maddeler 0.5 mmol/mL gadolinium konsantrasyonuna sahipken Gadovist 1 mmol/mL gadolinium konstrantrasyonundadır (44). Gadobutrol iyi bir güvenlik profiline sahiptir (45).



Şekil 9. Gadobutrolün molekül yapısı (42).

Tablo 1. Gadolinyum bazlı kontrast maddelerin özellikleri

Grup	Etken madde	Yapısı	Yükü	1.5 T T1 relaksivite değeri	Hepatik atılım (%)	Konsantrasyon (mmol/mL)	Tavsiye edilen doz (mmol/kg)
ESA	Gadoterat meqlumin	Siklik	İyonik	3.4-3.8	0	0.5	0.1
	Gadobutrol	Siklik	Non- iyonik	4.9-5.5	0	1	0.1
	Gadopentetat dimeqlumin	Lineer	İyonik	3.9-4.3	0	0.5	0.1
	Gadodiamid	Lineer	Non- iyonik	4-4.6	0	0.5	0.1
	Gadoversetamid	Lineer	Non- iyonik	4.4-5	0	0.5	0.1
	Gadoteriol	Siklik	Non- iyonik	3.9-4.3	0	0.5	0.1
HSKM	Gadoxetate disodium	Lineer	İyonik	6.5-7.3	50	0.25	0.025
	Gadobenate meqlumin	Lineer	İyonik	6-6.6	4-5	0.5	0.1
KHA	Gadofosveset trisodium	Lineer	İyonik	18-20	5	0.25	0.03

KHA: kan havuzu ajanı ESA: extraselüler ajan HSKM: hepatosit spesifik kontrast madde

2.3.2. Güvenlik

Gadolinium bazlı kontrast maddelerin MRG kontrast maddesi olarak güvenli ve etkili klinik kullanımı 1980'lerin sonlarından itibaren net bir şekilde belgelenmiştir (46). In vitro çalışmalarda gösterilmiştir ki, makrosiklik gadolinium bazlı kontrast maddeler insan serumuna ölçülebilir düzeyde gadolinium iyonu salmamaktadır (47). Ancak lineer yapıdaki ajanlarda gadolinium salınımı gözlenmiştir (46).

Tüm manyetik rezonans kontrast maddeler muhtemelen bir derecede in vivo çözülme uğruyorlar. Vücuttan gadolinium atılım yolağı ise net bilinmiyor. Farede gadolinium eliminasyonu günde yaklaşık %1 gibi oldukça yavaş hızda olup, öncelikli depolandığı organ karaciğer ve ardından kemiktir. Klinik dozlarda, transmetalasyon akut bir problem gibi görünmemekle beraber, Magnevistin piyasaya ilk çıktığı dönemlerde kullanımı sonrası artmış serum demir düzeyleri rapor edilmiştir. Bu tür sorunlar sonradan daha fazla serbest ligand ekleyerek yapılan reformülasyonlarla giderilmiştir. Bununla birlikte, potansiyel gadolinium salınımı ve tutulumu uzun vadeli sekel değişiklik olarak değerlendirilmesi gerekmekte ve özellikle pediatrik hastalar ile, laktasyonda ya da doğurgan çağıdaki kadınlarda veya multipl skleroz hastaları gibi çoklu doz alımı olan hastalarda bu etkiyi azaltacak mantıklı ligand seçimi yapılmalıdır. Transmetalasyonun öncelikli nedenlerinden biri de çinko, bakır, hidroksit ve fosfat gibi vücutta bulunan diğer iyonların gadolinium şelatları ile etkileşime girmesidir. Gd (DTPA-BMA)'nın %5 fazla kalsiyum içermesi gibi bazı şelatlar in vivo olarak daha kararlı formülasyona sahiptir. Gd (DTPA-BMA)'nin LD 50 değeri bu teknikle belirgin biçimde iyileşmiştir. Omniscan ile yapılan gönüllü insan deneylerinde tek doz sonrası total plazma çinko değerinin yaklaşık %32'sini bağladığı görülmüştür. Bununla birlikte, subakut toksisite çalışmalarında, Gd (DTPA-BMA) enjekte edilen fareler testiküler atrofi, ülsere cilt lezyonları ve gastrit gibi çinko eksikliği bulguları görülmüştür (38).

İlk olarak 2000 yılında literatürde tanımlanan nefrojenik sistemik fibrozis (NSF), yaygın fibröz doku birikimiyle ilerleyerek cilt ve iç organları etkileyen, bu açıdan sklerodermaya benzeyen, belirgin morbiditeye sebep olan ve yaşamı tehdit edebilen sistemik bir hastalıktır (48, 49). 2006 yılında, nefrojenik sistemik fibrozis ile gadolinium

bazlı kontrast madde kullanımı arasında bir ilişki olabileceği bulunmuştur. NSF kronik ya da akut böbrek yetmezliği olan hastalarda gadolinyum bazlı kontrast madde kullanımını takiben gelişir. NSF öncelikle cildi etkiler ancak akciğer, plevra, iskelet kası, kalp, perikard ve böbrekleri de tutabilir (50). Tipik bulguları ciltte ilerleyici kalınlaşma, gerginleşme ve hiperpigmentasyon olup temel olarak ekstremiteleri tutar ve ayak ve bacaklardan başlayarak yukarı doğru ilerler (51). Bulgular hızlı bir şekilde ilerleyebilir ve bazı hastalarda kontraktürler ile eklemlerde ankiloza yol açabilir (49). NSF klinik-patolojik bir tanı olup spesifik görüntüleme bulguları yoktur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA POPÜLASYONU

1 Ocak 2010-31 Ekim 2017 tarihleri arasında toplamda üç veya daha fazla kontrastlı beyin MRG çekimi yapılan ve tetkik çekimi sırasında 0-18 yaş aralığında bulunan hastalar PACS (Picture Archiving and Communication System) sistemi üzerinden tarandı. Kistik pons gliomu, drop metastaz, serebellar kitle, pontoserebellar hipoplazi ve tüberöz skleroz gibi ölçüm yanlışlıklarına yol açabilecek tanıları olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Kranyal MRG çekimi ile eş zamanlı elde olunan kan biyokimya profillerinde renal yetmezlik ile uyumlu bulgu izlenen hastalar çalışmadan dışlandı. Çalışmaya dahil edilen hasta grubu kronik nörolojik hastalıklar ya da intrakraniyal kitle nedeniyle takip edilen olgulardan oluşmaktaydı.

Kontrol grubu olarak, hasta grubundaki her bir hasta ile aynı yaş ve cinsiyette olan olgular PACS (Picture Archiving and Communication System) sistemi üzerinden taranarak retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu ölçümleri yapılırken, eşleştirilmiş hasta grubu olgunun ölçüm yapılan tetkiki ile aynı yaşta elde olunan kontrastsız beyin MRG kesitleri kullanıldı.

Çalışma protokolü için araştırma öncesi hastanemiz etik kurulu tarafından onay alındı.

3.2. GÖRÜNTÜLEME TEKNİĞİ

3.2.1. Çekim protokolü

Çalışmamızda 1.5 tesla manyetik alana sahip iki adet MRG cihazı (Syngo MR E11, Siemens, Erlangen, Germany ve Optima MR450, GE Healthcare, Waukesha, USA) ile elde olunmuş görüntüler kullanıldı. 1 Ocak 2010-31 Ekim 2017 tarihleri arasında hastanemizde çekilmiş olan beyin MRG tetkiki protokolünde, prekontrast serilerde sagittal T2, aksiyal T1, aksiyal T2, aksiyal T2 FLAIR FatSat, koronal T2 FLAIR FatSat, aksiyal T2* GRE ile ADC ve difüzyon haritaları, postkontrast serilerde ise aksiyel, koronal ve

sagittal T1 ağırlıklı seriler bulunmaktaydı. Tüm hastalarda MR görüntüleme protokülünde aksiyel kontrastsız T1 ağırlıklı spin-eko sekansı dahildi (kesit kalınlığı 5 mm, kesit aralığı 1.5 mm; TR, 430-500 ms; TE, 10-14 ms) ve ölçümler bu sekanstan yapıldı. MRG incelemelerinde kullanılan sekans ve parametreler Tablo 2’te verilmiştir.

Tablo 2. MRG incelemelerinde kullanılan sekans ve parametreler

Sekans	Kesit kalınlığı	Kesit aralığı	TR	TE
Sagittal T2	5 mm	1.5 mm	2900-4100 ms	80-90 ms
Aksiyal T2	5 mm	1.5 mm	4050-5100 ms	80-90 ms
Aksiyal T1	5 mm	1.5 mm	430-500 ms	10-15 ms
Aksiyal T2 FLAIR	5 mm	1.5 mm	7500-8000 ms	90-97 ms
FatSat				
Koronal T2 FLAIR	5 mm	1.5 mm	7500-8000 ms	85-90 ms
FatSat				
Aksiyal T2* GRE	5 mm	1.5 mm	620-840 ms	20-30 ms
Aksiyal T1 C+	5 mm	1.5 mm	488 ms	8.7 ms

3.2.2. Kontrast madde

Hasta grubu olgulara uygulanan MRG tetkiklerinde kontrast madde olarak makrosiklik gadolinyum bazlı bir kontrast madde olan gadoterate meglumin (Dotarem®; Guerbet, Paris, France) 0.1 mmol/kilogram dozunda intravenöz enjeksiyon yolu ile kullanılmıştı.

Kontrol grubu hastaları, merkezimiz dışında referans tetkik öncesi kontrastlı MRG çekimi yapıp yapılmadığını öğrenmek için telefon ile arandı. 45 hastanın 13’üne ulaşılabildi. Bu 13 hastanın ikisi çocuklarına daha önce kontrastlı MR çekimi yapıp yapılmadığını bilmiyordu. Diğer 11’ine ise daha önce kontrastlı MR çekimi yapılmamıştı. Kontrol grubu hastaları öykülerinde kronik hastalık tanısı olmayan çocuklardan seçildiği için bilgi edinilemeyen grup da gadolinyum dozu almamış kabul edildi.

3.2.3. Görüntülerin Değerlendirilmesi

Elde olunan tüm görüntüler iş istasyonu yazılımı (Extreme Client software, Version 3.4, Ekstrem Bir Bilgisayar, Ankara, Türkiye) üzerinden değerlendirildi. Hasta grubunda hastanın çekilen son MRG görüntülerinden ölçüm yapıldı. Kontrol grubunda ise hasta grubundaki eşleştirilen hastanın son MRG çekimi ile yakın tarihte elde olunan kontrastsız MRG çekiminden ölçüm yapıldı. Ölçümler aksiyel T1 ağırlıklı görüntülerde dentat çekirdek, pons ve 4. ventrikül düzeyinde BOS'a 12 mm² boyutlu (Resim 1), globus pallidus, talamus, süperior frontal girus düzeyinde frontal beyaz cevhere ve klivus düzeyinde kemik yüzeye 10 mm² (Resim 2) boyutlu ROI'ler çizilerek elde olunmuştur. Aksiyel T2 ağırlıklı görüntüler ROI yerleştirme için rehber olarak kullanıldı. Dentat çekirdek, globus pallidus, talamus ve frontal beyaz cevherden yapılan ölçümler sağ taraftan, sağ taraf ölçüm için uygun olmadığında ise sol taraftan yapılarak ortalama ROI değerleri kaydedildi.

Dentat çekirdek, pons, globus pallidus, talamus, frontal beyaz cevher ve klivus düzeyinde kemik yüzeyden yapılan ölçümler standardizasyon için BOS'tan alınan değerlere bölünmüştür. Dentat çekirdek/BOS, pons/BOS, globus pallidus/BOS, talamus/BOS, clivus/BOS ve frontal beyaz cevher/BOS oranları değerlendirildi. Aynı zamanda standardizasyon için dentat çekirdek/pons ve globus pallidus/ talamus oranları değerlendirildi.



Resim 1. Dentat çekirdek ve pons T1 sinyal intensitesi ölçümünde kullanılan ROI'ler



Resim 2. Globus pallidus ve thalamus T1 sinyal intensitesi ölçümünde kullanılan ROI'ler

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Hasta grubu ve kontrol grubu arasındaki farkın anlamlılığını değerlendirmek için student t-test kullanıldı. Tüm istatistiksel değerlendirmeler SSPS (version 21.0, Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp., ABD) programı ile yapıldı ve $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Gadolinyum dozu ile T1 sinyal artışı arasında korelasyon olup olmadığını saptamak için ise, 3,4,5,6,7,8 ve 15 kontrastlı MR çekimi olan hastaların ortalama değerleri Pearson korelasyon katsayısı kullanılarak karşılaştırıldı.

4. BULGULAR

Araştırma süresince üç ya da daha fazla kontrastlı MRG çekimi olan 45 hastanın (23 E, 22 K, yaş ortalaması 13.73 ± 3.47 , yaş aralığı 5-17) son MRG çekiminden ve eşleştirilmiş 45 kontrol grubu olgusunun kontrastsız MRG çekiminden ölçümler yapılmıştır.

Hasta grubu olguların özellikleri tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Hasta grubu olguların özellikleri

Parametre	Çekim Sayısı							Total
	3	4	5	6	7	8	15	
	(n=23)	(n=9)	(n=6)	(n=1)	(n=3)	(n=2)	(n=1)	
Ortalama yaş	13.87±	13.89	10.83	17	14±	17.5±	15	13.73±
	3.63	±2.85	±2.79		4.58	0.5		3.47
Cinsiyet	K=12	K=4	K=3	K=1	E=3	K=2	E=1	K=22
	E=11	E=5	E=3					E=23
İlk ve son tetkik arasında geçen ortalama süre (ay)	15.86±	19.22	14.67	32	13.6±	37±	65	18.62±
	14.68	±14.3	±19.6		11.7	7.07		16.5
		3						

Hasta grubu olgularının yedisi intrakranyal kitle, yedisi sereberal enfarkt, dördü hipofizer patolojiler, dördü intrakraniyal enfeksiyöz/ enflamatuvar patolojiler, ikisi serebral/ serebellar atrofi, ikisi nörofibromatozis, on ikisi Behçet hastalığı, ataksi, venöz anjiom, fokal hipomyelinasyon, MERS gibi tanılarla takip edilmekteydi. Hasta grubu olgularının 7'sinde beyin MRG'de patolojik bulgu yoktu.

Kontrol grubu olgularının ikisinde ekstraaksiyel hematoma, üçünde araknoid, pineal ve koroid fissür kisti, bir tanesinde Chiari tip1 malformasyonu, ikisinde

nonspesifik noktasal hiperintens beyaz cevher odakları izlenmekteydi. Kontrol grubu olgularının 37'sinde beyin MRG'de patolojik bulgu yoktu.

Hasta grubu ve kontrol grubu olguların tanıları tablo 4 ve 5'te listelenmiştir.

Tablo 4. Hasta grubu olguların tanıları

Tanı	Olgu sayısı
İntrakranyal kitle	7
Serebral enfarkt	7
Hipofiz patolojisi	4
İntrakranyal enfeksiyöz/ enflamatuar patolojiler	4
Serebral/ serebellar atrofi	2
Nörofibromatozis	2
Normal	7
Diğer (Behçet hastalığı, ataksi, venöz anjiom, fokal hipomyelinasyon, MERS, koroid pleksus xantogranuloma, pineal kist, subdural ampiyem)	12

Tablo 5. Kontrol grubu olguların tanıları

Kontrol grubu	
Tanı	Olgu sayısı
Ekstraaksiyel hematoma	2
Pineal kist	1
Koroid fissür kisti	1
Araknoid kist	1
Chiari tip 1 malformasyonu	1
Nonspesifik noktasal hiperintensiteler	2
Normal	36
Diğer (lateral ventriküllerde minimal dilatasyon)	1

Dentate çekirdek/BOS, pons/BOS, dentate çekirdek/pons, globus pallidus/BOS, talamus/BOS, globus pallidus/talamus ve beyaz cevher/BOS oranlarında iki grup arasında anlamlı farklılık görülmüştür (sırasıyla $p<0.00001$, $p<0.00001$, $p<0.00001$, $p<0.002$, $p<0.00016$, $p<0.012$, $p<0.0247$). (Tablo 6)

Ayrıca dentat çekirdekte ponsa oranla ve globus pallidusta talamusa oranla anlamlı ölçüde daha fazla birikim olduğu saptanmıştır (DN/P $p<0.00001$, GP/T $p<0.12$). (Tablo 6)

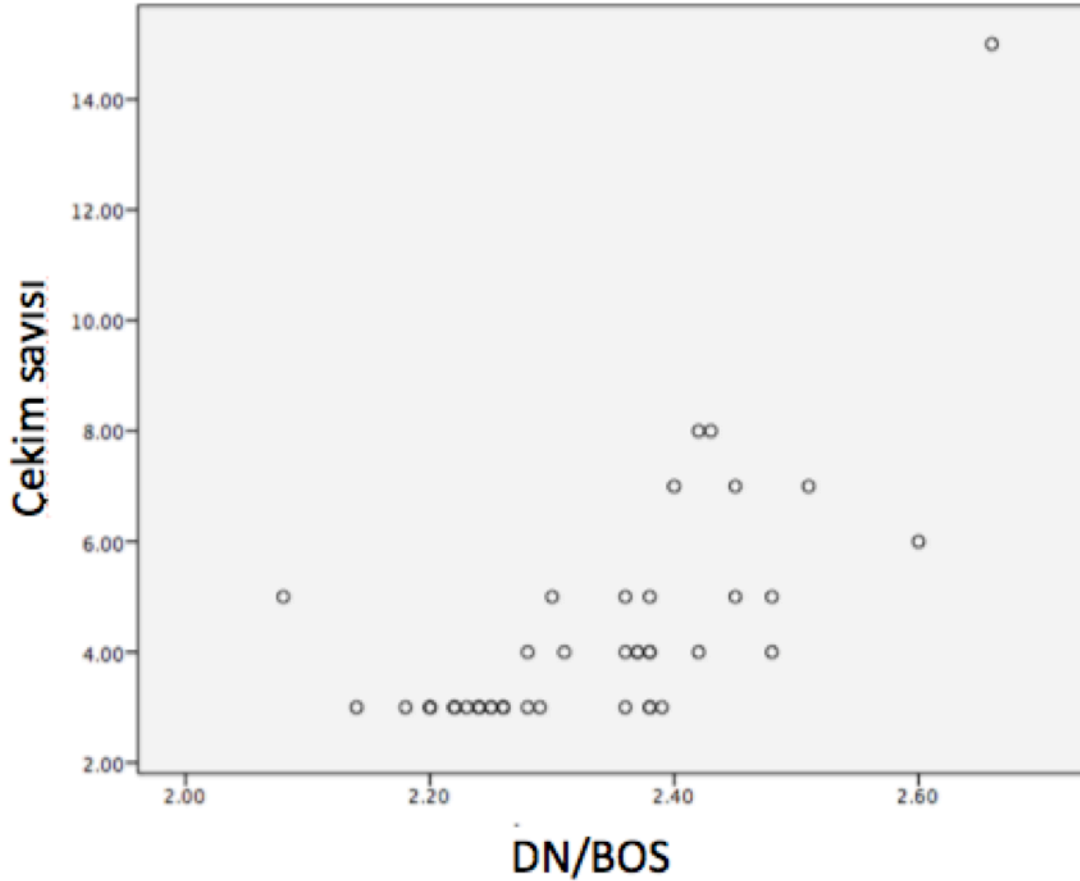
Her hastada klivustan yapılan ölçümlerde ve klivus/BOS değerlerinde ise kontrol grubu hastaları ile karşılaştırıldığında farklılık saptanmadı (Klivus $p=0.41$, C/BOS $p=0.15$). (Tablo 6)

Tablo 6. Hasta grubu ve kontrol grubundan alınan ölçümlerin ortalama ve standart sapma değerleri

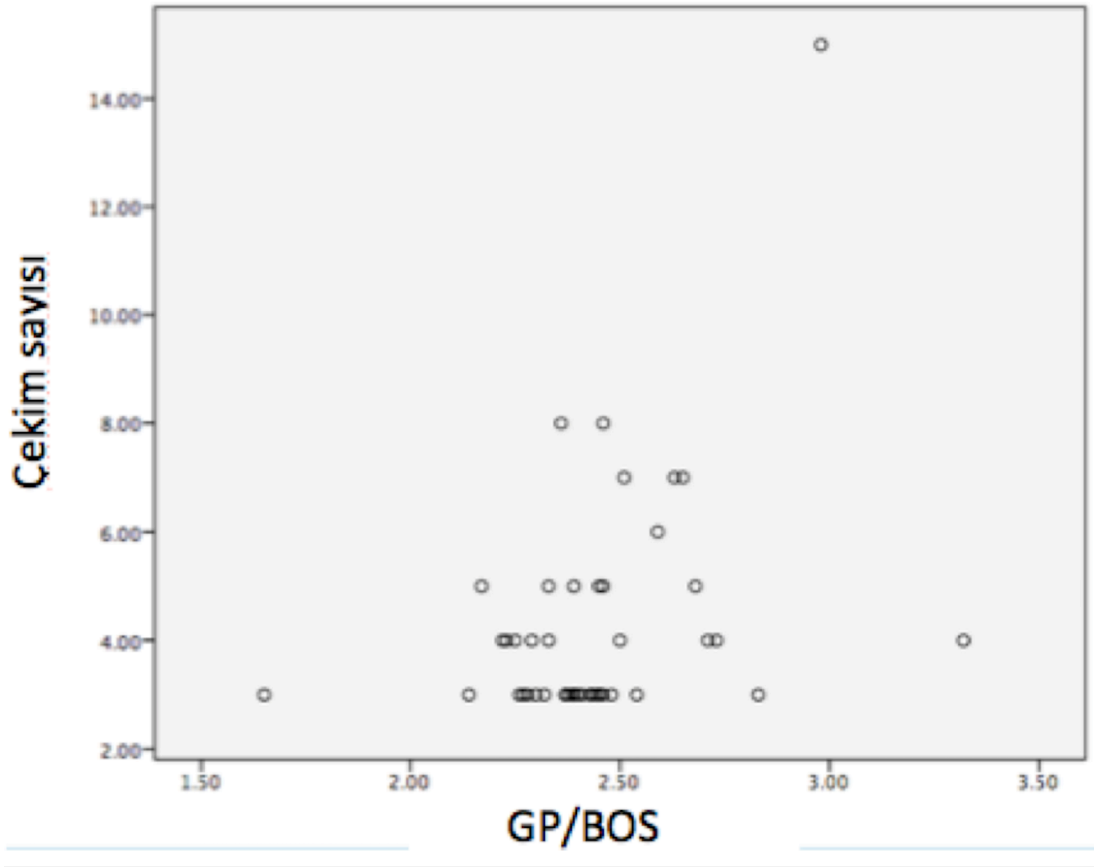
	Hasta Grubu		Kontrol Grubu		Student-t test
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart Sapma	p-değeri
Dentat nükleus	557	117.59	520.42	108.14	p=0.13
D/BOS	2.33	0.01	2.12	0.08	p<0.00001
Pons	533.84	112.12	521	108.25	p=0.59
P/BOS	2.24	0.02	2.13	0.01	p<0.00001
D/P	1.05	0.06	1	0.03	p<.00001
Globus Pallidus	577.69	128.45	550	111	p=0.28
GP/BOS	2.42	0.2	2.25	0.14	p<0.01
Talamus	542	114.86	528.47	110.11	p=0.56
T/BOS	2,27	0.15	2.15	0.13	p<0.0002
G/T	1,07	0.07	1.04	0.026	p<0.02
Klivus	928.04	317.51	876.38	267.84	p=0.41
C/BOS	3,82	1,04	3.55	0.72	p=0.15
Frontal beyaz cevher	532.49	104.58	520	101.88	p=0.59
FBC/BOS	2,24	0.24	2.14	0.21	p<0.03

Gadolinyum birikiminde progresif artış olup olmadığını göstermek için yapılan Pearson korelasyon katsayısı değerlendirmesinde, D/BOS, P/BOS, D/P, GP/BOS, T/BOS ve GP/T oranlarında sırasıyla $R=0.80$, $R=0.73$, $R=0.11$, $R=0.91$, $R=0.90$ ve $R=0.25$ olarak bulunmuştur. Bu bulgu hastanın aldığı gadolinyum dozu ile T1 ağırlıklı görüntülerdeki sinyal artışının kuvvetli bir korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur.

Grafik 1 ve Grafik 2’de sırasıyla DN / BOS ve GP / BOS oranlarının artan doz ile değişimini gösteren saçılım grafiği verilmektedir.



Grafik 1: DN / BOS oranının artan doz ile değişimini gösteren saçılım grafiği. Pearson korelasyon ile elde edilen veride, artan gadolinyum dozu ile dentat çekirdekdeki T1 sinyal artışı gösteriliyor.



Grafik 2. GP / BOS oranının artan doz ile değişimini gösteren saçılım grafiği. Pearson korelasyon ile elde edilen veride, artan gadolilyum dozu ile dentat çekirdekdeki T1 sinyali artışı gösteriliyor.

5. TARTIŞMA

Serbest gadolinyum toksik bir madde olup subkütan dokuda biriktiği zaman nefrojenik sistemik fibrozise yol açmaktadır. Ayrıca intrakranyal alanda ve diğer dokularda biriktiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (2-13). Özellikle otopsi serilerinde gadolinyumun beyin, kemik ve cilt gibi dokularda biriktiği doğrulanmıştır (4, 38). Özellikle beyinde gadolinyum birikimi yaygın olarak saptanmıştır. Ancak intrakranyal gadolinyum birikimine bağlı olarak oluşabilecek bir klinik zarar henüz gösterilmemiştir.

Çalışmamızın sonuçları, tıpkı erişkinlerdeki otopsi serilerinde olduğu gibi pediatrik hasta popülasyonunda da beyinde gadolinyum birikimini desteklemektedir (4, 27). Beyinde gadolinyum bazlı kontrast madde birikimini araştıran pek çok çalışmada olduğu gibi bizim araştırmamızda da gadolinyum birikimini düşündüren en fazla T1 sinyal artışı dentat çekirdek ve globus pallidusta görülmüştür.

Kanda ve ark. (4), lineer yapıda gadolinyum bazlı kontrast maddeler ile tekrarlayan MR çekimleri olan erişkin hastalarda yaptığı çalışmada, dentat çekirdek, globus pallidus, frontal gri cevher, frontal beyaz cevher ve serebellar beyaz cevherde patoloji spesimenlerinde gadolinyum birikiminin özellikle dentat çekirdek ve globus pallidusta birikiminin anlamlı derecede fazla olduğunu göstermiştir. McDonald ve ark. (27), lineer yapıda bir kontrast madde olan gadodiamid ile tekrarlayan MR çekimleri olan hastalarda yaptığı çalışmada globus pallidus, talamus, dentat çekirdek ve pons hem MR çekimlerinde T1 sinyal artışı hem de otopsi serilerinde gadolinyum birikimini göstermiştir. Errante ve ark. (11), gadodiamid ve gadoterate meglumin ile tekrarlayan MR çekimleri olan hastalarda yaptığı retrospektif çalışmada 6 ve daha fazla kontrastlı MR çekimi olan hastalarda dentat çekirdek/pons T1 sinyal oranının (DN/P ratio) yüksek çıktığını bulmuştur. Kanda ve ark. (7), lineer yapıda kontrast maddeler olan gadopentetate dimeglumine ve gadodiamide ile yaptıkları çalışmada alınan kontrast madde sayısı ve geçen süre ile artan gadolinyum birikimi olduğunu, dentat çekirdek/pons ve globus pallidus /talamus sinyal oranlarının artış gösterdiğini bulmuşlardır. White ve ark. (38), total kalça protezi olmuş ve tekrarlayan gadodiamid ve gadoteriol enjeksiyonu yapılmış hastalarda yaptıkları çalışmada femur başı spesimenlerinde gadolinyum birikimi

saptamış ve gadodiamid birikiminin gadoteriole göre dört kat fazla olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmalar lineer ajanlarla tekrarlayan dozlarda yapılan MR görüntülemeleri sonucu erişkin hastalarda beyinde ve kemikte gadolinyum biriktiğini göstermektedir.

Pediyatrik hasta grubundaki lineer gadolinyum ajanları ile yapılan çalışmalara bakıldığında ise lineer bir ajan olan gadopentetate dimeglumine kullanılarak pediyatrik yaş grubunda yapılan çalışmada yedi ve daha fazla gadolinyum dozu alan hastalarda dentat çekirdekte hiperintensitenin gözle görülebilir düzeyde olduğu, artan dozlarla DN/C (dentat çekirdek/ serebellum) sinyal oranının arttığı saptanmıştır. (9) Schneider ve ark. (52), lineer bir ajan olan gadobenat dimeglumin kullanılarak 5-15 kontrastlı MRG çekimi olan pediyatrik yaş grubu hastalarda yaptıkları çalışmada, sinyal intensitelerinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gadolinyum birikimini düşündürecek artış saptamamıştır. Young ve ark. (53), en az dört kontrastlı MRG tetkiki uygulanmış olan pediyatrik hasta grubunda, hastaların ilk ve son tetkikleri arasında DN/P sinyal oranını değerlendirerek yaptıkları çalışmada gadolinyum birikimi ile uyumlu anlamlı fark saptamışlardır. Bu çalışmada hem lineer hem makrosiklik yapıda gadolinyum içeren kontrast maddeler kullanılmıştır. Ancak Hu ve ark. (22) ise yine lineer bir ajan olan gadopentetate dimeglumin enjeksiyonu sonrası kranyal MR çekilen pediyatrik yaş grubu hastalarda yaptıkları çalışmada ilk ve son MR tetkikleri arasında dentat çekirdek ve globus pallidusta anlamlı sinyal farkı bulmuşlardır. Hu ve ark. bu çalışmalarında farklı gadolinyum dozları alan, farklı yaştaki ve farklı sayıdaki çekimleri olan hastaların kranyal MRG tetkiklerinde sinyal intensiteleri arasında ise anlamlı fark bulmamıştır.

Yaşam beklentisi yüksek olan pediyatrik yaş grubunda yaptıkları çalışmada, Flood ve ark (23) lineer gadolinyum bazlı kontrast maddelerin tekrarlayan kullanımlarda, pediyatrik beyinde dentat çekirdeklere ve globus palliduslarda, hiç gadolinyum almamış kontrol grubuna göre gadolinyum birikiminin T1 sinyal artışına yol açtığını göstermişlerdir. Benzer şekilde, biz de çalışmamızda hasta grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında gadolinyum birikimi ile uyumlu fark saptadık.

Erişkinler makrosiklik ajan kullanılarak yapılan çalışmalarda ise Murata ve ark.

(8), gadoteriol, gadobutrol, gadobenat ve gadoksetat enjeksiyonu sonrası MR çekilen ve renal fonksiyonu normal olan dokuz hastada yaptıkları çalışmada hastalarda putamen, globus pallidus, kaudat çekirdek, beyaz cevher, dentat çekirdek, cilt ve kemikten elde edilen otopsi spesimenlerinde gadolinyum birikimini araştırmışlardır. İncelenen tüm beyin dokularında dentat çekirdek ve globus pallidusta en fazla düzeyde olmak üzere gadolinyum birikimini göstermişlerdir. Kemikte ise beyin dokusundan 23 kat fazla birikim olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada lineer ajan kullanılan hastalarda makrosiklik ajan kullanılan hastalara göre anlamlı ölçüde fazla gadolinyum birikimi tespit edilmiştir. Bu bilgi ışığında, biz de çalışmamızda kemikteki sinyal değişikliğinin gadolinyum birikimini gösterip göstermediğini anlamak üzere klivus düzeyinde kemiğe ROI koyarak verileri değerlendirdik. Ancak sonuçlar biyopsi serilerini destekler şekilde çıkmadı, bunun da sebebi manyetik alan inhomojenitesi ya da zaten yağlı kemik iliği nedeniyle T1 sinyal değeri yüksek olan kemikte gadolinyum birikiminin ek bir sinyal değişikliği oluşturmaması olabilir.

Kanda ve ark. (5), yaptıkları çalışmada sadece lineer ajanların kullanıldığı 7 hastada ve hem lineer hem makrosiklik ajanların kullanıldığı 2 hastada T1 ağırlıklı MR görüntülerinde sinyal artışı saptarken, sadece lineer kontrast madde kullanılan 16 hasta ile sadece makrosiklik ajan kullanılan 36 hastada T1 sinyal artışına rastlamamıştır. Jost ve ark. ,fareler üzerinde yaptıkları araştırmada on ardışık kontrast madde enjeksiyonu sonrası elde olunan MR görüntülerinde yaptıkları ölçümlerde gadodiamid and gadobenat dimeglumin enjeksiyonu sonrası serebellar çekirdek/ pons oranında anlamlı artış bulurken, gadopentetate dimeglumin enjeksiyonu sonrası anlamlı olmayan sinyal artışı bulmuşlardır. Gadobutrol ve gadoterat meglumin enjeksiyonu sonrası ya da sadece salin enjeksiyonu yapılan kontrol grubunda ise serebellar çekirdek/ pons oranında herhangi bir artışa rastlamamışlardır. Bu çalışmada aynı 3. ve 24. günlerde elde olunan MR görüntülerinde yapılan ölçümlerde ise farklılık saptanmamıştır (13, 18).

Radbruch ve ark. (18), farklı gruplara lineer yapıda bir ajan olan gadopentetate dimeglumine ve makrosiklik bir ajan olan gadoterate meglumini vererek yaptıkları çalışmada dentat çekirdek ve globus pallidusta lineer ajan kullanılan grupta anlamlı

ölçüde daha fazla gadolinyum birikimi ile uyumlu sinyal artışı bulmuşlardır. Fakat bu çalışma gadoterate meglumin üreten firma tarafından mali olarak desteklendiği için sonuçların güvenilirliği tartışılabilir.

Radbruch ve ark., 20 makrosiklik ajan enjeksiyonu sonrası MR çekilen 33 erişkin hastada yapılan retrospektif çalışmada gadolinyum birikimi saptamamıştır. (12)

Radbruch ve ark. (54), makrosiklik yapıda gadolinyum ajan enjeksiyonu sonrası kranyal MR çekilen 41 pediatrik yaş grubu hastada yaptıkları çalışmada ilk ve son MR tetkiklerinde yaptıkları ölçümler arasında anlamlı fark bulmamıştır. Tibussek ve ark. (55), makrosiklik ajanlar olan gadoteridol and gadoterate meglumine enjeksiyonu sonrası MR çekilen pediatrik yaş grubundaki 24 hastada yaptıkları çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırma sonrası dentat çekirdek, pons, substantia nigra, pulvinar thalami ve globus pallidusta anlamlı gadolinyum birikimi düşündürecek anlamlı sinyal artışı saptamamışlardır. Bu iki çalışma, hasta grubu ya da çalışma tasarımı açısından bizim çalışmamızla benzerlikler taşısa da kontrol grubu kullanılmaması, hasta sayısı ya da kullanılan makrosiklik ajan çeşidi yönünden farklılıklar göstermektedir. Çalışmamızda, hasta grubundaki 45 hasta ile aynı yaş grubu ve aynı cinsiyette seçilmiş 45 kontrol grubu hastada yapılan ölçümler karşılaştırılmış ve gadoterat kullanımı ile gadolinyum birikimini doğrulayan sonuçlar elde edilmiş olup sonuçlar arasındaki farklılıklar bahsedilen nedenlerden kaynaklanmış olabilir.

Bu çalışmanın kısıtlılıkları, öncelikle çalışmanın retrospektif natüründen kaynaklanmaktadır. MRG’de standart protokolda alınan kesitler yerine ince kesitli, aralıksız kesitlerin alınması ve üç boyutlu T1 volümetrik kesitlerin alınması görüntülerin daha iyi çözünürlükte olmasını sağlayabilirdi . Çalışmanın diğer bir kısıtlılığı, kontrol grubu olgularının bir kısmının daha önce herhangi başka bir merkezde kontrastlı MRG çekimi olup olmadığının bilgisine ulaşılamamasıdır. Bu hastalar, beyin MRG bulguları normal ya da minör patoloji içeren olgulardan seçilen ve bilinen kronik hastalığı ya da malignitesi olmayan hastalardan oluştuğu için daha öncesinde kontrastlı MRG çekimi yapılmadığı kabul edilmiştir.

6. SONUÇ

MRG tetkiklerinde gadolinyum bazlı kontrast maddeler tanıya önemli katkıda bulunmaktadır ve yakın zamana kadar oldukça iyi bir güvenlik profiline sahip olduğu düşünülmüştür. Ancak son yıllarda erişkin ve çocuk hastalarda ortaya konan raporlar sonrası gadolinyumun beyin başta olmak üzere çok sayıda dokuda biriktiği gösterilmiştir. Bildiğimiz kadarıyla, bugüne kadar sadece gadoterate meglumin enjeksiyonu sonrası kranyal MRG çekimi olan pediatrik yaş grubu hastalarda intrakranyal gadolinyum birikimini araştıran bir çalışma mevcut değildir.

Pediatrik yaş grubunda yaptığımız bu çalışmada, üç ve daha fazla intravenöz gadoterate meglumin enjeksiyonu sonrası MRG tetkiki çekilmiş 45 olgudan oluşan hasta grubu ile daha önce herhangi bir gadolinyum bazlı kontrast madde enjeksiyonu yapılmamış 45 olgudan oluşan yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş kontrol grubu karşılaştırıldı. Bu olgularda dentat çekirdek, pons, globus pallidus, talamus, frontal beyaz cevher, klivus ve BOS'tan yapılan ROI ölçümleri değerlendirildi. Elde edilen değerlere göre, dentat çekirdek, pons, globus pallidus, talamus ve frontal beyaz cevherde gadolinyum birikimi ile ilişkili anlamlı T1 sinyal artışı saptandı (sırasıyla $p<0.0001$, $p<0.0001$, $p=0.02$, $p=0.00016$, $p=0.0247$). Değerlendirilen bölgeler arasında en fazla gadolinyum birikimine uğrayan dokuların dentat çekirdek ve globus pallidusun olduğu bulundu (DN/P oranı $p<0.00001$, GP/T oranı $p=0.012$). Artan gadolinyum dozlarıyla beraber T1 sinyal oranlarında progresif artış bulunmuş olup, dentat çekirdek, pons, globus pallidus, talamus ve frontal beyaz cevherde gadolinyum birikiminin doz ile arttığını gösterilmiştir ($R=0.80$, $R=0.73$, $R=0.91$, $R=0.90$, $R=0.77$).

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar literatürdeki çalışmalara benzerlik gösterir nitelikte beyinde gadolinyum birikimini desteklemektedir. Radyologların ve klinisyenlerin gadolinyum birikiminin farkında olması, yaşam beklentisi yüksek ve dış etkenlere karşı hassas bir popülasyon olan pediatrik yaş grubunda gadolinyum bazlı kontrast madde kullanımını konusunda dikkatli olmaları gerekmektedir. Ancak gadolinyum birikiminin uzun dönem etkileri halen bilinmemekte olup beyinde

gadolinium birikiminin sonuçlarını araştırmak için daha fazla sayıda hastayla yapılan ve hastaların uzun süreli takibinin yapıldığı çalışmalar yapılması gerekmektedir.



6. KAYNAKLAR

1. Bhargava R, Noga M. Safety and efficacy of gadobutrol-enhanced MRI in patients aged under 2 years-a single-center, observational study. *Magnetic resonance insights*. 2013;6:1-12.
2. Kanda T, Oba H, Toyoda K, Kitajima K, Furui S. Brain gadolinium deposition after administration of gadolinium-based contrast agents. *Japanese journal of radiology*. 2016;34(1):3-9.
3. Kanda T, Oba H, Toyoda K, Furui S. Recent Advances in Understanding Gadolinium Retention in the Brain. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2016;37(1):E1-2.
4. Kanda T, Fukusato T, Matsuda M, Toyoda K, Oba H, Kotoku J, et al. 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.
5. Kanda T, Osawa M, Oba H, Toyoda K, Kotoku J, Haruyama T, et al. 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.
6. Lenkinski RE. Gadolinium Retention and Deposition Revisited: How the Chemical Properties of Gadolinium-based Contrast Agents and the Use of Animal Models Inform Us about the Behavior of These Agents in the Human Brain. *Radiology*. 2017;285(3):721-4.
7. 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.
8. Murata N, Gonzalez-Cuyar LF, Murata K, Fligner C, Dills R, Hippe D, et al. Macrocyclic and Other Non-Group 1 Gadolinium Contrast Agents Deposit Low Levels

- of Gadolinium in Brain and Bone Tissue: Preliminary Results From 9 Patients With Normal Renal Function. *Investigative radiology*. 2016;51(7):447-53.
9. Roberts DR, Chatterjee AR, Yazdani M, Marebwa B, Brown T, Collins H, et al. Pediatric Patients Demonstrate Progressive T1-Weighted Hyperintensity in the Dentate Nucleus following Multiple Doses of Gadolinium-Based Contrast Agent. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2016;37(12):2340-7.
 10. Roberts DR, Holden KR. Progressive increase of T1 signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images in the pediatric brain exposed to multiple doses of gadolinium contrast. *Brain & development*. 2016;38(3):331-6.
 11. Errante Y, Cirimele V, Mallio CA, Di Lazzaro V, Zobel BB, Quattrocchi CC. 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 radiology*. 2014;49(10):685-90.
 12. Radbruch A, Haase R, Kieslich PJ, Weberling LD, Kickingereider P, Wick W, et al. No Signal Intensity Increase in the Dentate Nucleus on Unenhanced T1-weighted MR Images after More than 20 Serial Injections of Macrocytic Gadolinium-based Contrast Agents. *Radiology*. 2017;282(3):699-707.
 13. Jost G, Lenhard DC, Sieber MA, Lohrke J, Frenzel T, Pietsch H. Signal Increase on Unenhanced T1-Weighted Images in the Rat Brain After Repeated, Extended Doses of Gadolinium-Based Contrast Agents: Comparison of Linear and Macrocytic Agents. *Investigative radiology*. 2016;51(2):83-9.
 14. Adin ME, Kleinberg L, Vaidya D, Zan E, Mirbagheri S, Yousem DM. Hyperintense Dentate Nuclei on T1-Weighted MRI: Relation to Repeat Gadolinium Administration. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2015;36(10):1859-65.
 15. Cao Y, Huang DQ, Shih G, Prince MR. Signal Change in the Dentate Nucleus on T1-Weighted MR Images After Multiple Administrations of Gadopentetate Dimeglumine Versus Gadobutrol. *AJR American journal of roentgenology*. 2016;206(2):414-9.

16. Quattrocchi CC, Mallio CA, Errante Y, Cirimele V, Carideo L, Ax A, et al. Gadodiamide and Dentate Nucleus T1 Hyperintensity in Patients With Meningioma Evaluated by Multiple Follow-Up Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Examinations With No Systemic Interval Therapy. *Investigative radiology*. 2015;50(7):470-2.
17. Quattrocchi CC, Mallio CA, Errante Y, Beomonte Zobel B. High T1 Signal Intensity in Dentate Nucleus after Multiple Injections of Linear Gadolinium Chelates. *Radiology*. 2015;276(2):616-7.
18. Radbruch A, Weberling LD, Kieslich PJ, Eidel O, Burth S, Kickingereeder P, et al. Gadolinium retention in the dentate nucleus and globus pallidus is dependent on the class of contrast agent. *Radiology*. 2015;275(3):783-91.
19. 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. *European radiology*. 2016;26(3):807-15.
20. Tedeschi E, Palma G, Canna A, Cocozza S, Russo C, Borrelli P, et al. In vivo dentate nucleus MRI relaxometry correlates with previous administration of Gadolinium-based contrast agents. *European radiology*. 2016;26(12):4577-84.
21. Weberling LD, Kieslich PJ, Kickingereeder P, Wick W, Bendszus M, Schlemmer HP, et al. Increased Signal Intensity in the Dentate Nucleus on Unenhanced T1-Weighted Images After Gadobenate Dimeglumine Administration. *Investigative radiology*. 2015;50(11):743-8.
22. Hu HH, Pokorney A, Towbin RB, Miller JH. Increased signal intensities in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted images: evidence in children undergoing multiple gadolinium MRI exams. *Pediatric radiology*. 2016;46(11):1590-8.
23. Flood TF, Stence NV, Maloney JA, Mirsky DM. Pediatric Brain: Repeated Exposure to Linear Gadolinium-based Contrast Material Is Associated with Increased

- Signal Intensity at Unenhanced T1-weighted MR Imaging. *Radiology*. 2017;282(1):222-8.
24. Zhang Y, Cao Y, Shih GL, Hecht EM, Prince MR. Extent of Signal Hyperintensity on Unenhanced T1-weighted Brain MR Images after More than 35 Administrations of Linear Gadolinium-based Contrast Agents. *Radiology*. 2017;282(2):516-25.
25. Cao Y, Zhang Y, Shih G, Zhang Y, Bohmart A, Hecht EM, et al. Effect of Renal Function on Gadolinium-Related Signal Increases on Unenhanced T1-Weighted Brain Magnetic Resonance Imaging. *Investigative radiology*. 2016;51(11):677-82.
26. Radbruch A, Weberling LD, Kieslich PJ, Hepp J, Kickingereeder P, Wick W, et al. Intraindividual Analysis of Signal Intensity Changes in the Dentate Nucleus After Consecutive Serial Applications of Linear and Macrocyclic Gadolinium-Based Contrast Agents. *Investigative radiology*. 2016;51(11):683-90.
27. McDonald RJ, McDonald JS, Kallmes DF, Jentoft ME, Murray DL, Thielen KR, et al. Intracranial Gadolinium Deposition after Contrast-enhanced MR Imaging. *Radiology*. 2015;275(3):772-82.
28. Robert P, Lehericy S, Grand S, Violas X, Fretellier N, Idee JM, et al. 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 radiology*. 2015;50(8):473-80.
29. Ramalho J, Semelka RC, AlObaidy M, Ramalho M, Nunes RH, Castillo M. Signal intensity change on unenhanced T1-weighted images in dentate nucleus following gadobenate dimeglumine in patients with and without previous multiple administrations of gadodiamide. *European radiology*. 2016;26(11):4080-8.
30. Radbruch A, Weberling LD, Kieslich PJ, Hepp J, Kickingereeder P, Wick W, et al. High-Signal Intensity in the Dentate Nucleus and Globus Pallidus on Unenhanced T1-Weighted Images: Evaluation of the Macrocyclic Gadolinium-Based Contrast Agent Gadobutrol. *Investigative radiology*. 2015;50(12):805-10.

31. Bond KM, Brinjikji W, Eckel LJ, Kallmes DF, McDonald RJ, Carr CM. Dentate Update: Imaging Features of Entities That Affect the Dentate Nucleus. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2017;38(8):1467-74.
32. Herrero MT, Barcia C, Navarro JM. Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2002;18(8):386-404.
33. Runge VM. Safety of approved MR contrast media for intravenous injection. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2000;12(2):205-13.
34. Goldstein HA, Kashanian FK, Blumetti RF, Holyoak WL, Hugo FP, Blumenfield DM. Safety assessment of gadopentetate dimeglumine in U.S. clinical trials. *Radiology*. 1990;174(1):17-23.
35. Nelson KL, Gifford LM, Lauber-Huber C, Gross CA, Lasser TA. Clinical safety of gadopentetate dimeglumine. *Radiology*. 1995;196(2):439-43.
36. Runge VM, Bradley WG, Brant-Zawadzki MN, Carvlin MJ, DeSimone DN, Dean BL, et al. Clinical safety and efficacy of gadoteridol: a study in 411 patients with suspected intracranial and spinal disease. *Radiology*. 1991;181(3):701-9.
37. Sze G, Brant-Zawadzki M, Houghton VM, Maravilla KR, McNamara MT, Kumar AJ, et al. Multicenter study of gadodiamide injection as a contrast agent in MR imaging of the brain and spine. *Radiology*. 1991;181(3):693-9.
38. 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. *Investigative radiology*. 2006;41(3):272-8.
39. Goyen M. Gadofosveset-enhanced magnetic resonance angiography. *Vascular health and risk management*. 2008;4(1):1-9.
40. Van Beers BE, Pastor CM, Hussain HK. Primovist, Eovist: what to expect? *Journal of hepatology*. 2012;57(2):421-9.
41. Bussi S, Penard L, Bonafe R, Botteron C, Celeste R, Coppo A, et al. Non-clinical assessment of safety and gadolinium deposition after cumulative administration of

- gadobenate dimeglumine (MultiHance((R))) to neonatal and juvenile rats. Regulatory toxicology and pharmacology : RTP. 2018;92:268-77.
42. Guglielmo FF, Mitchell DG, Gupta S. Gadolinium contrast agent selection and optimal use for body MR imaging. Radiologic clinics of North America. 2014;52(4):637-56.
 43. Fakhran S, Alhilali L, Kale H, Kanal E. Assessment of rates of acute adverse reactions to gadobenate dimeglumine: review of more than 130,000 administrations in 7.5 years. AJR American journal of roentgenology. 2015;204(4):703-6.
 44. Kramer H, Runge VM, Naul LG, Loynachan AT, Reiser MF, Wintersperger BJ. Brain MRI with single-dose (0.1 mmol/kg) Gadobutrol at 1.5 T and 3 T: comparison with 0.15 mmol/kg Gadoterate meglumine. AJR American journal of roentgenology. 2010;194(5):1337-42.
 45. Endrikat J, Schwenke C, Prince MR. Gadobutrol for contrast-enhanced magnetic resonance imaging in elderly patients: review of the safety profile from clinical trial, post-marketing surveillance, and pharmacovigilance data. Clinical radiology. 2015;70(7):743-51.
 46. Frenzel T, Lengsfeld P, Schirmer H, Hutter J, Weinmann HJ. Stability of gadolinium-based magnetic resonance imaging contrast agents in human serum at 37 degrees C. Investigative radiology. 2008;43(12):817-28.
 47. Schmitt-Willich H. Stability of linear and macrocyclic gadolinium based contrast agents. The British journal of radiology. 2007;80(955):581-2; author reply 4-5.
 48. Cowper SE, Robin HS, Steinberg SM, Su LD, Gupta S, LeBoit PE. Scleromyxoedema-like cutaneous diseases in renal-dialysis patients. Lancet. 2000;356(9234):1000-1.
 49. Semelka RC, Ramalho M, AlObaidy M, Ramalho J. Gadolinium in Humans: A Family of Disorders. AJR American journal of roentgenology. 2016;207(2):229-33.
 50. Kribben A, Witzke O, Hillen U, Barkhausen J, Daul AE, Erbel R. Nephrogenic systemic fibrosis: pathogenesis, diagnosis, and therapy. Journal of the American College of Cardiology. 2009;53(18):1621-8.

51. Bernstein EJ, Schmidt-Lauber C, Kay J. Nephrogenic systemic fibrosis: a systemic fibrosing disease resulting from gadolinium exposure. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2012;26(4):489-503.
52. Schneider GK, Stroeder J, Roditi G, Colosimo C, Armstrong P, Martucci M, et al. T1 Signal Measurements in Pediatric Brain: Findings after Multiple Exposures to Gadobenate Dimeglumine for Imaging of Nonneurologic Disease. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2017;38(9):1799-806.
53. Young JR, Orosz I, Franke MA, Kim HJ, Woodworth D, Ellingson BM, et al. Gadolinium deposition in the paediatric brain: T1-weighted hyperintensity within the dentate nucleus following repeated gadolinium-based contrast agent administration. *Clinical radiology*. 2017.
54. Radbruch A, Haase R, Kickingereeder P, Baumer P, Bickelhaupt S, Paech D, et al. Pediatric Brain: No Increased Signal Intensity in the Dentate Nucleus on Unenhanced T1-weighted MR Images after Consecutive Exposure to a Macrocyclic Gadolinium-based Contrast Agent. *Radiology*. 2017;283(3):828-36.
55. Tibussek D, Rademacher C, Caspers J, Turowski B, Schaper J, Antoch G, et al. Gadolinium Brain Deposition after Macrocyclic Gadolinium Administration: A Pediatric Case-Control Study. *Radiology*. 2017;285(1):223-30.

7. ÖZGEÇMİŞ

7.1. KİŞİSEL BİLGİLER

Ad Soyad	Elif Dilara Topcuoğlu
Doğum günü	26.11.1987
Ünvan	Tıp Doktoru
Çalıştığı kurum	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Bölüm	Radyoloji
Telefon Numarası	+90 505 670 60 26
E-mail	elifdilaratopcuoglu@gmail.com

7.2. EĞİTİM

YIL	BÖLÜM	KURUM ADI
2016-Currently	Radyoloji	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
2013-2016	Radyoloji	Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi, Ankara
2005-2012	Tıp Fakültesi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara
2002-2005	Lise	Meram Fen Lisesi

7.3. AKADEMİK HAYATI

Çalıştığı Tarih	Ünvan	Bölüm	Kurum Adı
Ağustos 2016- Bugün	Radyoloji Asistanı	Radyoloji	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul
Haziran 2013- Ağustos 2016	Radyoloji Asistanı	Radyoloji	Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi, Ankara

7.4. ULUSLARASI DERGİLERDE YAYINLANMIŞ MAKALELERİ

Yıl	Makale Adı
2016	Aydınöz Ü, Melih Topcuoğlu O, Görmez A, Cankurtaran T, Dilara Topcuoğlu E , Bilge Ergen F. Accessory Anterolateral Talar Facet in Populations With and Without Symptoms: Prevalence and Relevant Associated Ankle MRI Findings. AJR Am JRoentgenol. 2016 Aug 9:1-6. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27504982.
2015	Topcuoglu OM, Akgul E, Daglioglu E, Topcuoglu ED , Peker A, Akmangit I, Belen D, Arat A. Flow Diversion in Middle Cerebral Artery Aneurysms: Is It Really an All-Purpose Treatment? World Neurosurg. 2016; 87:317-27.
2015	Topcuoglu OM, Ozcan HN, Akpınar E, Topcuoglu ED , Oguz B, Haliloglu M. Imaging findings of pediatric rheumatologic emergencies. AJR Am J Roentgenol. 2015; 204:428-39.
2015	Akmangit I, Aydin K, Sencer S, Topcuoglu OM, Topcuoglu ED , Daglioglu E, Barbuoglu M, Arat A. Dual stenting using low-profile LEO

baby stents for the endovascular management of challenging intracranial aneurysms. AJNR Am J Neuroradiol. 2015; 36:323-9.

7.5. ULUSLARASI KONGRELERDE YER ALAN SÖZLÜ

SUNUMLARI

Yıl	Kongre	Sunum Adı
2016	RSNA 102nd Scientific Assembly and Annual Meeting, November 26-December 2, 2016 Chicago/USA	Imaging Pearls and Mysteries of Pediatric Behçet's Disease. <u>Topcuoglu OM</u> , Topcuoglu ED , Altay CM
2015	RSNA 101st Scientific Assembly and Annual Meeting, November 29-December 4, 2015 Chicago/USA	Accessory Anterolateral Talar Facet in Symptomatic and Asymptomatic Populations Prevalence and Relevant Associated Findings on Ankle MRI. <u>Aydingoz U</u> , Topcuoglu OM, Gormez A, Cankurtaran T, Topcuoglu ED , Ergen FB
2015	ECR European Congress of Radiology, March 4-8, 2015 Vienna/Austria	Reproducibility and Variability of Very Low Dose Hepatic Perfusion CT in Metastatic Liver Disease. <u>Topcuoglu OM</u> , Ozmen MN, Akata D, Topcuoglu ED , Karcaaltuncaba M
2015	ASNR 53rd Annual Meeting April 25-30, 2015 Chicago/USA	Flow diversion in middle cerebral artery aneurysms: Is it really an all-purpose treatment? <u>Topcuoglu OM</u> , Akgul E, Daglioglu E, Topcuoglu ED , Peker A, Akmangit I, BelenD

7.6. ULUSAL KONGRELERDE YER ALAN SÖZLÜ SUNUMLARI

Yıl	Kongre	Sunum Adı
2014	35 th National Radiology Congress, 11-16 November, 2014, Antalya	Kot Kırıklarında Sonografik Tanı - Farklı Değerlendiriciler Arası Uyumluluk (Sonographic Assesment of Costal Fractures- Interobserver Agreement) E. Dilara Topcuoğlu , Gökçe Kaan Ataç, Sinan Cem Uzunget, Tefvik Kaplan, BaşakYılmaz, Z. Kemal Ertürk, ZeynepBetül Tataç, Saffet Özdemir, Gülден Kazancı, Mehmet Ali Yinanç, Sadi Gündoğdu

7.7. ULUSAL KONGRELERDE YER ALAN POSTER SUNUMLARI

Yıl	Kongre	Sunum Adı
2016	37 th National Radiology Congress, 1-5 December, 2014, Antalya	Safra Kesesi Adenomyomatozisi (Gallbladder Adenomyomatosis) O. MelihTopcuoğlu, E. Dilara Topcuoğlu
2016	37 th National Radiology Congress, 1-5 December, 2014, Antalya	Peri-ampuller Bölge Tümörü Taklitçisi: Groove Pankreatit (Groove Pancreatitis: Mimic of Periampullary Tumor) O. MelihTopcuoğlu, E. Dilara Topcuoğlu
2015	36 th National Radiology Congress, 22-23 October, 2014, Antalya	Nadir Bir Gelişimsel Toraks Anomalisi: Pulmoner Agenezi Olgusu (Pulmonary Agenesis Case: A Rare Developmenteal Thorax Anomaly) O. MelihTopcuoğlu, E. Dilara Topcuoğlu
2014	35 th National Radiology Congress, 11-16 November, 2014, Antalya	Nadir Bir Gelişimsel Anomali: Sintelensefali (Syntelencephaly: A Rare Developmental Disorder) E. Dilara Topcuoğlu, O. MelihTopcuoğlu, Rahşan Göçmen
2014	35 th National Radiology	Düşük ADC Değeri Gösteren Servikal

	Congress, 11-16 November,2014, Antalya	Lenfadenopati: Kikuchi Hastalığı Olgusu (Kikuchi Disease Case: Cervical Lymphadenopathy with Low ADC Levels) E. Dilara Topcuoğlu, Gökçe Kaan Ataç, O. Melih Topcuoğlu, Sadi Gündoğdu, Mehmet Ali Yinanç
2014	35 th National Radiology Congress, 11-16 November,2014, Antalya	Bir de Tersten Bak: Rinore Olgusunda Paranasal Sinüs BT (Look at t Upside Down: Paranasal Sinus CT in Rhinorrhea Case) Gökçe Kaan Ataç, Handan Nurhat, E. Dilara Topcuoğlu, Mehmet Ali Yinanç, Sadi Gündoğdu
2014	35 th National Radiology Congress, 11-16 November,2014, Antalya	İntrakranial Kitlelerin Peroperatif Ultrasonografik Değerlendirilmesi (Peroperative Sonographic Assessment of Intracranial Tumors) Gökçe Kaan Ataç, E. Dilara Topcuoğlu, Handan Nurhat, Ersin Erdoğan
2007	3 th Hacettepe University Medicine School Human Science in Medicine Congress, 22nd March 2007,Ankara	Kumandadaki Doktorlar ve Biz (Doctors in the TV Remote and Us) Abdullah Kocaoğlu, Elif Dilara Akbaş, Işıl Gizem Ceren, Kerem Kemik, Oğuz Bayraktar, Yeşim Önal* (Best Poster Prize Winner)

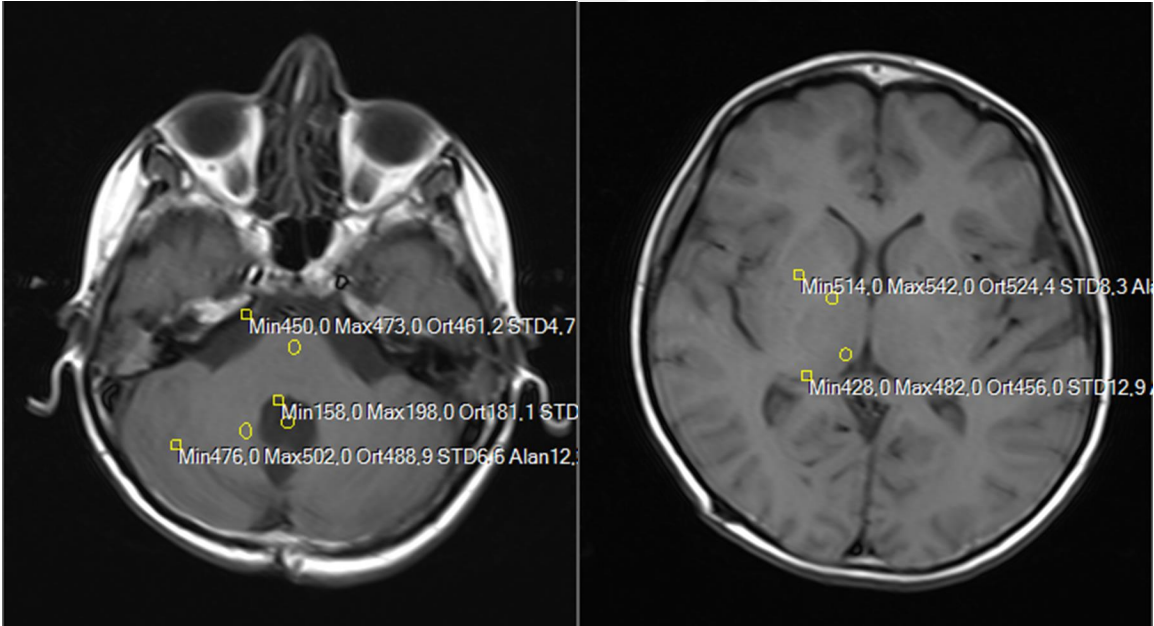
*with alphabetical order

8.EKLER

8.1. ÖRNEK OLGULAR

8.1.1. Olgu 1

15 yaşında erkek hasta 2011 tarihinde 9 yaşında iken medulloblastom nedeniyle opere olmuştur. Hastanemizde operasyon sonrası yakın takip edilen hastaya gadoterat meglumin içeren kontrast madde enjeksiyonu sonrası toplam 15 adet MRG çekimi yapılmıştır. Hastanın 13/04/2017 tarihli son MRG görüntüleri üzerinden yapılan ROI ölçümleri Resim 3 ve 4'te verilmiştir.

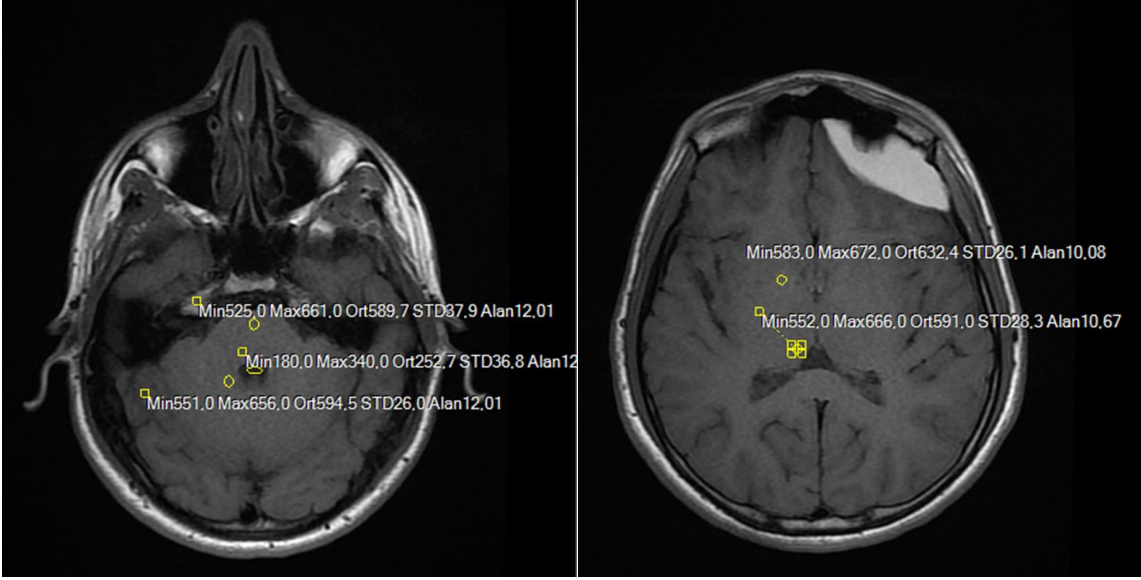


Resim 3. Olgu 1'in 15. kontrastlı kranyal MRG tetkikinde dentat çekirdek, pons ve 4. ventrikül düzeyinde BOS'tan yapılan ROI ölçümleri

Resim 4. Olgu 1'in 15. kontrastlı kranyal MRG tetkikinde talamus ve globus pallidustan yapılan ROI ölçümleri

8.1.2. Olgu 2

15 yaşında bilinen herhangi bir kronik hastalığı ya da malignitesi olmayan ve geçirdiği trafik kazası sonrası 30/08/2016 tarihinde acil servise başvuran erkek hastaya yapılan beyin bilgisayarlı tomografi (BT) tetkikinde sol frontal kemikte nondeplase lineer kırıklar farkedilmişti. Takiplerinde sol frontal alanda epidural hematoma geliştiği izlenen hastaya çekilen seri beyin BT tetkikleri sonrası hematomun sınırlı kaldığı izlenmiştir. Eşlik edebilecek diğer intrakranyal patolojileri dışlamak amacı ile 19/09/2016 tarihinde hastaya kontrastsız beyin MRG tetkiki çekilmiş olan olgu kontrol grubuna dahil edildi. Hastanın MRG görüntüleri üzerinden yapılan ROI ölçümleri Resim 5 ve 6'da verilmiştir.



Resim 5. Olgu 2'nin kontrastsız kranyal MRG tetkikinde dentat çekirdek, pons ve 4. ventrikül düzeyinde BOS'tan yapılan ROI ölçümleri

Resim 6. Olgu 2'nin kontrastsız kranyal MRG tetkikinde talamus ve globus pallidustan yapılan ROI ölçümleri

8.2. KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARAR FORMU



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANLERİ KURUMU
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : B.10.1.TKH.4.34.H.GP.0.01/ 86

Konu : Onay Yazısı

HASTANE YÖNETİCİLİĞİNE
(Doç.Dr.Ashhan SEMİZ OYSU'ya iletmek üzere)

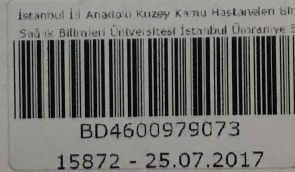
20.07.2017 tarihinde yapılan Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul toplantısında “**Pediyatrik yaş grubunda tekrarlayan kontrastlı MRG tetkikleri sonucu intrakranial gadolinyum birikimi**”

isimli çalışmanın gerçekleştirilmesinde etik açıdan bir sakınca olmadığına oy çokluğu ile karar verilmiştir.

Gereğini bilgilerinize arz ederim.

Prof. Dr. Sait NADERİ
ETİK KURUL BAŞKANI

Ek1:Form(2 sayfa)



Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Etik Kurul
Adres: Elmalıkent Mahallesi, Adem Yavuz Caddesi, No:1 PK. 34760 Ümraniye/ İSTANBUL
Tel: (0216) 632 18 18/11 64 Faks: (0216) 632 71 21-24

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	“Pediatrik yaş grubunda tekrarlayan kontrastlı MRG tetkikleri sonucu intrakranial gadolinyum birikimi”
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	ÜMRANIYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	Elmalıkent mah. Ademyavuz cd. No:1 Ümraniye/ İSTANBUL
	TELEFON	0 216 632 18 18 /11 64
	FAKS	0 216 632 71 11
	E-POSTA	

BAŞVU RU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Aslıhan SEMİZ OYSU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	RADYOLOJİ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ ÜMRANIYE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>			
	İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>			
	Diğer ise belirtiniz: Retrospektif				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	"Pediatrik yaş grubunda tekrarlayan kontrastlı MRG tetkikleri sonucu intrakranial gadolinyum birikimi"
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	29/06/17		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama
		SİGORTA
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>
	İLAN	<input type="checkbox"/>
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 100	Tarih: 20.07.2017
------------------------	----------------------	--------------------------

Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	PROF. DR. SAİT NADERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
PROF. DR. SAİT NADERİ	BEYİN CERRAHI	ÜMRANIYE EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
PROF. DR. NURTEN BAKAN	ANESTEZİ VE REANİMASYON	ÜMRANIYE EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
PROF. DR. GÖKSEL ŞENER	FARMAKOLOJİ	MARMARA ÜNİVERSİTESİ FAKÜLTESİ	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
UZM. DR. PINAR EKER	BIYOKİMYA	ÜMRANIYE EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
AVUKAT ZEKERİYA AYBASTI	AVUKAT	AYBASTI HUKUK BÜROSU	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
HÜSEYİN SARUHAN	VATANDAŞ	TST	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
DOÇ. DR. A. NİLÜFER ÖZAYDIN	HALK SAĞLIĞI	MARMARA ÜNİVERSİTESİ	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
UZM. DR. AYDIN DUYGU	BIYOMEDİKAL	BEYKENT ÜNİVERSİTESİ	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
PROF. DR. SEMA BASAT	DAHİLİYE	ÜMRANIYE EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
PROF. DR. İSMAIL İŞLEK	ÇOCUK HASTALIKLARI	ÜMRANIYE EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
DOÇ. DR. A. ASLI ŞAHİN YILMAZ	KBB	ÜMRANIYE EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: **PROF. DR. SAİT NADERİ**
İmza: