BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Radyoloji Anabilim Dalı

SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİ HASTALARINDA BEYAZ CEVHER DEĞİŞİKLİKLERİNİN BEYİN DİFFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEME İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

ARAŞTIRMA GÖREVLİSİ DR. GÜLİZ ÖZCAN

ANKARA, 2016

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Radyoloji Anabilim Dalı

SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİ HASTALARINDA BEYAZ CEVHER DEĞİŞİKLİKLERİNİN BEYİN DİFFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEME İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

ARAŞTIRMA GÖREVLİSİ DR. GÜLİZ ÖZCAN

Tez danışmanı: Doç. Dr. Fuldem Yıldırım Dönmez

ANKARA, 2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi tamamladığım üniversitemizin kurucu rektörü
Sn. Prof. Dr. Mehmet Haberal' a,
Rektörümüz **Sn. Prof. Dr. Ali Haberal'a**
Başkent Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı **Sn. Prof. Dr. Ahmet Muhteşem Ağıldere' ye,**
Öğretim Üyelerimiz
Sn. Prof. Dr. Emin Alp Niron' a,
Sn. Prof. Dr. Mehmet Coşkun'a,
Sn. Prof. Dr. Fatih Boyvat' a,
Sn. Prof. Dr. Cüneyt Aytekin' e,
Sn. Prof. Dr. Nihal Uslu' ya,
Sn. Doç. Dr. Tülin Yıldırım' a,
Sn. Doç. Dr. Umut Özyer' e,
Sn. Doç. Dr. Koray Hekimoğlu' na,
Sn. Yrd. Doç. Dr. Ali Harman' a,
Sn. Öğr. Gör. Uzm. Dr. Feride Kural' a,
Sn. Öğr. Gör. Uzm. Dr. Kemal Murat Haberal' a,
Sn. Öğr. Gör. Uzm. Dr. Hale Turnaoğlu' na
Sn. Öğr. Gör. Uzm. Dr. Şehnaz Tezcan Çetiner' e
Sn. Öğr. Gör. Uzm. Dr. Funda Ulu Öztürk'e

Tez danışmanım **Sn. Doç. Dr. Fuldem Yıldırım Dönmez' e,**

Birlikte çalıştığım **araştırma görevlilerine**, radyoloji bölümü çalışanlarına ve destekleri için aileme teşekkür ederim.

ÖZET

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) üre ve toksik metabolitlerin fazla birikimi ile sonuçlanmakta ve SDBY hastaları multisistem disfonksiyonun yanı sıra üremik nöropati ile karşılaşmaktadır. SDBY hastalarına tedavi amacıyla genellikle hemodializ uygulanmasına rağmen erken dönemde sessiz beyaz cevher değişiklikleri oluşabilmektedir. Bu çalışmanın amacı difüzyon tensör görüntüleme (DTG) ile hemodialize giren son dönem böbrek yetmezliği hastalarında bilişsel disfonksiyonlar ile mikrostriktürel beyaz cevher değişiklikleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Hastanesi etik kurulu tarafından onaylanmış olup katılımcılardan gönüllü onay formu alınmıştır. Ekim 2014 – Aralık 2015 tarihleri arasında en az bir yıldır hemodialize giren SDBY tanılı yirmi altı hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu yirmi altı kişiden oluşan kontrol grubu bu çalışmada yer almıştır. Tüm katılımcılara Mini Mental Test (MMT) ile beyin MRG ve difüzyon tensör inceleme uygulanmıştır. 1,5 T cihaz ile alınan DTG görüntüleri üzerinden korpus kallosum genu ve splenium kesimlerinden, bilateral anterior ve posterior korona radiata, bilateral frontal, parietal, temporal, oksipital lob beyaz cevherlerinden fraksiyonel anizotropi (FA) ve görünürdeki difüzyon katsayısı (ADC) değerleri ölçüldü. Ölçümler deneyimli bir nöroradyolog tarafından yapıldı. İki grup arasında FA ve ADC değerlerindeki değişiklikler karşılaştırıldı. Ayrıca SDBY hasta grubunda FA değerleri ile yaş, MMT skorları ve dializ süreleri arasındaki ilişkiler incelendi.

Hasta grubunda kontrol grubuna oranla sol frontal beyaz cevher, sol parietal beyaz cevher, sağ oksipital beyaz cevher, sağ temporal beyaz cevher ve sol temporal beyaz cevherden elde olunan FA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,05$). SDBY grubunda yapılan multiple regresyon analizinde korpus kallosum genu kesimi ve sol frontal beyaz cevher FA ölçümleri ile yaş arasında orta derecede negatif korelasyon gösterilmiş olup yaş arttıkça bu kesimlerde FA değerlerinin azaldığı izlenmiştir. Ayrıca korpus kallosum splenium kesimi, sol posterior korona radiata, sol frontal beyaz cevher, sağ temporal beyaz cevher ve sol temporal beyaz cevher FA ölçümleri ile mini mental test skorları arasında orta derecede pozitif korelasyon gösterilmiştir. Sol frontal beyaz cevher ve sağ temporal beyaz cevherde dializ süreleri arttıkça bu bölgelerdeki FA değerlerinin orta derecede azaldığı izlenmiştir. ADC değerleri hasta grubunda kontrol grubuna oranla korpus kallosum genu kesimi, sağ posterior korona radiata, sağ anterior korona radiata, sol anterior korona radiata, sağ frontal beyaz cevher, sol frontal beyaz cevher ve sağ temporal beyaz cevherde yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).

Beyaz cevher bölgelerinde beyin ödemi ve demyelinizasyonun neden olduğu hasarlanma SDBY hastalarında bilişsel fonksiyon bozukluklarına sebep olabilir. Çalışmamızda DTG analizinin hemodializin neden olduğu beyaz cevher değişikliklerini göstermede yardımcı olduğu ve FA değerlerindeki değişikliklerin hemodialize giren SDBY hastalarında beyaz cevher değişikliklerini takip etmede kullanılabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Son dönem böbrek yetmezliği, Kognitif disfonksiyon, Mini Mental Test, Difüzyon Tensör İnceleme, Fraksiyonel Anizotropi, Manyetik rezonans görüntüleme

ABSTRACT

End stage renal disease results (ESRD) in excessive accumulation of urea and toxic metabolites and patients with ESRD encounter uremic neuropathy besides multi system disfunction. Hemodialysis is usually performed to maintain health in patients with ESRD; however, there can be silent white matter alterations in the earlier stages. The purpose of this investigation was to examine the association between cognitive disorders and microstructural white matter (WM) changes in maintenance hemodialysis end-stage renal disease patients using diffusion tensor imaging (DTI).

This study was approved by Baskent University Hospital institutional review board; written informed consent was obtained from all patients and control group subjects. Between October 2014 - December 2015 twenty six patients with ESRDundergoing hemodialysis at least one year and twenty six age and sex-matched control subjects were enrolled in this study. Each participant underwent Mini Mental State Examination (MMSE), brain MRI and diffusion tensor imaging. fractional anisotropy (FA) and apparent diffusion coefficient (ADC) indices were calculated from genu and splenium corpus callosum, bilateral anterior and posterior corona radiata, bilateral white matters of frontal, parietal, temporal and occipital lobes using 1,5 T MR scanner. The measurements were made by an experienced neuroradiologist. FA and ADC difference between the 2 groups were compared. We also investigated the associations of FA values in WM regions with ages, MMSE, and dialysis durations of ESRD patients.

Compared to control group ESRD patients had statistically significant lower FA value in left frontal white matter, left parietal white matter, right occipital white matter, right temporal white matter and left temporal white matter ($p < 0,05$). In ESRD group according to multiple regression analysis, FA values showed moderate correlations with age in genu corpus callosum and left frontal white matter and FA decreased with age in these regions. Also FA showed moderate positive correlations with MMSE scores in splenium corpus callosum, left posterior corona radiata, left frontal white matter, right temporal white matter and left temporal white matter. In left frontal white matter and right temporal white matter FA decreased moderately as the duration of hemodialysis increases. ADC values were higher in ESRD group compared to controls in genu corpus callosum, right posterior corona radiata, right and left anterior corona radiata, right and left frontal white matter, and right temporal white matter ($p < 0,05$).

Structural damages in white matter regions, caused by brain edema and demyelination may account for the cognitive deficits in ESRD patients. In the present study we concluded that DTI analysis is helpful in the detection of white matter alterations caused by hemodialysis. Changes in FA values may be used to follow-up white matter changes in patients with ESRD who undergo maintenance dialysis.

Keywords: End stage renal disease, Cognitive impairment, Mini Mental State Examination, Diffusion Tensor Imaging, Fractional Anisotropy, Magnetic Resonance Imaging.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

ÖZET ..... **ii**

ABSTRACT ..... **iv**

İÇİNDEKİLER ..... **vi**

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ ..... **viii**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **x**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **xi**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. Kronik Böbrek Yetmezliği 3

2.1.1. Üremik Sendrom 5

2.1.2. Renal Replasman Tedavisi 9

2.1.3. Diyaliz Hastalarında Bilişsel Bozulma Ve Demans 13

2.2. Mini Mental Test 15

2.3. Görüntüleme 16

2.3.1. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme 16

2.3.2. Difüzyon Tensör Görüntüleme 21

3. GEREÇ VE YÖNTEM **29**

3.1. Hasta Seçimi 29

3.2. MRG Çekimi 30

3.3. İstatistiksel yöntemler 37

4. BULGULAR **38**

4.1. Demografik bilgiler ve MMT Skorları 38

4.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme 38

4.2.1. Fraksiyonel Anizotropi (FA) 38

4.2.2. Anizotropik Difüzyon (ADC) 46

5. TARTIŞMA..... 50

6. SONUÇ 57

7. KAYNAKLAR..... 58

Ek 1. Standardize Mini – Mental Test..... 69

Ek 2. Eğitimsizler için Standardize Mini – Mental Test..... 71

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

AD	Aksiyel Diffusivity
ADC	Apperent Diffusion Coefficient
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CASI	Cognitive Abilities Screening Test
DAG	Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DTI	Difüzyon Tensör İnceleme
EPI	Ekoplanar İnceleme
FA	Fraksiyonel Anizotropi
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
FOV	Field of view
GFH	Glomerüler filtrasyon hızı
GRE	Gradient Eko
MD	Mean Diffusivity
MMT	Mini Mental Test
MR	Manyetik Rezonans
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
RA	Rölatif Anizotropi
RD	Radial Diffusivity
RF	Radyofrekans

ROI	Region of Interest
S/N	Sinyal gürültü oranı
SDBY	Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SE	Spin Eko
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SSS	Santral sinir sistemi
T	Tesla
TBSS	Tract-Based Spatial Statistics
TOF	Time of Flight
VA	Oylum Oranı
WM	White Matter (beyaz cevher)
D	Difüzyon katsayısı
E	Eigen
G	Uygulanan gradientin amplitüdü
δ	Uygulanan gradientin süresi
Δ	Gradientler arasındaki süre
γ	Giromanyetik oran
b	Difüzyon ağırlık faktörü
Acq	Sinyal alım bloğu
Exp	Eksponensiyel

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil. 1. İzotropik ve anizotropik difüzyon 18
Şekil. 2. Difüzyon ağırlıklı görüntülemede sinyal oluşumu. 19
Şekil. 3. Difüzyon görüntülemede proton hareketleri 20
Şekil. 4. Tensör matrisinin elipsoid şeklinde gösterimi 22
Şekil. 5. Difüzyon tensörünün gösterimi 23
Şekil. 6. FA, RA ve VR parametrelerinin matematiksel olarak hesaplanması 25
Şekil. 7. Lateral ventriküller düzeyinden geçen aksiyel kesitte FA haritası 27
Şekil. 8. Koronal kesitte beyaz cevher traktları ve FA haritasında karşılıklarının gösterilmesi 28
Şekil. 9. Korpus kallozum genu kesimi, korpus kallozum splenium kesimi, sağ frontal beyaz cevher ve sol frontal beyaz cevher DTG ölçümlerinin gösterilmesi. 32
Şekil. 10. Sağ posterior korona radiata, sol posterior korona radiata, sağ anterior korona radiata, sol anterior korona radiata DTG ölçümlerinin gösterilmesi. 33
Şekil. 11.Sağ parietal beyaz cevher ve sol parietal beyaz cevher DTG ölçümlerinin gösterilmesi. 34
Şekil. 12. Sağ temporal beyaz cevher ve sol temporal beyaz cevher beyaz cevher DTG ölçümlerinin gösterilmesi. 35
Şekil. 13. Sağ oksipital beyaz cevher ve sol oksipital beyaz cevher DTG ölçümlerinin gösterilmesi. 36

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo. 1 . Türkiye' de kronik böbrek yetmezliği nedenleri. 4
Tablo. 2. Diyaliz hastalarında santral ve periferik sinir sistemi komplikasyonları 12
Tablo. 3. Diyaliz hastalarında bilişsel fonksiyonları etkileyebilecek potansiyel risk faktörleri 14
Tablo. 4. Demografik özellikler ve MMT skorlarının istatistiksel analizi 38
Tablo. 5. Hasta grubunda sayı (N), ortalama FA değerleri, standart deviasyonları, minimum ve maksimum FA değerlerinin gösterilmesi 39
Tablo. 6. Kontrol grubunda sayı (N), ortalama FA değerleri, standart deviasyonları, minimum ve maksimum FA değerlerinin gösterilmesi 40
Tablo. 7. Hasta ve kontrol grupları arasında FA değişeninin istatistiksel analizi. 41
Tablo. 8. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanan bölgelerde hasta ve kontrol grubunda ortalama FA değerleri..... 41
Tablo. 9. Hasta grubunda MMT skorları ile FA arasındaki ilişkinin istatistiksel analizi 43
Tablo. 10. Hasta grubunda sayı (N), ortalama ADC değerleri, standart deviasyonları, minimum ve maksimum ADC değerlerinin gösterilmesi..... 46
Tablo. 11. Kontrol grubunda sayı (N), ortalama ADC değerleri, standart deviasyonları, minimum ve maksimum ADC değerlerinin gösterilmesi 47
Tablo. 12. Hasta ve kontrol grupları arasında ADC değişeninin istatistiksel analizi. 47
Tablo. 13. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanan bölgelerde hasta ve kontrol grubunda ortalama ADC değerleri. 48

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY), böbrek fonksiyonlarının sürekli olarak kapasitesinin %10'undan daha az olması olarak tanımlanmakta olup aynı zamanda çoklu organ disfonksiyonu ile karakterizedir. Hastaların replasman amacıyla genellikle düzenli olarak haftada üç kez hemodialize girerek üre ve diğer toksik maddelerin vücutlarından uzaklaştırılması gerekmektedir. Buna rağmen SDBY hastalarında üremik nöropati geliştiği bildirilmiştir. Bu durumun böbrek yetmezliğinin kendisinden ya da hemodiyaliz sürecinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Nörolojik komplikasyonlar arasında fokal beyaz cevher lezyonları, beyin atrofisi, osmotik demyelinizasyon sendromu, beyin kanaması, inme ve demans gibi akut ve kronik durumlar mevcuttur. Ayrıca hafif bilişsel bozukluklar da SDBY hastalarında sıklıkla görülmekte ve demansa ilerleyebilmektedir. Bu gibi nörolojik komplikasyonların gelişmesi SDBY hastalarının prognozunu kötü yönde etkilediğinden, komplikasyonların önlenmesi ve erken tanısı, hastaların optimal tedavi ve takibi için önem taşımaktadır (1-2).

SDBY' nin neden olduğu nörolojik komplikasyonların değerlendirilmesi zor ve karmaşık olup tedavi öncesi yapılan beyin MRG, ileri dönem beyin parankimi değişiklikleri ile karşılaştırma için önem taşımaktadır. Konvansiyonel MRG ile hemodiyalize sekonder gelişen beyaz cevher lezyonları gösterilebilmektedir (3, 4, 5). Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) su moleküllerinin hareketi prensibi ile santral sinir sistemindeki yapıların değerlendirilmesini sağlayan, yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip noninvaziv bir görüntüleme tekniğidir. Yapılan bir çalışmada hemodializin beyin dokusunda artmış su difüzyonuna neden olduğunu göstermiştir (6, 7). Difüzyon tensör görüntüleme (DTG) ise su moleküllerinin difüzyon hareketlerinin sayısal olarak ölçülebildiği bir teknik olup beyaz cevher değişikliklerinin saptanmasında kullanılabilmektedir. Fraksiyonel anizotropi (FA) Difüzyon tensör görüntüleme ile elde edilen, dokuların difüzyon özelliklerinin haritalandırılmasında kullanılan bir indekstir (8, 9, 10). Çeşitli çalışmalarda FA değerinin yaşlı hastalar ve MS gibi demyelinizan hastalıklarda azaldığı gösterilmiştir (11-15). Aynı zamanda düşük FA değerleri ile azalmış bilişsel fonksiyonlar arasında da pozitif korelasyon saptanmıştır (16-20).

SDBY tanılı ve düzenli dialize giren hastalarda DTG bulguları açısından yeterli sayıda çalışma bulunmamakla birlikte yapılan çalışmalarda ilgili beyaz cevherdeki FA

değerlerinin sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında düşüş gösterdiği ve yine SDBY hastalarında düşük FA değerleri ile azalmış bilişsel fonksiyonlar arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir (1, 2). Tüm bu sürecin değerlendirilmesi kompleks olduğundan, yukarıda bahsedilen komplikasyonların oluşumunu öngörebilmek için noninvaziv objektif bir tanı yöntemi geliştirilmesi faydalı olacaktır.

Bu çalışmanın amacı düzenli olarak hemodialize giren SDBY hastalarında konvansiyonel MRG ile gösterilemeyen beyaz cevher hasarını DTG yöntemini kullanarak FA ve ADC ölçümleri ile kantitatif olarak göstermek, SDBY sürecinde meydana gelen bilişsel fonksiyon bozuklukları ile DTG parametreleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kronik Böbrek Yetmezliği

Kronik böbrek yetmezliği, glomerül filtrasyon hızının (GFH) böbrek fonksiyonlarında tespit edilebilir düzeyde değişikliklere neden olacak kadar, kalıcı bir şekilde azaldığı durum olarak tanımlanabilir. Bu durum genellikle GFH 25 ml/dk 'nın altına indiğinde ortaya çıkar. Glomerül filtrasyon hızı normalin % 75'i kadar azaldığında buna sebep olan hasar ortadan kaldırılsa bile böbrek fonksiyonlarındaki bozulma kaçınılmaz olarak devam eder (21).

Kronik böbrek yetmezliğine gidiş beş aşamada gerçekleşir : (22)

1) Böbrek fonksiyonlarında azalma: GFH 50-80 ml/dk arasındadır. Klinik belirti görülmez.

2) Hafif derecede böbrek yetmezliği: GFH 30-50 ml/dk arasındadır. Hipertansiyon ve sekonder hiperparatiroidizim görülür.

3) Orta derecede böbrek yetmezliği: GFH 10-29 ml/dk arasındadır. Hafif derecede böbrek yetmezliğinde görülen belirtilere ek olarak anemi görülür.

4) Ciddi böbrek yetmezliği: GFH 10 ml/dk' nın altında seyreder. Orta derecede böbrek yetmezliğinde görülen belirtilere belirgin su ve tuz tutulumu, iştahsızlık, kusma ve üst düzey mental fonksiyonlarda azalma eklenir.

5) Son dönem böbrek yetmezliği: GFH 5 ml/dk' nın altındadır. Ciddi böbrek yetmezliğinde görülen belirtilere pulmoner ödem, koma, konvülziyon, dekompanse asidoz, hiperkalemi ve ölüm eşlik edebilir.

Nefronlarda kalıcı hasara yol açan herhangi bir durum kronik böbrek yetmezliği ile sonuçlanabilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her yıl bir milyon kişiden 100-150'sinde kronik böbrek yetmezliği gelişmektedir. ABD'de kronik böbrek yetmezliğine neden olan hastalıklar artan sıklık sırasına göre diyabetik nefropati, hipertansif nefroskleroz, glomerülonefritler, intersitisyel nefritler ve polikistik böbrek hastalığı şeklinde sıralanabilir (21).

Erek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Türkiye'de hemodiyaliz tedavisi gören hasta sayısı

18063, periton diyalizi tedavisi gören hasta sayısı ise 1903 olarak belirtilmiştir (23)

Ülkemizde kronik böbrek yetmezliği etiyolojisinde çocukluk döneminde genel olarak konjenital anomaliler ve enfeksiyonlar ilk sırayı alırken, erişkinlerde kronik glomerülonefritler, hipertansif nefroskleroz, diyabetik nefropati, ürolojik hastalıklar, kronik tübülointersitisyel hastalıklar ve piyelonefritler ön sıraları almaktadır (24).

ETİYOLOJİ	**HASTA SAYISI**	**%**
Kronik glomerülonefrit	2768	23.9
Diyabetik nefropati	1579	13.6
Hipertansiyon-Nefroskleroz	1107	9.6
Ürolojik	1034	8.9
Kistik böbrek hastalıkları	471	4.1
Kronik interstisiyel nefrit	764	6.6
Diğer nedenler	1147	9.9
Bilinmeyen	2711	23.4
TOPLAM	11581	

Tablo.1 . Türkiye' de kronik böbrek yetmezliği nedenleri. Türk Nefroloji Derneği Registry Raporu, 1997. (25)

Kronik böbrek hastalığının tanı kriterleri American Jounal of Kidney Diseases 2002' de şu şekilde özetlenmiştir (26).

1) GFH'da azalma bulunsun ya da bulunmasın en az üç ay aşağıdaki kriterlerinyer aldığı;

- böbreğin yapısal ve fonksiyonel bozuklukları,

- patolojik bozukluklar veya

- kan ya da idrar kompozisyon bozuklukları veya görüntüleme yöntemleri ile saptanan bozukluklar

2) Böbrek hasarı bulunsun ya da bulunmasın GFH' nın en az 3 ay süre ile 60ml/dk/1,73m2'dendüşük seyretmesi.

Yaklaşık yirmi yıl önce deneysel böbrek fizyolojisindeki gelişmeler kronik böbrek hastalığının ilerleyici doğasını aydınlatan bir hipotezin ortaya konmasına yardımcı oldu. Bu hipoteze ‘‘ortak yol’’ teorisi adı verildi. Bu teoriye göre herhangi bir nedenle meydana gelen nefron kitlesindeki azalma geri kalan nefronların da hasarlanmasına neden olmaktadır. Bu hasarın nedeni renal fonksiyonların devam ettirilebilmesi için glomerül basınç ve akımında meydana gelen adaptif artıştır. Böbrek kitlesi cerrahi yöntemlerle azaltılan deneysel hayvan modellerinde geri kalan nefronlarda ani hipertrofi ve böbrek arteriyel direncinde azalmaya bağlı olarak glomerül plazma akımında artış gözlenmiştir. Afferent arteriol tonüsünde efferent arteriole göre daha fazla düşüş görüldüğünden glomerüler kapiller basınç ve nefron başına düşen filtrat miktarı artmaktadır. Glomerül kapillerde basınç artışı, makromoleküllere karşı glomerüler permeabilitesinin ve dolayısıyla plazma protein filtrasyonun artışına neden olmaktadır. Fazla miktarda tübüler protein reabsorbsiyonu da uzun dönemde tübülointersitisyel inflamasyona neden olur. Hemodinamik kompansasyon kısa vadede GFH' nın düşüşüne engel olurken uzun dönemde böbrek hasarını arttırmaktadır(27).

2.1.1. Üremik Sendrom

Üremik sendrom ciddi renal yetmezliğin klinik belirtisidir. Birçok sistemi etkileyen sistemik intoksikasyona benzeyen bir durumdur (21).Bu sebeple, üremik sendroma yol açan üremik bir toksinin ortaya konulmasına yönelik birçok araştırma yapılmış; fakat klinik tabloya sebep olan tek bir etken yerine patogeneze etkili birçok faktörün var olduğu görüşünde birleşilmiştir. Üremik toksisiteden diyalizle temizlenebilen orta molekül ağırlıklı toksinler ile küçük molekül ağırlıklı olup orta molekül ağırlıklı gibi davranış gösteren toksinler sorumlu tutulmuştur (28). Molekül ağırlıklarına göre bazı üremik solütler şu şekilde sıralanabilinir (24):

Nitrik oksit	30 Dalton	Hippurat	179 Dalton
Üre	60 Dalton	Myoinozitol	180 Dalton
Metilguanidin	73 Dalton	Dimetilarginin	202 Dalton
Fosfat	96 Dalton	Asimetrik dimetilarginin	202 Dalton
Kreatinin	113 Dalton	Fenilasetil glutamin	264 Dalton
Ürat	168 Dalton	B-endorfin	2465 Dalton
Guanidosüksinat	175 Dalton	Parathormon	9425 Dalton
İndol asetat	175 Dalton	ß2 Mikroglobulin	11818 Dalton

Üremi bütün sistemleri etkiler. Mortalite açısından en önemlisi kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileridir. Su ve tuz retansiyonuna bağlı olarak son dönem böbrek yetmezlikli hastaların yaklaşık %80'inde hipertansiyon görülür. Renin-anjiotensin sistem aktivasyonu, artmış aldosteron sekresyonu, artmış sempatik tonus ile kinin ve prostaglandinler gibi vazodilatatör hormonların azalmış üretimi hipertansiyona katkıda bulunur. Üremik hastalarda konjestif kalp yetmezliği de sık görülür. Elektrolit dengesizliği veya koroner arter hastalığına bağlı ciddi aritmilere de üremide sık rastlanır. Hastaların %25'inde non-aterosklerotik orijinli olmak üzere koroner arter hastalığı ve semptomatik miyokard iskemisi üremik sendromda görülebilen kardiyak problemlerdendir. Sekonder hiperparatiroidizim ve fosfat retansiyonu yaygın arteriyel kalsifikasyona neden olabilir. Miyokardiyal kalsifikasyon ise üremik kardiyomiyopatiye yol açabilir.

Gastrointestinal komplikasyonlar da kronik böbrek yetmezliğinde sık görülür ve bazenhastaların ilk şikayeti olabilir. İştahsızlık, bulantı, kusma, nefeste amonyak kokusu (üremikfetor), stomatit, gastrit, enterit, peptik ülser ve gastrointestinal kanama üremide sık görülen problemlerdir.

Böbrek yetmezliğinin erken evrelerinden itibaren anemi görülür. Anemi genelliklenormokrom normositerdir. Alüminyum intoksikasyonunda veya gastrointestinal kanamayabağlı demir eksikliğinde mikrositik; hiperparatiroidizime bağlı kemik iliği fibrozu veya diyetkısıtlaması sonucunda gelişen folat eksikliğinde de makrositik anemi görülür. Anemiçoğunlukla hasarlı böbreklerden eritropoietin üretiminde azalmaya; daha az sıklıkladolaşımdaki eritropoez inhibitörlerine ve kısalmış eritrosit ömrüne bağlı olarak gelişir. Üremiksendromda hematopoetik sistemle ilgili görülen diğer komplikasyonlar

arasında en önemlilerihemostaz mekanizmalarındaki değişikliklerdir. Üremi, kanamaya yatkınlık ve hiperkoagülopatiye yol açar. İn vitro çalışmalar, diyalizle temizlenebilen bir faktörünfibrinojen ile trombosit glikoprotein IIb-IIIa arasındaki bağlanmaya etkili olarak trombositagregasyonunu bozduğunu öne sürmüştür. Bunlara ek olarak üremi, hümoral ve hücreselimmünite bozukluklarına yol açarak enfeksiyon ve neoplaziye yatkınlığı arttırır.

Hastaların klinik semptom ve bulguları böbrek yetmezliğinin derecesi ve gelişme hızı ile yakından ilişkilidir. Kronik böbrek yetmezliğinden etkilenmeyen organ veya sistem yok kabul edilebilir.Glomerüler filtrasyon değeri 35-50 ml/dakikanın altına inmedikçe hastalar semptomsuz olabilir. Glomerüler filtrasyon değeri 20-25 ml/dakika olunca hastada üremik semptomlar ortaya çıkmaya başlar. Glomerüler filtrasyon değeri 5-10 ml/dakikaya inince son dönem böbrek yetmezliğinden bahsedilir ve hastalar diyaliz, renal transplantasyon gibi renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyarlar.

Üremik sendromda görülen klinik belirtiler (21) **:**

Merkezi sinir sistemi

Stupor, koma, konuşma bozuklukları, uyku bozuklukları, demans, konvülziyon, polinöropati, baş ağrısı, sersemlik, irritabilite, kramp, konsantrasyon bozuklukları, yorgunluk, meningism, huzursuz bacak (restless leg)sendromu, tik, tremor, myoklonus,ter fonksiyonlarında bozulma, ruhsal bozukluklar, demans, kas güçsüzlüğü, uyku bozuklukları, flapping tremor,

Gastrointestinal sistem

Anoreksi, kilo kaybı, gastrit, enterit, bulantı, kusma, peptik ülser, stomatit,pankreatit, üremik fetor, gastrointestinal kanama Hıçkırık, parotit, iştahsızlık, kronik hepatit, motilite bozuklukları, özafajit (kandida, herpes...), intestinal obstrüksiyon, perforasyon, asit

Hematolojik - İmmünolojik sistem

Normokrom normositer anemi, eritrosit frajilitesinde artış, kanama, lenfopeni, infeksiyonlara yatkınlık, immün hastalıkların yatışması, kanser, mikrositik anemi

(alüminyuma bağlı), aşıyla sağlanan immünitede azalma,tüberkülin gibi tanısal testlerde bozulma

Kardiyovasküler sistem

Perikardit, ödem, hipertansiyon, kardiyomiyopati, hipotansiyon, hızlanmış ateroskleroz, diastolik disfonksiyon, aritmiler, kapak hastalığı

Solunum sistemi

Plevral sıvı, üremik akciğer, pulmoner ödem

Cilt

Kaşıntı, gecikmiş yara iyileşmesi, solukluk, tırnak atrofisi, hiperpigmentasyon, üremik döküntü, ülserasyon,nekroz

Endokrin sistem

Glikoz intoleransı, hiperlipidemi, hiperparatiroidi, büyüme geriliği, hipogonadizm, impotans, libido azalması,hiperürisemi, malnütrisyon, hiperprolaktinemi

Sıvı-elektrolit bozuklukları

Hipovolemi, hipervolemi, hipernatremi, hiponatremi, hipokalsemi, hiperpotasemi, hipopotasemi, hiperfosfatemi,metabolik asidoz, hipermagnezemi

Kemik

Üremik kemik hastalığı, hiperparatiroidi, amiloidoz, D vitamini metabolizması bozuklukları, artrit

Diğer

Susuzluk, kilo kaybı, hipotermi, üremik ağız kokusu, miyopati, yumuşak doku kalsifikasyonu, akkiz renal kistik hastalık, karpal tünel sendromu, noktüri

2.1.2. Renal Replasman Tedavisi

Son dönem böbrek yetmezliği renal replasman tedavisi gerektirir. Hemodiyaliz, peritondiyalizi ve böbrek transplantasyonu renal replasman tedavi modaliteleridir.

Kronik böbrek yetmezliğinde diyaliz endikasyonları, kontrol edilemeyen hipertansiyonve sıvı yükü, pulmoner ödem, perikardit, ileri ensefalopati, anoreksi, bulantı, kusma,malnütrisyon, kontrol edilemeyen hiperkalemi ve metabolik asidozdur. Hemodiyaliz A-Vfistül, greft veya kateter yardımıyla hastadan alınan kanın antikoagülasyonla, vücut dışında,makine yardımıyla, yarı geçirgen bir membrandan geçirilerek sıvı ve solüt içeriğinin yenidendüzenlenmesi ve hastaya geri verilmesi esasına dayanır. Hemodiyaliz işleminin üç anakomponenti vardır. Bunlar diyalizör (filtre), pompa yardımıyla kan ve diyalizat dolaşımınısağlayan sistem ve belirli bir kimyasal kompozisyondaki diyalizat sıvısıdır. Kan, diyalizör adıverilen filtrede, arıtılmış su içerisinde, farklı kimyasal kompozisyonda solüt (bikarbonat,sodyum, kalsiyum, magnezyum, potasyum, dekstran) içeren ve vücut ısısına getirilmişdiyalizat ile zıt yönde karşı karşıya getirilir. Vücutta arzu edilmeyen konsantrasyondaki toksikmaddeler ve su, konsantrasyon ve basınç gradyenti oluşturularak, kontrollü bir şekildediyalizata geçirilerek uzaklaştırılır. Üç dört saat süren bu işlem hastanın biyokimyasalparametrelerine göre haftada iki veya üç kez uygulanır. Kullanılan diyalizörün ultrafiltrasyonetkinliğine göre üç tip hemodiyaliz tanımlanmıştır (28);

1) Konvasiyonel hemodiyaliz: Konvasyonel düşük akımlı, küçük porlu membrankullanılarak yapılan diyaliz işlemidir. Solüt uzaklaştırılması esas olarak difüzyonla gerçekleşir.

2) Yüksek etkinlikli hemodiyaliz: Küçük solütlerin uzaklaştırılmasında küçük porlu fakatgeniş yüzey alanlı membran kullanılarak yapılan diyaliz şeklidir.

3) Yüksek akımlı hemodiyaliz: Geniş porlu membranlar kullanılarak yapılanhemodiyalizdir. Büyük molekül ağırlıklı solütlerin uzaklaştırılmasında son dereceetkilidir.

Periton diyalizi, peritoneal kavitede, periton membranı yardımıyla kapiller kan vediyaliz solüsyonu arasında solüt ve sıvı değişimi prensibine dayanan bir diyaliz şeklidir. Solütdeğişimi diffüzyon ve konveksiyon ile gerçekleşirken, sıvı değişimi diyaliz solüsyonuna uygunosmotik ajanların eklenmesi ile ortaya çıkan osmotik gradyent sayesinde gerçekleşir. Peritondiyalizi, akut böbrek yetmezliğinin tedavisinde uzun yıllar kullanılmıştır. 1978'den itibarenTenckoff kateterinin uygulamaya girmesi ile ayaktan sürekli periton diyalizi (CAPD) sondönem böbrek yetmezliğinin tedavisinde de yer almaya başlamıştır. Sürekli alet yardımlıperiton diyalizi (CCPD) de kronik böbrek yetmezliği tedavisinde kullanılmaktadır. CCPD evdeyapılırken CAPD her yerde yapılabilir. CAPD' de gündüz 2-3, gece 1-2, CCPD' de ise gündüzbir gece 3-4 değişim yapılarak günde toplam 8-10 litre sıvı değişimi gerçekleştirilir.

Periton diyalizi, yenidoğan veya küçük çocuklarda, damar yolu erişim sorunu olan hemodiyaliz hastalarında, diyabetik hastalarda, transplantasyon bekleyenlerde, antikoagülasyonun riskli olduğu diyaliz hastalarında ve bir merkezde düzenli hemodiyaliz tedavi görmesi yaşam koşulları açısından güç olan hastalarda tercih edilir. Peritoneal fibrozisi ve plöroperitoneal sızıntısı (hidrotoraks) olan hastalarda mutlak kontraendikedir. Periton diyalizin avantajları, çocuklarda disequilibrium sendromunun nadir görülmesi, hipertansiyonun kolay kontrolü, rezidüel böbrek fonksiyonlarının daha iyi korunması, hepatit bulaşma riskinin düşük olması, diyalize ilişkin semptomların az görülmesi, rutin antikoagülasyon gerektirmemesi, eritropoietin ihtiyacının daha az olması, paratiroid hormon düzeylerinin daha iyi kontrolü, daha serbest diyet, kolay uygulanabilirlik şeklinde sıralanabilir (28).En önemli dezavantajları ise peritonit riski, potansiyel akciğer ödemi, protein kaybı, hipertrigliseridemi, malnütrisyon ve adinamik kemik hastalığı riskinin fazla olmasıdır.

Transplantasyon son dönem böbrek yetersizliğinin seçkin tedavisidir. Transplantasyonile diyaliz tedavilerinde olduğu gibi böbrek fonksiyonlarının bazıları değil tamamı yerinegetirilir ve yaşam kalitesi artar. Transplantasyon yapılabilmesi için alıcının hayatı tehdit eden ekstrarenal komplikasyonların olmaması gerekir. Primer oksalozis, tedavi

edilemeyen psikozve immunsupresif tedavi ile progresyon gösterebilecek herhangi bir hastalığın varlığıtransplantasyona engeldir. Diffüz damar harabiyeti olmadığı sürece diabetes mellitus kesinkontraendikasyon değildir. Transplantasyona rağmen böbrek yetmezliğine neden olan alttayatan hastalık tekrarlayabilir. Transplantasyon yapılan hastaların sürvisi diyaliz hastalarından daha iyidir. Kadavra transplantasyonu canlı donör transplantasyonundan daha kötü bir sürviye sahiptir (29).

Son dönem böbrek yetmezliğinde nörolojik anomalilere de sık rastlanır. Üreminin yol açtığı başlıca nörolojik bulgu ve şikayetlerbaş ağrısı, uyku bozuklukları, kas krampları, tremor, konvülziyonlar, stupor, koma, huzursuz bacak sendromu, periferik nöropati, otonomik nöropatiye bağlı ortostatik hipotansiyon ve impotans olarak sıralanabilinir. Periferik nöropati oldukça sık görülür. Genellikle simetriktir, distalden başlar proksimale yayılır ve yavaş ilerleme gösterir. Periferik nöropati açısından en erken görülen semptom parestezidir. Kompresyon nöropatisi ve karpal tünel sendromu da görülebilir. Kronik böbrek yetmezliğinde merkezi sinir sistemi fonksiyonlarındaki değişiklikler hem diyaliz hastalarında hem de diyaliz uygulanmayan hastalarda rapor edilmiştir. (30).

Merkezi sinir sistemi anomalilerine neden olan spesifik faktörler açık değildir. Kronik böbrek yetmezliğinde üre, guanidin bileşikleri, ürik asit, hippurik asit, bazı aminoasitler, polipeptidler, poliaminler, fenoller, indolik asit, aseton,glukuronik asit, karnitin, miyoinositol, sülfat ve fosfat gibi biriken organik ve inorganik maddeler bütün nörolojik sistemi etkiler. Birçok yazar bilinmeyen nörotoksinlerin aksonal membran ve sinaptik mekanizmalara zarar verebileceği hipotezini öne sürmüştür (31-33).Ayrıcabazı veriler, paratiroid hormonun artmış seviyelerinin akut ve kronik böbrek yetmezliğindekimerkezi sinir sistemi disfonksiyonlarına katkıda bulunabileceğini göstermiştir (34-36).

Santral sinir sistemi komplikasyonları	**Periferik sinir sistemi komplikasyonları**
Üremik ensefalopati Diyaliz disequilibrium sendromu Diyaliz demansı Wernike ensefalopatisi Posterior reversible lökoensefalopati İntrakranial hipertansiyon Hareket bozuklukları Huzursuz bacak sendromu Uyku bozuklukları Bilişsel anomaliler	Mononöropati Polinöropati Miyopati

Tablo. 2. Diyaliz hastalarında santral ve periferik sinir sistemi komplikasyonları (37)

Üremik ensefalopati kötüleşen böbrek fonksiyonlarının bir göstergesidir. Böbrek yetmezliği ilerledikçe ensefalopati semptomları artar. Semptomlar sinsi bir şekilde başlar;hastaların kendilerinden çok yakınları tarafından fark edilirler. Semptomlar arasında hafıza kaybı, konsantrasyon bozukluğu, depresyon, delüzyon, letarji, irritabilite, tonik-klonikkonvülziyonlar, uykusuzluk, psikoz, stupor, katatoni ve koma sayılabilir. Hastalar, konuşmabozukluklarından, kaşıntıdan, kas seğirmelerinden ve huzursuz bacak sendromundan şikayetedebilirler. Nörolojik muayene normalden koma haline kadar değişkenlik gösterebilir. Kronik böbrek yetmezliğinin klinik belirtilerinden biri de üremik ensefalopatidir. Üremikensefalopatinin etiyolojik nedeni tam olarak bilinmez. Protein ve aminoasitlerin birikenmetabolitleri bütün nörolojik sistemi etkiler. Üremik ensefalopati ile ilişkili çeşitli durumlar arasında asidoz, hiponatremi, hiperkalemi,hipokalsemi, hipermagnezemi, sıvı yüklenmesi ve dehidratasyon sayılabilir. Ayrıca, üremikensefalopatide çeşitli hormonların serum seviyelerinin artmış olduğu gözlenir.

Bunlar arasındaen önemlisi parathormondur. Hayvan deneyleri parathormon düzeyi yüksek köpeklerdeüremidekine benzer merkezi sinir sistemi değişikliklerin gözlendiğine işaret etmektedir.Parathormonun nöronlara kalsiyum girişini arttırdığı düşünülmektedir. Artmış kalsiyum ileazalmış γ-aminobütirik asit (GABA) ve glisin aktivitesi, eksitatör ve inhibitör etkilerarasındaki dengeyi bozarak üremik ensefalopati ile ilişkili sistemik değişikliklere katkıdabulunur (38).

Diyaliz tedavisi gören son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda da diyaliz demansı ve disequilibrium (dengesizlik) sendromu görülebilir. Diyaliz demansı subakut başlangıçlı, progresif ve genellikle fatal seyirli bir durumdur. Etiyolojisi tartışmalıdır ama diyalizat sıvısı içerisindeki alüminyuma bağlanmıştır. Semptomlar arasında dizartri, apraksi, kişilik değişiklikleri psikoz, myokloni, konvülziyonlar ve demans yer alır. Disequilibrium sendromunda patogenez tartışmalıdır. Diyaliz sırasında plazma solüt düzeyi hızlı bir şekilde düşürülürse plazma beyin dokusundan daha hipotonik hale gelir ve su plazmadan beyin dokusuna geçerek bu sendroma yol açar (36). Başka bir teoriye göre ise diyaliz sırasında serebrospinal sıvının pH' sının ani değişmesine bağlı olarak disequilibrium gelişmektedir. İlave olarak inozitol, glutamin ve glutamat gibi osmomolekullerin intraserebral birikimi de suçlanmaktadır (39).

2.1.3. Diyaliz Hastalarında Bilişsel Bozulma Ve Demans

Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında bir çok bilişsel anomali mevcut olup bu durumlar sıklıkla göz ardı edilmektedir. Bilişsel bozukluk hastanın günlük yaşantısını belirgin olarak etkilemeyen hafif kayıplardan ibaret olabileceği gibi demansa uzanan geniş bir spektrum gösterebilir. Bunlar arasında; bellek, yönelim, dikkat, oryantasyon, dil, muhakeme ve fonksiyonel yönetim gibi basit bilişsel bozukluklar yer almaktadır (40). Demans ise daha önce sahip olunan yüksek bilişsel fonksiyonların kaybı ve hastanın günlük fonksiyonlarında ve kendi kendine yetebilirliğinde kayba yol açan davranış bozukluğu ile karakterize edilir (41-44)

Vasküler risk faktörleri	Non-vasküler risk faktörleri
Yaş	Anemi
Hipertansiyon	Eritropoietin defekti
Dislipidemi	PTH
Diabet	Aluminyum toksisitesi
Sigara	Nöropsikiatrik hastalık
Hiperhomosistinemi	Psikososyal faktörler
İnflamasyon	Polifarmasi
Oksidatif stress	Uykubozuklukları

Tablo. 3. Diyaliz hastalarındabilişsel fonksiyonları etkileyebilecek potansiyel risk faktörleri (45)

SDBY hastalarında bilişsel kayıp azalmış beyin hacmi ve nörolojik dokuda meydana gelen metabolik anomalilerle ilişkilendirilmektedir. Diyalize giren hastaların otopsi incelemelerinde serebellar korteksin granüler tabakasında akut nekroz, serebral kortekste atrofi, beyin sapı ve retiküler sistemde dejenerasyon saptanmıştır (46).Bilgisayarlı tomografi incelemelerinde beyin atrofi indeksi ve ventriküler alan indeksinin hemodiyaliz hastalarında arttığı ve atrofinin diyaliz tedavi süresiyle arttığı kaydedilmiştir (47,48).Yapılan magnetik rezonans çalışmalarında atrofik bulgulara ek olarak normal popülasyona göre artmış olan beyaz cevher hiperintensiteleri saptanırken, hemodiyaliz hastalarında sıklıkla izlenen sessiz beyinenfarktları normal popülasyona göre iki kat artmış demans riski ile ilişkilendirilmiştir(42, 49-50).

Böbrek yetmezliği bulunan hayvanlarda nöral dokularda çeşitli metabolitler saptanmasına rağmen, bu konuda insanlar üzerinde yapılan çalışmalar kısıtlıdır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda adenozin trifosfatın bozulmuş kullanımı, beyin dokusunda artmış kalsiyum miktarı, azalmış hücre geçirgenliği ve aminoasit metabolizmasinda bozukluklar tesbit edilmiştir (38,50).Bir çok çalışmada ise öğrenme, görsel-mekansal analitik işleme, psikomotor hız, uyanıklık, tepkime süresi ve kısa süreli sözel ve görsel uzamsal bellek bozuklukları üremi ile ilişkilendirilmiştir. Hemodiyaliz hastalarında normal popülasyona göre azalmış bilişsel fonksiyonların saptandığı bir çok kontrollü çalışma mevcuttur(51-56).

Hemodiyaliz hastalarındabilişsel fonksiyon kayıplarının teşhisi önemlidir çünkü bu hastalar sağlıklı bireylere göre 5-10 kat artmış demans riski taşımaktadırlar(57).

2.2. Mini Mental Test

Mini Mental Test (MMT) ilk kez Folstein ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (58). Test, standart nöropsikiyatrik muayene yöntemleri içerisinde bilişsel performansı kantitatif biçimde değerlendirebilmek amacıyla kullanılan testlerin çok fazla soru içermeleri ve uygulamada 30 dakikadan daha fazla zaman almalarından dolayı yaşlıların, özellikle de deliryumda olan ve/veya demanslı yaşlıların muayenesinde uygulaması kısa süren bir bilişsel değerlendirme aracı olarak üretilmiştir. MMT kısa bir süre sonra hem klinik uygulamada hem de araştırmacılar arasında yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Test, klinik sendromların ayrılması açısından sınırlı bir özgüllüğe sahip olmakla birlikte, global olarak bilişsel düzeyin saptanmasında kullanılabilecek, kısa, kullanışlı ve standardize bir metoddur. Bugün için de, klinik pratikte, bilişsel bozuklukların saptanması, demansiyel sendromların seyri ve tedaviye alınan yanıtların izlenmesinde; araştırma sahasında da toplum içerisinde veya bir kurumda yaşamını sürdüren yaşlılarla ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalarda başvurulan popüler bir test olma özelliğini sürdürmektedir (59).

Bilişsel fonksiyonları değerlendiren standardize ve daha kapsamlı Wechsler Erişkin Zeka Ölçeği (WAIS) ve Modifiye Blessed Test gibi benzer bir tarama testi ile yüksek korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (60-61). Yine Mini Mental Test ile kraniyal BT patolojileri ve serebral ventriküllerin hacimleri, SPECT ile serebral perfüzyon defisitleri gibi radyolojik ölçümler arasında korelasyon gösterilmiştir (62-64).

Mini Mental Test, kısa bir eğitim almış hekim, hemşire ve psikologlarca 10 dakika gibi bir süre içinde, poliklinik koşulları ya da yatak başında uygulanabilir bir testtir. Uygulama esnasında hasta ve hekim açısından rahatsız edici, utandırıcı veya güçlük verici bir yanı bulunmamaktadır. Test esnasında oryantasyon, dikkat, ani ve kısa süreli tekrarlama, lisan ve basit yazılı-sözel komutları uygulama kabiliyeti sınanmaktadır. Yönelim, kayıt hafızası, dikkat ve hesaplama, hatırlama ve lisan olmak üzere beş ana başlık altında toplanmış on bir maddeden oluşmakta ve toplam puan olan 30 üzerinden değerlendirilmektedir. Testin orijinalinde uygulama esnasında uyulması gerekli bazı talimatlar yer almakla birlikte,

bunların oldukça esnek bırakılmış olduğu ve uygulayıcının subjektif değerlendirmelere sıkça başvurduğu gözlenmektedir. Böylece farklı uygulayıcılar kendilerine ait uygulama ve puanlama teknikleri geliştirebilmekte, farklı uygulama biçimleri de testin güvenilirliğini ve yaygın kullanım şansını azaltmaktadır. Bu durum beraberinde standardizasyon çabalarını getirmektedir. Molloy ve Standish (65). MMT'in bir sorunun soruluş biçimi, anlaşılamadığı veya yanıt alınamadığı zaman kaç kez sorulacağı, kabul edilebilir cevabın ne olması gerektiği, bir soruya yanıt için en fazla ne kadar bekleneceği gibi uygulamaya ait kuralları içeren bir "Standardize Uygulama Kılavuzu" eşliğinde kullanıldığında serbest kullanıma göre daha yüksek "uygulayıcılar arası tutarlılık" (interrater reliability) gösterdiğini belirtmişlerdir. Ayrıca katılımcının eğitim durumuna göre uyarlanmış standardize formları bulunmaktadır.

Uluslararası alanda yaygın olarak kullanılan Mini Mental Testin Türk toplumunda hafif demans tanısında uygulanabilir ve güvenilir olduğunu gösteren ve ilerleyen yıllarda demans - hafıza bozukluğunda MMT'in güvenle uygulandığı çalışmalar mevcuttur (66-68).

Hemodiyaliz hastalarında bilişsel fonksiyonlarda bozulmanın tanınmasıyla bu hastalarda MMT'in kullanıldığı çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda hemodiyaliz hastalarında bilişsel fonksiyonlarda kontrol gruplarına göre azalma ile birlikte hemodiyaliz süresince de MMT skorunda azalma tespit edilmiştir (69, 70).

2.3. Görüntüleme

2.3.1. Difüzyon AğırlıklıGörüntüleme

Fizyolojide difüzyon, yarı geçirgen bir zarın iki tarafındaki derişim farkı boyunca moleküllerin yaptıkları gelişigüzel ve pasif özellikteki harekete denir. Geçirgen zarın iki tarafındaki moleküllerin derişimi eşitlendiğinde ise bu akım durur. Hücre zarı boyunca olan bu difüzyonun ölçümü günümüz görüntüleme yöntemleri ile olası değildir.

Brownian hareket, moleküllerin kinetik enerjilerine bağlı olarak rastgele hareketlerine denir. Oluşan bu devinim molekülün boyutuna, ortamın ısı ve yoğunluğuna bağlıdır (71). İdeal ortamda ısı kaybı olmadıkça bu hareket tetiklemesiz başlar ve kısıtlanmadığı sürece her yöne doğru olur.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ile beyindeki serbest su protonlarının uygulanan difüzyon gradient boyunca yaptığı hareket ölçülür. Bu hareket daha makroskopik düzeyde olduğundan "görünür difüzyon" olarak da tanımlanır ve bu katsayı ADC (Apparent Diffusion Coefficient) ile ölçülebilir. Biyolojik dokularda difüzyon katsayısı yerine görünürdeki difüzyon katsayısı (ADC) deyimi kullanılır. Çünkü invivo ortamda ölçülen sinyal kaybı invitrodan farklı olarak yalnızca su difüzyonuna bağlı değil; damar içi akım, BOS akımı, kardiak pulsasyon gibi faktörlere bağlıdır.Su molekülünün hareketi ölçülerek dokuların ADC haritası oluşturulabilir.Görüntüler kısa çekim sürelerinde ve kontrast maddeye gerek duyulmadan elde edilir.

Serbest su molekülleri beyin dokusunda 50-100 ms' lik tipik difüzyon süresince yaklaşık 5-15 μm serbest difüzyona uğrarlar. Alınan yol, zamanın karesi ile doğru orantılıdır (72, 73).

Difüzyon katsayısımoleküler düzeyde hareketliliğin ölçüsüdür. Homojen ve sınırsız bir sıvı ortamında difüzyon rastgeledir (Serbest difüzyon). Dokularda su moleküllerinin difüzyonu hücre içi ve hücrelerarası yapılarca sınırlanır. (Kısıtlanmış difüzyon).

Difüzyon katsayısını etkileyen faktörler :

-Hücre içi organeller,

-Makromoleküller,

-Membranlar

-Hücre tipleri,

-Liflerin şekli, sıklığı, myelinizasyon derecesi sayılabilir.

Difüzyon 2 şekilde gerçekleşir;

1. İzotropik difüzyon

Mikroyapıları rastgele dizilmiş ya da moleküllerin hareketine düzenli engeller göstermeyen dokularda difüzyon her yöne doğru eşit olur; buna izotropik difüzyon denir. Örneğin gri cevherde difüzyon izotropiktir.

2. Anizotropik difüzyon;

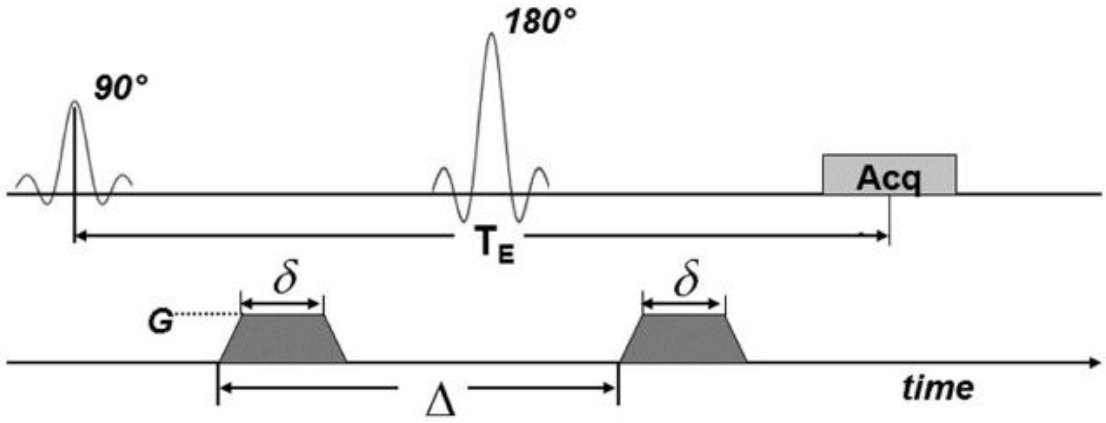
Mikroyapıları belli bir düzenle yerleşmiş olan dokularda difüzyon bir yönde diğer yönlere göre daha fazla olabilir; buna anizotropik difüzyon denir. Örneğin myelinli beyaz cevher lifleri boyunca difüzyon hızlıdır; ancak liflere dik doğrultuda su moleküllerinin hareketi engelleneceğinden difüzyon yavaştır. Beyaz cevherde difüzyon anizotropiktir

Şekil. 1. İzotropik ve anizotropik difüzyon

Difüzyon ölçümünde sekans seçimi

Difüzyon moleküllerin rastgele hareketleri ile değişen manyetik alanların salınım fazlarının açılmasına (defaze) ve sinyal kaybına neden olur. Ancak difüzyonun bu etkisi standart görüntülerde fark edilemeyecek kadar azdır.

Difüzyon hareketlerini görüntülemek için her hangi bir sekansı difüzyona hassaslaştıran güçlü gradyentler gereklidir. Bunun için SE sekansında 180 derece radyofrekans pulsu göndermeden önce ve sonra güçlü gradyentler uygulanır.



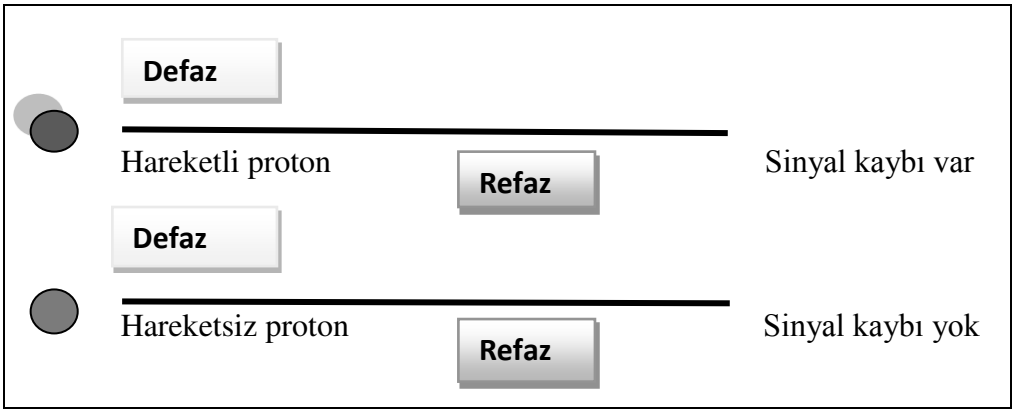
Şekil. 2. Difüzyon ağırlıklı görüntülemede sinyal oluşumu (74). EPI sekansında 180˚ RF pulsunun arkasına ve önüne eşit şiddette (G) ve sürede (δ) 2 güçlü gradiyent eklenir. Hareketin defaze edici etkisi nedeniyle difüzyonun belirgin olduğu kesimlerde sinyal düşer.

G: Uygulanan gradientin amplitüdü, δ : Uygulanan gradientin süresi, Δ : Gradientler arasındaki süre, Acq: sinyal alım bloğu

EPI SE T2 sekansı

Bu sekansta eşit büyüklükte ancak ters yönde bir gradient puls çifti eklenir. Birinci gradient pulsu; doku su molekülündeki protonlarda faz dağılımı (defaze) oluşturmak, 2. gradient ise faz toplanması (refaze) oluşturmak içindir. Bu puls çifti arasındaki dönemde , hareketi kısıtlanmış protonlar (kısıtlanmış difüzyon) 1. pulsta defaze 2. pulsta refaze spinleri oluşturarak yüksek sinyal verirler. Hareketli protonlar ise 2. pulsta tam olarak refaze olamazlar ve bu durum sinyal kaybı ile sonuçlanır. Sonuçta hareketli protonlarda faz odaklanması, protonlar ortamı terk ettiklerinden ve refaze olmadıklarından kısmi olurken; hareketsiz protonlar ortamı terk etmediklerinden refaze olurlar. Böylece hareketsiz protonlar difüzyonda yüksek sinyalli yani parlak olarak görünür. Hareketli protonların

isesinyali difüzyon ile orantılı olarak azalma gösterir ve difüzyonda düşük sinyalli olarak görülürler. (Şekil 6) (75)



Şekil. 3. Difüzyon görüntülemede proton hareketleri

Difüzyon görüntülemede oluşan sinyal şu şekilde hesaplanır:

$$b: \gamma^2 \delta^2 G^2 (\Delta - \delta/3) \qquad S(G): S_o \exp(-b \times D)$$

S: Sinyal intensitesi, exp: Eksponansiyel, γ: Giromanyetik oran, G: Uygulanan gradientin amplitüdü, δ : Uygulanan gradientin süresi, Δ : Gradientler arasındaki süre, *b*:Difüzyon ağırlık faktörü, D: Difüzyon katsayısı,

Difüzyon ağırlık faktörü (b) difüzyonda uygulanan gradiyentlerin gücünü ve uygulama süresini belirlemektedir ve sekansın difüzyona ne kadar duyarlı olduğunu göstermektedir. Difüzyon ağırlıklı bir görüntü elde edebilmek için uygulanan gradientler yüksek amplitüdlü olmalı, uygulama süresi kısa olmalıdır. b0 değerinde difüzyon görüntüsü sadece T2 ağırlıklı bilgi sağlarken, b1000 saf difüzyon ağırlıklı görüntüler oluşturmaktadır.

Öncelikle EPI-SE T2 görüntüler elde edilir. Bu sekans;x,y,z, yönlerinde difüzyon duyarlı gradientlerinin eklenmesi ile her yöndeki difüzyon büyüklüğü belirlenerek DAG görüntüler elde edilir. En sık single shot EPI metodu kullanılmaktadır. SE sekansa, 180 derece RF pulsu öncesi ve sonrası güçlü bir gradient puls çifti eklenmesi ile difüzyon duyarlılığı oluşturulur. Bu sekansın en önemli dezavantajı S/N oranının düşük olması ve hareket artefaktlarıdır.

Difüzyon ağırlıklı görüntülerde; hızlı difüzyon gösteren protonlar T2 sinyalindeki kayıp nedeniyle düşük sinyalli (koyu), yavaş difüzyon gösteren ya da hareketsiz protonlar ise T2 sinyalinde fazla değişiklik olmaması nedeniyle yüksek sinyalli (parlak) dir.

ADC haritası difüzyondaki T2 etkisini ortadan kaldırmak için kullanılmaktadır. Her voksel için T2 etkisini ortadan kaldıran matematiksel hesaplamalar yapılır ve ADC haritası elde edilir. ADC haritası sinyalini oluşturan sadece difüzyon büyüklüğüdür. Difüzyon yönü ve T2 etkisinden bağımsızdır.

ADC haritası, ölçülen difüzyon büyüklüğünün mutlak değerini gösterir. Kısıtlanmış difüzyon, düşük ADC değeri yani düşük sinyal olarak; hızlı difüzyon, yüksek ADC değeri yani yüksek sinyal olarak izlenmektedir. ADC haritası sinyal değerlerinin difüzyondakinin tam tersi olduğuna dikkat edilmelidir.

2.3.2. Difüzyon Tensör Görüntüleme

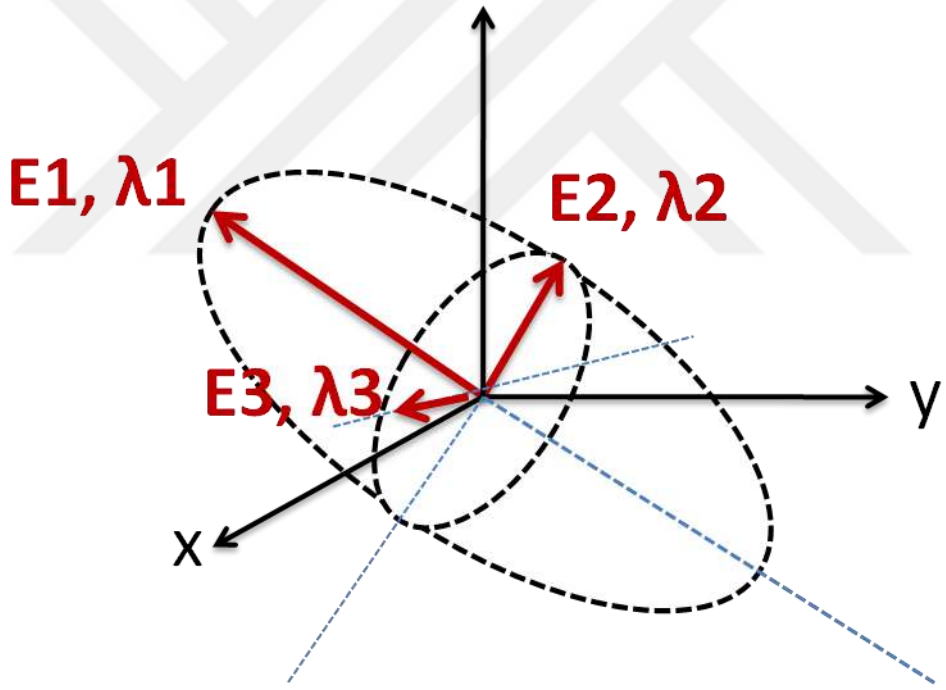
Difüzyon tensor görüntüleme her bir voksel içindeki efektif difüzyon tensörünü ölçen, analiz eden ve bu bilgiyi gösteren yöntem olarak tanımlanır.

Gri cevher gibi görünür difüzyonun doku diziliminden bağımsız olduğu (izotropik) dokularda tek bir ADC ölçümü ile dokunun tüm difüzyon özellikleri tanımlanabilir.Bunun aksine ADC ölçümü, sadece tek bir yöndeki difüzyonun sayısal gösterimi olduğundan, özellikle beyaz cevher, prostat bezi, iskelet ve kalp kası gibi, görünür difüzyonun doku dizilimine bağımlı olduğu (anizotropik) ortamlarda yetersiz kalır.Beyindeki tüm protonların difüzyonu izotropik özellikte olmadığından ADC ile tüm özellikleri tanımlanamaz ve bu da ADC'nin tensör şekline dönüştürülmesi zorunluluğunu ortaya çıkarır.Difüzyon tensor görüntüleme her bir voksel içindeki efektif difüzyon tensörünü ölçüp, analiz eder ve bu bilgiyle anizotropinin hem yaygınlığını hem de yönünü gösterir. Ancak difüzyonun oranı hakkında bilgi taşımaz (71).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, moleküllerin tek bir yöndeki difüzyon hızının bilgisini gösteren bir yöntem iken; difüzyon tensör MR görüntüleme, moleküllerin hızı yanında yönü hakkında da bilgi vermektedir. Ayrıca DTG'de beyaz cevher yolaklarında aksonların

yoğunluğu, ortalama akson çapı, myelin kılıf kalınlığı ve yolakların yönleri gibi özellikler o dokudaki difüzyonu etkilemekte ve bize yolakların yapısı hakkında önemli bilgiler vermektedir.

Tensör, karmaşık fiziksel bir fenomenin özelliklerini tanımlayan matematiksel bir işlemdir ve üçten fazla elemana dayanarak tanımlanabilen vektör niceliği şeklinde gösterilir (Şekil 4).Difüzyon tensörü ise, basit anlamda difüzyonu üç boyutlu ortamda tanımlayan matematiksel model olarak tanımlanabilir (76).Temel olarak; istenilen bir yöndeki difüzyonu ya da ortamdaki maksimum difüzyonun yönünü tanımlamak için kullanılan ve birden fazla yöndeki difüzyon ölçümlerinden elde edilen sayısal matrikstir. Bu matriks, herhangi bir yöndeki difüzyonu tanımlayan, uzun aksı ortamın maksimum difüzyonun yönüne parelel olan elipsoid şeklinde gösterilir.

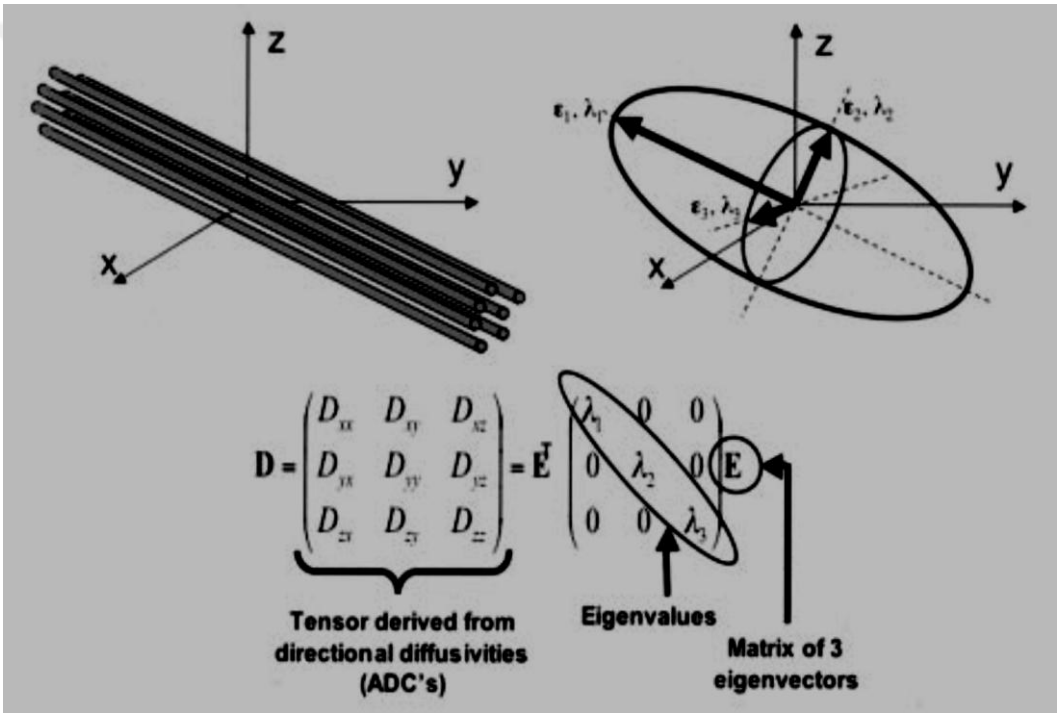


Şekil.4. Tensör matrisinin elipsoid şeklinde gösterimi

Tensör, üçten fazla öğeye dayanarak tanımlanan difüzyonun üç boyutlu olarak tanımlandığı matematiksel bir modeldir ve vektör biçiminde gösterilir. Tensör formunda D üç temel değere (DXX, DYY, DZZ) sahip olup, tensörün simetrik özelliğine göre (DXY=DYX, DXZ=DZX, DYZ=DZY) birbirinden bağımsız en az altı ölçümün yapılması gerekmektedir. Bu matristeki üç ana yöndeki (Dxx, Dyy, Dzz) difüzyon değerlerine Eigen değerleri adı verilmektedir ve her değerin "Eigen vektör" (λ1,λ2,λ3) ile tanımlanan bir

vektörü vardır. En büyük Eigen değer ve vektör, o vokseldeki ana difüzyon yönünü belirlemektedir. Ölçümler sonucu elde edilen vektöre difüzyon tensör adı verilmektedir (77-79).

Difüzyon tensör verilerini göstermek için difüzyon elipsoidleri kullanılmaktadır (Şekil 5). Elipsoidler, belirli bir difüzyon süresinde, moleküllerin kapladığı üç boyutlu alanı temsil etmektedir. Tensör elipsoidinin biçimi, en büyük eigen vektör buna karşılık gelen vektöre paralel olacak şekilde yapılanmaktadır. Voksel içindeki en büyük difüzyonel vektörün beyaz cevher yolaklarına paralel dizildiği düşünülerek iki boyutlu ve 3B vektörsel alanlar hesaplanmaktadır.



Şekil. 5. Difüzyon tensörünün gösterimi

Sol üst: Fiber traktları x,y ve z akslarına uyumlu olmakla birlikte keyfi oryantasyon gösterirler ve difüzyonun yönünü belirlerler (anizotropi).

Sağ üst: Üç boyutlu difüzivite eigenvektörlerle karakterize edilmiş ve ellipsoid şekilde gösterilmiştir. Eigenvektörler elipsoidin major, orta ve minor akslarını belirlerken, eigen değerleri sırasıyla akslardaki difüziviteyi gösterir.

Alt: Matriks diagonalizasyonu olarak bilinen bu model ellipsoid modelin; difüziviteleri (ADC) de içeren en az altı non-kolineer difüzyon ölçümünün matris halinde denklemleştirilmiş halidir. Major eigenvector maksimum difüzivitenin yönünü ve dolayısıyla trakt oryantasyon yönünü gösterir (80).

İzotropik bir ortamda, her yöndeki tensör simetrik olacağı için sferik bir biçim elde edilecektir. Anizotropik bir ortamda ise elipsoid olarak görüntülenecektir ve elipsoidin basıklığı devinimin anizotropisiyle doğru orantılı olacaktır. Elipsoidin uzun aksı eigen vektörlerinden en büyük olanına paralel olacaktır.

Difüzyon tensor ölçümleri her vokseldeki doku yapısını gösteren üç temel belirteç verir;

1) Ortalama difüzyon

2) Difüzyonun ana yönü

3) Anizotropi derecesi

Difüzyonun ana yönü, difüzyon vektörlerinin en büyüğü tarafından belirlenir. Ortalama difüzyon (D) ya da diğer adıyla görünür difüzyon katsayısı, izotropik difüzyonu en iyi tanımlayan veridir. Bu katsayıyı hesaplamak için ana eigen değerlerin ortalaması alınır. Ancak anizotropik ortamlarda, D katsayısı yetersiz kalmaktadır. Bu amaçla fraksiyonel anizotropi (FA) ve görece (rölatif) anizotropi (RA) ve oylum oranı (VA) gibi farklı anizotropi ölçümleri kullanılmaktadır. Bunlar birimsiz sayısal ölçeklerdir. Saf izotropik ortamda FA ve RA değerleri 0, VR 1'ken, tam anizotropik ortamda FA değeri 1'e, RA'nın ki √ 2'ye, VA'ninki ise 0' a yaklaşır. Bu ölçeklerden FA düşük, VA ise yüksek anizotropiye daha duyarlıyken, RA tüm anizotropi değerlerine lineer duyarlılık gösterir. RA, FA ve VA arasında yer almakta, iki değerin özelliklerini birleştirmektedir. RA, yüksek derecelerdeki anizotropi değişimlerine duyarlıdır, ancak beyaz maddedeki anizotropi düzeyi için (0,3- 0,4) FA değeri RA'dan daha güvenilirdir (81, 82).

FA: Sensitivitesi yüksek, spesifitesi düşüktür. Traktların yönü hakkında bilgi verir. 0-1 arasında değişir. (0= izotropik, 1= anizotropik)

RA: Tüm anizotropi değerlerine lineer bir duyarlılık gösterir.

$$FA = \frac{\sqrt{3((\lambda_1 - \mathbb{E}[\lambda])^2 + (\lambda_2 - \mathbb{E}[\lambda])^2 + (\lambda_3 - \mathbb{E}[\lambda])^2)}}{\sqrt{2(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}}$$

$$RA = \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \mathbb{E}[\lambda])^2 + (\lambda_2 - \mathbb{E}[\lambda])^2 + (\lambda_3 - \mathbb{E}[\lambda])^2}}{\sqrt{3\mathbb{E}[\lambda]}}$$

$$VR = \frac{\lambda_1 \lambda_2 \lambda_3}{\mathbb{E}[\lambda]^3}$$

Şekil. 6. FA, RA ve VR parametrelerinin matematiksel olarak hesaplanması

Yöntem

Difüzyon tensör görüntüleme temelde difüzyonun yöne bağımlı etkilerini ortadan kaldıran ve saf difüzyon görüntüsü sağlayan bir yöntemdir. Difüzyon tensör verilerini elde etmede en sık olarak kullanılan yöntemler, rutin klinik difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) teknikleri ile aynıdır.

Bu amaçla çok kesitli single shot EPI sekansı kullanılır. En az 6 farklı yönde gradyent uygulaması gerekliyse de, kaliteli bir görüntü için genelde 30 dan 300 e kadar farklı yönde gradient uygulanır. Tensor sayısı arttıkça çekim zamanı uzar.

Genelde beyin aralıksız aksiyal 50-55 kesit , 2.5-3 mm kesit kalınlığı kullanılarak tarama yapılır. En son difüzyon tensör görüntülemeye ek olarak, anatomik baz görüntü oluşturması için, 3D GRE T1 ağırlıklı görüntüler alınır.

DTG uygulamasında DAG' ye göre daha güçlü ve daha hızlı gradiyentler kullanılmakta, bu da daha kısa sürede görüntü elde etmeye imkan vermektedir. Böylece DAG'de hastaya bağlı olan hareket artefaktları DTG'de aşılmaktadır.

Traktografi

Difüzyon tensör datasından iki farklı görüntü elde edilir. Bunlar renk kodlu görüntüleme ve traktografidir.

Renk kodlu görüntüler ile difüzyon tensör datasındaki x,y,z yönündeki majör eigen-vektör bileşenleri, renk bileşenlerine çevrilir. Kırmızı ile sağdan sola, yeşil ile önden arkaya, mavi ile yukardan aşağıya olan anizotropi kodlanırken, FA miktarı ise parlaklık olarak ifade edilir. Bu, tek bir serebral hemisfer içinde kortikal bölgelerin anterior ve posteriorlarını birleştirdiği için genelde yeşil olan, geniş asosiasyon yolaklarını, süperior kortikal bölgeleri inferior subkortikal alanlarla birleştiren ve bu nedenle genelde mavi olan projeksiyon yolaklarından ve her iki hemisfer arasındaki sol-sağ oryantasyonları nedeniyle genelde kırmızı olan komissural liflerden ayırt etmede faydalı olmaktadır.

Traktografibeyindeki özgün beyaz cevher yolaklarının izlenmesi ve bunların özel grafik teknikleri kullanılarak üç boyutlu olarak gösterilmesi işlemidir (83).

Traktografide voksellerdeki ana difüzyonun yönü ya da vektörü takip edilir. Fibril yoğunluğu vefibril uzunluğu hakkında bilgi edinilebilir.

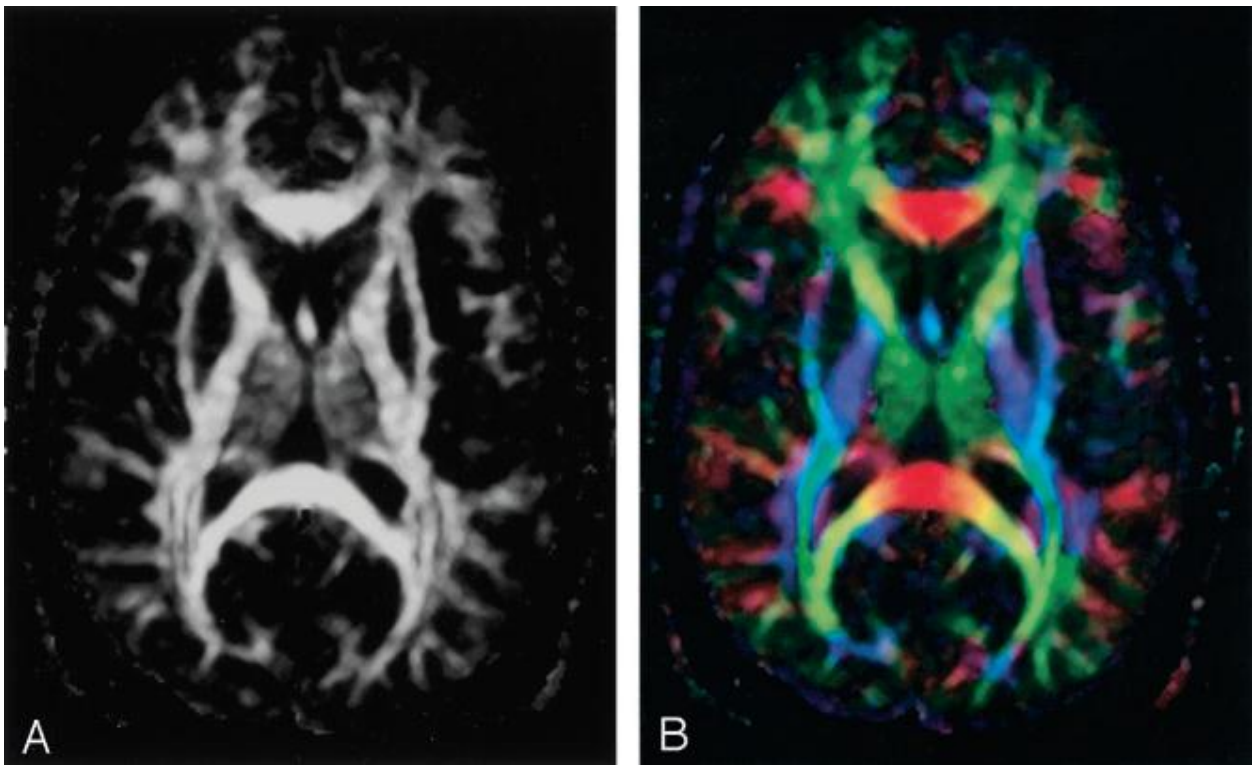
DTG ile elde edilen verilerin önemli bir özelliği dokulardaki difüzyonun hangi yönde daha fazla olduğunun anlaşılabilmesidir. Böylece ölçüm yapılan alandaki beyaz cevher yolaklarının yönü hakkında bilgi alınabilir. Özel grafi teknikleri kullanılarak vokseller arasındaki bağlantılardan beyaz cevher yolakları 3 boyutlu olarak gösterilebilir. Traktografi çizimi iki şekilde olmaktadır (75).

- **Çizgi izlem algoritması**

En çok kullanılan tekniktir. Komşu vokseller arasındaki lokal tensör değişiklikleri izlenir. Bu işlemde izlenmek istenen beyaz cevher yolağı için başlangıç noktası belirlenir. Bu noktadan başlanarak major eigen vektör (FA≥0.4) yönünde öne ve arkaya giden yolaklar izlenir. Difüzyon elipsoidinin yönü, traktografinin ilk basamağı olarak seçilir. Komşu voksel içinde aynı hesaplamalar tekrarlanır. İzleme düşük anizotropi (FA≤0.2-0.15) saptanana veya ana izlem rotasından aşırı sapmalar (>41°-45°) olana dek devam edilir.

- **Global enerji minimalizasyonu tekniği**

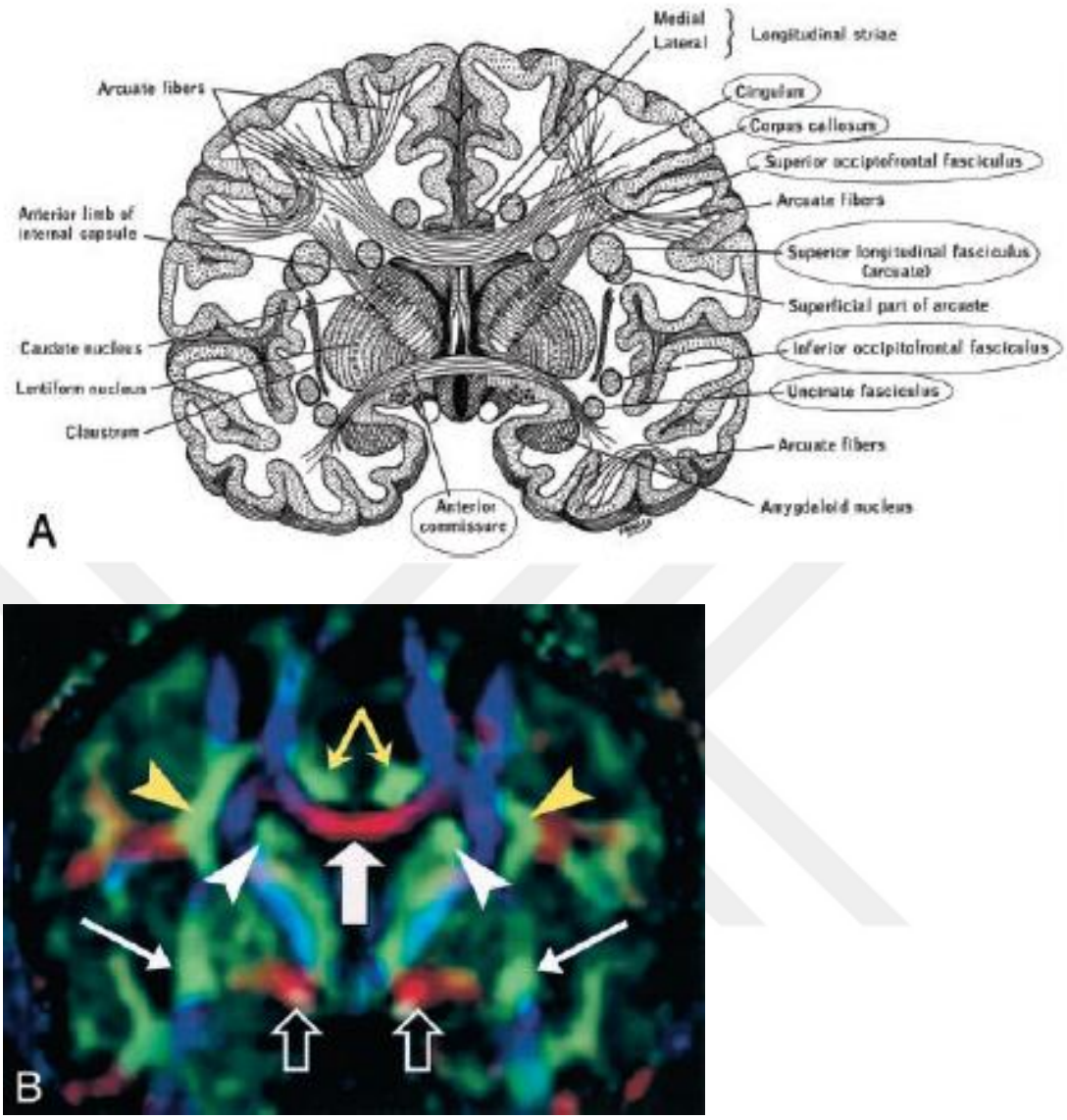
Daha az klinik uygulaması bulunan bir yöntemdir. Spinler gerçek yolak boyunca dizilimlerini sağlayacak eksternal bir manyetik alan içine yerleştirilerek sahip oldukları bağlanma enerjisi miktarına göre dizilmeleri sağlanır.



Şekil. 7. Lateral ventriküller düzeyinden geçen aksiyel kesitte FA haritası (84)

A: Yön bilgisi içermeyen FA haritası

B: FA ile kombine edilmiş yön haritası. Renkler; kırmızı: sol-sağ, yeşil: anteroposterior, mavi: superior-inferior yönleri gösterirken, parlaklık FA ile orantılıdır.



Şekil. 8. Koronal kesitte beyaz cevher traktları ve FA haritasında karşılıklarının gösterilmesi (85)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışma Başkent Üniversitesi Hastanesi Etik Kurulu KA14/226 nolu onayı ile Ekim 2014 – Aralık 2015 tarihleri arasında yürütülmüştür.

Çalışma SDBY hastaları ve kontrol grubu olmak üzere iki ana gruptan oluşmaktadır.

Çalışmaya Başkent Üniversitesi Hastanesi Nefroloji bölümünce SDBY tanısı konulmuş; en az bir yıldır haftada üç kez hemodiyalize giren hastalar dahil edildi. Bu grup SDBY sürecinde oluşan nörolojik komplikasyonlar nedeniyle Başkent Üniversitesi Hastanesi Nöroloji kliniğine başvuran hastalar arasından seçilmiştir. Nöroloji bölümü tarafından hastanınşikayetleri ve fizik muayene bulguları değerlendirilerek çalışmaya uygun olan hastalar belirlenmiştir. Sadece sağ elini kullanan hastalar çalışmaya alınmıştır. İleri yaşta doğal süreçlerle meydana gelen nörolojik problemlerin etki dışı bırakılabilmesi için 20-50 yaş arası erişkin hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Diabet, alkolizm, ilaç bağımlılığı, psikiatrik bozukluk öyküsü ya da ciddi kafa travması, inme, epilepsi ve görülebilir beyin lezyonu gibi major nörolojik problemleri bulunan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Kontrol grubuna Başkent Üniversitesi Hastanesi Nöroloji bölümü tarafından yapılan muayene sonucunda nörolojik olarak sağlıklı bulunan ve sadece sağ elini kullanan kişiler dahil edilmiştir. Hasta grubu ile homojenizasyonun sağlanabilmesi için yine 20-50 yaş arası kişiler seçilmiştir.

Hasta ve kontrol grubuna dahil edilen kişiler, Nöroloji uzman doktoru tarafından Başkent Üniversitesi Hastanesi Radyoloji Bölümüne yönlendirilmiş, sözlü ve yazılı olarak bilgilendirilerek yazılı onamları alınmıştır.

MRG yapılmadan hemen önce hastaların yaş, cinsiyet ve hemodiyaliz süresi (ay-yıl bazında) bilgileri, kontrol grubunun da yaş ve cinsiyet bilgileri kaydedilip, her iki gruba nöroloji uzman doktoru tarafından bilişsel fonksiyonları değerlendirmek amacıyla Mini Mental Test uygulanmıştır. Mini Mental Test yaklaşık 10 dakika gibi kısa bir sürede uygulanabilen pratik bir testtir. Yönelim, kayıt hafızası, dikkat ve hesaplama, hatırlama ve

lisan olmak üzere beş ana başlık altında toplanmış on bir maddeden oluşmakta ve toplam puan olan 30 üzerinden değerlendirilmektedir. Okuma-yazma bilen ve bilmeyen katılımcılar için testin eğitim durumuna göre standardize formları kullanılmıştır. (Ek 1, Ek 2) Bu sayede katılımcıların eğitim durumundan kaynaklanabilecek eşitsizlik ortadan kalkmıştır.

Çalışmaya hasta grubunda 21-50 yaş arası (ortalama 36,7 ± 9,1); 17'si erkek ve 9'u kadın 26 hasta ve kontrol grubunda 23-49 yaş arası (ortalama 35,6 ± 8,3); 17'sı erkek ve 9'ü kadın 26 sağlıklı kişi olmak üzere toplam 52 birey dahil edildi.

3.2. MRG Çekimi

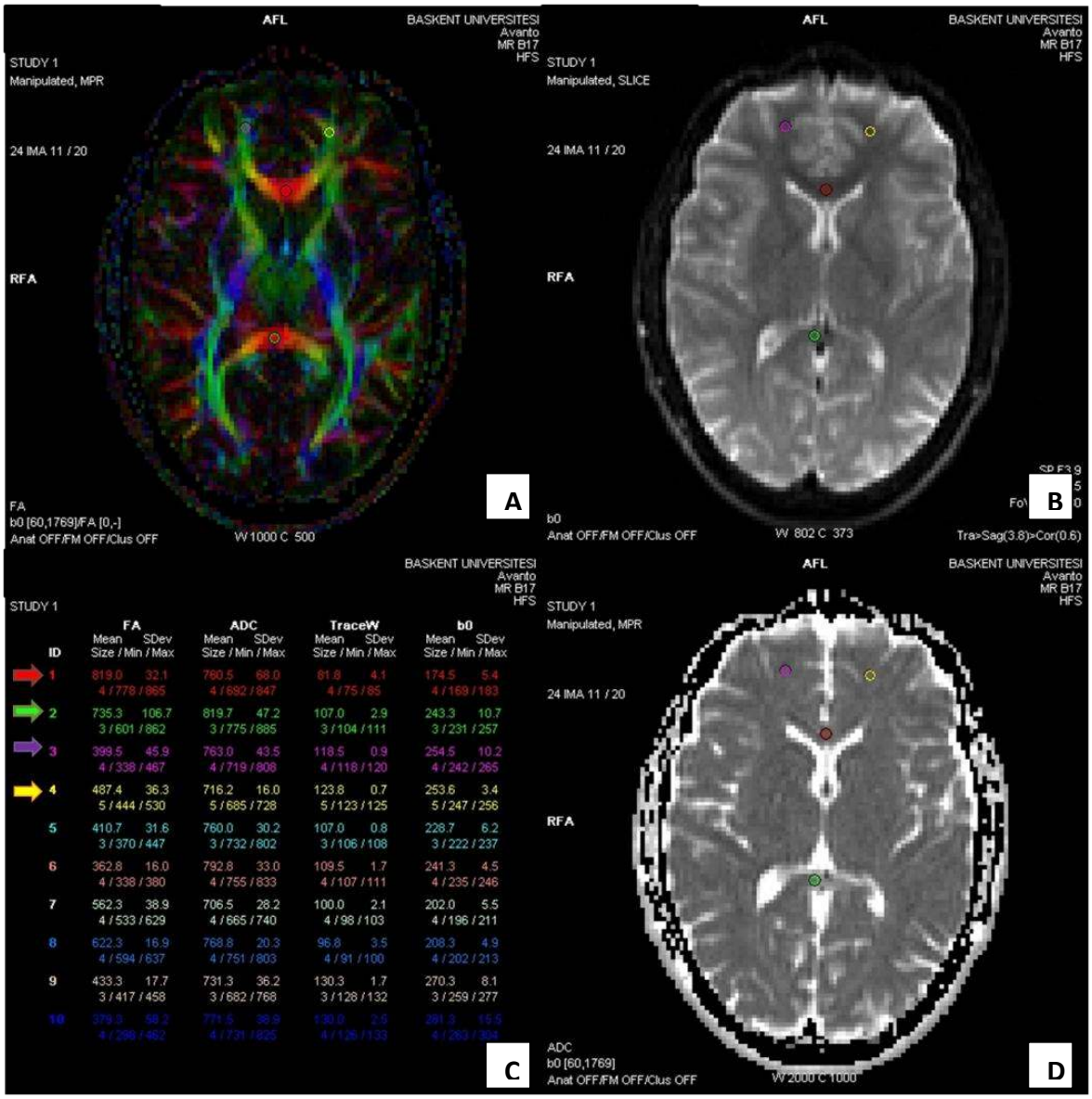
MR inceleme supin pozisyonunda kafa koili kullanılarak, 1,5 Tesla MR cihazında (Siemens -Avanto) yapıldı. Hasta ve kontrol grubuna transvers planda TSE T1, TSE T2 ve FLAIR ve DTG görüntüleri ile serebral vasküler yapılara yönelik 3D transvers Time of Flight (TOF) görüntüleri elde olundu. Dialize bağlı disequilibrium sendromundan kaçınmak için hastalara dializden 2 gün sonra MRG yapıldı.

Konvansiyel görüntülemede kullanılan parametreler; FLAIR sekansta TR:8000 ms, TE: 84 ms, flip angle: 150˚, FOV 220 x200 mm, rekonstruksiyon matriksi 157x256; T2 A sekansta TR:3600 ms, TE: 103 ms, flip angle: 150˚, FOV 220x200 mm, rekonstruksiyon matriksi 230 x512; T1 A sekansta TR: 480 ms, TE: 12 ms, flip angle 82˚, FOV 220x200 mm, rekonstruksiyon matriksi 210x380 TOF tekniğinde TR: 26 ms, TE: 7 ms, FOV 180 x180 mm, rekonstruksiyon matriksi 256x320, kesit kalınlığı 0,6 mm olarak alındı. DTG'de görüntüler EPI sekansı kullanılarak elde edildi. Görüntü parametreleri; TR: 2900 ms, TE: 94 ms, FOV: 230x230 mm, rekonstruksiyon matriksi: 128x128, kesit sayısı: 20, kesit aralığı: 1.5 mm, inceleme süresi 3 dakika 10 saniye idi. Tensör görüntüler 30 yön kullanılarak elde edildi.

T1 A, T2 A ve FLAIR sekansları ile majör yapısal patolojiler değerlendirilirken, TOF inceleme ile vasküler yapılar görüntülendi. Hasta ve kontrol grubunda belirgin patoloji saptanan kişiler çalışmaya dahil edilmedi.

DTI imajlar üzerinde korpus kallosum genu ve spleniumundan, bilateral anterior ve posterior korona radiatadan, bilateral frontal, parietal, temporal ve oksipital beyaz cevher bölgelerinden FA ve ADC değerleri ortalama boyutu 0,06cm² olan uygun ROI' lerle (region of interest) ölçülerek standart deviasyonları ile birlikte kaydedildi. ROI 'ler yerleştirilirken eş zamanlı olarak FLAIR, T1 A ve T2 A imajlarda ROI lokalizasyonları uygunluk açısından kontrol edildi. Ölçümler deneyimli bir radyolog tarafından imajların hasta ya da kontrol grubuna ait olduğu bilinmeksizin kör olarak yapıldı.

Korpus kallozum genu ve splenium ölçümleri bu yapıların tam olarak izlendiği kesitten; frontal beyaz cevher ölçümleri lateral ventriküllerin frontal hornlarının net olarak görülebildiği kesitten; parietal beyaz cevher ölçümleri santral sulkusun net olarak seçilebildiği kesitten; temporal beyaz cevher ölçümleri lateral ventrikül temporal hornlarının net olarak izlendiği kesitten; oksipital beyaz cevher ölçümleri lateral ventrikül oksipital hornlarının net olarak izlendiği kesitten; anterior ve posterior korona radiata ölçümleri ise korona radiata liflerinin lateral ventriküllere kranialde paralel seyrettiği kesitten yapılmıştır.



Şekil. 9. Korpus kallozum genu kesimi, korpus kallozum splenium kesimi, sağ frontal beyaz cevher ve sol frontal beyaz cevher DTG ölçümlerinin gösterilmesi.

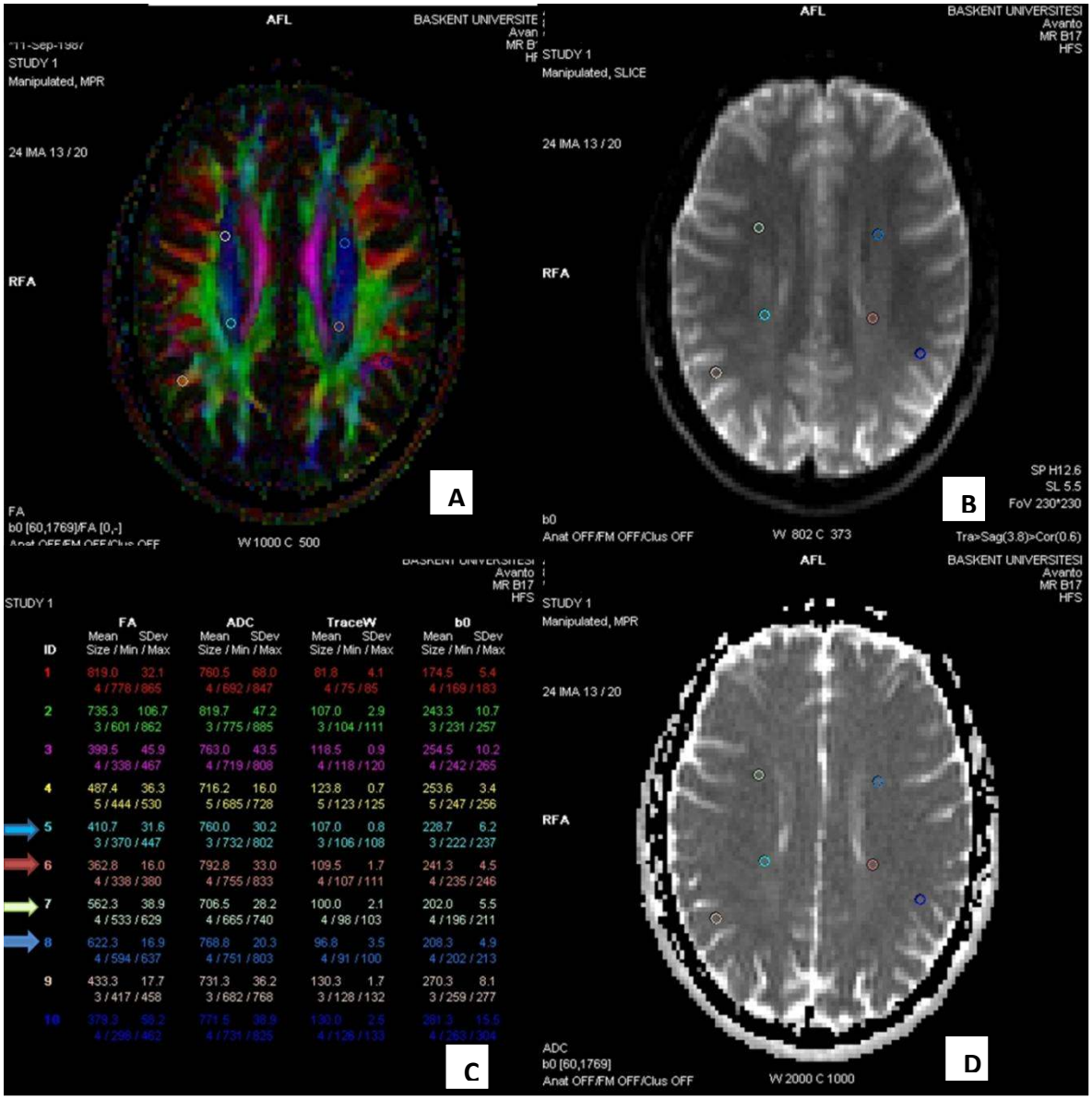
A: FA haritası, B: b0, C: Ölçümler, D: ADC haritası

Korpus kallozum genu kesimi

Korpus kallozum splenium kesimi

Sağ frontal beyaz cevher

Sol frontal beyaz cevher



Şekil. 10. Sağ posterior korona radiata, sol posterior korona radiata, sağ anterior korona radiata, sol anterior korona radiata DTG ölçümlerinin gösterilmesi.

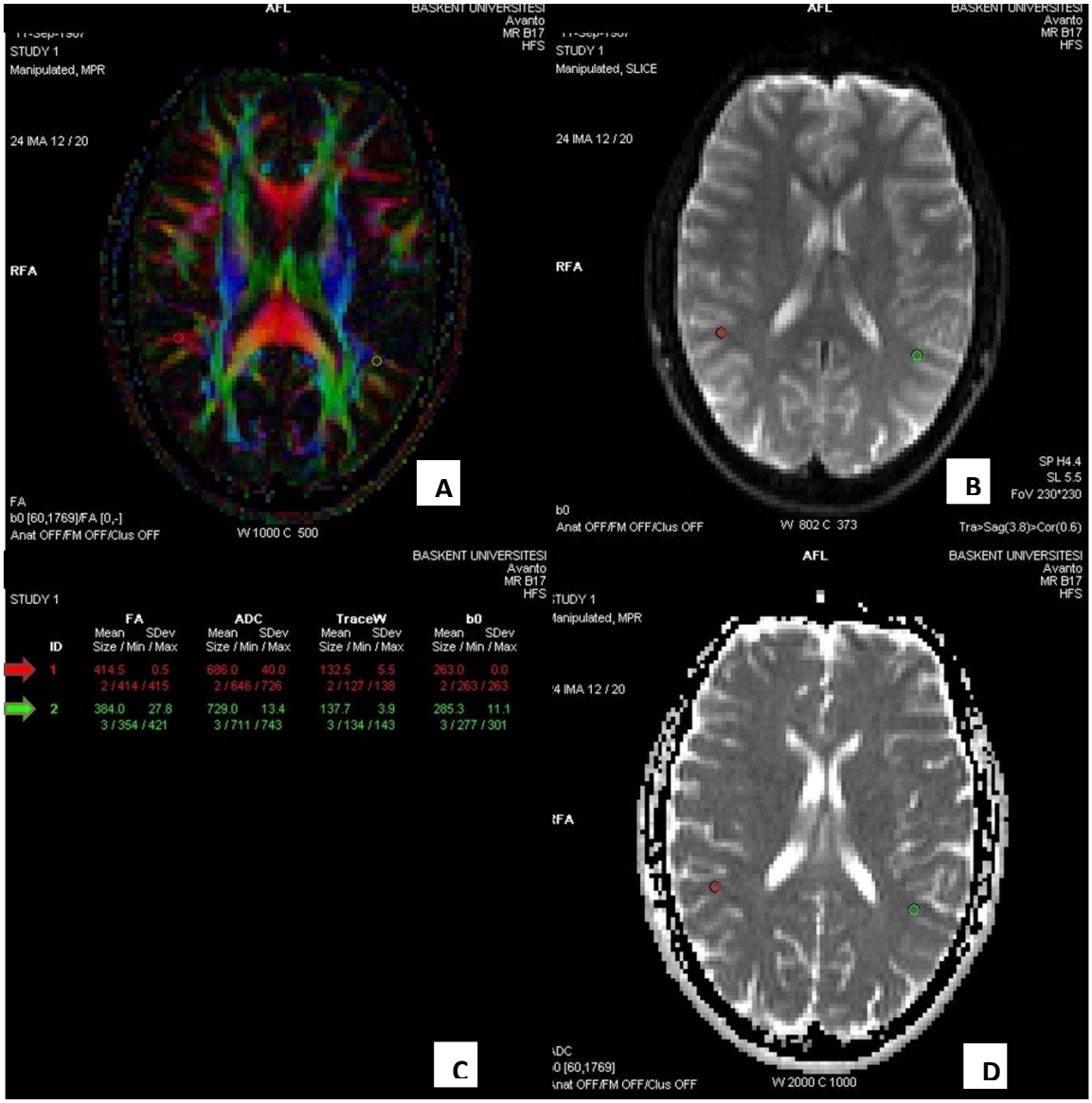
A: FA haritası, B: b0, C: Ölçümler, D: ADC haritası

Sağ posterior korona radiata

Sol posterior korona radiata

Sağ anterior korona radiata

Sol anterior korona radiata

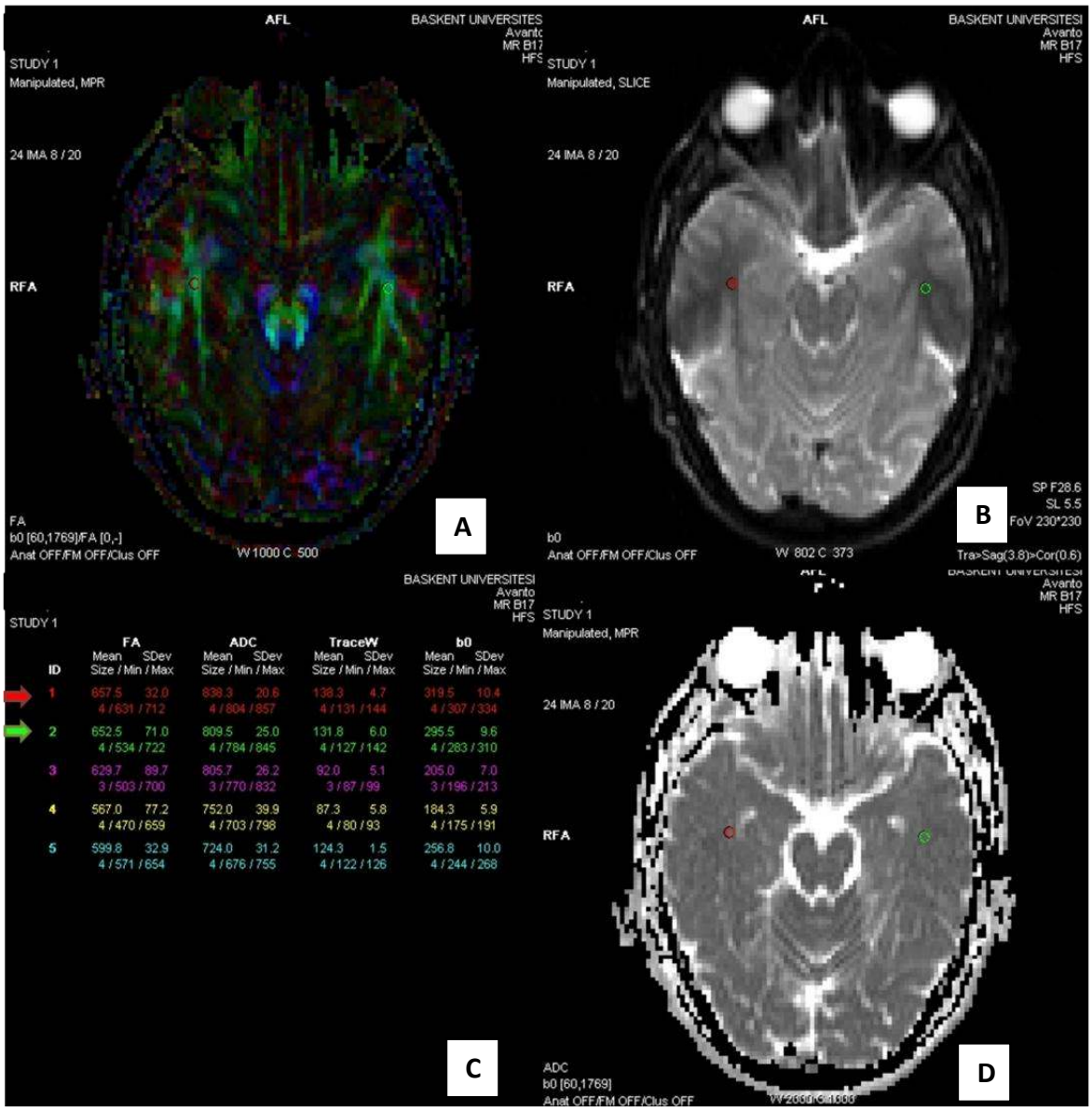


Şekil. 11.Sağ parietal beyaz cevher ve sol parietal beyaz cevher DTG ölçümlerinin gösterilmesi.

A: FA haritası, B: b0, C: Ölçümler, D: ADC haritası

Sağ parietal beyaz cevher

Sol parietal beyaz cevher

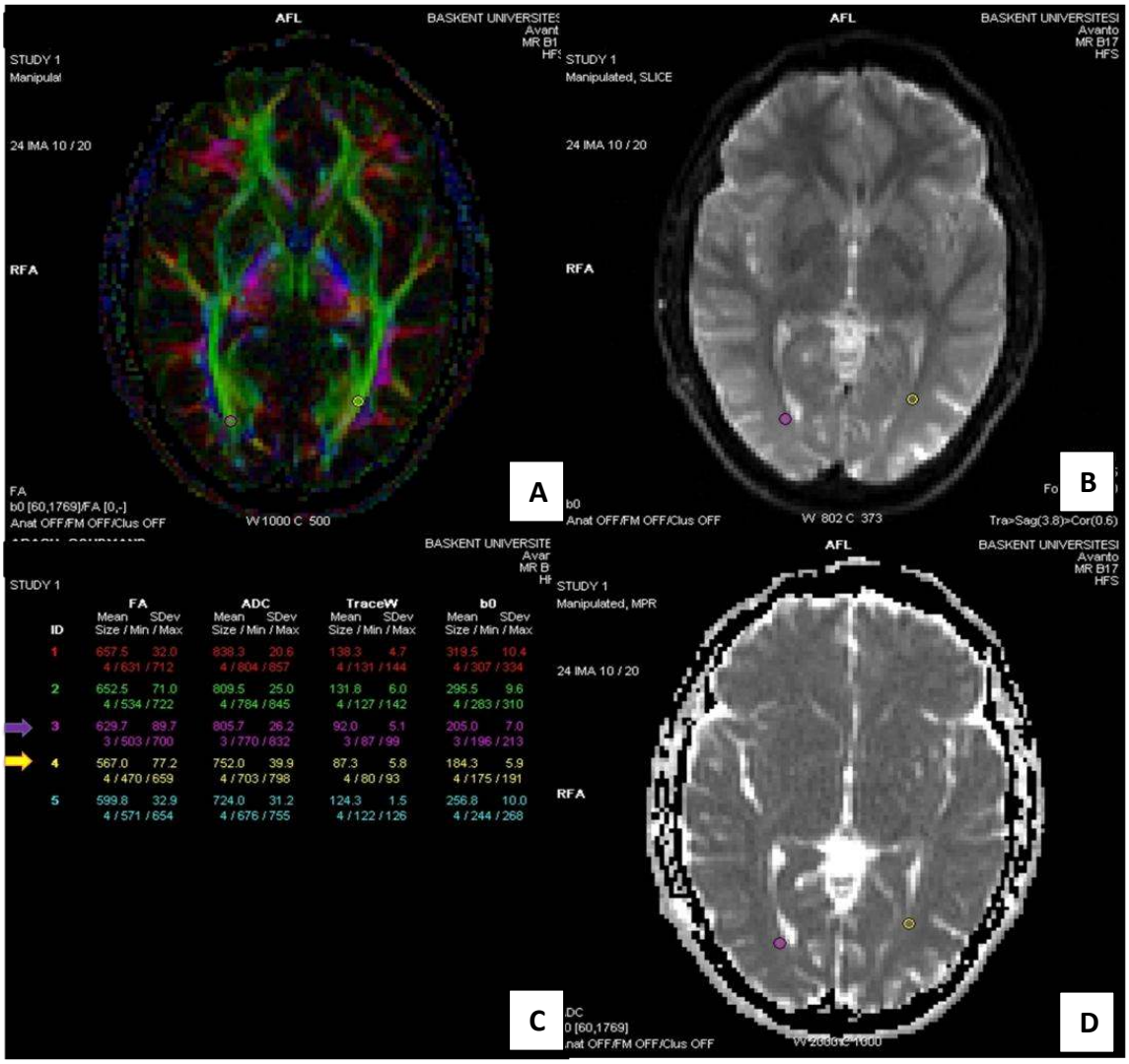


Şekil. 12. Sağ temporal beyaz cevher ve sol temporal beyaz cevher beyaz cevher DTG ölçümlerinin gösterilmesi.

A: FA haritası, B: b0, C: Ölçümler, D: ADC haritası

Sağ temporal beyaz cevher

Sol temporal beyaz cevher



Şekil. 13. Sağ oksipital beyaz cevher ve sol oksipital beyaz cevher DTG ölçümlerinin gösterilmesi.

A: FA haritası, B: b0, C: Ölçümler, D: ADC haritası

Sağ oksipital beyaz cevher

Sol oksipital beyaz cevher

3.3. İstatistiksel yöntemler

Tüm analizler IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Statistics23programında yapılmıştır. Değerlendirmede; hasta ve kontrol grubu arasındaki karşılaştırmalarda normal dağılan sürekli değişkenler için bağımsız örneklerde t testi, normal dağılmayan değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Scatterplot analizde normal dağılım dışı kalan değerler analize dahil edilmemiştir. Ayrıca hasta grubunda FA ve ADC değerleri, MMT skorları, yaş ve hemodializ süreleri arasındaki ilişkileri ortaya koyabilmek için Pearson ve/veya Spearman Rank korelasyon analizleri ve dağılımlara bağlı olarak doğrusal ya da doğrusal olmayan regresyon analizleri uygulanmıştır.

İstatistiksel anlamlılık sınırı 0.05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Demografik bilgiler ve MMT Skorları

Hasta ve kontrol grupları arasında yaş (p= ,660) ve cinsiyet (P= ,614) açısından anlamlı istatistiksel fark izlenmedi. Mann-Whitney U test ile hasta ve kontrol grupları arasında MMT skorları arasında anlamlı farklılık saptandı (p < ,05). Korelasyon analizinde MMT skorları ile hasta ve kontrol gruplarında yaş, cinsiyet ve hasta grubunda hemodializ süreleri arasında anlamlı ilişki gözlenmedi.

	Hasta Grubu *(n: 26)*	Kontrol Grubu *(n: 26)*	P değeri	İstatistiksel fark
Yaş	36,7 ± 9,1	35,6 ± 8,3	,660	-
Cinsiyet (K/E)	9/17	9/17	,614	-
MMT	27,08 ± 3,7	29,62 ± 0,63	,000	+
Hemodializ Süreleri (ay)	92,5 ± 82,1	-	-	-

Tablo. 4. Demografik özellikler ve MMT skorlarının istatistiksel analizi

4.2. Magnetik Rezonans Görüntüleme

Hasta ve kontrol gruplarında T1 A, T2 A ve FLAIR sekanslarında anormal intensite, yapısal bozukluk veya yer kaplayan lezyon izlenmedi. TOF yöntemi ile yapılan serebral anjiografi görüntülerde ana serebral vasküler yapılarda belirgin stenoz saptanmadı.

4.2.1. Fraksiyonel Anizotropi (FA)

Hasta ve kontrol gruplarına ait FA ölçümleri tabloda verilmiştir.

HASTA GRUBU FA	N	ORTALAMA	ST. DEVİASYON	MİNİMUM	MAKSİMUM
Genu korpus kallozum	26	.798046	.0844161	.5540	.9283
Splenium korpus kallozum	26	.858285	.0566852	.7135	.9415
Sağ posterior korona radiata	26	.554765	.0983637	.3197	.6976
Sol posterior korona radiata	26	.561315	.0942175	.3913	.7373
Sağ anterior korona radiata	26	.399627	.0733627	.2350	.5030
Sol anterior korona radiata	26	.418977	.0907751	.1895	.5770
Sağ frontal beyaz cevher	26	.445435	.0962029	.2730	.6717
Sol frontal beyaz cevher	26	.421046	.1087704	.1260	.6680
Sağ parietal beyaz cevher	26	.449015	.0815877	.2970	.5870
Sol parietal beyaz cevher	26	.427746	.0666116	.3025	.5163
Sağ oksipital beyaz cevher	26	.439246	.0950976	.1449	.5705
Sol oksipital beyaz cevher	26	.491850	.1072501	.2580	.6883
Sağ temporal beyaz cevher	26	.463223	.0987685	.2736	.6373
Sol temporal beyaz cevher	26	.451958	.0819958	.2610	.5815

Tablo. 5. Hasta grubunda sayı (N), ortalama FA değerleri, standart deviasyonları, minimum ve maksimum FA değerlerinin gösterilmesi

KONTROL GRUBU FA	N	ORTALAMA	ST. DEVİASYON	MİNİMUM	MAKSİMUM
Genu korpus kallozum	26	.831350	.0483068	.7250	.9120
Splenium korpus kallozum	26	.868350	.0496963	.7904	.9610
Sağ posterior korona radiata	26	.525804	.0817527	.3265	.6735
Sol posterior korona radiata	26	.545385	.0754425	.3455	.6853
Sağ anterior korona radiata	26	.431596	.0690498	.2955	.6190
Sol anterior korona radiata	26	.444869	.0644002	.2890	.5620
Sağ frontal beyaz cevher	26	.466104	.0716121	.3233	.5765
Sol frontal beyaz cevher	26	.500854	.0753646	.3253	.6217
Sağ parietal beyaz cevher	26	.487000	.0778970	.3193	.6567
Sol parietal beyaz evher	26	.469488	.0761116	.2825	.5980
Sağ oksipital beyaz cevher	26	.535265	.0808377	.3368	.7170
Sol oksipital beyaz cevher	26	.524327	.0831381	.3670	.7255
Sağ temporal beyaz cevher	26	.522662	.0596534	.3928	.6165
Sol temporal beyaz cevher	26	.528623	.0851279	.3558	.6985

Tablo. 6. Kontrol grubunda sayı (N), ortalama FA değerleri, standart deviasyonları, minimum ve maksimum FA değerlerinin gösterilmesi

Hasta grubunda kontrol grubuna oranla sol frontal beyaz cevher (L Front WM), sol parietal beyaz cevher (L par WM), sağ oksipital beyaz cevher (R occ WM), sağ temporal beyaz cevher (R temp WM) ve sol temporal beyaz cevherden (L temp WM) elde olunan FA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

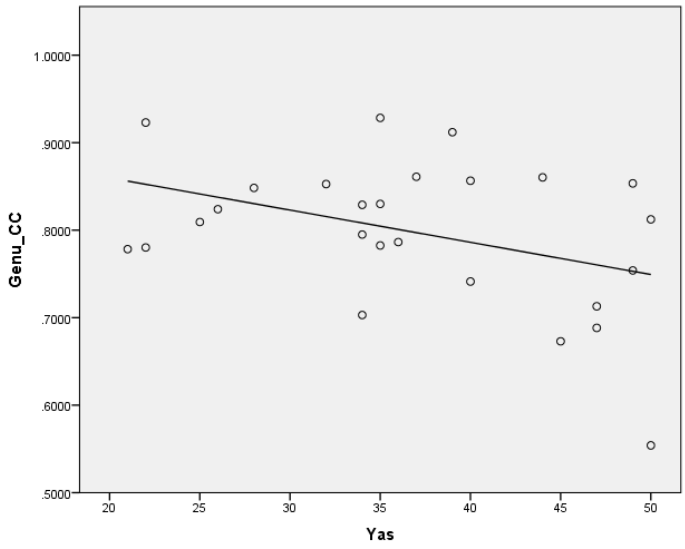
Variable FA	**Hasta**	**Kontrol**	**Test**	**Sig**	**Fark**
Genu korpus kallozum	N	N	Students-t	,890	-
Splenium korpus kallozum	N	N	Students-t	,499	-
Sağ posterior korona radiata	N	N	Students-t	,254	-
Sol posterior korona radiata	N	N	Students-t	,504	-
Sağ anterior korona radiata	A	N	MW-U	,199	-
Sol anterior korona radiata	N	N	Students-t	,242	-
Sağ frontal beyaz cevher	N	A	MW-U	,099	-
Sol frontal beyaz cevher	N	N	Students-t	,004	+
Sağ parietal beyaz cevher	N	N	Students-t	,092	-
Sol parietal beyaz cevher	N	N	Students-t	,040	+
Sağ oksipital beyaz cevher	A	N	MW-U	,000	+
Sol oksipital beyaz cevher	N	N	Students-t	,228	-
Sağ temporal beyaz cevher	N	N	Students-t	,012	+
Sol temporal beyaz cevher	N	N	Students-t	,002	+

Tablo. 7. Hasta ve kontrol grupları arasında FA değişeninin istatistiksel analizi. (N: normal dağılım, A: anormal dağılım)

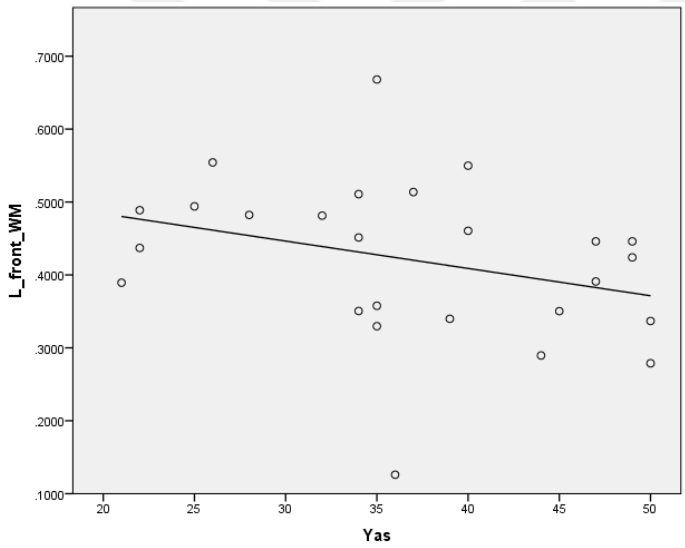
FA	Hasta ortalama	Kontrol ortalama	P değeri
Sol frontal beyaz cevher	.421046	.466104	,004
Sol parietal beyaz cevher	.427746	.469488	,040
Sağ oksipital beyaz cevher	.439246	.535265	,000
Sağ temporal beyaz cevher	.463223	.522662	,012
Sol temporal beyaz cevher	.451958	.528623	,002

Tablo. 8. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanan bölgelerde hasta ve kontrol grubunda ortalama FA değerleri.

Hasta grubunda yapılan Multiple Regresyon analizinde korpus kallosum genu kesimi (Pearson correlation = -,398, *p*=,044) ve sol frontal beyaz cevher (Spearman correlation = -,408, *p*=,038) FA ölçümleri ile yaş arasında orta derecede negatif korelasyon gösterilmiş olup yaş arttıkça bu kesimlerde FA değerlerinin azaldığı izlenmiştir.



Grafik 1: Korpus kallosum genu kesimi FA değerleri ile yaş arasındaki ilişki

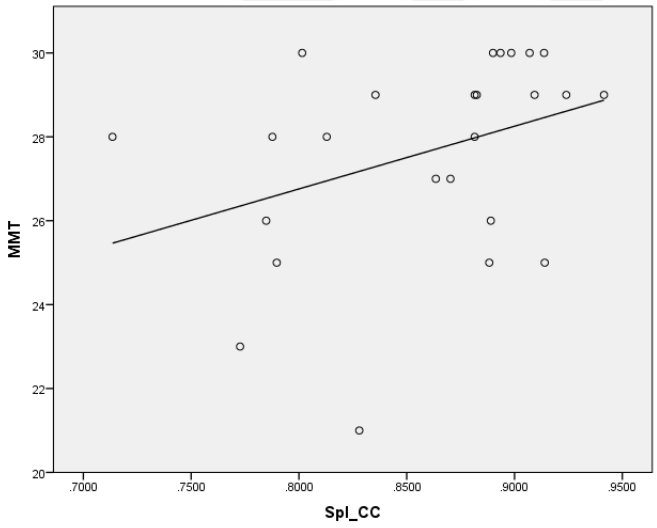


Grafik 2: Sol frontal beyaz cevher FA değerleri ile yaş arasındaki ilişki

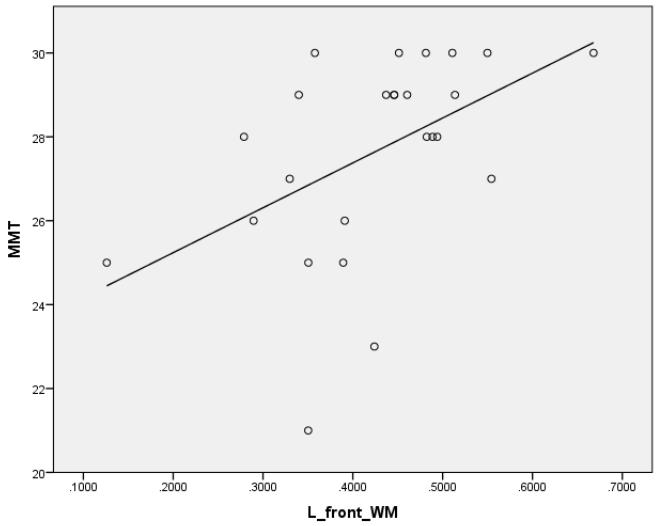
Hasta grubunda korpus kallosum splenium kesimi, sol posterior korona radiata, sol frontal beyaz cevher, sağ temporal beyaz cevher ve sol temporal beyaz cevher FA ölçümleri ile mini mental test skorları arasında orta derecede pozitif korelasyon gösterilmiş olup bu kesimlerde FA değerleri azaldıkça mini mental test skorlarının da azaldığı gösterilmiştir.

	Mini Mental Test	
Splenium korpus kallosum	Spearman correlation *p*	,453 0,023
Sol posterior korona radiata	Pearson correlation *p*	,505 0,010
Sol frontal beyaz cevher	Spearman correlation *p*	,530 0,006
Sağ temporal beyaz cevher	Spearman correlation *p*	,399 0,048
Sol temporal beyaz cevher	Pearson correlation *p*	,435 0,030

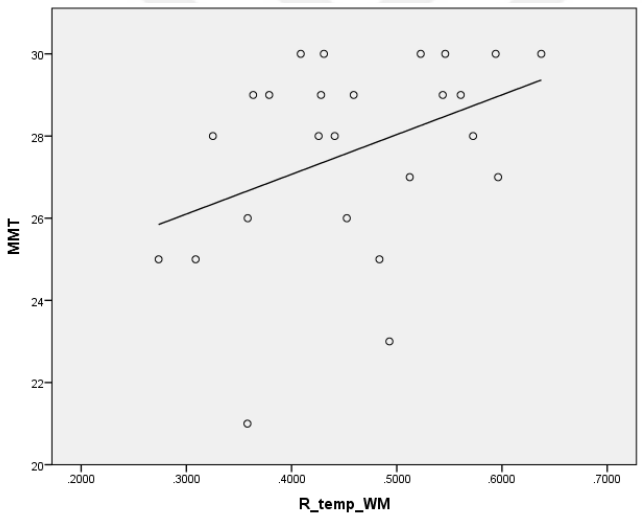
Tablo. 9. Hasta grubunda MMT skorları ile FA arasındaki ilişkinin istatistiksel analizi



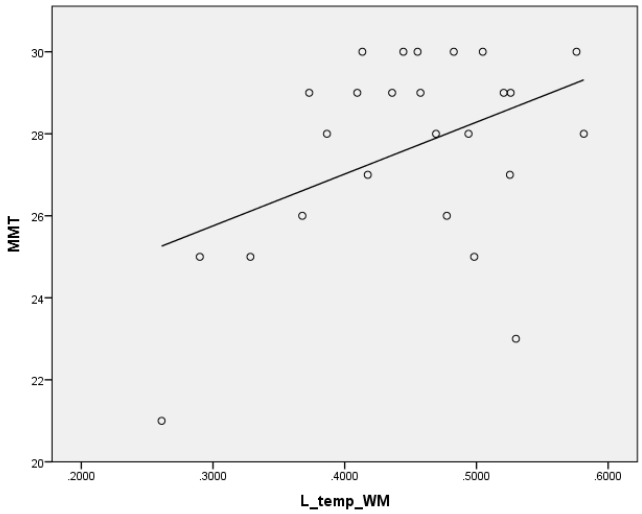
Grafik 3: Hasta grubunda MMT skorları ile korpus kallozum splenium kesimi FA ölçümü arasındaki ilişki



Grafik 4: Hasta grubunda MMT skorları ile sol frontal beyaz cevher FA ölçümü arasındaki ilişki

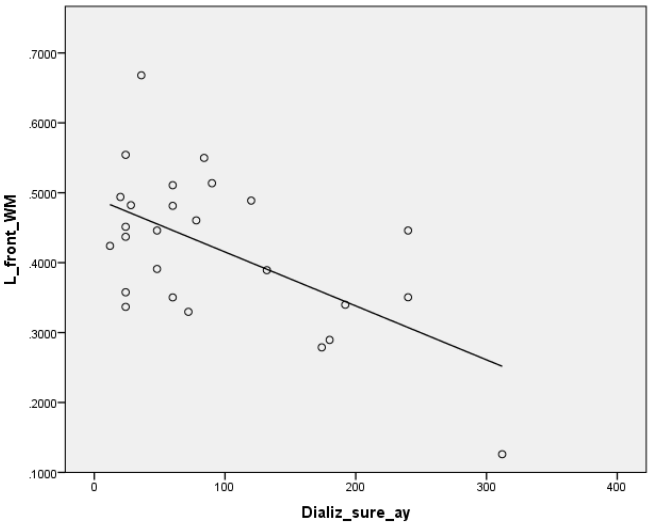


Grafik 5: Hasta grubunda MMT skorları ile sağ temporal beyaz cevher FA ölçümü arasındaki ilişki

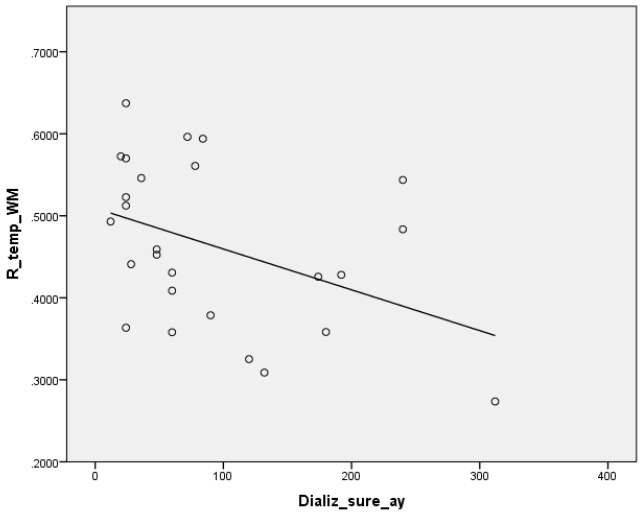


Grafik 6: Hasta grubunda MMT skorları ile sol temporal beyaz cevher FA ölçümü arasındaki ilişki

Hasta grubunda dializ süresi ile FA değerleri arasında sol frontal beyaz cevher (Pearson correlation = -,582 p = 0,002) ve sağ temporal beyaz cevherde (Pearson correlation = -,442 p = 0,024) orta derecede negatif korelasyon gösterilmiş olup dializ süreleri arttıkça bu bölgelerdeki FA değerlerinin azaldığı izlenmiştir.



Grafik 7: Hasta grubunda dializ süresi ile sol frontal beyaz cevher FA ölçümü arasındaki ilişki



Grafik 8: Hasta grubunda dializ süresi ile sağ temporal beyaz cevher FA ölçümü arasındaki ilişki

4.2.2. Anizotropik Difüzyon (ADC)

Hasta ve kontrol gruplarına ait ADC ölçümleri tabloda verilmiştir.

HASTA GRUBU ADC ($10^{-3}mm^2$ / s)	N	ORTALAMA	ST. DEVİASYON	MİNİMUM	MAKSİMUM
Genu korpus kallozum	26	.809696	.1368128	.6857	1.4245
Splenium korpus kallozum	26	.762515	.0743357	.6580	.9240
Sağ posterior korona radiata	26	.752235	.0388073	.6783	.8385
Sol posterior korona radiata	26	.738750	.0495089	.6263	.8483
Sağ anterior korona radiata	26	.761681	.1024886	.6473	1.1385
Sol anterior korona radiata	26	.784573	.1148287	.6733	1.2605
Sağ frontal beyaz cevher	26	.780481	.0607236	.6695	.9180
Sol frontal beyaz cevher	26	.786619	.0675478	.6456	.9823
Sağ parietal beyaz cevher	26	.752204	.0513584	.6817	.8633
Sol parietal beyaz cevher	26	.739935	.0428152	.6640	.8057
Sağ oksipital beyaz cevher	26	.807908	.0716576	.6763	.9385
Sol oksipital beyaz cevher	26	.804846	.0638633	.7081	.9590
Sağ temporal beyaz cevher	26	.817812	.0499777	.7473	.8930
Sol temporal beyaz cevher	26	.802096	.0583964	.6925	.9755

Tablo. 10. Hasta grubunda sayı (N), ortalama ADC değerleri, standart deviasyonları, minimum ve maksimum ADC değerlerinin gösterilmesi

KONTROL GRUBU ADC ($10^{-3}mm^2$ / s)	N	ORTALAMA	ST. DEVİASYON	MİNİMUM	MAKSİMUM
Genu korpus kallozum	26	.747623	.0495749	.6248	.8320
Splenium korpus kallozum	26	.738635	.0675878	.6140	.8973
Sağ posterior korona radiata	26	.728469	.0366364	.6678	.7925
Sol posterior korona radiata	26	.715688	.0346891	.6225	.7775
Sağ anterior korona radiata	26	.702212	.0454188	.6023	.7880
Sol anterior korona radiata	26	.716592	.0417929	.6293	.7963
Sağ frontal beyaz cevher	26	.732412	.0516891	.6430	.8310
Sol frontal beyaz cevher	26	.731854	.0509730	.6475	.8288
Sağ parietal beyaz cevher	26	.749958	.0352764	.6808	.8300
Sol parietal beyaz cevher	26	.733531	.0424859	.6320	.8273
Sağ oksipital beyaz cevher	26	.789496	.0584441	.6888	.9455
Sol oksipital beyaz cevher	26	.774554	.0402218	.6838	.8470
Sağ temporal beyaz cevher	26	.782819	.0693729	.6625	.9283
Sol temporal beyaz cevher	26	.767462	.0535766	.6570	.8630

Tablo. 11. Kontrol grubunda sayı (N), ortalama ADC değerleri, standart deviasyonları, minimum ve maksimum ADC değerlerinin gösterilmesi

Hasta grubunda kontrol grubuna oranla korpus kallosum genu kesiminde (Genu CC), sağ posterior korona radiata (R post CR), sağ anterior korona radiata (R ant CR), sol anterior korona radiata (L ant CR), sağ frontal beyaz cevher (R front WM), sol frontal beyaz cevher (L front WM) ve sağ temporal beyaz cevherden (R temp WM) elde olunan ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

Variable ADC ($10^{-3}mm^2$ / s)	**Hasta**	**Kontrol**	**Test**	**Sig *(p)***	**Fark**
Genu korpus kallozum	N	N	Students-t	,014	**+**
Splenium korpus kallozum	N	N	Students-t	,554	-
Sağ posterior korona radiata	N	N	Students-t	,028	**+**
Sol posterior korona radiata	N	N	Students-t	,057	-
Sağ anterior korona radiata	A	N	MW-U	,009	**+**
Sol anterior korona radiata	N	N	Students-t	,007	**+**
Sağ frontal beyaz cevher	N	N	Students-t	,003	**+**
Sol frontal beyaz cevher	N	N	Students-t	,002	**+**
Sağ parietal beyaz cevher	N	N	Students-t	,855	-
Sol parietal beyaz cevher	N	N	Students-t	,591	-
Sağ oksipital beyaz cevher	A	N	MW-U	,143	-
Sol oksipital beyaz cevher	N	A	MW-U	,094	-
Sağ temporal beyaz cevher	N	N	Students-t	,042	**+**
Sol temporal beyaz cevher	N	N	Students-t	,057	-

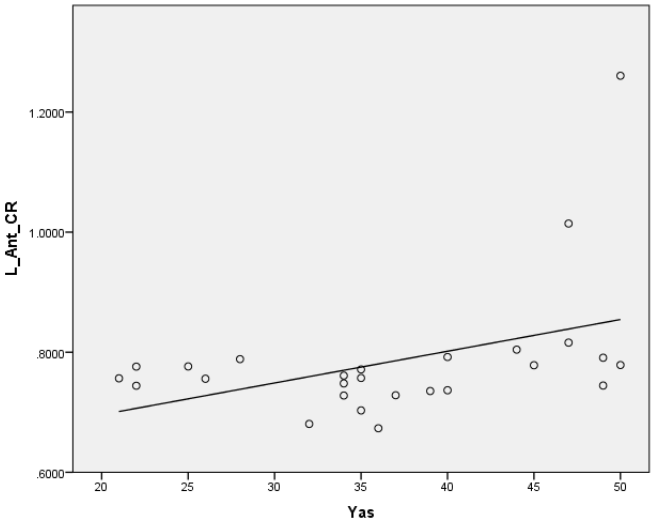
Tablo. 12. Hasta ve kontrol grupları arasında ADC değişeninin istatistiksel analizi. (N: normal dağılım, A: anormal dağılım)

ADC ($10^{-3}mm^2$ / s)	Hasta ortalama	Kontrol ortalama	p değeri
Genu korpus kallozum	.809696	.747623	,014
Sağ posterior korona radiata	.752235	.728469	,028
Sağ anterior korona radiata	.761681	.702212	,009
Sol anterior korona radiata	.784573	.716592	,007
Sağ frontal beyaz cevher	.780481	.732412	,003
Sol frontal beyaz cevher	.786619	.731854	,002
Sağ temporal beyaz cevher	.817812	.782819	,042

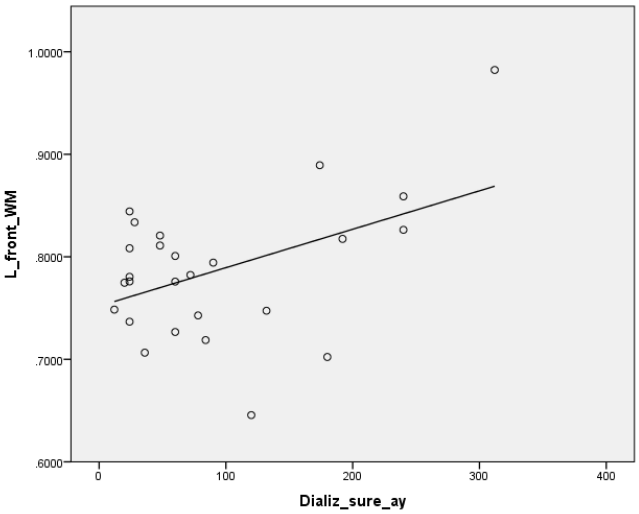
Tablo. 13. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanan bölgelerde hasta ve kontrol grubunda ortalama ADC değerleri.

Hasta grubunda yapılan Multiple Regresyon analizinde sol anterior korona radiata ADC ölçümleri ile yaş arasında orta derecede pozitif korelasyon gösterilmiş olup yaş arttıkça bu kesimde ADC değerinin de arttığı izlenmiştir. (Pearson correlation = ,419, *p*=,033)

Hasta grubunda dializ süreleri ile sol frontal beyaz cevher ADC ölçümleri arasında orta derecede pozitif korelasyon izlenmiş olup dializ süresi attıkça bu kesimde ADC değerlerinin de arttığı gözlenmektedir. (Pearson correlation = ,456, *p*=,019)



Grafik 9: Yaş ile sol anterior korona radiata ADC ölçümü arasındaki ilişki



Grafik 10: Dializ süresi sol frontal beyaz cevher ADC ölçümü arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında hemodializ sürecinde beyaz cevherde meydana gelen değişikliklerin değerlendirilmesinde görüntüleme büyük önem arz etmektedir. Diffüzyon tensör görüntüleme su moleküllerinin difüzyon hareketlerine hassasiyeti ile beyaz cevherin mikrostriktürel bütünlüğünü ölçebilen gelişmiş non-invaziv bir görüntüleme yöntemi olup konvansiyonel görüntüleme yöntemlerinde izlenemeyen gizli değişiklikler gösterilebilmektedir (8, 86-88).

Mini Mental Test

Test global olarak bilişsel düzeyin saptanmasında kullanılabilecek, kısa, kullanışlı ve standardize bir metottur. SDBY hastalarında %60'a varan bozulmuş bilişsel fonksiyonlar bildirilmiştir ancak sıklıkla bu durum göz ardı edilmektedir (89).

Hemodiyaliz hastalarında bilişsel fonksiyonlarda bozulmanın tanınmasıyla bu hastalarda MMT'in kullanıldığı çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda hemodiyaliz hastalarında bilişsel fonksiyonlarda kontrol gruplarına göre azalma ile birlikte hemodiyaliz süresi ile korele olarak MMT skorunda azalma tespit edilmiştir (41, 42, 69, 70)

Bizim çalışmamızda da hasta ve kontrol gruplarından elde olunan MMT skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir. Hasta grubunda ortalama MMT skoru 27,08 ± 3,7 iken, kontrol grubunda ortalama skor 29,62 ± 0,63 ölçülmüştür. ($p < .05$)

Hasta grubunda korpus kallosumsplenium kesimi, sol posterior korona radiata, sol frontal beyaz cevher ve bilateral temporal beyaz cevher FA ölçümleri ile mini mental test skorları arasında orta derecede pozitif korelasyon gösterilmiş olup bu kesimlerde FA değerleri azaldıkça mini mental test skorlarının da azaldığı gösterilmiştir.

Zhang ve ark.ı 2015 yılında yaptıkları çalışmada benzer şekilde SDBY hasta grubunda MMT skorlarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalma tespit etmişlerdir. Ayrıca çalışmalarında sağ anterior korona radiata ve sol anterior talamik radyasyo bölgelerinde MMT skorları ve FA değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu

saptanmıştır(90). Çalışmamızda daha fazla beyaz cevher bölgesinde MMT skorları ve FA ölçümleri arasında anlamlı pozitif korelasyon göstermiş bulunmaktayız.

Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında difüzyon tensör görüntüleme yöntemi ile yapılan çalışmalarda diğer bilişsel fonksiyonları değerlendirmede kullanılan NP test (nörofizyolojik test), DST (digit symbol test) gibi testler ile de yine hasta gruplarında kontrol grubuna göre azalmış skorlar ve çeşitli beyaz cevher bölgelerinde bilişsel fonksiyonlar ile FA değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon gösterilmiştir (91).

Bilişsel-yürütücü fonksiyonlar frontal lobların prefrontal kesimlerinde ve bir çok posterior alandan yönetilmekte olupanormal frontotemporal iletim ya da prefrontal iletimde bozulmanın bilişşel-yürütücü fonksiyonlarda bozulmanın eşlik ettiği mental hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (92-94). Bizim çalışmamızda ve önceki çalışmalarda izlenen sonuçların da desteklediği üzere SDBY hastalarında bilişsel fonksiyonlarda azalmanın asosisyon liflerindeki hasarlanma nedeniyle olduğu söylenebilir.

Önceki çalışmalarda DTG ile nörodejeneratif değişikliklerin ve klinik fonksiyonlardaki örtülü hafif değişikliklerin gösterilebildiği belirtilmiştir (17, 95).Bizim çalışmamızda elde olunan bulgularla üreminin bilişsel fonksiyonlar üzerinde olumsuz etki yaptığı söylenebilir.

Dialize giren SDBY hastalarında bilişsel disfonksiyon böbrek yetmezliğinin derecesi ve artmış ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur (96).Hemodializ sürecinde devam eden progresif demyelinizasyonsüreci nedeniyle SDBY hastalarının bilişsel fonksiyonlarının monitörize edilmesi gerekmektedir.Mevcut çalışmada da gösterildiği üzere MMT, SDBY hastalarında bilişsel süreçlerin değerlendirilmesinde kullanılabilecek uygun bir ölçektir.

Dializ süresi ile MMT skorlarında düşüş arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir. Bu durum SDBY sürecinin mental fonksiyonlar üzerinde dializ sürecinde ortaya çıkan komplikasyonlardan daha etkili olduğunu düşündürebilir. Aynı hastalar üzerinde uygun süreler sonunda MMT' in tekrarlanması ve önceki skorlarla karşılaştırılması ile bu hususta daha aydınlatıcı bilgiler elde edilebilir.

Fraksiyonel Anizotropi (FA)

Çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna oranla sol frontal beyaz cevher (L Front WM), sol parietal beyaz cevher (L par WM), sağ oksipital beyaz cevher (R occ WM), sağ temporal beyaz cevher (R temp WM) ve sol temporal beyaz cevherden (L temp WM) elde olunan FA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

Hsieh ve ark.ının yaptığı çalışmada sağ parietal beyaz cevher, sol parietal beyaz cevher, sağ frontal beyaz cevher, sol frontal beyaz cevher, sağ oksipital beyaz cevher, sol oksipital beyaz cevher, sağ temporal beyaz cevher, sol temporal beyaz cevher, korpus kallosumgenu ve splenium bölgelerinde SDBY hastalarında FA değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (1).

Chou ve ark.ı korpus kallozumgenu ve splenium bölgelerinde, bilateral internal kapsülün retrolentiküler kısımları ve bilateral sagittal stratumda düşük FA değerleri ölçerken Kong ve ark.ının yaptığı çalışmada korpus kallosumgenu, korpus ve splenium bölgelerinde, bilateral anterior korona radiata, bilateral posterior korona radiata, bilateral superior korona radiata, bilateral posterior talamik radyasyo, sol superior longitudinal fasikulus ve sağ singulumda SDBY hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin azalmış FA değerleri elde olunmuştur (2, 91).

Diğer benzer bir çalışmada ise bilateral anterior korona radiata, sol anterior talamik radyasyo, bilateral inferior fronto-oksipital fasikulus, korpus kallozum genu ve korpus kesimlerinde, bilateral superior longitudinal fasikulus,bilateral frontal beyaz cevher ve sağ inferior longitudinal fasikulus olmak üzere on dört bölgede hasta grubunda FA değerlerinde azalma saptanmıştır (90).

Bizim çalışmamızda önceki çalışmalara göre hasta grubunda daha az beyaz cevher bölgesinde FA değerlerinde azalma izlenmesinin nedeni ölçümlerin ROI (Region of interest) yöntemi ile yapılması ve ROI ölçümlerinin noktasal lokalizasyon farklılıklarına duyarlı olması ile açıklanabilir. TBSS (Tract-based spatial statistics) denilen yeni bir yöntem ile tüm beynin voksel-wise DTG analizi yapılabilmekte ve bu sayede konvansiyonel ROI yönteminin noktasal duyarlılık dezavantajı ortadan kalkmaktadır (90).

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda FA değerinin aksonal dejenerasyon ve demyelinizasyonu gösteren bir parametre olduğu varsayılmıştır (9, 11, 14, 17).Beyaz cevher hasarının açıklanmasında birçok mekanizma öne sürülmektedir. Santral sinir sistemi komplikasyonlarının dializ sürecinin kendisinden kaynaklanan bir komplikasyon olduğu ya da üremik durum kaynaklı nörotoksinlerin birikiminin buna neden olabileceği düşünülmektedir (97-99). Yapılan bir patoloji çalışmasında kronik renal parankimal hastalık ile takip edilen genç erişkinlerde bilişselfonksiyon bozukluğu gelişmesinin dejeneratif mikroanjiopatiye bağlı olduğu öne sürülmektedir (100).

Önceki çalışmaları destekleyen bizim çalışmamızda da konvansiyonel MRG sekanslarında vizualize edilemeyen beyaz cevher değişikliklerinin DTG ile ortaya konabildiği gösterilmiş olup FA ölçümünün beyaz cevher hasarını göstermede potansiyel bir parametre olduğu dikkati çekmektedir.

Diğer çalışmaların aksine bizim çalışmamızda hasta grubunda dializ süresi ile FA değerleri arasında sol frontal beyaz cevher ve sağ temporal beyaz cevherde orta derecede negatif korelasyon gösterilmiş olup dializ süreleri arttıkça bu bölgelerdeki FA değerlerinin azaldığı izlenmiştir. Sadece Hsieh ve ark.ının yaptığı çalışmada benzer bir sonuca rastlanmaktadır (1).Bu bulgular son dönem böbrek yetmezliği komplikasyonlarına ek olarak hemodializ sürecinin de beyaz cevherin mikroskopik yapısının bozulmasına katkıda bulunduğunu ve anizotropiye neden olduğunu göstermekle birlikte bu hasarlanmanın sebebi halen net değildir.

Çalışmamızda hasta grubunda yapılan Multiple Regresyon analizinde korpus kallosum genu kesimi ve sol frontal beyaz cevher FA ölçümleri ile yaş arasında orta derecede negatif korelasyon gösterilmiş olup yaş arttıkça bu kesimlerde FA değerlerinin azaldığı izlenmiştir. Önceki çalışmalarda da yine bu bölgelerde ve ek olarak bilateral parietal beyaz cevher, sol temporal beyaz cevher, sağ superior korona radiata ve sağ posterior talamik radyasyodan yapılan ölçümlerde FA değerlerinin yaş arttıkça azaldığı gösterilmiştir (1, 91).Hasta sayısının diğer çalışmalara göre daha az ve ortalama yaşın daha küçük olması aradaki farklılığın sebebi olabilir.

ADC

ADC (Apparent Diffusion Coefficient) temel olarak canlı dokularda difüzyon oranını gösteren bir parametre olup su moleküllerinin difüzyon hareketleri net olarak kuantifiye edilebilmekte ve normal olmayan ADC değerleri ile ödemin patogenezi net olarak tanımlanabilmektedir. Kim ve ark.ı böbrek yetmezliğinin akut fazında sitotoksik ödemi işaret eden bilateral bazal ganglionlarda ADC değerlerinde azalma saptamıştır (101).

Aksine diğer birkaç çalışmada ise diabetik üremisi bulunan hastalarda bazal ganglionlarda artmış ADC değerlerinin vazojenik ödeme bağlı olduğu düşünülmüştür (102, 103). Üremik farelerde yapılan bir çalışmada da beyin dokusunda izlenen ödemin vazojenik ödeme bağlı olduğu gösterilmiştir.Chen ve ark.ı SDBY hastalarında hem hemodializ öncesinde hem de sonrasında ADC değerlerinde belirgin artış göstermiş olup bu durum ödemin natürünün sitotoksikten çok vazojenik karakterde olduğunu işaret etmektedir.

Bu bilgiler ışığında SDBY hastalarında hem sitotoksik hem de interstisyel karakterde ödemin bulunabileceği anlaşılmakta olup nefroensefalopatinin akut fazında izlenen ödemin sitotoksik natürde, kronik fazında izlenen ödemin ise daha çok vazojenik natürde olduğu düşünülebilir (104-106)

Çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna oranla korpus kallozum genu kesimi, sağ posterior korona radiata, sağ anterior korona radiata, sol anterior korona radiata, sağ frontal beyaz cevher, sol frontal beyaz cevher ve sağ temporal beyaz cevherden elde olunan ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

Yapılan benzer çalışmalarda korpus kallozumgenu, korpus ve splenium kesimleri, bilateral posterior ve anterior korona radiata, forceps major, internal kapsülün retrolentiküler kısımları, talamik radyasyo, singulat girus, superior temporal girus ve inferior prefrontal korteks beyaz cevherleri ile infratemporal alanda orta serebellar pedinkül, serebellar beyaz cevherler ve ponsun çaprazlaşan traktlarında artmış ADC değerleri gösterilmiştir (2, 90, 91).

Çalışmamızda hasta grubunda dializ süreleri ile sol frontal beyaz cevher ADC ölçümleri arasında orta derecede pozitif korelasyon izlenmiş olup dializ süresi attıkça bu kesimde

ADC değerlerinin de arttığı gözlenmiştir. Chou ve ark.ı MD ölçümünü kullandıkları çalışmalarında pons, sağ internal kapsülün retrolentiküler parçasında ve sol anterior frontal beyaz cevherde benzer şekilde dializ süresi uzadıkça MD değerlerinin de arttığını göstermişlerdir (2). Yine benzer bir çalışmadakorpus kallozum genu kesiminde ve sağ superior longitudinal fasikulusta MD değerinin dializ süresiyle pozitif korelasyonu izlenmiştir (90).

Hasta grubunda yapılan Multiple Regresyon analizinde sol anterior korona radiata ADC ölçümleri ile yaş arasında orta derecede pozitif korelasyon gösterilmiş olup yaş arttıkça bu kesimde ADC değerinin de arttığı izlenmiştir. (Pearson correlation = ,419, *p*=,033) Benzer bir ilişkiden önceki çalışmalarda bahsedilmemiştir.

Çalışmamızda ADC değerleri ve MMT skorları arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir. Literatürde sadece bir çalışmada sol anterior korona radiata ve sağ superior korona radiatada MD değeri ve mental test (CASI) skorları arasında negatif korelasyondan bahsedilmiştir (2).

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmamızda teknik kısıtlılıklar nedeniyle DTG ölçümleri klasik ROI yöntemiyle yapılmıştır. Bu yöntemde ölçümler noktasal lokalizasyon değişimlerine oldukça duyarlıdır. Yine parsiyel volüm etkisi ROI yönteminde dikkat edilmesi gereken bir durum olup mümkün olan en küçük ROI ler özenle yerleştirilmiştir. Ölçümler yapılırken bu konularda son derece dikkatli davranılmış olmasına rağmen yine de bu durumun elde edilen sonuçları etkilediğini düşünmekteyiz. Daha önce de bahsedildiği üzere; TBSS (Tract-Based Spatial Statistics) denilen yeni bir yöntem ile tüm beynin voksel-wise DTG analizi yapılabilmekte ve bu sayede konvansiyonel ROI yönteminin noktasal duyarlılık dezavantajı ortadan kalkmaktadır. Çalışmamız bu yöntem ile yapılabilseydi daha fazla beyaz cevher bölgesinde FA ve ADC değerleri ile ilgili ölçümlerde anlamlı istatistiksel sonuçlar elde edilebilirdi.

Yine teknik kısıtlılıklar nedeni ile diğer DTG parametreleri olan ve önceki çalışmalarda SDBY hastalarında ölçülen MD (Mean Diffusivity), AD (Aksiyel Diffusivity) ve RD (Radial Diffusivity) parametreleri mevcut çalışmada değerlendirilememiştir. Ancak çalışmamızda kullanılan ADC değerinin MD değerleriyle paralel değişiklik gösteren bir

parametre olduğu bilinmektedir ve istatistiksel olarak anlamlı ve beklenen sonuçlar elde olunabilmiştir.

SDBY hastalarının büyük çoğunluğunu ileri yaş gruptan hastaların oluşturması ve çalışmaya ileri yaş grubunda diğer iskemik ve metabolik nedenlerle ortaya çıkabilecek patolojileri etki dışı bırakabilmek için 20-50 yaş arası genç erişkinleri dahil etmemiz nedeniyle hasta grubumuz istatistiksel olarak yeterli olmakla birlikte görece az sayıda kalmıştır. Daha fazla hasta ve buna orantılı olarak daha fazla kontrol grubuyla çalışılması çalışmanın gücünü artıracaktır.

Uzun dönem değişikliklerin değerlendirilebilmesi için aynı hastalara uygun zaman aralıklarıyla çekimler tekrarlanıp DTG ölçümleri alınabilirse SDBY de izlenen beyaz cevher değişikliklerinin henüz net açıklanamayan mekanizmaları hakkında aydınlatıcı bilgiler elde edilebilir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna oranla sol frontal beyaz cevher, sol parietal beyaz cevher, sağ oksipital beyaz cevher, sağ temporal beyaz cevher ve sol temporal beyaz cevherden elde olunan FA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

Mevcut çalışmada hasta grubunda yapılan Multiple Regresyon analizinde korpus kallosumgenu kesimi ve sol frontal beyaz cevher FA ölçümleri ile yaş arasında orta derecede negatif korelasyon gösterilmiş olup yaş arttıkça bu kesimlerde FA değerlerinin azaldığı izlenmiştir. Ayrıca dializ süresi ile FA değerleri arasında sol frontal beyaz cevher ve sağ temporal beyaz cevherde orta derecede negatif korelasyon gösterilmiş olup dializ süreleri arttıkça bu bölgelerdeki FA değerlerinin azaldığı izlenmiştir.

Hasta ve kontrol gruplarından elde olunan MMT skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir. Ayrıca hasta grubunda korpus kallosum splenium kesimi, sol posterior korona radiata, sol frontal beyaz cevher, sağ temporal beyaz cevher ve sol temporal beyaz cevher FA ölçümleri ile mini mental test skorları arasında orta derecede pozitif korelasyon gösterilmiş olup bu kesimlerde FA değerleri azaldıkça mini mental test skorlarının da azaldığı gösterilmiştir.

Çalışmada hasta grubunda kontrol grubuna oranla korpus kallosum genu kesimi, sağ posterior korona radiata, sağ anterior korona radiata, sol anterior korona radiata, sağ frontal beyaz cevher, sol frontal beyaz cevher ve sağ temporal beyaz cevherden elde olunan ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda uzun süreli dialize giren SDBY hastalarında çeşitli beyaz cevher bölgelerinde kontrol grubuna oranla FA değerlerinde azalma saptanırken, ADC değerlerinde artış gözlenmiştir. SDBY hastalarında izlenen bilişsel fonksiyonlarda azalmanın FA değerleriyle pozitif korelasyon göstermesi; difüzyon tensor görüntülemenin bu hastaların monitörizasyonunda kullanılabilecek uygun, non-invaziv bir teknik olduğunu ve FA değerinin beyaz cevherin mikrostriktürel bütünlüğünü göstermede kullanılabilecek bir parametre olduğunu doğrulamaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Hsieh TJ, Chang JM, Chuang HY, et al. End-stage renal disease: in vivo diffusion-tensor imaging of silent white matter damage. Radiology 2009;252:518–25.

2. M.-C. Chou, T.-J. Hsieh, Y.-L. Lin, Y.-T. Hsieh, et al. Widespread White Matter Alterations in Patients with End-Stage Renal Disease: A Voxelwise Diffusion Tensor Imaging Study. AJNR Am J Neuroradiol 2013; 34:1945–51.

3. Agildere AM, Kurt A, Yildirim T, Benli S, Altinors N. MRI of neurologic complications in end-stage renal failure patients on hemodialysis: pictorial review. Eur Radiol 2001;11(6):1063–1069.

4. Tzamaloukas AH, Agaba EI. Neurological manifestations of uraemia and chronic dialysis. Niger J Med 2004;13(2):98–105.

5. Brouns R, De Deyn PP. Neurological complications in renal failure: a review. Clin Neurol Neurosurg 2004;107(1):1–16.

6. Cosottini M, Giannelli M, Siciliano G, et al. Diffusion-tensor MR imaging of corticospinal tract in amyotrophic lateral sclerosis and progressive muscular atrophy. Radiology 2005; 237(1):258–264.

7. Chen CL, Lai PH, Chou KJ, Lee PT, Chung HM, Fang HC. A preliminary report of brain edema in patients with uremia at first hemodialysis: evaluation by diffusion-weighted MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol 2007;28:68–71.

8. Nucifora PG, Verma R, Lee SK, Melhem ER. Diffusion-tensor MR imaging and tractography: exploring brain microstructure and connectivity. Radiology 2007;245(2):367–384.

9. Papanikolaou N, Karampekios S, Papadaki E, Malamas M, Maris T, Gourtsoyiannis N. Fractional anisotropy and mean diffusivity measurements on normal human brain: comparison between low- and high-resolution diffusion tensor imaging sequences. Eur Radiol 2006;16(1):187–192.

10. Grieve SM, Williams LM, Paul RH, Clark CR, Gordon E. Cognitive aging, executive function, and fractional anisotropy: a diffusion tensor MR imaging study. AJNR Am J Neuroradiol 2007;28(2):226–235.

11. Rocca MA, Pagani E, Absinta M, et al. Altered functional and structural connectivities in patients with MS: a 3-T study. Neurology 2007; 69(23):2136–2145.

12. Charlton RA, Barrick TR, McIntyre DJ, et al. White matter damage on diffusion tensor imaging correlates with age-related cognitive decline. Neurology 2006;66(2):217–222.

13. Sullivan EV, Pfefferbaum A. Diffusion tensor imaging and aging. Neurosci Biobehav Rev 2006;30(6):749–761.

14. Huisman TA, Schwamm LH, Schaefer PW, et al. Diffusion tensor imaging as potential biomarker of white matter injury in diffuse axonal injury. AJNR Am J Neuroradiol 2004; 25(3):370 –376.

15. Zhang Y, Schuff N, Jahng GH, et al. Diffusion tensor imaging of cingulum fibers in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. Neurology 2007;68(1):13–19.

16. Stahl R, Dietrich O, Teipel SJ, Hampel H, Reiser MF, Schoenberg SO. White matter damage in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: assessment with diffusion-tensor MR imaging and parallel imaging techniques. Radiology 2007;243(2):483–492.

17. Huang J, Friedland RP, Auchus AP. Diffusion tensor imaging of normal-appearing white matter in mild cognitive impairment and early Alzheimer disease: preliminary evidence of axonal degeneration in the temporal lobe. AJNR Am J Neuroradiol 2007;28(10):1943–1948.

18. Borroni B, Brambati SM, Agosti C, et al. Evidence of white matter changes on diffusion tensor imaging in frontotemporal dementia. Arch Neurol 2007;64(2):246–251.

19. Medina D, DeToledo-Morrell L, Urresta F, et al. White matter changes in mild cognitive impairment and AD: a diffusion tensor imaging study. Neurobiol Aging 2006;27(5): 663–672.

20. Sugihara S, Kinoshita T, Matsusue E, Fujii S, Ogawa T. Usefulness of diffusion tensor imaging of white matter in Alzheimer disease and vascular dementia. Acta Radiol 2004;45(6): 658–663.

21. Pisoni R, Remuzzi G. Pathophysiology and Management of Progressive Chronic Renal Failure. Primer on Kidney Diseases- 3 rd Edition., 2001, NKF. Chapter 58: 385-396.

22. Winearls G. Christopher. Clinical Evaulation and Manifestations of Chronic Renal Failure. Comprehensive Clinical Nephrology, 2000, Harcourt Publishers Limited.Section 14, Chapter 68: 68.1-68.14

23. Erek E, Suleymanlar G. Serdengecti K, Rology, dialysis and transplantation inTurkey. Nephrol. Dial. Transplant., 2002 Dec; 17 (12): 2087-2093.

24. Akoğlu E, Suleymanlar G, Kronik Bobrek Yetmezliği. Temel İc Hastalıkları. İlicin, Unal, Biberoğlu, Akalın, Suleymanlar. Cilt 1, 1996, 769-777. 43

25. Türk Nefroloji Derneği Registry Raporu, 1997.

26. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. AJKD, National Kidney Foundation, Vol 39, No 2 Suppl, February 2002.

27. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephrophaties. N. Engl. J. Med., 1998, 339: 1448-1156.

28. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. Nefroloji El Kitabı 2000. Konu 14A: Renal replasman tedavisi: 306-320

29. Bertram L. Kasiske. The evaluation of prospective renal transplant recipients. Primer on Kidney Diseases- 3 rd Edition., 2001, NKF. Chapter 67: 455-460.

30. Ulver Derici, Bijen Nazlıel, Ceyla İrkec, et al. Effect of haemodialysis on visual evoked potential parameters. Nephrology, 2003; 8: 11-15.

31. Hamel B, Bourne J.B, Ward J.W. and Teschan P.E. Visually evoked corticalpotentials in renal failure: transient potentials. Electroencephalography and ClinicalNeurophysiology, 1978, 44: 606-16.

32. Nielsen V.K. The peripheral nerve function in chronic renal failure. X. Decremental nerve conduction in uremia. Acta med. Scand., 1974, 196: 83-86.

33. Rossinni P.M, Pirchio M, Treviso M,et al. Checkerboard reversal pattern and flashVEPs in dialysed and non-dialysed subjects. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1981, 52: 435-44.

34. Arieff A.I, Massry S.G. Calcium metabolism of brain in acute renal failure: effects of uremia, hemodialysis, and parathyroid hormone. J Clin Invest 1974; 53: 387-92.

35. Cooper J.D, Hazarowitz VCI, Arieff A.I. Neurologic abnormalities in patients with acute renal failure. Kidney Int 1976; 10:556.

36. Goldstein DA, Massry SG. Effect of parathyroid hormone administration and its withdrawal on brain calcium and electroencephalogram. Mineral Electrolyte Metab1978; 1: 84-91.

37. Bansal VK, Bansal S. Nervous system disorders in dialysis patients. Handb Clin Neurol. 2014;119:395-404.

38. Biasoli S, D'Andrea G, Chiaramonte S. The role of neurotransmitters in the genesis of uremic encephalopathy. International J Artificial Organs 1984; 7 (2): 101-106.

39. Arieff A.L. Dialysis disequilibrium syndrome: Current concepts on pathogenesis and prevention. Kidney Int, 1994; 45: 629-635.)

40. Kurella Tamura M, Larive B, Unruh M et al. Prevalence and correlates of cognitive impairment: the Frequent Hemodialysis Network trials. Clin J Am Soc Nephrol 5: 1429–1438, 2010

41. Sehgal AR, Grey SF, DeOreo PB, Whitehouse PJ. Prevalence, recognition, and implications of mental impairment among hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 30:41-49, 1997.

42. Fazekas G, Fazekas F, Schmidt R, et al. Brain MRI findings and cognitive impairment in patients undergoing chronic hemodialysis treatment. J Neurol Sci 134:83-88,1995.

43. First MB (ed): American Psychiatric Association Diagnosticand Statistical Manual (ed 4). Washington DC, APAPress, 1994.

44. Knopman DS, Boeve BF, Petersen RC. Essentials ofthe proper diagnoses of mild cognitive impairment, dementia and major subtypes of dementia. Mayo Clin Proc 78:1290-1308, 2003.

45. Pereira AA, Weiner DE, Scott T, Sarnak MJ. Cognitive function in dialysis patients. Am J Kidney Dis. 2005 Mar;45(3):448-62.

46. Olsen S: The brain in uremia. A patho-anatomical study of brains from 104 patients dying in renal insufficiency, with reference to the influence of complicating factors, especially ischemia of the brain. Acta PsychiatrScand 36:S1-S128, 1961

47. Kamata T, Hishida A, Takita T, et al. Morphologic abnormalities in the brain of chronically hemodialyzed patients without cerebrovascular disease.Am J Nephrol 20:27-31, 2000.

48. Savazzi GM, Cusmano F, Musini S. Cerebral imagingchanges in patients with chronic renal failure treated conservatively or in hemodialysis. Nephron 89:31-36, 2001.

49. Geissler A, Frund R, Kohler S, et al. Cerebral metabolite patterns in dialysis patients: Evaluation with H-1 MRspectroscopy. Radiology 194:693-697, 1995.

50. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, et al. Silentbrain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. N Engl J Med 348:1215-1222, 2003

51. Fraser CL, Arieff AI. Nervous system complications in uremia. Ann Intern Med 109:143-153, 1988. 36. Smogorzewski MJ: Central nervous dysfunction in uremia. Am J Kidney Dis 38:S122-S128, 2001.

52. Blatt B, Tsushima WT. A psychological survey of uremic patients being considered for the chronic hemodialysis program: Intellectual and emotional patterns in uremic patients. Nephron 3:206-208, 1966.

53. Hart RP, Pederson JA, Czerwinski AW, Adams RL. Chronic renal failure, dialysis, and neuropsychological function. J Clin Neuropsychol. 1983 Dec;5(4):301-12.

54. Pliskin NH, Yurk HM, Ho T, Umans JG. Neurocognitive function in chronic hemodialysis patients. Kidney Int49:1435-1440, 1996.

55. Hart RP, Kreutzer JS. Renal system, in Tarter RE, Van Thiel DH, Edwards KL (eds): Medical Neuropsychology: The Impact of Disease on Behavior. NewYork, NY, Plenum,1988, pp 99-120.

56. English A, Savage RD, Britton PG, Ward MK, KerrDN. Intellectual impairment in chronic renal failure. BrMed J 1:888-890, 1978.

57. Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current conceptsin mild cognitive impairment. Arch Neurol 58:1985-1992,2001

58. Folstein MF, Folstein S, Mc Hugh PR. “Mini Mental State” A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res, 12:189-198, 1975.

59. Kaplan Hİ, Sadock BJ. Synopsis of Psychiatry-Behavioral Science & Clinical Psychiatry. 8. baskı, Mass Publishing, s. 328, 1998.

60. Horton AM, Slone DG, Shapiro S. Neuropsychometric correlates of the Mini Mental State Examination: Preliminary data. Percept Mot Skills, 65:64-66, 1987.

61. Fillenbaum GC, Heyman A, Wilkinson WE, Haynes CS. Comparison of two screening tests in Alzheimer disease: The correlation and reliability of the Mini Mental State Examination and Modified Blessed Test. Arch Neurol, 44:924-927, 1987.

62. Tsai L, Tsuang MT. The Mini Mental State Test and Computarized Tomography. Am J Psychiatry, 1376:436-439, 1979.

63. Pearlson GD, Tune LE. Cerebral ventricular size and cerebrospinal fluid acetylcholinesterase levels in senile dementia of the Alzheimer type. Psychiatry Res, 17:23-29, 1985.

64. DeKosky ST, Shih WJ, Schmith FA, Coupal J, Kirkpatrick C. Assessing utility of single photon emission computed tomography (SPECT) scan in Alzheimer disease: correlation with cognitive severity. Alzheimer Dis Assoc Disord, 4:14-23, 1990.

65. Molloy DW, Standish TIM. A guide to the standardized mini mental state examination. Int Psychogeriatr, 9 (Suppl.1): 87-94, 1997.

66. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize Mini Mental Test'in Türk Toplumunda Hafif Demans Tanısında Geçerlik ve Güvenilirliği. Turk Psikiyatri Dergisi 2002; 13(4):273-281.

67. Kiral K, Ozge A, Sungur MA, Tasdelen B. Detection of memory impairment in a community-based system: a collaborative study. Health Soc Work. 2013 May;38(2):89-96.

68. Keskinoglu P, Giray H, Picakciefe M, Bilgic N, Ucku R. The prevalence and risk factors of dementia in the elderly population in a low socio-economic region of Izmir,Turkey. Arch Gerontol Geriatr. 2006 Jul-Aug;43(1):93-100.

69. Bossola M, Antocicco M, Di Stasio E, Ciciarelli C, Luciani G, Tazza L, Rosa F, Onder G. Mini Mental State Examination over time in chronic hemodialysis patients.J Psychosom Res. 2011 Jul;71(1):50-4.

70. Dahbour SS, Wahbeh AM, Hamdan MZ. Mini mental status examination (MMSE) in stable chronic renal failure patients on hemodialysis: The effects of hemodialysis on the MMSE score. A prospective study. Hemodial Int. 2009 Jan;13(1):80-5.

71. Le Bihan D, van Zijl P. From the diffusion coefficient to the diffusion tensor. NMR Biomed. 2002 Nov-Dec;15(7-8):431-4

72. Le Bihan D, Delannoy J, Levin RL. Temperature mapping with MR imaging of molecular diffusion: application to hyperthermia. Radiology. 1989 Jun;171(3):853-7.

73. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. Radiology. 1986 Nov;161(2):401-7.

74. Vaghefi E, Donaldson PJ. An exploration into diffusion tensor imaging in the bovine ocular lens. Front Physiol. 2013 Mar.

75. TMRD, Nöroradyoloji Manyetik Rezonans uygulamaları, Editör İlhan Erdem, Difüzyon MR ve Difüzyon tensör görüntüleme, Syf 238-255

76. Crank J. The mathematics of diffusion. Oxford: Oxford University Press, 1975; 1-10

77. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. J Magn Reson B. 1994 Mar;103(3):247-54.

78. Mattiello J1, Basser PJ, Le Bihan D. The b matrix in diffusion tensor echo-planar imaging. Magn Reson Med. 1997 Feb;37(2):292-300.

79. Mattiello J, Basser PJ, LeBihan D. Analytical expressions for the b matrix in NMR diffusion imaging and spectroscopy. Journal of magnetic resonance, Series A. 1994 Jun 30;108(2):131-41.

80. Jellison BJ, Field AS, Medow J, Lazar M, Salamat MS, Alexander AL.Diffusion tensor imaging of cerebral white matter: a pictorial review of physics, fiber tract anatomy, and tumor imaging patterns.AJNR Am J Neuroradiol. 2004 Mar;25(3):356-69.

81. Sundgren PC, Dong Q, Gomez-Hassan D, Mukherji SK, Maly P, Welsh R. Diffusion tensor imaging of the brain: review of clinical applications. Neuroradiology. 2004 May 1;46(5):339-50.

82. Harris AD, Pereira RS, Mitchell JR, Hill MD, Sevick RJ, Frayne R. A comparison of images generated from diffusion-weighted and diffusion-tensor imaging data in hyper-acute stroke. Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2004 Aug 1;20(2):193-200.

83. Park HJ, Kubicki M, Shenton ME, Guimond A, McCarley RW, Maier SE, Kikinis R, Jolesz FA, Westin CF. Spatial normalization of diffusion tensor MRI using multiple channels. Neuroimage. 2003 Dec 31;20(4):1995-2009.

84. Douek P, Turner R, Pekar J, Patronas N, Le Bihan D. MR colormapping of myelin fiber orientation.J Comput Assist Tomogr 1991;15:923–929

85. House EL, Pansky B. A Functional Approach to Neuroanatomy.New York: McGraw-Hill, 1960

86. Neil JJ. Diffusion imaging concepts for clinicians. J Magn Reson Imaging. 2008;27:1–7.

87. Assaf Y, Pasternak O. Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: a review. J Mol Neurosci. 2008;34:51–61.

88. Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Field AS. Diffusion tensor imaging of the brain. Neurotherapeutics. 2007;4:316–329.

89. Agganis BT, Weiner DE, Giang LM, et al. Depression and cognitive function in maintenance hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 2010;56:704–712.

90. Zhang R, Liu K, Yang L, Zhou T, Qian S, Li B, Peng Z, Li M, Sang S, Jiang Q, Sun G. Reduced white matter integrity and cognitive deficits in maintenance hemodialysis ESRD patients: a diffusion-tensor study. Eur Radiol (2015) 25:661–668

91. Kong X, Wen J, Qi R, et al. Diffuse Interstitial Brain Edema in Patients With End-Stage Renal Disease Undergoing Hemodialysis: A Tract-Based Spatial Statistics Study. Zhu. M, ed. Medicine. 2014;93(28):e313.

92. Carpenter PA, Just MA, Reichle ED. Working memory and executive function: evidence from neuroimaging. Curr Opin Neurobiol 10:195–199, 2000.

93. Fletcher P, McKenna PJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ. Abnormal cingulate modulation of fronto-temporal connectivity in schizophrenia. Neuroimage 9:337–342, 1999.

94. Spence SA, Liddle PF, StefanMD et al. Functional anatomy of verbal fluency in people with schizophrenia and those at genetic risk. Focal dysfunction and distributed disconnectivity reappraised. Br J Psychiatry 176:52–60, 2000.

95. Kantarci K, Senjem ML, Avula R, et al. Diffusion tensor imaging and cognitive function in older adults with no dementia. Neurology 2011;77:26–34.

96. Koushik NS, McArthur SF, Baird AD. Adult chronic kidney disease: neurocognition in chronic renal failure. Neuropsychol Rev. 2010;20:33–51.

97. Rocca MA, Pagani E, Absinta M, et al. Altered functional and structural connectivities in patients with MS: a 3-T study. Neurology; 69(23):2136–2145, 2007.

98. Palmer CA. Neurologic manifestations of renal disease. Neurol Clin 20:23–34, 2002.

99. Smogorzewski MJ. Central nervous dysfunction in uremia. Am J Kidney Dis 38:S122–S128, 2001.

100. Arismendi-Morillo G, Fernandez-Abreu M. Ultrastructural cutaneous microvascular pathology of young adults aged up to 50 years with chronic kidney disease and vascular cognitive impairment. Ultrastruct Pathol 34:214–218, 2010.

101. T. K. Kim, S. I. Seo, J. H. Kim, N. J. Lee, and H. Y. Seol. Diffusion-weighted magnetic Resonance imaging in the syndrome of acute bilateral basal ganglia lesions in diabetic uremia. MovementDisorders, vol. 21,no. 8, pp. 1267–1270, 2006.

102. E. J. Lee, J.-H. Park, Y. K. Ihn, Y. J. Kim, S. K. Lee, and C. S. Park. Acute bilateral basal ganglia lesions in diabetic uraemia: diffusion-weighted MRI. Neuroradiology, vol. 49, no. 12, pp. 1009–1013, 2007.

103. C. H. Yoon, J. I. Seok, D. K. Lee, and G. S. An. Bilateral basal ganglia and unilateral cortical involvement in a diabetic uremic patient. Clinical Neurology and Neurosurgery, vol. 111, no. 5, pp. 477–479, 2009.

104. J.-P. Galons, T. Trouard, A. F. Gmitro, and Y.-H. H. Lien. Hemodialysis increases apparent diffusion coefficient of brain water in nephrectomized rats measured by isotropic diffusion weighted magnetic resonance imaging. Journal of Clinical Investigation, vol. 98, no. 3, pp. 750–755, 1996.

105. C. L.Chen, P. H. Lai, K. J. Chou,P.T. Lee,H.M.Chung, andH.-C. Fang. A preliminary report of brain edema in patients with uremia at first hemodialysis: evaluation by diffusion-weighted MR Imaging. American Journal of Neuroradiology, vol. 28, no. 1, pp. 68–71, 2007.

106. Hui Juan Chen, Long Jiang Zhang, and Guang Ming Lu. Multimodality MRI Findings in Patients with End-Stage Renal Disease. BioMed Research International, vol. 2015, Article ID 697402

Ek 1. Standardize Mini – Mental Test

STANDARDİZE MİNİ-MENTAL TEST (SMMT)

(Lütfen uygulama kılavuzuna göre kullanınız)

Ad Soyad: **Tarih:** **Yaş:**

Eğitim (Yıl): **Meslek:** **Aktif El:**

Toplam Puan:

Oryantasyon (Toplam puan 10)

Hangi yıl içindeyiz.....( )

Hangi mevsimdeyiz.....( )

Hangi aydayız.....( )

Bugün ayın kaçı.....(+1 -1).....( )

Hangi gündeyiz.....( )

Hangi ülkede yaşıyoruz.....( )

Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız.....( )

Şu an bulunduğunuz semt neresidir.....( )

Şu an bulunduğunuz bina neresidir.....( )

Şu an bu binada kaçıncı kattasınız.....( )

(Her bir madde için 1 puan verilir)

Kayıt Hafızası (Toplam puan 3)

Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın (masa, bayrak, elbise).

(20 sn süre tanınır, her doğru isim için 1 puan verilir).....( )

Dikkat ve Hesap Yapma (Toplam puan 5)

100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.

(Her doğru işlem için 1 puan verilir) (100, 93, 86, 79, 72, 65,).....( )

Hatırlama (Toplam puan 3)

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin (masa, bayrak, elbise)

(Her doğru isim için 1 puan verilir).....( )

Lisan (Toplam puan 9)

a) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) (20 sn süre tanınır her doğru isim için 1 puan verilir)
(Toplam puan 2).....( )

b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum"
(10 sn süre tanınır, doğru ve tam cümle için 1 puan verilir).....( )

c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" (30 sn süre tanınır, her doğru işlem için 1 puan verilir, toplam puan 3).....( )

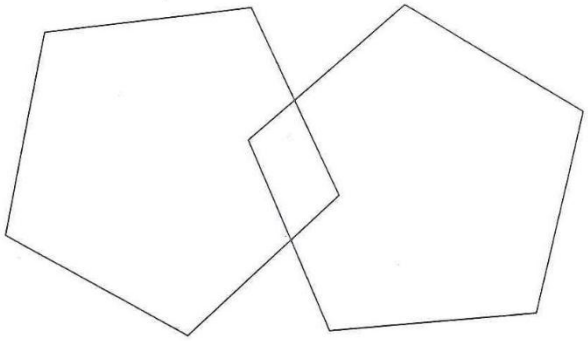
d) Şimdi size bir cümle vereceğim.* Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın (Doğru işlem için 1 puan verilir).....( )

e) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (30 sn süre tanınır, anlamlı bir cümle için 1 puan verilir).....( )

f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin.*(1 dk. süre tanınır, kenar sayısı tam şekil için 1 puan verilir).....( )

*Lütfen aşağıdaki cümle ve şekli gösteriniz.

GÖZLERİNİZİ KAPATIN



TOPLAM PUAN: _____

Ek 2. Eğitimsizler için Standardize Mini – Mental Test

EĞİTİMSİZLER İÇİN STANDARDİZE MİNİ-MENTAL TEST (SMMT-E)

(Lütfen uygulama kılavuzuna göre kullanınız)

Ad Soyad: **Tarih:** **Yaş:**
Eğitim (Yıl): **Meslek:** **Aktif El:**
Toplam Puan:

Oryantasyon (Toplam puan 10)

Hangi yıl içindeyiz..... ( )
Hangi mevsimdeyiz..... ( )
Hangi aydayız..... ( )
Hangi gündeyiz..... ( )
Şu an sabah mı, öğlen mi, akşam mı..... ( )
Hangi ülkede yaşıyoruz..... ( )
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız..... ( )
Şu an bulunduğunuz semt neresidir..... ( )
Şu an bulunduğunuz bina neresidir..... ( )
Şu an bu binada kaçıncı kattasınız..... ( )
(Her bir madde için 1 puan verilir)

Kayıt Hafızası (Toplam puan 3)

Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın
(masa, bayrak, elbise). (20 sn süre tanınır, her doğru isim için 1 puan verilir)..... ( )

Dikkat ve Hesap Yapma (Toplam puan 5)

Haftanın günlerini geriye doğru sayar mısınız? Örneğin PAZAR'dan önce CUMARTESİ gelir, ondan önce ne gelir? Devam edin.
(Deneğin toplam 5 günü sırasıyla doğru sayması gerekir, her doğru gün için 1 puan verilir)..... ( )

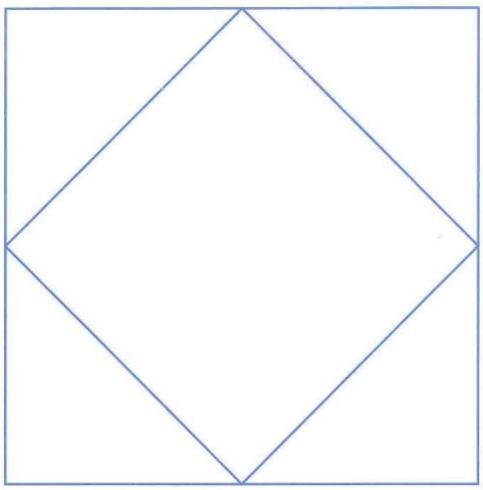
Hatırlama (Toplam puan 3)

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınızı söyleyin (masa, bayrak, elbise)
(Her doğru isim için 1 puan verilir)..... ( )

Lisan (Toplam puan 9)

a) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) (20 sn süre tanınır her doğru isim için 1 puan verilir)
(Toplam puan 2)..... ( )
b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin.
"Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn süre tanınır, doğru ve tam cümle için 1 puan verilir)..... ( )
c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın.
"Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen"
(30 sn süre tanınır, her doğru işlem için 1 puan verilir, toplam puan 3)..... ( )
d) Şimdi yüzüme bakın ve yaptığımın aynısını yapın (Gözlerinizi kapatın) (Doğru işlem için 1 puan verilir)..... ( )
e) Şimdi evinizle ilgili bir şey söyleyin (30 sn süre tanınır, anlamlı bir cümle için 1 puan verilir)..... ( )
f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin.* (1 dk. süre tanınır, kenar sayısı tam şekil için 1 puan verilir)..... ( )

*Lütfen aşağıdaki şekli gösteriniz.



TOPLAM PUAN: _____