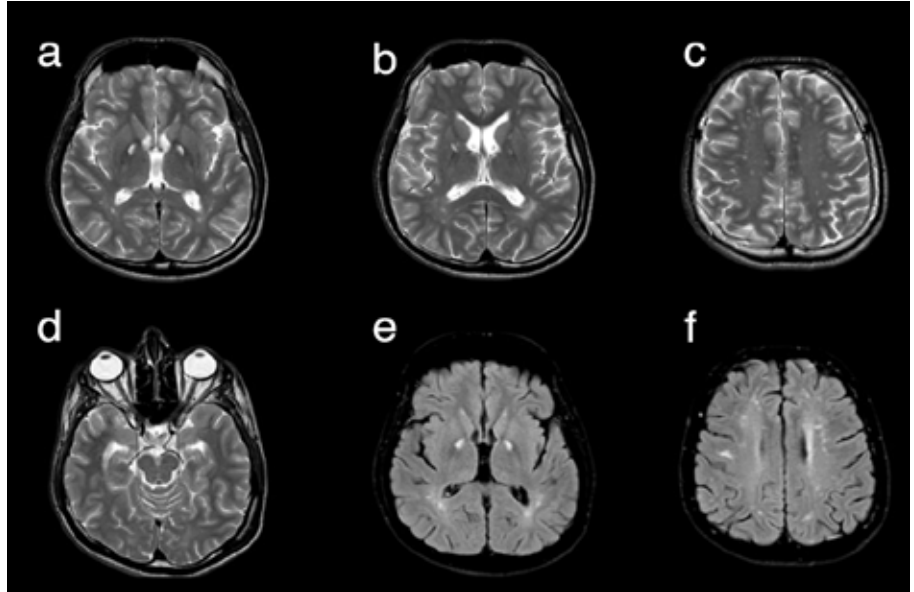


Toksik Metabolik Hastalıklar

Konuk Editör: Alpay Alkan

TÜRK RADYOLOJİ SEMİNERLERİ



TÜRK RADYOLOJİ SEMİNERLERİ

Konuk Editör: Alpay Alkan

Toksik Metabolik Hastalıklar

Cilt 11 • Sayı 1 • Nisan 2023



TÜRK RADYOLOJİ DERNEĞİ

Baş Editör

Polat Koşucu

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farabi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

E-posta: polatkosucu@hotmail.com

Yardımcı Editörler

Selen Bayraktaroğlu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: selenb2000@gmail.com

Suzan Şaylısoy

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

E-posta: sunasel06@yahoo.com



Publisher Contact

Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1
34093 İstanbul, Türkiye

Phone: +90 (530) 177 30 97

E-mail: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr

Web: www.galenos.com.tr

Yayıncı Sertifika No: 14521

Online Publication Date: April 2023

E-ISSN: 2148-1210

DERGİ YÖNERGİSİ

1. Tanım ve Amaç

Bu yönerge, Türk Radyoloji Derneği'nin yayın organı olan Türk Radyoloji Seminerleri'nin bilimsel açıdan yüksek nitelikli olması amacıyla, yayın politikasını ve işleyişini tanımlamaktadır. İçerikte yer alan maddeler Türk Radyoloji Derneği'nin bilimsel politikaları ve tüzüğünde yer alan prensiplere uygun hazırlanmıştır.

Türk Radyoloji Derneği'nin bilimsel yayını olan Diagnostic and Interventional Radiology dışında, yılda 3 kez Türkçe olarak yayımlayacağı Türk Radyoloji Seminerleri, radyoloji ve ilgili diğer branşlarda görev yapan hekimlerin, seçilmiş konularda güncel bilgi ve deneyimlere ulaşmasını ve asistan eğitimine katkı sağlamayı amaçlamaktadır.

Türk Radyoloji Seminerleri, **EBSCO** tarafından indekslenmektedir

2. İşleyiş

Editörler Kurulu Türk Radyoloji Derneği tarafından atanan bir Editör ve iki Editör Yardımcısı'dan oluşur.

- Editörler Kurulu derginin Yazım Kuralları'nı belirler.
- Her sayı için, Editörler Kurulu tarafından ana konu başlığı ve Konuk Editör belirlenir.
- Konuk Editör, Editörler Kurulu tarafından belirlenen çerçeve ve verilen süre içinde yayımlanacak olan yazı başlıklarını ve bu yazıları hazırlayacak olan kişileri belirleyerek Editörler Kurulu'na sunar.
- Editörler Kurulu'nun onayını takiben yazarlara davet mektupları gönderilir.
- Yazılar Konuk Editör tarafından kontrol edilir ve düzeltmeler yapıldıktan sonra Editörler Kurulu'na gönderilir.
- Editörler Kurulu tarafından kontrol edilen yazılar baskı planına aktarılır. Editörler Kurulu bu aşamada yazıların içeriği ve yazarlarıyla ilgili düzenleme yapma yetkisine sahiptir.

3. Editörler Kurulu'nun Özellikleri

- Editörler Kurulu Türk Radyoloji Derneği Yönetim Kurulu tarafından üç sene için atanır. Editörler Kurulu'nda en fazla iki dönem görev alınabilir.
- Editörler Kurulu'na atanacak kişilerin Web of Science'ta indekslenen tıp dergilerinde yayınlanmış en az 30 adet yayını olmalıdır.
- Bu yayınların en az 10 tanesi araştırma yazısı olmalıdır.
- Bu yayınların en az 5'inde birinci isim ya da sorumlu (Corresponding) yazar olarak yer almalıdır.

4. Editörler Kurulu'nun Sorumlulukları

- Derginin amaçlarını ve yayın politikasını TRD Yönetim Kurulu ile birlikte belirlemek
- Baskının zamanında yapılmasını ve devamlılığını sağlamak
- Yazıların içeriğini denetlemek ve düzenlemek
- Konuk Editör'ü ve ana konu başlığını belirlemek ve yazarları onaylamak
- Gerek görüldüğünde konuk editöre alt konu başlıkları ve yazar önerisinde bulunmak

5. Konuk Editör'ün Özellikleri

- Konusunda, uluslararası derneklerin yönetiminde veya kongre aktivitelerinde aktif görev almış olmalı ya da aşağıdaki kuralları karşılamalıdır.
- Web of Science'ta indekslenen dergilerde yayınlanmış en az 30 yayını olmalıdır.
- Yayınların en az 8 tanesi araştırma makalesi olmalıdır.
- Yayınların en az 5 tanesinde ilk isim ya da sorumlu (Corresponding) yazar olarak yer almalıdır.

6. Konuk Editör'ün Görevleri

- Güncel konulu yazı başlıklarını Editörler Kurulu ile birlikte belirlemek
- Yazarları Editörler Kurulu ile birlikte belirlemek
- Yazıları süresi içinde yazarlardan toplamak
- Yazı içeriklerini, görselleri, tabloları ve kaynakları kontrol etmek ve düzeltmeleri yapmak
- Her yazı için bilimsel içerik yönünden hakemlik yapmak

AMAÇLAR VE KAPSAM

Türk Radyoloji Seminerleri, Türk Radyoloji Derneği'nin sürekli tıp eğitimi faaliyetleri kapsamında sadece elektronik olarak yayınlanmaktadır. Yayın dili Türkçe olan dergi Nisan, Ağustos ve Aralık aylarında olmak üzere yılda 3 sayı yayınlanmaktadır.

Derginin öncelikli hedefi, kanıta dayalı tıp literatürüne yansımış olan en güncel bilgileri ve deneyimleri, radyoloji alanında çalışan hekimlere ve ilgili diğer branşlarda görev yapan hekimler ve sağlık profesyonellerine pratik bir şekilde aktarmaktır.

Derginin yayın politikası ve Editöryel işleyişi, Türk Radyoloji Derneği tarafından atanan bir Editör ve iki Editör Yardımcısı'dan oluşan Editörler Kurulu tarafından, uluslararası biyomedikal yayıncılık standartları ve etik prensiplere bağlı kalınarak belirlenir ve denetlenir.

Editörler Kurulu her sayı için radyolojinin alt konularından bir ana başlık belirler ve içerik planlaması ve koordinasyonu için Konuk Editör atanır. Konuk Editör yazıların başlıkları ve yazarlarını planlayarak Editörler Kurulu'nun onayına sunar. Yazıların basım öncesi denetimi ve içerik düzenlemeleri Konuk Editör ve Editörler Kurulu tarafından yapılır. Yazıların bilimsel ve hukuki sorumluluğu yazarlarına aittir.

Dergide yayınlanan yazılar www.turkradyolojiseminerleri.org adresinde tam metin olarak yayınlanmaktadır.

Derginin mali kaynakları, reklam gelirleri ve Türk Radyoloji Derneği fonlarından oluşmaktadır. Reklam vermek isteyen kuruluşlar Türk Radyoloji Derneği'ne başvurmalıdır.

Türk Radyoloji Seminerleri'nin isim hakkı ve yayınlanan içeriklerin telif hakları yazarların yazılı izinleriyle Türk Radyoloji Derneği'ne aittir. Yazılar, tablolar, görseller ve diğer tüm içeriklerin kullanımı ve tıpkı basımları için Türk Radyoloji Derneği'ne müracaat edilmelidir.

Editörler Kurulu

Adres : Hoşdere Cad., Güzelkent Sok, Çankaya Evleri, F Blok, No:2 06540 Çankaya, Ankara

Telefon : +90 312 442 36 53

Faks : +90 312 442 36 54

E-posta : info@turkradyolojiseminerleri.org

Web : www.turkradyolojiseminerleri.org

Yayıncı - GALENOS YAYINEVİ

Adres : Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1 34093 İstanbul, Türkiye

Telefon : +90 (530) 177 30 97

E-posta : info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr

Web : www.galenos.com.tr

YAZIM KURALLARI

Türk Radyoloji Seminerleri'nde sadece Editörler Kurulu ve Konuk Editör tarafından belirlenen ve davet edilen yazılar yayınlanır. Bu sistem dışında dergiye gönderilen yazılar değerlendirilmeye alınmaz.

Davet edilen kişiler yazılarını aşağıda belirtilen formatlarda hazırlayarak www.turkradyolojiseminerleri.net web sayfası üzerinden dergiye göndermelidir. Yazıların hazırlanması aşamasında bu kurallara riayet edilmesi derginin yayın süreçlerinin hızlı ve sağlıklı bir şekilde yürütülmesi açısından önemli olduğundan tüm yazarların bu kılavuza uygun hareket etmeleri Editörler Kurulu tarafından beklenmektedir.

Genel Kurallar

1. Yazılar bilimsel açıdan üst düzeyde olmalı ve en güncel kaynaklarla desteklenmelidir.
2. Daha önce başka bir dergi veya kitapta yayınlanmamış ya da yayın için değerlendirme aşamasında olmamalıdır.
3. Metinler özgün hazırlanmalı, başka bir yerli kaynaktan kopyalanmamalı veya yabancı kaynaklardan çeviri yapılmamalıdır. Tüm yazılar baskı öncesi iThenticate programı üzerinden aşırma ve kopya yayın yönlerinden incelenecek ve literatürdeki diğer yayınlarla benzeşme oranları yüksek bulunan yazılar yazarlarına iade edilecektir.
4. Yazılarda yer verilen tablolar, şekiller, resimler ve diğer görseller özgün olmalı, başka bir kaynaktan alındıysa Türk Radyoloji Seminerleri'nde tekrar yayınlanabilmesi için gerekli izinler yazarlar tarafından alınmalı ve izin belgeleri dergiye gönderilmelidir.
5. Kaynak listesinde yalnızca yayınlanmış ya da yayınlanmak üzere kabul edilmiş ve mümkün oldukça yeni çalışmalar kullanılmalıdır. Ulaşılmaması mümkün olmayan ve veri tabanlarında indekslenmeyen kaynaklar kullanılmamalıdır.
6. Özellikle tablolar, metni açıklayıcı ve kolay anlaşılır hale getirecek biçimde hazırlanmalı ve metnin tekrarı niteliğinde olmamalıdır.
7. Her yazıda en fazla iki isim olmalı ve yazarlardan en az bir tanesinin akademik ünvanı ya da eğitim hastanelerinde 10 yılın üzerinde uzmanlığı bulunmalıdır. Her sayıda, bir yazarın en fazla bir adet yazısı yayınlanabilir.
8. Yazarlardan en az birinin, Web of Science'da indekslenen dergilerde çıkmış en az 15 yazısı olmalı, bu yayınlardan en az 8 tanesi araştırma makalesi olmalı, en az 5 tanesinde ilk isim olmalıdır.
9. Yazılar derginin yayınlanma tarihinden en geç 5 ay öncesinde konuk editöre iletilmiş olmalıdır.

Teknik Kurallar

1. Yazılar Microsoft Office Word programında, Times New Roman yazı karakterinde, 12 punto, çift satır aralıklı ve sayfa kenarı boşlukları 2.5 cm olarak hazırlanmalıdır.
2. Derginin yayın dili Türkçe olduğundan yazı dosyalarında yer alan tüm içerikler sadece Türkçe dilinde verilmelidir.
3. İlk sayfada yazının başlığı, 500 boşluksuz karakter sayısını geçmeyecek şekilde özeti, yazarların isimleri, kurum bilgileri, posta adresleri, E-posta adresleri ve telefon numaraları yazılmalıdır.
4. İkinci sayfadan itibaren yazının tam metni verilmelidir. Tam metin, yazının konusuna uygun bir şekilde yazarlar tarafından belirlenen alt başlıklara bölünmelidir. Tam metin kelime sayısının alt ve üst sınırı, yazının konusuna uygun olacak şekilde Konuk Editör tarafından yazarlara bildirilecektir.
5. Tam metin yazıldıktan sonra Kaynaklar verilmelidir. Kaynakların alt ve üst sınırı yazının konusuna uygun olacak şekilde Konuk Editör tarafından yazarlara bildirilecektir. Tüm Kaynaklar cümle sonlarında köşeli parantez içinde yazılmalı ve metin içinde geçiş sırasına göre listelenmelidir. Kaynak yazım stilleri aşağıda verilen formata uygun olmalıdır.
 - Altı ya da daha az yazarlı kaynaklarda tüm isimler yazılmalı, yazar sayısı altıyı aştığında ise, ilk altı yazarın ismi yazılarak arkasından tam metni Türkçe olan kaynaklarda "ve ark.", İngilizce olan kaynaklarda ise "et al." ifadesi eklenmelidir.
 - Dergi: Muller C, Buttner HJ, Peterson J, Roskomun H. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after placement of coronary artery stents. *Circulation* 2000; 101: 590-3.
 - Kitap bölümü: Sherry S. Detection of thrombi. In: Strauss HE, Pitt B, James AE, editors. *Cardiovascular Medicine*. St Louis: Mosby; 1974.p.273-85.
 - Tek yazarlı kitap: Cohn PF. *Silent myocardial ischemia and infarction*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 1993.
 - Yazar olarak editör(ler): Norman IJ, Redfern SJ, editors. *Mental health care for elderly people*. New York: Churchill Livingstone; 1996.

YAZIM KURALLARI

- Toplantıda sunulan makale: Bengissson S. Sothemin BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92.Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992.p.1561-5.
 - Bilimsel veya teknik rapor: Smith P. Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX) Dept. of Health and Human Services (US). Office of Evaluation and Inspections: 1994 Oct. Report No: HHSIGOE 169200860.
 - Tez: Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (dissertation). St. Louis (MO): Washington Univ. 1995.
 - Yayına kabul edilmiş ancak henüz basılmamış yazılar: Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. N Engl J Med In press 1997.
 - Erken Çevrimici Yayın: Aksu HU, Ertürk M, Gül M, Uslu N.Successful treatment of a patient with pulmonary embolism and biatrial thrombus. Anadolu Kardiyol Derg 2012 Dec 26. doi: 10.5152/akd.2013.062. [Epub ahead of print]
 - Elektronik formatta yayınlanan yazı: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: [http:// www. cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm).
6. Tablolar Microsof Office Word programında “Tablo Ekle” özelliği kullanılarak hazırlanmalı ve Kaynaklar’dan sonra metin içinde geçiş sırasına uygun olarak yerleştirilmelidir. Her yazı için belirlenen tablo sayısı, yazının konusuna uygun olacak şekilde Konuk Editör tarafından yazarlara bildirilecektir.
 7. Görseller (Şekil ve Resim) tam metinde geçen konuları açıklamaya yetecek sayıda olmalı, yüksek çözünürlüklü ve en az 300 dpi jpeg dosyası formatında online sisteme ayrıca yüklenmelidir. Görsellerin numaralandırılmaları metin içinde işaretlenmeli ve alt yazıları tam metin dosyasının sonuna eklenmelidir. Her yazı için belirlenen tablo sayısı, yazının konusuna uygun olacak şekilde Konuk Editör tarafından yazarlara bildirilecektir.
 8. Video ve hareketli görüntülerle desteklenen yazılar derginin sürekli tıp eğitimi amacına hizmet etmesi açısından değerli ve önemlidir. Bu dosyalar en fazla 3 MB boyutunda ve “mpeg” formatında hazırlanmalı ve ayrı bir dosya olarak sisteme yüklenmelidir.
 9. Tablo ve görsellerin başlıklarında ve yazı içinde anılmasında Arabik rakam yazılmalı, Roma rakamları kullanılmamalıdır.
 10. Görseller, videolar ve hareketli görüntülerde hasta ve kurum isimleri yer almamalıdır.
 11. Metin, tablo ve görsellerde kullanılan ondalık sayılar virgöl ile ayrılmalıdır.
 12. Paragrafların ilk cümleleri kısaltma ile başlamamalıdır.
 13. Farmasötik ürünler jenerik isimleriyle yazılmalı, ticari marka adı kullanılmamalı; tıbbi malzeme ve aygıt isimlerinde ise marka ve firma ismi ile, şehir ve ülke bilgisi yer almalıdır.
 14. Hazırlanan konu ile ilgili metnin sonunda 5 adet çoktan seçmeli soru hazırlanmalı ve doğru yanıtı işaretlenmelidir.
 15. Yayın Hakkı Devir Formu doldurularak imzalanmalı ve dergiye gönderilmelidir. Yazarlar imzaladıkları formu tarayıcıdan geçirecek şekilde sisteme PDF veya JPEG formatında yükleyebilecekleri gibi, E-posta, faks veya kargo ile de aşağıda yazılı Yayıncı adreslerine gönderebilirler. Yayın Hakkı Devir Formu gönderilmeyen yazılar basılmayacaktır.
- Her türlü konuda bilgi ve destek almak için aşağıda yazılı adresler aracılığıyla Editörler Kurulu ve Yayıncı ile iletişim kurulabilir.

Editörler Kurulu

Adres : Hoşdere Cad., Güzelkent Sok, Çankaya Evleri, F Blok, No:2 06540 Çankaya, Ankara

Telefon : +90 312 442 36 53

Faks : +90 312 442 36 54

E-posta : info@turkradyolojiseminerleri.org

Web : www.turkradyolojiseminerleri.org

Yayıncı - GALENOS YAYINEVİ

Adres : Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1 34093 İstanbul, Türkiye

Telefon : +90 (212) 621 99 25

Faks : +90 (212) 621 99 27

E-posta : info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr

Web : www.galenos.com.tr

Editörden

Değişen metabolizma ürünleri ve çeşitli ekzojen toksinler merkezi sinir sistemi üzerinde hasarlanmaya yol açabilmektedir. Maruz kalma süresine bağlı olarak toksik ajanlar geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz mikroyapısal değişikliklere neden olabilir. Toksik ve metabolik hastalıklar klinik olarak nöbet, baş dönmesi, ekstremitelerde güçsüzlük, parezi veya pleji gibi fokal veya jeneralize nörolojik defisitlerle kendini göstermektedir. Bu semptomlar genellikle non-spesifik olup nörogörüntüleme yöntemleri etiyolojiyi belirlemede önemli bir role sahiptir. MRG, hastalığın hem erken hem de geç evrelerinde hasarlanma derecesini gösterir. Toksik ve metabolik hastalıklarda görüntüleme bulguları ayırıcı tanıya önemli katkılarda bulunmaktadır. Lezyonların topografik dağılımı, diğer ensefalopati nedenlerini dışlamaya yardımcı olabilmektedir. Bu derlemede günümüz pratiğinde en sık karşılaştığımız metabolik ve toksik hastalıklarda görüntüleme bulguları tartışılmaktadır.

Prof. Dr. Alpay Alkan,
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

İçindekiler

Editörden.....	vii
<i>Alpay Alkan</i>	
Hepatik Ensefalopati.....	1
<i>Mehmet Fatih Erbay</i>	
Bakır Metabolizması Bozuklukları.....	7
<i>Mehmet Fatih Erbay, Nur Betül Karatoprak</i>	
Bilirubin Ensefalopati.....	12
<i>Mehmet Fatih Erbay, Tuna Şahin</i>	
Hipoglisemik Ensefalopati.....	17
<i>Yonca Anık</i>	
Non-Ketotik Hiperglisemi.....	27
<i>Yonca Anık, Onural Öztürk</i>	
Üremik Ensefalopati ve Hemolitik Üremik Sendrom.....	37
<i>Serdar Balsak, Alpay Alkan</i>	
Süperfisyal Siderozis.....	45
<i>Erkan Gökçe</i>	
Osmotik Demiyelinizasyon Sendromu.....	53
<i>Erkan Gökçe, Murat Beyhan</i>	
Wernicke Ensefalopatisi.....	61
<i>Gülhan Ertan Akan, Melih Akan</i>	
B12 Eksikliğine Bağlı Ensefalopati.....	67
<i>Gülhan Ertan Akan, Nurcan Ertan</i>	
Karbon Monoksit Zehirlenmesi.....	73
<i>Hacı Taner Bulut, Duygu İmre Yetkin</i>	
Alkol Kullanımına Bağlı Ensefalopati.....	81
<i>Fatma Çelik Yabul, Alpay Alkan</i>	
İlaç Kullanımına Bağlı Ensefalopati.....	89
<i>Gülgün Yılmaz Ovalı, Güeliz Yılmaz</i>	
Madde Kullanımına Bağlı Ensefalopati.....	102
<i>Suna Şahin Ediz, Alpay Alkan</i>	
Kemoterapi ve Radyoterapiye Bağlı Ensefalopati.....	109
<i>Hanefi Yıdırım, Yusuf Doğan, Hasan Eryeşil</i>	

Hepatik Ensefalopati

Mehmet Fatih Erbay ^{ID}

ÖĞRENME HEDEFLERİ

- Hepatik ensefalopati (HE) tanımı ve klinik öneminin anlaşılması
- Neden olan patofizyolojik süreçlerin anlaşılması
- Serebral amonyak ve manganez birikimine bağlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgularının tanımlanması
- Akut ve kronik HE'nin serebral ödem mekanizmaları ve buna ilişkin MRG görüntüleme özelliklerinin anlaşılması

Erbay MF Hepatik Ensefalopati. *Trd Sem* 2023;11(1):1-6.

Öz

Hepatik ensefalopati (HE) akut-kronik karaciğer yetmezliği ve/veya portosistemik şant nedenli ortaya çıkabilen potansiyel olarak geri dönüşlü nörolojik disfonksiyon şeklinde tanımlanabilir. Tekrarlayan HE atakları kötü prognoz göstergesi olduğundan erken tanı ve hızlı tedavisi hayati önem taşır. En sık manyetik rezonans görüntüleme bulguları arasında simetrik globus pallidus ve substansia nigra T1 hiperintensitesi, akut dönemde perirolandik ve oksipital kortekslerin korunduğu yaygın kortikal şişme difüzyon kısıtlılığı ve aynı yerlerde FLAIR hiperintensite ile sulkal silinme sayılabilir.

Anahtar Kelimeler: Ensefalopati, globus pallidus, hiperamonyemi, magnezyum, MRG

GİRİŞ

Beynin toksik ve metabolik hastalıkları nisbeten sık görülmeyen ancak hızlı ve doğru tedavi uygulanmadığında ciddi nörolojik sonuçlara neden olabilecek klinik durumlardır. **Hepatik ensefalopati de (HE) bu durumlardan biri olarak akut-kronik karaciğer yetmezliği ve/veya portal-sistemik şant nedenli ortaya çıkan potansiyel olarak geri dönüşlü beyin disfonksiyonu şeklinde tanımlanabilir.** Sirozlu bir hastada tekrarlayan HE atakları hastalığın seyri ve hastanın yaşam süresi açısından kötü prognoza işaret eder. Bu nedenle HE'nin klinikoradyolojik olarak farkedilmesi ve uygun tedavinin hızlıca

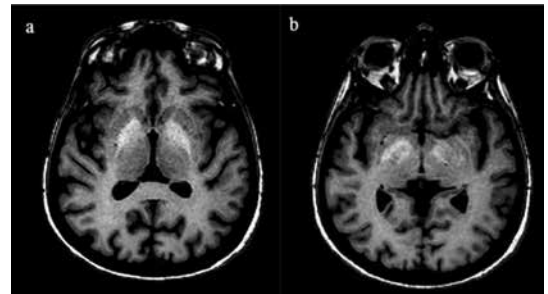
başlanması hayati önem taşır. **Hastalarda santral sinir sisteminde en sık "manganez" in sorumlu tutulduğu, nörotoksik ajanların birikimine bağlı olarak ancak nöropsikolojik veya nörofizyolojik testlerle ortaya konulabilecek subklinik değişikliklerden komaya kadar değişen geniş bir yelpazede nöropsikiyatrik bozukluğa dair klinik bulgular mevcuttur.** Hastalar altta yatan hastalık seyri boyunca hiperamonyemiye bağlı akut dekompanasyon atakları ile prezente olabilirler. HE'yi geleneksel olarak altta yatan etiyo-lojik nedene bağlı olarak 3 grupta sınıflandırmak mümkündür: Akut karaciğer yetmezliği ile birlikte tip A, karaciğer yetmezliği olmaksızın portosistemik şant/bypassa bağlı ortaya çıkan

tip B, karaciğer sirozlu hastalarda görülen tip C. Tüm tiplerde başta enfeksiyon olmak üzere gastrointestinal kanama, diüretik doz aşımı, konstipasyon, elektrolit imbalansı, dehidrasyon ve uygunsuz diyet gibi tetikleyici faktörler vardır [1-3].

Hepatik ensefalopatinin patofizyolojik hücrel mekanizmalarının bilinmesi hastalığın erken ve ilerleyen dönemlerdeki görüntüleme özelliklerinin de anlaşılması açısından gereklidir. Sirozlu bir hastada gelişen HE’de beyinde temel olarak 2 hücrel mekanizma sorumludur: Bunlardan ilkinde astroglial hücrelerin tipik “Alzheimer tip 2 astrositozis” diye tanımlanan morfolojik değişimi ile birlikte nöroinflamasyonun bir belirteci olarak mikroglial hücre aktivasyonu ortaya çıkar. Diğerinde ise hepatoserebral ve spongiform dejenerasyona bağlı serebellumda, bazal ganglionlarda ve derin kortikal tabakalarda izlenen nöronal hücre ölümü vardır. Bu iki temel mekanizmanın dışında beyinde amonyak ve manganez birikimi, beslenme faktörleri, sistemik-santral inflamasyon ve GABAerjik sistem aktivasyonu HE’nin diğer patofizyolojik bileşenleridir. Bir kısım hastada izlenen parkinsonizm tablosundan bazal ganglionlarda nörotoksik bir metal olan manganez birikimine bağlı selektif dopaminerjik nöron hasarı ve reaktif gliosis sorumlu tutulmaktadır. Ayrıca çoğunlukla tekrarlayan koma atakları sonrası alt ekstremitelerde gelişen spastik parezi veya paralizisi kortikospinal traktların tutulumuna işaret eder [3]. **Buraya kadar anlatılan HE’nin hücrel patofizyolojik mekanizmalarından özellikle nöronal kayıp ve manganez birikiminin, en sık manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgusunun iki taraflı, simetrik globus pallidus ve substansia nigra T1 hiperintensitesi olacağını tahmin etmek şaşırtıcı olmamalıdır (Resim 1). Karaciğer transplantasyonu sonrası bu radyolojik değişiklikler azalıp hatta bir yıl gibi bir sürede tamamen kaybolabilir.** Bunun dışında yine bahsedildiği üzere kortikospinal traktlarda ve perirolandik korteksin derin tabakalarında simetrik T2 hiperintensite izlenebilir. Öte yandan akut HE semptomlarından daha çok artmış serum amonyak seviyeleri sorumlu tutulmaktadır. Sirozlu hastalarda karaciğerde bozulmuş amon-

yak metabolizması sonucu artan aşırı amonyağı uzaklaştırmak için iskelet kasında glutamin sentetaz enzimini kodlayan genin aktivasyonu ile alternatif bir yol oluşturularak glutamin artırılır. Beyinde artan amonyak seviyeleri glukoz oksidasyonunu etkileyerek laktat seviyelerinde artışa ve beyin enerji eldesinde yetmezliğe neden olur [2, 3]. Beyinde meydana gelen bu metabolik uygunsuzlukları manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) ile değerlendirmek mümkündür. Kısa echo time süreli MRS’de, hiperamonyeminin bir sonucu olarak HE’nin şiddetiyle doğru orantılı olarak glutamat ve glutamin piklerinde progresif bir artış olurken, myo-inozitolde tersine bir azalma görülür. Buna karşın yapılan çalışmalarda, nörokognitif fonksiyonların bozulduğu HE’nin ileri evreleri haricinde kolin ve N-asetil aspartat piklerinde bir değişiklik görülmemiştir [4].

Patofizyolojik mekanizmaları göz önüne alındığında HE’yi, nöronal aktivitenin düştüğü, glukoz ve oksijen dağıtımının sekteye uğradığı ve beyin kan akımının (CBF) etkilendiği metabolik ensefalopati şeklinde tanımlamak gerekir. Yapılan çalışmalar arasında farklılıklar olmakla birlikte genel olarak tip B portosistemik şanta bağlı HE’de CBF artış gösterirken, diğer tip A (akut karaciğer yetmezliği) ve tip C (sirotik karaciğer yetmezliği) HE’lerde CBF’de azalma söz konusudur. Bu konuda yapılan radyolojik çalışmalarda arteriyel spin labeling perfüzyon MR tekniği kullanılmış olup sonuçlar, patogenezin tip spesifik olduğunu göstermektedir [5].

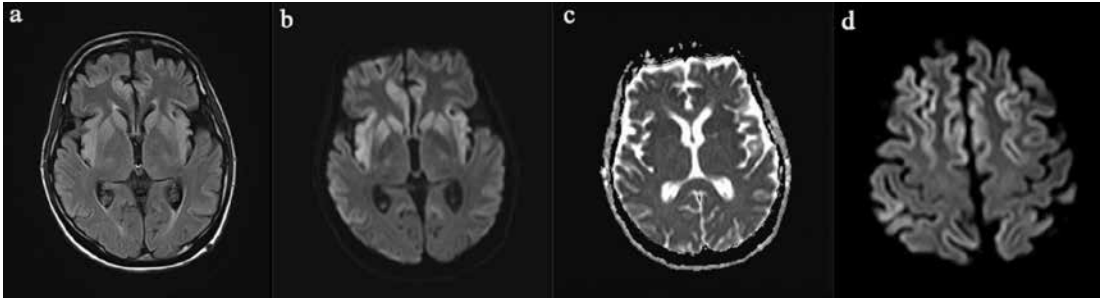


Resim 1. Elli yedi yaşında kronik karaciğer yetmezlikli kadın hasta epileptik nöbet nedeniyle çekilen MRG’de globus palliduslarda (a) ve orta beyin ön kesimlerinde (b) substansia nigrada muhtemelen manganez birikimine bağlı simetrik T1 hiperintensiteler. MRG: Manyetik rezonans görüntüleme.

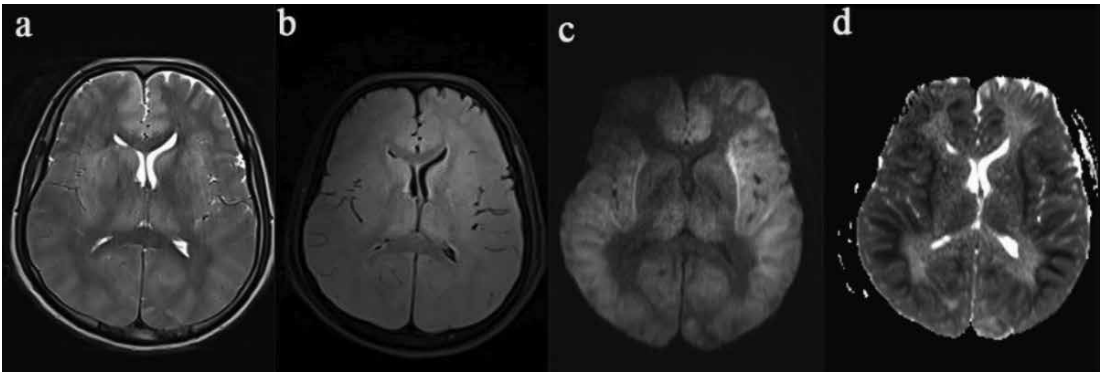
EĞİTİCİ NOKTA

Nörotoksik ajanların birikimi, beyinde belli yerlerde oluşturdukları hasarlar ve metabolik değişikliklerden başka HE'nin en sık klinik bulgularından birisi de beyin ödemidir. Akut karaciğer yetmezliğine bağlı HE'de (tip A) nörolojik bozulmanın en önemli etkenlerinden biri olan beyin ödemi, intrakraniyal basınç artışı ile beyin herniasyonuna neden olabilir. Kronik HE'de ise düşük dereceli bir beyin ödemi vardır ancak intrakraniyal basınç artmaz. Akut HE'de sıklıkla sitotoksik ödem olduğuna inanılırken, kronik HE'de düşük dereceli vazojenik ödem vardır. HE'de baskın ödem paterni olarak kan beyin bariyerinin bozulmasına bağlı intravasküler alandan interstisyuma su geçişi ile karakterize salt vazojenik ödemden ya da hiperamonyemiye bağlı hücre içi bozulmuş glukoz oksidasyonu ve enerji temini sonrası membran pompasının sekteye uğramasına bağlı hücrenin

su alıp şişmesi ile karakterize salt bir sitotoksik ödemden bahsetmek doğru değildir. Biri diğerini tetikleyebildiğinden ilerleyen dönemde HE'de mikst tip yani her iki ödemin birlikte görüldüğü paternden bahsetmek yanlış olmaz [6]. Akut HE'de bu olayların difüzyon ağırlıklı (DAG)-görünür difüzyon katsayısı (ADC) görüntülemesindeki karşılıkları ise şöyle olacaktır: Bilateral serebral kortekste özellikle özellikle insula ve singulat korteksi içine alan, derin gri cevher yapılarını da tutan ancak oksipital korteks ile perirolandik korteksin ise korunduğu difüzyon kısıtlılığı (Resim 2). FLAIR sekansa ise bu kortikal yapılarda ödeme bağlı şişme ve sulkuslarda silinme (efasman) görülecektir (Resim 3). Perirolandik sahaların ve oksipital korteksin korunması hipoksik iskemik ensefalopatiden ayrımda önemli bir bulgudur [7, 8].



Resim 2. Yirmi sekiz yaşında kadın hasta, karaciğer sirozu zemininde akut HE. İnsula ve singulat kortekste FLAIR sekansa (a) simetrik ödemli görünüme bağlı hiperintensite, DAG ve ADC'de (b, c) difüzyon kısıtlılığı, oksipital korteksin ve başka bir düzlemde geçen DAG'de (d) perirolandik korteksin korunduğuna dikkat ediniz. HE: Hepatik ensefalopati, DAG: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, ADC: Görünür difüzyon katsayısı.



Resim 3. Elli bir yaşında erkek hasta, konvülsiyon nedeniyle görüntüleme. MRG'de T2 ve FLAIR'da (a, b) difüz ödem nedeniyle silinen sulkuslar, DAG ve ADC'de (c, d) talamusalarda ve gri-beyaz cevher bileşkelerinde sitotoksik ödeme bağlı difüzyon kısıtlılıkları. MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, DAG: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, ADC: Görünür difüzyon katsayısı.

Kaynaklar

- [1]. Weissenborn K. Hepatic encephalopathy: definition, clinical grading and diagnostic principles. *Drugs* 2019; 79(Suppl 1): 5-9. [\[CrossRef\]](#)
- [2]. de Oliveira AM, Paulino MV, Vieira APF, McKinney AM, da Rocha AJ, Dos Santos GT, et al. Imaging patterns of toxic and metabolic brain disorders. *Radiographics* 2019; 39: 1672-95. [\[CrossRef\]](#)
- [3]. Butterworth RF. Hepatic encephalopathy in cirrhosis: pathology and pathophysiology. *Drugs* 2019; 79(Suppl 1): 17-21. [\[CrossRef\]](#)
- [4]. Chavarria L, Cordoba J. Magnetic resonance imaging and spectroscopy in hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol* 2015; 5(Suppl 1): S69-74. [\[CrossRef\]](#)
- [5]. Bjerring PN, Gluud LL, Larsen FS. Cerebral blood flow and metabolism in hepatic encephalopathy-a meta-analysis. *J Clin Exp Hepatol* 2018; 8: 286-93. [\[CrossRef\]](#)
- [6]. Cudalbu C, Taylor-Robinson SD. Brain edema in chronic hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol* 2019; 9: 362-82. [\[CrossRef\]](#)
- [7]. Rosario M, McMahon K, Finelli PF. Diffusion-weighted imaging in acute hyperammonemic encephalopathy. *Neurohospitalist* 2013; 3: 125-30. [\[CrossRef\]](#)
- [8]. Reis E, Coolen T, Lolli V. MRI findings in acute hyperammonemic encephalopathy: three cases of different etiologies: teaching point: to recognize MRI findings in acute hyperammonemic encephalopathy. *J Belg Soc Radiol* 2020; 104: 9. [\[CrossRef\]](#)

Eğitici Noktalar

Sayfa 1

Hepatik ensefalopati de (HE) bu durumlardan biri olarak akut-kronik karaciğer yetmezliği ve/veya portal-sistemik Şant nedenli ortaya çıkan potansiyel olarak geri donüşlü beyin disfonksiyonu Şeklinde tanımlanabilir.

Sayfa 1

Hastalarda santral sinir sisteminde en sık “manganez”in sorumlu tutulduğu, nörotoksik ajanların birikimine bağlı olarak ancak nöropsikolojik veya nörofizyolojik testlerle ortaya konulabilecek subklinik değişikliklerden komaya kadar değişen geniş bir yelpazede nöropsikiyatrik bozukluğa dair klinik bulgular mevcuttur.

Sayfa 2

Buraya kadar anlatılan HE'nin hücre sel patofizyolojik mekanizmalarından özellikle nöronal kayıp ve manganez birikiminin, en sık manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgusunun iki taraflı, simetrik globus pallidus ve substansia nigra T1 hiperintensitesi olacağını tahmin etmek Şaşırtıcı olmamalıdır. Karaciğer transplantasyonu sonrası bu radyolojik değişiklikler azalıp hatta bir yıl gibi bir sürede tamamen kaybolabilir.

Sayfa 3

Nörotoksik ajanların birikimi, beyinde belli yerlerde oluşturdukları hasarlar ve metabolik değişikliklerden başka HE'nin en sık klinik bulgularından birisi de beyin ödemidir.

Sayfa 3

Akut HE'de sıklıkla sitotoksik ödem olduğuna inanılırken, kronik HE'de düşük dereceli vazojenik ödem vardır.

Sayfa 3

Akut HE'de bu olayların difüzyon ağırlıklı (DAG)-görünür difüzyon katsayısı (ADC) görüntüleme deki karşılıkları ise Şöyle olacaktır: Bilateral serebral kortekste özellikle özellikle insula ve sınıgulat korteksi içine alan, derin gri cevher yapılarını da tutan ancak oksipital korteksi ile perirolandik korteksin ise korunduğu difüzyon kısıtlılığı. FLAIR sekansta ise bu kortikal yapılarda ödeme bağlı Şişme ve sulkuslarda silinme (efasman) görülecektir.

Çalışma Soruları

1. Hepatik ensefalopati (HE) ile ilgili yanlış ifade aşağıdakilerden hangisidir?
 - a. Subklinik değişikliklerden derin komaya kadar değişen klinik bulgu oluşturabilir.
 - b. En sık MR bulgusu beyinde simetrik beyaz cevher T1 hiperintensitelerdir.
 - c. Hiperamonyemi akut HE'deki semptomlardan sorumludur.
 - d. Beyinde en sık biriken nörotoksik ajan manganezdır.
 - e. Tedavi ile HE'nin MR bulguları gerileyebilir.
2. Hepatik ensefalopatinin, hipoksik iskemik ensefalopatiden ayrımında önemli MR bulgusu hangisidir?
 - a. Difüzyon görüntülerde perirolandik ve oksipital kortekslerin korunduğu yaygın bilateral kortikal sinyal artışı ve ADC'de sinyal kaybı
 - b. Sulkal efasman
 - c. Kortikal difüzyon kısıtlılığı
 - d. Bazal ganglionlarda difüzyon kısıtlılığı
 - e. Talamuslarda difüzyon kısıtlılığı
3. Hepatik ensefalopatinin MRS bulgularından en doğru ifade edilen hangisidir?
 - a. Kolinde artış, NAA'da azalma, laktatta azalma
 - b. Laktat ve myoinozitol artışı
 - c. Kreatinin artışı, kolinde azalma, NAA'da artış
 - d. Glutamat ve glutamin piklerinde artış
 - e. Kolin ve glutamin piklerinde azalma
4. Hepatik ensefalopati (HE) ile ilgili en doğru ifade hangisidir?
 - a. Akut HE'de şiddetli beyin ödeme bağlı intrakraniyal basınç artışı ve herniasyon görülebilir.
 - b. Kronik HE'de yaygın ve şiddetli beyin ödemi vardır.
 - c. Bozulmuş glukoz oksidasyonuna bağlı hücresel şişme ile karakterize vazojenik ödem görülür.
 - d. İnsular ve singulat korteksler birşekilde ödemden korunur.
 - e. Sulkus mesafelerinin genişlemesi MRG'deki klasik ödem bulgusudur.
5. Hepatik ensefalopatinin (HE) MR bulgularından olmayan hangidir?
 - a. Simetrik bazal ganglion T1 hiperintensiteleri
 - b. Perirolandik korteksin derin tabakalarında T2 hiperintensite
 - c. Kortikospinal yollarda simetrik T2 hiperintensite
 - d. DAG'de frontoparyetal ve temporooksipital kortikal parlaklık ve ADC'de sinyal kaybı
 - e. FLAIR sekansta sulkal efasman

Bakır Metabolizması Bozuklukları

Mehmet Fatih Erbay¹, Nur Betül Karatoprak²

ÖĞRENME HEDEFLERİ

- Bakır elementinin santral sinir sistemindeki antioksidan özelliklerinin kavranması
- Bakır metabolizmasının bozulması ile ilişkili hastalıkların bilinmesi ve ortaya çıkabilecek nörolojik bozuklukların tanınması
- Beyinde bakır birikim alanlarının ve sık görülen nöropsikiyatrik semptomların tanınması
- Erken ve geç dönemde izlenebilecek karakteristik manyetik rezonans görüntüleme bulgularının kavranması

Erbay MF, Karatoprak NB. Bakır Metabolizması Bozuklukları. *Trd Sem* 2023;11(1):7-11.

ÖZ

Bakır, tüm canlılarda oksidatif metabolizma için hayati öneme sahip, beynin normal gelişimi ve fonksiyonel devamlılığı için gerekli bir elementtir. Vücuttaki homeostazisi hassas olarak korunur. Bu dengenin bozulması nörodejeneratif hastalıklara zemin hazırlamaktadır. Bu hastalıklar için en tipik iki örnek Menkes (MH) ve Wilson hastalıklarıdır (WH). Başka nörodejeneratif hastalıklar da bozulmuş bakır homeostazisi ile ilişkilendirilmekte ancak bu hastalıkların gelişimde bakırın rolü MH ve WH'nin aksine henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir.

Anahtar Kelimeler: Manyetik rezonans görüntüleme, McKinney tutulum paternleri, sitotoksik ödem, toksik lökoensefalopati

GİRİŞ

Bakır, tüm canlılarda oksidatif metabolizma için gereken elzem bir elementtir. İnsanlarda karaciğerde demir ve çinkodan sonra en bol bulunan geçiş metalidir. Beyinde ise bakır, birçok redoks (indirgeyici) tepkimelerinde enzimlerin yapısal bileşeni ve/veya kofaktörü olarak beynin normal gelişimi ve fonksiyonuna katkı sağlar. Bakır bağımlı enzimler enerji ve demir metabolizması, antioksidatif defans, nörotransmitter ve nöropeptid sentezi gibi birçok biyolojik süreçte rol alır. Bakırın indirgeyici yani an-

tioksidan rolü ile aynı zamanda serbest oksijen radikalleri oluşturma potansiyeli arasında ince bir çizgi vardır. Bu nedenle bakırın taşınması, depolanması ve atılması şeklindeki hassas homeostazisinin bozulması beyinde nörodejeneratif hastalıklara zemin hazırlamaktadır [1, 2]. Bu hastalıklar için en tipik iki örnek Menkes (MH) ve Wilson hastalıklarıdır (WH). Bu hastalıklar dışında yine bozulmuş bakır homeostazisi ile ilişkilendirilen nörodejeneratif hastalıklar arasında Alzheimer hastalığı, prion hastalıkları, Parkinson hastalığı ve Huntington hastalığı sayılabilir ancak bu hastalıkların gelişimde bakırın rolü MH ve WH'nin aksine henüz tam ola-

¹İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Radyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

²Kayseri Şehir Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Kayseri, Türkiye

✉ Mehmet Fatih Erbay • mehmetfatih.erbay@inonu.edu.tr

rak anlaşılabilmiş değildir. Bu nedenle bu konu başlığı altında MH ve daha çok WH üzerinde durulacaktır [1].

Menkes Hastalığı

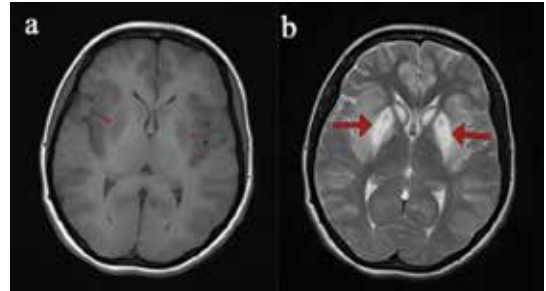
X'e bağlı resesif genetik geçişli, ölümcül olabilen fakat nadir görülen bir bakır metabolizma bozukluğudur. İlk defa 1962'de John Menkes tarafından tanımlanmış olan hastalık, çocukluk döneminde gelişme geriliği, ilerleyici nörolojik bozulma, ilaca dirençli epileptik nöbetler, kıvrık saç görünümü, iskelet anormallikleri (uzun kemik diafizlerinde fraktürler, kafatasında solucan delikleri görünümü) ve gelişme geriliği ile karakterizedir. Ölümün erken çocukluk döneminde görüldüğü MH'de görülen diğer anormallikler arasında subdural hematomlar, intrakraniyal arterlerde tortiozite, serebrovasküler olaylar sayılabilir. Teşhis klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgular yardımıyla konulur. Kandaki düşük bakır ve seruloplazmin seviyeleri tipiktir [3, 4].

Wilson Hastalığı

Hepatolentiküler dejenerasyon adıyla da bilinen WH, otozomal resesif geçişli, başta karaciğer ve beyinde olmak üzere çeşitli dokularda anormal bakır birikimi ile karakterize, konjenital nadir bir bakır metabolizma bozukluğudur. Kesin nedeni bilinmemekle birlikte, 13. kromozomdaki *ATP7B* genine ait bir mutasyon sonucu gelişir. Bu gen bakırın taşınması ile ilgili bir proteinin ekspresyonunu kodlar. Tanı, çeşitli nörolojik ve hepatik klinik semptomlar varlığında biyokimyasal bakır testleri veya gözlerde kornea çevresindeki Kayser-Fleischer halkalarının izlenmesi ile konulur. Akut yetmezlik veya kronik dekompanse karaciğer hastalığı şeklinde prezente olan bir primer karaciğer hastalığı olduğundan hangi tipte hepatik ensefalopatiye (HE) neden olduğunu söylemek zor olabilir. Beyinde anormal bakır birikiminin de doğrudan nöropsikiyatrik bulguları tetikleyebileceğini hatta HE'nin oluşturduğu tablo ile örtüşebileceğini göz önünde bulundurmak

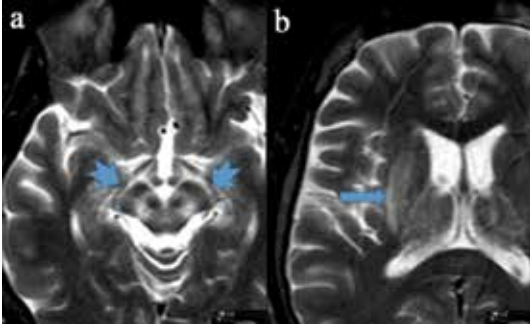
gerekir. Her iki durumu yani nöropsikiyatrik WH ve karaciğer yetmezliği kaynaklı HE'yi birbirinden ayıracak tek bir test bulunmamakla birlikte bunun için iyi bir klinik değerlendirme ve farkındalık gerekir. **Dolayısıyla karaciğer yetmezliğine sekonder gelişen her HE'nin aynı zamanda WH açısından araştırılması elzemdir.** WH'deki nörolojik bulgulardan, beyinde aşırı artan bakırın neden olduğu doğrudan sinir harabiyeti sorumlu tutulmaktadır. Adölesan ve erişkinlerdeki göze çarpan nörolojik bulguları kanat çırpma şeklinde tremor (en sık), Parkinson benzeri akinetik rijidite, ataksi ve en şiddetlisi olarak distoni şeklinde sıralamak mümkündür. Bunun yanında bilişsel bozulma, depresyon ve psikoz gibi psikiyatrik belirtiler ortaya çıkabilir. Hastaların dörtte birinde psikiyatrik semptomlar ilk başvuru nedeni olabilir. Nörolojik bozukluğun derecesi "Unified Wilson's Disease Rating Score" ile ölçülür [5-7]. Bazı hastalarda tedaviye rağmen semptomlar devam edip hatta şiddetlenebilmektedir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), nörolojik WH'de beynin değerlendirildiği en duyarlı kesitsel yöntemdir. MRG sinyal özellikleri özellikle T1 sekansta değişkendir. **Şiddetli hepatik disfonksiyonlu WH'de globus pallidum, putamen ve mezensefalonda T1 hiperintensite görülür. Nörolojik semptomlu hastalarda bazal ganglionlarda ve derin gri cevher yapılarında T1 sinyali bu defa düşer ve T2'de ise hiperintensite izlenir. Putaminal T2 hiperintensite nörolojik tutulumlu WH'de en sık bulgudur.** Erken dönemde tutulum alanlarında difüzyon ağırlıklı görüntülemeye difüzyon kısıtlılığı izlenebilir (Resim 1) [6, 8, 9]. Beyinde aşırı ba-



Resim 1. Yirmi altı yaşında kadın hasta, Wilson hastalığı, tremor şikayeti. T1'de (a) putamende hipointensite, (ince kırmızı oklar), T2'de (b) ise aynı yerlerde (kalın oklar) hiperintensite görünümü.

kır birikimine rağmen patolojik bulgular bazal ganglionlar, talamus, mezensefalon ve pons ile sınırlıdır. Ancak histopatolojik çalışmalarda atrofi, süngerimsi yumuşama, nöron kaybı ve kavitasyon oluşumu gibi başka bulgulara da rastlanmıştır. **WH'nin karakteristik MRG bulguları arasında, T2 ağırlıklı görüntülerde orta beyinde substansiya nigranın lateral kesimleri ve kırmızı nükleusun hipointensitesi, tegmentumun hiperintensitesi ve superior kollikulusların hipointensitesinin oluşturduğu “dev panda yüzü” işareti ve putamenin lateral sınırının T2 hiperintens izlendiği “parlak klastrum” işareti sayılabilir (Resim 2).** Ayrıca yine beyin sapında bu defa pons düzeyinde santral tegmental traktların T2 hipointensitesinin gözler, akuaduktun serebri 4. ventrikül açılımının T2 hiperintensitesinin pandanın burun ve ağzı, superior serebellar pediküllerin de pandanın yanaklarını oluşturduğu “minyatür panda yüzü” işareti de karakteristik görünümler arasında sayılmaktadır. **Panda yüzlerinin aynı anda hastada görülmesi tipiktir ve “çift panda işareti” adını alır [8].**



Resim 2. Kırk iki yaşında Wilson hastalığı erkek hasta. Beyin sapında orta beyin düzeyinde (a) “dev panda yüzü” görünümü (oblik çentikli oklar). Sağ putamen lateralinde (b) “parlak klastrum” görünümü (yatay uzun ok).

Kaynaklar

- [1]. Scheiber IF, Mercer JF, Dringen R. Metabolism and functions of copper in brain. *Prog Neurobiol* 2014; 116: 33-57. [\[CrossRef\]](#)
- [2]. Ruiz LM, Libedinsky A, Elorza AA. Role of copper on mitochondrial function and metabolism. *Front Mol Biosci* 2021; 8: 711227. [\[CrossRef\]](#)
- [3]. Akinseye ON, Yazdani R, Tornow KA, Reeder KN, Clarke RL, Pfeifer CM. Imaging findings of Menkes disease, a radiographic mimic of abusive trauma. *Radiol Case Rep* 2019; 14: 993-6. [\[CrossRef\]](#)
- [4]. Manara R, D'Agata L, Rocco MC, Cusmai R, Freri E, Pinelli L et al. Menkes Working Group in the Italian Neuroimaging Network for Rare Diseases. Neuroimaging changes in menkes disease, part 1. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017; 38: 1850-7. [\[CrossRef\]](#)
- [5]. Ferenci P, Litwin T, Seniow J, Czlonkowska A. Encephalopathy in Wilson disease: copper toxicity or liver failure? *J Clin Exp Hepatol* 2015; 5(Suppl 1): 88-5. [\[CrossRef\]](#)
- [6]. Kim TJ, Kim IO, Kim WS, Cheon JE, Moon SG, Kwon JW, et al. MR imaging of the brain in Wilson disease of childhood: findings before and after treatment with clinical correlation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 1373-8. [\[CrossRef\]](#)
- [7]. Zhong W, Huang Z, Tang X. A study of brain MRI characteristics and clinical features in 76 cases of Wilson's disease. *J Clin Neurosci* 2019; 59: 167-74. [\[CrossRef\]](#)
- [8]. Panda AK. Classic neuroimaging, the bird's eye view in Wilson's disease. *BMJ Case Rep* 2013; 2013: bcr2013200701. [\[CrossRef\]](#)
- [9]. Sener RN. Diffusion MR imaging changes associated with Wilson disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 965-7. [\[CrossRef\]](#)

Eğitici Noktalar

Sayfa 8

İlk defa 1962’de John Menkes tarafından tanımlanmış olan hastalık, çocukluk döneminde gelişme geriliği, ilerleyici nörolojik bozulma, ilaca dirençli epileptik nöbetler, kıvrıkcık saç görünümü, iskelet anormallikleri (uzun kemik diafizlerinde fraktürler, kafatasında solucan delikleri görünümü) ve gelişme geriliği ile karakterizedir. Ölümün erken çocukluk döneminde görüldüğü MH’de görülen diğer anormallikler arasında subdural hematomlar, intrakraniyal arterlerde tortiozite, serebrovasküler olaylar sayılabilir.

Sayfa 8

Dolayısıyla karaciğer yetmezliğine sekonder gelişen her HE’nin aynı zamanda WH açısından araştırılması elzemdir.

Sayfa 8

Şiddetli hepatik disfonksiyonlu WH’de globus pallidum, putamen ve mezensefalonda T1 hiperintensite görülür. Nörolojik semptomlu hastalarda bazal ganglionlarda ve derin gri cevher yapılarında T1 sinyali bu defa düşer ve T2’de ise hiperintensite izlenir. Putaminal T2 hiperintensite nörolojik tutulumlu WH’de en sık bulgudur.

Sayfa 9

WH’nin karakteristik MRG bulguları arasında, T2 ağırlıklı görüntülerde orta beyinde substansiya nigranın lateral kesimleri ve kırmızı nükleusun hipointensitesi, tegmentumun hiperintensitesi ve superior kollikulusların hipointensitesinin oluşturduğu “dev panda yüzü” işareti ve putamenin lateral sınırının T2 hiperintensite izlendiği “parlak klastrum” işareti sayılabilir.

Sayfa 9

Panda yüzlerinin aynı anda hastada görülmesi tipiktir ve “çift panda işareti”adını alır.

Çalışma Soruları

1. Menkes hastalığı için yanlış ifade hangisidir?
 - a. X'e bağlı resesif geçişlidir.
 - b. Patolojik uzun kemik fraktürleri görülebilir.
 - c. Hastalık orta yaşta ortaya çıkar ve ölüm geç dönemde gerçekleşir.
 - d. Kıvrımlı intrakraniyal arterler ve serebrovasküler olaylar görülebilir.
 - e. Serebral atrofi gelişebilir.
2. Wilson hastalığı (WH) ile ilgili en doğru ifade hangisidir?
 - a. Otozomal dominant genetik geçişli bir hastalıktır.
 - b. Putaminal T2 hiperintensite nörolojik WH'nin en sık MRG bulgusudur.
 - c. Bazal ganglionlardaki tipik MR görünümü "dev panda yüzü" dür.
 - d. Difüzyon kısıtlılığı geç dönem bulgusudur.
 - e. En sık nörolojik bulgu distonidir.
3. Wilson hastalığının MR bulgularından olmayan hangisidir?
 - a. Nörolojik WH'de bazal ganglionlarda ve orta beyinde T1 hipointensite
 - b. Hepatik disfonksiyonlu WH da bazal ganglionlarda T1 hiperintensite
 - c. Putamende T2 hiperintensite
 - d. Erken dönemde serebral atrofi bulguları
 - e. Ponsta "yavru panda" görünümü
4. Wilson hastalığında nörolojik bulgulardan sorumlu temel mekanizma hangisidir?
 - a. Bazal ganglionlarda magnezyum birikimi
 - b. Bakırın direkt sinir hasarı
 - c. Hiperamonyemi
 - d. Serebral atrofi
 - e. Serebral küçük damar hastalığı
5. Wilson hastalığı için yanlış olan ifadeyi seçiniz.
 - a. En sık nörolojik bulgu tremordur.
 - b. Distoni en şiddetli nörolojik bulgudur.
 - c. Parkinson benzeri akinetik rijidite görülebilir.
 - d. Psikiyatrik semptomlar ilk başvuru şikayeti olabilir.
 - e. MRG'de T2 hiperintens lezyonlar nörolojik bulgularla korelasyon göstermezler.

Bilirubin Ensefalopati

Mehmet Fatih Erbay¹, Tuna Şahin²

ÖĞRENME HEDEFLERİ

- Bilirubin metabolizmasının ve antioksidan etkilerinin anlaşılması
- Patolojik bilirubin artışının özellikle yenidoğanda beyindeki birikim alanları ve neden olduğu nörolojik semptomların kavranması
- Kernikterusun akut ve kronik fazında izlenebilecek manyetik rezonans görüntüleme bulgularının tanınması

Erbay MF, Şahin T. Bilirubin Ensefalopati. *Trd Sem* 2023;11(1):12-16.

Öz

Bilirubin, heme yıkımının metabolik son ürünüdür. Fizyolojik serum seviyelerinde antioksidan etkiye sahip olabilen bilirubin, aşırı arttığında toksik etkiler göstermeye başlar. Özellikle serumda 20 g/dL'nin üzerine çıktığında beyinde belli yerlerde birikerek akut dönemde ölümcül, ilerleyen dönemlerde ise bir çok nörolojik bozukluk ile karakterize kernikterus diye bilinen bilirubin ensefalopati tablosunu ortaya çıkartır. Akut dönemde en sık manyetik rezonans görüntüleme bulgusu globus pallidusda T1 hiperintensitedir. İlerleyen dönemde bu görünüm T2 hiperintensiteye evrilir.

Anahtar Kelimeler: Bilirubin ensefalopati, kernikterus, MRG, globus pallidus, unkonjuge bilirubin, preterm

GİRİŞ

Bilirubin, heme yıkımının metabolik son ürünüdür. Bilirubinün yaklaşık %80'inin retikulo-endotelial sistemde ömrünü tamamlayan eritrositlerdeki hemoglobinin degradasyonu sonrası, diğer %20'sinin ise kemik iliğinde inefektif eritropoez ve diğer heme proteinlerinin degradasyonu sonucu oluştuğu bilinmektedir. Bağlanmamış, suda eriyebilen bilirubin plazmadan albümine bağlanarak-henüz tam mekanizması bilinmemekle birlikte-gerek pasif membran füzyonu gerekse bazı sinüzoidal taşıyıcı proteinler aracılığıyla aktif olarak karaciğere alınır.

Hepatosit sitoplazmasına alınan bilirubin, endoplazmik retikuluma taşınarak üridin difosfat glukozil-transferaz 1A1 enzimi vasıtasıyla glukoronik asitle konjuge edilir. Konjuge bilirubin daha sonra, büyük oranda karaciğerde daha az miktarlarda ise böbrek, duodenum, beyin ve plazmada eksprese edilen bir ATP bağımlı bir taşıyıcı protein aracılığıyla safraya ekstrakte edilir. **Yüksek konsantrasyonlarda sitotoksik bilinen bilirubinün fizyolojik konsantrasyonlarda ya da hafif-orta dereceli artışlarında serbest oksijen radikallerinin uzaklaştırılması şeklinde antioksidan etkileri de bulunmaktadır.** Bu etkiyle dolaylı olarak aynı oksidatif stres meka-

¹İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Radyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

²Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

✉ Mehmet Fatih Erbay • mehmetfatih.erbay@inonu.edu.tr

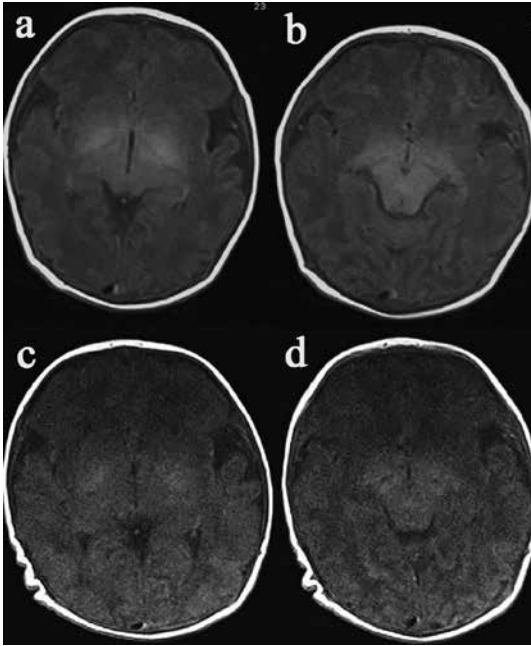
nizmaların rol oynadığı ateroskleroz ve karsinogenez gibi durumlara karşı da koruyucu etki gösterdiği *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda gösterilmiştir [1, 2].

Ayrıntılarına bu yazıda değinilmeyecek olan bir takım doğuştan veya akkiz nedenli mekanizmalarla bilirubin metabolizması sekteye uğramakta ve bilirubin fizyolojik seviyelerin üzerine çıkabilmektedir. Özellikle yenidoğan döneminde sıklıkla (yaklaşık %60-80) gelişen fizyolojik sarılık, ilk haftada ortaya çıkar ve bilirubin artışları toksik düzeylere ulaşmadan normal sınırlara geriler. **Ölüm ya da nörogelişimsel komplikasyonlara yol açabilecek kernikterus (bilirubin ensefalopati) ise (bilirubin düzeyi 20 g/dL'nin üzerinde) daha nadir görülen bir durumdur.** Gestasyon yaşının düşük olması, düşük doğum ağırlığı, hemoliz, sepsis, sefal hematoma gibi nedenler bu durumu tetikleyen faktörler arasında sayılabilir. Bilirubin kaynaklı nörolojik komplikasyonlar endüstriyel ülkelerde de hala görülmekle birlikte tedavi imkanları daha sınırlı olan düşük ve orta gelirli ülkelerde daha sık görüldüğü de bir gerçektir [3, 4].

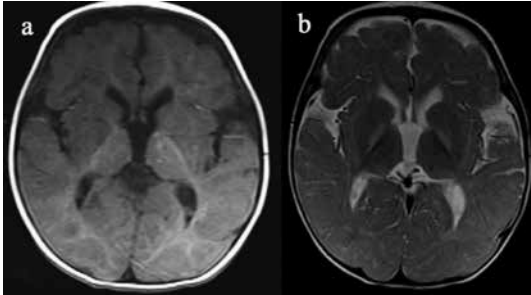
Kernikterus adıyla da bilinen akut bilirubin ensefalopatide, aşırı artan bağlanmamış bilirubin (20 gr/dL üzerinde) beyinde globus pallidus, subtalamik nükleus, putamen, talamus, hipokampus ve başta 3., 4. ve 6. kranial sinirler olmak üzere kranial sinirlerde birikir. Birikim yerleri ile ilişkili olarak yenidoğanda emmede azalma, yüksek sesle ağlama, hipotoni ya da hipertoni, hareket azalması, retrokollis ve opistotonus, ateş, konvülsiyon, “batan güneş” işareti gibi belirtilerle prezente olabilen şiddetli hiperbilirubinemiye bağlı akut hastalık tablosu ortaya çıkar [5-7]. Preterm infantlar bilirubinin nörotoksik etkilerine daha duyarlıdır [8]. Bilirubin maruziyeti nöron oluşumunu (nöronogenez) azaltır ve genç nöronlar matür olanlara kıyasla bilirubine karşı artmış duyarlılık gösterirler ki bu da pretermilerin bilirubinin nörotoksitesine neden daha duyarlı olduğunu açıklayabilir.

Akut durumda ölüm genellikle respiratuar yetmezliğe bağlı gelişir. Güncel klinik pratikte profilaktik yaklaşımlar ve fototerapinin etkin kullanımını ikterik komplikasyonları bir hayli azaltsa da risk hiçbir zaman sıfır değildir. Şöyle ki; bazı çalışmalarda orta ve hatta düşük serum bilirubin seviyelerinin bile hasta pretermelerde bilirubin kaynaklı beyin hasarına neden olabileceği ortaya konulmuştur [9]. Öte yandan kernikterus tabiri, akut bilirubin ensefalopatinin, ölüm olmadığı takdirde, uzun dönemdeki klinik sonuçlarını da tanımlar. Bu dörtlü klinik tablo genellikle 1 yıl sonunda ortaya çıkan bulgulardan oluşur: 1) Anormal motor hareketler ve kas tonusu, 2) duyma kaybıyla veya olmaksızın işitsel süreç bozuklukları, 3) okülomotor bozukluklar, özellikle yukarı doğru vertikal bakış, 4) süt dişi minesini displazisi. İlerleyen dönemlerde baskın motor belirtilerin görüldüğü kernikterusta globus pallidus ve subtalamik nükleustaki lezyonlara bağlı olarak atetoid veya diskinetik tipte sebral palsy tablosu ile prezente olabilirler [3].

Son olarak bilirubin ensefalopatinin görüntüleme özelliklerine değinecek olursak, daha önce de bahsedildiği üzere beyinde en sık tutulan lokalizasyonları bazal ganglionlar, hipokampus, genikulat cisimler, beyin sapı, kranial sinir çekirdekleri (okülomotor, vestibular, kohlear) ve dentat nükleuslar şeklinde sayabiliriz. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kernikterusu değerlendirmede en ideal kesitsel görüntüleme metodudur. **Kernikterusun akut fazında en sık rastlanan tipik MRG bulgusu globus pallidusların posteromedial sınırlarında ve subtalamik nükleuslarda izlenen T1 hiperintensitedir (Resim 1). Bu görünüm hastalık süresi ilerledikçe kronik dönemde yerini T2 hiperintensiteye terkedecektir (Resim 2) [10].** Bu non-spesifik görüntümler bağlanmamış bilirubinin birikimine bağlıdır ve ayırıcı tanısında hipoksik-iskemik ensefalopati, diğer toksik-metabolik, enfeksiyöz ve kalıtsal hastalıkların göz önünde bulundurulması gerekir [3, 11].



Resim 1. Sekiz günlük erkek bebek. Total bilirubin düzeyi 29,7 g/dL ölçüldüğünde globus pallidus ve mezensefalon düzeyinden geçen T1 ağırlıklı kesitlerde (a, b) bu yapılardaki hiperintens görünüm. Beş gün sonra bilirubin düzeyi 12,1 g/dL düzeyine düştüğünde aynı yapılarda sinyal yoğunluğunun dramatik azalması (c, d) (Prof. Dr. Alpay Alkan'ın izniyle).



Resim 2. Yenidoğan döneminde kernikterus hikayesi olan 2 yaşında kız çocuğunda globus pallidumlarda T1'de (a) izointens, T2'de ise (b) hiperintens görünüm (Prof. Dr. Alpay Alkan'ın izniyle).

Kaynaklar

- [1]. Maruhashi T, Kihara Y, Higashi Y. Bilirubin and endothelial function. *J Atheroscler Thromb* 2019; 26: 688-96. [\[CrossRef\]](#)
- [2]. Sticova E, Jirsa M. New insights in bilirubin metabolism and their clinical implications. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6398-407. [\[CrossRef\]](#)
- [3]. Das S, van Landeghem FKH. Clinicopathological spectrum of bilirubin encephalopathy/kernicterus. *Diagnostics (Basel)* 2019; 9: 24. [\[CrossRef\]](#)
- [4]. Olusanya BO, Ogunlesi TA, Slusher TM. Why is kernicterus still a major cause of death and disability in low-income and middle-income countries? *Arch Dis Child* 2014; 99: 1117-21. [\[CrossRef\]](#)
- [5]. Shapiro SM. Bilirubin toxicity in the developing nervous system. *Pediatr Neurol* 2003; 29: 410-21. [\[CrossRef\]](#)
- [6]. Shapiro SM. Definition of the clinical spectrum of kernicterus and bilirubin-induced neurologic dysfunction (BIND). *J Perinatol* 2005; 25: 54-9. [\[CrossRef\]](#)
- [7]. Martich-Kriss V, Kollias SS, Ball WS Jr. MR findings in kernicterus. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16: 819-21. [\[CrossRef\]](#)
- [8]. Brown AK, Kim MH, Wu PY, Bryla DA. Efficacy of phototherapy in prevention and management of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatrics* 1985; 75: 393-400. [\[CrossRef\]](#)
- [9]. Bhutani VK, Wong RJ. Bilirubin neurotoxicity in preterm infants: risk and prevention. *J Clin Neonatol* 2013; 2: 61-9. [\[CrossRef\]](#)
- [10]. Assefa Neknek G, Woldemichael K, Moges A, Zewdneh Solomon D. MRI of bilirubin encephalopathy (kernicterus): a case series of 4 patients from Sub-Saharan Africa, May 2017. *Radiol Case Rep* 2018; 13: 676-9. [\[CrossRef\]](#)
- [11]. Ho VB, Fitz CR, Chuang SH, Geyer CA. Bilateral basal ganglia lesions: pediatric differential considerations. *Radiographics* 1993; 13: 269-92. [\[CrossRef\]](#)

Eğitici Noktalar

Sayfa 12

Bilirubin, heme yıkımının metabolik son ürünüdür.

Sayfa 12

Yüksek konsantrasyonlarda sitotoksik bilinen bilirubinin fizyolojik konsantrasyonlarda ya da hafif-orta dereceli artışlarında serbest oksijen radikallerinin uzaklaştırılması şeklinde antioksidan etkileri de bulunmaktadır.

Sayfa 13

Ölüm ya da nörogelişimsel komplikasyonlara yol açabilecek kernikterus (bilirubin ensefalopati) ise (bilirubin düzeyi 20 g/dL'nin üzerinde) daha nadir görülen bir durumdur.


Sayfa 13

Kernikterusun akut fazında en sık rastlanan tipik MRG bulgusu globus pallidusların posteromedial sınırlarında ve subtalamik nükleuslarda izlenen T1 hiperintensitedir. Bu görünüm hastalık süresi ilerledikçe kronik dönemde yerini T2 hiperintensiteye terkedecektir.

Çalışma Soruları

1. Bilirubin metabolizması ile ilgili olarak hangisi yanlıştır?
 - a. Heme metabolik yıkım son ürünüdür.
 - b. Çoğunluğu RES'deki eritrosit yıkım ürünlerinden kaynaklanır.
 - c. Bağlanmamış bilirubin safra yolu ile atılır.
 - d. Hepatositlere alınıp glukoronik asit ile birleştirilir.
 - e. Doğuştan veya akkiz etkenlerle metabolizması sekteye uğrayabilir.
2. Bilirubin ensefalopati için yanlış olan hangisidir?
 - a. Serum düzeyi 20 g/dL üzerinde bilirubin beyinde birikip akut toksik etkiler ortaya çıkarır.
 - b. Ölüm en sık apne nedeniyle olur.
 - c. Kronik dönemde işitsel problemler yaşanabilir.
 - d. Motor bozuklukların aksine duysal nörolojik disfonksiyonlar ön plandadır.
 - e. Gözlerde "batan güneş" görünümü tipiktir.
3. Kernikterus için doğru olanı seçiniz.
 - a. Term bebekte serum bilirubin düzeyi 15 g/dL'nin altında da ortaya çıkabilir.
 - b. Gastrointestinal belirtiler ön plandadır.
 - c. Preterm bebekler daha duyarlıdır.
 - d. Duyarlı preterm bebeklerde profilaktik yaklaşımlarla gelişme riski sıfıra düşer.
 - e. Gelişmiş ülkelerde artık görülmemektedir.
4. Bilirubin ensefalopati görüntüleme için doğru olan hangisidir?
 - a. MRG en çok tercih edilen kesitsel görüntüleme yöntemidir.
 - b. En sık bulgu akut dönemde putamende T2 hiperintensitedir.
 - c. Beyin sapı tutulmaz.
 - d. Globus palliduslar uzun dönemde T1 hiperintens görünürler.
 - e. Orta beyinde dev panda yüzü işareti tipiktir.
5. Kernikterusun kronik nörolojik bulguları için yanlış olan hangisidir?
 - a. Anormal motor hareketler ve kas tonusu vardır.
 - b. Mutlak işitme kaybı olan odituar disfonksiyon görülür.
 - c. Yukarı vertikal bakış görülür.
 - d. Atetoik serebral palsy ile prezente olabilirler.
 - e. Psikomotor gerilik görülebilir.

Hipoglisemik Ensefalopati

Yonca Anık 

ÖĞRENME HEDEFLERİ

- Neonatal hipoglisemide beyinde görülen radyolojik bulguları tanımak
- Erişkin hipoglisemide beyinde görülen radyolojik bulguları tanımak
- Ayırıcı tanıda yer alan durumları bilmek

Anık Y. Hipoglisemik Ensefalopati. *Trd Sem* 2023;11(1):17-26.

ÖZ

Hipoglisemik ensefalopati, hipoglisemi sonucu ortaya çıkan beyin hasarı olup baş dönmesinden konfüzyona ve komaya kadar uzanan nörolojik belirtilerle kendini gösteren, tedavisinin ivedilikle düzenlenmesi gereken, uzun dönemde sekel bırakabilen bir metabolik durumdur. Radyolojik bulguları, akut fazda başlıca oksipitoparietal bölgede sinyal değişiklikleri ile karakterizedir. Bu yazıda hipoglisemik ensefalopatının kliniği, patofizyolojisi, erken ve geç dönem görüntüleme bulguları sunulacaktır.

Anahtar Kelimeler: Ensefalopati, hipoglisemi, manyetik rezonans görüntüleme

GİRİŞ

Hipoglisemik ensefalopati, kan glukoz seviyesinin beyin metabolizmasını karşılayamayacak değerler altında olduğu hipoglisemi durumu sonucu ortaya çıkan beyin hasarıdır. Hipoglisemi değeri yetişkinde 45-50 mg/dL'nin, term yenidoğanda 30 mg/dL'nin, pretermelerde 20 mg/dL'nin altındaki tam kan glukoz konsantrasyonunu gösterir [1]. Ancak beyin hasarına neden olan değer net değildir. **Hipogliseminin etiyojisi ve etkileri neonatal dönemde erişkinlerden farklı olup, etkiler beynin matürasyon durumuna göre değişir; daha az matür infantlar, daha matür olanlardan daha düşük glukoz seviyelerine dayanabilir, matür infantlar da yetişkinlerden daha düşük seviyelere dayanabilir [1-4].** Radyolojik değerlendirme, hipoglisemik

beyin hasarının tanısında ve yaygınlığının değerlendirilmesinde son derece önemlidir.

ETİYOLOJİ

Yenidoğan döneminde hipogliseminin en sık sebeplerinin başında doğum sonrası metabolik adaptasyon yetersizliği ve hiperinsulinizm gelir. Fetusta glikojen depoları 3. trimesterde artar. Preterm bebekler bu depolar olmadan doğduğundan hipoglisemi riskleri yüksektir. Doğum ile birlikte plasentadan ayrılan fetus hazır glukoz yerine kendi metabolik gereksinimlerini karşılamak zorunda kalır. Diyabetik anne, annenin kullandığı ilaçlar (salbutamol, klorpropamid, trisiklik antidepresanlar vb.), yüksek glukoz infüzyonunun ani sonlandırılma-

sı, prematürite, intrauterin gelişme geriliği, eritroblastozis, Beckwith-Wiedemann sendromu, adacık hücre hiperplazisi, yetersiz kalori alımı gibi azalmış üretim/depo durumları veya artmış kullanım ve/veya azalmış üretimin birlikte stres, hipotermi, sepsis, şok, asfiksi, polisitemi, exchange transfüzyon durumları, karbonhidrat veya aminoasit metabolizma bozuklukları, adrenal yetmezlik, hipotalamik bozukluk, kongenital hipopituitarizm gibi endokrin nedenler hipoglisemiye yol açabilir [1-3]. **Erişkinlerde ise en önemli neden diabetes mellitus tedavisinde kullanılan ilaçların yüksek dozda alınması, nadiren insülinomadır [4].**

EĞİTİCİ NOKTA

PATOFİZYOLOJİ

Daha az matür beynin daha düşük glukoz seviyelerine dayanabilmesinin nedenleri çok net değildir. Matür veya yetişkin beyinde şiddetli hipoglisemi başlangıcı ile fosfokreatin ve adenosin trifosfat seviyeleri çok hızlı bir şekilde azalır. Proteinler ve fosfolipitler parçalanarak sırasıyla endojen aminoasitler ve serbest yağ asitleri oluşur, bunlar daha sonra enerji üretimi için alternatif substratlar olarak oksidatif yollara kanalize edilebilir. Bu proteinler ve serbest yağ asitleri enerji kaynakları olarak kullanıldığında, amonyak ve araşidonik asit üretilerek hücre hasara yol açar. Devam eden hipoglisemi ile membran homeostazı kaybolur ve beyin hasarı meydana gelir [4].

Yetişkinlerde hipoglisemi, bölgesel ve hücre tipine özgü olmak üzere iki tip hasara yol açar. Sıçanlarda insüline bağlı koma, serebellum, beyin sapı ve hipotalamusun korunmasıyla birlikte korteks, talamus, hipokampus ve medial genikulat cisimlerde bölgesel otoregülasyon kaybına neden olur. Ayrıca, ön beyin ve hipokampusta gecikmiş hipoperfüzyon görülür [5].

Hipoglisemi, korteksin yüzeyel katmanlarında, kaudat nuklusta, putamende ve hipokampusun bazı hücre popülasyonlarında (CA1 ve CA3 piramidal hücreler, dentat crest granül hücreleri) protein sentezini bozarken, serebellar ve beyin sapı proteini sentezi nispeten etkilenmez.

EĞİTİCİ NOKTA

Protein sentezi oranları ve glukoz taşıma mekanizmalarının daha büyük aktivitesi nedeniyle serebellum ve beyin sapı göreceli olarak korunur. N-metil D-aspartat gibi uyarıcı aminoasitler için hücre yüzeyi reseptörlerine sahip nöronların konumunun, gelişme ilerledikçe değiştiğini göstermektedir. Eksitatör aminoasitleri (EAA) reseptörlerinin yokluğunda hücre hasarı meydana gelmediğinden, reseptör konumlarındaki ontojenik değişiklikler, daha büyük çocuklar ve yetişkinlerle karşılaştırıldığında bebeklerde farklı konum ve hasar modelini açıklayabilir [1, 5].

KLİNİK BULGULAR

Neonatal hipoglisemi insidansı 1.000 doğumda 1-5 olarak bildirilmiştir. Hipoglisemi neonatal dönemde sık görülse de beyin hasarı çok nadir görülür, stupor ve nöbet gibi yenidoğanda yaygın görülen semptomlar nedeniyle de muhtemelen yeterince tanınmayabilir. Klinik olarak ortaya çıkışı ile tespit edildiği süre aralığı 1 ila 72 saat olabilir [1, 5, 6]. **Hipoglisemik yenidoğan klinikte asemptomatik olabilir. En sık görülen semptomlar apati, letarji, irritabilite, hipotoni, emmede zayıflık, terleme, tremor, hipotermi, anormal ağlama, apne, siyanoz, taşikardi, nöbet ve komadır. Neonatal hipoglisemi çoğunlukla 2-3 günde düzelir. Bir haftadan uzun sürerse eşlik eden diğer nedenler araştırılmalıdır. Erişkinlerde hipoglisemide klinikte apati, tremor, terleme, konfüzyon, bilinç kaybı ve koma görülebilir [5, 7]. Kan glukoz seviyesinin 45-50 mg/dL üzerine getirilmesi terapötik yaklaşımdır. Tedavi sonrası sonuç değişkendir, uzun dönem sekel kalabilir, nörolojik ve bilişsel gerilik görülebilir. Serebral palsi, nöbet, görme problemleri, gelişimsel ve davranışsal bozukluklar görülebilir [1-3, 6].**

EĞİTİCİ NOKTA

EĞİTİCİ NOKTA

RADYOLOJİK BULGULAR

Görüntüleme çalışmaları, hipoglisemik beyin hasarının tanı ve tedavi yönetiminde önemli rol oynar.

Radyolojik olarak hipoglisemik bebeklerin yaklaşık %40'ında ultrasonografi (US) veya manyetik rezonans görüntüleme (MR) ile patolojik bulgu görülür. **US'de bilateral parietookspital beyaz cevherde yamalı ekojenite artışı görülür [8, 9]. Serebral korteks hasarını belirlemede US'nin duyarlılığı düşüktür. MR ile kortikal ve derin beyaz cevher etkileniminin yanı sıra, küçük yapısal değişiklikler, nöronal migrasyon bozuklukları, gecikmeler veya miyelin anormallikleri gösterilebilir [8, 9].**

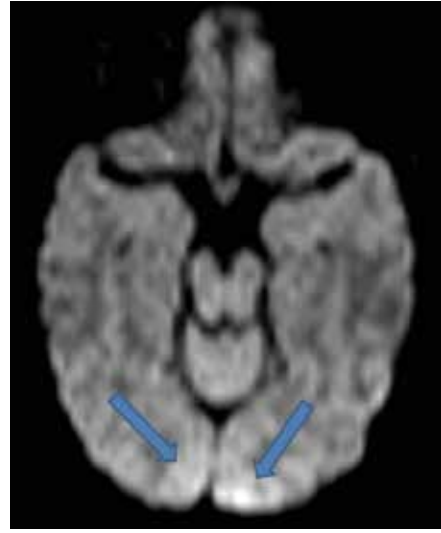
Yenidoğanda hipoglisemi, özellikle parieto-okspital lobda gecikmiş miyelinizasyona neden olabilir; derin beyaz cevher ve periventriküler beyaz cevher ve hatta özellikle oksipital lobda kortikal atrofiye yol açar [8-12]. Alkalay ve ark. [6] çalışmalarında hipoglisemik bebeklerin %82'sinde oksipital lob tutulumu, %50'sinde görme bozukluğu saptanmış, yaklaşık dörtte birinde ise geçici beyin ödemi görüldüğünü bildirilmiştir.

Oksipital lobların hipoglisemiye neden özellikle duyarlı olduğu açık değildir. Bir hipotez, bu duyarlılığın, yenidoğan döneminde oksipital loblarda meydana gelen yoğun aksonal büyüme ve sinaptogenez nedeniyle artan glukoz talepleri ile ilişkili olduğudur. Serebral korteks içinde, oksipital lobların metabolik gereksinimleri daha yüksektir. Bunun nedenleri, frontal loblara göre daha yüksek sinaptik proliferasyona sahip olmaları, posterior sirkülasyondan kanlanmaları ve anterior sikülasyona göre metabolik olarak daha aktif olmalarıdır [6, 10-12].

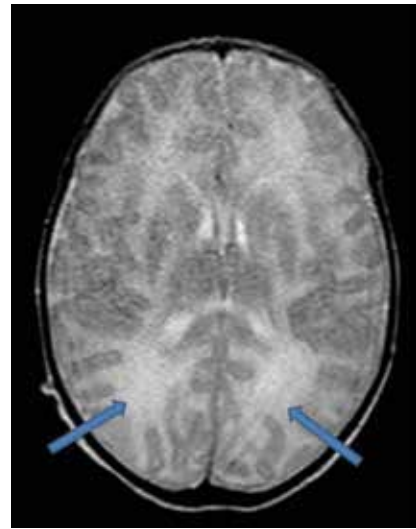
Radyolojik bulgu olan yenidoğanlarda, oksipital ve parietal lobda beyaz madde lezyonları (Resim 1, 2), etkilenen kortikal, subkortikal alanlarda sinyal değişiklikleri (Resim 3), ayrıca beyaz cevher lezyonlarında T1 kısalması, oksipital periventriküler beyaz cevherde ya da talamusta yamalı hiperintens lezyonlar, kaudotalamik kist görülebilir. Şiddetli durumlarda fokal kanama, kortikal infarkt görülebilir (Resim 4). Nadiren farklı derecelerde bazal ganglion ve internal kapsülün posteriorunda sinyal değişiklikleri saptanabilir (Resim 5) [12, 13].

Zhang ve ark. [14] neonatal hipoglisemi çalışmalarında, yaklaşık %60 olguda 1 hafta içinde etkilenen alanlarda sinyal değişiklikleri saptadıklarını, yaklaşık %30'unun difüzyon kısıtlılığı gösterdiğini bildirmişlerdir. Etkilenen bölgeler başlıca oksipital lob (%98), korpus kallozumun spleniumu (%60) ve parietal lob (%30) olarak bildirilmiştir. Etkilenim genelde fokaldır, ancak yaygın da olabilir, bu durumlarda internal kapsül, bazal ganglionlar ve talamusun da tutulumu bildirilmiştir.

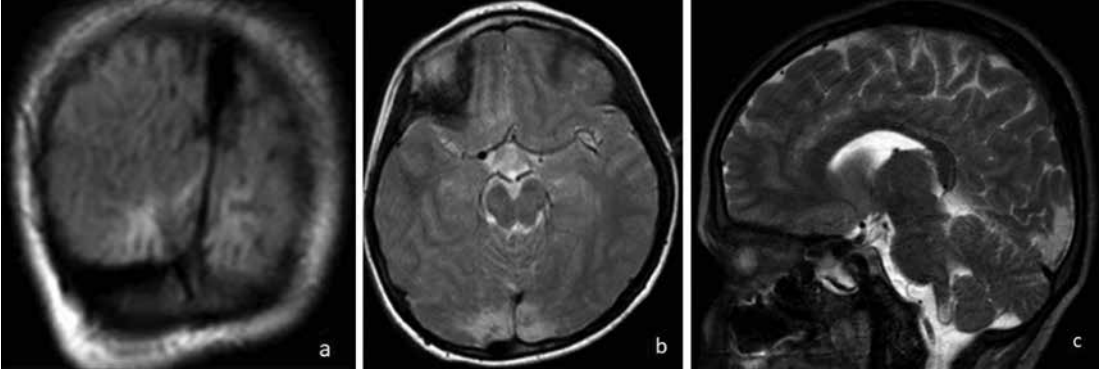
Hipogliseminin klinik yansıması ile MR bulguları paralel olmayabilir. Ancak anormal MR



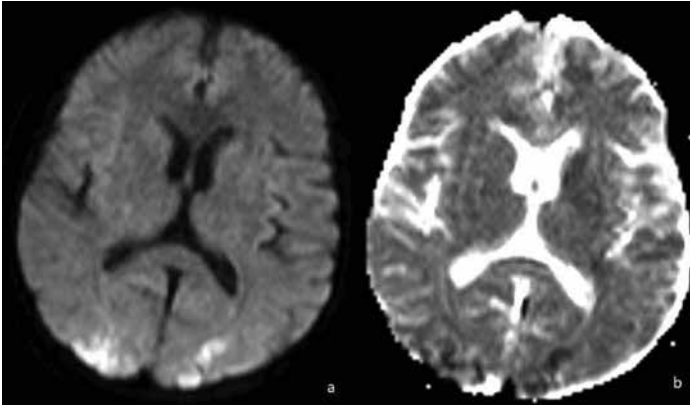
Resim 1. Manyetik rezonans görüntüleme aksiyel difüzyon ağırlıklı b1000 görüntüde bilateral oksipitalde sinyal artışı görülmektedir (oklar).



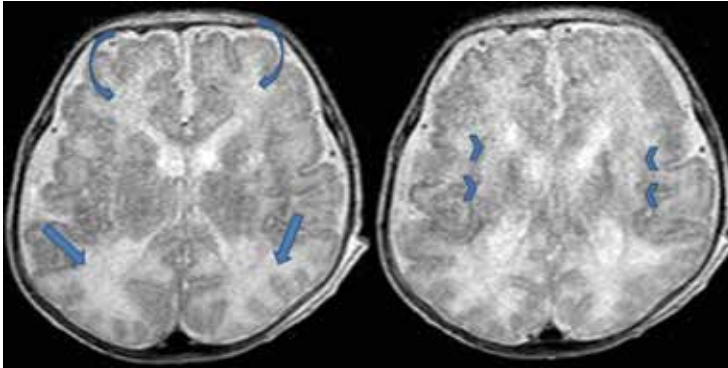
Resim 2. Aksiyel T2 ağırlıklı görüntüde bilateral parietookspitalde derin beyaz cevherde T2 sinyal artışı alanları görülmektedir (oklar).



Resim 3. (a) Koronal FLAIR, (b) aksiyel T2 ve (c) sagittal T2 manyetik rezonans görüntülerinde bilateral oksipitalde kortikal ve subkortikal fokal T2 hiperintens alanlar izlenmektedir.



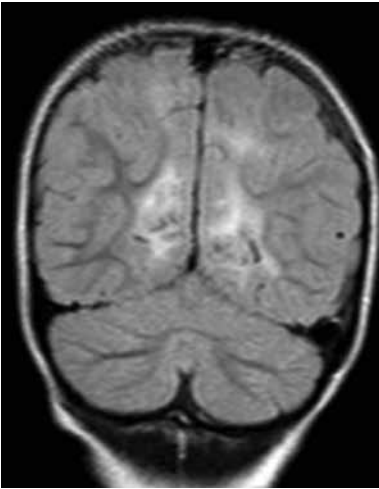
Resim 4. Difüzyon manyetik rezonans görüntülemesinde bilateral oksipitalde infakt ile uyumlu (a) b1000 imajda hiperintens ve (b) görünür difüzyon katsayısı haritasında hipointens alanlar izlenmektedir.



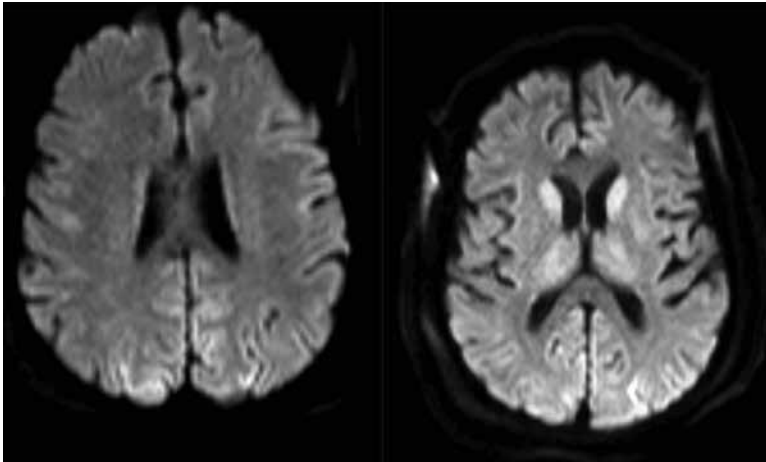
Resim 5. Bilateral parietoksipitalde kortikal ve derin beyaz cevherde (düz oklar) daha az belirgin frontal beyaz cevherde (mavi kıvrımlı oklar) ve bazal ganglionlar düzeyinde (ok başları) aksiyel T2 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüde sinyal artışı görülmektedir.

bulgusu olan bebeklerde hipogliseminin şiddeti ve süresinin olmayanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmektedir [12]. Hipogliseminin uzun dönem sekelleri yenidoğanlarda bilişsel bozukluklar, nöromotor bozukluklar, nöbetler ve görme bozukluklarını içerir [1-3, 6, 12-19]. Geç dönemde oksipital beyaz cevherde bilateral gliozis, oksipital kortikal atrofi, parietal beyaz cevherde gliozis, parietal kortikal atrofi veya pulvinar skarlaşma görülebilir (Resim 6) [12, 13, 19].

Erişkin hipoglisemik ensefalopatide akut fazda, bilateral bazal ganglionlar, hipokampus, temporal ve oksipital kortikal gri maddesi ve/veya substantia nigra T1 ağırlıklı görüntülerde hipointensite ve T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintensite görülür (Resim 7). Lezyonlar genellikle bilateral ve simetrikdir [12]. Erişkinlerde son çalışmalar göstermiştir ki beyaz cevher hipoglisemiye düşünülenden daha duyarlıdır. Difüzyon ağırlıklı görüntülemeye yaygın kısıtlılık, hipoglisemik ensefalopatide kötü nörolojik sonucun habercisidir. Unilateral, fokal ve splenial lezyonu (Resim 8) olanlarda prognoz daha iyidir [16]. Hipoglisemik hemiparezi, hipoglisemik erişkinlerin yaklaşık %4'ünde karşılaşılan, klinik durumdur. Genellikle kan glukoz seviyesi 30 mg/dL altında görülür, patofizyolojisi net değildir, serebral vazospazm, asimetrik serebral kan akışı ve seçici nöronal savunmasızlığı öne sürülmüştür. Sıklıkla sol tarafta görülür [7]. Şiddetli hipoglisemik ensefalopatisi olanlarda prognoz kötüdür. Sadece çok küçük bir kısmı yoğun bakımdan taburcu olduktan sonra yavaş yavaş iyileşir. Sangare ve ark. [4] sonuçlarına göre 2 yıl sonunda yoğun bakımdaki hipoglisemik ensefalopatili olgularda, ölüm %75, kalıcı vejetatif durum %5, minimal bilinçli durum %10 olarak bildirilmiştir. Sadece %10'u bilinçli ancak ciddi özürü olarak bildirilmiştir.



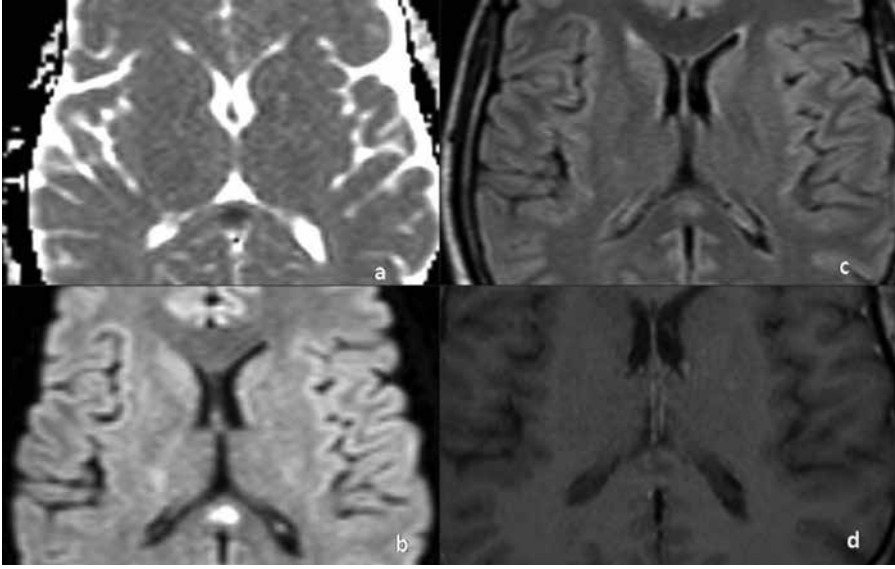
Resim 6. Koronal FLAIR görüntüde kortikal atrofi ile uyumlu volüm kaybı ve gliozis ile uyumlu sinyal artışı alanları görülmektedir.



Resim 7. Bilateral oksipital kortekste ve bazal ganglionlar düzeyinde hiperintensiteler görülmektedir.

AYIRICI TANI

Ayırıcı tanı öncelikle hipoksik iskemik ensefalopati iledir. Alternatif enerji kaynaklarını kullanma yeteneği, kalp debisinin ve serebral



Resim 8. (a) Görünür difüzyon katsayısı harita, (b) b1000 difüzyon, (c) FLAIR ve (d) T1 ağırlıklı manyetik rezonans kesitlerinde korpus kallozum spleniumunda azalmış T1, artmış T2 ve difüzyon kısıtlılığı görülen splenial lezyon izlenmektedir.

perfüzyonun sürdürülmesi, yenidoğan hipoglisemisinde beyin hasarının mekanizması, yenidoğan hipoksisinden farklıdır. Hipoglisemideki nöronal hasar, yüksek aspartat seviyeleri ile uyarılabilen iyi gelişmiş EAA reseptörlerine sahip alanlarla sınırlı olabilir oysa hipokside, kalp fonksiyonu bozulur ve kalp debisi azalır. Hipoksiye eşlik eden bozulmuş serebrovasküler otoregülasyon ile bağlantılı olarak azalan kardiyak debi, iskemiyeye ve bunun sonucunda beyne oksijen ve glukoz iletiminin eksikliğine yol açar [1, 2, 19]. Ayrıca literatürde hipoglisemide serebral korteksin özellikle 2. ve 3. katmanların tutulumunun görüldüğü oysa iskemide genellikle 3. ve 5. katmandaki piramidal hücrelerin etkilendiği bildirilmiştir [1, 2]. **Ayırıcı tanıda yer alan posterior reversible ensefalopati, kan basıncı değişikliklerinde posterior sirkülasyonda otoregülasyonun bozulması sonucu görülen baş ağrısı, görme bulguları ve nöbet kliniği ile gelebilen nörotoksik durumdur [7, 16, 17]. Ayırıcı tanıda diğer bir durum sagittal sinüs trombozudur; ki bu durumda gri ve beyaz cevheri içeren iki taraflı paramedian beyin hasarı olabilir; ancak tromboze sinüs MR'da görülür [18]. Serebral ödemden kaynaklanan bilateral posterior serebral arter kompresyonu sonucu bila-**

teral oksipital infarkt da ayırıcı tanıda yer alır. Bu durum etkilenen alanlarda ulegrı ve vasküler sulama alanları ve sınır zonları olması sebebiyle ayırt edilebilir [18].

SONUÇ

Sonuç olarak hipoglisemik ensefalopati hızla tedavi gerektiren, tedavi edilmediğinde hayatı tehdit edebilen, radyolojik ve nörolojik sekel bırakabilen bir durumdur. Radyolojik bulguları, yaş grubuna göre değişkenlik göstermekle birlikte, bu bulguları tanımak, ayırıcı tanı yapmak hastanın yönetiminde son derece önemlidir.

Kaynaklar

- [1]. Barkovich AJ, Ali FA, Rowley HA, Bass N. Imaging patterns of neonatal hypoglycemia. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19: 523-8. [\[CrossRef\]](#)
- [2]. Volpe JJ. Hypoglycemia and brain injury. In: *Neurology of the Newborn*. 3rd ed. Philadelphia, Pa: Saunders; 1995:467-86. [\[CrossRef\]](#)
- [3]. Auer RN. Progress review: hypoglycemic brain damage. *Stroke* 1986; 17: 699-708. [\[CrossRef\]](#)

- [4]. Sangare A, Marois C, Perlberg V, Pyatigorskaya N, Valente M, Zyss J, et al. Description and outcome of severe hypoglycemic encephalopathy in the intensive care unit. *Neurocrit Care* 2022. [\[CrossRef\]](#)
- [5]. Abdul-Rahman A, Agardh CD, Siesjö BK. Local cerebral blood flow in the rat during severe hypoglycemia, and in the recovery period following glucose injection. *Acta Physiol Scand* 1980; 109: 307-14. [\[CrossRef\]](#)
- [6]. Alkalay AL, Flores-Sarnat L, Sarnat HB, Moser FG, Simmons CF. Brain imaging findings in neonatal hypoglycemia: case report and review of 23 cases. *Clin Pediatr (Phila)* 2005; 44: 783-90. [\[CrossRef\]](#)
- [7]. Lee YE, Lee EJ, Lee SE, Park J. Predictors of consciousness improvement in patients with hypoglycemic encephalopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 956367. [\[CrossRef\]](#)
- [8]. Kinnala A, Rikalainen H, Lapinleimu H, Parkkola R, Kormanen M, Kero P. Cerebral magnetic resonance imaging and ultrasonography findings after neonatal hypoglycemia. *Pediatrics* 1999; 103: 724-9. [\[CrossRef\]](#)
- [9]. Cakmakci H, Usal C, Karabay N, Kovanlikaya A. Transient neonatal hypoglycemia: cranial US and MRI findings. *Eur Radiol* 2001; 11: 2585-8. [\[CrossRef\]](#)
- [10]. Alkalay AL, Sarnat HB, Flores-Sarnat L, Simmons CF. Neurologic aspects of neonatal hypoglycemia. *Isr Med Assoc J* 2005; 7: 188-92. [\[CrossRef\]](#)
- [11]. Traill Z, Squier M, Anslow P. Brain imaging in neonatal hypoglycaemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 79: F145-7. [\[CrossRef\]](#)
- [12]. Gu MH, Amanda F, Yuan TM. Brain injury in neonatal hypoglycemia: a hospital-based cohort study. *Clin Med Insights Pediatr* 2019; 13: 1179556519867953. [\[CrossRef\]](#)
- [13]. Nivins S, Kennedy E, Thompson B, Gamble GD, Alsweller JM, Metcalfe R, et al. Associations between neonatal hypoglycaemia and brain volumes, cortical thickness and white matter microstructure in mid-childhood: An MRI study. *Neuroimage Clin* 2022; 33: 102943. [\[CrossRef\]](#)
- [14]. Zhang Y, Chen D, Ji Y, Yu W, Mao J. Dynamic magnetic resonance imaging findings in the early stages of neonatal hypoglycemic brain injury. *Eur J Pediatr* 2022; 181: 4167-74. [\[CrossRef\]](#)
- [15]. Burns CM, Rutherford MA, Boardman JP, Cowan FM. Patterns of cerebral injury and neurodevelopmental outcomes after symptomatic neonatal hypoglycemia. *Pediatrics* 2008; 122: 65-74. [\[CrossRef\]](#)
- [16]. Ma JH, Kim YJ, Yoo WJ, Ihn YK, Kim JY, Song HH, et al. MR imaging of hypoglycemic encephalopathy: lesion distribution and prognosis prediction by diffusion-weighted imaging. *Neuroradiology* 2009; 51: 641-9. [\[CrossRef\]](#)
- [17]. Banker BQ. The neuropathological effects of anoxia and hypoglycemia in the newborn. *Dev Med Child Neurol* 1967; 9: 544-50. [\[CrossRef\]](#)
- [18]. Barkovich AJ, Hajnal BL, Vigneron D, Sola A, Partridge JC, Allen F, et al. Prediction of neuromotor outcome in perinatal asphyxia: evaluation of MR scoring systems. *AJNR Am J Neuroradiol* 1998; 19: 143-919. [\[CrossRef\]](#)
- [19]. Arhan E, Öztürk Z, Serdaroğlu A, Aydın K, Hirfanoğlu T, [19]. Akbaş Y. Neonatal hypoglycemia: a wide range of electroclinical manifestations and seizure outcomes. *Eur J Paediatr Neurol* 2017; 21: 738-44. [\[CrossRef\]](#)

Eğitici Noktalar

Sayfa 17

Hipogliseminin etiyolojisi ve etkileri neonatal dönemde erişkinlerden farklı olup, etkiler beynin matürasyon durumuna göre değişir; daha az matür infantlar, daha matür olanlardan daha düşük glukoz seviyelerine dayanabilir, matür infantlar da yetişkinlerden daha düşük seviyelere dayanabilir.

Sayfa 17

Yenidoğan döneminde hipogliseminin en sık sebeplerinin başında doğum sonrası metabolik adaptasyon yetersizliği ve hiperinsulinizm gelir.

Sayfa 18

Erişkinlerde ise en önemli neden diabetes mellitus tedavisinde kullanılan ilaçların yüksek dozda alınması, nadiren insülinomadır.

Sayfa 18

Hipoglisemi, korteksin yüzeysel katmanlarında, kaudat nuklusta, putamende ve hipokampusun bazı hücre popülasyonlarında (CA1 ve CA3 piramidal hücreler, dentat crest granül hücreleri) protein sentezini bozarken, serebellar ve beyin sapı proteini sentezi nispeten etkilenmez. Protein sentezi oranları ve glukoz taşıma mekanizmalarının daha büyük aktivitesi nedeniyle serebellum ve beyin sapı göreceli olarak korunur.

Sayfa 18

Hipoglisemik yenidoğan klinikte asemptomatik olabilir. En sık görülen semptomlar apati, letarji, irritabilite, hipotoni, emmede zayıflık, terleme, tremor, hipotermi, anormal ağlama, apne, siyanoz, taşıkardi, nöbet ve komadır. Neonatal hipoglisemi çoğunlukla 2-3 günde düzelir.

Sayfa 18

Erişkinlerde hipoglisemide klinikte apati, tremor, terleme, konfüzyon, bilinç kaybı ve koma görülebilir.

Sayfa 19

US'de bilateral parietooksipital beyaz cevherde yamalı ekojenite artışı görülür. Serebral korteks hasarını belirlemede US'nin duyarlılığı düşüktür. MR ile kortikal ve derin beyaz cevher etkileminin yanı sıra, küçük yapısal değişiklikler, nöronal migrasyon bozuklukları, gecikmeler veya miyelin anormallikleri gösterilebilir.

Sayfa 19

Yenidoğanda hipoglisemi, özellikle parieto-oksipital lobda gecikmiş miyelinizasyona neden olabilir; derin beyaz cevher ve periventriküler beyaz cevher ve hatta özellikle oksipital lobda kortikal atrofiye yol açar.

Eğitici Noktalar

Sayfa 19

Radyolojik bulgu olan yenidoğanlarda, oksipital ve parietal lobda beyaz madde lezyonları, etkilenen kortikal, subkortikal alanlarda sinyal değişiklikleri, ayrıca beyaz cevher lezyonlarında T1 kısalması, oksipital periventriküler beyaz cevherde ya da talamusta yamalı hiperintens lezyonlar, kaudotalamik kist görülebilir. Şiddetli durumlarda fokal kanama, kortikal infarkt görülebilir. Nadiren farklı derecelerde bazal ganglion ve internal kapsülün posteriorunda sinyal değişiklikleri saptanabilir.

Sayfa 21

Geç dönemde oksipital beyaz cevherde bilateral gliozis, oksipital kortikal atrofi, parietal beyaz cevherde gliozis, parietal kortikal atrofi veya pulvinar skarlaşma görülebilir.

Sayfa 21

Erişkin hipoglisemik ensefalopatide akut fazda, bilateral bazal ganglionlar, hipokampus, temporal ve oksipital kortikal gri maddesi ve/veya substantia nigra T1 ağırlıklı görüntülerde hipointensite ve T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintensite görülür. Lezyonlar genellikle bilateral ve simetriktrir.

Sayfa 21

Difüzyon ağırlıklı görüntülemeye yaygın kısıtlılık, hipoglisemik ensefalopatide kötü nörolojik sonucun habercisidir. Unilateral, fokal ve splenial lezyonu olanlarda prognoz daha iyidir.

Sayfa 21

Ayırıcı tanı öncelikle hipoksik iskemik ensefalopati ileidir.

Sayfa 22

Ayırıcı tanıda yer alan posterior reversibl ensefalopati, kan basıncı değişikliklerinde posterior sirkülasyonda otoregölasyonun bozulması sonucu görülen baş ağrısı, görme bulguları ve nöbet kliniği ile gelebilen nörotoksik durumdur. Ayırıcı tanıda diğer bir durum sagittal sinüs trombozudur; ki bu durumda gri ve beyaz cevheri içeren iki taraflı paramedian beyin hasarı olabilir; ancak tromboze sinüs MR'da görülür. Serebral ödemden kaynaklanan bilateral posterior serebral arter kompresyonu sonucu bilateral oksipital infarkt da ayırıcı tanıda yer alır. Bu durum etkilenen alanlarda ulegri ve vasküler sulama alanları ve sınır zonları olması sebebiyle ayırt edilebilir.

Çalışma Soruları

1. Aşağıdaki ifadelerden hangisi hipoglisemi için doğru değildir?
 - a. Yenidoğan döneminde hipogliseminin en sık sebebi metabolik adaptasyon yetersizliği ve hiperinsulinizmdir.
 - b. Diyabetik anne bebeklerinin yenidoğan döneminde hipoglisemi riski yüksektir.
 - c. Erişkinlerde hipogliseminin en önemli neden diabetes mellitus tedavisinde kullanılan ilaçların yüksek dozda alınmasıdır.
 - d. Yenidoğan immatüritesi arttıkça hipoglisemiden etkilendiği kan glukoz seviyesi düzeyi daha düşüktür.
 - e. Erişkinler yenidoğanlara göre daha düşük kan glukoz seviyelerine dayanabilirler.
2. Hipoglisemiden en az etkilenmesi beklenen yapı(lar) hangisi(hangileri)dir?
 - a. Korpus kallozum
 - b. İnternal kapsül
 - c. Serebellum
 - d. Serebral korteks
 - e. Bazal ganglionlar
3. Neonatal hipoglisemide en sık görülen US bulgusu nedir?
 - a. Bilateral parietooksipital beyaz cevherde yamalı ekojenite artışı
 - b. Bazal ganglionlarda ekojenite değişimi
 - c. Korpus kallozum spleniumunda ekojenite artışı
 - d. Pulvinar skarlaşma
 - e. İnternal kapsül arka bacağında ekojenite artışı
4. Hipoglisemi durumunda hangisi beklenen MR bulgularından değildir?
 - a. Bilateral simetrik parietooksipital sinyal değişiklikleri
 - b. Beyin sapı tutulumu
 - c. Kortikal atrofi
 - d. Miyelinizasyonda gecikme
 - e. Splenial lezyon
5. Hipoglisemik ensefelaopatinin ayırıcı tanısında hangisi yer almaz?
 - a. Hipoksik iskemik ensefalopati
 - b. Sagital sinüs trombozu
 - c. Bilateral oksipital infarkt
 - d. Kaza dışı travma
 - e. Posterior reversibl ensefalopati

Non-Ketotik Hiperglisemi

Yonca Anık^{1b}, Onural Öztürk^{1b}

ÖĞRENME HEDEFLERİ

- Non-ketotik hiperosmolar hipergliseminin genel patofizyolojisini ve klinik bulgularını bilmek
- Non-ketotik hiperosmolar hiperglisemi durumunda beyinde görülen radyolojik bulguları tanımak
- Ayırıcı tanıda yer alan durumları bilmek

Anık Y, Öztürk O. Non-Ketotik Hiperglisemi. *Trd Sem* 2023;11(1):27-36.

Öz

Non-ketotik hiperosmolar hiperglisemi, ketozis olmaksızın belirgin hiperglisemi ile karakterize, görme bozukluklarının yanı sıra letarji, konfüzyon ve komaya kadar varabilen nörolojik bulguların görülebildiği, yaşamı tehdit eden metabolik bir acil durumdur. Glukozüri ile birlikte şiddetli hiperglisemi, sırayla ozmotik diürezis ve progresif glial dehidrasyonu tetikler. Hızlı ve uygun tedavi edilmezse, serebral ödem, elektrolit dengesizliği, miyokard infarktüsü, inme, nöbetler ve santral pontin miyelinoz gibi komplikasyonlara yol açabilir. Beyinde başlıca radyolojik bulgu manyetik rezonans görüntülemesinde T2 ağırlıklı serilerde oksipital bölgede subkortikal sinyal kaybıdır. Ayrıca difüzyon kısıtlılığı, perfüzyon değişiklikleri ve kortikal kontrast tutulumu gibi bulgular da görülebilir. Bu yazıda non-ketotik hipergliseminin klinik bulgular ışığında radyolojik görüntüleme bulguları sunulacaktır.

Anahtar Kelimeler: Manyetik rezonans görüntüleme, metabolik hastalık, non-ketotik hiperglisemi

GİRİŞ

Non-ketotik hiperosmolar hiperglisemi (NKHH), tip 2 diabetes mellitus hastalarında görülen, ketozis olmaksızın, 320 mOsm/kg üstünde serum ozmolalitesiyle sonuçlanan, belirgin hipergliseminin görüldüğü, yaşamı tehdit eden ciddi metabolik bir acil durumdur. Etkilenen bireyler genellikle yaşlı veya birden fazla komorbiditesi olan kişilerdir. Genellikle yeterli insülin tedavisi ile birlikte enfeksiyon, miyokard infarktüsü ve serebrovasküler hastalık gibi tetikleyici faktörler vardır [1, 2]. Metabolik sorunun sonucu olarak progresif glial dehidras-

yon ve buna sekonder nörolojik bulgular ortaya çıkar. Mortalite ve morbiditesi yüksek bir durum olup, radyolojik olarak beyinde ayırt edici özelliği manyetik rezonans (MR) oksipital bölgede subkortikal T2 sinyal kaybıdır [1-3].

PATOFİZYOLOJİ

Non-ketotik hiperosmolar hiperglisemi klasik triadı şiddetli hiperglisemi, hiperosmolarite ve ketoasidoz olmadan hücre içi dehidrasyondur. Göreceli insülin eksikliği ve ardından karşı düzenleyici hormonlardaki artış, artan gluk-

neogenez ve glikojenolize ve periferik dokular tarafından glukoz alımının azalmasına yol açar. NKHH, serbest yağ asidi mobilizasyonunu ve ketogenezi inhibe etmek için yeterli, ancak hücrelere glukoz taşınmasını artırmak için yeterli olmayan insülin ile insülin talebi ve bulunabilirliği arasındaki bir dengesizlikten kaynaklanır. Glukozüri ile birlikte şiddetli hiperglisemi, sırayla ozmotik diürezis ve progresif glial dehidrasyonu tetikler [1-4]. İnhibitör nörotransmitter gama aminobütirik asidin (GABA) düşük konsantrasyonları nöbetlere neden olabilir ve NKHH'de düşük Krebs döngüsü aktivitesi ve beyin glukoz kullanımı, enerji üretmek için GABA'nın süksinik aside daha fazla metabolize olmasına yol açar (GABA şantı) ve GABA eksikliğine neden olur. Tersine, ketotik hiperglisemide, GABA konsantrasyonları, glutamik asit dekarboksilaz aktivitesi ile korunur [3, 5, 6]. GABA şantına yol açan metabolik düzensizlik veya posterior neokortekste ATP kanallarının aktivasyonu da fokal veya oksipital nöbetlerden sorumlu olabilir. Difüzyon kısıtlamasına hiperviskozite neden olabilir. Aynı zamanda hiperglisemi kaynaklı hemikore hemiballizmi olabilir [5-7].

Serum osmolalitesi, hiperglisemi veya hiponatremiden daha önemli bir role sahiptir. NKHH'nin nörolojik belirtileri normal serum osmolalitesine sahip hastalarda gelişmemektedir. Ayrıca, uzun süreli hiperglisemiden ziyade kan glukoz konsantrasyonundaki hızlı artışının durumun patogenezinde daha önemli olduğu düşünülmektedir. Hızlı hiperglisemi kaynaklı diürez, hücre dışı ve hücre içi bölmeler arasında ani bir dik eğim oluşturur [5].

KLİNİK BULGULAR

Non-ketotik hiperosmolar hiperglisemi semptomları, özellikle polidipsi, poliüri, uyuşukluk ve değişen zihinsel durum olmak üzere birkaç gün içinde sinsiçe gelişebilir. En yaygın başvuru semptomu duyu durumu değişimi olup letarji, konfüzyon ve komaya kadar değişebilir. Başvuru anında en yaygın nörolojik defisit %73 oranı ile hemianopsidir ve %63 oranında bu

tek bulgu olarak bildirilmiştir [4]. Hiperglisemi geri dönüşümsüz görme kaybına yol açabilir. NKHH ile ilişkili nörolojik belirtiler homonim hemianopi, hemiparezi, afazi, hiperrefleksi ve Babinski belirtisi ile hem basit hem de karmaşık görsel halüsinasyonlar, fokal veya jeneralize nöbetler, hiperglisemik non-ketotik hemikore-hemiballismus ("diyabetik striatopati") ve değişen bilinç düzeylerine kadar uzanan geniş bir yelpazeyi kapsar. Serum osmolalitesi ile donuk duygulanım ve sınırlı farkındalık durumu arasında bir doğrusal ilişki bildirilmektedir [2, 4, 5].

Non-ketotik hiperosmolar hiperglisemi nadiren inmeyi taklit eden akut nörolojik defisitlerle kendini gösterebilir. Literatürde %16 tam veya %10 kısmi ön sirkülasyon infarkt sendromu görülebildiği de bildirilmiştir [4]. Burada en sık semptom afazi ve/veya dizartri gibi konuşma bozukluklarıdır, %36 görsel halüsinasyon eşlik edebilir. Fokal ve sıklıkla ilgili hemisferle uyumlu motor nöbetler görülebilir. Ön dolaşım tutulumu, genelde daha ileri yaş ve biraz daha yüksek ortalama kan glukoz seviyeleri olan bireylerde bildirilmiştir [4].

Non-ketotik hiperosmolar hiperglisemili hastalar orta-şiddetli hiperglisemiye ve yüksek HbA1c seviyelerine sahiptir. Bu da benzer semptomlardan kan glukozundaki akut bir artışın sorumlu olabilmesine rağmen, uzun süreli zayıf glukoz kontrolüne işaret eder. Hipoglisemideki jeneralize nöbetlerin aksine, hiperglisemi genel olarak fokal nöbetlere neden olur. Elektroensefalografi (EEG) normal olabileceği gibi tek veya çift taraflı, asenkron veya senkron, en sık oksipital bölgede, daha az olarak temporal ve parietal bölgelerde fokal epileptiform deşarjlar da görülebilir. Klinik özellikler diffüz kortikal veya subkortikal hasarı düşündürür [4, 5].

Hiperosmolalitenin ve hipergliseminin zamanında düzeltilmesi tipik olarak mevcut semptomları düzeltir [2, 4]. Hızlı tedavi edilmezse, serebral ödem, elektrolit düzensizliği, miyokard infarktüsü, inme, nöbetler ve santral pontin miyeloliz gibi komplikasyonlara yol açabilir. Uygun tedavi ile çoğu olguda nörolojik bulgular birkaç haftada düzelir. Hemianopi ile başvuru

ranların az bir kısmında görsel sekel ile kısmi iyileşme bildirilmiştir [4].

RADYOLOJİK BULGULAR

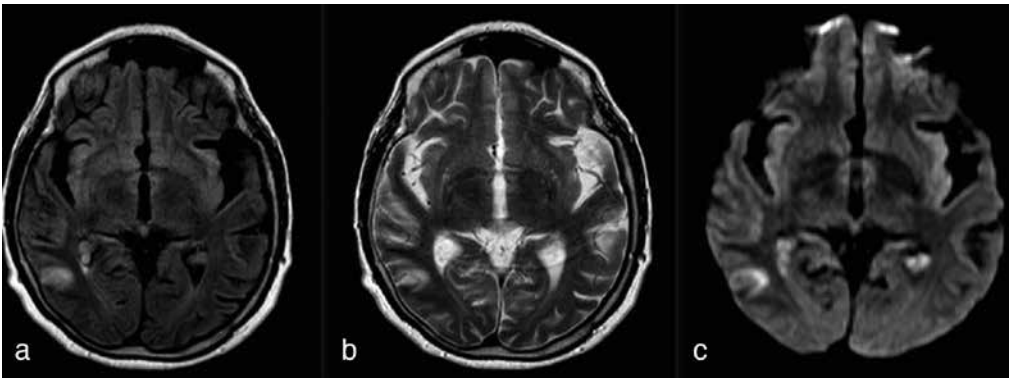
Kan glukoz konsantrasyonlarının normal sınırların dışında olmasının, ister hipoglisemi ister hiperглиsemi olsun, posterior serebral bölge ve özellikle parieto-okspital bölge üzerinde etkileri vardır [1-8].

Bilgisayarlı tomografide herhangi bir değişiklik görülmez; bu nedenle NKHH tanısında kullanışlı değildir [5].

Manyetik rezonansda en karakteristik bulgu subkortikal posterior serebral bölgede T2/FLAIR hipointensitesidir. NKKH ile ilişkili nöbetlerin en sık bildirilen MR görüntüleme özellikleri; difüzyon ağırlıklı görüntülerde kısıtlama gösterebilen veya göstermeyen kortikal hiperintensite ve geri dönüşlü subkortikal hipointensitedir (Resim 1, 2) [3, 5, 7, 8]. Bu görüntüleme özellikleri için olası mekanizmalar olarak serbest radikallerin paramanyetik etkisinden subkortikal T2 hipointensitesi ile sonuçlanan eksitotoksik aksonal hasar nedeniyle geçici serbest radikal birikimi ve nöbete sekonder kortikal fokal iskemiye veya hiperviskoziteye sekonder fokal sitotoksik ödem olarak bildirilmektedir [3, 5, 7, 8]. Genellikle, fokal ve tek taraflı olan bu oksipital ve parietal bölgelerin tutulumunun sebebi olarak düşük sempatik innervasyon, sempatik disotonomi ve yetersiz se-

rebrovasküler rezerv olduğu öne sürülmüştür ve EEG bulgularıyla çoğu kez paralellik gösterir [3, 8, 9]. Nadiren temporal, ve frontal subkortikal beyaz cevher tutulumu da olabilir (Resim 3, 4) [5, 7-9].

Kontrastlı incelemede subaraknoid boşlukların kontrastlanması da bildirilmiştir [3, 5, 7, 8]. Kontrast sonrası FLAIR görüntülerde T1'den daha iyi boyanma gösterilmiştir. Bu kontrastlanma durumu da geçici olup geri dönüşümlü bir patoloji olduğunu düşündürmektedir. Ancak uzun süre kortekste rezidüel FLAIR hiperintensitesi fokal kortikal gliyozu düşündürmelidir [3, 8]. Kontrast sonrası FLAIR görüntülerde kan-beyin bariyerinin bozulmasına bağlı kontrast tutulumu durumunda erken kan beyin bariyeri bozulması hiperintens akut reperfüzyon belirteci olabilir ve bu hemorajik transformasyon ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Iwata ve ark. [10] kan-beyin bariyeri yıkımını düşündüren, T1 ağırlıklı görüntülemelerde homojen hiperintensite gelişmeden önce globus pallidusta kontrast artışı göstermiştir. MR'de T1 ağırlıklı görüntüler bazal gangliyon bölgesinde ve en yaygın olarak putamende hiperintensite görülebilir, bunu kaudat ve globus pallidus izler, buna karşılık T2 ağırlıklı görüntüler hiper-, hipo- veya izointens sinyaller içerebilir. Nöbetler sırasında büyük metabolik aktivite nedeniyle kan-beyin bariyeri bozulur ve bunun sonucunda giral ve leptomeningeal kontrastlanma görülebilir [2, 3, 5, 11, 12]. Hemikorea, hemibalismus kliniği olan NKHH'de genellikle semptomatik tarafın kontralateralinde tek taraflı T1A bazal gangli-

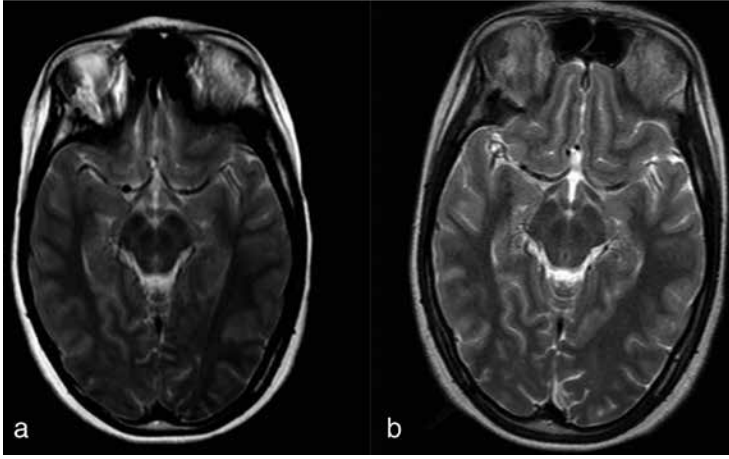


Resim 1. (a) FLAIR görüntüde sağ oksipitalde subkortikal hipointensite ve kortikal hiperintensite, (b) T2 ağırlıklı görüntüde sağ oksipital subkortikal hipointensite, (c) difüzyon b1000 görüntüde kortikal ödemle ait difüzyon kısıtlılığı görülmektedir.

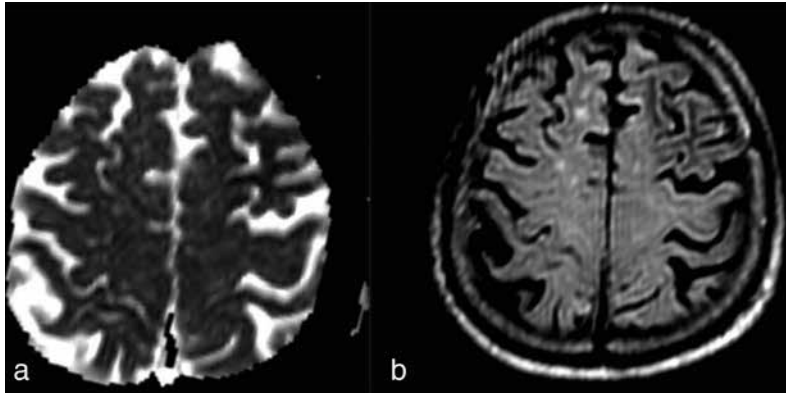
on hiperintensitesi görülür (Resim 5) [12, 13]. Atipik tutulum olarak, reversibl, asimetrik, tek taraflı serebellar pedinkül, orta beyin, pons ve talamusta T2/FLAIR hiperintensiteleri de bildirilmiştir [13]. Tanımlanan radyolojik bulgular genellikle birkaç hafta ile aylara varan sürelerde düzelebilir veya fokal atrofi gelişebilir (Resim 6, 7) [5, 7-9].

Manyetik rezonans anjiyografide damarlarda herhangi bir darlık görülmez. Duyarlılık ağırlıklı görüntüleme sekansı, mikro kanamaları veya gemistositlerin varlığını temsil eden küçük hipointens odakları gösterebilir (Resim 8) [5, 7].

Manyetik rezonans spektroskopide kolin, miyoinositol ve özellikle kreatin gibi metabolitlere karşılık gelen büyük pikler, ancak hiperozmolalitenin göstergesi olan normal lipid, laktat, glukoz ve keton pikleri görülür. N-asetilaspartat piki düşebilir, bu da nöronal kaybı destekler ve kortikal laminer nekrozu düşündürür [13, 14]. Perfüzyon görüntülemeye oksipitalde ASL'de hipoperfüzyon da bildirilmiştir [15].

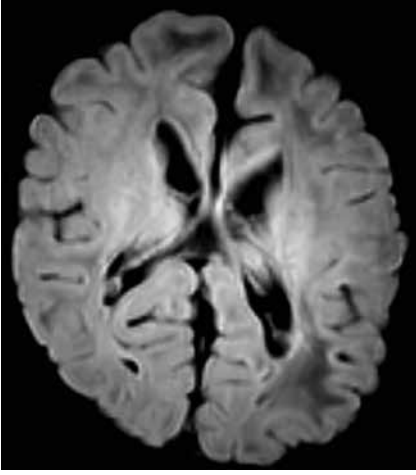


Resim 2. (a) Aksiyel T2A görüntüde sol oksipitalde subkortikal hipointensite görülmektedir. (b) Dokuz ay sonra kontrol incelemede sinyalin normalleştiği görülmektedir.

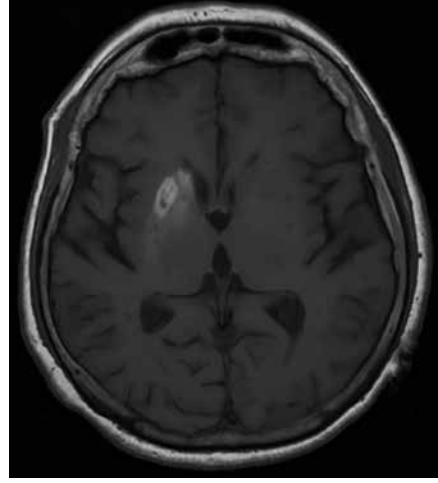


Resim 3. NKHH ile getirilen bilinç bulanıklığı olan 89 yaşında erkek hastaya ait aksiyel plan MR görüntülerinde; (a) ADC harita ve (b) FLAIR'de sol frontalde subkortikal hipointensite görülmektedir. Ayrıca sağ frontalde daha fazla sayıda olmak üzere multipl kronik iskemik milimetrik boyutlu T2 hiperintens odaklar görülmektedir.

NKHH: Non-ketotik hiperosmolar hiperglisemi, MR: Manyetik rezonans, ADC: Görünür difüzyon katsayısı.

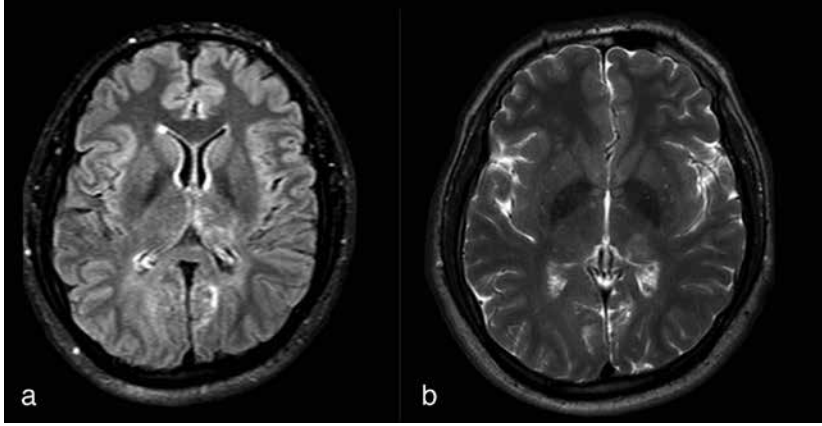


Resim 4. Bilateral frontal ve sol parietal subkortikal alanda hipointens alanlar görülmektedir.



Resim 5. NKHH sol hemibalismus ile gelen 68 yaşında kadın hastada aksiyel T1A görüntüde sağda bazal ganglionlarda sinyal artışı görülmektedir.

NKHH: Non-ketotik hiperosmolar hiperglisemi.



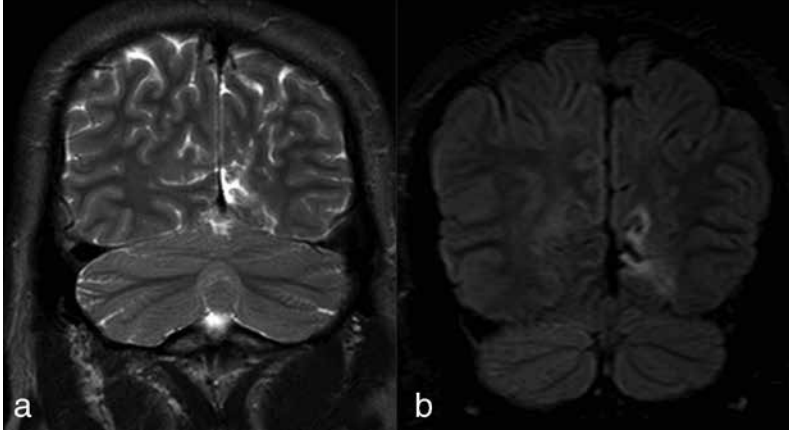
Resim 6. NKHH tipik ve atipik tutulum (a) aksiyel FLAIR ve (b) aksiyel T2 A görüntülerde tipik lokalizasyon olan oksipitalde solda subkortikal T2 hipointensite ve kortikal sinyal artışı ve atipik olarak sol talamusta hiperintensite görülmektedir.

NKHH: Non-ketotik hiperosmolar hiperglisemi.

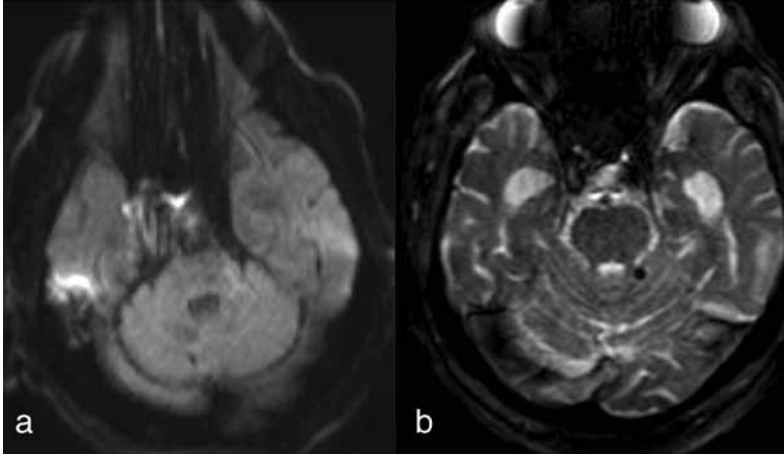
AYIRICI TANI

Non-ketotik hiperosmolar hipergliseminin en karakteristik MR özelliği olan oksipitalde T2 hipointensitesi olup; inme, metastaz, menenjit, ensefalit, multipl skleroz ve moyamoya hastalığı gibi durumlardan klinik bulgular, kan şekeri, HbA1c, beyin omurilik sıvısı incelemesi ve EEG bulguları ile mümkündür. **Ayırıcı tanıda yer alan diğer bir durum posterior geri dö-**

nüşümlü ensefalopati sendromunda altta yatan bir mekanizma olarak vazojenik ödem vardır. Oysa; NKHH'de difüzyon kısıtlılığı ile karakterize sitotoksik ödem vardır [5, 16]. MR'de se-rebellar pedinkül, orta beyin, pons ve talamusta tek taraflı T2/FLAIR hiperintensitelerin ayırıcı tanısında Behçet başta olmak üzere vaskülit ve demiyelinizan süreçler yer alır, bu durumlar da klinik ve laboratuvar bulgularıyla dışlanabilir [13].



Resim 7. Koronal planda MR kesitleri (a) T2A ve (b) FLAIR görüntülerde Resim 6'daki olgunun 6 ay sonra kontrol görüntülemesinde sol oksipitalde gliotik sekel sinyal değişiklikleri görülmektedir. MR: Manyetik rezonans.



Resim 8. NKHH bilinç bozukluğu ve koma ile getirilen 88 yaşında erkek hastaya ait MR görüntülemesinde (a) difüzyon b1000 kesitte sol orta serebral pedikülde silik difüzyon kısıtlılığı ve (b) T2 FFE kesitte sol serebellar hemisferde mikrohemoraji odağı görülmektedir.

NKHH: Non-ketotik hiperosmolar hiperglisemi, MR: Manyetik rezonans.

Non-ketotik hiperosmolar hiperglisemi tedavisinde; erken tanı, semptomların düzeltilmesi ve görme kaybının önlenmesinde önemli role sahiptir. İnsülin infüzyonunun ve rehidrasyon tedavisinin hemen başlatılması ve elektrolit anormalliklerinin düzeltilmesi de son derece önemlidir. Ayrıca, nöbet kontrolü için ketojenik bir diyetin faydası, ketonların nöbetleri önlemeye yardımcı olduğunu gösterebilir.

SONUÇ

Sonuç olarak: NKHH sinsi gelişebilen, çeşitli nörolojik bulgularla prezente olabilen, erken ve hızlı tedavi gerektiren, tedavi edilmediğinde hayatı tehdit edebilen, metabolik acil bir durumdur. Radyolojik bulguları tanımak, ayırıcı tanı yapmak hastanın yönetiminde son derece önemlidir.

Kaynaklar

- [1]. Gorijala VK, Shaik L, Kowtha P, Kaur P, Nagarjunakonda VS. A case report of nonketotic hyperglycemic seizures: a diagnostic dilemma. *Cureus* 2020; 12: e11416. [\[Crossref\]](#)
- [2]. Marren SM, Beale A, Yiin GS. Hyperosmolar hyperglycaemic state as a stroke cause or stroke mimic: an illustrative case and review of literature. *Clin Med (Lond)* 2022; 22: 83-6. [\[Crossref\]](#)
- [3]. De Martino SRM, Toni F, Spinardi L, Cirillo L. Magnetic resonance imaging findings in patients with non-ketotic hyperglycaemia and focal seizures. *Neuroradiol J* 2020; 33: 416-23. [\[Crossref\]](#)
- [4]. Rossi S, Romoli M, Urbinati G, Benini M, Russo M, D'Anna L, Abu-Rumeileh S, Sacco S, Querzani P, Foschi M. Acute stroke-like deficits associated with nonketotic hyperglycemic hyperosmolar state: an illustrative case and systematic review of literature. *Neurol Sci* 2022; 43: 4671-83. [\[Crossref\]](#)
- [5]. Peddawad D. Epileptic manifestations, pathophysiology, and imaging characteristics of non-ketotic hyperglycaemia: a review of the literature and a report of two cases with irreversible cortical vision loss. *J Int Med Res* 2022; 50: 3000605221081429. [\[Crossref\]](#)
- [6]. Rivera-Aponte DE, Méndez-González MP, Rivera-Pagán AF, Kucheryavykh YV, Kucheryavykh LY, Skatchkov SN, et al. Hyperglycemia reduces functional expression of astrocytic Kir4.1 channels and glial glutamate uptake. *Neuroscience* 2015; 310: 216-23. [\[Crossref\]](#)
- [7]. Lee EJ, Kim KK, Lee EK, Lee JE. Characteristic MRI findings in hyperglycaemia-induced seizures: diagnostic value of contrast-enhanced fluid-attenuated inversion recovery imaging. *Clin Radiol* 2016; 71: 1240-7. [\[Crossref\]](#)
- [8]. Sekar S, Vinayagamani S, Thomas B, Kesavadas C. Arterial spin labeling hyperperfusion in seizures associated with non-ketotic hyperglycaemia: is it merely a post-ictal phenomenon? *Neurol Sci* 2021; 42: 739-44. [\[Crossref\]](#)
- [9]. Lin HP, DeJesus RO, Bruzzone MJ. Teaching neuroImages: MRI abnormalities in frontal lobe seizures due to nonketotic hyperglycemia. *Neurology* 2020; 95: e941-2. [\[Crossref\]](#)
- [10]. Iwata A, Koike F, Arasaki K, Tamaki M. Blood brain barrier destruction in hyperglycemic chorea in a patient with poorly controlled diabetes. *J Neurol Sci* 1999; 163: 90-3. [\[Crossref\]](#)
- [11]. Pan Y, Chew F, Wang R, Yin X, Li Y. Bilateral striatum with high-signal intensity on T1-weighted MRI: A case of hemichorea induced by nonketotic hyperglycemia. *Radiol Case Rep* 2021;16: 895-8. [\[Crossref\]](#)
- [12]. Xu Y, Shi Q, Yue Y, Yan C. Clinical and imaging features of diabetic striatopathy: report of 6 cases and literature review. *Neurol Sci* 2022; 43: 6067-77. [\[Crossref\]](#)
- [13]. Zhang Y, Parikh A. Clinical and neuroimaging features in a patient with non-ketotic hyperglycemia. *Neurol Int* 2020; 12: 130-5. [\[Crossref\]](#)
- [14]. Guez A, Obadia M, Lafitte F, Tin SN, Héran F, Gout O. Magnetic resonance spectroscopy findings in a case of hyperglycaemic hemianopia. *Rev Neurol (Paris)* 2010; 166: 737-40. [\[Crossref\]](#)
- [15]. Sekar S, Vinayagamani S, Thomas B, Kesavadas C. Arterial spin labeling hyperperfusion in seizures associated with non-ketotic hyperglycaemia: is it merely a post-ictal phenomenon? *Neurol Sci* 2021; 42: 739-44. [\[Crossref\]](#)
- [16]. Akinbamijo KO, Malmberg IR, Griffith C, Aluko O, Thirumaran R. A rare case of inadvertent iatrogenic osmotic demyelination syndrome. *Cureus* 2021; 13: e16180. [\[Crossref\]](#)

Eğitici Noktalar

Sayfa 27

Non-ketotik hiperosmolar hiperglisemi (NKHH), tip 2 diabetes mellitus hastalarında görülen, ketozis olmaksızın, 320 mOsm/kg üstünde serum ozmolalitesiyle sonuçlanan, belirgin hipergliseminin görüldüğü, yaşamı tehdit eden ciddi metabolik bir acil durumdur.

Sayfa 27

Non-ketotik hiperosmolar hiperglisemi klasik triadı şiddetli hiperglisemi, hiperozmolarite ve keto-asidoz olmadan hücre içi dehidrasyondur.

Sayfa 28

NKHH, serbest yağ asidi mobilizasyonunu ve ketogenezi inhibe etmek için yeterli, ancak hücrelere glukoz taşınmasını artırmak için yeterli olmayan insülin ile insülin talebi ve bulunabilirliği arasındaki bir dengesizlikten kaynaklanır. Glukozüri ile birlikte şiddetli hiperglisemi, sırayla ozmotik diürezis ve progresif glial dehidrasyonu tetikler.

Sayfa 28

Non-ketotik hiperosmolar hiperglisemi semptomları, özellikle polidipsi, poliüri, uyuşukluk ve değişen zihinsel durum olmak üzere birkaç gün içinde sinsiçe gelişebilir. En yaygın başvuru semptomu duyu durum değişimi olup letarji, konfüzyon ve komaya kadar değişebilir. Başvuru anında en yaygın nörolojik defisit %73 oranı ile hemianopsidir ve %63 oranında bu tek bulgu olarak bildirilmiştir. Hiperglisemi geri dönüşümsüz görme kaybına yol açabilir. NKHH ile ilişkili nörolojik belirtiler homonim hemianopi, hemiparezi, afazi, hiperrefleksi ve Babinski belirtisi ile hem basit hem de karmaşık görsel halüsinasyonlar, fokal veya jeneralize nöbetler, hiperglisemik non-ketotik hemikore-hemiballismus (“diyabetik striatopati”) ve değişen bilinç düzeylerine kadar uzanan geniş bir yelpazeyi kapsar.

Sayfa 28

Non-ketotik hiperosmolar hiperglisemi nadiren inmeyi taklit eden akut nörolojik defisitlerle kendini gösterebilir.

Sayfa 28

Burada en sık semptom afazi ve/veya dizartri gibi konuşma bozukluklarıdır, %36 görsel halüsinasyon eşlik edebilir. Fokal ve sıklıkla ilgili hemisferle uyumlu motor nöbetler görülebilir.

Sayfa 28

Hipoglisemideki jeneralize nöbetlerin aksine, hiperglisemi genel olarak fokal nöbetlere neden olur.

Sayfa 29

Kan glukoz konsantrasyonlarının normal sınırların dışında olmasının, ister hipoglisemi ister hiperglisemi olsun, posterior serebral bölge ve özellikle parieto-okspital bölge üzerinde etkileri var-

Eğitici Noktalar

dır.

Sayfa 29

Manyetik rezonansda en karakteristik bulgu subkortikal posterior serebral bölgede T2/FLAIR hipointensitesidir. NKKH ile ilişkili nöbetlerin en sık bildirilen MR görüntüleme özellikleri; difüzyon ağırlıklı görüntülerde kısıtlama gösterebilen veya göstermeyen kortikal hiperintensite ve geri dönüşlü subkortikal hipointensitedir.

Sayfa 29

Genellikle, fokal ve tek taraflı olan bu oksipital ve parietal bölgelerin tutulumunun sebebi olarak düşük sempatik innervasyon, sempatik disotonomi ve yetersiz serebrovasküler rezerv olduğu öne sürülmüştür ve EEG bulgularıyla çoğu kez paralellik gösterir. Nadiren temporal, ve frontal subkortikal beyaz cevher tutulumu da olabilir.

Sayfa 29

Kontrastlı incelemede subaraknoid boşlukların kontrastlanması da bildirilmiştir.

Sayfa 29

Hemikorea, hemibalismus kliniği olan NKHH'de genellikle semptomatik tarafın kontralateralinde tek taraflı T1A bazal ganglion hiperintensitesi görülür. Atipik tutulum olarak, reversibl, asimetric, tek taraflı serebellar pedinkül, orta beyin, pons ve talamusta T2/FLAIR hiperintensiteleri de bildirilmiştir. Tanımlanan radyolojik bulgular genellikle birkaç hafta ile aylara varan sürelerde düzelenir veya fokal atrofi gelişebilir.

Sayfa 30

Duyarlılık ağırlıklı görüntüleme sekansı, mikro kanamaları veya gemistositlerin varlığını temsil eden küçük hipointens odakları gösterebilir.

Sayfa 30

Manyetik rezonans spektroskopide kolin, miyoinositol ve özellikle kreatin gibi metabolitlere karşılık gelen büyük pikler, ancak hiperozmolalitenin göstergesi olan normal lipid, laktat, glukoz ve keton pikleri görülür. N-asetilaspartat piki düşebilir, bu da nöronal kaybı destekler ve kortikal laminar nekrozu düşündürür. Perfüzyon görüntülemesinde oksipitalde ASL'de hipoperfüzyon da bildirilmiştir.

Sayfa 31

Ayrııcı tanıda yer alan diğer bir durum posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromunda altta yatan bir mekanizma olarak vazojenik ödem vardır. Oysa; NKHH'de difüzyon kısıtlılığı ile karakterize sitotoksik ödem vardır

Sayfa 31

Behçet başta olmak üzere vaskülit ve demiyelinizan süreçler yer alır, bu durumlar da klinik ve laboratuvar bulgularıyla dışlanabilir.

Çalışma Soruları

1. Aşağıdaki ifadelerden hangisi non-ketotik hiperglisemi doğru değildir?
 - a. Tip 2 diabetes mellitus hastalarında görülen, ketozis olmaksızın, 320 mOsm/kg üstünde serum ozmolalitesiyle sonuçlanan bir metabolik durumdur.
 - b. Non-ketotik hiperglisemi genellikle jeneralize nöbetlere neden olur.
 - c. Klasik triadı şiddetli hiperglisemi, hiperozmolarite ve ketoasidoz olmadan hücre içi dehidrasyondur.
 - d. En yaygın başvuru semptomu duyu durum değişimi olup letarji, konfüzyon ve komaya kadar değişebilir.
 - e. Başvuru anında en yaygın nörolojik defisit hemianopsidir, nadiren inmeyi taklit eden akut nörolojik defisitlerle gelebilir.
2. Non-ketotik hipergliseminin en karakteristik MR bulgusu nedir?
 - a. Subkortikal posterior serebral bölgede T2/FLAIR hipointensite
 - b. Subkortikal frontal beyaz cevher tutulumu
 - c. Subkortikal temporal beyaz cevher tutulumu
 - d. Talamusta T2/FLAIR hiperintensiteler
 - e. Mikrokanamalar
3. Hangisi non-ketotik hiperglisemi radyolojik bulgularından değildir?
 - a. Difüzyon ağırlıklı görüntülerde kısıtlama gösterebilen veya göstermeyen kortikal hiperintensite ve geri dönüşlü subkortikal hipointensiteler görülebilir.
 - b. Duyarlılık ağırlıklı görüntüleme sekanslarında mikrokanamalar görülebilir.
 - c. Kontrastlı incelemede subaraknoid boşlukların gecikmiş kontrastlanması görülebilir.
 - d. Perfüzyon görüntülemesinde oksipitalde hipoperfüzyon görülebilir.
 - e. Geç dönemde diffüz serebral ve serebellar atrofi gelişir.
4. Diyabetik striatopati için hangisi beklenmez?
 - a. Klinikte hemikorea, hemibalismus olur.
 - b. Semptomatik tarafın kontralateralinde MR bulguları vardır.
 - c. Korpus kallozum spleniumunda ekojenite artışı olur.
 - d. Tek taraflı T1A bazal ganglion hiperintensitesi görülür.
 - e. Radyolojik bulgular genellikle birkaç hafta ile aylara varan sürelerde düzelebilir.
5. Non-ketotik hiperglisemi beyin MR bulgularının ayırıcı tanısında hangisi yer almaz?
 - a. Behçet hastalığı
 - b. Demyelinizan süreçler
 - c. Oksipital infarkt
 - d. Diffüz infiltratif gliom
 - e. Posterior reversible ensefalopati

Üremik Ensefalopati ve Hemolitik Üremik Sendrom

Serdar Balsak^{id}, Alpay Alkan^{id}

ÖĞRENME HEDEFLERİ

- Üreminin nörotoksik etkilerinin patofizyolojisi ve klinik bulguları
- Lentiform çatal işareti bulgusu ve metabolik asidozla ilişkisi
- Üremik ensefalopatide PRES bulgusu
- Hemolitik üremik sendromda kraniyal MRG'de tipik tutulum yerleri

Balsak S, Alkan A. Üremik Ensefalopati ve Hemolitik Üremik Sendrom. *Trd Sem* 2023;11(1):37-44.

Öz

Üremik ensefalopatinin (UE) patofizyolojisi konvulzan olduğu bilinen guanidino bileşikleri ve yüksek parathormonla ilişkilidir. UE kliniği, genellikle jeneralize epileptik nöbetler, periferik nöropati, ile karakterizedir. UE'nin görüntüleme bulguları ya kortikal tutulumla bağlı posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES) bulguları ya da bazal ganglion (BG) tutulumu ile ilişkili lentiform çatal işareti olduğu gösterilmiştir. PRES'li hastalarda tipik olarak parieto-okspitalde simetrik kortikal ve subkortikal vazojenik ödem izlenir. Lentiform çatal işareti ise BG'leri çevreleyen beyaz cevherde T2A'da sinyal artışı olarak görülmektedir. UE'de sık görülen bu lentiform çatal işareti diğer metabolik asidozlarda da olabilir. Hemolitik üremik sendrom sıklıkla 3 yaşından küçük çocuklarda görülen tipik olarak akut böbrek yetmezliği, hemolitik anemi ve trombositopeninin klinik triadı olarak tanımlanan multisistemli tutabilen bir hastalıktır. Beyin manyetik rezonans görüntüleme tanımlanmış patognomonik patern olmamakla birlikte; akut fazda en sık gözlenen bulgular tipik olarak bilateral talamus lateral kısımları, BG ve bilateral dorsal ponsu içeren T2-FLAIR sinyal artışları şeklinde görülür.

Anahtar Kelimeler: Ensefalopati, hemolitik üremik sendrom, üremik ensefalopati

GİRİŞ

Üremik ensefalopati (UE), böbrek yetmezliğinin progresif seyri ile ilişkili klinik bir antitedir [1]. UE'nin patofizyolojisinde konvulzan olduğu bilinen guanidino bileşikleri ve nöron içinde kalsiyum artışına neden olan yüksek parathormonla ilişkilendirilmiştir. Bunlardan parathormon, klinik bulgularla açıkça bağlantılı

olan en önemli maddedir [2, 3]. Üremideki sekonder hiperparatiroidizmin üremik periferik nöropati ile ilişkili olup olmadığını belirlemek için geriye dönük yapılan bir analizde 42 üremik hastada motor-sinir iletim hızı ve serum parathormon seviyesi araştırılmış olup yüksek parathormon seviyeleri ile üremik nöropati arasında bir ilişki olduğu rapor edilmiştir. Bu bulgu parathormonun üremik bir nörotoksin olduğunu düşündürmektedir [4].

Bezmalem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

✉ Serdar Balsak • sbalsak@bezmalem.edu.tr

Üremik toksinlerin hasarında ortak mekanizma biriken oksidatif stresin neden olduğu mitokondriyal disfonksiyon olduğu düşünülmektedir. Mitokondriyal disfonksiyonla birlikte üre döngüsünün metabolizması bozulur. Oksidatif strese bağlı endotel disfonksiyonu, miyelin hasarı gelişir. Yüksek üremik toksinlere bağlı gelişen oksidatif stres kan basıncını düzenleyici nöronların bulunduğu rostral ventrolateral medullanın aktivitesini artırır. Antioksidan ilaçların kullanımı sonrası rostral ventrolateral medulla aktivitesi azalır [5].

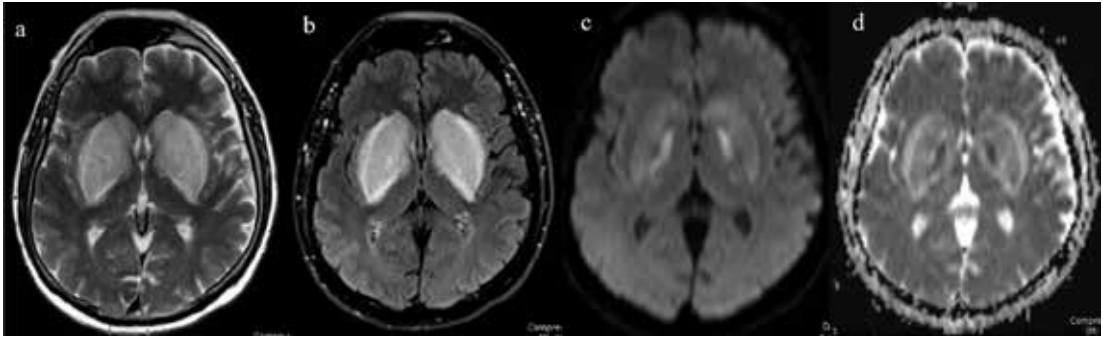
Üremik ensefalopati kliniği, genellikle jeneralize epileptik nöbetler, aksonal tutulumu bağlı periferik nöropati, duysal ve motor işlev bozukluğu ile karakterizedir [6]. Yeterince diyalize giren kronik böbrek yetmezliği hastalarında bile, kalp infarktüsü ve serebrovasküler olay insidansının arttığını bilinmektedir. Epileptik ve bilişsel semptomlar, UE'nin en tipik klinik belirtileri arasındadır [3].

Üremik toksin birikimi nörotoksiktir ve posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES) neden olabilir. Ayrıca böbrek nakli ve hemodiyaliz de nörolojik komplikasyonlara neden olabilir. Böbrek nakli sonrası immünosupresif ilaçların kullanılması da PRES'ye bağlı ensefalopati nedeni olabilir [7, 8].

Posterior reversible ensefalopati sendromu, klinik olarak baş ağrısı, mental durum değişikliği, nöbetler ve görme kaybı ile karakterize bir durumdur. Sistemik hipertansiyon, preeklampsi/eklampsi, kemoterapi, organ transplantasyonu sonrası immünosupresif tedaviler ve UE ile ilişkili olabilir. PRES'li hastalarda beyin görüntüleme tipik olarak parieto-okspitalde simetrik kortikal ve subkortikal vazojenik ödem gösterirken, PRES gri cevher ve kord tutulumu gibi atipik görüntüleme bulgularıyla da ortaya çıkabilir. Ek olarak, tipik olarak vazojenik ödemle prezente olsa da bazı atipik durumlarda sitotoksik ödem ve kanama varlığı ile komplike olabilir. PRES gelişiminin altında yatan kesin patofizyolojik mekanizma bilinmemektedir. Ancak öne sürülen teoriler kapiller yatakta vasküler otoregulasyonda bozulma sonrası vazojenik ödem ve serebral hipoperfüzyondur. Manyetik rezonans (MR) perfüzyonu kullanan görüntüleme çalışmalarında PRES'de hipoperfüzyon gösterilmiştir [9].

Yapılan bir çalışmada UE'li 9 hastaya yapılan difüzyon ağırlıklı görüntülemenin üçünde globus pallidusta sitotoksik ödem rapor etmişlerdir. Bu nedenle globus pallidus, UE'de sitotoksik hasara karşı beyinde en savunmasız yer olabilir. **Globus pallidusun yüksek enerji gereksinimleri ve hipoksiye duyarlılığı nedeniyle toksik/metabolik hasara açık bir bölge olduğu düşünülmektedir (Resim 1) [10].**

Diabetes mellitus (DM), serebral damarlardaki endotelial disfonksiyon nedeniyle üremik toksinlere oldukça hassas olan bazal ganglionları üremik toksinlere karşı daha da savunmasız hale getirmektedir. Üremik toksin, pallidum ve



Resim 1. Böbrek yetmezlikli erişkin olguda; (a, b) T2A ve FLAIR görüntülerde bilateral simetrik lentiform nukleusta sinyal artışı izleniyor. Bilateral lentiform nukleusta sinyal artışını çevreleyen metabolik asidozu telkin eden lentiform çatal işaretini gösteren simetrik sinyal artışı izleniyor. (c, d) Bilateral simetrik globus pallidusta daha belirgin olmak üzere bilateral lentiform nukleusta difüzyon kısıtlaması izleniyor. Globus pallidustaki difüzyon kısıtlamasının daha belirgin olması globus pallidusun daha çok etkilendiğini ve toksik birikimlere karşı daha savunmasız olduğunu gösteriyor.

putamende mitokondriyal fonksiyonu inhibe eder. Böbrek yetmezliği veya kontrolsüz diyabet ile ilişkili ilerleyen metabolik asidozun bu süreci hızlandığı ve pallidal-putaminal nekrotik hasarına neden olduğu tahmin edilmektedir [11].

Lentiform çatal işareti: Bazal ganglionları çevreleyen beyaz cevherde T2A'da sinyal artışı olarak görülmektedir. Eksternal kapsüldeki T2A ve FLAIR görüntülerindeki lineer yoğun sinyal çatalın yan ucunu temsil etmektedir. Dış ve iç medüller laminadaki hiperintens yüksek sinyal posteriora internal kapsülü oluşturmak için birleşir. Lentiform nukleusta difüzyon MRG'de muhtemelen sitotoksik hasarı telkin eden difüzyon kısıtlaması izlenebilir (Resim 1, 2). Lentiform çatal işaretinin nedenleri arasında temelde metabolik asidoza yol açan nedenler yer almaktadır. UE'de sık görülen bu lentiform çatal işareti diğer metabolik asidozlarda da olabileceğinden UE için patognomonik olmamakla birlikte UE'nin erken tanısında önemlidir [11,12].

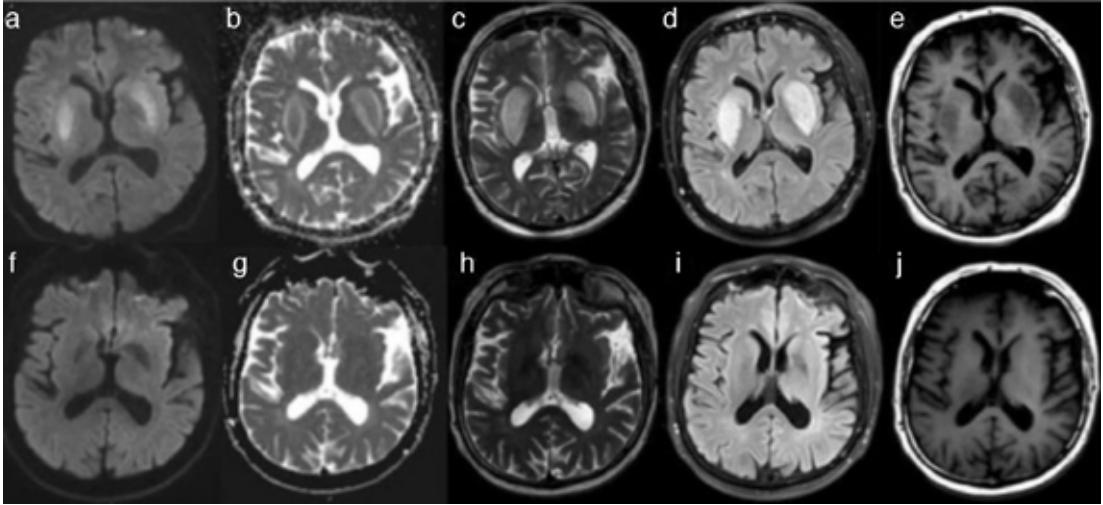
Bazal ganglionlarda T2 ve FLAIR görüntülerde sinyal artışı PRES benzeri kortikal/subkortikal tutulum (ağırlıklı olarak parieto-okcipital loblar) ve insular ödem görülebilir. Bu

sendromun taklitleri MR görüntülemeye ilgili bölgelere bağlıdır: Örneğin; insuler veya kortikal ödem hepatik/hiperamonyemik ensefalopatiyi simüle edebilir. Yine bu sendromdaki bazal ganglion (BG) ödemi kısıtlanmış difüzyon varsa postanoksik hasarı taklit edebilir [13].

Üremik ensefalopati semptomları akut veya subakut olarak ortaya çıkar ve genellikle geri dönüşümlüdür. Önceki çalışmalar, UE'nin görüntüleme bulgularının ya kortikal tutulumu ya da BG tutulumunu gösterdiğini bildirmiştir. Özellikle kortikal bölgeyi tutan UE, PRES'ye neden olabilir. Herhangi bir üremik hastada kortikal tutulum gelişebilir ve DM'nin tutulum üzerinde büyük bir etkisi yoktur. BG tutulumu oldukça nadirdir ve tipik olarak Asyalı üremik-diyabetik hastalarda görülür. En nadir olan 3. tutulum paterni ise atipik veya beyaz cevher tipidir. Bilateral simetrik birleşik hiperintens sinyal değişikliği alanları görülür [13].

Hemolitik Üremik Sendrom

Hemolitik üremik sendrom (HÜS) sıklıkla 3 yaşından küçük çocuklarda (%85-90) görülen, shiga toksini üreten *Escherichia coli*'ye bağlı sık görülen bir komplikasyondur [14]. HÜS



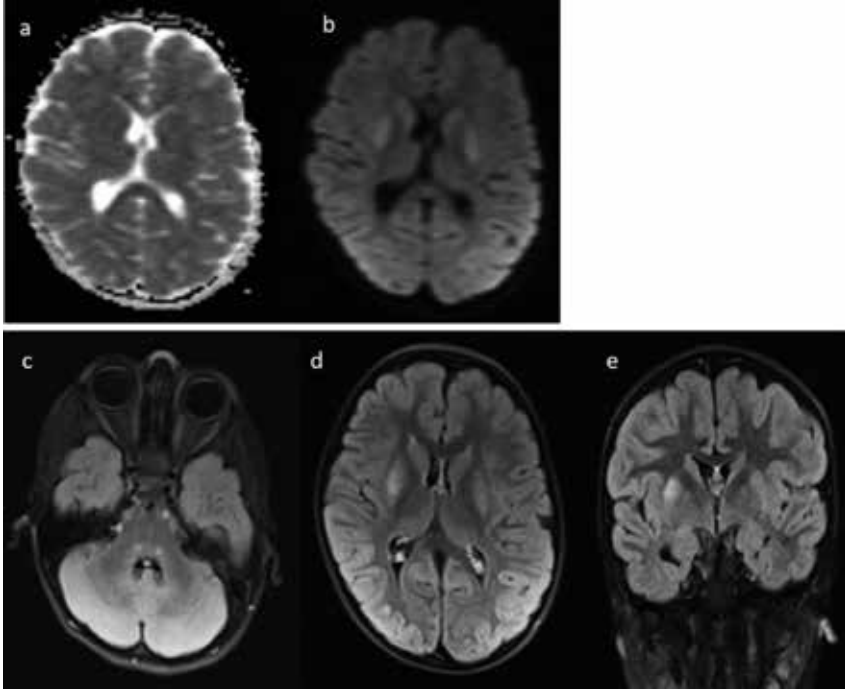
Resim 2. Böbrek yetmezlikli erişkin olguda; (a, b) bilateral bazal ganglionlarda simetrik difüzyon kısıtlaması görülmektedir. (c) Bilateral eksternal kapsul ve internal kapsulde T2A görüntülerde metabolik asidozu telkin eden lentiform çatal işareti ile uyumlu sinyal artışı. (c, d) T2A ve FLAIR görüntülerde simetrik sinyal artışı izleniyor. (e) T1A görüntülerde aynı bölgelerde T1A görüntülerde hipointensite görülüyor. (f-j) On bir günlük tedavi sonrası alt taraftaki görüntüler tama yakın gerileme gelişmiştir.

tipik olarak akut böbrek yetmezliği, hemolitik anemi ve trombositopeninin klinik triadı olarak tanımlanan multisistemi tutabilen bir hastalıktır. HÜS, başlangıçta endotel hasarı ile başlayarak böbrekleri etkileyen bir trombotik mikroanjyopati şeklindedir. Merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu, çocukluk çağında böbrek dışı en yaygın komplikasyonken erişkinde nörolojik komplikasyon nadirdir [15]. Bununla birlikte, nörolojik belirtileri olan erişkin bir HÜS olgusunda ponsun simetrik geçici vazojenik ödemi en yaygın bulgudur [16]. Sinirlilik, uyuşukluk, konfüzyon, mental durum değişikliği, nöbetler ve inme gibi çok çeşitli nörolojik bulgularla prezente olabilir [14]. HÜS klinik olarak akut ve subakut faz olmak üzere 2 faz ile karşımıza çıkar [15].

Beyin MRG'de tanımlanmış patognomonik patern olmamakla birlikte akut fazda en sık gözlenen bulgular tipik olarak bilateral talamus lateral kısımları ve bilateral dorsal ponsu içeren ekspansiyon göstermeyen belirgin T2-FLAIR sinyal artışları şeklinde görülebilir. Korpus

kallozumun spleniumu, putamen ve globus pallidus, eksternal kapsül, dorsal beyin sapı ve serebellum da tutulabilir (Resim 3) [3]. Bu değişiklikler genellikle geçicidir ve klinik iyileşme ile ortadan kalkar. Difüzyon görüntülerinde sitotoksik ödemi düşündürülen geçici odaklar gösterebilir. Subakut fazda, beyin parankimal değişiklikleri genelde geriler veya kaybolur. Ancak bazen sekel sinyal artışları kalabilir [14]. MRG bulguları patognomonik değildir ve yerleşik radyolojik kriterler henüz olmadığından dolayı ile radyolojik bulgularla klinik bulgular korele olmayabilir. Bu nedenle MRG bulgularının klinik tanı üzerindeki etkisi sınırlıdır. HÜS ile ilişkili ensefalopatisi olan büyük pediatrik hasta gruplarına ilişkin yalnızca çok az sayıda retrospektif çalışma mevcuttur. Nörolojik komplikasyonların patofizyolojisi hala bilinmemektedir [16].

Yukarıda belirtilen MRG görüntüleme bulguları, Wernicke ensefalopatisinde tanımlanan bulgularla bazı benzerliklere sahiptir. Her iki sendromda da örneğin; talamus, tektal plate ve



Resim 3. Üç yaşında çocuk böbrek fonksiyonlarında bozulma sonrası HÜS tanısı alıyor. Mental durum değişikliği nedeniyle yapılan beyin MRG'de; (a, b) Bilateral putamende akut fazda difüzyon kısıtlaması izlenmektedir. (c) Pons dorsalinde T2A simetrik sinyal artışları mevcuttur. (d, e) Putamende FLAIR görüntülerde bilateral simetrik sinyal artışları izleniyor.

HÜS: Hemolitik üremik sendrom, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme.

periaqueduktal alan gibi birçok alanda bilateral ve simetrik T2 ve FLAIR hiperintensiteleri vardır. Wernicke ensefalopatisi tipik olarak mamiller cisimi etkilemektedir. Wernicke ensefalopatisinde difüzyon kısıtlaması görülebilir [17]. Yapılan bir çalışmada bazal ganglionlar yetişkinlerde çocuklara kıyasla daha az etkilenmektedir. Akut vazojenik ödematöz sinyal değişiklikleri hem çocuklarda hem de yetişkinlerde tipik beyin görüntüleme bulgularıdır [16].

Özetleyecek olursak; HÜS erişkin popülasyonu ve MSS'yi nadiren etkilemektedir. Başlıca MRG bulguları bilateral bazal ganglion, talamus ve bilateral dorsal ponda T2 sinyal artışlarıdır. Difüzyon görüntüleri çoğunlukla normal olmakla birlikte akut fazda sitotoksik ödemi bulgular olabilir. Bulgular çoğunlukla geçicidir ve subakut fazda genelde kaybolur. Ayrıca nörolojik belirtilerle de MRG bulguları korelasyon göstermezler.

Kaynaklar

- [1]. Biasioli S, D'Andrea G, Feriani M, Chiamonte S, Fabris A, Ronco C, La Greca G. Uremic encephalopathy: an updating. *Clin Nephrol* 1986 ;25: 57-63. [\[Crossref\]](#)
- [2]. Moe SM, Sprague SM. Uremic encephalopathy. *Clin Nephrol* 1994 ;42 :251-6. [\[Crossref\]](#)
- [3]. De Deyn PP, Vanholder R, Elout S, Glorieux G. Guanidino compounds as uremic (neuro) toxins. *Semin Dial* 2009;22: 340-5. [\[Crossref\]](#)
- [4]. Avram MM, Feinfeld DA, Huatuco AH. Search for the uremic toxin. Decreased motor-nerve conduction velocity and elevated parathyroid hormone in uremia. *N Engl J Med* 1978; 298: 1000-3. [\[Crossref\]](#)
- [5]. Olano CG, Akram SM, Bhatt H. Uremic encephalopathy. [Updated 2022 Apr 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. [\[Crossref\]](#)
- [6]. Lockwood AH. Neurologic complications of renal disease. *Neurol Clin* 1989; 7: 617-27. [\[Crossref\]](#)
- [7]. Fong CS. [Neurological complications in uremia]. *Acta Neurol Taiwan* 2008; 17: 117-26. [\[Crossref\]](#)
- [8]. Brouns R, De Deyn PP. Neurological complications in renal failure: a review. *Clin Neurol Neurosurg* 2004; 107: 1-16. [\[Crossref\]](#)
- [9]. Saad AF, Chaudhari R, Wintermark M. Imaging of atypical and complicated posterior reversible encephalopathy syndrome. *Front Neurol* 2019; 10: 964. [\[Crossref\]](#)
- [10]. Kim DM, Lee IH, Song CJ. Uremic Encephalopathy: MR imaging findings and clinical correlation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016; 37: 1604-9. [\[Crossref\]](#)
- [11]. Narra RK. Lentiform fork sign in uraemic encephalopathy. *BMJ Case Rep* 2021; 14: e245623. [\[Crossref\]](#)
- [12]. Koksel Y, McKinney AM. Potentially reversible and recognizable acute encephalopathic syndromes: disease categorization and MRI appearances. *AJNR Am J Neuroradiol* 2020; 41: 1328-38. [\[Crossref\]](#)
- [13]. Kang E, Jeon SJ, Choi SS. Uremic encephalopathy with atypical magnetic resonance features on diffusion-weighted images. *Korean J Radiol* 2012; 13: 808-11. [\[Crossref\]](#)
- [14]. Abdelrahman A, Nada A, Park E, Humera A. Neurological involvement and MRI brain findings in an adult with hemolytic uremic syndrome: a case report. *Radiol Case Rep* 2020; 15: 2056-8. [\[Crossref\]](#)
- [15]. Cody EM, Dixon BP. Hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Clin North Am* 2019; 66: 235-46. [\[Crossref\]](#)
- [16]. Wengenroth M, Hoeltje J, Repenthin J, Meyer TN, Bonk F, Becker H, et al. Central nervous system involvement in adults with epidemic hemolytic uremic syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34: 1016-21, S1. [\[Crossref\]](#)
- [17]. Manzo G, De Gennaro A, Cozzolino A, Serino A, Fenza G, Manto A. MR imaging findings in alcoholic and nonalcoholic acute Wernicke's encephalopathy: a review. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 503596. [\[Crossref\]](#)

Eğitici Noktalar

Sayfa 38

Üremik toksin birikimi nörotoksiktir ve posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES) neden olabilir. Ayrıca böbrek nakli ve hemodiyaliz de nörolojik komplikasyonlara neden olabilir. Böbrek nakli sonrası immünosupresif ilaçların kullanılması da PRES'ye bağlı ensefalopati nedeni olabilir.

Sayfa 38

Globus pallidusun yüksek enerji gereksinimleri ve hipoksiye duyarlılığı nedeniyle toksik/metabolik hasara açık bir bölge olduğu düşünölmektedir.

Sayfa 39

Lentiform çatal işareti: Bazal gangliyonları çevreleyen beyaz cevherde T2A'da sinyal artışı olarak görölmektedir. Eksternal kapsüldeki T2A ve FLAIR görüntülerindeki lineer yoğun sinyal çatalın yan ucunu temsil etmektedir. Dış ve iç medüller laminadaki hiperintens yüksek sinyal posteriorde internal kapsülü oluşturmak için birleşir. Lentiform nukleusta difüzyon MRG'de muhtemelen sitotoksik hasarı telkin eden difüzyon kısıtlaması izlenebilir. Lentiform çatal işaretinin nedenleri arasında temelde metabolik asidoza yol açan nedenler yer almaktadır. UE'de sık görölen bu lentiform çatal işareti diğer metabolik asidozlarda da olabileceğinden UE için patognomonik olmamakla birlikte UE'nin erken tanısında önemlidir.

Sayfa 39

Üremik ensefalopati semptomları akut veya subakut olarak ortaya çıkar ve genellikle geri dönüşümlüdür. Önceki çalışmalar, UE'nin görüntüleme bulgularının ya kortikal tutulumu yada BG tutulumunu gösterdiğini bildirmiştir. Özellikle kortikal bölgeyi tutan UE, PRES'ye neden olabilir.

Sayfa 40

Beyin MRG'de tanımlanmış patognomonik patern olmamakla birlikte akut fazda en sık gözölenen bulgular tipik olarak bilateral talamus lateral kısımları ve bilateral dorsal ponsu içeren ekspansiyon göstermeyen belirgin T2-FLAIR sinyal artışları şeklinde görölebilir. Korpus kallozumun spleniumu, putamen ve globus pallidus, eksternal kapsül, dorsal beyin sapı ve serebellum da tutulabilir.

Sayfa 41

Özetleyecek olursak; HÜS erişkin popölasyonu ve MSS'yi nadiren etkilemektedir. Başlıca MRG bulguları bilateral bazal ganglion, talamus ve bilateral dorsal ponsta T2 sinyal artışlarıdır. Difüzyon görüntüleri çoğunlukla normal olmakla birlikte akut fazda sitotoksik ödemi bulgular olabilir. Bulgular çoğunlukla geçicidir ve subakut fazda genelde kaybolur. Ayrıca nörolojik belirtilerle de MRG bulguları korelasyon göstermezler.

Çalışma Soruları

1. Üremik ensefalopati ile ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?
 - a. Üremik ensefalopatide genellikle irreversible beyin tutulumu ve sekel değişiklikle seyreder.
 - b. Üremik ensefalopatide kortikal-subkortikal tutulum olunca PRES gelişebilir.
 - c. Böbrek nakli sonrası kullanılan immünosupresif ilaçlar da PRES gelişimine neden olabilir.
 - d. PRES’de genellikle vasküler otoregülasyon bozulmuş olup vazojenik ödem görülür.
 - e. PRES’de genellikle kanama ve sitotoksik ödem beklenmez.
2. Üremik ensefalopati ile ilgili hangileri doğrudur?
 - I. Üremik ensefalopati kliniğinde en çok jeneralize epileptik nöbet ve nöropati görülür.
 - II. Üremik ensefalopati patofizyolojisinde en çok guanidino bileşikler ve yüksek parathoromon suçlanmaktadır.
 - III. Üremik ensefalopati hasarında ortak mekanizma oksidatif stresin neden olduğu mitokondriyal disfonksiyondur.
 - IV. Yeterince diyalize giren böbrek yetmezlikli olgularda nörolojik komplikasyonlar beklenmez.

a. I ve II b. II ve III c. I, II, III d. II, III ve IV e. Hepsi
3. Üremik ensefalopati görüntüleme bulguları ile hangisi yanlıştır?
 - a. PRES tutulumunda genellikle bilateral simetrik parietooksipital T2A’da hiperintens vazojenik ödem sahaları görülür.
 - b. PRES’de gri cevher ve kord tutulumu da nadiren olabilir.
 - c. Bazal ganglion tutulumunda bilateral simetrik putamen ve globus pallidusta T2A simetrik sinyal artışı izlenir.
 - d. Lentiform çatal işareti, putamen ve globus pallidusu çevreleyen T2A’da lineer sinyal artışıdır.
 - e. Lentiform çatal işareti üremik ensefalopati için patognomonik bir bulgudur.
4. Hemolitik üremik sendrom (HÜS) ile ilgili hangisi yanlıştır?
 - a. Sıklıkla 3 yaş altı çocuklarda shiga toksinine bağlı gelişir.
 - b. Patofizyolojisinde endotel hasarıyla başlayan trombotik mikroanjiyopati vardır.
 - c. Radyolojik bulguları patognomonik olup nörolojik bulgularla korelasyon gösterir.
 - d. Tipik klinik bulgular akut böbrek yetmezliği, trombositopeni ve hemolitik anemidir.
 - e. MRG bulguları Wernicke ensefalopatisi ile ayrıcı tanıya girer.

Çalışma Soruları

5. Üremik ensefalopati ve HÜS ensefalopatisi ile ilgili hangisi yanlıştır?
- Her iki toksik hastalıkta da akut ve subakut faz ile prezente olup bulgular genellikle geri dönüşümlüdür.
 - Üremik ensefalopati MRG bulguları hepatik ensefalopati MRG bulgularını taklit edebilir.
 - HÜS erişkin popülasyonu ve santral sinir sistemini sıklıkla etkilemektedir.
 - HÜS ensefalopatisi MRG bulguları genellikle talamus lateral kesimleri ve dorsal ponsu içeren simetrik sinyal artışlarıdır.
 - HÜS ensefalopatisinde difüzyon görüntüleri genellikle normal olmakla birlikte akut fazda sitotoksik ödem bulguları olabilir.

Süperfisyal Siderozis

Erkan Gökçe 

ÖĞRENME HEDEFLERİ

- Süperfisyal siderozisin fizyopatolojisi ve etiyojisi
- Süperfisyal siderozisin radyolojik görüntüleme bulguları

Gökçe E. Süperfisyal Siderozis. *Trd Sem* 2023;11(1):45-52.

ÖZ

Süperfisyal siderozis tipik olarak kanın subaraknoid mesafeye kronik ve düşük dereceli ekstrasvazasyonuna sekonder kortikopial yüzeylerde birikmesiyle oluşur. Birinci tipi yavaş ilerleyen sensörinöral işitme bozukluğu, serebellar ataksi ve kortikospinal yol belirtileri ile kendini gösteren, ağırlıklı olarak infratentoryal bölgeleri ve omuriliği etkileyen klasik süperfisyal siderozis iken ikinci tipi yakın zamanlarda tanımlanmış supratentoryal kompartman ve serebral konveksiyal yüzeylerde sınırlı kortikal süperfisyal siderozistir. Klasik süperfisyal siderozisin etiyojisinde en sık dural yırtık veya defektler yer alırken kortikal süperfisyal siderozise en sık serebral amiloid anjiyopati yol açmaktadır. Süperfisyal siderozis genellikle konvansiyonel manyetik rezonans görüntüleme sekanslarında çok yoğun birikim olmazsa saptanamaz. Hemosiderine duyarlı T2*-GRE ve daha sonraları manyetik duyarlılık sekanslarının (SWI, ESWAN, vb.) geliştirilmesiyle süperfisyal siderozis daha kolay saptanabilir hale gelmiş olup bu sekanslarda süperfisyal siderozis tipine göre tutulum alanı değişmekle birlikte kraniyal sinirler, serebellum ve beyin sapı yüzeyleri, kortikal sulkuslar, Sylvian veya interhemisferik fissürlere bakan pial yüzeylerde hipointens hatlar şeklinde görülür. Manyetik rezonans görüntülemeye süperfisyal siderozis saptandığında etiyopatogenezine yönelik ek sekanslar (spinal e yönelik ince kesitli ve yüksek çözünürlüklü ağır T2 sekanslar, beyine yönelik kontrastlı seriler), bilgisayarlı beyin tomografisi, anjiyografiler veya dinamik bilgisayarlı tomografi miyelografiler gerekebilir.

Anahtar Kelimeler: Hemosiderin, klasik siderozis, kortikal siderozis, süperfisyal siderozis

GİRİŞ

Santral sinir sisteminin süperfisyal siderozisi (SS), kan yıkım ürünü olan hemosiderinin subaraknoid mesafe, leptomeninksler, kraniyal sinirler, serebral ve serebellar korteks veya omuriliğin yüzeyel katmanları (subpial) içinde birikmesi sonucu gelişir. Uzun yıllar cerrahi eksplorasyon veya post-mortem olarak tanımlanabilen SS, manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) T2 ağırlıklı gradient eko (T2*-GRE) ve diğer manyetik duyarlılık sekanslarının (SWI,

ESWAN vb.) geliştirilmesiyle *in vivo* olarak da tespit edilebilir hale geldi [1-4]. SS altta yatan patolojilere ve klinik bulgulara göre iki tipe ayrılmaktadır. Birincisi 1900'lü yılların başında tanımlanmış olan tipik olarak yavaş ilerleyen sensörinöral işitme bozukluğu, serebellar ataksi ve kortikospinal yol belirtileri ile kendini gösteren, ağırlıklı olarak infratentoryal bölgeleri ve omuriliği etkileyen "klasik SS"dir [2, 4, 5]. İkincisi ise son dekatlarda tanımlanmış olan supratentoryal kompartman ve serebral konveksiyal yüzeylerde sınırlı "kortikal SS"dir [4].

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

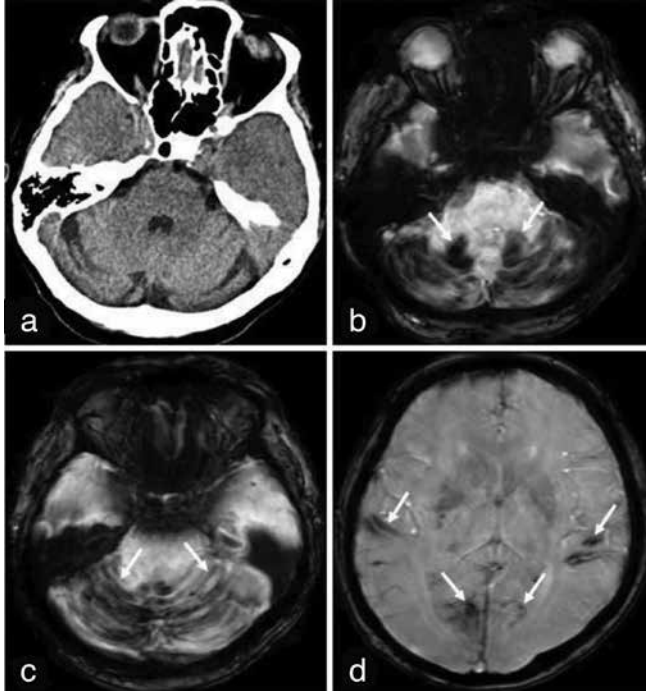
✉ Erkan Gökçe • drerkangokce@gmail.com

Süperfisyal Siderozisin Fizyopatolojisi ve Etiyolojisi

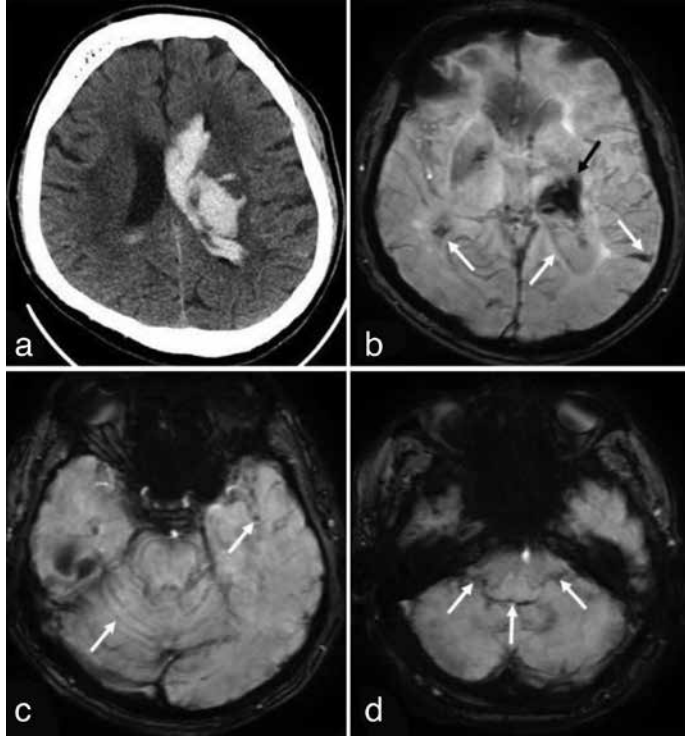
Süperfisyal siderozis tipik olarak kanın subaraknoid mesafeye kronik ve düşük dereceli ekstrasvazyonundan kaynaklanır [2, 3]. Ancak akut anevrizmatik kanamalar gibi yoğun subaraknoid kanamaya yol açan faktörlerde etiyojide rol oynayabilmektedir [3, 6]. Beyin omurilik sıvısına (BOS) ekstrasvaze olan kanda bulunan eritrositlerin içindeki hemoglobin, globin ve heme ayrılır [3, 7]. Nörotoksik hem molekülüne yanıt olarak, nöroglial hücreler hemoksijenaz ve apoferritin salgılar. Hemoksijenaz, hem molekülünü serbest demir ve biliverdine ayırır. Apoferritin ise serbest demiri bağlayarak ferritin ve ardından hemosiderin oluşturur. SS, leptomeninksler veya yüzeysel serebral korteksteki makrofajlar içinde hemosiderin birikimini yansıtmaktadır [3, 4, 7]. Subaraknoid mesafede tekrarlayan kanamalar ve kanın kalıcılığı sonucunda, serbest demir bağlama kapasitesi aşıldığında bağlanmamış demir, serbest radikal

aracılı nöronal hasara yol açabilmektedir. SS'de nöronal doku hasarı muhtemelen geri döndürülemez ve ilerleyici seyretmektedir [3, 4].

Klasik SS'de (Resim 1, 2) olguların yaklaşık %50'sinde altta yatan neden saptanabilmektedir [1]. Klasik SS'nin etiyojisinde en sık dural yırtık veya defektlere bağlı dural hastalıklar yer alır. Dural yırtıklar disk hastalığı, travma veya cerrahiye bağlı gelişebilir. Dural ektazi veya defektler ise Marfan sendromu, nörofibromatozis ve ankilozan spondilit gibi hastalıklarda görülebilmektedir. SS etiyojisinde daha az sıklıkta tümörler, vasküler malformasyonlar ve radyoterapi yer almaktadır. Dural defekte bağlı gelişen intrakraniyal hipotansiyon ve beyin sarkması nedeniyle gerilmiş süperior serebellar ve serebral köprü venlerden tekrarlayan kanamaların SS gelişmesine neden olabileceği öne sürülmektedir [3, 8]. Tümörlerin kendisinden kaynaklı kanamalar gelişebileceği gibi cerrahi eksizyon alanından ve sonrasında kalmışsa rezidü tümörden de tekrarlayan kanamalar gelişebilir. Anevrizma, kavernoma veya kapiller



Resim 1. Nedeni saptanamayan (idiyopatik) supratentoryal bulguların da eşlik ettiği klasik süperfisyal siderozisli 62 yaşında kadın hastaya yapılan aksiyel görüntülemelerde; a: Kontrastsız beyin BT'de serebellar atrofi haricinde patoloji görülmezken; ESWAN incelemelerinde b, c: Bilateral dentat nukleuslarda ve serebellar pial yüzeyler ile; d: Bilateral perisilvian, parasagittal oksipital pial yüzeylerde yaygın siderozise ait hipointens sinyaller (oklar) görülmektedir. BT: Bilgisayarlı tomografi.



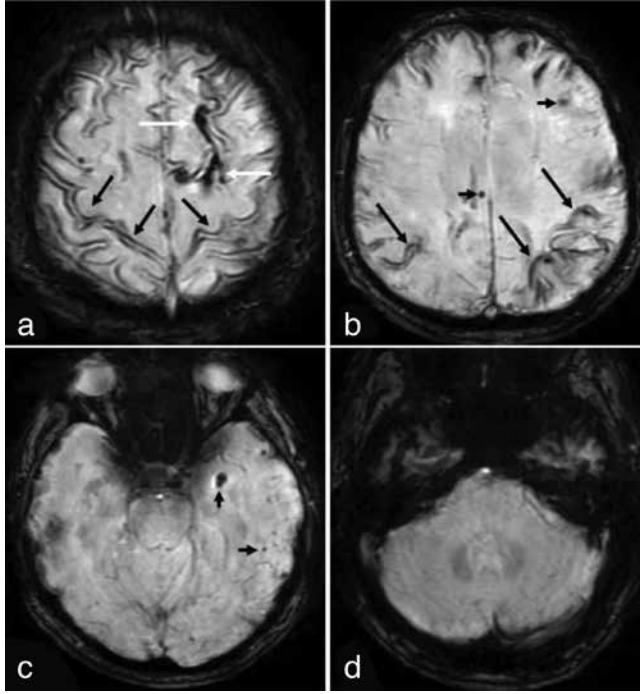
Resim 2. Hipertansif kanama nedeniyle 60 yaşında erkek hastaya yapılan aksiyel görüntülemelerde; a: Kontrastsız beyin BT'de lateral ventriküle açılan sol talamik hematoma görülmekte; 2 yıl sonra yapılan aksiyel ESWAN görüntülemelerinde b: Sol talamusta kanama sekeli (siyah ok), ependimal ve sol temporoparyetal ile; c: Serebellar ve serebral pial yüzeylerde; d: Dentat nukleuslar ile bilateral 9. ve 10. sinirleri sıvamış klasik süperfisyal siderozise ait yaygın hipointens sinyaller (beyaz oklar) görülmektedir. BT: Bilgisayarlı tomografi.

telenjiektaziler gibi vasküler malformasyonlar SS etiyolojisinde bulunmaktadırlar. Radyoterapi uygulanan tümörlerin rezeksiyonuna bağlı veya radyoterapi sonrası nöral aksta gelişebilen telenjiektazi ve kavernoöz malformasyonların subaraknoid kanamaya yol açması sonucunda da SS görülebilmektedir [2, 3, 6, 9].

Kortikal SS'nin etiyolojisinde en sık serebral amiloid anjiyopati (Resim 3) yer alırken travmatik veya anevrizmatik subaraknoid kanamalar (Resim 4), geri dönüşümlü serebral vazokonstriksiyon sendromu, santral sinir sisteminin primer anjiiti, enfektif endokardit, karotis stentleme veya karotis endarterektomi sonrası hiperperfüzyon sendromu, dural arteriyovenöz fistül ve kortikal ven trombozu gibi nedenlerde yer alabilmektedir [1, 4, 10-13].

Süperfisyal Siderozisin Radyolojik Görüntüleme Bulguları

Süperfisyal siderozis genellikle konvansiyonel MR sekanslarında saptanamaz. Çok yoğun birikimler olduğunda T2 ağırlıklı spin eko sekanslarda dikkatli bakılırsa kortikal ve pial yüzeylerde sıvama tarzında hipointens hatlar şeklinde seçilebilmektedir. MRG'de önce T2*-GRE ve daha sonraları manyetik duyarlılık sekanslarının (SWI, ESWAN vb.) geliştirilmesiyle SS daha kolay saptanabilir hale gelmiştir. Paramanyetik kan yıkım kalıntıları (ağırlıklı olarak hemosiderin) yerel manyetik alan homojenitesini bozarak T2*-GRE ve duyarlılık ağırlıklı görüntüleme sekanslarında sinyal kaybı ile SS'nin hipointens (Resim 1-4) görüntülenmesini sağlar [4, 14]. T2*-GRE sekansında görüntü kontrastı, spin-spin gevşemesi ve manyetik alan

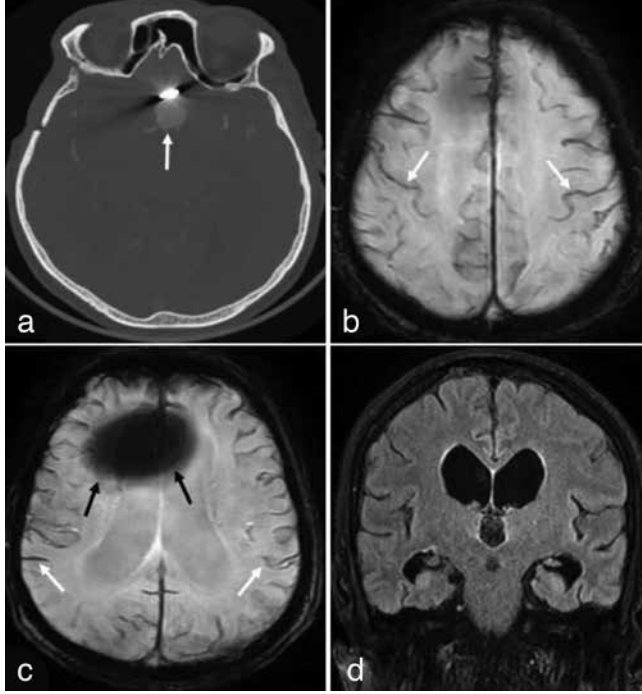


Resim 3. Amiloid anjiyopati tanısı alan 70 yaşında erkek hastaya yapılan aksiyel ESWAN görüntülemelerinde a: Sol frontal subkortikal-pial yüzeylerde (beyaz oklar) ve pial yüzeylerde hemosiderozise ait hipointensiteler (siyah oklar); b, c: Bilateral serebral subkortikal mikrohemorajilere (kısa oklar) bağlı nodüler hipointensiteler ile kortikal süperfisyal siderozise (siyah uzun oklar) ait yaygın pial hipointensiteler görülmektedir; d: Infratentoryal alanda belirgin süperfisyal siderozis saptanmadı.

homojensizliğinin bir kombinasyonundan dolayı transvers manyetizasyonun (T2* gevşemesinin) bozulmasına bağlıdır. T2*-GRE sekansı genellikle 4-5 mm kesit kalınlığında iki boyutlu olarak elde edilir. T2*-GRE sekansı daha yüksek Tesla gücünde, daha ince kesit kalınlığı, daha uzun eko zamanı ve üç boyutlu olarak elde olduğunda hemosiderini saptama gücü artar [4, 15]. Manyetik duyarlılık sekansları (SWI, ESWAN v.b.), hem “faz” hem de “büyüklük görüntüleri” oluşturan, kesit kalınlığı 1-2 mm olan üç boyutlu görüntülemelerden oluşur. Aynı zamanda bu sekanslarda komşu dokular arasındaki yerel duyarlılık değişikliklerini yansıtan filtrelenmiş faz görüntülerinden de ek bilgiler üretilir. Duyarlılık etkisi daha yüksek Tesla gücünde daha da belirginleşir bu da serebral mikro kanamaların ve kortikal SS’nin saptanabilirliğini artırır, ancak kafatası tabanı yakınında artan duyarlılık artefaktları nispeten küçük bir dezavantaj oluşturabilir [3, 16].

Klasik SS’de T2 hipointensitesi tercihen serebellar ve beyin sapı yüzeylerinde görülür ancak aynı zamanda kortikal sulkuslar, Sylvian veya interhemisferik fissürlerde de görülebilir [3]. MRG’ye hemosiderine duyarlı sekanslar dahil edilmediğinde SS, beyin ve omurilik hatlarını simetrik ve devamlılık gösteren hipointensite şeklinde takip ettiğinden sıklıkla gözden kaçırılır [3]. SS’de superior vermis ve anterior serebellar hemisferlerde daha belirgin olmak üzere serebellar atrofi sıklıkla mevcuttur. Spinal kord çevresinde de T2 hipotensitesi görülebilir ve kord atrofisi eşlik edebilir. Araknoidite bağlı sinir köklerinin kümelenmesi veya periferikleşmesi de görülebilir [3].

Rutin MR görüntülemede SS saptandığında etiyolojisi saptamaya yönelik ek sekanslar veya tetkikler uygulanabilir. Dural yırtıkları veya defektleri saptamaya yönelik ince kesitli ve yüksek çözünürlüklü CISS veya FIESTA gibi ağır T2 sekanslar veya dinamik bilgisayarlı tomog-



Resim 4. Subaraknoid kanama sekeli nedeniyle 61 yaşında erkek hastaya yapılan görüntülemelerde a: BT anjiyografide anevrizma klipi posteriorunda kontrast doluşu gösteren rekanalize anevrizma (beyaz ok); b, c: ESWAN serilerinde bilateral serebral sulkal pial yüzeylerde kortikal süperfisyal siderozise ait yaygın hipointensiteler (beyaz oklar) ile klip materyali artefaktı (siyah oklar) görülmektedir; d: Koronal FLAIR incelemesinde subaraknoid mesafelerde akut-subakut kanama saptanmadı. BT: Bilgisayarlı tomografi.

rafi (BT) miyelografiler uygulanabilir. Ayrıca kontrastlı MR serilerinde pakimeningeal kontrastlanma dural yırtıkla ilişkili BOS sızıntısını düşündürebilir. Vasküler veya tümöral patolojileri saptamak için kontrastlı MR serileri görüntülemeye eklenebilir. Vasküler malformasyonları saptamada BT anjiyografi veya dijital substraksiyon anjiyografi uygulanabilir [3].

Klasik SS'nin MRG'de taklit edebilen temel durum, posterior fossa yüzeylerinin yapay olarak karanlık görünmesini sağlayan sıçrama noktası (bounce point) artefaktıdır [1]. MRG'de kortikal SS'yi taklit edebilecek durumlar incelendiğinde: Kortikal venler deoksihemoglobinden zengin kan içerdiklerinden (özellikle tromboze olduklarında) manyetik duyarlılık sekanslarında belirgin hipointens görülebilirler ancak SS'den farklı olarak venler, konveksite sulkuslarına ve yüzeysel kortikal katmanlara tutarlı bir şekilde paralel gitmez ve drenaj venleri veya sinüslere kadar takip edilebilirler [1, 4].

Sulkal arterlerdeki yavaş akım da (inme veya moya moya pial kollateralleri vb.) manyetik hassasiyet sekanslarında hipointens görülebilir [1]. Kortikal iskemilerin hemorajik transformasyonu genellikle korteksin derinliklerinde daha geniş parankimal hasar ile ilişkili olması ve akut süreçte difüzyon kısıtlılığının saptanmasıyla ayrılabilir. Hipoksik-iskemik yaralanmadan kaynaklanan kortikal laminar nekroz ise T1 ağırlıklı görüntülerde hiperintens, manyetik duyarlılık sekansları ve T2*-GRE sekanslarda hipointens karakteristik bant benzeri bir görünüme sahiptir. Sturge-Weber sendromu gibi kortikal-pial kalsiyum mineralizasyonuna yol açan durumlar T2*-GRE sekanslarda hipointens görülerek SS'yi taklit edebilir ancak kontrastsız BT'de hiperdens görülmesi veya manyetik duyarlılık sekanslarında alınan faz ve büyüklük bilgisi ile diamanyetik kalsifiye doku paramanyetik hemosiderinden ayırt edebilir [1, 4].

SONUÇ

Süperfisyal siderozisin gözden kaçırılmaması için T2*-GRE veya daha hassas olan manyetik duyarlılık sekansları rutin beyin MRG incelemesine eklenmelidir. SS'nin etiolojisini araştırırken tüm nöral aks incelenmelidir.

Kaynaklar

- [1]. Anne G Osborn. Subarachnoid Hemorrhage and Aneurysms. Anne G. Osborn, editor. Osborn's Brain 2nd Edition Imaging, Pathology, and Anatomy. Elsevier Canada; 2018; p.134-35. [\[CrossRef\]](#)
- [2]. Kumar N. Neuroimaging in superficial siderosis: an in-depth look. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31: 5-14. [\[CrossRef\]](#)
- [3]. Kumar N. Superficial siderosis: a clinical review. *Ann Neurol* 2021; 89: 1068-79. [\[CrossRef\]](#)
- [4]. Charidimou A, Linn J, Vernooij MW, Opherk C, Akoudad S, Baron JC, et al. Cortical superficial siderosis: detection and clinical significance in cerebral amyloid angiopathy and related conditions. *Brain* 2015; 138: 2126-39. [\[CrossRef\]](#)
- [5]. Hamill R. Report of a case of melanosis of the brain, cord and meninges. *J Nerv Ment Dis* 1908; 35: 594. [\[CrossRef\]](#)
- [6]. Lummel N, Bernau C, Thon N, Bochmann K, Linn J. Prevalence of superficial siderosis following singular, acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology* 2015; 57: 349-56. [\[CrossRef\]](#)
- [7]. Koeppen AH, Michael SC, Li D, Chen Z, Cusack MJ, Gibson WM, et al. The pathology of superficial siderosis of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2008; 116: 371-82. [\[CrossRef\]](#)
- [8]. Schievink WI, Maya MM, Nuno M. Chronic cerebellar hemorrhage in spontaneous intracranial hypotension: association with ventral spinal cerebrospinal fluid leaks: clinical article. *J Neurosurg Spine* 2011; 15: 433-40. [\[CrossRef\]](#)
- [9]. Anderson NE, Sheffield S, Hope JK. Superficial siderosis of the central nervous system: a late complication of cerebellar tumors. *Neurology* 1999; 52: 163-9. [\[CrossRef\]](#)
- [10]. Kumar S, Goddeau RP, Selim MH, Thomas A, Schlaug G, Alhazzani A, et al. Atraumatic convexal subarachnoid hemorrhage: clinical presentation, imaging patterns, and etiologies. *Neurology* 2010; 74: 893-9. [\[CrossRef\]](#)
- [11]. Linn J, Halpin A, Demaerel P, Ruhland J, Giese AD, Dichgans M, et al. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2010; 74: 1346-50. [\[CrossRef\]](#)
- [12]. Khurram A, Kleinig T, Leyden J. Clinical associations and causes of convexity subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2014; 45: 1151-3. [\[CrossRef\]](#)
- [13]. Ducros A, Fiedler U, Porcher R, Boukobza M, Stapf C, Bousser MG. Hemorrhagic manifestations of reversible cerebral vasoconstriction syndrome: frequency, features, and risk factors. *Stroke* 2010; 41: 2505-11. [\[CrossRef\]](#)
- [14]. Haacke EM, Xu Y, Cheng YC, Reichenbach JR. Susceptibility weighted imaging (SWI). *Magn Reson Med* 2004; 52: 612-8. [\[CrossRef\]](#)
- [15]. Vernooij MW, Ikram MA, Wielopolski PA, Krestin GP, Breteler MM, van der Lugt A. Cerebral microbleeds: accelerated 3D T2*-weighted GRE MR imaging versus conventional 2D T2*-weighted GRE MR imaging for detection. *Radiology* 2008; 248: 272-7. [\[CrossRef\]](#)
- [16]. Stehling C, Wersching H, Kloska SP, Kirchhof P, Ring J, Nassenstein I, et al. Detection of asymptomatic cerebral microbleeds: a comparative study at 1.5 and 3.0 T. *Acad Radiol* 2008; 15: 895-900. [\[CrossRef\]](#)

Eğitici Noktalar

Sayfa 48

Klasik SS'de T2 hipointensitesi tercihen serebellar ve beyin sapı yüzeylerinde görülür ancak aynı zamanda kortikal sulkuslar, Sylvian veya interhemisferik fissürlerde de görülebilir. MRG'ye hemosiderine duyarlı sekanslar dahil edilmediğinde SS, beyin ve omurilik hatlarını simetrik ve devamlılık gösteren hipointensite Şeklinde takip ettiğinden sıklıkla gözden kaçırlır.

Sayfa 48

Rutin MR görüntülemede SS saptandığında etiyolojiyi saptamaya yönelik ek sekanslar veya tetkikler uygulanabilir. Dural yırtıkları veya defektlere saptamaya yönelik ince kesitli ve yüksek çözünürlüklü CISS veya FIESTA gibi ağır T2 sekanslar veya dinamik bilgisayarlı tomografi (BT) miyelografiler uygulanabilir. Ayrıca kontrastlı MR serilerinde pakimeningeal kontrastlanma dural yırtıklarla ilişkili BOS sızıntısını düşündürebilir. Vasküler veya tümöral patolojileri saptamak iÇin kontrastlı MR serileri görüntülemeye eklenebilir. Vasküler malformasyonları saptamada BT anjiyografi veya dijital substraksiyon anjiyografi uygulanabilir.

Çalışma Soruları

1. Klasik süperfişyal siderozisin etiyojisinde aşığıdakilerden hangisi rol oynamaz?
 - a. Disk hastalığı
 - b. Karotis stentleme
 - c. Travma
 - d. Marfan sendromu
 - e. Nörofibromatozis
2. Kortikal süperfişyal siderozisin etiyojisinde en sık rol oynayan aşığıdakilerden hangisidir?
 - a. Geri dönüşümlü serebral vazokonstriksiyon sendromu
 - b. Santral sinir sisteminin primer anjiiti
 - c. Dural arteriyovenöz fistül
 - d. Kortikal ven trombozu
 - e. Serebral amiloid anjiyopati
3. Aşığıdaki MRG sekanslarından hangisinde süperfişyal siderozis tanısı konulamaz?
 - a. ESWAN
 - b. T2*-GRE
 - c. T1 ağırlıklı spin eko sekans
 - d. SWI
 - e. T2 ağırlıklı spin eko sekans
4. Klasik süperfişyal sideroziste aşığıdaki görüntüleme bulgularından hangisi saptanmaz?
 - a. Spinal kordda genişleme
 - b. Serebellar ve beyin sapı yüzeylerinde T2-hipointensitesi
 - c. Serebellar atrofi
 - d. Kortikal sulkuslar, Sylvian veya interhemisferik fissürlerde T2-hipointensitesi
 - e. Araknoidite bağı sinir köklerinin kümelenmesi veya periferikleşmesi
5. Rutin MRG görüntülemede süperfişyal siderozis saptandığında etiyojiiyi saptamaya yönelik aşığıdaki tetkik veya sekanslardan hangisi primer uygulanmaz?
 - a. DSA
 - b. Dinamik BT miyelografi
 - c. CISS veya FIESTA gibi ağır T2 sekanslar
 - d. Kontrastsız Beyin BT
 - e. Kontrastlı T1 ağırlıklı MRG

Osmotik Demiyelinizasyon Sendromu

Erkan Gökçe^{1b}, Murat Beyhan^{1b}

ÖĞRENME HEDEFLERİ

- Osmotik demiyelinizasyon sendromunun etiyolojisi ve fizyopatolojisi
- Osmotik demiyelinizasyon sendromunun klinik bulguları
- Osmotik demiyelinizasyon sendromunun radyolojik görüntüleme bulguları

Gökçe E, Beyhan M. Osmotik Demiyelinizasyon Sendromu. *Trd Sem* 2023;11(1):53-60.

ÖZ

Osmotik demiyelinizasyon sendromu pons veya ekstrapontin serebral beyaz cevherde miyelin kılıfın sıklıkla hiponatremi veya hipernatremi gibi metabolit anormalliklerine bağlı hasarlanmasıyla oluşan nöbetler, ensefalopati, nöropati, davranış veya hareket bozuklukları ile seyredabilen bir antitedir. Radyolojik olarak osmotik demiyelinizasyon sendromu tanısında en duyarlı görüntüleme yöntemi manyetik rezonans görüntülemidir. Osmotik demiyelinizasyon sendromu lezyonları genellikle simetrik ve iyi sınırlı olup santral pontin miyelinozide ponsun periferi, kortikospinal yollar ve transvers pontin lifler korunurlar. Tutulum alanları T2 ağırlıklı veya FLAIR serilerinde hiperintens, T1 ağırlıklı serilerde hipointens görülürler. Ekstrapontin miyelinozide lezyonlar özellikle orta serebellar pediküllerde olmak üzere en sık serebellumda ve lateral genikulat cisimde görülür. Osmotik demiyelinizasyon sendromunun akut evresinde bilgisayarlı tomografi veya konvansiyonel manyetik rezonans görüntüleme sekanslarında bulgu saptanamazken difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde tutulum alanlarında difüzyon kısıtlaması saptanabilir. Osmotik demiyelinizasyon sendromlu hastalarda klinik bulguların başlangıcından itibaren 24 saat içinde difüzyon kısıtlaması saptanabilmekte, bir ay içerisinde görünür difüzyon katsayısı değerleri normale dönmektedir. Klinik olarak osmotik demiyelinizasyon sendromu düşünülen hastalara konvansiyonel manyetik rezonans görüntüleme sekansları yanında mutlaka difüzyon ağırlıklı görüntüleme de yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: İntramiyelitik ödem, demiyelinizasyon, osmotik demiyelinizasyon, sitotoksik ödem

GİRİŞ

Osmotik demiyelinizasyon sendromu (ODS), beyin hücrelerinde miyelin kılıfının hasarlanmasından kaynaklanan nadir görülen bir nörolojik bozukluktur [1, 2]. İlk kez 1959 yılında Adams ve ark. [3] tarafından kronik alkolik veya yetersiz beslenmiş kuadrupleji ve psödobulber felçli dört hastada ponsa demiyelinizasyon saptanması üzerine “santral pontin miyelino-

zis” (SPM) olarak tanımlanmıştır. Daha sonra lezyonların ponsun dışında da gelişebildiği saptanmış ve “ekstrapontin miyelinozisi” (EPM) terimi açığa çıkmıştır [4]. SPM ve EPM başlangıçta yetersiz beslenen alkoliklerde saptanırken daha sonraları çeşitli ciddi hastalıkları olan yetişkinlerde de rapor edilmiştir. Bu hastalıklar ile hiponatremi gibi elektrolit düzensizlikleri ve bu elektrolit düzensizliklerin hızlı düzeltilmesi arasında bir bağlantı kurularak hem SPM hem

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

✉ Erkan Gökçe • drerkangokce@gmail.com

de EPM'yi içeren "osmotik demiyelinizasyon sendromu" terimi türetilmiştir [4, 5].

İlk başlarda oldukça nadir ve fatal bir hastalık olarak tanımlanan ODS'nin bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) kullanıma girmesinden sonra insidansında artış olmuştur. Özellikle MRG'de oligosemptomatik hastalarda bile radyolojik bulguların saptanabilmesi ODS'nin erken tanısı ve tedavi edilebilirliğinde artış sağlamıştır [1, 5]. ODS üçüncü basamak hastanelerine yapılan tüm nörolojik başvuruların %0,4-0,56'sını ve tüm tıbbi hastane başvurularının %0,06'sını oluştururken MRG tabanlı çalışmalarda insidans %1,1'e kadar çıkmaktadır. ODS insidansı risk gruplarında %9,5 saptanırken karaciğer nakli sonrası %9,8-29 aralığında bildirilmiştir [1, 5-7].

Osmotik Demiyelinizasyon Sendromunun Etiyolojisi ve Fizyopatolojisi

Osmotik demiyelinizasyon sendromu başlangıçta alkoliklerde tanımlanırken daha sonraları hiponatremili hastalar ve hızlı düzeltme tedavisi uygulananlarda geliştiği görülmüştür. Etiyolo-

jik olarak çok sayıda altta yatan neden ve ilişkili komorbiditeler vardır. Hepsinde ortak olan ise ODS'nin önceki ciddi bir hastalık veya tedavinin sonucu olarak gelişmesidir [1-5]. Tablo 1'de ODS riskini artırabilecek durumlar belirtilmiştir [1-5]. ODS'nin fizyopatolojisinde elektrolit imbalansı ve osmolalite değişikliklerine bağlı vazojenik ödem, aksonal traktların kompresyonu ve miyelinolizis ile sonuçlanan kan-beyin bariyerinin bozulması saptanmıştır. Bunlara ilaveten serebral dehidratasyon, intramiyelink ödem ve oligodendrosit dejenerasyonu da fizyopatolojide yer almaktadır [8].

Osmotik Demiyelinizasyon Sendromunun Klinik Bulguları

Osmotik demiyelinizasyon sendromunda klinik bulgular pons veya ekstrapontin tutulum alanlarının varlığına göre değişiklik gösterebilir. Klasik olarak SPM, başlangıçta nöbetler veya ensefalopati ile giden ve yavaş yavaş düzelebilen, ancak ardından dizartri, disfaji, okulomotor disfonksiyon ve değişken derecelerde kuadriparezi ile kendini gösteren ciddi bozulma ile giden bifazik bir seyir gösterir. Ağır olgularda, yalnızca vertikal göz hareketleri ve göz kırp-

Tablo 1. Osmotik demiyelinizasyon sendromu etiyopatogenezinde yer alan nedenler

Osmotik demiyelinizasyon sendromu riskini artırabilecek durumlar	
Kronik alkolizm	Anoreksiya nervoza
Hiponatremi (akut/kronik)	Yanıklar
Hipernatremi (akut/kronik)	Koagülopatiler
Karaciğer yetmezliği (akut/kronik)	Amiyotrofik lateral sklerozis
Karaciğer transplantasyonu	Orak hücreli anemi krizi
Diyabetik hiperosmolarite	Hipotalamik tümörler
Diyabetik ketoasidoz	Pineal bölge tümörleri
Renal yetmezlik (akut/kronik)	Polidipsi
Akut hemorajik pankreatit	Sistemik lupus eritomatozis
Sepsis	Hipofosfatemi
Viral enfeksiyonlar (kabakulak, hepatitler)	Hipokalemi
Wilson hastalığı	Ornitin karbomil transferaz eksikliği
Diabetes insipidus	Hipertonik salin ile kist hidatik lavajı
Hiperemesis gravidarum	Doğum sonrası dehidrasyon

ma korunarak kilitleme (locked-in sendromu) meydana gelebilir [2, 8]. EPM'de davranışsal ve psikiyatrik bozukluklar, hareket bozuklukları (parkinsonizm, distoni ve titreme), nöbetler, depresyon, poliradikülopati ve nöropatik semptomlar görülebilmektedir [2, 6-8].

Osmotik Demiyelinizasyon Sendromunun Radyolojik Görüntüleme Bulguları

Osmotik demiyelinizasyon sendromlu olguların yaklaşık %50'sinde lezyonlar sadece ponsa, %30'unda hem pons hem de ekstrapontin alanlarda, %20'sinde ise sadece ekstrapontin alanlarda saptanmaktadır [8-10].

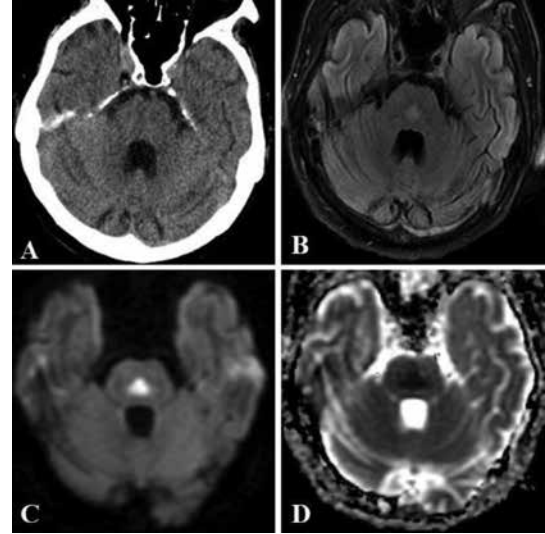
Genellikle ilk basamak nöroradyolojik inceleme olan beyin BT, ODS hastalarında normal olabilir (Resim 1) veya tutulum alanlarında hipodansite gösterebilir (Resim 2) [8, 9]. Beyin BT'de lezyon saptanmasa bile beyin BT ayırıcı tanılarının hızlı bir şekilde dışlanması yardımcı olur [5]. Beyin BT'de oluşabilen ışın sertleşmesi artefaktları ponsa ODS'ye bağlı gelişen hipodansitelerin saptanmasını güçleştirebilmektedir [8, 9].

Osmotik demiyelinizasyon sendromu tanısında MRG en duyarlı görüntüleme yöntemidir [1, 2, 5, 8, 9]. MRG'deki lezyonlar semptomların başlamasından günler ile haftalar sonra ortaya çıkabilir ve aylar içinde tamamen düzelebilir [1]. ODS lezyonları genellikle simetrik ve iyi sınırlıdır. SPM'de ponsun periferi, kortikospinal yollar ve transvers pontin lifler korunurlar (Resim 1, 3). SPM lezyonları sıklıkla yuvarlak bazen de üç dişli mızrak (trident) şeklindedirler. T1 ağırlıklı serilerde lezyonlar hipointens, T2 ağırlıklı veya FLAIR serilerinde ise hiperintens görülürler [8-10]. SPM lezyonlarında gliozis gelişmesine rağmen T2 hiperintensitesi zamanla normale dönebilmektedir [8]. Bu lezyonlarda geç takip görüntülemelerde artmış T1 sinyali saptanabilmesi, muhtemelen demir ve/veya diğer mineralerin biriktiğini düşündürmektedir [8].

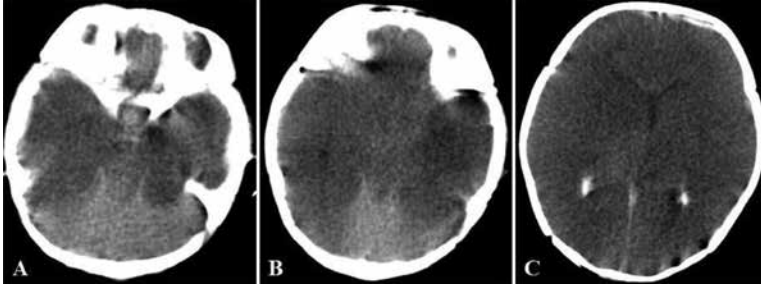
Ekstrapontin miyelinolizisin, tutulum alanlarında metabolik süreci vurgulayan simetrik T2 sinyal artışı görülmektedir. EPM'de lezyonlar en sık serebellumda (özellikle orta serebellar

pedinküllerde) ve lateral genikulat cisimde görülür (Resim 4). Ek olarak eksternal ve ekstrem kapsüller, bazal ganglionlar, talamuslar, serebral juktakortikal-subkortikal beyaz cevher alanları ve hipokampuslar tutulabilmektedir [8, 10]. Nadir olmakla birlikte, omurilikte, mamiller cisimlerde, forniks kolonlarında, amigdalada, ön komissürde, optik yolaklarda ve subtalamik çekirdeklerde de lezyonlar tanımlanmıştır [8].

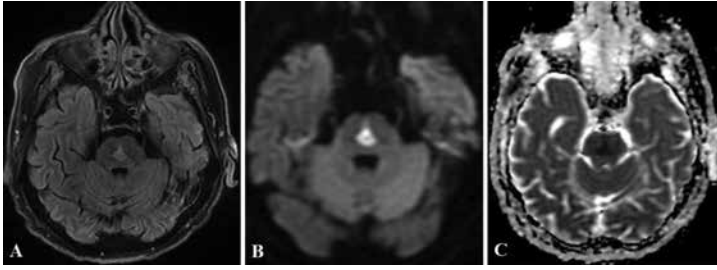
Osmotik demiyelinizasyon sendromu lezyonlarında T2 ağırlıklı gradient eko sekanslarda veya manyetik duyarlılık sekanslarında (SWI, ESWAN vb.) kanama ürünlerine ait sinyal kaydı saptanmaz [10]. Akut ODS'li olguların yaklaşık %20'sinde lezyon santrali ve periferinde kontrastlanma saptanabilir ve ponsa trident şeklini belirginleştirebilir. Geç akut veya subakut lezyonlarda orta derecede birleşen kontrastlanma görülebilir. Kontrastlanma lezyonların başlangıcından birkaç hafta sonra kaybolur [9, 10]. Akut ODS'de konvansiyonel MRG sekanslarında bulgu saptanmaz-



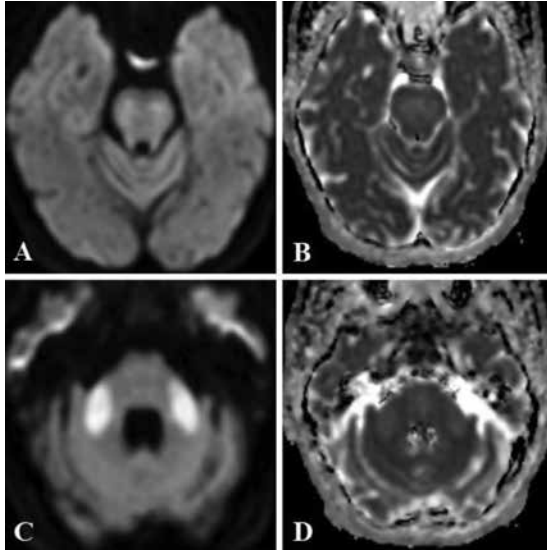
Resim 1. Karaciğer sirozlu 49 yaşında alkolik erkek hastaya yürüme bozukluğu ve bilinçte bozulma nedeniyle yapılan A: kontrastsız aksiyel beyin BT görüntülemesinde akut patoloji saptanmazken; 4 gün sonra yapılan aksiyel MRG'lerde B: T2 FLAIR sekansında pons santralinde hiperintensite; C: B1000 difüzyon ağırlıklı; D: ADC incelemelerinde pons orta kesiminde santral pontin miyelinolizis ile uyumlu difüzyon kısıtlaması görülmektedir. BT: Bilgisayarlı tomografi, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, ADC: Görünür difüzyon katsayısı.



Resim 2. Sepsis nedeniyle yapılan tetkiklerinde kan sodyum düzeyi 198 mEq/L olması üzerine hipernatremi saptanan 2 aylık erkek hastanın yapılan kontrastsız aksiyel beyin BT görüntülemelerinde; A, B: Serebellumun korunarak beyin sapında pontin miyelinozise bağlı diffüz ödeme sekonder dansite azalmaları ile; C: Serebral parankimde ekstrapontin miyelinozise bağlı diffüz ödem ile uyumlu dansite azalmaları görülmektedir. BT: Bilgisayarlı tomografi.



Resim 3. Mezotelyoma nedeniyle kemoterapi alan 67 yaşında erkek hastanın oral alımında bozulma ve bilinç bulanıklığı gelişmesi üzerine yapılan aksiyel MRG'lerde A: T2 FLAIR sekansında pons santralinde hiperintensite; B: B1000 difüzyon ağırlıklı; C: ADC incelemelerinde pons orta kesiminde santral pontin miyelinoziz ile uyumlu difüzyon kısıtlaması görülmektedir. MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, ADC: Görünür difüzyon katsayısı.



Resim 4. Koroner arter hastalığı ve diabetes mellituslu 63 yaşında kadın hastaya kan şekerindeki düzensizlik ve baş dönmesi nedeniyle yapılan aksiyel MRG'lerde; A: B1000 difüzyon ağırlıklı; B: ADC incelemelerinde ponsta periferel alanların korunduğu santral pontin miyelinoziz ile uyumlu difüzyon kolaylaşması; C: B1000 difüzyon ağırlıklı; D: ADC incelemelerinde pons dışında orta serebellar pedinküllerde ekstrapontin miyelinoziz ile uyumlu difüzyon kolaylaşması görülmektedir. MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, ADC: Görünür difüzyon katsayısı.

ken difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde tutulum alanlarında difüzyon kısıtlaması saptanabilir [8, 10]. ODS'li hastalarda tetraplejinin başlangıcından itibaren 24 saat içinde difüzyon kısıtlaması saptanmakta, 3-4 hafta içinde de görünür difüzyon katsayısı (ADC) değerleri normale dönmektedir [8]. Difüzyon tensör görüntülemesinde SPM'de santral pontin liflerde hasarlanma saptanırken periferik ve transvers pontin liflerin korunmuş olduğu görülmektedir [8, 10]. ODS lezyonlarında MR spektroskopide nöronal kayıp ve gliozisi düşündüren düşük kolin (Cho) seviyeleri, artan Cho/Cr oranı, düşük N-asetilaspartat seviyeleri ve düşük lipid seviyeleri bildirilmiştir [8, 11]. MR perfüzyon görüntülemesinde semptomların başlangıcında vazodilatasyon nedeniyle serebral kan volümünde (CBV) artış, sonraki günlerde gliozisin gelişmesiyle CBV değerlerinde azalma görülmektedir [8, 11].

Osmotik demiyelinizasyon sendromunda T2 sinyal değişiklikleri semptom başlangıcından 14-21 gün sonrasına kadar gecikebileceğinden, başlangıç görüntülemesinde lezyon saptanmayan hastalarda tanıyı doğrulamak için takip görüntüleme gerekebilir [8].

Santral pontin miyelinozis lezyonlarının ayırıcı tanısında pontin iskemi, multipl skleroz gibi diğer demiyelinizan hastalıklar, pontin gliomlar yer almaktadır. Bu lezyonlar genellikle asimetric olmalarıyla ve klinik bulgularıyla SPM'den ayrılırlar [8, 10].

Ekstrapontin miyelinozis lezyonlarının ayırıcı tanısında ön sırayı Wilson hastalığı ve mitokondriyal hastalıklar gibi bazal ganglionları ve/veya korteksi tutan metabolik hastalıklar yer almaktadır. Posterior geri dönüşümlü ensefalopati (PRES), Wernicke ensefalopatisi veya vaskülitler gibi hastalıklarda ayırıcı tanı düşünülmemelidir [8, 10].

SONUÇ

Osmotik demiyelinizasyon sendromu lezyonları sıklıkla hiponatremi gibi elektrolit anormalliklerine yol açan hastalıklar ve bunların

düzeltilme tedavileri sonucu ortaya çıkar. ODS düşünülen hastaların çoğunda beyin BT'de bulgu saptanamayabileceğinden hastalığın erken aşamalarında lezyonları saptamada en duyarlı yöntem olan difüzyon ağırlıklı görüntülemenin uygulanması gereklidir. ODS lezyonları konvansiyonel MRG sekanslarında günler veya haftalar sonra açığa çıkabileceğinden takip MRG görüntülemeleri ile tanısal doğrulama yapılmalıdır.

Kaynaklar

- [1]. Brown WD. Osmotic demyelination disorders: central pontine and extrapontine myelinolysis. *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 691-97. [\[CrossRef\]](#)
- [2]. Singh TD, Fugate JE, Rabinstein AA. Central pontine and extrapontine myelinolysis: a systematic review. *Eur J Neurol* 2014; 21: 1443-50. [\[CrossRef\]](#)
- [3]. Adams RA, Victor M, Mancall EL. Central pontine myelinolysis: a hitherto underdescribed disease occurring in alcoholics and malnourished patients. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1959; 81: 154-72. [\[CrossRef\]](#)
- [4]. Ismail FY, Szóllics A, Szóllics M, Nagelkerke N, Ljubisavljevic M. Clinical semiology and neuroradiologic correlates of acute hypernatremic osmotic challenge in adults: a literature review. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013; 34: 2225-32. [\[CrossRef\]](#)
- [5]. Lambeck J, Hieber M, Dreßing A, Niesen WD. Central pontine myelinolysis and osmotic demyelination syndrome. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116: 600-6. [\[CrossRef\]](#)
- [6]. Kallakatta RN, Radhakrishnan A, Fayaz RK, Unnikrishnan JP, Kesavadas C, Sarma SP: Clinical and functional outcome and factors predicting prognosis in osmotic demyelination syndrome (central pontine and/or extrapontine myelinolysis) in 25 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 326-31. [\[CrossRef\]](#)
- [7]. de Souza A. Movement disorders and the osmotic demyelination syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; 19: 709-16. [\[CrossRef\]](#)
- [8]. Alleman AM. Osmotic demyelination syndrome: central pontine myelinolysis and extrapontine myelinolysis. *Semin Ultrasound CT MR* 2014; 35: 153-9. [\[CrossRef\]](#)
- [9]. Hsu CCT, Krings T. Toxic and acquired metabolic conditions, acquired metabolic diseases. In: Barkhof F, Jäger HR, Thurnher MM, Rovira A, editors. *Clinical Neuroradiology*. Springer Nature Switzerland AG; 2019; p. 1459-98. [\[CrossRef\]](#)

- [10]. Osborn AG. Acquired metabolic and systemic disorders. Osborn AG, editor. Osborn's Brain 2nd Edition Imaging, Pathology, and Anatomy. Elsevier Canada; 2018.p.1062-68. [\[CrossRef\]](#)
- [11]. Guo Y, Hu J, Zheng K, Lin W. Central pontine myelinolysis after liver transplantation: MR diffusion, spectroscopy, and perfusion findings. *Magn Reson Imaging* 2006; 24: 1395-98. [\[CrossRef\]](#)

Eğitici Noktalar

Sayfa 54

ODS'nin fizyopatolojisinde elektrolit imbalansı ve osmolalite değişikliklerine bağlı vazojenik ödem, aksonal traktların kompresyonu ve miyelinolizis ile sonuçlanan kan-beyin bariyerinin bozulması saptanmıştır. Bunlara ilavaten serebral dehidratasyon, intramiyelitik ödem ve oligodendrosit dejenerasyonu da fizyopatolojide yer almaktadır.

Sayfa 54

Klasik olarak SPM, başlangıçta nöbetler veya ensefalopati ile giden ve yavaş yavaş düzelebilen, ancak ardından dizartri, disfaji, okulomotor disfonksiyon ve değişken derecelerde kuadriparezi ile kendini gösteren ciddi bozulma ile giden bifazik bir seyir gösterir. Ağır olgularda, yalnızca vertikal göz hareketleri ve göz kırpmaya korunarak kilitlenme (locked-in sendromu) meydana gelebilir. EPM'de davranışsal ve psikiyatrik bozukluklar, hareket bozuklukları (parkinsonizm, distoni ve titreme), nöbetler, depresyon, poliradikülopati ve nöropatik semptomlar görülebilmektedir.

Sayfa 55

Osmotik demiyelinizasyon sendromu tanısında MRG en duyarlı görüntüleme yöntemidir. MRG'deki lezyonlar semptomların başlamasından günler ile haftalar sonra ortaya çıkabilir ve aylar içinde tamamen düzelebilir. ODS lezyonları genellikle simetrik ve iyi sınırlıdır. SPM'de ponsun periferi, kortikospinal yollar ve transvers pontin lifler korunurlar. SPM lezyonları sıklıkla yuvarlak bazen de üç dişli mızrak (trident) şeklindedirler. T1 ağırlıklı serilerde lezyonlar hipointens, T2 ağırlıklı veya FLAIR serilerinde ise hiperintens görülürler.

Sayfa 55

Ekstrapontin miyelinolizisin, tutulum alanlarında metabolik süreci vurgulayan simetrik T2 sinyal artışı görülmektedir. EPM'de lezyonlar en sık serebellumda (özellikle orta serebellar pedinküllerde) ve lateral genikülat cisimde görülür.

Sayfa 55

Akut ODS'de konvansiyonel MRG sekanslarında bulgu saptanmazken difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde tutulum alanlarında difüzyon kısıtlaması saptanabilir. ODS'li hastalarda tetraplejinin başlangıcından itibaren 24 saat içinde difüzyon kısıtlaması saptanmakta, 3-4 hafta içinde de görünür difüzyon katsayısı (ADC) değerleri normale dönmektedir.

Çalışma Soruları

1. Osmotik demiyelinizasyon sendromunun fizyopatolojisinde aşağıdakilerden hangisi yer almaz?
 - a. Elektrolit imbalansı
 - b. Kan-beyin bariyerinin korunması
 - c. Serebral dehidratasyon
 - d. İntramiyelitik ödem
 - e. Oligodendrosit dejenerasyonu
2. Santral pontin miyelinolizisin klinik bulgularından olmayan aşağıdakilerden hangisidir?
 - a. Dizartri
 - b. Disfaji
 - c. Okulomotor disfonksiyon
 - d. Kuadriparezi
 - e. Parkinsonizm
3. Santral pontin miyelinolizisin görüntüleme bulguları için aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?
 - a. Lezyonlar genellikle simetrik ve iyi sınırlıdır.
 - b. Lezyonlar sıklıkla yuvarlak bazen de üç dişli mızrak (trident) şeklindedirler.
 - c. Ponsun periferi, kortikospinal yollar ve transvers pontin lifler tutulur.
 - d. T1 ağırlıklı serilerde lezyonlar hipointens görülürler.
 - e. Lezyonlar T2 ağırlıklı veya FLAIR serilerinde hiperintens görülürler.
4. Osmotik demiyelinizasyon sendromu hastalığının erken (akut) aşamalarında lezyonları saptamada aşağıdakilerden hangisi en duyarlı görüntüleme yöntemidir?
 - a. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
 - b. MR spektroskopisi
 - c. MR perfüzyon görüntüleme
 - d. Manyetik duyarlılık sekansları
 - e. Bilgisayarlı tomografi
5. Ekstrapontin miyelinolizis lezyonlarının ayırıcı tanısında aşağıdakilerden hangisi yer almaz?
 - a. Wernicke ensefalopatisi
 - b. Posterior geri dönüşümlü ensefalopati (PRES)
 - c. Wilson hastalığı
 - d. Pontin gliom
 - e. Vaskülit

Wernicke Ensefalopatisi

Gülhan Ertan Akan^{ID}, Melih Akan^{ID}

ÖĞRENME HEDEFLERİ

- Tiamin eksikliğinde klinik bulgular.
- Tiamin eksikliğinde nöroradyolojik görüntüleme bulguları.

Ertan Akan G, Akan M. Wernicke Ensefalopatisi. *Trd Sem 2023;11(1):61-66.*

ÖZ

Wernicke ensefalopatisi (WE), tiamin eksikliğinden kaynaklanan akut nörolojik sendrom oluşturan metabolik bir hastalıktır. Enerji metabolizmasında önemli bir kofaktör olan tiaminin eksikliğinde, tiamine bağlı enzim aktivitesinde azalma olur ve bu da nöronal kayıp mekanizmalarını tetikler. Manyetik rezonans görüntülemesinde tiamine bağlı yüksek metabolik yerlerde simetrik sinyal artışları izlenir. Özellikle, non-spesifik semptomları olan hastalarda WE'nin tipik görüntüleme bulgularının tanınması, erken tanı ve tedavi ile mortalitenin azaltılmasını mümkün kılar.

Anahtar Kelimeler: Tiamin eksikliği, ensefalopati, Wernicke ensefalopatisi

GİRİŞ

Wernicke ensefalopatisi (WE), tiamin (B1 vitamini) eksikliğinden kaynaklanan, akut nörolojik sendrom oluşturan, santral sinir sisteminin metabolik bir hastalığıdır. WE, Wernicke-Korsakoff sendromu ya da alkolik ensefalopati olarak da adlandırılır. Alkolik ensefalopati olarak bilirse de alkol dışı nedenlere bağlı görülebilir.

Patofizyoloji

Tiamin; suda çözünebilen, başta karaciğer olmak üzere vücutta depolanabilen, fakat vücutta eser miktarda bulunan bir vitamindir. Enerji metabolizmasında önemli bir role sahiptir. Tiamin, hücre membran bütünlüğünün, membranlar arası ozmotik gradientin devamlılığının sağlan-

masında, karbonhidrat ve aminoasit metabolizmasında önemli bir kofaktördür. Tiaminin aktif metaboliti olan tiamin difosfat, krebs ve pentoz fosfat döngüsünde önemli üç enzim olan a-ke-toglutarat dehidrogenaz, piruvat dehidrogenaz kompleksi ve transketolaz için kofaktördür. Tiaminin yetersiz olduğu durumlarda, tiamin bağımlı enzim aktivitesinde de azalma olur. WE, erken evresinde; kan beyin bariyerinde yıkım, astrosit-nöronlarda hemoraji ve sitotoksik ödem oluşur. Hastalık progrese oldukça ATP sentezi azalır, intrasellüler laktik asit birikir. Oksidatif hasar, glutamat akümüasyonu egzotoksik hücre ölümünü tetikler. Geri dönüşümsüz nöronal kayıp meydana gelir [1].

Bu değişiklikler tipik olarak bilateral medial talamuslarda, mamiller cisimlerde, periventriküler beyaz cevherde; özellikle 3. ventrikül yan duvarlarında, periaquaduktal gri cevherde, tek-

İstanbul Medipol Mega Üniversite Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul Türkiye

✉ Gülhan Ertan Akan • gulhan.ertan@medipol.edu.tr

tal *plate*'de simetrik olarak görülür. Bu spesifik tutulum alanlarının, tiamine bağlı yüksek metabolik hızlı yerler olduğu düşünülmektedir [2].

Patolojik olarak mamiller cisimler, 3. ventrikül ve serebral akuaduktusta atrofi, mikroskobik olarak kapillerde endotelial şişme, mikroglial aktivasyon, peteşiyal hemoraji, periventriküler gri cevher, hipotalamus, periakuaduktal bölge, 4. ventrikül tavanı ve serebellumda nekroz bulunmuştur [3].

Normal bir yetişkin bireyin tiamin ihtiyacı 1-2 mg/gün'dür. Vücudun tiamin rezervi 30-50 mg civarlarındadır. Bu nedenle 3-4 haftadan uzun süren beslenme bozukluklarında tiamin vücut depoları tamamen tükenir. WE, sıklıkla kronik alkolizme sekonder olarak görülmekle birlikte; tiamin alım ya da emilim bozukluğuna neden olan uzamış açlık, kusma/hiperemesis gravidarum, gastrointestinal cerrahi, postbariatrik cerrahi sonrasında uzamış paranteral beslenme, kronik diyaliz, kemoterapi ve sistemik enfeksiyonlar gibi pek çok durumda ortaya çıkabilir.

KLİNİK ÖZELLİKLER

Hastalığın klinik triadı oftalmopleji, akut bilinç değişiklikleri ve trunkal ataksi ile karakterizedir, fakat, ilk gelişte bu triadın görülme sıklığı hastaların yalnızca %16 ila %33'ünde bildirilmiştir. Klasik semptomlar alkolik hastalarda, non-alkolik hastalara göre daha sıklıkla görülür [4]. Bazen bu üç semptom da bulunmayabilir. En sık klinik bulgu bilinç değişiklikleridir. Bilinç değişiklikleri hafif oryantasyon bozukluğundan komaya kadar geniş bir skaladadır (%80). Ataksi (%23), okülomotor bozukluklar (%29) ve polinöropati (%11) daha az sıklıkla görülür [5]. Oftalmolojik bozukluklardan en sık görüleni nistagmudur. Görme keskinliğinde azalma, diplopi, oküler kas felçleri, papil ödemi ve anizokori diğer bulgular arasındadır [6]. Semptomların değişkenlik göstermesi nedeni ile çoğu olgu gözden kaçmaktadır. Olguların ancak %20'sinin tanınabildiğine dair görüşler vardır [7]. Bu nedenle WE'nin gerçek prevalansı ve insidansı tam bilinmemektedir. Literatürde

yetişkin ve çocuklarda %0,4 ile %2,8 oranında bildirilmiştir [8].

TANI

Wernicke ensefalopatisi tanısı, klinik olarak konulabilen bir hastalıktır. Kırmızı kan hücrelerinde transketolaz aktivitesi (tiamin işlevini yansıtır) ve kan tiamin fosfat ölçümü tanıya yardımcıdır fakat, bu parametrelerin ölçümü zor, özgüllüğü de düşüktür [1]. Bu nedenle WE klinik şüphesinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) karakteristik bulguları ile tanının desteklenmesinde ya da klinik bulguların her zaman tipik olmadığı durumlarda WE'nin karakteristik görüntüleme bulgularının bilinmesi, bu antitenin erken tanısı ve parenteral tiamin tedavisinin erken başlanarak olası kalıcı hasarı önlemek için oldukça önem taşır.

RADYOLOJİK BULGULAR

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Wernicke ensefalopatisinin akut döneminde, tutulan bölgelerde sitotoksik ödem BT'de hipodansite şeklinde görülebilir. Bazı hastalarda 3. ventrikül boyunca düşük attenüasyon bulunmuştur. BT incelemede tümüyle normal olabileceği akılda tutulmalıdır [9].

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Wernicke ensefalopatisi klinik şüphesinde MRG, karakteristik bulguları göstermede en önemli modalitedir. Akut evrede WE'de tipik anatomik lokalizasyonlarda sitotoksik ödeme bağlı sinyal değişiklikleri izlenir. MRG'de dorsomedial talamus, hipotalamus, periakuaduktal gri cevher, 3. ventrikül yan duvarları, tektal *plate*'de T1 A sekansta hipointens, T2A sekansta ise hiperintens simetrik sinyal değişiklikleri görülür (Resim 1).

Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) sekansta bu alanlarda simetrik sinyal artışları izlenir. Vitamin B1 eksikliği olan bu alanlarda difüzyon (DWI) sekansta hiperintens ve görünür difüzyon katsayısı (ADC) sekansta azalmış sinyal intensitesi yani sitotoksik ödem yine akut evrede görülebilmektedir. ADC değerleri oldukça değişken olabilmektedir (Resim 2). Sitotoksik ödem çoğunlukla *reversible* olup tedavi sonrası gerilemektedir [3].

Wernicke ensefalopatisinde en sık medial talamuslar ve üçüncü ventrikülün periventriküler alanlarının tutulumu, bu alanlardaki kan-beyin bariyerindeki bozulma, ozmotik gradyanların devamı için gerekli tiyamin seviyelerinin düşüklüğü ile açıklanabilir. Kronik dönemde ise beyin atrofisi oluşabilmektedir. Etkilenen bölgelerde ve serebral beyaz cevherde sinyal artışları görülebilmektedir [10].

Serebellum, serebellar vermis, kranial sinir nükleusları, red nükleuslar, dentat nükleus, kaudat nükleus, korpus kallozum spleniumu ve serebral kortekste sinyal artışları daha nadiren görülebilmekte olup bu tutulumlar atipik MRG bulgularıdır [9].

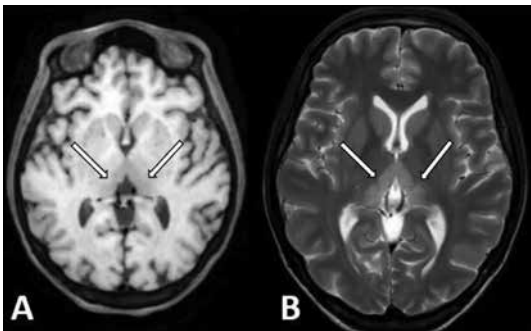
Manyetik rezonans görüntülemeye kontrast madde kullanımı genellikle gerekli değildir, fakat, etkilenen bölgelerde kan-beyin bariyeri yıkımından dolayı kontrast madde tutulumu görülebilmektedir. En sık kontrastlanma mamiller cisimlerde olabilir ve bu bulgu özellikle alkolik hastalarda görülebilmektedir. Hatta mamiller cisim kontrastlanması, WE'nin tek işareti ola-

bileceğinden klinik olarak WE'den şüphelenilip kontrastsız MRG'de lezyon saptanmayan hastalarda mutlaka kontrast madde uygulanmalıdır [11].

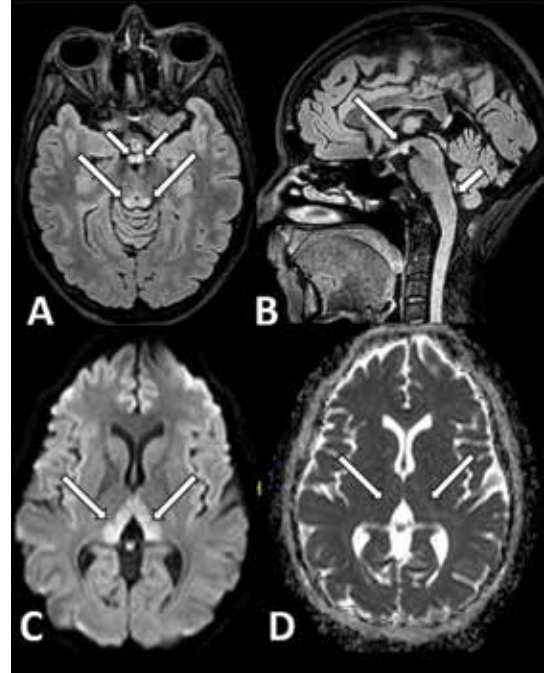
Manyetik rezonans spektroskopisi

Manyetik rezonans spektroskopide etkilenen bölgelerde düşük N-asetil aspartat/kreatin seviyeleri ve laktat pikleri görülebilir. Tiyamin replasman tedavisi sonrası bu değerler normale döner [12].

Ayırıcı tanıda *Leigh* hastalığı, metronidazol bağımlı ensefalopati ve bilateral medial talamik tutulumla giden *percheron* infarktı ya da santal venöz trombozis düşünülebilir. *Creutzfeldt-Jakob* hastalığı da bilateral simetrik medial talamik tutulum ve bilinç değişiklikleri yapabileceğinden ayırıcı tanıda düşünülmelidir. *Leigh* hastalığında mamiller cisimcikler tutulmaz. Metronidazol bağımlı ensefalopatide dentat



Resim 1. Akut WE, segmenter ince barsak rezeksiyonu sonrası, 27 yaşında, erkek hasta: Bilateral medial talamuslarda simetrik aksiyal T1A sekansta (A) hipointensite ve aksiyal T2A sekansta (B) hiperintensite.



Resim 2. FLAIR sekansta aksiyal (A) tektal plate'de (uzun ok), mamiller cisimlerde (kısa ok) sagittal (B) mamiller cisimlerde (uzun ok), dorsal medullada (kısa ok) simetrik sinyal artışları izlendi. Bilateral medial talamuslarda simetrik DWI sekansta (C) yüksek sinyal intensitesi mevcutken ADC'de (D) sinyal değişikliği izlenmedi.

nükleus, kranial sinirler ve korpus kallozum spleniumu da tutulur. Bu bölgeler WE’de daha nadir tutulmaktadır. Anamnezde ayırıcı tanıya katkıda bulunmaktadır. WE’de tiamin verilmesi ile bulgular düzelir.

SONUÇ

Sonuç olarak WE’nin karakteristik görüntüleme bulgularının bilinmesi, özellikle non-spesifik semptomları olan hastalarda, erken tanı ve tedavi ile mortalitenin azaltılmasına büyük katkı sağlar.

Kaynaklar

- [1]. Smith TJ, Johnson CR, Koshy R, Hess SY, Qureshi UA, Mynak ML, et al. Thiamine deficiency disorders: a clinical perspective. *Ann N Y Acad Sci* 2021; 1498: 9-28. [\[CrossRef\]](#)
- [2]. Sparacia G, Anastasi A, Speciale C, Agnello F, Banco A. Magnetic resonance imaging in the assessment of brain involvement in alcoholic and nonalcoholic Wernicke’s encephalopathy. *World J Radiol* 2017; 9: 72-8. [\[CrossRef\]](#)
- [3]. Chu K, Kang DW, Kim HJ, Lee YS, Park SH. Diffusion-weighted imaging abnormalities in wernicke encephalopathy: reversible cytotoxic edema? *Arch Neurol* 2002; 59: 123-7. [\[CrossRef\]](#)
- [4]. Zuccoli G, Gallucci M, Capellades J, Regnicolo L, Tumiatì B, Giadàs TC, et al. Wernicke encephalopathy: MR findings at clinical presentation in twenty-six alcoholic and nonalcoholic patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28: 1328-31. [\[CrossRef\]](#)
- [5]. Atiç, E, Demir, G. A Case of mortal Wernicke encephalopathy with delayed diagnosis. *Tıp Fakültesi Klinikleri Dergisi* 2019; 2: 29-32. [\[CrossRef\]](#)
- [6]. Manzo G, De Gennaro A, Cozzolino A, Serino A, Fenza G, Manto A. MR imaging findings in alcoholic and nonalcoholic acute Wernicke’s encephalopathy: a review. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 503596. [\[CrossRef\]](#)
- [7]. Azim W, Walker R. Wernicke’s encephalopathy: a frequently missed problem. *Hosp Med* 2003; 64: 326-7. [\[CrossRef\]](#)
- [8]. Ota Y, Capizzano AA, Moritani T, Naganawa S, Kurokawa R, Srinivasan A. Comprehensive review of Wernicke encephalopathy: pathophysiology, clinical symptoms and imaging findings. *Jpn J Radiol* 2020; 38: 809-20. [\[CrossRef\]](#)
- [9]. Kim TE, Lee EJ, Young JB, Shin DJ, Kim JH. Wernicke encephalopathy and ethanol-related syndromes. *Semin Ultrasound CT MR* 2014; 35: 85-96. [\[CrossRef\]](#)
- [10]. White ML, Zhang Y, Andrew LG, Hadley WL. MR imaging with diffusion-weighted imaging in acute and chronic Wernicke encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26: 2306-10. [\[CrossRef\]](#)
- [11]. Zuccoli G, Pipitone N. Neuroimaging findings in acute Wernicke’s encephalopathy: review of the literature. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192: 501-8. [\[CrossRef\]](#)
- [12]. Murata T, Fujito T, Kimura H, Omori M, Itoh H, Wada Y. Serial MRI and (1)H-MRS of Wernicke’s encephalopathy: report of a case with remarkable cerebellar lesions on MRI. *Psychiatry Res* 2001; 108: 49-55. [\[CrossRef\]](#)

Eğitici Noktalar

Sayfa 61

Wernicke ensefalopatisi (WE), tiamin (B1 vitamini) eksikliğinden kaynaklanan, akut nörolojik sendrom oluşturan, santral sinir sisteminin metabolik bir hastalığıdır.

Sayfa 62

Hastalığın klinik triadı oftalmopleji, akut bilinç değişiklikleri ve trunkal ataksi ile karakterizedir, fakat, ilk gelişte bu triadın görölme sıklığı hastaların yalnızca %16 ila %33'ünde bildirilmiştir. Klasik semptomlar alkolik hastalarda, non-alkolik hastalara göre daha sıklıkla görölür. Bazen bu üç semptom da bulunmayabilir.

Sayfa 62

MRG'de dorsomedial talamus, hipotalamus, periakuaduktal gri cevher, 3. ventriköl yan duvarları, tektal *plate'de* T1 A sekansta hipointens, T2A sekansta ise hiperintens simetrik sinyal değişiklikleri görölür.



Sayfa 63

Manyetik rezonans görüntüleme de kontrast madde kullanımı genellikle gerekli değildir, fakat, etkilenen bölgelerde kan-beyin bariyeri yıkımından dolayı kontrast madde tutulumu görölülebilmektedir. En sık kontrastlanma mamiller cisimlerde olabilir ve bu bulgu özellikle alkolik hastalarda görölülebilmektedir. Hatta mamiller cisim kontrastlanması, WE'nin tek işareti olabileceğinden klinik olarak WE'den şüphelenilip kontrastsız MRG'de lezyon saptanmayan hastalarda mutlaka kontrast madde uygulanmalıdır.

Çalışma Soruları

1. Aşağıdakilerden hangisi tiamin eksikliğine bağlı beyinde sık etkilenen bölgelerden biri değildir?
 - a. Mamiller cisim
 - b. Talamus
 - c. Beyaz cevher
 - d. Frontal korteks
 - e. Periaquaduktal gri cevher
2. Wernicke ensefalopatisinin klinik bulgularından hangisi diğer bulgulara göre daha nadir görülür?
 - a. Ataksi
 - b. Oftalmopleji
 - c. Rijidite
 - d. Nistagmus
 - e. Akut bilinç değişiklikleri
3. Aşağıdakilerden hangisi Wernicke ensefalopatisinin MRG bulgularından biri değildir?
 - a. Dorsomedial talamusta T2A sekansta simetrik hiperintensite
 - b. Hipotalamusta simetrik FLAIR sekansta simetrik hiperintensite
 - c. Periaquaduktal gri cevherde T2A sekansta hiperintensite
 - d. 3. ventrikül yan duvarlarında DW sekansta simetrik hipointensite
 - e. Tektal *plate*'de T1 A sekansta simetrik hipointensite
4. Aşağıdakilerden hangisi Wernicke ensefalopatisinin ayırıcı tanısında yer almaz?
 - a. Leigh hastalığı
 - b. Vigabatin toksisitesi
 - c. Metronidazol bağımlı ensefalopati
 - d. Percheron infarktı
 - e. Santral venöz trombozis
5. Aşağıdakilerden hangisi tiamin eksikliği etiyojisinde yer almaz?
 - a. Kronik alkolizm
 - b. Vejetaryen diyet
 - c. Uzamış açlık
 - d. Kusma/hiperemesis gravidarum
 - e. Parantral beslenme

B12 Eksikliğine Bağlı Ensefalopati

Gülhan Ertan Akan¹, Nurcan Ertan²

ÖĞRENME HEDEFLERİ

- Vitamin B12 eksikliğinde klinik bulgular
- Vitamin B12 eksikliği nörotoksisite mekanizmaları
- Vitamin B12 eksikliğinde beyin ve spinal kord nörogörüntüleme bulguları

Ertan Akan G, Ertan N. B12 Eksikliğine Bağlı Ensefalopati. *Trd Sem* 2023;11(1):67-72.

ÖZ

Vitamin B12, eritropoez, miyelin formasyonu ve biyokimyasal metabolizma için gerekli bir vitamindir. Eksikliğinde beyin, optik sinirler, periferik sinirler ve spinal kord etkilenebilir. Beyin ve özellikle spinal kordda oluşan demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyonun, hastalarda non-spesifik semptomlara yol açabilmesi nedeniyle vitamin B12 eksikliğinde beyinde ve spinal kordda görülebilen tipik “manyetik rezonans görüntüleme” bulgularının bilinmesi erken tanı ve böylece kalıcı hasarları önleyebilmek adına oldukça önem taşır.

Anahtar Kelimeler: Manyetik rezonans görüntüleme, subakut kombine dejenerasyon, vitamin B12 eksikliği

GİRİŞ

Vitamin B12 (kobalamin) eritropoez, miyelin formasyonu ve biyokimyasal metabolizma için gerekli, suda eriyen, hayvansal gıdalarda bulunan bir vitamindir. **Vitamin B12 eksikliği hematolojik, gastrointestinal, psikiyatrik ve nörolojik hastalıklara yol açar. Beyin, optik sinirler, periferik sinirler ve spinal kordu etkiler. Vitamin B12 eksikliğine bağlı en sık nörolojik bulgu santral sinir sisteminin dejeneratif hastalığı olan spinal kordun subakut kombine dejenerasyonudur (SKD) [1].**

Patofizyoloji

Vitamin B12 eksikliğinde, patolojik çalışmalarda spinal kordda multifokal demiyelinizasyon, posterior, lateral ve daha nadir olarak anterior kordda vakuolar lezyonlar gösterilmiştir. Demiyelinizasyon dorsal ve lateral kordda yamasal plaklar olarak başlar ve bu traktlarda Wallerian dejenerasyon olabilir [2].

Demiyelinizasyonun neden bazı traktusları özel olarak etkilediği, nörotoksisite mekanizmalarının nasıl işlediği halen tam olarak bilinmemektedir. Yağ asidi metabolizmasında metilmalonil KoA'nın, süksinil KoA'ya dönüşümü basamağında gerekli olan kobalamin eksikli-

¹İstanbul Medipol Mega Üniversite Hastanesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul Türkiye

²Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

✉ Gülhan Ertan Akan • gulhan.ertan@medipol.edu.tr

ğinde, artan metilmalonil KoA ile prekürsörleri ve oluşan anormal yağ asitleri miyelin integritesini bozmaktadır. Bir diğer mekanizma homosisteinin metiyonine dönüşüm basamağında kofaktör olan kobalamin eksikliğinde santral sinir sistemi miyelini için gerekli lipid sentezi aksar ve böylece demiyelinizasyon oluşur. Demiyelinizasyona katkıda bulunan bir diğer mekanizma vitamin B12 eksikliğinde laktat artışı, nörotoksik sitokin olan tümör nekroz faktör- α aşırı yapımı ve nörotropik sitokinlerden interlökin-6 ve epidermal growth faktör miktarında azalmadır [3, 4].

Etiyoloji

Etiyolojik faktörler arasında vitamin B12'nin yetersiz alımı; özellikle sıkı vejetaryenlerde, aşırı alkol tüketimi, otoimmün nedeni; intrinsik faktör yetersizliğiyle vitamin B12'nin terminal ileumdan absorpsiyonunda bozulmasına neden olan pernisiyöz anemi, terminal ileumda malabsorpsiyona neden olan; Crohn hastalığı, enfeksiyon, ileum rezeksiyonu, genetik faktörlerden transkobalamin 2 yetmezliği, metformin, proton pompa inhibitörü vb. ilaç kullanımı, nitroz oksite (inaktif kobalamin oluşumuna neden olarak) maruz kalma gibi pek çok durum mevcuttur [5, 6].

Klinik Özellikler

Vitamin B12 eksikliğinde anemi en erken bulgu olup nörolojik semptomlar anemi ortaya çıktıktan sonra geç dönem bulguları olarak görülür.

Vitamin B12 eksikliğine bağlı beyin tutulumu SKD'ye kıyasla çok daha nadir görülür. Özellikle infantlar ve daha az oranda erişkinlerde serebral atrofi ve beyaz cevher lezyonları görülebilmektedir. Erişkinlerde vitamin B12 eksikliği ile serebral infarkt, beyin atrofi ve sonucunda kognitif bozulmayı ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur [7, 8]. Nörolojik bulgular nöropati, miyelopati, demans, nöropsikiyatrik semptomlar; hafızada azalma, kişilik değişikliklerinden deliryum ve komaya varan geniş bir skaladadır [1]. Pediatrik hastalarda ise nörolojik bulgular

daha farklı olup infantlarda en sık hipotoni ve nörogelişimsel gecikme görülür. Daha büyük grupta çocuk hastalarda senkop, ataksi, konvülsiyon, görme kaybı, nöropati ve tremor görülebilir. Bazı çalışmalarda epilepsi ile vitamin B12 eksikliği arasında ilişki bildirilmiş, infantil spazm tedavisinde vitamin B12 kullanımı başarılı sonuçlar vermiştir [9].

Vitamin B12 eksikliğinin en sık klinik prezentasyonu olan SKD, dorsal kord, lateral kortikospinal traktus ve bazende lateral spinotalamik traktus disfonksiyonuna bağlıdır. Klinik olarak el ve ayaklarda parestezilerle başlar. Güçsüzlük ve ataksi tabloya eklenir. Tedavi edilmezse ataksik paraplejiye ilerleyebilir. Sonrasında mental yavaşlama, konfüzyon, depresyon gibi serebral bulgular ortaya çıkar. SKD, servikal ve torakal posterior ile lateral kordun beyaz cevherini tutar. Hasarlanmış beyaz cevherde inen yollarda miyelin kılıfı dejenerasyonu ve aksonal kayıp gözlenmektedir. Posterior kordun etkilenmesi parestezi, pozisyon kaybı, vibrasyon kaybı, ataksi ve lateral kordun etkilenmesiyle spastisite, hiperrefleksi, pozitif babinski görülebilir [2].

RADYOLOJİK BULGULAR

Vitamin B12 eksikliğine bağlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) beyin bulguları nadir olmakla beraber özellikle infantlarda diffüz ya da fokal atrofi, korpus kallozumda incelleme, miyelinyasyonda gecikme görülebilir. Bu bulgular tedavi sonrasında bir miktar gerileyebilir. Erişkinlerde ise serebral atrofiye ek olarak derin ve periventriküler beyaz cevherde yaygın hipertansiteler görülebilmektedir. Optik atrofi de nadiren görülebilir [4].

Spinal kord tutulumunda ise SKD hastalarının büyük çoğunluğunda MRG'nin normal olduğu akıldadır. Literatürde SKD hastalarının sadece %11,1-36,7'sinde MRG'de patolojik bulgu olduğu bildirilmiştir [10]. MRG'de bulgu saptanan hastalarda sıklıkla alt servikal ve üst/orta torasik seviyede posterior ve lateral kordda ve bazen medullada miyelopatik sinyal görüle-

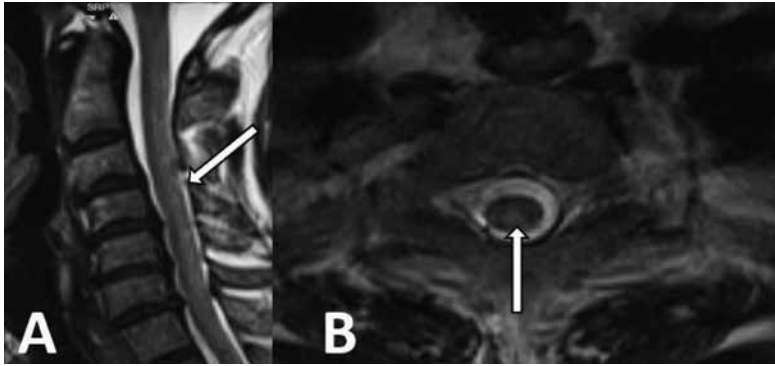
bilir. Bu sinyal değişikliği T2A sekansta hiperintensite iken, T1A sekansta genellikle normal sinyal intensitesindedir. Kontrastlanma beklenmez fakat çok silik kontrastlanma görülebilir.

T2A sekansta izlenen bu miyelopatik sinyalin tipik şekilleri mevcut olup en sık görüleni “*inverted V sign*” ya da “*inverted rabbit ears sign*” olarak da isimlendirilen ters V şekilli sinyaldir (Resim 1). Daha nadir olarak diğer bir tipik sinyal “*dot sign*” ya da *pair of binoculars sign* (dambıl ya da dürbün) olarak tanımlanmış izole posterior kord tutulumunu gösteren çift nokta şeklinde görülebilmektedir (Resim 2) [11]. Yakın zamanlı tanımlanmış “*three-point sign*” lateral kordda simetrik çift sinyal ve santral kesimde posterior kordda nokta şeklinde sinyal görülebilmektedir [12].

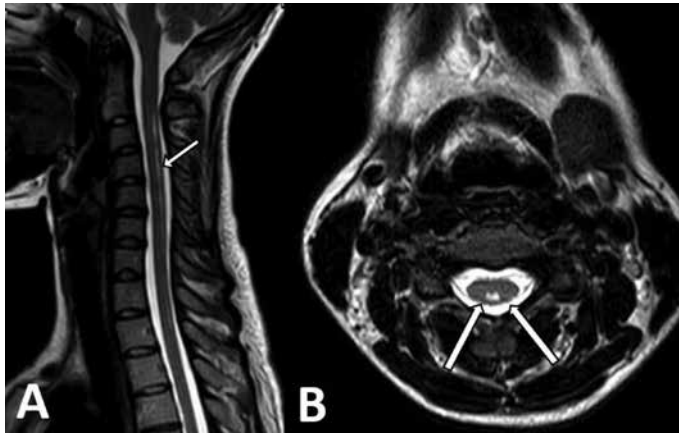
Anterior kordda tutulum nadiren olabilmektedir [13]. Difüzyon ve ADC sekansta lateral ve posterior kordda simetrik difüzyon kısıtlılığı görülebilmekte ve bu miyelin içinde ödemi göstermektedir. Spinal kordun beyaz cevherinde miyelin içi ödem, deneysel modellerde SKD'nin işareti kabul edilir [13].

TANI

Vitamin B12'nin 2,4 mg/gün alınması önerilmektedir. Tanı serumda vitamin B12 düzeylerinde azalma ile konur. SKD'de serum vitamin B12 düzeyleri normal, sınırda ya da düşük olabilmektedir. Eğer vitamin B12 seviyeleri sınırdaysa serumda homosistein ve metilmalo-



Resim 1. Spinal manyetik rezonans görüntüleme sagittal T2A (A) kesitlerde servikal posterior kordda vertikal hiperintensite ve aksiyel T2A (B) kesitlerde posterior kolonda ters V ya da “*inverted V sign*” izlenmektedir.



Resim 2. Spinal manyetik rezonans görüntüleme sagittal T2A (A) kesitlerde serviko-toraksik posterior kordda hiperintensite ve aksiyel T2A (B) kesitlerde posterior kordda çift nokta şeklinde “*dot sign*” ya da “*pair of binoculars sign*” görülmektedir.

nik asit seviyelerinde artış ile tanı konulabilir [1].

SKD, ayırıcı tanısında intramedüller lezyon oluşturan çoğu hastalık olduğundan oldukça geniş bir liste mevcuttur. Ayırıcı tanıda multipl skleroz, nöromyelitis optika gibi diğer dejeneratif hastalıklar, enfeksiyöz ve inflamatuvar nedenler, edinsel bakır eksikliği miyelopatisi, vitamin E eksikliği gibi diğer toksik ve metabolik nedenler ile spinal tümörler gibi pek çok hastalık yer almaktadır. SKD'nin özellikle posterior ve lateral kordda tipik şekilli ve uzun segment tutulumu, diğer demiyelinizan lezyonlarda görülen sıklıkla iki vertebra uzunluğunu geçmeyen tutulundan ayırmada önemlidir. SKD'de sıklıkla T2A sekansta hiperintens sinyal izlenirken, T1A sekansta normal özelliktedir. Spinal tümörlerden ayırımındaysa SKD lezyonlarının ekspansiyon az ya da hiç oluşturmaması ve az ya da hiç kontrastlanmaması önemlidir. Bakır eksikliği ya da vitamin E eksikliğinde benzer şekilde bilateral dorsal kord lezyonları görülebilir. Bakır eksikliğinde özellikle santral spinal kord etkilendiğinde ayırım sağlanabilir [13]. Anamnez, klinik ve laboratuvar bulguları ayırıcı tanıda şüphesiz büyük katkı sağlar.

TEDAVİ

Spinal kordun SKD'si tedavi edilebilir ve semptomları potansiyel olarak gerileyebilir bir hastalıktır. Vitamin B12 eksikliğinin tedavisinde günlük yada aylık intramüsküler enjeksiyon yapılır [1]. Semptomların gerilemesi hastalığın süresi ve ciddiyeti ile ters orantılı olduğu için erken tanı oldukça önem taşır.

Kaynaklar

- [1]. Ralapanawa DM, Jayawickreme KP, Ekanayake EM, Jayalath WA. B12 deficiency with neurological manifestations in the absence of anaemia. *BMC Res Notes* 2015; 8: 458. [\[CrossRef\]](#)
- [2]. Ravina B, Loevner LA, Bank W. MR findings in subacute combined degeneration of the spinal cord: a case of reversible cervical myelopathy. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 174: 863-5. [\[CrossRef\]](#)
- [3]. Dror DK, Allen LH. Effect of vitamin B12 deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. *Nutr Rev* 2008; 66: 250-5. [\[CrossRef\]](#)
- [4]. Ozyurek H, Ceyhan M, Ince H, Aydın OF. Vitamin B12 deficiency as a treatable cause of severe brain atrophy. *Neurology Asia* 2021; 26: 187-91. [\[CrossRef\]](#)
- [5]. Briani C, Dalla Torre C, Citton V, Manara R, Pompanin S, Binotto G, et al. Cobalamin deficiency: clinical picture and radiological findings. *Nutrients* 2013; 5: 4521-39. [\[CrossRef\]](#)
- [6]. Miller JW. Proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists, metformin, and vitamin B-12 deficiency: clinical implications. *Adv Nutr* 2018; 9: 511S-8S. [\[CrossRef\]](#)
- [7]. Korenke GC, Hunneman DH, Eber S, Hanefeld F. Severe encephalopathy with epilepsy in an infant caused by subclinical maternal pernicious anaemia: case report and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2004; 163: 196-201. [\[CrossRef\]](#)
- [8]. Tangney CC, Aggarwal NT, Li H, Wilson RS, Decarli C, Evans DA, et al. Vitamin B12, cognition, and brain MRI measures: a cross-sectional examination. *Neurology* 2011; 77: 1276-82. [\[CrossRef\]](#)
- [9]. Serin HM, Arslan EA. Neurological symptoms of vitamin B12 deficiency: analysis of pediatric patients. *Acta Clin Croat* 2019; 58: 295-302. [\[CrossRef\]](#)
- [10]. Jain KK, Malhotra HS, Garg RK, Gupta PK, Roy B, Gupta RK. Prevalence of MR imaging abnormalities in vitamin B12 deficiency patients presenting with clinical features of subacute combined degeneration of the spinal cord. *J Neurol Sci* 2014; 342: 162-6. [\[CrossRef\]](#)
- [11]. Garg D, George JA, Dhamija RK. Of dots and levels: a case of partial subacute combined degeneration. *Trop Doct* 2020; 50: 367-8. [\[CrossRef\]](#)
- [12]. Zhang HN, Wang L, Sun L, Yang Y. Three-point sign in subacute combined degeneration of the spinal cord: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e11620. [\[CrossRef\]](#)
- [13]. Goodman BP, Chong BW, Patel AC, Fletcher GP, Smith BE. Copper deficiency myeloneuropathy resembling B12 deficiency: partial resolution of MR imaging findings with copper supplementation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 2112-4. [\[CrossRef\]](#)

Eğitici Noktalar

Sayfa 67

Vitamin B12 eksikliği hematolojik, gastrointestinal, psikiyatrik ve n6rolojik hastalıklara yol a4ar. Beyin, optik sinirler, periferik sinirler ve spinal kordu etkiler. Vitamin B12 eksikliğine bağlı en sık n6rolojik bulgu santral sinir sisteminin dejeneratif hastalığı olan spinal kordun subakut kombine dejenerasyonudur (SKD).

Sayfa 68

Vitamin B12 eksikliğine bağlı manyetik rezonans g6r6nt6lemede (MRG) beyin bulguları nadir olmakla beraber 6zellikle infantlarda diff6z ya da fokal atrofi, korpus kallozumda incelme, miyelinasyonda gecikme g6r6lebilir.

Sayfa 68

Spinal kord tutulumunda ise SKD hastalarının b6y6k 4oğunluğunda MRG'nin normal olduğu akılda tutulmalıdır.

Sayfa 68

MRG'de bulgu saptanan hastalarda sıklıkla alt servikal ve 6st/orta torasik seviyede posterior ve lateral kordda ve bazen medullada miyelopatik sinyal g6r6lebilir. Bu sinyal değişikliği T2A sekansta hiperintens iken, T1A sekansta genellikle normal sinyal intensitesindedir. Kontrastlanma beklenmez fakat 4ok silik kontrastlanma g6r6lebilir.

Sayfa 69

T2A sekansta izlenen bu miyelopatik sinyalin tipik şekilleri mevcut olup en sık g6r6leni “*inverted V sign*” ya da “*inverted rabbit ears sign*” olarak da isimlendirilen ters V şekilli sinyaldir. Daha nadir olarak diğer bir tipik sinyal “*dot sign*” ya da *pair of binoculars sign* (dambıl ya da d6rb6n) olarak tanımlanmış izole posterior kord tutulumunu g6steren 4ift nokta şeklinde g6r6lebilmektedir. Yakın zamanlı tanımlanmış “*three-point sign*” lateral kordda simetrik 4ift sinyal ve santral kesimde posterior kordda nokta şeklinde sinyal g6r6lebilmektedir.

Çalışma Soruları

1. Vitamin B12 eksikliği ile ilgili verilen bilgilerden hangisi yanlıştır?
 - a. İnfantlardaki en sık bulgusu hipotoni ve nörogelişimsel gecikmedir.
 - b. Beyin tutulumu spinal kord tutulumuna göre daha nadir görülür.
 - c. Vitamin B12 eksikliğinde nörolojik semptomlar en erken bulgulardır.
 - d. En sık nörolojik bulgu spinal kordun subakut kombine dejenerasyonudur.
 - e. İleum rezeksiyonu vitamin B12 eksikliğine sebep olabilir.
2. Aşağıdakilerden hangisinde pediatrik ve erişkin hastalarda vitamin B12 eksikliğinin radyolojik bulguları ile ilgili yanlıştır?
 - a. Diffüz ya da fokal beyin atrofisi
 - b. Korpus kallozumda kalınlaşma
 - c. Miyelinasyonda gecikme
 - d. Derin ve periventriküler beyaz cevherde yaygın hiperintensiteler
 - e. Optik atrofi
3. Aşağıdakilerden hangisi B12 eksikliğinde spinal kord tutulumunun MRG bulguları ile ilgili yanlıştır?
 - a. Servikal ve torasik seviyede posterior ve lateral kordda miyelopatik sinyal görülebilir.
 - b. Spinal kordun subakut kombine dejenerasyonunda MRG'nin normal olması tanıyı ekarte ettirir.
 - c. Anterior kord tutulumu nadir olarak görülebilir.
 - d. Kontrastlanma nadiren olabilir.
 - e. T2A sekansta ters V şekilli sinyal en sık görülür.
4. Aşağıdakilerden hangisi kobalamin eksikliği etiyojisinde yer almaz?
 - a. Nitröz oksit toksisitesi
 - b. Kusma
 - c. Enfeksiyon
 - d. Crohn hastalığı
 - e. Proton pompa inhibitörü
5. Aşağıdakilerden hangisi B12 eksikliğinde görülen demiyelinizasyona katkıda bulunmaz?
 - a. Metiyonin sentez eksikliği
 - b. Laktat artışı
 - c. TNF- α yapımında artış
 - d. IL-6 miktarında azalma
 - e. Metil malonil KoA miktarında azalma

Karbon Monoksit Zehirlenmesi

Hacı Taner Bulut¹, Duygu İmre Yetkin²

ÖĞRENME HEDEFLERİ

- Karbon monoksit zehirlenmesinde klinik bulguları öğrenmek.
- Karbon monoksit zehirlenmesinde manyetik rezonans görüntülemelemedeki değişikliklerin fizyopatolojisini gözden geçirmek.
- Karbon monoksit zehirlenmesindeki radyolojik tutulum paternlerini öğrenmek.
- Karbon monoksit zehirlenmesindeki tutulum alanlarını gözden geçirmek.
- Karbon monoksit zehirlenmesinde ayırıcı tanıları tartışmak.

Bulut HT, İmre Yetkin D. Karbon Monoksit Zehirlenmesi. *Trd Sem* 2023;11(1):73-80.

ÖZ

Karbon monoksit (CO) bozuk ısınma sistemleri, yetersiz havalandırma sistemleri, yangın ve intihar girişimi gibi sebeplerle ortaya çıkan, morbidite ve mortaliteye sebep olan toksik bir gazdır. CO zehirlenmesinde tipik görüntüleme bulgusu bilgisayarlı tomografide bilateral hipodens, manyetik rezonans görüntülemelemede bilateral T2 ve FLAIR hiperintens, T1 hipointens globus pallidus tutulumudur. CO zehirlenmesi acile sık başvuru sebeplerinden olup tanı ve tedavisinin iyi bilinmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Karbon monoksit, intoksikasyon, MRG, BT, zehirlenme

GİRİŞ

Karbon monoksit (CO), renksiz, kokusuz, irritan olmayan, akciğerlerden emilen, vücutta ve atmosferde ve özellikle kentleşmenin olduğu alanlarda bulunan bir gazdır. CO özellikle kış aylarında, uygunsuz ısınma ve yetersiz havalandırma sistemleri ile yangın, intihar girişimi gibi sebeplerle ortaya çıkan ve hidrokarbonların tam olmayan yıkımı sonucu oluşan, morbidite ve mortaliteye sebep olan toksik bir gazdır [1]. Fırınlar, ısıtıcılar, jeneratörler, motorlu taşıtlarda kullanılan benzin, doğalgaz ve dizel gibi akaryakıtlar da önemli CO kaynaklarıdır.

Karbon monoksit akciğerlerden emildikten sonra kanda hemoglobin (Hb), sitokrom c oksidaz, myoglobin, platelet hem proteinine bağlanarak kanda taşınır. Endojen karboksihemoglobin (COHb) %1'in altında olup bu düzeyde nörotransmisyon ve sirkadyan ritim düzenleme, nitrik oksit salınımını sağlayarak vazodilatasyon, anti-inflamatuvar, antiagregan, düz kaslar için antiproliferatif etkileri vardır [2, 3]. Düşük dozlarda vücutta önemli görevleri olan CO'ya maruziyet arttıkça zehirlenme meydana gelmektedir.

Sigara önemli bir CO kaynağı olup sigara içmeyenlerde ölçülen COHb düzeyi %1-3 iken, sigara içenlerde %3-8, ağır içicilerde ise %15'e

¹Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye

²Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Adıyaman, Türkiye

✉ Hacı Taner Bulut • taner.bulut02@gmail.com

kadar çıkmaktadır [4]. Dünya Sağlık Örgütü toplumda COHb düzeyinin %2,5, çalışanlarda ise mesleki maruziyete bağlı COHb düzeyinin %3,5'i geçmemesini önermiştir [5].

CO zehirlenmesi sık görülmekte olup ABD'de yıllık 50.000'den fazla acil başvuruya sebep olmaktadır [6]. Bu kadar sık başvuru sebebi olan antitenin tanı ve tedavisinin de iyi bilinmesini gerektirmektedir.

Patofizyoloji

Karbon monoksitin Hb afinitesi oksijene (O₂) göre 230-300 kat fazla olduğu için düşük dozlarda bile CO-Hb oluşturarak oksihemoglobin disosiyasyon eğrisini sola kaydırır ve dokularda hipoksiye, oksidatif strese, nöronal nekroz ve apoptoze yol açar [7]. Ayrıca CO'nun direkt hücrelerde hasar yapma etkisi de vardır. CO zehirlenmesinde hipoksiyi tolere etmek için serebral kan akımı artar; kalp yetmezliği ve hipotansiyona sebep olur [8]. Hipoksi korteks, hipokampus, beyaz cevher, bazal gangliya ve se-rebellumda hasara yol açarken, anterior serebral arter- orta serebral arter (MCA) ve MCA-posterior serebral arter sınır zon iskemisi oluşan hipotansiyona bağlı gelişir [9]. Ayrıca CO özellikle mezolimbik sistemde sinir uçlarından dopamin ve norepinefrin salınımını uyararak akut hasardan, sinapslar ve oligodendrositlerinden katekolamin artışına yol açarak gecikmiş derin beyaz cevher hasarı lezyonlarından sorumlu olabilir [10].

Klinik Bulgular

Karbon monoksit zehirlenmesi tanısı şüpheli veya doğrulanmış maruziyet öyküsü, klinik bulguların varlığı ve kan gazında artmış COHb düzeyleri ile konur. Akut zehirlenmede bulgular non-spesifik olup hafif düzeyde (COHb %15-20 arasında iken), özellikle frontal baş ağrısı, baş dönmesi, kas ağrısı olabilirken [11], COHb %21-35 aralığında iken bulgulara konfüzyon ve hafıza problemleri eşlik edebilir [12]. Daha yüksek düzeyler kusma, taşikardi, aritmiler, mi-

yokard infarktüsü, hipotansiyon, bilinç kaybı ve ölüme yol açabilir.

Kronik intoksikasyonda ise yorgunluk, halsizlik, hafıza ve uyku problemleri, emosyonel bozukluklar, karın ağrısı, hipoksiye bağlı polisitemi, ishal görülebilir [13].

Hastalarda ayrıca akut intoksikasyondan sonra sekel nörokognitif bozukluklar, periferik nöropatiler, yürüme bozuklukları, Parkinson hastalığı veya sendromu, işitme ve denge kayıpları, demans ve psikoz gelişebilir [7, 14-17].

Radyolojik Bulgular

Tipik bulgu bilgisayarlı tomografide bilateral hipodens (Resim 1), manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde bilateral T2 ve FLAIR hiperintens (Resim 2), T1 hipointens globus pallidus tutulumudur. Bu alanlar akut fazda difüzyon kısıtlılığı (Resim 2) ve T1 post-kontrast görüntülerde periferik kontrastlanma gösterebilir. Bu tutulumun sebebi globus pallidustaki hipoksi ve hipotansiyonun yol açtığı iskemiyi tolere edebilecek kollateral dolaşımın zayıf olması ve CO bağlayan hem demirinin fazla olmasıyla açıklanmaktadır [18]. Hipokampus (Resim 2C, E), serebral korteks özellikle persistan semptomu olan has-



Resim 1. Karbon monoksit zehirlenmesi nedeniyle acile başvuran 28 yaşında erkek hastanın çekilen kontrastsız aksiyal beyin bilgisayarlı tomografi tetkikinde, bilateral globus pallidusta hipodens simetrik tutulum izlenmektedir (oklar).

talarda sık gri cevher tutulum alanlarındandır [19]. Sentrum semiovale ve periventriküler beyaz cevher lezyonları sık tutulum alanlarından olup (Resim 3) [18, 20], oksipital, parietal, temporal beyaz cevher ve korpus kallozum az sıklıkta tutulur [18]. Serebellum tutulumu nadirdir; ancak kötü prognoz göstergesidir [21].

Beyaz cevherde T1 hipointens, T2 ve FLAIR hiperintens görünüm de (Resim 4) miyelinizasyona bağlıdır ve kognitif bozukluklarla da ilişkilidir [8]. CO zehirlenmesinde frontal ve parietal cevherde de difüzyon ağırlıklı görüntülerde kısıtlanma görülebilir; ancak serebrovasküler olaydan farklı olarak görünür difüzyon katsayısı düşüklüğü özellikle geç nörolojik bulguları olan hastalarda daha uzun sürmektedir [22].

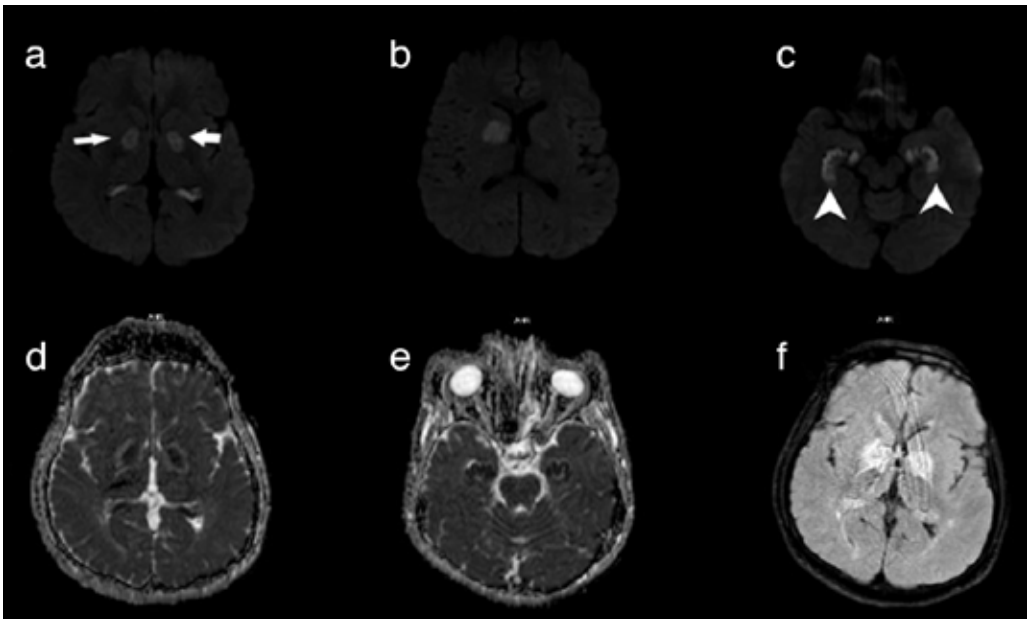
Difüzyon tensör görüntülemeye fraksiyonel anizotropi değerlerinde özellikle derin beyaz cevher ve sentrum semiovalede düşme görülebilir. MR spektroskopide nöronal nekroza ve apoptoza bağlı N-asetil aspartatta düşüş, kolinde artış, hipoksiye bağlı laktat pikinde artış görülür.

Ayırıcı Tanı

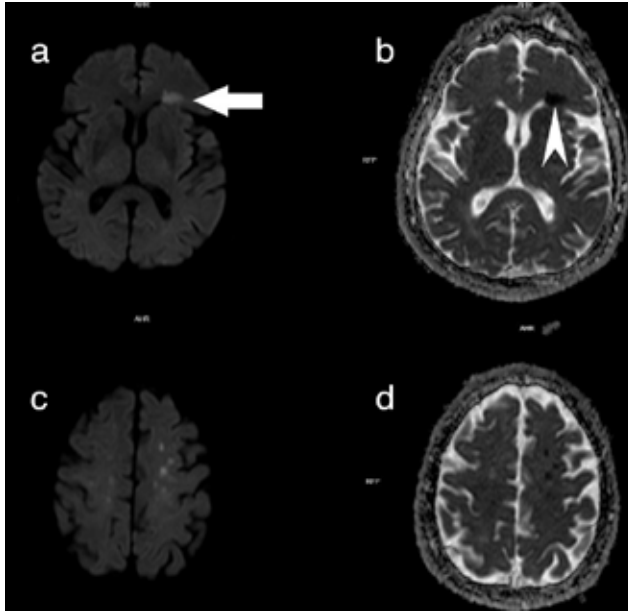
Bu bulgular Leigh gibi mitokondriyal ensefalopatilerde de görülebilmekte olup, bu hastalıkların çocukluk yaşlarından başlayıp kronik seyir göstermesi, periakvaduktal gri cevher, beyin sapı, globus pallidustan ziyade putamen, kaudat çekirdek tutulumunun olması ile ayrılabilir. Kearns-Sayre hastalığında ise globus pallidus lezyonlarının kalsifiye olması ve subkortikal kalsifikasyonların bazal gangliya tutulumuna ek olarak görülmesi ile ayırt edilebilir. Metanol toksisitesi de bazal gangliya tutulumu yapabilir; ancak daha ziyade putamen tutulumu olur ve klinik, laboratuvar bulgularıyla da ayırt edilebilir [23]. Siyanür zehirlenmelerinde de bazal gangliya yanı sıra korteks tutulumu görülürken korteks tutulumu CO intoksikasyonunda nadirdir.

Tedavi

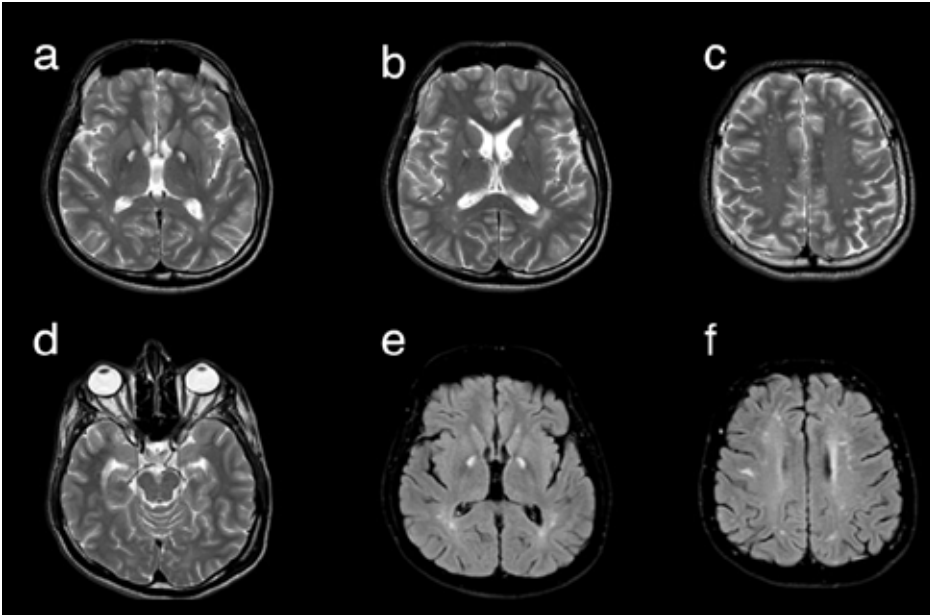
İlk 6 saatte normal basınçlı ve hiperbarik %100 O₂ tedavi seçenekleridir. CO zehirlenme



Resim 2. Hastanın aynı gün elde olunmuş beyin manyetik rezonans görüntüleme tetkikinde aksiyal planda; (a) bilateral globus pallidus (oklar), (b) sağ globus pallidus ve internal kapsül genu düzeyinde, (c) bilateral hipokampüste simetrik (ok başları) difüzyon ağırlıklı görüntülerde (b: 1000 değeri ile) sinyal artışları, (d) bilateral globus pallidus, (e) Bilateral hipokampüste ADC haritalarında sinyal azalması izlenmiş olup tutulan odaklarda difüzyon kısıtlılığı saptanmıştır. (f) FLAIR sekansında bilateral globus pallidus düzeyindeki sinyal artışları görülmektedir. ADC: Görünür difüzyon katsayısı.



Resim 3. Karbon monoksit zehirlenmesi nedeniyle acile başvuran 79 yaş erkek hastanın; (a) difüzyon ağırlıklı, (b) ADC görüntülerinde sol frontal periventriküler akut iskemik odak görülmektedir. Aynı hastanın (c) difüzyon, (d) ADC görüntülerde bilateral subkortikal milimetrik akut iskemik lezyonları görülmektedir. ADC: Görünür difüzyon katsayısı.



Resim 4. Yirmi sekiz yaş erkek hastanın karbon monoksit zehirlenmesinden 17 ay sonra elde olunmuş beyin manyetik rezonans tetkikinde; (a) bilateral internal kapsül genu düzeylerinde, (b) sağ globus pallidusta, (c) her iki sentrum semiovalede T2 ağırlıklı görüntülerde sekel sinyal artışları görülmektedir. (d) T2 ağırlıklı aksiyal kesitte bilateral hipokampal hacim kaybı izlenmektedir. FLAIR sekansa (e) bilateral internal kapsül genu, (f) her iki sentrum semiovalede sekel sinyal artışları mevcuttur.

şüphesi olan hastalara %100 O₂ tedavisi başlanmalı ve semptomlar sona erene kadar veya CO zehirlenme bulgusu kalmayana dek devam edilmelidir [24]. Hiperbarik O₂ tedavisi gebele-re, bilinç bulanıklığı olanlara, kardiyak iskemi bulguları olanlara, nörolojik defisiti olanlara, COHb düzeyleri çok yüksek olan hastalara başlanmalıdır [25]. Hastalar ayrıca 4-6 hafta sonra olası nörolojik sekel varlığı için kontrole çağırılmalıdır [26].

Kaynaklar

- [1]. Margit L, Bleecker. Carbon monoxide intoxication. In: Lottin M, Bleckerseditors ML. Center for Occupational and Environmental Neurology. Baltimore, USA; 2015. p:191-202. [\[Crossref\]](#)
- [2]. Verma A, Hirsch DJ, Glatt CE, Ronnett GV, Snyder SH. Carbon monoxide: a putative neural messenger. *Science* 1993; 259: 381-4. Erratum in: *Science* 1994; 263: 15. [\[Crossref\]](#)
- [3]. Hanafy KA, Oh J, Otterbein LE. Carbon monoxide and the brain: time to rethink the dogma. *Curr Pharm Des* 2013; 19: 2771-5. [\[Crossref\]](#)
- [4]. Raub JA, Mathieu-Nolf M, Hampson NB, Thom SR. Carbon monoxide poisoning--a public health perspective. *Toxicology* 2000; 145: 1-14. [\[Crossref\]](#)
- [5]. Environmental health criteria 213: Carbonmonoxide. 2nd edn. World Health Organization, Finland, 1999. [\[Crossref\]](#)
- [6]. Hampson NB, Weaver LK. Carbonmonoxide poisoning: a new incidence for an old disease. *Undersea HyperbMed* 2007; 34: 163-8. [\[Crossref\]](#)
- [7]. Ernst A, Zibrak JD. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 1998; 339: 1603-8. [\[Crossref\]](#)
- [8]. Lo CP, Chen SY, Lee KW, Chen WL, Chen CY, Hsueh CJ, et al. Brain injury after acute carbon monoxide poisoning: early and late complications. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189: W205-11. [\[Crossref\]](#)
- [9]. Okeda R, Funata N, Takano T, Myazaki Y, Higashino F, Yokoyama K, et al. The pathogenesis of carbon monoxide encephalopathy in the acute phase – physiological and morphological correlation. *Acta Neuropathol* 1981; 54: 1-10. [\[Crossref\]](#)
- [10]. Park EJ, Min YG, Kim GW, Cho JP, Maeng WJ, Choi SC. Pathophysiology of brain injuries in acute carbon monoxide poisoning: a novel hypothesis. *Med Hypotheses* 2014; 83: 186-9. [\[Crossref\]](#)
- [11]. Amitai Y, Zlotogorski Z, Golan-Katzav V, Wexler A, Gross D. Neuropsychological impairment from acute low-level exposure to carbon monoxide. *Arch Neurol* 1998; 55: 845-8. [\[Crossref\]](#)
- [12]. O'Donoghue JL. Carbonmonoxide, inorganic nitrogenous compounds, and phosphorus. In: JL O'Donoghue (ed.), *Neurotoxicity of industrial and commercial chemicals*, 1. CRC Press, Florida; 1985; 193-200. [\[Crossref\]](#)
- [13]. Penney DG. Chronic carbon monoxide poisoning: a case series. In: Penney DG, ed. *Carbon monoxide poisoning*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2008; 551-67. [\[Crossref\]](#)
- [14]. Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, Churchill S, Elliott CG, Clemmer TP, et al. Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 2002; 347: 1057-67. [\[Crossref\]](#)
- [15]. Weaver LK, Valentine KJ, Hopkins RO. Carbon monoxide poisoning: risk factors for cognitive sequelae and the role of hyperbaric oxygen. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 491-7. [\[Crossref\]](#)
- [16]. Jasper BW, Hopkins RO, Duker HV, Weaver LK. Affective outcome following carbon monoxide poisoning: a prospective longitudinal study. *Cogn Behav Neurol* 2005; 18: 127-34. [\[Crossref\]](#)
- [17]. Choi IS. Delayed neurologic sequelae in carbon monoxide intoxication. *Arch Neurol* 1983; 40: 433-5. [\[Crossref\]](#)
- [17]. Beppu T. The role of MR imaging in assessment of brain damage from carbon monoxide poisoning: a review of the literature. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014; 35: 625-31. [\[Crossref\]](#)
- [19]. Henke K, Kroll NE, Behniea H, Amaral DG, Miller MB, Rafal R, et al. Memory lost and regained following bilateral hippocampal damage. *J Cogn Neurosci* 1999; 11: 682-97. [\[Crossref\]](#)
- [20]. Durak AC, Coskun A, Yikilmaz A, Erdogan F, Mavili E, Guven M. Magnetic resonance imaging findings in chronic carbon monoxide intoxication. *Acta Radiol* 2005; 46: 322-7. [\[Crossref\]](#)
- [21]. O'Donnell P, Buxton PJ, Pitkin A, Jarvis LJ. The magnetic resonance imaging appearances of the brain in acute carbon monoxide poisoning. *Clin Radiol* 2000; 55:273-80. [\[Crossref\]](#)
- [22]. Kim JH, Chang KH, Song IC, Kim KH, Kwon BJ, Kim HC, et al. Delayed encephalopathy of acute carbon monoxide intoxication: diffusivity of cerebral white matter lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 1592-7. [\[Crossref\]](#)
- [23]. Taheri MS, Moghaddam HH, Moharamzad Y, Dadgari S, Nahvi V. The value of brain CT findings in acute methanol toxicity. *Eur J Radiol* 2010; 73: 211-4. [\[Crossref\]](#)
- [24]. American College of Emergency Physicians Clinical Policies Subcommittee (Writing Committee) on Carbon Monoxide Poisoning; Wolf SJ, Maloney GE, Shih RD, Shy BD, Brown MD. Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with acute carbon monoxide poisoning. *Ann Emerg Med* 2017; 69: 98-107. [\[Crossref\]](#)

- [25]. Truhlář A, Deakin CD, Soar J, Khalifa GEA, Alfonzo A, Bierens JJJ, et al. Kreislaufstillstand in besonderen Situationen. *Rettungsmedizin* 2015; 18: 833-903. [\[Crossref\]](#)
- [26]. Mintegi S, Clerigue N, Tipo V, Ponticiello E, Lonati D, Burillo-Putze G, et al. Pediatric cyanide poisoning by fire smoke inhalation: a European expert consensus. Toxicology Surveillance System of the Intoxications Working Group of the Spanish Society of Paediatric Emergencies. *Pediatr Emerg Care* 2013; 29: 1234-40. [\[Crossref\]](#)

Eğitici Noktalar

Sayfa 74

Karbon monoksitin Hb afinitesi oksijene (O_2) göre 230-300 kat fazla olduğu için düşük dozlarda bile CO-Hb oluşturarak oksihemoglobin disosiyasyon eğrisini sola kaydırır ve dokularda hipoksiye, oksidatif strese, nöronal nekroz ve apoptozise yol açar.

Sayfa 74

Tipik bulgu bilgisayarlı tomografide bilateral hipodens, manyetik rezonans (MR) görüntülemede bilateral T2 ve FLAIR hiperintens, T1 hipointensglobus pallidus tutulumudur.

Sayfa 75

CO zehirlenmesinde frontal ve parietal cevherde de difüzyon ağırlıklı görüntülerde kısıtlanma görülebilir; ancak serebrovasküler olaydan farklı olarak ADC düşüklüğü özellikle geç nörolojik bulguları olan hastalarda daha uzun sürmektedir.

Sayfa 75

Difüzyon tensör görüntülemede fraksiyonel anizotropi değerlerinde özellikle derin beyaz cevher ve sentrum semiovalede düşme görülebilir. MR spektroskopide nöronal nekroza ve apoptoza bağlı N-asetil aspartatta düşüş, kolinde artış, hipoksiye bağlı laktat pikinde artış görülür.

Çalışma Soruları

1. Hangisi CO zehirlenmesinde en sık tutulan yapıdır?
 - a. Putamen
 - b. Kaudat nukleus
 - c. Globus pallidus
 - d. Beyaz cevher
 - e. Korteks
2. Sağlıklı sigara içmeyen insanlarda hangi düzeyde COHb bulunması normaldir?
 - a. %2
 - b. %4
 - c. %6
 - d. %8
 - e. %10
3. CO zehirlenmesinde kraniyal sınır sulama alanlarında görülen tutulumun sebebi nedir?
 - a. Hipoksi
 - b. Hipotansiyon
 - c. Nekroz
 - d. Apoptoz
 - e. Direkt toksik etki
4. Hangisi CO zehirlenmesinde kraniyal tutulum alanları ile ilgili doğru ifadedir?
 - a. CO zehirlenmesinde kraniyal tutulum alanlarında difüzyon kısıtlılığı görülmez.
 - b. Kraniyal lezyonlarda kontrastlanma beklenmez.
 - c. Akut dönemde lezyonlarda kolaylaşmış difüzyon beklenir.
 - d. Geç nörolojik bulgusu olan hastalarda ADC düşüklüğü daha uzun sürer.
 - e. Korpus kallozum tutulumu sıktır.
5. CO zehirlenmesinde hangi alanın tutulması kötü prognozu gösterir?
 - a. Beyaz cevher
 - b. GlobusPallidus
 - c. Putamen
 - d. Serebellum
 - e. Korpus striatum

Alkol Kullanımına Bağlı Ensefalopati

Fatma Çelik Yabul^{1b}, Alpay Alkan^{1b}

ÖĞRENME HEDEFLERİ

- Kronik alkol bağımlılığı frontal lob ve serebellumda subkortikal beyaz cevher atrofisine yol açmaktadır.
- Metanol intoksikasyonun manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgularında bazal ganglionların bilateral nekrozu, subkortikal ve derin beyaz cevher lezyonları, serebellar lezyonlar ve serebral-intraventricüler kanama görülebilir.
- Marchiafava-Bignami hastalığı hastalarının görüntüleme bulgularında; bilgisayarlı tomografide korpus kallozumun genu ve spleniumunda yaygın periventriküler hipodens odaklar saptanabilir. MRG'de ise korpus kallozum genu ve spleniumunda ayrıca komşu beyaz cevherde T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens T2A ve FLAIR görüntülerde hiperintens sinyal değişiklikleri mevcuttur.
- Akut alkol yoksunluk döneminde epileptik nöbetlere sekonder temporal bölgelerde sitotoksik ödem görülebilir. Kronik dönemde ise hipokampal atrofi ve volüm kaybı tabloya eklenir.

Çelik Yabul F, Alkan A. Alkol Kullanımına Bağlı Ensefalopati. *Trd Sem* 2023;11(1):81-88.

Öz

Alkolizm, çeşitli nörolojik bozukluklara neden olabilen dünya genelinde karşılaşılan bir bağımlılıktır. Alkolle bağlı ensefalopatiler kronik alkol kullanımıyla doğrudan veya dolaylı olarak ilişkili bir dizi santral sinir sistemi (SSS) bozukluğunu içermektedir. Kronik etanol intoksikasyonu subkortikal beyaz cevher kaybı ile birlikte atrofiye sebep olabilir. Alkolik ensefalopati başlığı altında incelenecek bir diğer konu metanol intoksikasyonudur. Sahte alkol kullanımı yapımında kullanılan metanol ciddi sistemik ve nörolojik sorunlara sebep olmaktadır. Metanolun kendisi değil ancak metabolitleri oldukça toksik etkiye sahiptir. Metabolik asidoz, körlük, kardiyovasküler instabilite ve ölüme neden olabilmektedir. Yaygın kraniyal ödem, atrofi, hemoraji ve nekroz en sık görülen SSS bulgularıdır. Eşlik eden malnütrisyonlu olgularda tiamin (vitamin B1) eksikliğine sekonder Wernicke ensefalopatisi görülebilmektedir. Kronik alkolizmi olan olgularda korpus kallozumun akut demiyelinizasyonu ile prezente olan Marchiafava-Bignami hastalığı ve değişen plazma ozmolaritesi durumunda ozmotik demiyelinizasyon sendromu görülebilmektedir. Ayrıca alkol bırakılma sürecinde alkol yoksunluk sendromuna sekonder çeşitli nörolojik bulgular olabilmektedir. SSS üzerindeki doğrudan etkilerin yanı sıra, aşırı alkol tüketimi artan travma, epileptik nöbet ve inme ile de yakından ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: Alkol, ensefalopati, metanol

GİRİŞ

Kronik Alkol Kullanımı

Alkole bağlı ensefalopatiler, alkolün kötüye kullanımıyla ilişkilidir. Kronik etanol bağımlılığı özellikle frontal lob ve serebellumda subkortikal beyaz cevher atrofisine yol açmaktadır [1, 2]. Serebellar disfonksiyon oluşan kronik alkolizm olgularında serebellar atrofi; Purkinje hücrelerinin kaybına ve superior vermis moleküler tabakasının dejenerasyonuna sekonder gelişmektedir (Resim 1).

Yapılan difüzyon tensör görüntüleme (DTG) çalışmalarında konvansiyel manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sağlam görülen serebral parankimde mikroyapısal hasarlar gösterilmiştir. Kontrol grubuna oranla supra ve infratentorial beyaz cevherde posterior traktlarda anteriora göre daha düşük fiziksel aktivite (FA) değerleri rapor edilmiştir. Ayrıca korpus kallozum ve sentrum semiovale düzeylerinde de alkol kullanmayan popülasyona göre daha düşük FA değerleri bulunmuştur [2].

Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) çalışmalarında ise alkol kullanmayan kontrol grubuna oranla kronik alkol alan olgularda frontal loblarda beyaz cevherde daha belirgin olmak üzere düşük NAA seviyeleri bildirilmiştir. Serebellum bulguları da frontal bölgeler ile benzerlik göstermektedir. Ayrıca yine beyaz cevherde

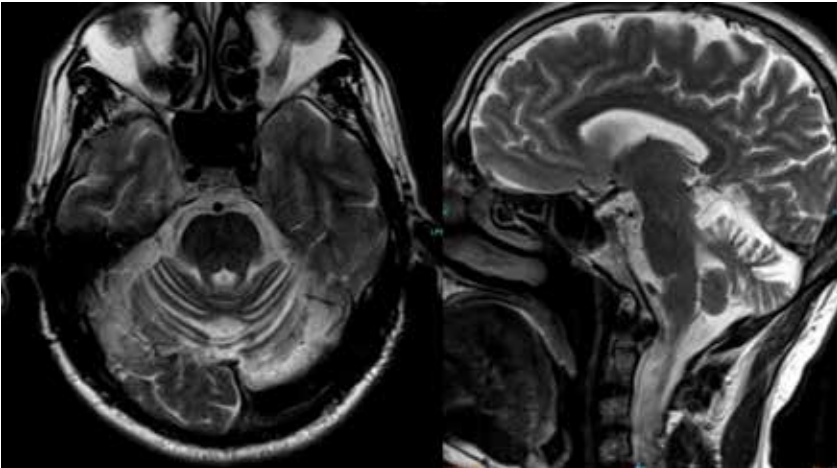
Cho değerleri düşük bulunmuştur. MRS bulgularının beyaz cevherde daha belirgin olması beyaz cevherin gri cevherden daha çok etkilendiğini kanıtlar niteliktedir [3, 4].

Kronik alkol alımı durduğunda beyin atrofisi geri dönüşümlü olabilir. Yapılan çalışmalarda alkol alımı durduktan sonra MRG bulgularında atrofiye sekonder dilate olan ventrikül volümlerinin azaldığı gösterilmiştir. Lateral ventriküller 3. ventrikülden daha erken bulgu vermektedir. MRS bulgularında özellikle frontal ve serebellar alanlarda NAA ve Cho değerlerinde alkol alımı durduktan sonra artış saptanmıştır. Bu bulgu remyelinizasyona sekonder olarak değerlendirilebilir [5, 6].

Metanol İntoksikasyonu

Metanol zehirlenmesi inhalasyon, dermal veya sindirim yoluyla gerçekleşebilir. Sahte alkol zehirlenmelerinde maruziyet sindirim yolu ile olmaktadır. Metanol intoksikasyonunun erken dönem bulguları non-spesifiktir. Anamnez doğru alınmadığında ve alkol alımı bilinmediğinde tanı koymak güçleşir. Bulguların daha iyi anlaşılabilmesi için etki mekanizmasını bilmek gereklidir.

Metanol genellikle yutulduktan sonra hızla emilir. İlk geçiş yolu olarak hepatik etkileme maruz kalır ve gastrik alkol dehidrojenaz (ADH) tarafından metabolize edilir. ADH ta-



Resim 1. Elli yedi yaşında erkek hasta; kronik alkol kullanımına sekonder aksiyal ve sagittal T2A görüntülerde superior vermiste daha belirgin serebellar atrofi.

rafından metabolize olan metanol formaldehit ve formik aside dönüşür. Saf metanol toksisitesinin klinik belirtileri alımdan sonra 0,5-4 saat içinde başlar ve gastrointestinal bozuklukları (bulantı, kusma ve karın ağrısı) ve santral sinir sistemi baskılanmasını (konfüzyon) içermektedir. 200 mg/L'nin üzerindeki kan metanol seviyeleri toksik olarak kabul edilir ve 1500 mg/L'nin üzerindeki seviyeler potansiyel olarak ölümcüldür. Mortalite oranlarının %54,3 gibi yüksek olduğu, buna bağlı sekellerin ise %10 ile %34 arasında değiştiği bildirilmektedir [7]. Absorbe edilen doza bağlı olarak, 6-24 saatlik bir latent periyoddan sonra, bulanık görme, fotofobi, çift görme, erken veya geç körlük ve daha az sıklıkla nistagmus ile dekompanse metabolik asidoz meydana gelir. Bulanık görme ve normal bilinç metanol intoksikasyonunun güçlü bir göstergesidir.

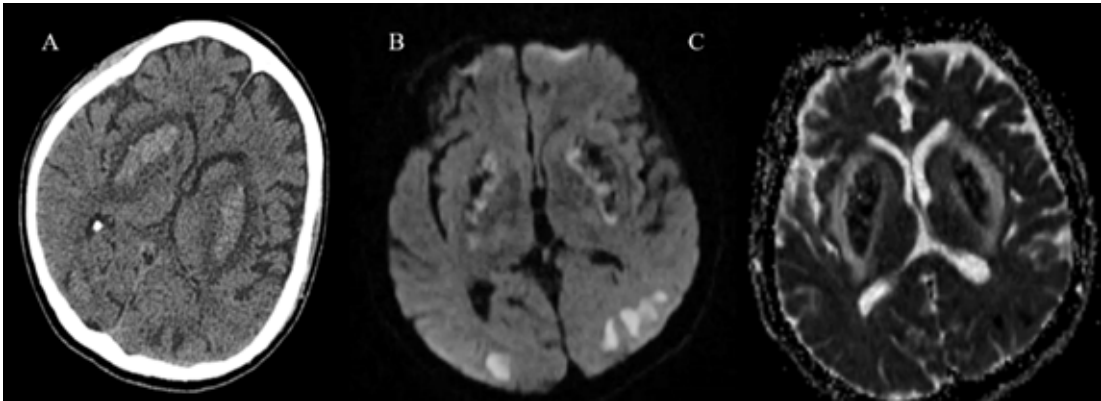
Radyolojik bulgularını bilmek ve erken tanımak klinisyene yol göstermek açısından hayat kurtarıcıdır. **Metanol intoksikasyonunun MRG bulguları oldukça karakteristiktir. Bazal ganglionların bilateral nekrozu, subkortikal ve derin beyaz cevher lezyonları, serebellar lezyonlar ve serebral-intraventriküler kanama görülebilir. Putamende hemorajik ve hemorajik olmayan hasar oluşabilir (Resim 2).**

Spesifik putamen nekrozundan sorumlu olan mekanizma bilinmemektedir. Nekrozun, hipotansiyona sekonder olarak Rosenthal'ın bazal venlerinde kan akışının azalmasından kaynak-

landığı varsayılmıştır. Altintas ve ark.'larının [8] olgu bildiriminde bu tezi destekler nitelikte duyarlılık ağırlıklı görüntülemelerde bilateral serebral hemisferlerde belirgin venöz konjesyon ve superior sagittal sinüs ile lateral sinüste tromboz saptamışlardır. Diğer bir olasılık, metanol metaboliti olan formik asidin beyin diğer bölgelerine göre putamenlerde daha yüksek konsantrasyonlarda birikmesi ve formik asitin toksik etkisinin doğrudan nekroz olarak açığa çıkmasıdır.

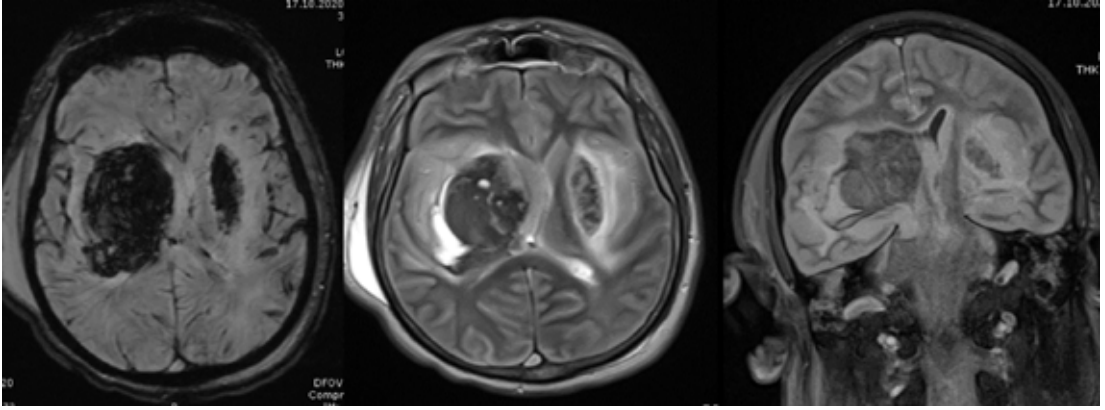
Radyolojik değişiklikler ve klinik bulgular arasındaki ilişki bakımından literatürde farklı çalışmalar mevcuttur. Patankar ve ark.'ları [9] lentiform nükleus tutulumu ve klinik semptomlar arasında ilişki bulmamıştır. Ancak Aquilinius ve ark.'larının [10] çalışmasında putamen nekroz oranı ile klinik bulgular arasında anlamlı bir korelasyon mevcuttur. Ciddi metanol zehirlenmelerinde putamen nekrozuna subkortikal beyaz cevher tutulumunun eşlik ettiği bildirilmiştir. Ciddi metanol zehirlenmesi olgularında postmortem çalışmalarda subkortikal beyaz cevherde hemorajik nekroz sahaları ve putamen nekrozu birlikte görülmüştür.

Literatürde kanama yaklaşık %14 oranında bildirilmiş olup kötü prognozla ilişkilidir [7]. Serebral kanama genellikle bilateral ve non-ekspansil şekilde prezente olur. Yaygın kanama olgularında ventriküler sisteme açılma ve serebral iskemi sonrası hemorajik transformasyon görülebilir (Resim 3).



Resim 2. Kırk yedi yaşında metanol intoksikasyonu öyküsü olan hasta. (A-C) BT ve DAG görüntülerde bilateral putamende hemoraji.

BT: Bilgisayarlı tomografi, DAG: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme.



Resim 3. Kırk iki yaş erkek hasta metanol intoksikasyonu nedeniyle çekilen MRG incelemede ve duyarlılık ağırlıklı görüntüleme sekansta hemoraji alanları.

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ile yapılan çalışmalar da literatürde mevcuttur. Deniz ve ark.'ları [11] DAG putamende bilateral hiperintens sinyal değişimi ve görünür difüzyon katsayısı değerlerinde düşüş bildirmişlerdir. Server ve ark.'ları da [12] subkortikal beyaz cevherde bazal ganglionlarda ve sağ hipokampusta benzer bulgular elde etmişlerdir. Sitotoksik ödeme sekonder difüzyon görüntülerde kısıtlanma bulgusu kötü prognoz olarak kabul edilmektedir.

Metanol intoksikasyonu sonrası kontrast tutulumu görülebilmektedir. Kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) ve MRG incelemelerde endotel hasarı ve metabolik disfonksiyona sekonder serebral kortekste menengial ve giral kontrastlanma ve beyaz cevher lezyonlarında periferik kontrast tutulumu bildirilmiştir. Anderson ve ark.'ları [13] olgularında kaudat nükleus, putamen, hipokampus ve subkortikal beyaz cevher lezyonlarında MRG'de kontrastlanan lezyonlar saptamıştır.

Bilateral putamen tutulumu metanol intoksikasyonuna spesifik değildir. Benzer tablo Wilson hastalığı, Kearns-Sayre sendromu, Leigh hastalığı ve diğer çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda tanımlanmıştır. Ayrıca metanol zehirlenmesi ile karbon monoksit inhalasyonu, hipoksik-iskemik yaralanma, hemolitik-üremik sendrom ve hidrojen sülfür zehirlenmesi arasında patolojik benzerlikler vardır ve benzer radyolojik bulgular saptanabilir.

Marchiafava-Bignami Hastalığı

Marchiafava-Bignami hastalığı (MBH), korpus kollozumun ilerleyici demiyelinizasyonu ve nekrozu ile sonuçlanan nadir bir hastalıktır. MBH genellikle kronik alkol kullanımı ile ilişkilidir ancak bazen alkolik olmayan hastalarda da görülür. Kırmızı şarapla ilişkisi olduğu öne sürülmüştür ancak kırmızı şarabın özellikle MBH'ye sebep olduğunu gösteren bilimsel veri mevcut değildir [14]. Genellikle ölümle sonuçlanan akut formda, hastalar ciddi bilinç bozukluğu, nöbetler ve kas sertliği ile başvururlar. Hastalığın kronik formu birkaç ay veya yıl sürebilir ve değişken derecelerde konfüzyon, demans ve yürüme bozukluğu ile karakterizedir. MBH patolojik olarak makrofaj infiltrasyonuna sekonder korpus kollozumda dejenerasyona ve demiyelinizasyona sebep olur. Geç dönemlerde nekroza sekonder özellikle korpus kollozum genu ve spleniumda kistik kaviteler oluşabilir.

MBH hastalarının BT görüntülerinde, korpus kollozumun genu ve spleniumunda yaygın periventriküler hipodens odaklar saptanabilir [15]. MRG'de MBH'li olgularda korpus kollozum genu ve spleniumunda ayrıca komşu beyaz cevherde T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens T2A ve FLAIR görüntülerde hiperintens sinyal değişiklikleri mevcuttur. Akut dönemde kontrast tutulumu olabilir. Progrese hastalıkta tutulum olan alanlarda atrofi olur ve geç dönemde rad-

yolojik bulgular silikleşebilir [16]. Korpus kallozum lezyonlarının ayırıcı tanısında iskemi, yaygın aksonal yaralanma, multipl skleroz, akut dissemine ensefalomyelit, ekstrapontin miyelinoliz ve lenfoma bulunmaktadır. MBD diğer alkol ile ilişkili hastalıklara eşlik edebilir.

Literatürde MBH ile ilgili sınırlı sayıda DTG ve MRS çalışması mevcut olup bunlar geniş olgu serileri içermemektedir. DTG çalışmalarında korpus kallozumda düşük FA değerleri saptanmıştır. MRS olgu bildirimlerinde ise korpus kallozum spleniumunda azalmış NAA/tCr ve yükselmiş Cho/tCr oranları saptanmıştır. Yüksek kolin değeri demiyelinizasyon ve azalmış NAA değeri aksonal hasar ile uyumlu olarak açıklanmıştır [17-19].

Alkol Yoksunluk Sendromu

Alkol yoksunluk sendromu (AYS), sürekli ve ağır alkol tüketiminden sonra alkol almayı bırakan bir kişide gözlenen semptomlardan oluşmaktadır. Deliryum tremens AYS spektrumunda bulunan bir tablodur. İlerleyen tabloda

Walleria dejenerasyonu gibi kalıcı sekel değişiklikler görülebilir.

Görüntüleme bulgularında akut yoksunluk döneminde epileptik nöbetlere sekonder temporal bölgelerde sitotoksik ödem görülebilir. Kronik dönemde temporal epilepsi olgularında olduğu gibi hipokampal atrofi ve volüm kaybı tabloya eklenir. AYS'den etkilenen bir hastada serebellumda, talamus, kortikal, subkortikal ve derin parietal beyaz cevherde posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu da tanımlanmıştır [1, 2].

SONUÇ

Alkole bağlı ensefalopatiler, sıklıkla non-spesifik nörolojik prezentasyonla karakterize yaşamı tehdit eden durumlardır. Alkol ile ilişkili hastalıkların radyolojik bulguları özet halinde **Tablo 1**'de verilmiştir. Bu ensefalopatilerin görüntüleme bulgularını bilmek tanı koymayı ve doğru tedaviye ulaşmayı oldukça kolaylaştıracaktır.

Tablo 1. Alkol ile ilişkili sendromlar

Santral sinir sistemi lokalizasyonları	Primer tutulum	Sekonder tutulum
Wernicke ensefalopatisi	Mamiller cisim, periaquaduktal gri cevher, dorsal medulla, tektal plate, pons, 3. ventrikül çevresi	
Korsakof sendromu	Mamiller cisim, hipokampus, talamus, orbitofrontal korteks	Serebellum, pons
Hepatik ensefalopati	Globus pallidum, substansia nigra	Kortikospinal trakt, korteks
Santral pontin miyelinoliz	Pons	Bazal ganglia, talamus, serebral gri-beyaz cevher bileşkeleri
Alkolik serebellar dejenerasyon	Serebellum	
Alkol ilişkili demans	Frontal korteks	
Marchiafava-Bignami hastalığı	Korpus kallozum	Korteks

Kaynaklar

- [1]. Zuccoli G, Siddiqui N, Cravo I, Bailey A, Gallucci M, Harper CG. Neuroimaging findings in alcohol-related encephalopathies. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 195: 1378-84. [\[Crossref\]](#)
- [2]. Pfefferbaum A, Sullivan EV. Microstructural but not macrostructural disruption of white matter in women with chronic alcoholism. *Neuroimage* 2002; 15: 708-18. [\[Crossref\]](#)
- [3]. Bendszus M, Weijers HG, Wiesbeck G, Warmuth-Metz M, Bartsch AJ, Engels S, et al. Sequential MR imaging and proton MR spectroscopy in patients who underwent recent detoxification for chronic alcoholism: correlation with clinical and neuropsychological data. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1926-32. [\[Crossref\]](#)
- [4]. Durazzo TC, Gazdzinski S, Banys P, Meyerhoff DJ. Cigarette smoking exacerbates chronic alcohol-induced brain damage: a preliminary metabolite imaging study. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28: 1849-60. [\[Crossref\]](#)
- [5]. Schroth G, Naegele T, Klose U, Mann K, Petersen D. Reversible brain shrinkage in abstinent alcoholics, measured by MRI. *Neuroradiology* 1988; 30: 385-9. [\[Crossref\]](#)
- [6]. Zipursky RB, Lim KC, Pfefferbaum A. MRI study of brain changes with short-term abstinence from alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 1989; 13: 664-6. [\[Crossref\]](#)
- [7]. Nekoukar Z, Zakariaei Z, Taghizadeh F, Musavi F, Banimostafavi ES, Sharifpour A, et al. Methanol poisoning as a new world challenge: a review. *Ann Med Surg (Lond)* 2021; 66: 102445. [\[Crossref\]](#)
- [8]. Altintas F, Kaya A, Cesme DH, Alkan A. Importance of Susceptibility-weighted-imaging in methanol toxicity. *J Coll Physicians Surg Pak* 2022; 32: 1495-7. [\[Crossref\]](#)
- [9]. Patankar T, Bichile L, Karnad D, Prasad S, Rathod K. Methanol poisoning: brain computed tomography scan findings in four patients. *Australas Radiol* 1999; 43: 526-8. [\[Crossref\]](#)
- [10]. Aquilonius SM, Askmark H, Enoksson P, Lundberg PO, Moström U. Computerised tomography in severe methanol intoxication. *Br Med J* 1978; 2: 929-30. [\[Crossref\]](#)
- [11]. Deniz S, Oppenheim C, Lehericy S, Sharshar T, Lalam TF, Dormont D, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in a case of methanol intoxication. *Neurotoxicology* 2000; 21: 405-8. [\[Crossref\]](#)
- [12]. Server A, Hovda KE, Nakstad PH, Jacobsen D, Dullerud R, Haakonsen M. Conventional and diffusion-weighted MRI in the evaluation of methanol poisoning. *Acta Radiol* 2003; 44: 691-5. [\[Crossref\]](#)
- [13]. Anderson TJ, Shuaib A, Becker WJ. Neurologic sequelae of methanol poisoning. *CMAJ* 1987; 136: 1177-9. [\[Crossref\]](#)
- [14]. Zuccoli G, Siddiqui N, Cravo I, Bailey A, Gallucci M, Harper CG. Neuroimaging findings in alcohol-related encephalopathies. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 195: 1378-84. [\[Crossref\]](#)
- [15]. Ihn YK, Hwang SS, Park YH. Acute Marchiafava-Bignami disease: diffusion-weighted MRI in cortical and callosal involvement. *Yonsei Med J* 2007; 48: 321-4. [\[Crossref\]](#)
- [16]. Arbelaez A, Pajon A, Castillo M. Acute Marchiafava-Bignami disease: MR findings in two patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 1955-7. [\[Crossref\]](#)
- [17]. Ménégon P, Sibon I, Pachai C, Orgogozo JM, Dousset V. Marchiafava-Bignami disease: diffusion-weighted MRI in corpus callosum and cortical lesions. *Neurology* 2005; 65: 475-7. [\[Crossref\]](#)
- [18]. Sair HI, Mohamed FB, Patel S, Kanamalla US, Hershey B, Hakma Z, et al. Diffusion tensor imaging and fiber-tracking in Marchiafava-Bignami disease. *J Neuroimaging* 2006; 16: 281-5. [\[Crossref\]](#)
- [19]. Bano S, Mehra S, Yadav SN, Chaudhary V. Marchiafava-Bignami disease: role of neuroimaging in the diagnosis and management of acute disease. *Neurol India* 2009; 57: 649-52. [\[Crossref\]](#)

Eğitici Noktalar

Sayfa 802

Alkole bağlı ensefalopatiler, alkolün kötüye kullanımıyla ilişkilidir. Kronik etanol bağımlılığı özellikle frontal lob ve serebellumda subkortikal beyaz cevher atrofisine yol açmaktadır. Serebellar disfonksiyon oluşan kronik alkolizm olgularında serebellar atrofi; Purkinje hücrelerinin kaybına ve superior vermis moleküler tabakasının dejenerasyonuna sekonder gelişmektedir.

Sayfa 83

Metanol intoksikasyonun MRG bulguları oldukça karakteristiktir. Bazal ganglionların bilateral nekrozu, subkortikal ve derin beyaz cevher lezyonları, serebellar lezyonlar ve serebral-intraventriküler kanama görülebilir. Putamende hemorajik ve hemorajik olmayan hasar oluşabilir.

Sayfa 84

Bilateral putamen tutulumu metanol intoksikasyonuna spesifik değildir. Benzer tablo Wilson hastalığı, Kearns-Sayre sendromu, Leigh hastalığı ve diğer çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda tanımlanmıştır. Ayrıca metanol zehirlenmesi ile karbon monoksit inhalasyonu, hipoksik-iskemik yaralanma, hemolitik-üremik sendrom ve hidrojen sülfür zehirlenmesi arasında patolojik benzerlikler vardır ve benzer radyolojik bulgular saptanabilir.

Sayfa 84

MBH hastalarının BT görüntülerinde, korpus kallozumun genu ve spleniumunda yaygın periventriküler hipodens odaklar saptanabilir. MRG'de MBH'li olgularda korpus kallozum genu ve spleniumunda ayrıca komşu beyaz cevherde T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens T2A ve FLAIR görüntülerde hiperintens sinyal değişiklikleri mevcuttur. Akut dönemde kontrast tutulumu olabilir. Progrese hastalıkta tutulum olan alanlarda atrofi olur ve geç dönemde radyolojik bulgular silikleşebilir.

Sayfa 85

Görüntüleme bulgularında akut yoksunluk döneminde epileptik nöbetlere sekonder temporal bölgelerde sitotoksik ödem görülebilir. Kronik dönemde temporal epilepsi olgularında olduğu gibi hipokampal atrofi ve volüm kaybı tabloya eklenir. AYS'den etkilenen bir hastada serebellumda, talamus, kortikal, subkortikal ve derin parietal beyaz cevherde posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu da tanımlanmıştır.

Çalışma Soruları

1. Aşağıdaki sendromlardan hangisi alkol kullanımı ile ilişkili değildir?
 - a. Korsakoff sendromu
 - b. Wernicke Ensefalopatisi
 - c. Posterior reversible ensefalopati sendromu
 - d. Marchiafava-Bignami hastalığı
 - e. Hepatik ensefalopati
2. Kronik alkol kullanımında sıklıkla etkilenen bölge aşağıdakilerden hangisidir?
 - a. Talamus
 - b. Bazal ganglionlar
 - c. Temporal lob
 - d. Superior serebellar vermiş
 - e. Oksipital lob
3. Aşağıdakilerden hangisi metanol intoksikasyonunda tutulan spesifik alanlardan biridir?
 - a. Putamen
 - b. Hipotalamus
 - c. Serebellum
 - d. Frontal subkortikal beyaz cevher
 - e. Periventriküler derin beyaz cevher
4. Metanol intoksikasyonu ayırıcı tanısında aşağıdakilerden hangisi bulunmaz?
 - a. Karbon monoksit intoksikasyonu
 - b. Wernicke ensefalopatisi
 - c. Hemolitik üremik sendrom
 - d. Wilson hastalığı
 - e. Leigh sendromu
5. Marchiafava-Bignami hastalığı (MBH) ile ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?
 - a. MBH korpus kollozumun demiyelinizasyonu ve nekrozu ile sonuçlanan bir hastalıktır
 - b. MBH bazen alkolik olmayan hastalarda da görülür
 - c. Progrese hastalıkta atrofi görülebilir
 - d. Ayırıcı tanısında multipl skleroz, akut dissemine ensefalomyelit ve lenfoma bulunmaktadır
 - e. DTG incelemede korpus kallozumda artmış FA değerleri saptanmıştır

İlaç Kullanımına Bağlı Ensefalopati

Gülgün Yılmaz Ovalı^{1b}, Güliz Yılmaz^{1b}

ÖĞRENME HEDEFLERİ

- Toksik lökoensefalopati tanımı ve genel özelliklerinin kavranması
- Toksik lökoensefalopatının görüntüleme bulgularının öğrenilmesi
- Toksik lökoensefalopatide tanımlanan paternler hakkında genel bilgileri öğrenmek
- Toksik lökoensefalopati gelişebilecek ajanların radyolojik ayırıcı tanısında dikkat edilmesi gereken noktaların vurgulanması

Yılmaz Ovalı G, Yılmaz G. İlaç Kullanımına Bağlı Ensefalopati. *Trd Sem 2023;11(1):89-101.*

ÖZ

Toksik lökoensefalopati (TL), toksik madde maruziyeti sonucu sıklıkla beyaz cevheri etkileyen ensefalopatidir. TL'de bulgular psikiyatrik hastalıklarla karışabilen minör bilişsel bozukluktan nörolojik semptomlara kadar değişebilir. Farklı ajanlara bağlı patern ve mekanizmaların bilinmesi olguların erken dönem tedavi şansını artırır.

Anahtar Kelimeler: Manyetik rezonans görüntüleme, McKinney tutulum paternleri, sitotoksik ödem, toksik lökoensefalopati

GİRİŞ

Toksik lökoensefalopati (TL), toksik bir madde maruziyeti sonucu ağırlıklı olarak beyaz cevheri etkileyen bir ensefalopatidir. **Miyelin yıkımı sonucu diffüz beyaz cevher disfonksiyonu ile sonuçlanır.** Klinik tablosu akut ya da kronik gelişebilir. Akut TL, tedavi veya soruna neden olan ajanın çıkarılmasıyla potansiyel olarak geri döndürülebilen bazı karakteristik görüntüleme bulgularına sahip olabilir [1].

Klinik olarak TL, psikiyatrik hastalıklarla kolayca karışabilen minör bilişsel bozukluktan şiddetli nörolojik işlev bozukluğuna kadar değişen son derece geniş spektrumda bulgular barındırır. Akut fazda minimal veya hafif ensefalopatik semptomları olan hastalarda radyolojik görüntüleme genellikle yapılmaz [1, 2].

TL'de rol oynayan çok sayıda ajan olup anti-neoplastik ajanlar, immünosupresif ajanlar, antimikrobiyal ajanlar ve uyuşturucu ajanlar bunlar arasında daha sık yer almaktadır. Karbon monoksit, arsenik, karbontetraklorid gibi çevresel toksinler, kraniyal ışınlama, sepsis, hiperglisemi, hiperamonemi ve üremi gibi metabolik patolojiler de TL gelişimine neden olabilir [2, 3].

Radyolojik olarak bulguların tanımı çok önemli olup erken evrede neden olan ajanın tedavisi veya çıkarılması ile potansiyel olarak geri döndürülebilir. **TL fizyopatolojisinde; genel olarak bakıldığında sitotoksik ve vazojenik ödem formu saptanır ve radyolojik bulgularda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) etkilenen bölgede genellikle difüzyon kısıtlanması ve T2 ağırlıklı (A)- FLAIR görüntülerde hiperintensite saptanır [2-4].** Eksitotoksik hasarlanma ve intramiyelik ödem de bazı spesifik

görüntüleme bulguları ile tanıya yaklaştırabilir [4]. TL tanısına yaklaşmak bazı ajanlara özgü bölgesel tutulum varlığında daha kolay olmaktadır [3].

Ensefalopatide bazı paternler tanımlanmış olup bu paternleri bilmek tanıya yaklaşım ve etkeni ön görmek yanı sıra prognostik önem de taşır. **McKinney ve ark. [2] çalışmalarında tanıya yardımcı olabilecek çeşitli tutulum paternleri tanımlamıştır. En önemli paternlerden ilki bazal ganglionik ve/veya talamik tutulumdur. Periventriküler beyaz cevher ve kortikal gri cevher tutulumu eklenebilir; bu durumda genellikle sitotoksik ödem söz konusu olup reversibilite olasılığı azalır ve daha kötü prognozudur.** İkinci paternde dentat nukleus tutulumu görülür. Üçüncü formda kortikal gri cevher tutulumu olur. Dördüncü patern en sık akut TL'de görülen kortikal gri cevherin korunduğu, simetrik periventriküler beyaz cevher tutulumu şeklindedir. İntramiyelitik ödem ile ilişkili olup geri dönüşlü olma olasılığı daha yüksektir ve daha iyi prognozudur. Beşinci paternde kortikospinal trakt bölgesi tutulur [2]. Altıncı paternde korpus kallozum tutulumu görülür. Korpus kallozum tutulumunda geçici lezyonlar spleniumda görülebilir. Bu lezyonlar korpus kallozum splenium santral kesiminde T2A hiperintens ve difüzyon kısıtlaması gösteren, düzgün sınırlı, oval lezyonlar şeklinde karşımıza çıkar ve kontrast tutulumu izlenmez. Patofizyolojisi ile ilgili kan beyin bariyerinin geçici bozulması, geri dönüşümlü demiyelinizasyon, intramiyelitik ödem, ekzositotoksik ödem ve arginin-vazopressin salınımı gibi teoriler bulunmaktadır. Ekzositotoksik ödem sitotoksik ödem formu olup ekstraselüler boşlukta glutamat konsantrasyonunun artmasına sekonder glial hücrelere ve miyelin içerisine su difüzyonu ile birlikte sodyum ve kalsiyum girişine yol açar. Bu durumun sonucunda erken dönemde miyelin tabakaları arasında ayrışma ve intramiyelitik ödem gelişir Glial hücre ve miyelin kılıfı içerisindeki ödem aksonu intrasellüler ödem ve kalıcı hücre hasardan koruyarak sürecin geri dönüşümlü olmasına yol açar. Arginin-vazopressin ise bölgesel se-

rebral kan akımı ve intraserebral su içeriğini ayarlamakta olup, kortikosteroid kesilmesi sonucu arginin-vazopressin salınımı artarak intraserebral su dengesinin stabilizasyonu sağlanmaktadır [1, 2-4]. Yedinci paternde demiyelinizasyona bağlı asimetrik beyaz cevher tutulur. Sekizinci paternde parietookspital subkortikal vazojenik ödem izlenirken doku-zuncu paternde ise santral pontin tutuluş gözlenmektedir. Tutulum paterni ve yaygınlığı ilaç ya da diğer toksik maddelerin intensitesi ve maruziyet süresinin uzunluğu ile doğrudan ilişkilidir [2].

Madde kullanımı, kemoterapi ve radyoterapiye bağlı ensefalopati ayrı başlıklar şeklinde yer alması nedeniyle bu derlemede bu gruplar dışındaki ilaç kullanımına bağlı etkiler sunulacaktır. İlaç kullanımına bağlı ensefalopati gelişebileceği gibi ilaç kullanımının kesilmesine bağlı bulgular da gözlenebilir ve ensefalopati nedeni olarak karşımıza çıkabilir [5].

Vigabatrin

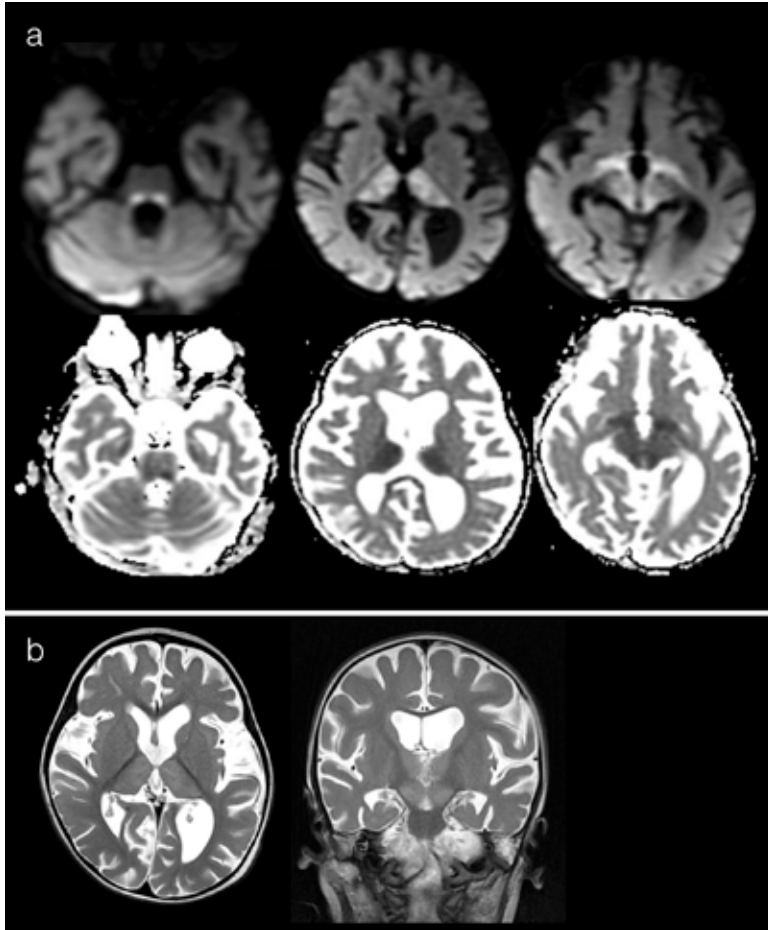
Vigabatrin infantil spazm tedavisinde kullanılan antiepileptik ajanlardan biridir. Tedavi süresinde santral sinir sisteminde komplikasyon oluşma riski hasta yaşının küçüklüğü ile doğru orantılı olup en çok 1 yaş altı çocuklarda karşımıza çıkar. Klinik tabloda asemptomatik olabilirliliği ve ilaç kesimi sonrasında reverzibilite önemli bilgilerdir. Komplikasyon gelişmiş çocuklara bakıldığında kullanılmış olan tedavi dozu daha yüksekken tedavi sürecinin uzunluğu belirleyici etken değildir [6, 7].

Vigabatrin toksisitesinde görüntüleme bulguları toksik ensefalopatiyi destekler nitelikte etkilenen bölgelerde simetrik difüzyon kısıtlanması, Flair ve T2A görüntülerde hiperintensite şeklindedir ve ilaç kısıtlaması sonrasında bu bulgularda belirgin gerileme gözlenir. **En sık etkilenen anatomik bölgeler globus pallidus, talamus, dorsal beyin sapı ve dentat nukleuslardır (Resim 1 a,b) [6, 7].**

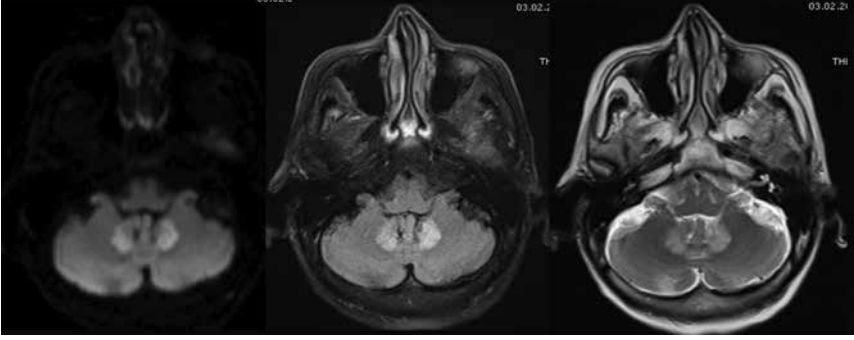
Nitroimidazol Toksisitesi

Metranidazol, tinidazol ve ornidazol nitroimidazol deriveleri olup bunlardan en sık kullanılan metranidazol çok çeşitli bakteriyel ve protozoal enfeksiyon tedavisinde kullanılan bir antibiyotiktir. Metronidazol santral sinir sistemi ve beyin omurilik sıvısına kolaylıkla geçiş gösterir. Santral sinir sistemine oluşan toksik etkileri daha çok uzun tedavi süreci sonrasında vurgulanmıştır. Uzun süreli kullanımda ve günlük 2 gr ve üzeri dozlarda nörotoksitite riski artar. Hastalarda oluşan semptomlar ataksi, dizartri, dismetri (%75 olguda) olup serebellar semptomlar ön planda saptanır. Konfüzyon ve nöbet şeklinde de prezente olabilirler.

Metranidazol toksisitesine bağlı ensefalopati- de serebellar dentat nukleus, korpus kallozum splenium, bazal ganglion ve beyin sapı sık etkilenen tutulum alanlarıdır. Dentat nukleus tutulumunun spesifik bulgu olduğu bildirilmiştir [8]. Genellikle etkilenen alanlarda FLAIR ve T2A sinyal artışları izlenmekte olup difüzyon ağırlıklı görüntüleme genellikle normaldir. Nadiren splenium düzeyinde difüzyon kısıtlaması izlenebilirken kontrastlanma genellikle görülmez. Bazı olgularda serebellar bulgu hiç gelişmeden periventriküler beyaz cevher tutulumu ve korpus kallozum spleniumda geçici lezyon da tanımlanmış bulgular arasındadır (Resim 2, 3) [2, 8].

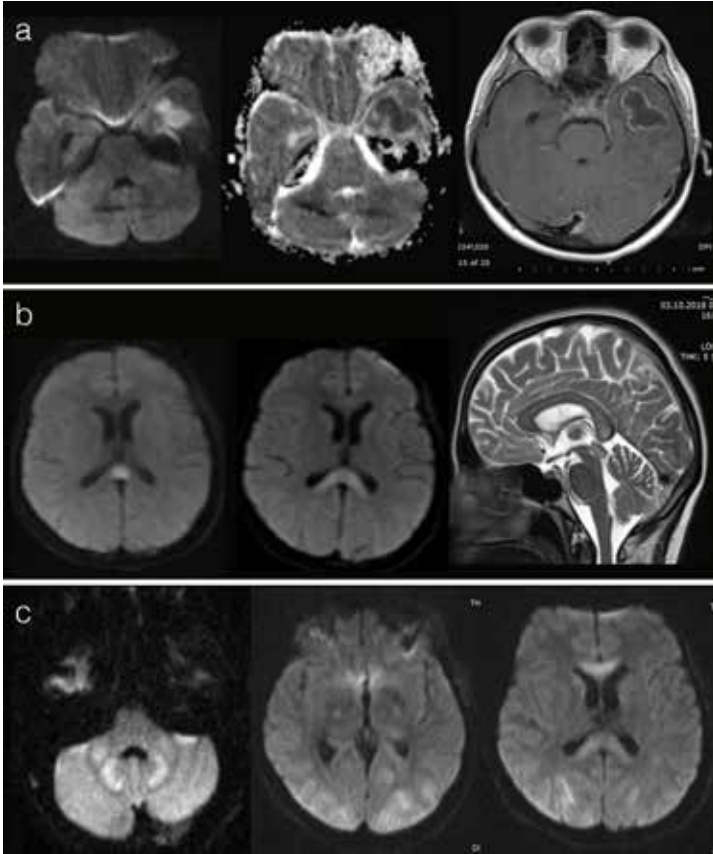


Resim 1. (a) Yirmi iki aylık Down sendromlu kız çocuk, nöbet sıklığında artış şikayeti ile yapılan manyetik rezonans görüntüleme incelemesinde difüzyon incelemede bilateral talamus ve hipotalamusta, dorsal beyin sapında simetrik T2 sinyal artışı ve difüzyon kısıtlanması izlenmektedir. (b) T2A incelemelerde bu bölgelerde patolojik yüksek sinyal saptandı.



Resim 2. (a-c) Karaciğer kist hidatik operasyonu sonrası absyeye yönelik metranidazol kullanımı sonrası 69 yaşında erkek olguda bilateral serebellar dentat nukleusta difüzyon parlaklaşması ve FLAIR-T2 aksiyel manyetik rezonans görüntüleme kesitlerinde simetrik T2 sinyal artışı izlenmektedir.

Prof. Dr. Alpay Alkan'ın arşivinden kullanılmıştır.



Resim 3. Sol temporal bölgede absesi bulunan olguda (a) metranidazol tedavisi sonrası ensefalopati gelişmiş, ilk kontrol manyetik rezonans görüntüleme incelemesinde (b) korpus kallozum spleniumunda belirgin difüzyon kısıtlanması ve patolojik T2 sinyal artışı izlenmiş, ikinci kontrolde bu bulgulara ek olarak (c) bilateral dentat nukleularda patolojik sinyal ve kortikal dağınık patolojik T2 sinyal artışı eklenmiştir.

Prof. Dr. Alpay Alkan'ın arşivinden kullanılmıştır.

İzoniazid

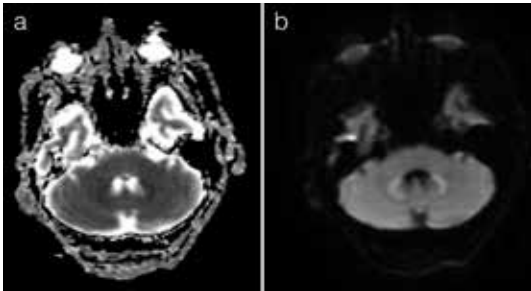
İzoniazid tüberküloz tedavisinde kullanılan antibiyotiktir ve toksisitesinde metranidazol ile benzer MRG bulguları gösterebilir; bilateral simetrik dentat nukleuslarda T2 hiperintensiteye neden olur (Resim 4) [9].

Sefalosporin

Üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporin kullanan olgularda ensefalopati nadiren bildirilmiş olup böbrek yetmezliği ve öncesinde var olan nörolojik hastalıkların eşlik ettiği ileri yaş olgularda ensefalopati oluşumunu tetikleyebilmektedir. Klinik tablo ensefalopatiden status epileptikusa değişen derecelerde gelişebilir. **Ek-sitotoksik hasarlanma ve intramiyelik ödem kapsamında korpus kallozum tutulumu ve beyaz cevherde etkilenme saptanabilir.** Mekanizmasında sinir kavşaklarından azalmış GABA salınımına bağlı eksitator aminoasite ve sitokin salınımında artış sorumlu tutulmaktadır. Diğer olası bir mekanizma da glutaminerjik mekanizmaların devreye girmesidir (Resim 5) [10].

Metil Bromid

Metil bromid pestisitlerde bulunan ve inhalasyon ile alınarak ilk alım sonrası geç bulgu veren ajandır. Kranial nöropati, piramidal trakt disfonksiyonu ve davranış bozuklukları ile



Resim 4. Yetmiş beş yaşında servikal tüberküloz lenfadenit tanısı ile İzoniazid kullanımı sonrası gelişen ensefalopati klinik bulguları ile elde olunan difüzyon kranial manyetik rezonans görüntüleme tetkikinde bilateral serebellar hemisferlerde dentat nukleuslarda difüzyon kısıtlanması izlenmektedir.

karşımıza çıkar. T2A ve FLAIR görüntülerde serebellum ve beyin sapında bilateral simetrik sinyal artışı görülür. En çok periaquaduktal gri cevher, dorsal pons ve dentat nukleuslar tutulur. Metranidazol ve Wernicke ensefalopatisi ile benzer bulgular görülür [11].

Steroidler

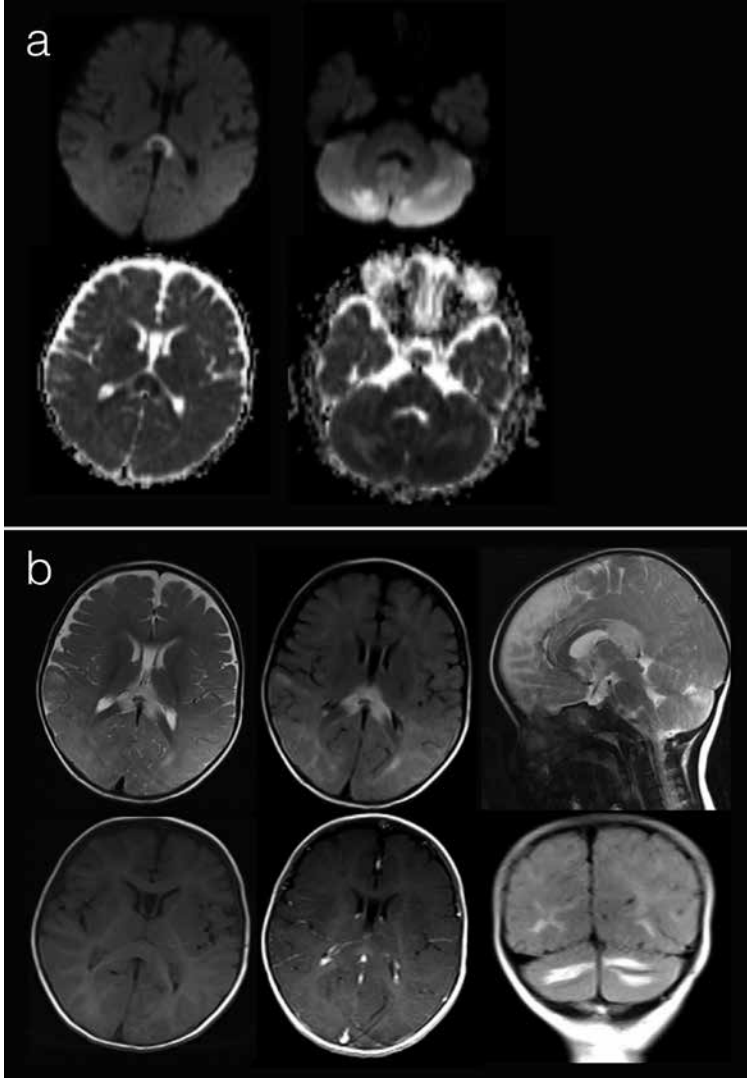
Steroidlerin kullanım alanları oldukça çoktur. Uygun dozda kullanımı yanı sıra uygun şekilde kesilmesi de önemlidir. **Steroid kullanımı sonrasında ani kesilmesi sonucunda da toksik ensefalopati gelişebilir.** Kortikosteroidler mineralokortikoid etki ile sodyum ekskresyonunu azaltır. Belirgin geciken arjinin, vazopressin salınımı için ozmotik eşiği yükseltir. Steroid tedavisi aniden kesilirse arjinin ve vazopressin salınımı ve sonrasında ek-sitotoksik hasarlanma ve intramiyelik ödem kapsamında korpus kallozum spleniumunda lezyon şeklinde prezente olabilir (Resim 6a, b) [5].

Trisiklik Antidepresanlar

Antidepresanlara bağlı entoksikasyonlarda amitriptilin (laroxyl), klomipramin (anafranil), imipramin (tofranil), opipramol (deprenil, insidon) gibi trisiklik antidepresan ajanlar morbidite ve mortalitenin ana nedenlerindedir. Bu ajanların temel toksik etki mekanizması kardiovasküler sistem ve santral sinir sistemine olup antikolinerjik belirtiler karşımıza çıkar. Ventriküler aritmi, hipotansiyon ve metabolik asidoz oluşur (Resim 7) [12].

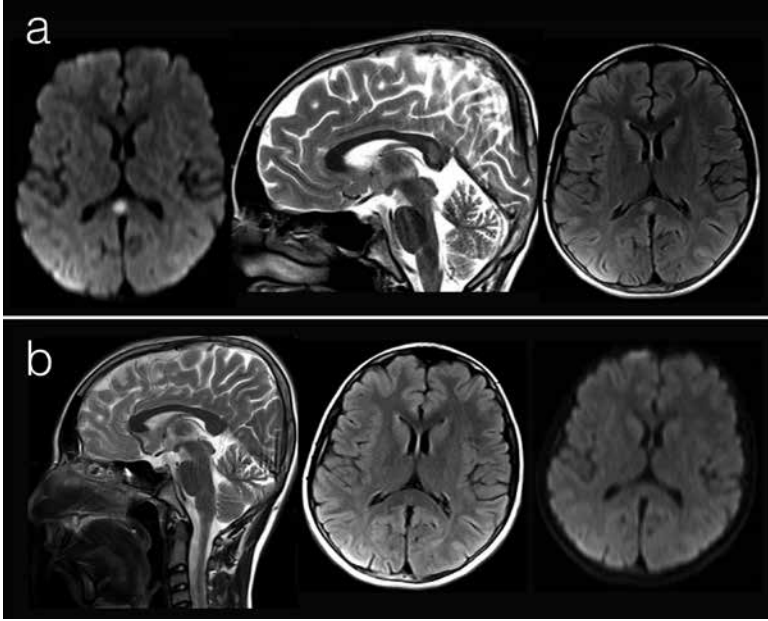
Benzodiazepin

Benzodiazepin grubu ilaçlar dormikum, midazolam gibi anksiyolitik, sedatif-hipnotik, antikonvülzan etki gösterirler. Plazma proteinlerine bağlanıp kan beyin bariyerini geçen bu grup ajanlar anestezi indüksiyonu ya da sedasyon amacıyla sık kullanılırlar. Yan etkileri kardiyopulmoner arrest ve hipotansiyondur (Resim 8) [13].



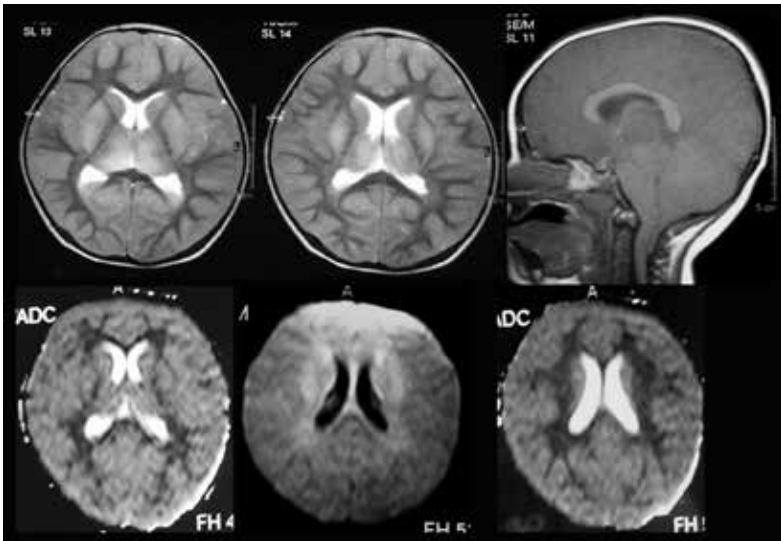
Resim 5. (a, b) İki yaşında G6PD eksikliğine bağlı hemolitik anemi ile takipteki olguda seftriakson (3. kuşak sefalosporin) kullanımı sonrası gelişen ensefalopati tablosunda kranial manyetik rezonans görüntüleme incelemesinde serebellar hemisferlerde ve periventriküler beyaz cevherde geri parietal bilateral subkortikal patolojik T2 sinyal artışı ve korpus kallozum spleniumunda, talamus medialinde difüzyon kısıtlanması ve patolojik T2 sinyal artışı-heterojen kontrast parlaklaşması izlenmiştir.

Prof. Dr. Alpay Alkan'ın arşivinden kullanılmıştır.



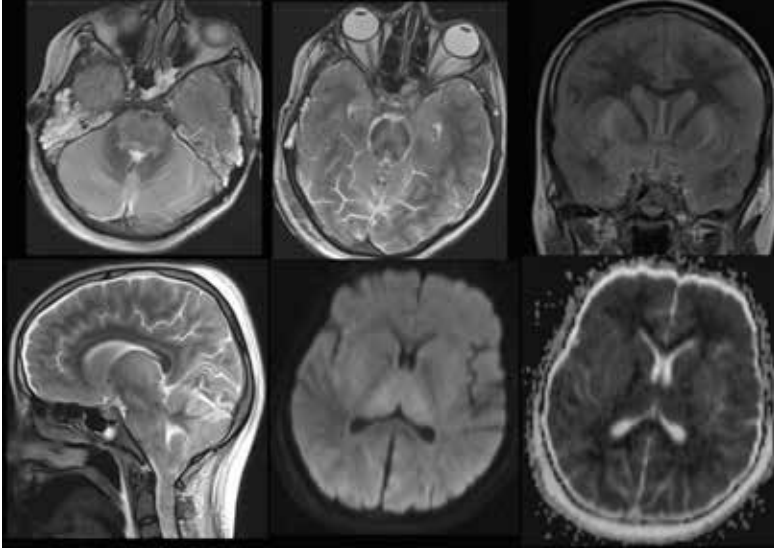
Resim 6. (a, b) On beş yaş nefrotik sendrom tanılı erkek olguda steroid tedavisinde ani kesilme sonucunda ensefalopati tablosu gelişmesi üzerine yapılan kraniyal manyetik rezonans görüntüleme incelemesinde korpus kallozum spleniumunda difüzyon kısıtlanması izlenmiş (a), tedavi ve kontrol sonrası tamamen düzeldiği kaydedilmiştir (b).

Prof. Dr. Alpay Alkan'ın arşivinden kullanılmıştır.



Resim 7. Laroksil kullanımına bağlı ensefalopati gelişen 2,5 yaşında erkek olguda kraniyal manyetik rezonans görüntüleme incelemesinde diffüz serebral serebellar ödem, herniasyona ek olarak bilateral bazal ganglionik ve talamik patolojik T2 sinyal artışı izlenmektedir.

Prof. Dr. Alpay Alkan'ın arşivinden kullanılmıştır.

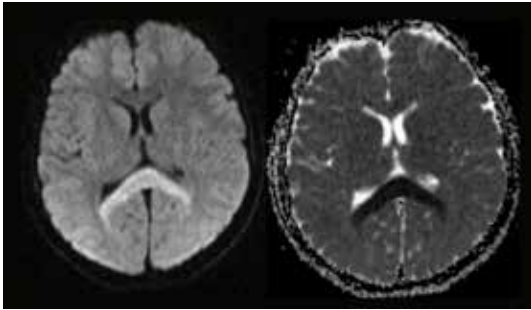


Resim 8. Dormicum kullanımı sonrası 14 yaşında erkek olguda beyin ölümlü gelişmiş ve kranial manyetik rezonans görüntüleme incelemesinde beyin sapında herniasyon ve diffüz serebral serebellar ödem bulguları izlenmektedir.

Prof. Dr. Alpay Alkan'ın arşivinden kullanılmıştır.

Metformin

Metformin benzeri antidiabetik ajanlarda doz aşımı derin hipoglisemi ve hipoglisemik ensefalopatiye neden olabilir [14]. Hipoglisemi sonrasında eksitator aminoasit salınımdaki artış ve hücre içine Ca^{+2} girişindeki artış, nöronal hasarlanmaya yol açar (Resim 9) [15].



Resim 9. Suisid amaçlı 18 yaşında kadın olguda antidiabetik ajan kullanımı sonrası yapılan kranial manyetik rezonans görüntüleme incelemesinde korpus kallozum spleniumunda hipoglisemiye bağlı eksitotoksik etkiye bağlı difüzyon kısıtlanması izlenmektedir.

Prof. Dr. Alpay Alkan'ın arşivinden kullanılmıştır.

SONUÇ

Sonuç olarak ilaç kullanımına bağlı gelişen ensefalopati olgularında özellikle akut fazda görüntüleme bulgularının tanınması hızlı tedavi şansını sağlar. Farklı ajanlara bağlı farklı patenler ve mekanizmalarının bilinmesi hastalık ve ensefalopati ayırıcı tanısı için önemlidir.

EĞİTİCİ
NOKTA

Kaynaklar

- [1]. Filley CM, Kleinschmidt-DeMasters BK. Toxic leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 425-32. [\[CrossRef\]](#)
- [2]. McKinney AM, Kieffer SA, Paylor RT, SantaCruz KS, Kendi A, Lucato L. Acute toxic leukoencephalopathy: potential for reversibility clinically and on MRI with diffusion-weighted and FLAIR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: 192-206. [\[CrossRef\]](#)
- [3]. de Oliveira AM, Paulino MV, Vieira APF, McKinney AM, da Rocha AJ, Dos Santos GT, et al. Imaging Patterns of Toxic and Metabolic Brain Disorders. *Radiographics* 2019; 39: 1672-95. [\[CrossRef\]](#)
- [4]. Moritani T, Smoker WR, Sato Y, Numaguchi Y, Westesson PL. Diffusion-weighted imaging of acute excitotoxic brain injury. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 216-28. [\[CrossRef\]](#)

- [5]. Serter A, Alkan A, Demirkol D. Diffusion MRI features of acute encephalopathy due to stopping steroid medication abruptly in congenital adrenal hyperplasia. *Ann Indian Acad Neurol* 2015; 18: 342-4. [\[CrossRef\]](#)
- [6]. Hussain SA, Tsao J, Li M, Schwarz MD, Zhou R, Wu JY, et al. Risk of vigabatrin-associated brain abnormalities on MRI in the treatment of infantile spasms is dose-dependent. *Epilepsia* 2017;58: 674-82. [\[CrossRef\]](#)
- [7]. Pearl PL, Vezina LG, Saneto RP, McCarter R, Molloy-Wells E, Heffron A, et al. Cerebral MRI abnormalities associated with vigabatrin therapy. *Epilepsia* 2009; 50: 184-94. [\[CrossRef\]](#)
- [8]. Kuriyama A, Jackson JL, Doi A, Kamiya T. Metronidazole-induced central nervous system toxicity: a systematic review. *Clin Neuropharmacol* 2011; 34: 241-7. [\[CrossRef\]](#)
- [9]. Peter P, John M. Isoniazid-induced cerebellitis: a disguised presentation. *Singapore Med J* 2014; 55: e17-9. [\[CrossRef\]](#)
- [10]. Grill MF, Maganti RK. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72: 381-93. [\[CrossRef\]](#)
- [11]. Geyer HL, Schaumburg HH, Herskovitz S. Methyl bromide intoxication causes reversible symmetric brainstem and cerebellar MRI lesions. *Neurology* 2005; 64: 1279-81. [\[CrossRef\]](#)
- [12]. Şahin G, Giray B, Erkekoğlu P. Trisiklik antidepresanlarla zehirlenmelerde tedavi yaklaşımları. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008; 28: 533-43. [\[CrossRef\]](#)
- [13]. Friedrich JM, Sun C, Geng X, Calello DP, Gillam M, Medeiros KL, et al. Child and adolescent benzodiazepine exposure and overdose in the United States: 16 years of poison center data. *Clin Toxicol (Phila)* 2020; 58: 725-31. [\[CrossRef\]](#)
- [14]. Atay M, Aralasmak A, Sharifov R, Kilicarslan R, Asil T, Alkan A. Transient cytotoxic edema caused by hypoglycemia: follow-up diffusion-weighted imaging features. *Emerg Radiol* 2012; 19: 473-5. [\[CrossRef\]](#)
- [15]. Mori F, Nishie M, Houzen H, Yamaguchi J, Wakabayashi K. Hypoglycemic encephalopathy with extensive lesions in the cerebral white matter. *Neuropathology* 2006; 26: 147-52. [\[CrossRef\]](#)

Eğitici Noktalar

Sayfa 89

Miyelin yıkımı sonucu diffüz beyaz cevher disfonksiyonu ile sonuçlanır.

Sayfa 89

TL fizyopatolojisinde; genel olarak bakıldığında sitotoksik ve vazojenik ödem formu saptanır ve radyolojik bulgularda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) etkilenen bölgede genellikle difüzyon kısıtlanması ve T2 ağırlıklı (A)- FLAIR görüntülerde hiperintensite saptanır.

Sayfa 90

McKinney ve ark. çalışmalarında tanıya yardımcı olabilecek çeşitli tutulum paternleri tanımlamıştır. En önemli paternlerden ilki bazal ganglionik ve/veya talamik tutulumdur. Periventriküler beyaz cevher ve kortikal gri cevher tutulumu eklenebilir; bu durumda genellikle sitotoksik ödem söz konusu olup reversibilite olasılığı azalır ve daha kötü prognozudur.

Sayfa 90

Vigabatrin infantil spazm tedavisinde kullanılan antiepileptik ajanlardan biridir. Tedavi süresinde santral sinir sisteminde komplikasyon oluşma riski hasta yaşının küçüklüğü ile doğru orantılı olup en çok 1 yaş altı çocuklarda karşımıza çıkar.

Sayfa 90

En sık etkilenen anatomik bölgeler globus pallidus, talamus, dorsal beyin sapı ve dentat nükleuslardır.

Sayfa 91

Metranidazol toksisitesine bağlı ensefalopati serebellar dentat nükleus, korpus kallozum sple-nium, bazal ganglion ve beyin sapı sık etkilenen tutulum alanlarıdır. Dentat nükleus tutulumunun spesifik bulgu olduğu bildirilmiştir.

Sayfa 93

Üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporin kullanan olgularda ensefalopati nadiren bildirilmiş olup böbrek yetmezliği ve öncesinde var olan nörolojik hastalıkların eşlik ettiği ileri yaş olgularda ensefalopati oluşumunu tetikleyebilmektedir.

Sayfa 93

Eksitotoksik hasarlanma ve intramiyelitik ödem kapsamında korpus kallozum tutulumu ve beyaz cevherde etkilenme saptanabilir.

Sayfa 93

T2A ve FLAIR görüntülerde serebellum ve beyin sapında bilateral simetrik sinyal artışı görülür. En çok periaquaduktal gri cevher, dorsal pons ve dentat nükleuslar tutulur. Metranidazol ve Wernicke ensefalopatisi ile benzer bulgular görülür.

Eğitici Noktalar

Sayfa 93

Steroid kullanımı sonrasında ani kesilmesi sonucunda da toksik ensefalopati gelişebilir.

Sayfa 96

Sonuç olarak ilaç kullanımına bağlı gelişen ensefalopati olgularında özellikle akut fazda görüntüleme bulgularının tanınması hızlı tedavi şansını sağlar. Farklı ajanlara bağlı farklı paternler ve mekanizmalarının bilinmesi hastalık ve ensefalopati ayırıcı tanısı için önemlidir.

Çalışma Soruları

1. Toksik lökoensefalopati gelişimi ile ilgili hangi bilgi yanlıştır?
 - a. Miyelin yıkımı sonucu diffüz beyaz cevher disfonksiyonu ile sonuçlanır.
 - b. Toksik madde maruziyeti sonucu sıklıkla beyaz cevherin etkilendiği bir ensefalopatidir.
 - c. Toksik lökoensefalopatide korpus kallozum tutulumu klinik tabloya eşlik edebilir.
 - d. Akut toksik lökoensefalopati genellikle tedaviye yanıtız irreversible karakteristik görüntüleme bulgularına sahiptir.
 - e. Toksik lökoensefalopatide semptomlar psikiyatrik hastalıklarla kolayca karışabilen minör bilişsel bozukluktan nörolojik bozukluğa kadar değişebilen geniş spektrumda bulgular barındırır.
2. Toksik lökoensefalopati ile ilgili aşağıdaki bilgilerden hangisi yanlıştır?
 - a. Toksik lökoensefalopati fizyopatolojisinde sitotoksik vazojenik ödem formu saptanır.
 - b. Toksik lökoensefalopatide MRG'de etkilenen alanlarda difüzyon kısıtlanması ile T2A ve FLAIR imajlarda hiperintens lezyonlar saptanır.
 - c. Toksik lökoensefalopati, etkene spesifik bölgesel tutulum göstermemesi nedeniyle tanı koymak oldukça güçtür.
 - d. Toksik lökoensefalopati, çeşitli ajanların kullanılması yanı sıra arsenik, karbontetraklorid gibi çevresel toksin, kraniyal ışınlama sonucunda da gelişebilen bir patolojidir.
 - e. Toksik lökoensefalopati tanısında eksitotoksik hasarlanma ve intramiyelik ödem ile bazı spesifik görüntüleme bulguları oluşturarak tanıya yaklaşılabılır.
3. Toksik lökoensefalopatide tanımlanan tutulum paternleri ile ilgili hangi bilgi yanlıştır?
 - a. Bazal ganglionlar ve/veya talamusun tutulduğu ilk paternde periventriküler beyaz cevher ve kortikal gri cevherin tutulumun tabloya eklenmesi kötü prognostik faktördür.
 - b. Simetrik periventriküler beyaz cevherin tutulup kortikal gri cevherin korunduğu tablo akut toksik lökoensefalopatinin en sık görülen dördüncü paternidir.
 - c. Dördüncü paternde izlenen simetrik periventriküler beyaz cevher tutulumunun irreversibleliği yüksek olup kötü prognostik faktördür.
 - d. Altıncı paternde korpus kallozumda özellikle spleniumda tutulum görülebilir.
 - e. Beşinci paternde kortikospinal trakt bölgesi tutulur.
4. Toksik lökoensefalopati tablosu gelişebilen ajanlar ile ilgili hangi bilgi doğrudur?
 - a. Vigabatin hasta yaşı ile ilişkisiz komplikasyonların oluşabildiği antiepileptik bir ajandır.
 - b. Metronidazol toksisitesinde serebellar dentat nukleus, korpus kallozum splenium, bazal ganglion ve beyin sapı etkilenirken dentat nukleusun tutulumu spesifik bulgudur.
 - c. Steroidlerin kullanımı sonucunda ani kesilmesiyle toksik lökoensefalopati tablosu gelişmez.
 - d. Metformin benzeri antidiyabetik ajanlarda doz aşımı ile antikolinerjik belirtiler ve kardiyovasküler sistem bulguları görülebilir.
 - e. Üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporin kullanan olgularda ensefalopati gelişimi çok sık görülebilmektedir.

Çalışma Soruları

5. Toksik lökoensefalopati ile ilgili aşağıdaki bilgilerden hangisi yanlıştır?
- Antineoplastik ajanlar, immünoşpresif ajanlar, antimikrobial ajanlar ve uyuşturucu ajanlar toksik lökoensefalopati gelişiminde sık karşılaşılan etkenlerdir.
 - İlaç kullanımına bağlı ensefalopati gelişebileceği gibi ilaç kullanımının kesilmesine bağlıda ensefalopati kliniği oluşabilir.
 - Trisiklik antidepresanlara bağlı entoksikasyonlarda, antikolinerjik belirtiler şeklinde kardiovasküler sistem ve santral sinir sistemi bulguları görülür.
 - McKinney ve ark. tanımladığı tutulum paterlerinden sekizinci paternde pons tutulumu spesifik bulgudur.
 - Anestezi indüksiyonu ya da sedasyon amacıyla sık kullanılan benzodiazepin grubu ilaçlar dormikum, midazolam gibi anksiyolitik, sedatif-hipnotik, antikonvülzan etkili olup plazma proteinlerine bağlanarak kan beyin bariyerini geçerler.

Madde Kullanımına Bağlı Ensefalopati

Suna Şahin Ediz¹, Alpay Alkan²

ÖĞRENME HEDEFLERİ

- Madde kullanımına bağlı ensefalopatiye sebep olan maddeler, patofizyolojileri ve klinik bulguları literatür ışığında gözden geçirmek
- Madde kullanımına bağlı ensefalopati

tespitinde kullanılan görüntüleme yöntemlerinin rolünü tartışmak

- Madde kullanımına bağlı ensefalopatide tanısında yol gösterici BT ve MRG bulgularını gözden geçirmek

Sahin Ediz S, Alkan A. Madde Kullanımına Bağlı Ensefalopati. *Trd Sem* 2023;11(1):102-108.

ÖZ

Bu makale madde bağımlılığına bağlı ensefalopatiyi ve teşhisinde görüntüleme tekniklerinin rolünü tartışmaktadır. Ensefalopatiye neden olan maddelerin patofizyolojisi ve klinik bulguları incelenmiş ve beyindeki yapısal hasarlar, konvansiyonel görüntüleme teknikleri olan bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme veya anjiyografi ile görselleştirilebilir. Klinik semptomlar genellikle diğer etiyolojileri taklit eden spesifik olmayan semptomlar gösterir, bu nedenle doğru teşhis önemlidir. Nöroradyologlar, madde bağımlılığına bağlı toksik ensefalopati teşhisinde önemli bir rol oynarlar. Makalede amfetaminler, kokain ve ekstazi gibi çeşitli maddelerin görüntüleme bulguları, patofizyolojisi ve klinik semptomları vurgulanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Radyoloji, madde kullanımı, toksik ensefalopati

GİRİŞ

Bağımlılık yapan uyuşturucu maddeler ve bazı ilaçlar, merkezi sinir sisteminin işlevsel veya yapısal bozulmasına yol açabilir. Patofizyolojide akut veya subakut lökoensefalopatiye yol açabilen eksitotoksisite ve intrakraniyal kanama veya iskemiyeye yol açabilen vazokonstriksiyon, vaskülit veya hipertansiyon gibi vasküler komplikasyonlar yer almaktadır [1]. Literatüre göre, tüm inmelerin %4'ü 45 yaşından genç kişilerde görülmekte ve genç hastalarda inmelerin

%30'a kadarı uyuşturucu madde kullanımına bağlı gelişmektedir. Uyuşturucuya bağlı inmelerin ise %90'a kadarı dördüncü ve beşinci dekatlarda meydana gelir [2].

Konvansiyonel görüntüleme yöntemleri [bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya anjiyografi] beyinde yapılan yapısal hasarı göstermede önemli bir yere sahiptir. Bu yapısal değişiklikler, akut veya kronik toksisiteye bağlı olabilir, reversibil veya irreversible seyredebilir ve tutulum biçimleri, kullanılan maddeye spesifik olabilir veya non-spesifik tutulum gösterebilir.

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

✉ Suna Şahin Ediz • suna-sahin@hotmail.com

Klinik semptomlar ise genellikle non-spesifiktir. Diğer etiyolojileri taklit edebilir ve bu nedenle beynin daha fazla hasar görmesini önlemek için doğru tanı büyük önem taşır. Nöroradyolog, madde bağımlılığına bağlı toksik ensefalopati tanısında önemli bir role sahiptir.

Aşağıda kötüye kullanım sonucu toksik ensefalopatiye sebep olan maddeler ve ilaçların görüntüleme bulguları, patofizyolojileri ve klinik bulguları literatür ışığında gözden geçirilecektir.

AMFETAMİN VE TÜREVLERİ

Kokain

Kokain, hücre zarları boyunca hızlı difüzyon ile yüksek lipid çözünürlüğüne sahip bir madde olup IV veya inhalasyon kullanımından sonra vazospazm, vaskülit veya toksik ensefalopatiye yol açabilir. İntrakraniyal bulguların fizyopatolojisinde vazospazm yer almaktadır. **Kokain toksisitesinin santral sinir sistemi (SSS) toksisitesi arasında serebral ödem, akut infarktüsler, hemoraji, posterior geri dönüşümlü ensefalopati sendromu ve kronik beyaz cevher iskemisi yer almaktadır.** Kokain kullanım öyküsü bulunan hastada akut hemorajik inmeden şüpheleniliyorsa görüntüleme yöntemlerinden öncelikle BT önerilmektedir. BT intraserebral hematomu subaraknoidal ve intraventriküler hemorajiyi saptar [3].

Manyetik rezonans görüntülemede ise kokain kullanımına bağlı, serebral ve insular subkortikal beyaz cevher, korpus kallosum splenium ve globus pallidusta T2A serilerde yüksek sinyal intensitesi ve akut iskemik strokta difüzyon kısıtlaması bildirilmiştir [4]. MR anjiyografi, beyin dolaşımının ana dallarında fokal daralmayı ortaya çıkarabilir. Bu olgularda, ilişkili damar duvarı kontrast artışı bulgusu, nedensel mekanizma olarak lokal vaskülit destekleyebilir [1].

Ekstazi (MDMA)

MDMA olarak da adlandırılan bu ilaç, metamfetaminden elde edilir ve uyarıcı ve hafif ha-

lüsinyasyon etkileri vardır. **Nekroz ve iskeminin ortaya çıkma olasılığı kanamadan daha fazladır ve genellikle küçük damarları içerir [1]. Poliarteritis nodosaya benzer damar duvarı nekrozlu (“hızlı arterit”) inflamatuvar vaskülit vardır [2].**

Uzamış vazospazm nedeniyle bilateral globus pallidus nekrozu, gözlemlenen en yaygın lezyon paternidir. Kronik ekstazi kullanıcılarında ayrıca hipokampal nekroz ve sonrasında atrofi gelişebilir [5].

OPIOİDLER VE TÜREVLERİ

Morfin, kodein gibi opioid türevleri ve fentanil, methadone, eroin gibi narkotikler bulunmaktadır. Bu grup içerisinde eroinen sık kötüye kullanılan ve beyinde en güçlü yan etkisi olan maddedir [1].

Erain, kokain gibi oldukça lipofilik bir karaktere sahiptir. Nörovasküler, lökoensefalopati ve atrofi, demiyelinizasyon, perfüzyon anomalilerine, azalmış nigrostriyal nöronal dansiteye gibi akut ve kronik intrakraniyal komplikasyonlara neden olabilir. İskemi genellikle akut nörovasküler komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. **En sık etkilenen alan globus pallidus olup kronik eroin bağımlılarının yaklaşık %5-10’unda bu bölgede infarktler mevcuttur [6]. Erain ilişkili lökoensefalopati, “Chasing the dragon” olarak adlandırılan, eroin dumanının inhalasyonu sonucu oluşan toksik bir lökoensefalopatidir ve eroin enjeksiyonu veya oral alımı takiben görülmez.** Bu olgularda akut lökoensefalopati meydana gelebilir ve generalize beyin ödemi ile karakterizedir. Erain inhalasyonu sonucu gelişen subakut ve spongiform ensefalopati de ise karakteristik olarak internal kapsüllerin arka bacağının simetik tutulumu ile inferiora pontin kortikospinal traktlara, superiorda ise perirolandik subkortikal beyaz cevhere uzanımı ve simetrik serebellar beyaz cevher tutulumu (simetrik kelebek kanadı paterni) izlenmektedir. Subkortikal U-fibrilleri ve serebellumun dentat nükleusu karakteristik olarak korunur [1, 7].

Manyetik rezonans görüntüleme incelemede tanımlanan bu alanlarda T2 hiperintens lezyon-

lar olarak prezente olurken BT'de iskemiye bağlı globus pallidusta hipodansite inhalasyon sonucu ise simetrik serebellar beyaz cevherde, posterior cerebral beyaz cevherde ve internal kapsülün posterior bacağına hipodansite olarak izlenir. Difüzyon incelemede ise akut evrede, sitotoksik ödeme bağlı difüzyon kısıtlaması mevcutken, subakut aşamada, miyelin hasarı nedeniyle artan bir difüzyon gösterecektir [2, 5]. Yapısal MRG sonuçlarının incelendiği bir metanaliz, opioid kötüye kullanımının (özellikle eroin) frontal-temporal atrofi ve gri madde defisiti ile bağlantılı olduğunu göstermektedir [8].

Santral sinir sistemi enfeksiyonları ise eroinin kötüye kullanımı sonucu gelişen en önemli ikincil komplikasyondur. SSS enfeksiyonları, intravenöz ilaç madde kullanımına ile ilişkili steril olmayan koşullara bağlı olarak endokarditi takiben ortaya çıkabilir. Endokarditli uyşurucu kullananların %45-58'e varan oranında, beyin apsesi ile sonuçlanan septik emboli ve damar duvarında inflamatuvar yıkım sonucu gelişen mikotik anevrizma gibi nörolojik komplikasyonlar gelişmektedir [9, 10].

Sentetik veya Doğal Kanabinoid (Marijuana)

Sentetik (bonsai, spice, K2, vb.) veya doğal kanabinoidler, semptomatik semptomlarla birlikte öforik ve psikoaktif etkileri ile esrara benzeyen, yeni bağımlılık yapan maddelerdir ve intraserebral kanamaya neden olabilir. Başlıca psikoaktif bileşik, yağda çözünen bir madde olan -9-tetrahidrokanabinol olup CB reseptörlerinin aktivasyonuna neden olmaktadır. CB reseptörleri beyinde heterojen bir şekilde dağılmıştır ve en yüksek yoğunluklar bazal ganglionlarda, substantia nigra'da, globus pallidusta, hipokampusun dentat girusunda, limbik kortekslerde ve serebellumdadır [11].

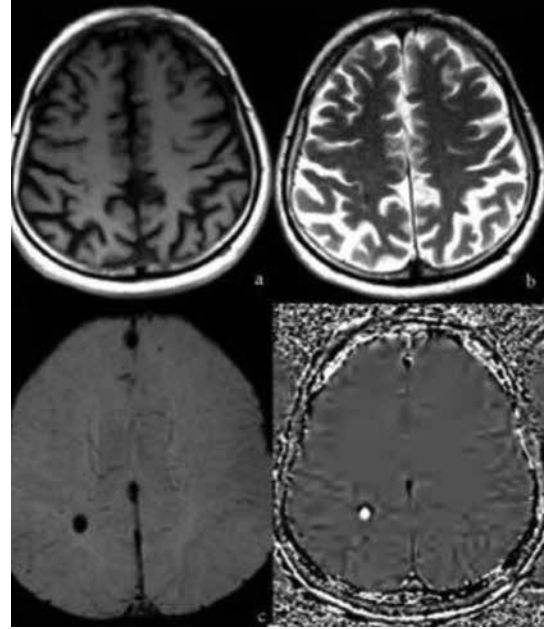
Gee ve ark. [12] intraserebral kanamaya yol açan dimetilamilamindahil olmak üzere legal olarak kullanılan bağımlılık yapan maddeleri kullanan üç hasta bildirmiştir. **Açıklanmayan intraserebral kanamaların ayırıcı tanısında**

özellikle genç hastalarda sentetik veya doğal kanabinoidlerin kullanımı akılda tutulmalıdır (Resim 1).

Ayrıca literatürde sentetik kanabinoid kullanımına bağlı middle serebral arter sulama alanında multi-embolik akut serebral infarkt ve global hipoksik iskemik hasar bildirilen olgular vardır [13]. Kronik marihuana kullanıcılarında ise bağımlılıkla ilişkili olan orbito-frontal kortekste volüm kaybı geliştiği gösterilmiştir [14].

Benzodiazepin

Benzodiazepinlerin yüksek doz kötüye kullanımını toksik lökoensefalopatiye neden olabilir. Literatürde benzodiazepinlere sekonder gecikmiş posthipoksik lökoensefalopatiyi tanımlayan az sayıda olgu vardır. **Globus pallidus, beyin sapı, serebellum, periventriküler ve derin serebral beyaz cevherde T2 ağırlıklı serilerde simetrik ve diffüz sinyal artışı görülebilir [15].** Bu



Resim 1. Yirmi üç yaşında sentetik kanabinoid (spice) kullanan erkek hasta. Manyetik rezonans görüntülemeye aksiyel T1 (a) ağırlıklı görüntü normal ve T2 (b) ağırlıklı görüntüde subkortikal derin beyaz cevherde ince hipointens alan görülüyor. Duyarlılık ağırlıklı görüntüleme magnitude (c) ve faz (d) görüntüleri (c ve d) aynı bölgede hipointens hemorajik lezyonu göstermektedir.

lezyonlarda kontrast tutulumu beklenmezken difüzyon ağırlık incelmede korona radiata ve sentrum semiovalede simetrik azalmış görünür difüzyon katsayısı değerleri izlenebilir [16].

Toluen (Metil Benzen)

Toluen, yapıştırıcılarda, mürekkeplerde, boyalarda ve tinerlerde bulunan nörotoksik bir organik çözücüdür. Toluen, sarhoş edici, ucuz, kolayca bulunabildiği ve yoksunluk belirtilerine neden olmadığı için yaygın olarak kötüye kullanılan bir maddedir. Toluenin kronik inhalasyonu çok yönlü nörolojik komplikasyonlara neden olabilir. **Kronik toluen kötüye kullanımında MRG'de serebrum, serebellum ve korpus kallosum atrofi ile jeneralize hacim kaybı, özellikle piramidal ve pontoserebellar yolları tutan ak madde gliozisi, serebral beyaz cevher, beyin sapı ve serebellumda T2 hiperintens lezyonlar ve derin gri maddede demir birikimine bağlı T2 ağırlıklı serilerde hipointensite görülebilir [17].**

Kaynaklar

- [1]. Geibprasert S, Gallucci M, Krings T. Addictive illegal drugs: structural neuroimaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31: 803-8. [\[CrossRef\]](#)
- [2]. Osbom A, Blaser S, Salzman K. Diagnostic Imaging: Brain. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 1876-8. [\[CrossRef\]](#)
- [3]. Godinho MV, Pires CE, Hygino da Cruz LC Jr. Hypoxic, toxic, and acquired metabolic encephalopathies at the emergency room: the role of magnetic resonance imaging. *Semin Ultrasound CT MR* 2018; 39: 481-94. [\[CrossRef\]](#)
- [4]. De Roock S, Hantson P, Laterre PF, Duprez T. Extensive pallidal and white matter injury following cocaine overdose. *Intensive Care Med* 2007; 33: 2030-1. [\[CrossRef\]](#)
- [5]. Salem H, Barton T, Taha A, Andersen A, Teixeira AL. Methylenedioxyamphetamine (MDMA)-induced toxic leukoencephalopathy: a case report. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology* 2018; 28: 215-9. [\[CrossRef\]](#)
- [6]. Andersen SN, Skullerud K. Hypoxic/ischaemic brain damage, especially pallidal lesions, in heroin addicts. *Forensic Sci Int* 1999; 102: 51-9. [\[CrossRef\]](#)
- [7]. Keogh CF, Andrews GT, Spacey SD, Forkheim KE, Graeb DA. Neuroimaging features of heroin inhalation toxicity: "chasing the dragon". *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180: 847-50. [\[CrossRef\]](#)
- [8]. Wollman SC, Alhassoon OM, Stern MJ, Hall MG, Rompogren J, Kimmel CL, et al. White matter abnormalities in long-term heroin users: a preliminary neuroimaging meta-analysis. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2015; 41: 133-8. [\[CrossRef\]](#)
- [9]. Falcone S, Post MJ. Encephalitis, cerebritis, and brain abscess: pathophysiology and imaging findings. *Neuroimaging Clin N Am* 2000; 10: 333-53. [\[CrossRef\]](#)
- [10]. Leuthardt EC, Wippold FJ 2nd, Oswood MC, Rich KM. Diffusion-weighted MR imaging in the preoperative assessment of brain abscesses. *Surg Neurol* 2002; 58: 395-402. [\[CrossRef\]](#)
- [11]. Quickfall J, Crockford D. Brain neuroimaging in cannabis use: a review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006; 18: 318-32. [\[CrossRef\]](#)
- [12]. Gee P, Tallon C, Long N, Moore G, Boet R, Jackson S. Use of recreational drug 1,3 Dimethylamylamine (DMAA) [corrected] associated with cerebral hemorrhage. *Ann Emerg Med* 2012; 60: 431-4. Erratum in: *Ann Emerg Med* 2013; 61: 26. [\[CrossRef\]](#)
- [13]. Creagh S, Warden D, Latif MA, Paydar A. The new classes of synthetic illicit drugs can significantly harm the brain: a neuro imaging perspective with full review of MRI findings. *Clin Radiol Imaging J* 2018; 2: 000116. [\[CrossRef\]](#)
- [14]. Filbey FM, Aslan S, Calhoun VD, Spence JS, Damaraju E, Caprihan A, et al. Long-term effects of marijuana use on the brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111: 16913-8. [\[CrossRef\]](#)
- [15]. Wallace IR, Dynan C, Esmonde T. One confused patient, many confused physicians: a case of delayed post-hypoxic leukoencephalopathy. *QJM* 2010; 103: 193-4. [\[CrossRef\]](#)
- [16]. McKinney AM, Kieffer SA, Paylor RT, SantaCruz KS, Kendi A, Lucato L. Acute toxic leukoencephalopathy: potential for reversibility clinically and on MRI with diffusion-weighted and FLAIR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: 192-206. [\[CrossRef\]](#)
- [17]. Ashikaga R, Araki Y, Miura K, Ishida O. Cranial MRI in chronic thinner intoxication. *Neuroradiology* 1995; 37: 443-4. [\[CrossRef\]](#)

Eğitici Noktalar

Sayfa 103

Kokain toksisitesinin santral sinir sistemi (SSS) toksisitesi arasında serebral 6dem, akut infarkt6sler, hemoraji, posterior geri d6n6şümlü ensefalopati sendromu ve kronik beyaz cevher iskemisi yer almaktadır.

Sayfa 103

Nekroz ve iskeminin ortaya çıkma olasılığı kanamadan daha fazladır ve genellikle küçük damarları içerir. Poliarteritis nodosaya benzer damar duvarı nekrozlu (“hızlı arterit”) inflamatuvar vaskülit vardır.

Sayfa 103

Uzamiş vazospazm nedeniyle bilateral globus pallidus nekrozu, gözlemlenen en yaygın lezyon paternidir.

Sayfa 103

En sık etkilenen alan globus pallidus olup kronik eroin bağımlılarının yaklaşık %5-10’unda bu bölgede infarktler mevcuttur. Eroin ilişkili lökoensefalopati, “Chasing the dragon” olarak adlandırılan, eroin dumanın inhalasyonu sonucu oluşan toksik bir lökoensefalopatidir ve eroin enjeksiyonu veya oral alımı takiben görülmez.

Sayfa 104

Açıklanamayan intraserebral kanamaların ayırıcı tanısında özellikle genç hastalarda sentetik veya doğal kanabinoidlerin kullanımı akılda tutulmalıdır.

Sayfa 104

Globus pallidus, beyin sapı, serebellum, periventriküler ve derin serebral beyaz cevherde T2 ağırlıklı serilerde simetrik ve diffüz sinyal artışı görülebilir. Bu lezyonlarda kontrast tutulumu beklenmezken difüzyon ağırlık incelmede korona radiata ve sentrum semiovalede simetrik azalmış görünür difüzyon katsayısı değerleri izlenebilir.

Sayfa 105

Kronik toluen kötüye kullanımında MRG’de serebrum, serebellum ve korpus kallosum atrofisi ile jeneralize hacim kaybı, özellikle piramidal ve pontoserebellar yolakları tutan ak madde gliozisi, serebral beyaz cevher, beyin sapı ve serebellumda T2 hiperintens lezyonlar ve derin gri maddede demir birikimine bağlı T2 ağırlıklı serilerde hipointensite görülebilir.

Çalışma Soruları

1. Amfetamin ve türevlerine bağlı ensafalopatiyle ilişkili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?
 - a. Kokain, IV veya inhalasyon kullanımından sonra vazospazm, vaskülit veya toksik ensefalopatiye yol açabilir.
 - b. Kokain kullanım öyküsü bulunan hastada akut hemorajik inmeden şüpheleniliyorsa görüntüleme yöntemlerinden öncelikle difüzyon MR önerilmektedir.
 - c. MR anjiyografi, beyin dolaşımının ana dallarında fokal daralmayı ortaya çıkarabilir.
 - d. Kokain nörolojik olarak serebral ödem, akut infarktüsler, hemoraji, posterior geri dönüşümlü ensefalopati sednromu ve kronik beyaz cevher iskemisi ile prezente olabilir.
 - e. Kokain, hücre zarları boyunca hızlı difüzyon ile yüksek lipid çözünürlüğüne sahip bir madde olup IV veya inhalasyon kullanımından sonra vazospazm, vaskülit veya toksik ensefalopatiye yol açabilir.

2. Opioidler ve türevlerinede bağlı toksik ensafalopatiyle ilişkili aşağıdakilerden hangisi doğrudur?
 - a. Eroin, kokain gibi oldukça hidrofilik bir karaktere sahiptir.
 - b. Eroin inhalasyonu sonucu gelişen spongiform ensefalopatide subkortikal U-fibrilleri ve serebellumun dentat nükleusu karakteristik olarak tutulur.
 - c. En sık etkilenen alan globus pallidus olup kronik eroin bağımlılarının yaklaşık %5-10'unda bu bölgede infarktılar mevcuttur.
 - d. "Chasing the dragon" olarak adlandırılan, toksik bir lökoensefalopati eroin enjeksiyonu veya oral alımı takiben görülür.
 - e. Bu grup içerisinde eroin en az kötüye kullanılan ve beyinde en zayıf yan etkisi olan maddedir.

3. Sentetik veya doğal kanabinoidlere sekonder toksik ensafalopati ile ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?
 - a. İntraserebral kanamaya neden olabilir.
 - b. Literatürde orta serebral arter sulama alanında multi-embolik akut serebral infarkt ve global hipoksik iskemik hasar bildirilen olgular vardır.
 - c. Kronik kullanımda ba orbito-frontal kortekste volüm kaybı gösterilmiştir.
 - d. Açıklanamayan intraserebral kanamaların ayırıcı tanısında özellikle ileri yaş hastalarda sentetik veya doğal kanabinoidlerin kullanımı akılda tutulmalıdır.
 - e. Sentetik veya doğal kanabinoidler, semptomimetik semptomlarla birlikte öforik ve psikoaktif etkileri ile esrara benzeyen, yeni bağımlılık yapan maddelerdir.

Çalışma Soruları

4. MDMA kullanımında sekonder toksik ensafalopatiyle ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?
- Poliarteritis nodosaya benzer damar duvarı nekrozlu (“hızlı arterit”) inflamatuvar vaskülit vardır ve genellikle büyük damarları içerir.
 - Nekroz ve iskeminin ortaya çıkma olasılığı kanamadan daha fazladır.
 - Uzamış vazospazm nedeniyle bilateral globus pallidus nekrozu, gözlemlenen en yaygın lezyon paternidir.
 - Kronik ekstazi kullanıcılarında ayrıca hipokampal atrofi gelişebilir.
 - Sentetik veya doğal kanabinoidler, semptomimetik semptomlarla birlikte öforik ve psikoaktif etkileri ile esrara benzeyen, yeni bağımlılık yapan maddelerdir.
5. Madde kullanıma bağlı toksik ensefalopatiler ile ilgili aşağıdakilerden hangisi doğrudur?
- Benzodiyazepine bağlı ensafalopatide globus pallidus, beyin sapı, serebellum, periventriküler ve derin serebral beyaz cevherde T1 ağırlıklı serilerde asimetrik, fokal sinyal artışı görülebilir.
 - Benzodiyazepine bağlı ensafalopatide periventriküler beyaz cevher lezyonlarında yoğun kontrast tutulumu izlenir.
 - Kronik toluen kötüye kullanımında MRG’de serebrum, serebellum ve korpus kallosum atrofisi ile jeneralize hacim kaybı ve derin gri maddede demir birikimine bağlı T2 ağırlıklı serilerde hipointensite görülebilir.
 - Benzodiyazepine bağlı ensafalopatide globus pallidus ve beyaz cevher lezyonlarında difüzyon kısıtlanması beklenen bir bulgu değildir.
 - Kokain kullanım öyküsü bulunan hastada akut hemorajik inmeden şüpheleniliyorsa görüntüleme yöntemlerinden öncelikle MRG önerilmektedir.

Kemoterapi ve Radyoterapiye Bağlı Ensefalopati

Hanefi Yıdırım^{ID}, Yusuf Doğan^{ID}, Hasan Eryeşil^{ID}

ÖĞRENME HEDEFLERİ

- Kemoterapiye bağlı santral sinir sistemi (SSS) toksisitesi hakkında bilgi sahibi olmak
- Radyoterapiye bağlı SSS komplikasyonlarını değerlendirmek
- Radyoterapiye bağlı psödoprogresyon ve radyasyon nekrozunu tanımlayabilmek
- Eş zamanlı kemo-radyoterapi tedavisi alanlarda SSS toksisitesini kavrayabilmek

Yıdırım H, Doğan Y, Eryeşil H. Kemoterapi ve Radyoterapiye Bağlı Ensefalopati. *Trd Sem* 2023;11(1):109-120.

ÖZ

Kanser tedavisindeki gelişmelerle birlikte kanserli hastaların yaşam süresi uzamış ve buna bağlı olarak kanserli hastalarda gelişebilen nörolojik bozuklukların görülme sıklığı artmıştır. Kanserli hastalarda görülen nörolojik komplikasyonlar metastaz, para-neoplastik sendrom, böbrek ve karaciğer yetmezliği gibi metabolik sebeplere bağlı olabileceği gibi radyoterapi ve kemoterapiye bağlı da gelişebilmektedir. Sitotoksik ve biyolojik ajanlar daha çok periferik sinir sistemini etkilemekle birlikte, bu ajanların santral sinir sistemi (SSS) komplikasyonları da mevcuttur. Kemoterapi ile ilişkili en yaygın görülen yan etkiler akut beyaz cevher hastalığı, posterior reversible ensefalopati sendromu, arteriyel ve venöz yapıarda tromboz veya kanama gibi vasküler patolojiler olarak sayılabilir. Bunların yanında aseptik menenjit, akut panserebellar sendrom, transvers miyelopati, kronik bilişsel bozukluk gibi komplikasyonlarda tanımlanmıştır. Radyoterapi birçok beyin tümöründe tek başına ya da kemoterapi ile birlikte kombine olarak kullanılan tedavi yöntemidir. Genel olarak kraniyal radyoterapi iyi tolere edilmekle birlikte, radyoterapinin kısa dönem ve uzun dönem SSS yan etkileri görülebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ensefalopati, kemoterapi, manyetik rezonans görüntüleme, radyoterapi

GİRİŞ

Kanser tedavisindeki gelişmelerle birlikte kanserli hastaların yaşam süresi uzamış ve buna bağlı olarak kanserli hastalarda gelişebilen nörolojik bozuklukların görülme sıklığı artmıştır. Nörolojik komplikasyonlar hastalığın herhangi bir zamanında görülebilmekte ve morbidite ve mortalite nedeni olabilmektedir.

Kanserli hastalarda görülen nörolojik komplikasyonlar metastaz, para-neoplastik sendrom, böbrek ve karaciğer yetmezliği gibi metabolik sebeplere bağlı olabileceği gibi radyoterapi ve kemoterapiye bağlı da gelişebilmektedir. Sitotoksik ve biyolojik ajanlar daha çok periferik sinir sistemini etkilemekle birlikte, bu ajanların santral sinir sistemi (SSS) komplikasyonları da mevcuttur. Bu yazıda kemoterapiye bağlı gelişen SSS komplikasyonları ele alınacaktır.

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

✉ Hanefi Yıdırım • yildirimhanefi@gmail.com

© 2023 Türk Radyoloji Derneği.
Tüm hakları saklıdır.

doi: 10.4274/trs.2023.224090

turkadyolojiseminerleri.org

Kemoterapi ilişkili SSS toksisitesi, benzer semptomlar göstermesi nedeni ile beyin metastazı, metabolik durumlar ve sayısız başka nedenlere bağlı oluşan ensefalopati ve paraneoplastik sendrom gibi patolojiler ile karışabilir. Doğru ayırıcı tanıya erken ulaşmak önemli ve zordur. Tedavi ilişkili ensefalopati tanısı koyabilmek hastanın prognozunu önemli ölçüde değiştirebilir.

Kemoterapiye bağlı SSS toksisitesinin oluşumu ilacın dozuna, verilmiş şekline, radyasyon tedavisi alıp almadığına, kullanılan diğer ilaçlara, hastanın komorbiditesine, renal ve hepatik bozukluklara ve hastanın yaşına bağlı olarak değişkenlik gösterir [1].

Kemoterapi ilişkili nörotoksosite, ilaçların çeşitliliği ve farklı kombinasyonlarda kullanılması nedeni ile klinik ve radyolojik olarak çok farklı şekillerde görülebilir. En yaygın görülen etkiler akut beyaz cevher hastalığı, posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES), arteriyel ve venöz yapılar da tromboz veya kanama gibi vasküler patolojiler olarak sayılabilir [2]. Bunların yanında aseptik menenjit, akut pansebellar sendrom, transvers miyelopati ve kronik bilişsel bozukluk gibi komplikasyonlarda tanımlanmıştır [3].

ENSEFALOPATİ

Santral sinir sistemini etkileyen en yaygın kemoterapi ilişkili toksisite ensefalopatidir. Bilinç bulanıklığı, nöbet, nörodavranışsal bozukluk veya fokal nörolojik bulgularla kendini gösterebilir. Birçok farklı kemoterapotik ajan ensefalopatiye neden olabilir. Kemoterapi dışında metabolik ve endokrin bozukluk, SSS enfeksiyonu, metastaz gibi birçok durum ensefalopati ayırıcı tanısında düşünülmelidir. Sistemik yüksek doz metotreksatın akut, subakut ve kronik ensefalopatiye neden olabileceği bildirilmiştir. İfosfamid genellikle geri dönüşümlü akut ensefalopati tablosuna neden olabilir. Bunun dışında sisplatin, mitomisin C, yüksek doz fludarabin gibi birçok kemoterapotik ajanlar ensefalopatiye yol açabilir. 5-flourourasil tedavisi hipe-

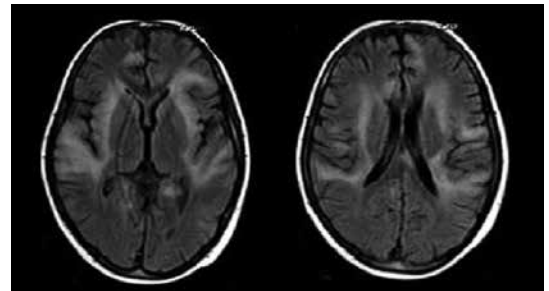
ramonyemi ve beyin parankiminde transient multifokal kontrastlanmayla birlikte kendini gösteren ensefalopatiye neden olabilir [3].

Akut ensefalopati tedavi başlangıcında görülürken subakut ensefalopati tedavi sonrası 1 hafta ila 6 ay aralığında, gecikmiş ensefalopati ise tedavi sonrası 6 aydan uzun süreçte gözlenir [3].

Akut lökoensefalopatide manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları olarak periventriküler beyaz cevherde, sentrum semiovale ve korona radiata düzeyinde T2/FLAIR sekanslarda bilateral simetrik intensite artışları görülebilir. Erken dönemde bu alanlarda difüzyon kısıtlanması gözlenebilir. Kontrast tutulumu genellikle beklenmez [4]. Bu durum genellikle geri dönüşümlüdür, çoğu hastada ilacın kesilmesi ile birlikte tamamen iyileşme gözlenmektedir (Resim 1) [5].

Gecikmiş lökoensefalopatide MRG'de T2 ağırlıklı görüntülerde diffüz beyaz cevher hiperintensitesine parankimal hacim kaybı eşlik eder. T2A hiperintensitesi U fiberlere ve korpus kallozuma yayılım gösterebilir. Beyaz cevherde ensefalomalazik alanlar gözlenebilir [2].

Ayrıca yüksek doz metotreksat tedavisinde subakut lökoensefalit olarak tanımlanan stroke-like sendrom bildirilmiştir. Stroke-like sendromda MRG'de periventriküler beyaz cevherde T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens, difüzyonda kısıtlanma gösteren fokal alanlar izlenir. Genellikle takip görüntülerde difüzyon kısıtlanması geriler [6].



Resim 1. Yüksek doz metotreksat tedavisine bağlı T2/FLAIR görüntülerde periventriküler alanda konfluent oluşturan hiperintens diffüz beyaz cevher tutulumları (Prof. Dr. Alpay ALKAN'ın izniyle).

Posterior Reversible Ensefalopati Sendromu

PRES genellikle geri dönüşümlü akut bir ensefalopati tablosudur. Klinik bulguları baş ağrısı, nöbet, görme bozuklukları ve mental durum değişiklikleridir. Kemoterapi sonrası saatler içerisinde gelişebileceği gibi birkaç gün sonra da görülebilir. PRES ile ilişkilendirilen ajanlar başlıca siklosporin, sisplatin, 5-florourasil, metotreksat, ifosfamid, bevasizumab olarak sayılabilir [5].

PRES daha önceden hipertansiyon ve böbrek yetmezliğine sekonder metabolik bozukluklar sonucu olduğu düşünülse de son çalışmalar kemoterapötik ilaçların direk toksik etkisi ve tümör lizisin böbreği etkilemesi ile de oluşabileceğini göstermiştir. Kemoterapi ilişkili PRES'de hipertansiyon olması şart değildir [2].

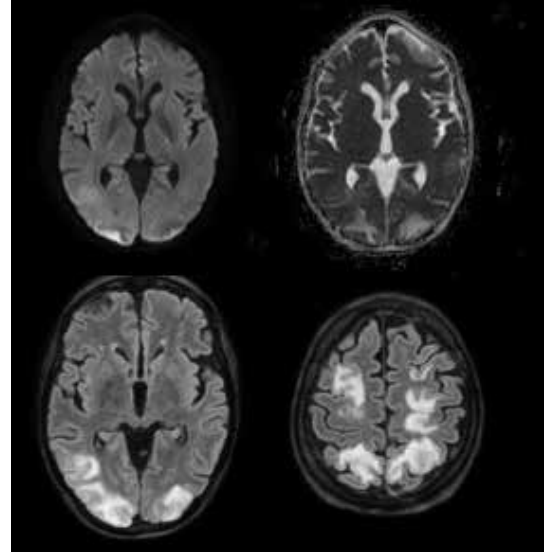
MRG'de vazojenik ödem ile uyumlu genellikle simetrik tutulumlu parankimal T2A hiperintens görünüm izlenmektedir. Asimetrik tutulumlar da bildirilmiştir. **Genellikle parietal ve oksipital lobları tutmakla birlikte frontal lob ve serebellum tutulumları da görülebilir. Difüzyonda kısıtlanma izlenmez. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve görünür difüzyon katsayısında hiperintens T2 shine-true görülebilir. İskemi ile ayırıcı tanısında difüzyon kısıtlanmasının izlenememesi önemlidir.** Tutulum alanlarında kontrast tutulumları beklenmez. Ancak nöbet sonrası erken dönemde kontrast tutulumu olabileceği bildirilmiştir (Resim 2) [2, 4].

Nörovasküler Komplikasyon

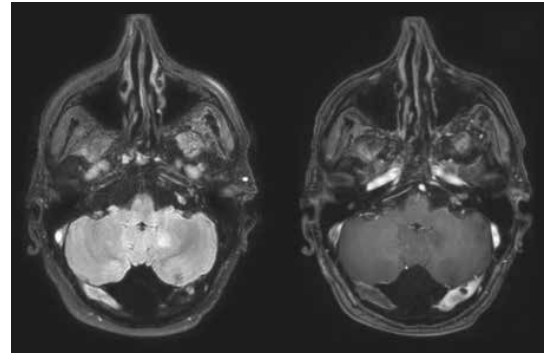
Pek çok farklı kemoterapik ajan venöz tromboz, arteriyel tromboembolizm ve hemoraji gibi nörovasküler olaylara neden olabilir. **Sisplatinin iskemik inme, L-asparaginazın venöz tromboz ve intrakraniyal kanamaya, mitomisin trombotik mikroanjyopatiye yol açabileceği bilinmektedir.** Trombositopeniye neden olan kemoterapi rejimleri subaraknoid ve subdural hemorajilere yol açabilir. Ayrıca vasküler endotelial büyüme faktörü/vasküler endotelial

büyüme faktörü reseptörlerini inhibe ederek angiogenezisi engelleyen bevasizumab, sorafenib, sunitinib gibi monoklonal antikorlar da hipertansiyon, arteriel ve venöz tromboembolizm ve intrakraniyal hemorajiye neden olabilir (Resim 3) [1, 3].

5-florourasil kardiyotoksik bir ajan olup koroner vazospazma yol açabileceği bilinmektedir.

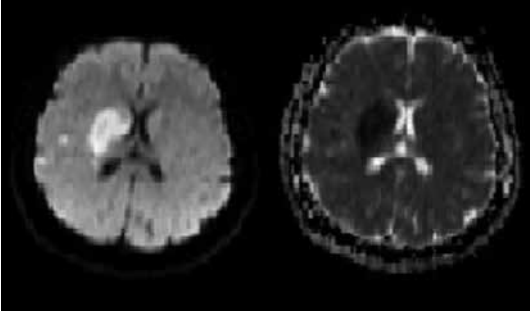


Resim 2. 5-florourasil ve oksaliptin kemoterapisi alan mide kanseri tanılı hastada tedavinin 5. gününde gelişen PRES. Her iki temporal, parietal, oksipital lobda difüzyonda kısıtlanma göstermeyen T2A'da hiperintens alanlar. Her iki frontal lobda da fokal tutulum alanları. PRES: Posterior reversible ensefalopati sendromu.



Resim 3. Bevasizumab kullanan hastada gelişen sağ transvers sinüs trombozu. FLAIR görüntüde sağ transvers sinüste sinyal void kaybı izlenmekte olup kontrastlı T1A'da sağ transvers sinüste dolum defekti ve aynı seviyede retroserebellar araknoid kist izlenmektedir.

Bununla birlikte serebral vazospazma da neden olarak stroke-like sendroma yola açabileceğini gösteren olgular bildirilmiştir (Resim 4) [7].



Resim 4. 5-flourourasil tedavisine bağlı sağ bazal ganglionlar düzeyinde difüzyonda kısıtlanma gösteren stroke-like sendrom ile uyumlu görünüm mevcuttur (Prof. Dr. Alpay ALKAN'ın izniyle).

Aseptik Menenjit

Aseptik menenjit intratekal kemoterapi tedavisi sırasında ortaya çıkabilir. İntratekal metotreksat tedavisi alan hastaların %10-%60'ında görülebildiği bildirilmiştir. Baş ve boyun ağrısı, ateş, bulantı, kusma ve laterji gibi klinik bulgularla kendini gösterir. Beyin omurilik sıvısı incelemesinde hafif pleositoz ve protein artışı izlenirken mikrobiyolojik ajan saptanmaz. Çoğu hasta kortikosteroid ve antipiretik tedavisi ile iyileşir ve klinik bulgular günler içerisinde düzelir [5].

Radyolojik bulguları menenjit bulguları ile benzerdir. MRG'de FLAIR sekansında sulkus ve sisternalarda hiperintensite ve T1 ağırlıklı kontrastlı serilerde leptomeningeal kontrastlanma izlenebilir. Postkontrast FLAIR sekansında leptomeningeal kontrastlanma en duyarlı bulgudur [8].

Ayrıca nadir görülmesine rağmen intratekal kemoterapik ajanlara bağlı transvers miyelopatinin gelişebildiği gösterilmiştir [9].

RADYASYONA BAĞLI ENSEFALOPATI

Radyoterapi birçok beyin tümöründe tek başına ya da kemoterapi ile birlikte kombine olarak

kullanılan tedavi yöntemidir. Radyoterapi cerrahi operasyondan sonra kalan tümör hücrelerini yok etmek amacıyla, cerrahi yapılamayan hastalarda primer tedavi yöntemi olarak ya da tümöre bağlı semptomları azaltmak amacıyla uygulanmaktadır [10].

Genel olarak kraniyal radyoterapi iyi tolere edilmekle birlikte, radyoterapinin kısa dönem ve uzun dönem yan etkileri görülebilmektedir. Bir kısım hastalarda görülen radyoterapi ilişkili yan etkilerin radyoterapi protokolüne, tümör ve hasta ilişkili nedenlere bağlı olduğu tespit edilmiştir. Radyoterapi dozu, tedavinin uygulandığı beyin hacmi, radyoterapi tekniği (stereo-taktik radyocerrahi, brakiterapi vb.) gibi protokol ilişkili etmenler önem arz etmektedir. Bunlar dışında tümörün boyutu, tümör ilişkili ödem, hastanın yaşı (60 yaş üstü ve 12 yaş altı en yüksek risk), hastanın ek vasküler hastalıkları (hipertansiyon, diyabet gibi) yan etkinin oluşumu açısından göz önünde bulundurulması gereken faktörlerdendir [11].

Radyoterapi diğer birçok kanser tedavisinde olduğu gibi sitotoksik etki göstermektedir. **Radyasyonun beyin tümörlerinde tedavi olarak kullanılmasından bu yana 1930'lardan itibaren birçok merkezi ve periferik sinir sistemi hasarı ile ilişkili yan etkiler tanımlanmıştır. Bu yan etkiler, radyoterapi sonrası semptomun ortaya çıktığı zamana bağlı olarak akut, subakut ve geç (kronik) dönem toksisite olarak sınıflanmıştır [11].**

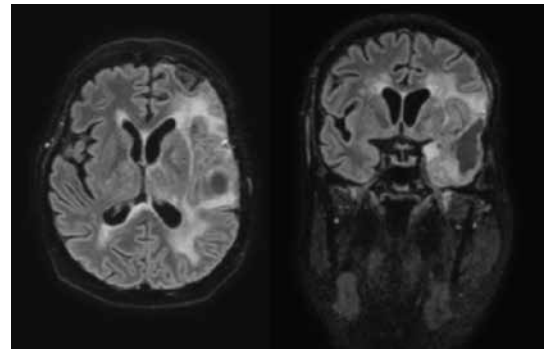
Akut toksisite radyoterapi sonrası ilk günlerde veya en geç ilk birkaç hafta içerisinde ortaya çıkan yan etkileri kapsamaktadır. Bu etkiler nispeten sık görülmekle beraber genellikle kendi kendilerini sınırlar ve kolay kontrol altına alınmaktadır. En sık görülen semptomlar arasında yorgunluk, mide bulantısı-kusma, iştahsızlık, radyasyon ilişkili alopesi, baş ağrısı ve beyin ödemi yer almaktadır. Radyasyon tedavi planlaması, radyasyon dozu ve fraksiyonu çizelgelerinin kullanımı, kortikosteroidlerin kullanımı nedeniyle akut ensefalopati nadir görülse de bu dönemde komplikasyon olarak gelişebileceği bildirilmiştir. Özellikle akut ensefalopatili hastalarda baş ağrısı, fokal nörolojik defisit, ileri dönemde kafa içi basıncın artışına bağlı sereb-

ral herniasyon ve ölüm dahi görülebilmektedir [10]. Radyoterapiye bağlı akut toksisite durumunda semptomlar giderek kötüleşebilmektedir. Tanımlanan akut ödematöz toksisitenin radyasyon sonrası sitokin salınımına, kan-beyin bariyerinin bozulup vazodilatasyonun oluşmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. **Akut radyasyon hasarında kraniyal MRG görüntülemesi çoğu zaman normal olmakla birlikte bazı durumlarda T2 ağırlıklı görüntülerde geçici diffüz beyin ödemi izlenebilir.** Konvansiyonel fraksiyonlama ile 60 Gray'e (Gy) kadar olan dozlarda (her fraksiyonda yaklaşık 1.8-2 Gy) oluşan yan etkiler hafiftir ve genellikle kendi kendini sınırlar. Nadiren görülmekle birlikte akut dönemde semptomlar kötüleşebilir ve bu hastalarda deksametazon yanı sıra cerrahi müdahale hayat kurtarıcı olmaktadır. Güncel tedavi protokolünde yer almamakla birlikte, tüm beynin yüksek doz radyasyona (günde 2 kez ve >6 Gy fraksiyonlama) maruz kalması sonucu akut nörotoksisite ve ölüm görülebilir [12].

Radyoterapi sonrası ilk haftalar ve aylarda ortaya çıkan yan etkiler subakut toksisite olarak tanımlanmaktadır. Radyoterapinin tamamlanmasından itibaren 2 hafta ile 6 aydan sonra baş ağrısı, letarji, mide bulantısı, yorgunluk, nörobilişsel bozukluklar veya diğer nörolojik defisitler ile kendini gösteren ve görüntüleme bulgularında ilerlemenin eşlik ettiği subakut ensefalopati durumu görülebilmektedir. **Subakut toksisite döneminde transient demiyelinizasyona ve ödeme bağlı olarak, kraniyal MRG'de periventriküler beyaz cevherde T2 ağırlıklı görüntülerde diffüz ya da fokal sinyal artışı izlenmektedir (Resim 5) [4]. Malign glial tümörlü hastaların %50'sinde ilk radyoterapi seansı sonrası 3 aylık dönemde psödoprogresyon görülebilmektedir. Psödoprogresyon kraniyal MRG'de cerrahi rezeksiyon kavitesi düzeyinde belirgin kontrastlanma ve ödem olarak görülmektedir. Tipik olarak bu hastaların klinik ve radyolojik bulguları kortikosteroid tedavisi ile düzelmektedir [1]. Bunlara ek olarak MR spektroskopide (MRS) laktat pikinin görülmesi ve perfüzyon MRG'de serebral kan hacminde (CBV) artışın olmaması psödoprogresyonu desteklemektedir (Resim 6, 7). Psödoprogresyonda bu alanlarda kolin mik-**

tarı azalmakta iken, nüks tümörde kolin pikinde, kolin/kreatin ve kolin/N-asetil aspartat oranında artış izlenmektedir.

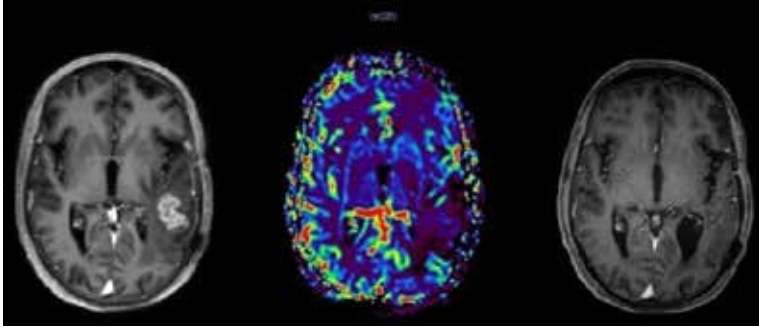
Radyoterapi tedavisi başlangıcından itibaren 90 gün sonra kronik dönem toksisite meydana gelebilmektedir. Radyoterapi sonrası akut-subakut dönem etkiler genellikle kendini sınırlar iken, geç dönem yan etkiler kendini sınırlamaz ve en çok korkulan sekeller bu dönemde meydana gelmektedir [11]. Radyoterapinin geç dönem etkileri arasında beyaz cevher değişiklikleri, radyonekroz, vasküler lezyonlar, laküner infarktlar ve parankimal kalsifikasyonlar yer almaktadır [12]. Lökoensefalopati bu dönemde yüksek radyasyon dozu ile ilişkili potansiyel bir tehlike olarak görülmektedir. Özellikle klinik olarak nörobilişsel bozukluk, nöbet, dizartri ve uyuşukluk ile seyreden bu süreç radyoterapi sonrası aylar veya yıllar içerisinde ortaya çıkabilmektedir. Kraniyal MRG'de periventriküler alanda daha belirgin olmak üzere beyaz cevherde T2 ağırlıklı görüntülerde yaygın intensite artışı, bilgisayarlı tomografide beyaz cevher dansitesinde azalma görülür. Bu bulgulara ek olarak beyin parankiminde atrofi ve ventriküllerde dilatasyon eşlik etmektedir [10]. Geç dönem bulgular arasında radyasyon nekrozu gelişmekte olup etkilenen alanlarda irreversible nekrotik beyin hasarı oluşmaktadır. Nekroz alanında kan beyin bariyerinde bozulma ve vazojenik ödem bulunmaktadır. Klinik faktörler (tümörün yaygınlığı, cerrahi morbidite), >50 Gy üzerinde radyasyon dozu ve adjuvan kemoterapi radyasyon nekrozu açısından risk



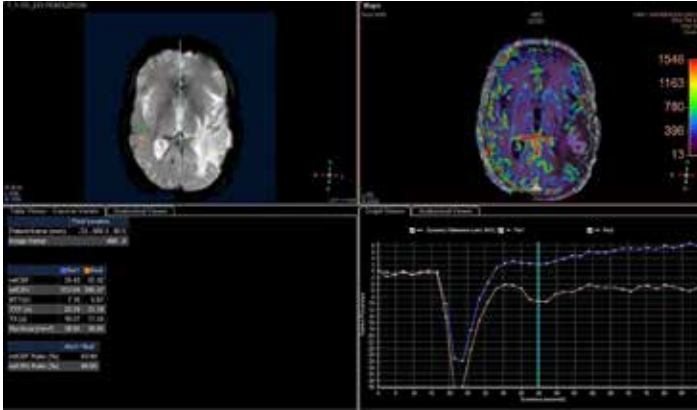
Resim 5. Radyoterapi sonrası, sol temporalde yer alan rezeksiyon kavitesi çevresinde ve bilateral periventriküler beyaz cevherde FLAIR'de sinyal artışları.

oluşturmaktadır. Radyasyon nekrozunun klinik bulguları, asemptomatik durumdan, fokal nörolojik bulgulara, nöbet, kraniyal sinir defisitlerine ve ölüme neden olabilecek kadar geniş bir yelpazede görülmektedir [4]. Özellikle baş-b boyun kanserlerinin tedavisinde önemli rol oynayan radyoterapiye bağlı olarak, temporal loblar radyasyon nekrozunun sık görüldüğü alanlardır. Bunlara ek olarak, tümör progresyonu ile benzer görüntüleme özellikleri taşıması nedeniyle radyasyon nekrozu ayırımı yapabilmek önem arz etmektedir [5]. Radyasyon nekrozunun, tümör progresyonundan kesin ayırımı histopatolojik olarak yapılmakla birlikte; konvansiyonel MRG'ye ek olarak perfüzyon MRG ve MR spektroskopisi ayırım açısından yardımcı olmaktadır. **Radyasyon nekrozu konvansiyonel kraniyal MRG'de tümör lokalizasyonuna belir-**

li bir mesafede yer alan, bazen kitle etkisi de oluşturabilen, vazojenik ödemin eşlik ettiği T2/FLAIR sekanslarında hiperintensite ve T1 kontrastlı görüntülerde "İsviçre peynirini" andıran nodüller, lineer fokal kontrastlanma artışı gösteren alan olarak izlenmektedir. Perfüzyon MRG bulguları, bu alanlardaki iskemik ve iyatrojenik vaskülopatilere bağlı olarak perfüzyon renk haritasında perfüzyon artışının olmadığı perfüzyon defekti olarak izlenmektedir. Radyonekroz alanlarında tümöral lezyon alanlarına kıyasla CBV'de artış izlenmemektedir (Resim 8, 9). Bazı durumlarda hastalarda her iki antite beraber bulunabildiğinden perfüzyon MRG bulguları ile de net ayırım yapılamamaktadır. MRS'de radyasyon nekrozu alanlarında yüksek lipid ve laktat pikleri görülmesi tanıya yardımcı olmaktadır. Radyasyonun geç serebrovasküler etkileri

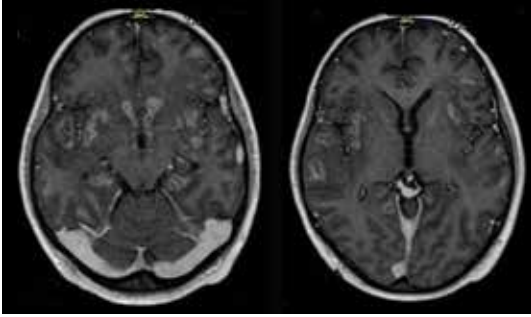


Resim 6. Malign glioblastom nedeniyle opere olan ve radyoterapi alan hastada temporalde rezeksiyon kavitesi düzeyinde yeni gelişen kontrastlanma alanı izlenmekte olup, bu alandan yapılan perfüzyon MRG'de perfüzyon defekti ile uyumlu renk azalması izlenmektedir. Takip görüntülerde kontrastlanmanın regrese olduğu izlenmektedir. MRG: Manyetik rezonans görüntüleme.



Resim 7. Sol temporalde psödoprogresyon lehine değerlendirilen aynı hastanın perfüzyon MRG'sinde; kontrastlanma alanında renk azalması izlenmekte olup, simetrik beyin parankimi ile karşılaştırmalı değerlendirmede CBV artışının olmaması psödoprogresyonu desteklemektedir. MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, CBV: Serebral kan hacmi.

Ölümcül bir komplikasyon olan dissemine nekrotizan lökoensefalopati (DNL) intratekal tedaviyi içeren kemoterapi veya kombine kemoradyoterapi tedavisi alanlarda görülebilir. DNL BT'de serebral beyaz cevherde simetrik olarak diffüz dansite azalması şeklinde görülür. Asimetrik tutulumlar da bildirilmiştir. Geç evrelerde bazal ganglionlarda ve subkortikal beyaz cevherde kalsifikasyonlar görülebilir. MR'de beyaz cevherde T2A'da hiperintens, postkontrast T1A'da yamalı veya diffüz kontrast tutulumları izlenir (Resim 10). Bu komplikasyon yüksek doz kemoterapi ve tüm beyne yönelik radyoterapi alan primer SSS lenfoma tanıli yetişkin hastalarda ve benzer tedavi alan akut lenfoblastik lösemi tanıli çocuk hastalarda da bildirilmiştir [9, 14].



Resim 10. Metotreksat tedavisine bağlı gelişen dissemine nekrotizan ensefalopati. Her iki serebral hemisferde, kortikal alanlarda ve bazal ganglionlar düzeyinde simetrik tutulum gösteren, kontrastlanan multiple odaklar (Prof. Dr. Alpay ALKAN'ın izniyle).

Kaynaklar

- [1]. Nolan CP, DeAngelis LM. Neurologic complications of chemotherapy and radiation therapy. *Continuum (Minneap Minn)* 2015; 21: 429-51. [\[CrossRef\]](#)
- [2]. Yağmurlu B, Akyürek S, Fitoz S, Demirkazık A. MRI of non-neoplastic cranial complications of malignant disorders. *Diagn Interv Radiol* 2008; 14: 61-8. [\[CrossRef\]](#)
- [3]. Taillibert S, Le Rhun E, Chamberlain MC. Chemotherapy-related neurotoxicity. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016; 16: 81. [\[CrossRef\]](#)
- [4]. Rossi Espagnet MC, Pasquini L, Napolitano A, Cacchione A, Mastronuzzi A, Caruso R, et al. Magnetic resonance imaging patterns of treatment-related toxicity in the pediatric brain: an update and review of the literature. *Pediatr Radiol* 2017; 47: 633-48. [\[CrossRef\]](#)
- [5]. Dietrich J. Neurotoxicity of Cancer Therapies. *Continuum (Minneap Minn)* 2020; 26: 1646-72. [\[CrossRef\]](#)
- [6]. Valle DA, Kakehasi FM, Melo RM, Siqueira CM, Soares TF, Rodrigues KE. Stroke-like encephalopathy following high-dose intravenous methotrexate in an adolescent with osteosarcoma: a case report. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2016; 38: 364-7. [\[CrossRef\]](#)
- [7]. Ozer M, Dumas B, Horta L, Sadrzadeh H. 5-Fluorouracil associated neurovascular toxicities. *Curr Probl Cancer* 2021; 45: 100746. [\[CrossRef\]](#)
- [8]. Vaswani AK, Nizamani WM, Ali M, Aneel G, Shahani BK, Hussain S. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced FLAIR magnetic resonance imaging in diagnosis of meningitis correlated with CSF analysis. *ISRN Radiol* 2014; 2014: 578986. [\[CrossRef\]](#)
- [9]. Soussain C, Ricard D, Fike JR, Mazon JJ, Psimaras D, Delattre JY. CNS complications of radiotherapy and chemotherapy. *Lancet* 2009; 374: 1639-51. [\[CrossRef\]](#)
- [10]. McTyre E, Scott J, Chinnaiyan P. Whole brain radiotherapy for brain metastasis. *Surg Neurol Int* 2013; 4: S236-44. [\[CrossRef\]](#)
- [11]. Cross NE, Glantz MJ. Neurologic complications of radiation therapy. *Neurol Clin* 2003; 21: 249-77. [\[CrossRef\]](#)
- [12]. Walker AJ, Ruzevick J, Malayeri AA, Rigamonti D, Lim M, Redmond KJ, et al. Postradiation imaging changes in the CNS: how can we differentiate between treatment effect and disease progression? *Future Oncol* 2014; 10: 1277-97. [\[CrossRef\]](#)
- [13]. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, Blatt V, Pession A, Tallini G, et al. MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2192-7. [\[CrossRef\]](#)
- [14]. Pande AR, Ando K, Ishikura R, Nagami Y, Ogawa M, Kamikonya N, et al. Disseminated necrotizing leukoencephalopathy following chemoradiation therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Radiat Med* 2006; 24: 515-9. [\[CrossRef\]](#)

Eğitici Noktalar

Sayfa 110

Kemoterapi ilişkili SSS toksisitesi, benzer semptomlar göstermesi nedeni ile beyin metastazı, metabolik durumlar ve sayısız başka nedenlere bağlı oluşan ensefalopati ve paraneoplastik sendrom gibi patolojiler ile karışabilir. Doğru ayırıcı tanıya erken ulaşmak önemli ve zordur. Tedavi ilişkili ensefalopati tanısı koyabilmek hastanın prognozunu önemli ölçüde değiştirebilir.

Sayfa 110

Kemoterapi ilişkili nörotoksisite, ilaçların çeşitliliği ve farklı kombinasyonlarda kullanılması nedeni ile klinik ve radyolojik olarak çok farklı şekillerde görülebilir. En yaygın görülen etkiler akut beyaz cevher hastalığı, posterior reversible ensefalopati sendromu (PRES), arteriyel ve venöz yapılarında tromboz veya kanama gibi vasküler patolojiler olarak sayılabilir. Bunların yanında aseptik menenjit, akut panserebellar sendrom, transvers miyelopati ve kronik bilişsel bozukluk gibi komplikasyonlarda tanımlanmıştır.

Sayfa 111

Genellikle parietal ve oksipital lobları tutmakla birlikte frontal lob ve serebellum tutulumları da görülebilir. Difüzyonda kısıtlanma izlenmez. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve görünür difüzyon katsayısında hiperintens T2 shine-true görülebilir. İskemi ile ayırıcı tanısında difüzyon kısıtlanmasının izlenememesi önemlidir.

Sayfa 111

Sisplatinin iskemik inme, L-asparaginazın venöz tromboz ve intrakraniyal kanamaya, mitomisin trombotik mikroanjyopatiye yol açabileceği bilinmektedir.

Sayfa 112

MRG'de FLAIR sekansında sulkus ve sisternalarda hiperintensite ve T1 ağırlıklı kontrastlı serilerde leptomeningeal kontrastlanma izlenebilir. Postkontrast FLAIR sekansında leptomeningeal kontrastlanma en duyarlı bulgudur.

Sayfa 112

Radyasyonun beyin tümörlerinde tedavi olarak kullanılmasından bu yana 1930'lardan itibaren birçok merkezi ve periferik sinir sistemi hasarı ile ilişkili yan etkiler tanımlanmıştır. Bu yan etkiler, radyoterapi sonrası semptomun ortaya çıktığı zamana bağlı olarak akut, subakut ve geç (kronik) dönem toksisite olarak sınıflanmıştır.

Sayfa 113

Akut radyasyon hasarında kraniyal MRG görüntülemesi çoğu zaman normal olmakla birlikte bazı durumlarda T2 ağırlıklı görüntülerde geçici diffüz beyin ödemi izlenebilir.

Eğitici Noktalar

Sayfa 113

Subakut toksisite döneminde transient demiyelinizasyona ve ödeme bağlı olarak, kraniyal MRG’de periventriküler beyaz cevherde T2 ağırlıklı görüntülerde diffüz ya da fokal sinyal artışı izlenmektedir. Malign glial tümörlü hastaların %50’sinde ilk radyoterapi seansı sonrası 3 aylık dönemde psödoprogresyon görülebilmektedir. Psödoprogresyon kraniyal MRG’de cerrahi rezeksiyon kavitesi düzeyinde belirgin kontrastlanma ve ödem olarak görülmektedir. Tipik olarak bu hastaların klinik ve radyolojik bulguları kortikosteroid tedavisi ile düzelmektedir. Bunlara ek olarak MR spektroskopide (MRS) laktat pikinin görülmesi ve perfüzyon MRG’de serebral kan hacminde (CBV) artışın olmaması psödoprogresyonu desteklemektedir. Psödoprogresyonda bu alanlarda kolin miktarı azalmakta iken, nüks tümörde kolin pikinde, kolin/kreatin ve kolin/N-asetil aspartat oranında artış izlenmektedir.

Sayfa 114

Radyasyon nekrozu konvansiyonel kraniyal MRG’de tümör lokalizasyonuna belirli bir mesafede yer alan, bazen kitle etkisi de oluşturabilen, vazojenik ödemin eşlik ettiği T2/FLAIR sekanslarında hiperintensite ve T1 kontrastlı görüntülerde “İsviçre peynirini” andıran nodüler, lineer fokal kontrastlanma artışı gösteren alan olarak izlenmektedir. Perfüzyon MRG bulguları, bu alanlardaki iskemik ve iyatrojenik vaskülopatilere bağlı olarak perfüzyon renk haritasında perfüzyon artışının olmadığı perfüzyon defekti olarak izlenmektedir. Radyonekroz alanlarında tümöral lezyon alanlarına kıyasla CBV’de artış izlenmemektedir.

Çalışma Soruları

1. PRES için aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?
 - a. Kemoterapi tedavisi sonrasında birkaç gün içinde gelişebilir.
 - b. Genellikle parietal ve oksipital lobları tutmakla birlikte frontal lob ve serebellum tutulumları görülebilir.
 - c. Tutulumları alanlarında difüzyonda kısıtlanma genellikle izlenir.
 - d. Hastanın kliniğinde hipertansiyon olması şart değildir.
 - e. Tutulum alanlarında genellikle kontrast tutulumu beklenmez.
2. Aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?
 - a. Biyolojik ve kemoterapotik ajanlara bağlı toksisite periferik sinir sisteminden çok santral sinir sisteminde görülür.
 - b. Kemoterapiye bağlı SSS toksisitesi benzer semptomlar göstermesi nedeni ile beyin metastazı, metabolik durumlara bağlı toksisite, enfeksiyonlara bağlı ensefalopati gibi durumlarla karışabilir.
 - c. Eşzamanlı kemoradyoterapi tek başına kemoterapi veya radyoterapi alan hastalara göre daha sık ve şiddetli lökoensefalopatiye neden olur.
 - d. Tedavi ilişkili lökoensafalopatiye periventriküler ağırlıklı beyaz cevherde konfluent oluşturan T2A görüntülerde hiperintens alanlar izlenir.
 - e. Aseptik menenjit ve enfeksiyöz menenjit benzer görüntüleme bulgularına sahip olup en duyarlı sekans post-kontrast FLAIR sekansıdır.

I- Akut lökoensefalopati
 II- PRES
 III- Aseptik menenjit
 IV- Subdural hematom
3. Yukarıdakilerden hangileri kemoterapiye bağlı santral sinir sistemi toksisitesi olarak ortaya çıkabilir?
 - a. I ve II
 - b. I, II ve III
 - c. I, II ve IV
 - d. III ve IV
 - e. I, II, III ve IV
4. Radyasyon tedavisi sonrası subakut dönemde, rezeksiyon kavitesi düzeyinde, aşağıdakilerden hangisi psödoprogresyonu düşündüren bulgular arasında değildir?
 - a. MR spektroskopide laktat pikinin görülmesi
 - b. IVKM sonrası kontrastlanma
 - c. MR perfüzyonda CBV artışı
 - d. FLAIR'de ödem ile uyumlu intensite artışı
 - e. MR perfüzyonda renk artışının olmaması

Çalışma Soruları

5. Aşağıdakilerden hangisi ya da hangileri radyasyonun kronik dönem yan etkileri arasında yer alabilir?

I. Kavernöz malformasyonlar

II. Serebral infarkt

III. Radyonekroz

IV. İntrakraniyal hemoraji

a. II ve III

b. Yalnız III

c. I ve III

d. II ve IV

e. I, II, III ve IV