



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ORAK HÜCRE ANEMİLİ HASTALARDA MİYOKARDİYAL
FİBROZİSİN VE KARDİYAK FONKSİYONLARIN MRG İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR.SERHAT BAŞARAN
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
PROF. DR. KAAAN ESEN**

MERSİN 2023



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

ORAK HÜCRE ANEMİLİ HASTALARDA MİYOKARDİYAL FİBROZİSİN VE KARDİYAK FONKSİYONLARIN MRG İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

**DR.SERHAT BAŞARAN
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
PROF. DR. KAAAN ESEN**

**Bu tez, BAP 2022-2-TP3-4766 kodlu proje olarak Mersin
Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
desteklenmiştir.**

MERSİN 2023

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca gerek bilgi birikiminden gerek çalışma disiplininin istifade ettiğim tez çalışmam süresince de tüm aşamalarda emeğini ve desteğini esirgemeyen, yol gösteren danışman hocam Prof. Dr. Kaan Esen'e;

Asistanlık hayatım boyunca bilgi ve tecrübeleriyle yolumu aydınlatan başta Prof.Dr. Feramuz Demir Apaydın başta olmak üzere Mersin Üniversite Hastanesi Radyoloji Ana Bilim Dalında görev yapan tüm hocalarıma;

Birlikte uyum içinde çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma;

Tez çalışmam boyunca tüm kahrımı çeken, beni masa başında yalnız bırakmayan, uykusuz kalan, benimle sevinip üzülen, hem iş hem hayat arkadaşım, dünyanın en fedakâr insanı, güzel eşim Esra Özturun Başaran'a;

Asistanlık eğitimim boyunca yanımda olan aileme;

Son olarak da çok sevdiğim, hayatımın önemli bir dönüm noktasında imzası bulunan, herkesi hayret içinde bırakacak çalışma disiplinine ve fedakârlığa sahip yakın zamanda kaybettiğimiz ama çok daha güzel bir yerde tekrar karşılaşacağımıza inandığım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Meltem NassDuce'ye sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

ÖZET	5
ABSTRACT	7
1. GİRİŞ VE AMAÇ	9
2. GENEL BİLGİLER.....	10
2.1 Orak Hücreli Anemi.....	10
2.1.1 Epidemiyoloji	10
2.1.2 Patofizyoloji	11
2.1.3 Akut Problemler	12
2.1.3.1 Vazookluzif Krizler	12
2.1.3.2 Akut Göğüs Sendromu	12
2.1.3.3 İnme	13
2.1.3.4 Priapizm	13
2.1.3.5 Akut Hematolojik Durumlar	13
2.1.3.6 Enfeksiyonlar	13
2.1.4 Kronik Problemler	14
2.1.4.1 Hepatobiliyer Sistem	14
2.1.4.2 Merkezi Sinir Sistemi	16
2.1.4.3 Kas-İskelet Sistemi	17
2.1.4.4 Kardiyovasküler Komplikasyonlar	18
2.2 Kardiyak MRG.....	22
2.2.1 MR Sinyalinin Oluşumu	22
2.2.2 Temel Sekanslar	25
2.2.2.1 Spin Eko	25
2.2.2.2 Gradient Eko	27
2.2.3 Kardiyak MRG Teknikleri	28
2.2.3.1 Kullanılan Sekanslar	28
2.2.3.1.1 Parlak Kan Görüntüleme	30
2.2.3.1.2 Siyah Kan Görüntüleme	30
2.2.3.1.3 Geç Kontrast Görüntüleme	30
2.2.3.1.4 Sine Görüntüleme	32
2.2.3.2 İleri Kardiyak Görüntüleme	32
2.2.3.2.1 Kardiyak Perfüzyon MRG	32

2.2.3.2.2 Parametrik Haritalama Teknikleri	33
2.2.3.2.2.1 T1 Haritalama ve ECV Hesaplama	33
2.2.3.2.2.2 T2 Haritalama	36
2.2.3.2.2.3 T2* Haritalama	37
2.2.3.2.3 Kardiyak Fonksiyonların Değerlendirilmesi	38
2.2.3.2.3.1 Global Ventriküler Fonksiyonun Değerlendirilmesi.....	38
2.2.3.2.3.1.1 Bölgesel Ventriküler Fonksiyonun Değerlendirilmesi	40
2.2.3.2.3.1.2 Diyastolik Fonksiyonun Değerlendirilmesi	42
2.2.3.2.3.1.2.1 Sol Atriyum Boyut Ölçümü.....	43
2.2.3.2.3.1.2.2 Transmitral Akım	44
2.2.3.2.3.1.3.3 Pulmoner Venöz Akım.....	47
2.3. Karaciğerde Demir Birikimi ve Fibrozisin Değerlendirilmesi	47
2.3.1 Demir Birikiminin Değerlendirilmesi	47
2.3.1.1 Relaksometri	48
2.3.1.2 Sinyal İntensite Oranı	49
2.3.2 Karaciğer Fibrozisinin Değerlendirilmesi.....	50
2.4. Kardiyak MRG'de Düzlemler ve Görüntü Elde Edilmesi	52
2.4.1 Vücut Düzlemleri.....	52
2.4.2 Kardiyak Düzlemler.....	52
3. GEREÇ VE YÖNTEM	55
3.1 Çalışma Grubu.....	55
3.2 MR Görüntüleme Protokolü	56
3.3 Görüntü Analizi	57
3.3.1 T1-T2 Haritalama ve ECV Ölçümü	57
3.3.2 T2* Haritalama.....	62
3.3.3 LA Hacim Ölçümü.....	64
3.3.4 TMF Eğrisinin Elde Edilmesi.....	65
3.3.5 Karaciğer T1 Haritalama ve ECV Ölçümü	69
3.3.6 Karaciğer T2* Haritalama	71
4. BULGULAR	74
5. TARTIŞMA.....	83
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	89
KAYNAKLAR.....	91
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	107

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ.....	109
TABLolar DİZİNİ	111



ÖZET

Orak Hücre Anemili Hastalarda Miyokardiyal Fibrozisin ve Kardiyak Fonksiyonların MRG İle Değerlendirilmesi

Orak hücre anemisi (OHA) vasküler mikroçevredeki çeşitli stres faktörlerinin etkisiyle sferik ve rijit bir hal alan anormal hemoglobin (HbS)'e sahip eritrositler ile karakterize otozomal resesif geçişli genetik bir hastalıktır. Kronik hemoliz ve birçok organda tekrarlayan iskemi-reperfüzyon hasarı hastalığın temel patofizyolojisini oluşturmaktadır. OHA ilişkili kardiyak hastalık ise genç erişkinlerde mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerindendir. Tekrarlayan mikrovasküler oklüzyonlar iskemi ve miyokardiyal fibrozis ile sonuçlanır. Kronik anemi; kronik artmış kalp debisine, ventriküler duvar stresine ve dilatasyona yol açar. Kronik inflamasyon ve buna bağlı biyokimyasal süreçler miyokardiyal fibrozis ve kardiyak fonksiyonlarda bozulmaya katkıda bulunur. Tanımlandığı şekliye intrinsik ve ekstrinsik faktörler diyastolik disfonksiyonla sonuçlanır. Bunun yanında benzer şekilde vazooklüzyon sonucu ortaya çıkan iskemi-sekestrasyon gibi süreçler, kronik hemoliz ya da tedavi sürecinin bir sonucu olarak ortaya çıkan demir birikimi karaciğer fibrozisi ile sonuçlanabilmektedir.

Bu çalışmada OHA'lı hastalarda miyokardiyal fibrozisi ve karaciğer parankim anormalliklerini haritalama teknikleri ile tespit etmeyi ve transmitral akım ile kardiyak fonksiyonları değerlendirmeyi amaçladık. Otuz iki orak hücre hastası ve 12 sağlıklı gönüllü prospektif olarak değerlendirildi. Hasta grupta native T1-T2 ve post-kontrast T1 harita görüntüler ile hem hasta hem kontrol grupta native T1-T2-T2* haritalar oluşturuldu. Ayrıca diyastolik disfonksiyonu değerlendirmek amacıyla transmitral akım eğrileri elde edildi ve sol atriyum hacim ölçümleri yapıldı.

Hasta ve kontrol gruplarında miyokardiyal T1 relaksasyon zamanı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,002$). Hasta grupta ortalama T1 değeri 1030,91 ms kontrol grupta 1000,33 ms idi. Hasta grupta miyokardiyal ECV (extracellular volume-ekstraselüler hacim) $31,73\pm3,1$ olarak ölçüldü ve literatür ile kıyaslandığında yüksekti ($p<0,0001$). Elde edilen

transmitral akım eğrileri ve sol atriyum hacim ölçümleri ile yapılan değerlendirmede OHA'lı hasta grubunda 15 kişide (%46.8) diyastolik disfonksiyon saptandı. Bunların 10 tanesi tip 3 paterndeydi. Miyokardiyal T2* değeri $39,25 \pm 5.9$ ms ölçüldü. Karaciğer parankiminden T2* haritalama ile yapılan ölçümlerde 16 hastada çeşitli derecelerde demir birikimi saptandı. Demir birikiminin T1 değerlerini etkilemesi sebebiyle bu hastalar dışlanarak yapılan ölçümlerde elde edilen karaciğer T1 relaksasyon zamanı $626,56 \pm 61,45$ ms olarak saptandı ve kontrol grupta bu değer $537,8 \pm 29$ 'du. Yine karaciğerde demir birikimi olmayan grupta karaciğer ECV değeri $40,4 \pm 7,24$ saptandı. Demir birikimi olmayan grupta hem karaciğer T1 hem karaciğer ECV değerleri kontrol gruplar ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yükseldi ($p=0,000$ ve $p=0,000$). Ek olarak miyokardiyal ECV ile karaciğer ECV değeri arasında orta derecede pozitif korelasyon saptandı ($p=0,019$ $r=0,413$).

Elde ettiğimiz veriler ışığında, OHA'lı hasta grubunda miyokardiyal T1 ve ECV değerlerinde kontrol gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmış olup bu artış OHA ilişkili kardiyak hastalığın miyokardiyal fibrozis ile ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur. Hiçbir hastada kardiyak demir birikimi saptanmaması kardiyak hastalığın demir birikimi olmadan ortaya çıktığını düşündürmektedir. Elde edilen transmitral akım eğrileri ve sol atriyum hacim ölçümleri ile OHA'lı hasta grubunda diyastolik disfonksiyon geliştiği gösterilmiş ve tip 3 patern ile kuvvetli ilişki ortaya konmuştur. Ek olarak OHA'lı hasta grubunda karaciğer T1 ve ECV değerlerinde kontrol gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmış bu da bize OHA hastalarında miyokardiyal fibrozise ek olarak karaciğer fibrozisinin de geliştiğini göstermiştir. Sonuç olarak parametrik haritalama yöntemleri ile hem miyokardiyal fibrozisi hem karaciğer fibrozisini T1 relaksasyon zamanı ve ECV ölçümlerini kullanarak ortaya koyan, aynı zamanda T2* haritalama ile demir birikimi hakkında bilgi veren ve kardiyak fonksiyonları değerlendirmemize olanak sağlayan kardiyak MRG radyasyon içermemesi nedeniyle OHA tanılı hastalarda rutin takipte kullanılabilecek bir görüntüleme yöntemidir.

ABSTRACT

Assessment of Myocardial Fibrosis and Cardiac Function in Patients with Sickle Cell Anemia Using Cardiac MRI

Sickle cell anemia (SCA) is an autosomal recessive genetic disease characterized by abnormal hemoglobin (HbS) in red blood cells, which become spherical and rigid under the influence of various stress factors. Chronic hemolysis and recurrent ischemia-reperfusion injury in multiple organs constitute the fundamental pathophysiology of the disease. Sickle cell anemia-related cardiac disease is a major cause of mortality and morbidity in young adults. Recurrent microvascular occlusions result in ischemia and myocardial fibrosis. Chronic anemia leads to increased cardiac output, ventricular wall stress, and dilatation. Chronic inflammation and related biochemical processes contribute to myocardial fibrosis and impaired cardiac functions. Both intrinsic and extrinsic factors contribute to diastolic dysfunction. Additionally, processes such as ischemia-reperfusion resulting from vaso-occlusion, chronic hemolysis, or iron accumulation as a consequence of treatment can lead to liver fibrosis. In this study, we aimed to detect myocardial fibrosis and liver parenchymal abnormalities in SCA patients using mapping techniques and to assess cardiac functions using transmitral flow. Thirty-two SCA patients and 12 healthy volunteers were prospectively evaluated. Native T1-T2 and post-contrast T1 map images were created for both patient and control groups, along with native T1-T2-T2* maps for all participants. Transmitral flow curves and left atrial (LA) volume measurements were performed to assess diastolic dysfunction.

Statistically significant differences were found in myocardial T1 relaxation times between patient and control groups ($p=0.002$), with mean T1 values of 1030.91 ms in the patient group and 1000.33 ms in the control group. Myocardial extracellular volume (ECV) was measured as 31.73 ± 3.1 in the patient group, which was higher when compared to the literature ($p<0.0001$). Diastolic dysfunction was observed in 15 patients (46.8%) in the SCA patient group based on the obtained transmitral flow curves and LA volume measurements, 10 of which were exhibiting a type 3 pattern. Myocardial T2* value was measured as 39.25 ± 5.9 . Measurements of iron accumulation in the liver parenchyma using T2* mapping revealed various degrees of iron

accumulation in 16 patients. Since iron accumulation affects T1 measurements, these patients were excluded, and liver T1 relaxation time was determined as 626.56 ± 61.45 , compared to 537.8 ± 29 in the control group. Furthermore, in the group without liver iron accumulation, both liver T1 value and liver ECV showed a statistically significant increase when compared to the control groups ($p=0.000$ and $p=0.000$, respectively). Additionally, we found a moderate positive correlation between myocardial ECV and liver ECV values.

In light of the obtained data, there was a statistically significant increase in myocardial T1 and ECV values in the SCA patient group compared to the control groups, indicating an association between SCA-related cardiac disease and myocardial fibrosis. The absence of cardiac iron accumulation in any patient suggests that cardiac disease occurs without iron accumulation. Moreover, a statistically significant increase in liver T1 and ECV values in the SCA patient group compared to the control groups indicates the development of liver fibrosis in addition to myocardial fibrosis in SCA patients. In conclusion, cardiac magnetic resonance imaging (MRI) with parametric mapping techniques is an important modality for routine follow-up in SCA patients, providing information on both myocardial and liver fibrosis through T1 relaxation time and ECV measurements, as well as insights into iron accumulation through T2* mapping and assessment of cardiac functions.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Orak hücre anemisi (OHA), rijit ve orak ya da C şekilli eritrositlerin ortaya çıkmasına yol açan anormal hemoglobin ile karakterize genetik geçişli bir hastalıktır. Temel patolojisi kronik hemoliz ve tekrarlayan iskemi-reperfüzyon ile ilişkilidir. Hastalık birçok sistemi etkilemekte, akut ve kronik çok çeşitli komplikasyonlar ile kendini göstermektedir. Özellikle kardiyak komplikasyonlar mortalite ve morbiditenin önde gelen sebeplerindendir. Tekrarlayan mikrovasküler oklüzyonlar iskemi ve miyokardiyal fibrozis ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca kronik anemi; kronik artmış kalp debisine, ventrikül duvar stresine ve dilatasyonuna yol açar. Bununla birlikte kronik inflamasyon bu süreçlere katkıda bulunur ve diyastolik fonksiyonlarda bozulma ortaya çıkar. Diyastolik disfonksiyon ise mortalite için bağımsız bir risk faktörüdür. Yine hepatik komplikasyonlar sık ortaya çıkan, prognozu kötü etkileyen önemli bir morbidite sebebidir. Benzer şekilde vazooklüzyon sonucu ortaya çıkan iskemi-sekestrasyon gibi süreçler, kronik hemoliz ya da tedavi sürecinin bir sonucu olarak ortaya çıkan demir birikimi karaciğer fibrozisi ile sonuçlanabilmektedir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) miyokardiyal skar tespitinde ve kardiyak fonksiyonların non-invaziv olarak değerlendirmesinde oldukça değerlidir. Bunun yanında demir birikiminin, fibrozisin ve ödemin tespiti gibi detaylı doku karakterizasyonu sağlaması MRG'yi eşsiz bir görüntüleme modalitesi haline getirmektedir.

Biz bu çalışmada orak hücre anemili hastalarda kardiyomiyopati gelişiminde oldukça önemli role sahip miyokardiyal fibrozisi ve hepatik komplikasyonların temel sebeplerinden karaciğer fibrozisini T1 haritalama ve ekstraselüler hacim (extracellular volume-ECV) ölçümleri ile göstermeyi hedefledik. Yine mortalite için bağımsız bir risk faktörü olan diyastolik disfonksiyonu kardiyak MRG ile değerlendirmeyi amaçladık. Hem kardiyak hem karaciğer demir birikimini değerlendirmek ve demir birikiminin kardiyak-hepatik komplikasyonlar ile ilişkisini saptamak amacıyla haritalama yöntemlerini kullandık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Orak Hücreli Anemi

Orak hücreli anemi vasküler mikroçevredeki hipoksi, dehidratasyon benzeri stres faktörlerinin etkisiyle sferik ve rijit bir hal alan anormal hemoglobin (hemoglobin S)'e sahip eritrositler ile karakterize genetik bir hastalıktır.

2.1.1 Epidemiyoloji

1872 yılında Dr.Africanus Horton '*The Diseases of Tropical Climates and their Treatment*' adlı kitabında kan anormallikleri, soğuk havalarda sıklığı artan ateşle seyreden ağrılı krizlerle karakterize kalıtsal bir hastalık anlattı¹. Bu OHA'nın belki de tarihteki ilk tanımıydı. 1910 yılında Dr.James Herrick bir diş hekimliği öğrencisinin kan örneğinde orak şekilli eritrositleri mikroskop altında gösterdi². 1949 yılında Dr. Linus Pauling orak şekilli hemoglobinin (Hb S) moleküler doğasını tanımladı.

Orak hücreli anemi en sık görülen hemoglobinopatilerden biridir. Afrika kıtası, Amerika, Ortadoğu ve Akdeniz kıyı bölgelerinde geniş coğrafik dağılıma sahiptir. Hastalık prevalansı Sahra altı Afrikada en yüksektir³. Veriler yeterli olmamakla birlikte 2010 yılında Afrika'da 230.000 bin çocuğun hasta doğduğu ve 3.5 milyondan fazla yenidoğanın da taşıyıcı olduğu belirlenmiştir. Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi, Amerika'da yaklaşık 100.000 orak hücre anemili hasta yaşadığını tahmin etmektedir. Ülkemizde Çukurova hastalığın en sık görüldüğü bölgedir. Sağlık Bakanlığı ve Ulusal Hemoglobinopati konseyinin son verilerine göre taşıyıcı sıklığı Adana'da %10 Antakya'da %10.5 Mersin'de %13.6 olarak belirtilmiştir. Hasta sayısı ise yaklaşık 1200 civarındadır.

2.1.2 Patofizyoloji

Hemoglobin (Hb) vücutta oksijen taşınmasını mümkün kılan, eritrosit içerisinde bulunan bileşik bir protein molekülüdür. Hb molekülü “globin” adı verilen protein kısım ile “hem” denilen prostetik gruptan meydana gelmektedir. Globin kısmında 4 adet polipeptid zinciri bulunur. Bu polipeptidlerin her biri bir hem grubuna bağlıdır. Sağlıklı bir insanın kanında % 95-96 Hb A1, %2.5-3.5 Hb A2 ve %1 den az Hb F bulunur. HbA1 2 alfa (α) ve 2 beta (β) olmak üzere toplamda 4 globin zincirinden oluşur. β globin zincirinin 6. aminoasidi olan glutaminin yerini valin aminoasidinin almasına yol açan nokta mutasyonu, normal HbA'nın yapısını bozarak mutant HbS sentezlenmesine neden olur. Bu nokta mutasyonu homozigot ya da heterozigot yapıda olabilmektedir. Hasta olmayan bireyler HbAA, heterozigot yani taşıyıcı bireyler HbAS homozigot yani hasta bireyler ise HbSS olarak ifade edilmektedir. OHA, otozomal resesif olarak kalıtılmaktadır. Homozigot bireyler ebeveynlerinin her ikisinden de nokta mutasyonu bulunan geni alır, bu durumda normal HbA sentezlenemez ve OHA meydana gelir. Heterozigot yapıdaki bireyler ise ebeveynlerin yalnızca birinden mutant geni alır, bu durumda eritrositlerde HbA ve HbS benzer oranlarda bulunur ve OHA taşıyıcısı olarak isimlendirilirler. Taşıyıcılar genellikle normal bir hayata sahiptirler ve bulgu vermezler.

Nokta mutasyonu sonucu hidrofilik bir aminoasit olan glutamik asit yerine geçen hidrofobik valin ile Hb molekülünün denge ve çözünürlük özelliği büyük ölçüde değişir, esnekliği bozulur ve sellüler dehidratasyon tetiklenir. Deoksijenize durumlarda mutant HbS'in çözünürlüğü azalır, rijid hale gelir. Hb'nin yapısındaki bozulma eritrositin şekil değiştirmesine neden olur ve eritrositler esnek olmayan, normale göre daha uzun olan yarım ay ya da başka bir tabirle orak şeklini alırlar. Bu şekil değişikliği hastalık fizyopatolojisinde temel rol oynayan vazooklüzyon ve hemolizin ana sebebidir. Oraklaşan eritrositler ve diğer inflamatuvar sitokinler endotel aktivasyonuna yol açar. Eritrosit ve lökositler aktive olan endotele yapışarak mikrovasküler tıkanmaya ve doku iskemisine yol açar. Tıkanıklığın ortadan kalkması sonucu ise reperfüzyon hasarı ortaya çıkar. Tekrarlayan iskemi-reperfüzyon olayları inflamatuvar stresi artırır, bu kronik

inflamasyon ayrıca koagülasyon sistemini de aktive eder. Böylece vazooklüzyon daha da artar. Fizyopatolojide rol oynayan 2. temel mekanizma ise hemolizdir. Oraklaşan eritositler oldukça kararsızdır ve yaşam süreleri oldukça kısalmır. İntravasküler hemoliz sonucu salınan serbest hemoglobin, oksijen radikalleri oluşturur ve nitrik oksit (NO) değerlerini düşürür⁴. Vazodilatasyon ve inflamatuvar adezyon moleküllerini inhibisyon gibi görevleri olan NO'nun azalması da progresif vaskülopatiye katkıda bulunur.

Klinik semptomatoloji oldukça çeşitlidir. Yukarıda da bahsedildiği şekilde altta yatan major patoloji, akut-kronik ağrı ve doku iskemi-enfarktı ile sonuçlanan hemolitik anemi ve vazooklüzyondur.

2.1.3 Akut Problemler

2.1.3.1 Vazookluzif Krizler

Orak hücre anemide en sık görülen komplikasyon akut, ciddi ağrı ile karakterize vazookluzif krizlerdir. Bu krizler hastaneye yatış gerektiren durumların en sık sebebidir. Ana sebep ateş, enfeksiyon, dehidratasyon benzeri tetikleyici bir durum sonrasında eritrositin şekli ve fizyolojik özelliklerinde bozulma ile karakterize HbS polimerizasyonudur. Sonrasında vasküler tıkanıklıklar, hipoksi ve doku hasarı ile akut ve şiddetli ağrı meydana gelir. Vazookluzif krizler farklı organları etkileyebilir. Tipik olarak kemiklerde görülmekle birlikte dalak, karaciğer, böbrekler, akciğer ve beyin diğer organlar da etkilenebilir.

2.1.3.2 Akut Göğüs Sendromu

Orak hücre anemili hastalarda mortalite ve morbiditenin önde gelen sebeplerindendir. Mikrovasküler oklüzyonların neticesinde ortaya çıkar, her yaşta olabilmekle birlikte özellikle çocukluk döneminde daha sık görülür. Göğüs ağrısı, nefes darlığı, öksürük, ateş başlıca klinik semptomlardır. Bu klinik bulgularla birlikte yeni gelişen parankimal opasite-konsolidasyon alanları ve plevral sıvı tanıyı destekler.

2.1.3.3 İnme

Pediyatrik inmenin en sık sebebi OHA'dır⁵. Tipik olarak iskemik inme şeklinde prezente olurlar.

2.1.3.4 Priapizm

Priapizm penisin ağrılı ve uzun süreli ereksiyon halinde kalması durumudur. Sebep venöz vazooklüzyondur. Tekrarlayan priapizmler ereksiyon problemlerine, penil deformitelere yol açabilir.

2.1.3.5 Akut Hematolojik Durumlar

Akut anemi, dalak ve karaciğer sekestrasyonu ya da parvovirus B19 enfeksiyonları ile bağımsız olarak ya da aynı anda ortaya çıkabilir ve aplastik kriz şeklinde kendini gösterebilir. Hastanın başlangıç değerine göre Hb değerinin 2g/dl azalması aplastik kriz düşündürmelidir⁶.

Akut splenomegali ve hemoglobinde düşüş ile karakterize splenik sekestrasyon hipovolemik şok ve ölüme neden olabilen bir komplikasyondur. Trombositopeni de görülebilir. Genellikle 3 ay-5 yaş arası çocuklarda görülür⁷. Hepatik sekestrasyon da yine transfüzyon gerektirebilen başka acil bir durumdur.

2.1.3.6 Enfeksiyonlar

Tekrarlayan vazooklüzyonlara bağlı olarak ortaya çıkan splenik enfarktlar sonucu dalak fonksiyonunu kaybeder. Dalağın işlevini yerine getirmemesi özellikle pnömokok olmak üzere kapsüllü bakteriler ile gelişen enfeksiyonların sıklığında belirgin bir artışa yol açar. Yine salmonella sıklığında artış görülmektedir. Özellikle kemik iliğinde tekrarlayan vazooklüzyonlara bağlı gelişen iskemi ve enfarkt durumları topluma göre OHA'lı hastalarda osteomyelit sıklığını arttırmaktadır. En yaygın etken genellikle salmonelladır⁸. Tedavide hidroksiüre kullanımına bağlı idrarda ürik asit seviyelerinin yükselmesi böbrek taşı oluşumuna ve idrar yolu enfeksiyonlarına yatkınlık oluşturabilir.

2.1.4 Kronik Problemler

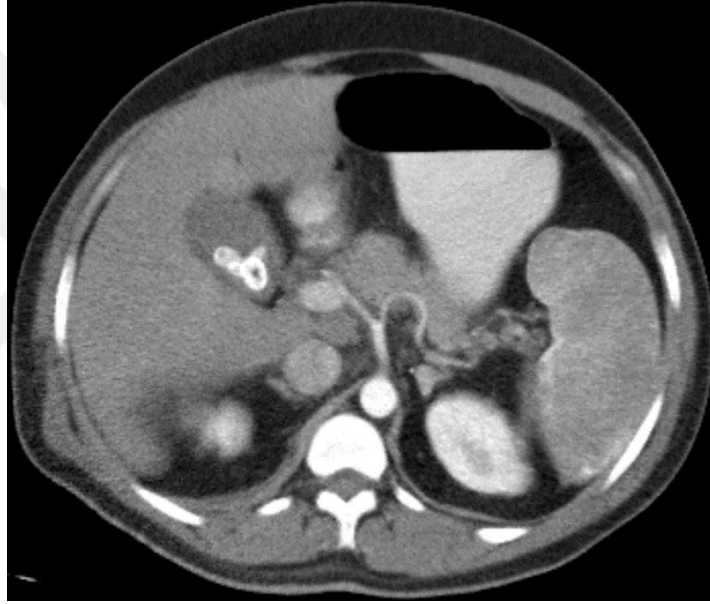
2.1.4.1 Hepatobiliyer Sistem

Orak hücre anemide hepatik hasar hastaların yaklaşık %10'unda görülebilir. Oldukça heterojen bir şekilde akut veya kronik semptomlarla kendini gösterebilir. Temel olarak orak şeklini alan hücrelerin sebep olduğu vazooklüzyon sonucu ortaya çıkan iskemi, sekestrasyon gibi süreçlerden ya da kronik hemolizden kaynaklanabilir veya demir birikimi gibi OHA tedavisinin bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Tekrarlayan kan transfüzyonlarından kaynaklanan demir birikimi sonucu ortaya çıkan hemosiderozis, OHA'da nadir olmayan bir durumdur ve siroza yol açabilir. Dolaşımdaki demir miktarının artması hidroksil radikalleri gibi reaktif oksijen türlerinin ortaya çıkmasına yol açar ve aşırı demir hepatik parankimde, endokrin organlarda ve kardiyak miyositlerde birikme eğilimindedir. Sonuç olarak reaktif oksijen türleri ile lipid peroksidasyonuna bağlı son organ hasarı ortaya çıkar⁹. Yani hem OHA'nın kendisi hem de ilişkili tedaviler hepatik hasara yol açabilir ve sonuçta parankimal fibrozis ortaya çıkabilir. Fibrozis ile ortaya çıkan kronik karaciğer hastalığı OHA'lı hastalarda mortalite ve morbiditeyi önemli derecede etkiler, bu nedenle fibrozisin erken tanısını koymak tedavi yönetiminde oldukça önemli bir yere sahiptir.

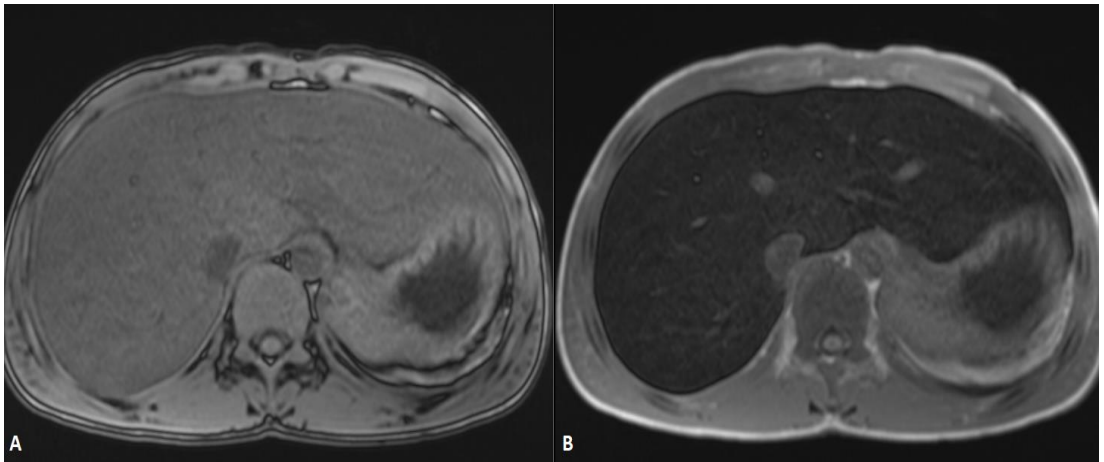
Kolelitiazis oldukça sık görülen diğer bir hepatobiliyer komplikasyondur. Safra taşları genellikle artmış bilirubin ekskresyonu sonucu kahverengi pigment yerine siyah pigmentten oluşur. Hem molekülünün yıkımından kaynaklanan konjuge olmayan bilirubinin atılımının artması ve bilirubin çökmesi safra taş oluşumunda belirleyici faktördür. OHA'lı hastalarda safra taşlarının %50'si bu siyah taşların ana bileşeni olan kalsiyum bilirubinattır nedeniyle radyopak özelliktedir ve direkt grafilerde görülebilir.

Akut veya kronik viral hepatitler OHA'lı hastalarda görülebilir. Transfüzyon benzeri risk faktörlerinin olması hem akut hem kronik viral hepatit prevalansının OHA'lı hastalarda normal popülasyona kıyasla yüksek olmasına neden olmuştur. Bazı çalışmalar OHA krizi olmadan AST-ALT seviyelerinde sürekli yükselme olmasının kronik hepatitle sıklıkla ilişkili olduğunu göstermiştir¹⁰.

Orak hücre kolanjiopati OHA'lı hastalarda ortaya çıkan bir tür iskemik kolanjiopatidir. Yüksek billurubin seviyeleri ve anormal safra yolu görüntüleme bulguları telkin edici olmalıdır. Temel mekanizma tekrarlayan vazookluzif krizler sonucu safra yollarında dolaşımın bozulması ile ortaya çıkan iskemik hasardır. Başlangıçta bu durum safra yollarında genişlemeye yol açarken tekrarlayan hasarlar intrahepatik ve ekstrahepatik safra yollarında daralmalara neden olur. Erken evrelerde hastalık genellikle kolestatik sarılıkla ortaya çıkar. Safra yollarında daralmalar ilerledikçe akolik gayta, koyu idrar, yaygın kaşıntı gibi semptomlar ortaya çıkar. Kolanjit sıklığı artmıştır. İleri evrelerde karaciğer yetmezliği-siroz gelişebilir.



Resim 1. OHA tanılı hastada splenik enfarkt ve kolelitiazis



Resim 2. Karaciğerde demir birikimi bulunan hastada iç faz görüntü (B)'de dış faz görüntüye (A) kıyasla belirgin sinyal kaybı.

2.1.4.2 Merkezi Sinir Sistemi

Orak hücre anemide ortaya çıkan serebral vaskülopati çocuklarda yaygın ve ciddi bir komplikasyondur. Patofizyoloji net olmamakla birlikte temel mekanizma bazal intrakraniyal arterlerin ve serebral mikrosirkülasyonun ilerleyici hasarı ile birlikte kronik aneminin serebral hipoksiyi kötüleştirilmesi şeklindedir. Bu durum inme, subklinik ya da belirtileri az olan iskemik lezyonlara neden olur. OHA'da izlenen serebral vaskülopatinin görüntüleme bulguları karotis sifon ve Willis halkasını oluşturan arterlerde oklüzyon ve bu oklüzyon neticesinde ortaya çıkan sıklıkla derin beyaz cevher ile sınır sulama alanlarını etkileyen enfarktlarla karakterizedir. Tanımlanan oklüzyonlar sonrası distalde kan akışını sağlamak amacıyla lentikülostriat ve talamoperforan arterlerde kompensatuar dilatasyon ve ortaya çıkan kollateral vasküler yapılar duman görünümünü andırır. Bu durum moya-moya sendromu olarak tanımlanır¹¹.

Orak hücreli anemide serebrovasküler hastalığın yaygınlığı göz önüne alındığında nörogörüntüleme yöntemlerinin neredeyse tümü faydalıdır. Klinik olarak iskemik ya da hemorajik serebrovasküler olay düşünüldüğünde hemorajiyi ekarte etmek amacıyla yapılan ilk tetkik kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT)'dir. Bununla birlikte BT'nin çok erken beyin iskemisini tespit etmede sınırlılıkları vardır. Geleneksel manyetik rezonans görüntüleme (MRG), parankimal lezyonlar için çok daha duyarlı ve spesifiktir. Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) inme başlangıcından bir saat sonra beyin iskemisini tespit edebilir ve iskemik inmeyi diğer durumlardan ayırt edebilir. Manyetik rezonans anjiyografi (MRA), serebral damarların durumu hakkında önemli bilgiler sağlar ve serebral arter lezyonlarını saptamak için invaziv olmayan bir teknik olarak kateter anjiyografinin yerine geçmiştir¹².

Özellikle çocuk yaş grubunda inme önleyici yaklaşımlar içerisinde transkraniyal doppler (TKD) inceleme oldukça ön plandadır. TKD intrakraniyal arterlerde kan akım hızını ve pulsatilitesini ölçmek amacıyla kullanılır. OHA'lı çocuklarda distal internal karotis arter (ICA), orta serebral arter (MCA) ve anterior serebral arterlerin (ACA) proksimal kısımlarının etkilendiği ortaya konmuştur¹³. Bu bazal arterlerde TKD ile saptanan akım hızı arttıkça inme riski dramatik olarak artar. Nörogörüntüleme teknolojisindeki gelişmeler ve primer-sekonder önleyici yaklaşımlar ile OHA tanılı hastalarda merkezi sinir sistemi

(MSS) komplikasyonlarının doğal seyri değişmektedir. Yaygınlık sırasına göre primer MSS komplikasyonları; sessiz serebral enfarktlar (18 yaşa kadar %39), baş ağrısı (%36), iskemik inme (etkili tarama ve profilaksi ile %1'e kadar düşebilir ancak tarama olmadan OHA'lı çocukların %11'i), hemorajik inme (çocuklarda %3 yetişkinlerde %10)'dır¹⁴.

Sessiz serebral enfarktlar (SSE) çocuklarda ve yetişkinlerde oldukça sık görülen nörolojik hadiselerdir. Orak Hücre Hastalığı Kooperatif Çalışması, sessiz enfarktı nörolojik muayenesi normal veya 24 saati aşan fokal nörolojik semptom hikayesi bulunmayan bir hastada, T2 ağırlıklı MRG kesitlerinde hiperintens lezyon olarak tanımlamaktadır¹⁵. Sessiz enfarktlar sıklıkla derin beyaz cevher tutulumu gösterirken inmeler ise derin beyaz cevherle birlikte korteksi tutma eğilimi gösterir. SSE bulunan OHA'lı hastalar klinik bulgu vermese dahi yapılan nörofizyolojik çalışmalar bu hastaların daha düşük test skorlarına sahip olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda SSE varlığı, yeni sessiz enfarkt ya da klinik bulgu veren inme riskini artırmaktadır. Bu lezyonların erken dönemde saptanması takip ve tedavide önemli yere sahiptir.

2.1.4.3 Kas-İskelet Sistemi

Eritrositlerin oraklaşması sonucu ortaya çıkan anemi ile vazooklüzyon ve bunun sonucunda gelişen iskemi-organ hasarı çok çeşitli kas-iskelet sistemi komplikasyonlarının görülmesine yol açar. OHA'ya bağlı anemiyi kompanse etmek amacıyla ekstramedüller hematopoez, kemik iliği hiperplazisi ile kemik ekspansiyonu gibi eritrosit sayısını arttırmaya yönelik mekanizmalar devreye girer. Bu durum sıklıkla patolojik fraktürlerle ilişkilidir. Ortaya çıkan vazooklüzyon ve iskemi avasküler nekroz, kemik enfarktları, epifiz plaklarının erken kapanması ve uzun kemiklerde büyümenin durması, H şekilli vertebra oluşumu ve daktilit gibi komplikasyonlara yol açar. Bunun yanı sıra gelişen vazooklüzyon kemik beslenmesini bozarak patojen mikroorganizmaların rahat üreyebileceği iskemi ortamları oluşturur, bu durum osteomyelit ve septik artrite neden olabilir. Ayrıca vazooklüzyona bağlı olarak iskemi; kas nekrozu, yumuşak doku hematomları ve apse oluşumu ile birlikte süperenfeksiyona neden olabilir.

2.1.4.4 Kardiyovasküler Sistem

Orak hücre anemili hasta grubunda özellikle yetişkin dönemlere doğru, süregelen hemolitik anemi atakları ve tekrarlayan vazooklüzyonların neticesinde progresif son organ hasarları ortaya çıkar. Bunlardan belki de en önemlisi morbidite ve erken mortalite ile ilişkili kardiyovasküler komplikasyonlardır. Bu komplikasyonlar sol ventrikül diyastolik kalp hastalığı, pulmoner hipertansiyon, disritmi, ani ölüm ve kronik böbrek hastalığı gibi durumları içerir. Kardiyopulmoner komplikasyonlar yetişkin dönemde OHA'lı hastalarda mortalitenin en önemli sebebidir¹⁶.

Tekrarlayan vazooklüzyon atakları ateroskleroz olmasa dahi kardiyak iskemi ve doku fibrozisine neden olabilir. Bunun yanında OHA'lı hastalarda kardiyovasküler problemlerin diğer büyük sebebi kronik hemolitik anemi ile kan transfüzyonları ve ikincil demir yüklemesi gibi tedavilerdir¹⁷. Kronik anemi kardiyovasküler sistem için ciddi stres yaratır ve kronik artmış kalp debisine, ventriküler dilatasyon ile ventriküler duvar stresine yol açar. Kronik anemiye bağlı sol ventrikül dilatasyonu, artmış ventrikül duvar stresine ve kompensatuar hipertrofiye yol açar. Buna karşın dikkat çekici bir biçimde sol ventrikül sistolik fonksiyonu genellikle korunur. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsünde, 235 OHA'lı hasta üzerinde ekokardiyografi ile yapılan çalışmada anemiyle birlikte sol ventrikül hacmi ve kütlesinde artış olmasına karşın sistolik fonksiyonun ve kalp hızının farklı Hb düzeyleri arasında değişmediği ortaya konmuştur¹⁸.

Orak hücre anemili hastalarda ciddi anemiye bağlı olarak düşen pulmoner-sistemik vasküler direnç ve diyastolik basınca bağlı olarak sistemik ve pulmoner dolaşımda yüksek nabız basıncı gelişir. Buna eşlik eden vasküler sertlik ve artmış atım hacmi sistolik basınçta yükselmeye katkı sağlar. Yüksek sistolik kan basınçları pulmoner hipertansiyon, hipoksemi, diyastolik disfonksiyon, kronik böbrek hasarı, SSE için bağımsız risk faktörüdür¹⁹. Sonuç olarak hem anemi hem artmış kan basıncı sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu için predispozan durumlardır²⁰.

Orak hücre anemide izlenen kronik inflamasyon kardiyovasküler komplikasyonların patogenezinde oldukça önemli bir yere sahiptir. Lökositler, eritrositler, endotel hücreleri tarafından üretilen reaktif oksijen türleri ve plazma

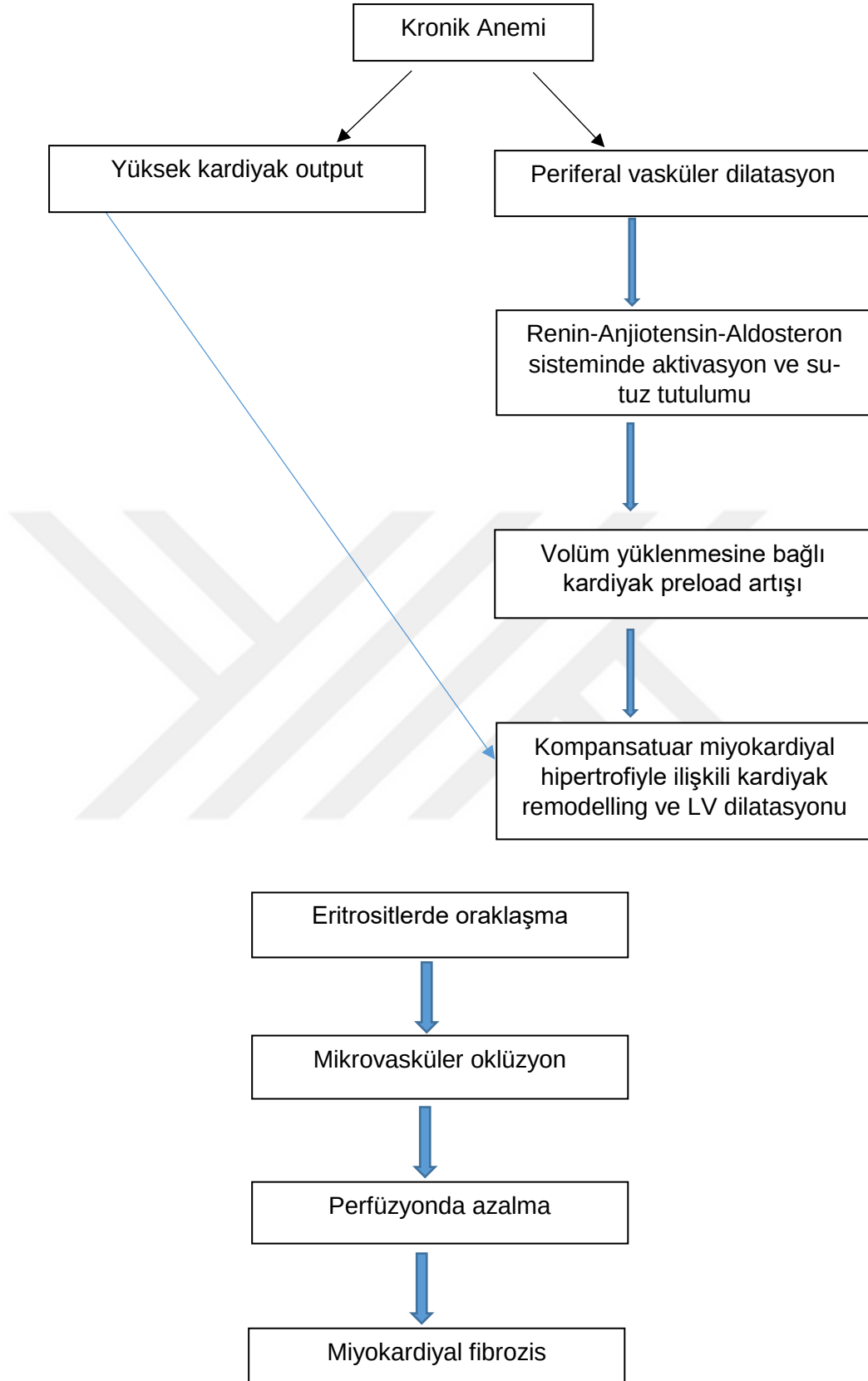
enzimleri bu inflamasyonun önemli bileşenleridir. Hemoliz sonrası Hb'nin plazmaya salınması NO tüketen reaksiyonları tetikler ve reaktif oksijen radikallerinin oluşumuna yol açar. Bu durum endotel fonksiyonunda bozulmaya ve pulmoner-sistemik damarlarda proliferatif vaskülopatiye katkıda bulunur²¹. Sonuç olarak NO tüketimiyle intravasküler hemoliz ve tekrarlayan vazooklüzyonlar mikrovasküler disfonksiyona neden olur bu da OHA'lı hastalarda kardiyak disfonksiyonun ortaya çıkmasına yol açar. Bu mikrovasküler disfonksiyonun potansiyel mekanizmasını ortaya çıkarmak için non-invaziv yöntemlerle gerçekleştirilen çok sayıda çalışmada anormal perfüzyon ile yaygın miyokardiyal fibrozis saptanmıştır^{22,23}.

Kronik anemisi olan hastalarda, tekrarlayan kan transfüzyonlarına bağlı demir birikimi kardiyomiyopatisi ölümün ana nedenlerinden biridir. Aşırı demirin miyositlere girmesi ile ortaya çıkan reaktif oksijen türleri hasardan sorumludur. Bu durum talasemide görülmekle birlikte kardiyak MRG ile değerlendirilen OHA hastalarında kardiyak demir birikiminin oldukça nadir olduğu kanıtlanmıştır. Yani OHA hastalarında izlenen kardiyak problemler genellikle demir birikimine bağlı değildir. Miyokardiyal demir birikimi kronik kan transfüzyonu yapılan OHA'lı hastaların yalnızca %2-5'inde görülür²⁴. Biriken bu demir sistolik disfonksiyon, kalp yetmezliği, aritmi ve ani ölümlere yol açabilir.

Pulmoner hipertansiyon (PH) OHA'lı hastalarda kompleks patofizyolojiye sahip oldukça önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. OHA ilişkili PH'nin gelişiminde çeşitli mekanizmalar vardır. Düz kas ve intimal proliferasyon, tromboz gibi durumlar pulmoner arteriyollere zarar verir ve pulmoner vasküler direnci arttırarak pulmoner arteriyel hipertansiyona neden olur. Bunun yanı sıra yüksek kardiyak output, pulmoner vasküler direncin yüksek ya da düşük olmasına bakılmaksızın pulmoner basıncı arttırır. Diğer bir neden kronik yüklenmenin yüksek pulmoner venöz basınca yol açmasıdır. Bu süreçler ilerleyici sağ kalp yetmezliğine ve egzersiz kapasitesinde düşmeye neden olur.

Diyastolik disfonksiyon miyokardda hasara yol açan intrinsik veya ekstrinsik süreçlerin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Miyokardiyal fibrozis, iskemi, demir birikimi ve ventriküler hipertrofi gibi durumlar diyastolik disfonksiyonla sonuçlanır. Demir birikimi intrinsik miyokardiyal bir sebeptir ve tercihen intertisyum yerine miyositlerde birikir²⁵. Ancak OHA'lı hastalarda yukarıda da

bahsedildiği şekilde kardiyak demir birikimi nadirdir ve diyastolik disfonksiyon ile ilişkisi zayıftır²⁶. Bununla birlikte ventrikül relaksasyon bozukluğu yalnızca miyosit hasarından kaynaklanmaz, kardiyak kas hücrelerini çevreleyen ekstrasellüler matrikste ya da nörohormonal süreçlerde meydana gelen anormallikler de diyastolik disfonksiyona yol açar. Subendokardiyal NO salınımı ventriküler relaksasyon ve doluş dönemlerinde oldukça önemlidir. OHA'lı hastalarda izlenen intravasküler hemoliz yukarıda bahsedildiği şekilde NO'yu tüketir, ayrıca hemoliz NO üretimi için substrat olan arjininin yıkılmasına sebep olan arjinaz salınımına da yol açar. Bu şekilde NO seviyelerinin düşmesi de diyastolik disfonksiyon gelişiminde rol oynayabilir²⁷. Miyokardiyal fibrozis ise miyokard içinde aşırı miktarda ekstrasellüler matriks proteinlerinin birikimiyle karakterizedir, miyokardın yapısını bozar, aritmilerin ortaya çıkmasına neden olur, sistolik-diyastolik fonksiyonları bozar. OHA'lı hastalarda ortaya çıkan diffüz miyokardiyal fibrozis diyastolik disfonksiyon ile güçlü bir ilişki göstermektedir²⁸. Yapılan postmortem çalışmalarda OHA'lı hastalarda yaygın miyokardiyal fibrozis gösterilmiştir²⁹.



Şekil 1. Kardiyovasküler Problemlerin Gelişiminde Patofizyoloji⁹⁷

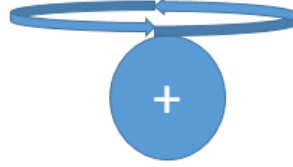
2.2 Kardiyak MRG

Kardiyak MRG miyokardiyal skar tespitinde, kardiyak fonksiyonların non-invaziv olarak değerlendirilmesinde altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Bunun yanında demir birikiminin değerlendirilmesi, miyokardiyal ödemin saptanması, miyokardiyal fibrozisin gösterilmesi gibi detaylı doku karakterizasyonu sağlaması ve bunu non-invaziv bir şekilde gerçekleştirmesi kardiyak MRG'yi eşsiz bir görüntüleme modalitesi haline getirmektedir. Mükemmel uzaysal ve temporal çözünürlüğe sahip olması, multiplanar görüntüleme imkanı sunması, bununla birlikte tekrarlanabilir kantitatif ölçümler sağlaması kardiyak MRG'nin son yıllarda giderek popüler hale gelmesine neden olmuştur. Kardiyak MRG miyokardiyal iskemi-enfarkt, kalp kapak hastalıkları, konjenital anomaliler, kardiyak kitleler, kardiyomiyopatiler gibi çok çeşitli kardiyak problemlerin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

2.2.1 MR Sinyalinin Oluşumu

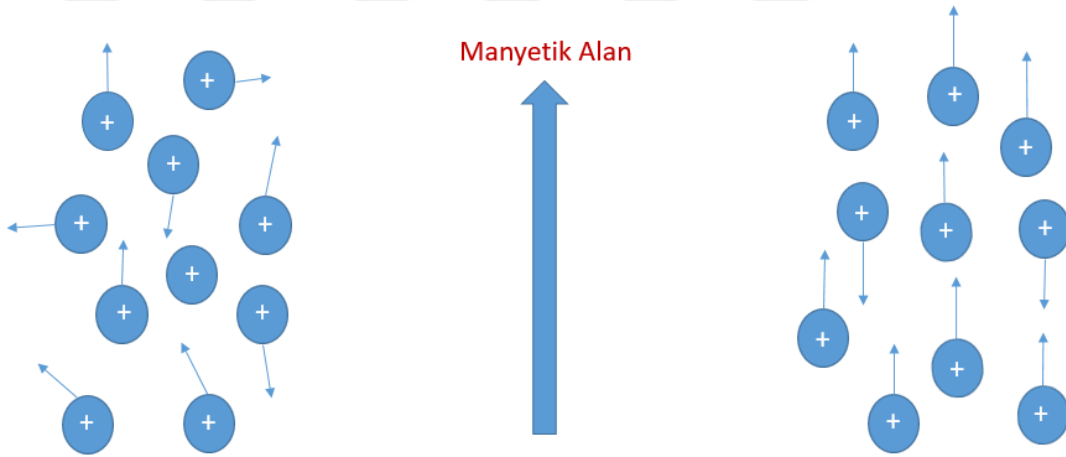
Manyetik rezonans görüntülemenin temeli, yüksek manyetik alana maruz bırakılan ve bu manyetik alana bağlı protonlarda meydana gelen çeşitli fiziksel olaylar neticesinde elde edilen sinyallerdir. Pozitif yüklü protonlar kendi etrafında dönme yani spin hareketi yapmaktadır^{30,31}. Bu spin hareketi protonlarda bir manyetik vektör oluşumuna yol açar ancak normal şartlarda bu vektörler rastgele yönelim gösterdiğinden dokuda net bir manyetik vektör oluşmaz^{30,31}. Buna karşın kuvvetli bir eksternal manyetik alan varlığında protonlar bu manyetik alanın vektörü ile paralel ya da antiparalel dizilime zorlanırlar. Protonların büyük kısmı manyetik alan ile aynı yönde diğer kısmı ise tam tersi yönde hizalanır. Böylece dokuda net bir manyetik vektör meydana gelir. Ortaya çıkan bu vektöre longitudinal manyetizasyon adı verilmektedir^{30,31,32}. Longitudinal manyetizasyon yönü koordinat sisteminde Z eksenini, protonların manyetik alan içerisindeki konumları ise X ve Y eksenleri olarak adlandırılır. X-Y eksenleri transvers düzlemi oluşturmaktadır. Ayrıca bu manyetik alan etkisinde, protonlar spin hareketine ek olarak presesyon adı verilen sallanma, yalpalama hareketi de gerçekleştirir^{30,31,32,33}. Burada değinilmesi gereken bir noktada protonların dağınık faz (out phase) ve aynı faz (in phase) konumlarıdır. Manyetik alan mükemmel bir şekilde homojen değildir.

Bu durum protonların çok hafif derecelerde farklı manyetik gücün etkisinde kalmasına yol açar ve protonların presesyon frekansında küçük farklılıklar oluşur. Böylece protonlar dağınık faz konumunda bulunurlar³⁰.



Şekil 2. Spin hareketi

Pozitif yüklü proton kendi aksı etrafında spin hareketi yaparak küçük bir mıknatıs gibi davranır.



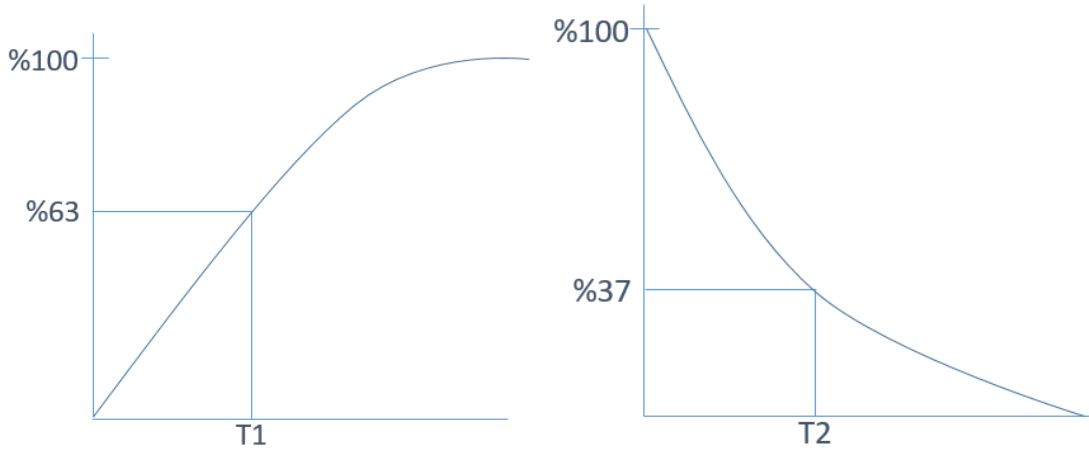
Şekil 3. Net manyetik vektör oluşumu

Ortamda manyetik alan yokken dokudaki hidrojen atomlarının yapmış olduğu spin hareketi neticesinde rastgele yönelim gösteren manyetik vektörler oluşur ve net bir manyetik vektör oluşmaz. Eksternal manyetik alan uygulandığında ise protonların çoğu manyetik alan ile paralel az bir kısmı antiparalel dizilim gösterirler ve net bir manyetik vektör oluştururlar

Rezonans, belli bir frekansta hareket eden sisteme enerji aktarımı olarak tanımlanabilir³⁰. Manyetik rezonansda enerji transferi radyofrekans (RF) dalgaları ile olur ^{30,31,32}. Bu dalgalar MR sisteminde RF verici bir koil (diz koili, vücut koili vb.) tarafından iletilir. RF dalgası kısa bir süre için iletilir ve bu RF

pulsu olarak isimlendirilmektedir. RF pulsunun frekansı ile protonların presesyon frekansı (Larmor eşitiliğinden elde edilir ve Larmor frekansı olarak da adlandırılır) eşit olduğunda enerji transferi mümkün olmaktadır. Eğer gönderilen RF pulsu net manyetik vektörü transvers düzleme çeviriyorsa 90° RF pulsu, z eksenine yani longitudinal eksene çeviriyorsa 180° RF pulsu olarak tanımlanır³⁰. Uygun frekansta 90° RF pulsunun gönderilmesini takiben rezonans gerçekleşir ve protonlara enerji aktarımı meydana gelir. Bu aktarım sonrasında doku manyetik vektörü yön değiştirir, longitudinal manyetizasyon azalmaya başlar, protonlar dağınık faz (out phase) konumlarından aynı faz (in phase) konumuna geçerler yani tüm protonların transvers düzlemdeki vektörleri aynı faza gelir ve transvers manyetizasyon ortaya çıkar. Sonuç olarak transvers düzlemdeki doku manyetik vektörünün koillerde oluşturduğu elektrik akımı MR sinyali oluşturur.

RF pulsu kesildiğinde protonlar aldıkları enerjiyi presesyon hareketi yaparak geri verirler, dağınık faz konumuna gelirler ve z eksenine yani eski konumlarına geri dönmeye başlarlar. Dolayısıyla longitudinal manyetizasyon artmaya transvers manyetizasyon ise azalmaya başlar. Dokunun başlangıçtaki longitudinal kuvvetlerinin %63'ünü kazanmaları için geçen zamana longitudinal relaksasyon ya da T1 relaksasyon zamanı denir ve isminden de anlaşılacağı üzere z ekseninde olan relaksasyondur^{30,31}. Kısa T1 süresine sahip olan yani longitudinal relaksasyonu kısa olan doku hiperintens görülür. RF pulsu kesildiği anda en yüksek değerde olan transvers manyetizasyonun %37'sine düştüğü süre ise transvers relaksasyon ya da T2 relaksasyon zamanı olarak isimlendirilir^{32,33}. T2 relaksasyon zamanı xy ekseninde olur ve transvers manyetizasyonun kaybıdır. T2 zamanı en yüksek olarak serbest sıvılardadır. MR görüntülemenin temeli dokular arası bu relaksasyon farklılığının görüntüye dökülmesidir. T2* zamanı da bir transvers relaksasyon olup gerçek T2 zamanından daha kısadır. Dokunun homojen olmamasından dolayı transvers düzlemdeki manyetizasyon normal T2'den daha kısa zamanda kaybolmaktadır.



Şekil 4. T1 ve T2 zamanlarını tanımlayan eğriler.

RF pulsu kesildiğinde dokunun başlangıçtaki longitudinal kuvvetlerinin %63'ünü kazanması için geçen zamana T1 relaksasyon zamanı, en yüksek değerde olan transvers manyetizasyonun ise %37'sine düşmesi için geçen zamana ise T2 relaksasyon zamanı denir.

2.2.2 Temel Sekanslar

Sekans, manyetik alan vektörünün RF pulsları ile farklı açılarda döndürülmesi ve bu vektörün eski haline dönerken oluşturduğu sinyalin gradientler yardımıyla depolanmasıyla elde edilen veriler bütünüdür. Sekansın amacı dokuya özgü sinyalin artefaktsız ve kaliteli bir şekilde elde edilebilmesidir. Farklı RF pulsları ve gradiyentlerin çeşitli şekillerde kombine edilmesi ile birçok farklı sekans elde edilebilmektedir. Spin eko (SE) ve Gradient eko (GE) kullanılan başlıca sekanslardır.

2.2.2.1 Spin Eko

Spin eko MRG'de kullanılan başlıca sekanstır. Bununla birlikte inceleme süresi çok uzundur. SE sekans faz uyumundaki bozulmayı düzelten bir tekniktir. 90° RF pulsu sonrasında defaze olmaya başlayan protonlara belirli bir zaman sonra 180° RF pulsu uygulanır ve protonlar yeniden aynı faz konumuna geçerler ve 90° RF puls ile elde edilen sinyalden daha düşük amplitüdlü eko sinyal elde edilir. Yani SE, 90° ve 180° olmak üzere 2 RF pulsu kullanılarak gerçekleştirilen bir sekanstır³⁴.

90° RF pulsu ile eko sinyal kaydının yapıldığı süre arasında geçen zaman TE (echo time) olarak isimlendirilir. 180° RF pulsu TE/2 sürede uygulanır. Böylece transvers manyetizasyonun en yüksek seviyede olması

beklenir. TR (time repetition) süresi ise 90° RF pulsarı arasındaki süredir³⁵. TE ve TR süreleri değiştirilerek görüntülerin T1, T2, proton ağırlığı kontrol edilebilir. TE ve TR zamanları kısa ise T1 ağırlıklı, uzun ise T2 ağırlıklı görüntüler elde olunur. T1 ağırlıklı görüntü oluşmasını asıl sağlayan kısa TR, T2 ağırlıklı görüntü oluşmasını sağlayan ise uzun TE'dir. Uzun TR ve kısa TE seçilirse proton ağırlıklı görüntü meydana gelir. T1 ağırlıklı, T2 ağırlıklı ve proton dansite (PD) klasik SE sekanslarıdır.

Dual SE, TR aralığı süresince 90° RF pulsunun ardından iki tane 180° RF pulsı gönderilerek, bir kısa TE ve bir uzun TE sonrası iki eko kaydedilirse hem T2 ağırlıklı hem de PD ağırlıklı görüntü elde edilmiş olur. Bu dual SE sekans olarak isimlendirilir³⁶.

Turbo SE sekans (TSE) tekniğinde 90° RF puls sonrası birden fazla 180° RF pulsı kullanılarak multiple ekolar elde edilir³⁷. Ancak her ekodan farklı bir görüntü datası oluşturmak yerine, tüm ekolar kullanılarak tek bir görüntü datası çok daha hızlı bir şekilde oluşturulur. Bu sekansta da 90° RF pulsarı arası TR zamanı olarak isimlendirilir. Ek olarak 180° RF pulsarı ile kaç defa eko elde edildiği ETL (echo train length) olarak tanımlanır. ETL sayısı ne kadar yüksekse sekans süresi o kadar kısalmır. Bu teknik ile SE sekansa göre oldukça kısa sürede ve neredeyse aynı kontrast özelliklerinde görüntü elde edilebilmektedir. Kontrast görünümüleri büyük ölçüde benzetmekle birlikte TSE sekanslarında fazla 180° RF pulsı kullanıldığından yağ doku devamlı T2 hiperintens görülür ve manyetik alan duyarlılığında azalma sonucu mikrohemorajileri saptamada problemler yaşanabilir.

Inversion Recovery (IR) sekansları MRG'de istenmeyen sinyalleri baskılamak için oldukça kullanışlı bir tekniktir. Bu sekansın temel amacı özellikle yağ veya sıvı gibi belirli dokulardan gelen sinyalleri baskılayarak diğer dokuların daha iyi kontrastla ve net olarak görüntülenmesini sağlamaktır.³⁸ SE sekanstan farkı, 90° RF pulsı öncesinde 180° RF pulsı ile başlamasıdır. Bu 180° RF pulsı başlangıçtaki longitudinal manyetizasyonun inversiyonuna yol açar, yani başlangıçtaki manyetik vektöre paralel ancak ters yönde vektör meydana gelir (-z eksen yönünde). Sonrasında puls kesilince manyetizasyon ilk baştaki ana manyetik alan yönüne doğru (z eksen) dönmeye başlar. Farklı dokular bu dönüş işlemini farklı hızlarda gerçekleştirirler. Baskılanmak istenen

dokudan gelen sinyal sıfır noktasından geçtiği anda 90° RF pulsu gönderildiğinde sıfır noktasındaki doku dışında gelen tüm sinyal transvers düzleme çevrilecektir. Baskılanmak istenen dokunun ise longitudinal vektörü sıfır olduğundan transvers manyetizasyonu oluşmayacak ve sinyal alınmayacaktır. Dokunun 90° RF pulsa yanıt vermediği noktaya "null point" ismi verilmektedir. 90° ve 180° RF pulsları arasındaki süre TI (Inversion time) zamanı olarak isimlendirilir.

Inversion recovery sekanslar yağ dokuyu baskılamak için kullanıldığında yani 'null point' yağ doku için ayarlanırsa yağ baskılanır. Bu durumda TI kısa olup, 1.5 Tesla cihazda yaklaşık 170 milisaniye (ms)'dir. (Short time inversion recovery-STIR)³⁹. BOS sinyalini baskılamak için kullanıldığında ise yani null point serbest sıvı için ayarlanırsa sıvılardan gelen sinyaller baskılanır. Bu durumda TI uzun olup 1.5 Tesla cihazda yaklaşık 2000 ms'dir.⁴⁰ (Fluid Attenuated Inversion Recovery-FLAIR).

Inversiyon recovery sekansta rekonstrüksiyon, görüntüleme sürecinin bir parçası olarak, elde edilen MR sinyallerinin işlenmesini ve görüntünün oluşturulmasını içerir. Rekonstrüksiyon, faz düzeltmeli rekonstrüksiyon ve magnitud rekonstrüksiyon olarak iki yolla gerçekleştirilebilir. Hemen hemen tüm IR sekanslı incelemelerde son görüntü için magnitud rekonstrüksiyonu kullanılır. Bu rekonstrüksiyonda piksel yoğunluğu manyetik vektörün yönüne bakılmaksızın, manyetizasyonun büyüklüğüne dayalı olarak belirlenir ve görüntüdeki parlaklık longitudinal manyetik alanın büyüklüğünü yansıtır. Faz düzeltmeli IR'de (Phase Sensitive Inversion Recovery-PSIR) ise manyetizasyonun büyüklüğüne ve fazına dayalı olarak piksel yoğunluğunu belirler ve daha gelişmiş bir kontrast ortaya çıkarır⁴¹. Kardiyak incelemede, miyokardın değerlendirilmesinde PSIR oldukça güvenilir ve kullanışlı bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır.

2.2.2.2 Gradient Eko

Gradient eko sekans kullanılarak SE sekanslara kıyasla çok daha kısa sürelerde görüntü elde edilebilmektedir. Böylece hareket artefaktları minimuma düşürülebilir. GRE sekansta başlangıçtaki RF pulsu genellikle 20° ya da 30° olmak üzere 90° 'den azdır ve 180° RF pulsu kullanılmaz⁴². Bu durum TR

zamanının belirgin kısa olmasına olanak tanır ve böylece SE sekanslara kıyasla çok daha hızlı görüntüleme süreleri elde olunur. 180° RF pulsu eksik olduğundan spin eko oluşturulamaz ancak gradient pulsuları ile protonlar transvers ekseninde aynı faz ve dağınık faz konuma getirilir ve GRE sinyalleri ortaya çıkar. GRE ile T2 ağırlıklı görüntü doğrudan elde edilemez. SE sekansta dışsal manyetik alanın sebep olduğu inhomojeniteyi engellemek için kullanılan 180° RF pulsu GRE sekansta kullanılmadığından burda elde olunan sinyallerde manyetik duyarlılık artefaktları etkili olmaktadır⁴³. Bu nedenle bu teknikte elde edilen görüntü T2 yerine T2* olarak nitelendirilmektedir ve T2* görüntü kan yıkım ürünlerinin tespitinde oldukça kullanışlıdır. Ayrıca akıma duyarlı olmaları ve çok hızlı sürelerde elde olunmaları gibi sebepler dolayısıyla MRA incelemeleri de GRE sekanslar ile gerçekleştirilir.

Yukarıda bahsedildiği şekilde GRE sekansta 90°'den daha küçük bir açıda RF pulsu kullanılmakta ve dokuda her zaman bir longitudinal manyetizasyon olmaktadır. Bunula birlikte çok kısa TR değerleri kullanıldığından transvers relaksasyon da tamamlanamaz böylece her zaman longitudinal manyetizasyonla birlikte transvers manyetizasyon da bulunmaktadır. Bu durum Steady-State free precession (SSFP) olarak tanımlanır. SSFP'nin en önemli özelliği manyetizasyonun sürekli dengede tutulmasıdır. Böylece RF pulsuları sonrasında manyetizasyon rölatif olarak sabit tutulur ve bu da daha parlak ve yüksek kontrastlı görüntüler elde edilmesine olanak sağlar⁴⁴.

2.2.3 Kardiyak MRG Teknikleri

2.2.3.1 Kullanılan Sekanslar

Kardiyak MR incelemesinde kullanılan puls sekanslarının bileşenleri 'görüntüleme motorları' ve 'modifiye ediciler' olarak iki grup altında incelenebilir⁴⁵. Motorlar MR puls dizilerinin temel yapı taşları olup, temel görüntü kontrastını belirler. TSE, GRE, SSFP, eko-planar görüntüleme (EPI), single shot görüntüler motorlar arasında sayılabilir. SE ve GRE, kardiyak MRG'de kullanılan iki temel sekanstır. SE dizileri kardiyak anatomiye incelemede ön plana çıkan siyah kan görüntüleri oluşturmak için kullanılırken, GRE dizileri ise beyaz kan görüntüleri oluşturmak için kullanılırlar, hızlı veri toplama ve yüksek

çözünürlüklü görüntüler elde etme yetenekleri nedeniyle kardiyak görüntülemelerde sıklıkla tercih edilirler. GRE temelli SSFP kardiyak görüntülemenin temelini oluşturmaktadır ⁴⁶.

Single shot yöntemi adından da anlaşılabilirceği üzere hızlı çekim için bir seçenektir. Bu yöntemde tek bir kalp döngüsünde k satırı tamamen doldurulur yani her atımda tek bir görüntü elde edilir. Görüntü rezolüsyonu düşük olmakla birlikte solunum artefaktlarından ve aritmilerden etkilenmemesi bu yöntemin güçlü yanlarını oluşturmaktadır. Modifiye ediciler ise isteğe bağlı eklenen belirli görüntüleme hedeflerine ulaşmak için yapılan ek tekniklerdir. Yağ baskılama, IR pulsu bunlardan bazılarıdır.

Inversiyon recovery sekansı daha önceden de bahsedildiği üzere farklı olarak 180° RF puls ile başlayan ve istenmeyen sinyalleri baskılamak için kullanılan bir tekniktir. Kardiyak MR incelemelerinde sıklıkla tercih edilmektedir. Double ya da triple IR kan sinyalini daha fazla baskılamak ve miyokard ile kan havuzu arasındaki kontrastı artırmak için kullanılabilir. En çok double IR pulsu kullanılmakta olup seçilen IR pulsarı kanın 'null point'ine yakındır. İlk gönderilen 180° RF pulsu non-selektiftir ve ortamdaki tüm protonların manyetizasyonu tersine çevrilir. İkinci puls ise kesit seçici olarak tasarlanmış olup sadece görüntüleneni hacim içinde belirli bir kesiti etkiler. İlk inversiyon pulsu kanın manyetizasyonu tersine çevirmişken, kanın akmasından dolayı ikinci puls akan kanın manyetizasyonu değiştirmez ve kan siyah olarak görülür, sabit duran kardiyak dokuların manyetizasyonu ise tersine çevrilir. Hastanın nabzına göre kanın 'null point'i farklılık göstermektedir. Bu nedenle TI zamanı nabza göre ayarlanmalıdır. Ayrıca ek olarak perikardiyal yağı baskılamak için üçüncü bir 180° RF pulsu kullanılabilir ve bu triple IR olarak isimlendirilir.

2.2.3.1.1 Parlak Kan Görüntüleme

Parlak kan görüntüleme, hızlı akan kanın miyokard ile karşılaştırıldığında yüksek sinyal yoğunluğuna sahip olduğunu tanımlar ve genellikle kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılır. Bu görüntülemelerde kullanılan sekanslar GRE ve SSFP'dir. GRE sekanslar tarayıcının üreticisine bağlı olarak spoiled gradient recalled (SPGR), turbo field echo, turbo FLASH, fast-field echo (FFE) gibi farklı şekillerde isimlendirilmiştir.

SSFP ile daha önce bahsedildiği şekilde ortamda sürekli longitudinal ve transvers manyetizasyonun bulunması ve bu manyetizasyonun bir pulstan diğerine aktarılması sonucunda yüksek kontrast, yüksek sinyal gürültü oranı elde edilir⁴⁷. SSFP kardiyak fonksiyonel değerlendirmede sıklıkla kullanılmaktadır ve konvansiyonel ekokardiyografiye alternatif olarak gösterilmektedir⁴⁸. EPI yine oldukça hızlı görüntü elde etmemizi sağlayan bir yöntem olup GRE ile kombine edilebilir. Sıklıkla aritmili hastalarda fonksiyonel değerlendirme için kullanılır⁴⁹.

SPGR ya da flash gradient ekoda ortamdaki transvers manyetizasyon spoiled gradientle nötrlenir, burada kanın akışına bağlı görüntü elde edilir. Özellikle jet akımları göstermek için tercih edilir.

2.2.3.1.2 Siyah Kan Görüntüleme

Siyah kan hızlı akan kanın düşük sinyal yoğunluğa sahip olduğunu ifade eder, kandaki sinyallerin baskılanmasını sağlar ve daha çok anatomik detayları değerlendirmede kullanılır. Geleneksel olarak SE sekanslar kullanılmakla birlikte günümüzde çok daha hızlı görüntülemeye imkan veren dolayısıyla solunumdan ve kardiyak hareketlerden daha az etkilenen TSE-FSE teknikleri tercih edilmektedir.

2.2.3.1.3 Geç Kontrast Görüntüleme

Herhangi bir sebeple miyokard disfonksiyonu olan hastalarda koroner revaskülarizasyon ya da farklı tedavi seçeneklerinin değerlendirildiği durumlarda miyokard dokusunun canlılığını belirleme kritik bir öneme sahiptir. Yine miyokardiyal fibrozis ya da inflamasyonu tespit etmek birçok hastalığın kardiyak tutulum mekanizmasının ortaya çıkarılmasına katkı sağlamaktadır. Geç kontrast görüntüleme, miyokardiyal doku karakterizasyonunda oldukça önemli bir görev üstlenmiştir. Kullanılan kontrast ajanları hücre dışı alanlarda birikim gösterdiğinden dolayı ECV, dokunun kontrast tutulumunda doğrudan etkilidir. Normal şartlarda verilen kontrast madde hücre zarı sağlam, sağlıklı miyokardiyal dokuda ekstrasellüler alanda birikim gösterir ve kısa süre içerisinde kapiller dolaşım sayesinde dokudan temizlenir. Hücre duvarı geçirgenliğinin bozulduğu miyokardit, miyokardiyal iskemi-enfarkt gibi durumlarda verilen kontrast madde intrasellüler alana geçmektedir ve kontrast

maddenin atılımı gecikmektedir. Bu durum, ismi geçen patolojik süreçlerdeki kontrast tutulumunu açıklamaktadır. Yine iskemik ya da iskemik olmayan kardiyomiyopatilerde, kalp yetmezliği gibi durumlarda ortaya çıkan miyokardiyal fibrozis sonucu ekstrasellüler hacimde ve fibrotik doku miktarında artış meydana gelir. Benzer şekilde bu durumda da verilen kontrast maddenin dağılımı, tutulumu artmakta ve atılımı gecikmektedir.

Hasarlı olan doku ile normal miyokardiyal doku arasındaki kontrast farkını artırmak için, geç kontrast görüntülemeye normal miyokardı baskılamak kritik safhalardan biridir. Bu iki yolla başarılabilir. İlki T1 ağırlıklı GRE sekansları ile IR pulsarı ile birlikte kullanılmaktadır⁵⁰. Burada IR sekans ile canlı miyokard sinyalini baskılamak hedeflenir. Normal miyokarddaki T1 değeri kontrast tutan, patolojik dokuya kıyasla uzundur. Bu nedenle T1 değeri normal miyokard dokusu için ayarlanarak, baskılanması sağlanır ve enfarktüs sahasındaki kontrastlanma çok daha iyi gösterilebilir⁵¹. Bununla birlikte T1 kişiden kişiye farklılıklar gösterdiğinden uygun değerın saptanması önem arzeder. Bunun için sıklıkla tercih edilen yöntem Look-Locker Inversiyon Recovery (LL-IR)'dir. LL-IR yöntemi iki aşamalı bir görüntüleme tekniğidir ve farklı inversiyon zamanlarında bir dizi görüntü elde ederek en uygun T1 değerini belirler ve sonuçta miyokard tam olarak baskılandığı noktada çekim yapılmasına olanak verir⁵². Diğer yol ise T1 seçme zorunluluğunu ortadan kaldıran PSIR ya da Phase-corrected inversion recovery (PCIR) olarak isimlendirilen tekniktir. Daha önce de bahsedildiği şekilde yalnızca manyetizasyonun büyüklüğüne dayalı magnitud verilerin kullanıldığı geleneksel MR yöntemlerinin aksine PSIR incelemede manyetizasyonun hem büyüklüğü hem de faz bilgisi değerlendirilir. Görüntü ardışık iki kardiyak siklusta elde edilir. İlk görüntü magnitud olup T1 değerinde elde edilir, sonraki kalp atımında ise referans görüntü elde olunur. Bu referans görüntü magnitud görüntülerin üzerine eklenmez ya da görüntüye doğrudan yansıtılmaz ancak karmaşık verilen birleştirilmesinde, faz duyarlı rekonstrüksiyon işleminde ve farklı koillerden elde edilen verilerin optimal bir şekilde birleştirilmesini içeren paralel görüntüleme tekniklerinde kullanılır. Bu karmaşık işlemlerin sonrasında PSIR görüntü ortaya çıkar. Sonuç olarak PSIR sekansı ile önemli bir problem haline gelebilecek T1 değer seçme zorunluluğu ortadan kaldırılarak normal miyokard baskılanabilmektedir⁵³.

2.2.3.1.4 Sine Görüntüleme

Sine görüntüleme, yani kalbin hareketli görüntüleri GRE temelli SSFP sekanslar ile elde edilen ve kardiyak döngü boyunca kalbi kısa video kaydı şeklinde izlememize olanak sağlayan bir görüntüleme yöntemidir⁵⁴. Bu yöntem kalbin hareketini gerçek zamanlı görselleştirerek fonksiyonlarını değerlendirmede oldukça önemli bir görev üstlenmektedir. Elektrokardiyografi (EKG) tetiklemeli görüntüleme yapılmaktadır. Sine görüntüleme kalbin tek bir kesitinden seri halde görüntü elde edilmesini (yaklaşık 10-30) içerir ancak tüm kalbi değerlendirebilmek için farklı bölgelerde ayrı görüntü setleri oluşturulmalıdır⁵⁵. Bu setlerin birleştirilmesiyle de sine görüntüler oluşturulur.

2.2.3.2 İleri Kardiyak Görüntüleme

2.2.3.2.1 Kardiyak Perfüzyon MRG

Kardiyak perfüzyon MR kalp kasındaki kan akış hızı ve miktarını değerlendirmek için kullanılan bir görüntüleme yöntemidir. Miyokardiyal perfüzyonu değerlendirmede kullanılan kardiyak sintigrafi, tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT), kardiyak bilgisayarlı tomografi, pozitron emisyonlu bilgisayarlı tomografi (PET) gibi iyonizan radyasyona maruz bırakan yöntemlere alternatif olarak ortaya çıkan ve tanımlanan yöntemlere kıyasla oldukça yüksek uzaysal rezolüsyona sahip kardiyak perfüzyon MR zamanla popülaritesini arttırmaktadır⁵⁶. Primer olarak koroner arter hastalığından şüphelenilen hastalarda iskemiye saptamak için tercih edilmekle birlikte yavaş yavaş kullanım sahası genişlemektedir⁵⁷.

Perfüzyon, gadolinyum bazlı bir kontrast maddenin vazodilatör stres altında miyokardiyumdan ilk geçişinin kardiyak MRG ile görüntülenmesi ile değerlendirilir⁵⁸. Hipoperfüze sahalar yavaş ve az kontrast tutulumu göstererek hipointens izlenirler. İlk geçiş perfüzyon görüntülenmesi tipik olarak adenoazin ya da dipiridamol gibi ilaçlarla meydana getirilen koroner vazodilatasyon durumu ve dinlenme halinde gerçekleştirilir. Stenotik damarlar vazodilatasyon etkisine normal damarlar gibi yanıt vermediğinden darlık bulunan arter tarafından beslenen dokuda akım azalır ve dinlenme sırasında belirgin olmayan perfüzyon bozuklukları bu yolla görüntülenebilir⁵⁹. Sonrasında stres ve dinlenme arasında

perfüzyonlar oranlanarak kantitatif miyokardiyal perfüzyon rezerv indeksleri elde edilebilir.

2.2.3.2.2 Parametrik Haritalama Teknikleri

Son dönemde kardiyak MRG ile ilgili çalışmaların sıklığının artması, MRG'nin kalp için hem anatomik hem fonksiyonel birçok soruya yanıt verebiliyor olması bu konuya olan ilgiyi arttırmış ve yeni görüntüleme tekniklerinin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Kardiyak haritalama bu bağlamda ortaya çıkmış oldukça değerli bir tekniktir. Haritalama teknikleri kontrast madde kullanmadan, non-invaziv bir şekilde miyokardiyal doku karakterizasyonu yapma fırsatı sunmaktadır ve doku özelliklerini kantitatif veriler olarak vermektedir. Ayrıca yine kantitatif bir şekilde hastalık progresyonunu saptamaya ya da tedaviye yanıtın değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Bu teknikler miyokardın T1, T2 ve T2* relaksasyon özelliklerine dayanmaktadır. Farklı duyarlılığa sahip görüntüleri ölçerek bu özelliklere dayalı parametrik haritalar oluşturulabilir⁶⁰. Bu tekniklerde her bir piksel değerinin renkli olduğu bir piksel haritası oluşturulur. Dolayısıyla görsel verilerin kantitatif verilere dönüştürülmesi sağlanır.

2.2.3.2.2.1 T1 Haritalama ve ECV Hesaplama

T1 haritalama, fokal ya da diffüz miyokardiyal hastalığı kantitatif olarak değerlendirmemize olanak sağlayan görüntüleme yöntemidir. T1 relaksasyon zamanı önceden de bahsedildiği üzere protonların z eksenine yani termodinamik dengeye ne kadar sürede döndüğünü gösterir. Bu değer uyarılmış bir protonun çevresine enerji transfer hızına bağlıdır. Miyokardiyal T1 haritası, miyokardın T1 relaksasyon zamanlarının farklı TE değerlerinde piksel bazında hesaplanması ve her bir piksel değerinin renkli olarak gösterilmesi sonucu elde edilir ⁶¹. Look-Locker, modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) ve shortened modified Look-Locker inversiyon recovery (ShMOLLI) MR sekansları T1 haritalama tekniğinde kullanılan başlıca sekanslardır⁶².

Kontrast öncesi elde edilen T1 değerleri native T1 olarak isimlendirilmektedir. Native T1 değeri intraselüler ve ekstraselüler kompartmanlardan gelen sinyallerin toplamı olup dokulardaki intrinsek farklılıkları yansıtmaktadır.

Normal miyokard intraselüler, intravasküler ve interstisyel olmak üzere 3 ana bölümden oluşur. Bunlardan en geniş olanı intraselüler komponent olup az miktarda fibroblast, endotelyal hücre ve düz kas hücresinin yanında majör olarak miyosit içerir. İntravasküler kompartman kan içerirken, interstisyel kompartman miyositlerin etrafında yapısal bir destek ağı sağlayarak doku mimarisinin korunmasına ve mekanik kuvvetleri iletmeye yardımcı olur. Normal şartlarda interstisyel kompartman fibriler kollajen, proteoglikanlar ve diğer sinyal moleküllerini içerir. İnterstisyel ve intravasküler kompartmanlar birlikte ECV'yi oluşturur. Kardiyovasküler hastalıkların birçoğunda interstisyel kompartmanın etkilenmesinden ötürü ECV artış gösterir⁶³. Native T1 değerini arttıran iki major patoloji dokudaki su artışına bağlı ortaya çıkan ödem ve fibrozise bağlı ortaya çıkan interstisyel hacimde artıştır. Ödem ve fibrozis gibi durumlarda suyun hareketinin daha az kısıtlandığı ECV'nin genişlemesi native T1 değerinde artışa yol açmaktadır. Miyokardiyal iskemi-enfarkt, miyokardit gibi akut durumlarda ya da dilate kardiyomiyopati, amiloidoz, hipertrofik kardiyomiyopati gibi subakut-kronik kardiyomiyopatilerde ve miyokardiyal fibroziste native T1 değerlerinde artış görülür^{64,65,66}. T1 kısalması daha nadir görülmekle birlikte miyokardiyal demir ya da lipid birikimi T1 kısalmasına yol açan başlıca etkenlerdir. Talasemi, hemokromatozis gibi demir birikimi ile giden hastalıklar, miyokardiyal hemoraji, aritmojenik sağ ventrikül displazisi ve Fabry hastalığı T1 değerini düşüren durumlardan bazılarıdır^{67,68}.

Native T1 haritalama, kontrast madde kullanılmasını gerektirmediğinden ve oldukça kısa sürelerde elde edildiğinden klinik olarak ilgi uyandırıcı bir yöntemdir. Ancak çoğu kardiyomiyopatide T1 değerlerindeki nispeten küçük değişikliklerin tespiti zor olabilir ayrıca T1 değer aralığı manyetik alanın şiddetine ve haritalama tekniğine göre değişiklik gösterebilir. Herhangi kantitatif bir tanı testinin yorumlanması normal referans aralığına ihtiyaç duyar, bu durum T1 haritalama tekniğinin klinik kullanıma entegrasyonu için kısıtlama oluşturmaktadır. Normal değer aralığı için yapılan çalışmalar olmakla birlikte bu aralık manyetik alan gücüne ve kullanılan protokole bağlı olarak değişmektedir ve henüz kapsayıcı bir aralık geliştirilememiştir. Önerilen, tekniğin kullanıldığı her merkezde sağlıklı bireyler üzerinde ortalama bir değer aralığı elde edilip karşılaştırma ve yorumlamanın bu referans aralık üzerinden yapılmasıdır.

Yukarıda da bahsedildiği üzere interstisyel kompartman intravasküler kompartmanla birlikte ECV'yi oluşturmaktadır. İnterstisyum normal kalp yapısı ve fonksiyonu için kritik öneme sahip olup karışık ve dinamik bir ortamdır. ECV artışı ventriküler remodellingde önemli bir faktördür ve ayrıca potansiyel terapötik bir hedef olabilir⁶⁹. Son dönem kalp yetmezliğinin sık sebebi ve majör kardiyak hadiseler için oldukça önemli bir risk faktörü olan miyokardiyal fibrozis ECV artışının en büyük sebebidir⁷⁰. Önceleri miyokardiyal fibrozis tespiti için tek yöntem invaziv endomiyokardiyal biyopsi iken günümüzde T1 haritalama yöntemleri ve ECV ölçümü oldukça büyük doğrulukla bu görevi üstlenmiştir⁷⁰.

Geç kontrast görüntüleme, iskemik ve non-iskemik kardiyomiyopatilerde fokal fibrozis tespitinde önemli bir biyobelirteç olmasına rağmen daha diffüz değişiklikler ile seyreden kardiyak patolojilerde yetersiz kalmıştır. Yine verilen gadolinyum dozuna, renal klirens oranına, hematokrit seviyelerine bağlı olarak belirgin değişiklikler gösterebilen post-kontrast T1 değerleri de kıymetli bilgiler sağlamasına karşın rutin kullanım için yeterli değildir. ECV ise çok daha kararlı ve önemli bir biyobelirteç olarak kabul edilerek miyokardiyal fibrozis değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. ECV ölçümü için native T1 ve kontrast sonrası T1 değerleri kullanılmaktadır. İntravenöz yoldan verilen kontrast maddenin kan havuzu ile miyokard arasındaki hızlı kinetiği ve böbrekler tarafından yavaş ekskresyonu sayesinde, kontrast madde enjeksiyonunu takiben 15 dakika sonra kararlı bir ECV ölçümü yapılabilir⁷¹. Gadolinyum bazlı kontrast madde enjeksiyonu sonrası, verilen kontrast madde ekstraselüler alanda dağılarak miyokardda orantılı bir şekilde T1 süresinin kısalmasına yol açar. Fibrozis alanları ise kontrast enjeksiyonu sonrası daha kısa T1 relaksasyon süreleri gösterir. ECV ölçümü için kontrast öncesi ve sonrası kan ve miyokard T1 değerleri ile verilen kontrast maddenin kan havuzu içindeki dağılımını hesaplamak için hematokrit değerinin kullanılması gerekir. Formül şu şekildedir:

$$ECV=(1-hematokrit) \times \frac{1/T1(miyo postkontrast)-1/T1(miyo prekontrast)}{1/T1(kan postkontrast)-1/T1(kan prekontrast)}$$

ECV ölçümü diğer tekniklere göre daha tutarlı ve doğrulanabilir veriler sunmaktadır. ECV artışı, aşırı kollajen birikimiyle karakterize miyokardiyal fibrozisin oldukça güvenilir bir göstergesidir⁷². Normal ECV değerleri 1.5 tesla cihazlarda 25 ± 3.5 olarak belirtilmiştir⁷⁴. Kadın cinsiyet hafif derecede daha yüksek T1 değeri ve ECV ile ilişkili bulunmuştur^{74, 75}. Yaş ile ECV ve T1 değeri arasındaki ilişki, yapılan çalışmalar olmasına karşın açık değildir, yapılan bazı çalışmalarda arttığı bazılarında azaldığı bazılarında ise ilişki olmadığı bildirilmiştir^{74,76}.

2.2.3.2.2 T2 Haritalama

T2 relaksasyon zamanı T1'e benzer şekilde normal-anormal miyokardiyal dokuyu ayırt etmemizi sağlayan diğer bir doku spesifik parametredir. Bu teknikte T2 sürelerini ölçmek için GRE sekansları ya da balanced-SSFP ile farklı TE zamanlarında elde olunarak en az 3 kaynak görüntü oluşturulur ve bu kaynak görüntüler ile T2 eğrisini oluşturan sinyaller saptanır. Dokuların T2 relaksasyon zamanlarının ölçümü ile elde edilen T2 haritaları, özellikle miyokardiyal ödemi saptamada oldukça başarılıdır. Miyokardiyal dokudaki su oranının artması T2 relaksasyon zamanını uzatan ana sebeptir. Önceleri sıklıkla yapıldığı şekilde siyah kan T2 ağırlıklı SE sekanslar ile de miyokardiyal ödem tespit edilebilir ancak çekim süresiyle ilişkili solunuma ve kardiyak sıklusa bağlı artefaktlar, kullanılan yüzey koiline bağlı miyokard sinyalinde değişiklikler, yavaş akıma bağlı subendokardiyal sinyal artışı gibi durumlar problem oluşturmaktadır⁷⁷. T2 haritalama ile bahsi geçen bu problemler büyük oranda ortadan kaldırılmaktadır ve T2 ağırlıklı teknikler ile kıyaslandığında T2 haritalama ile miyokardiyal ödem tanısı daha yüksek doğrulukla konulmaktadır⁷⁸. Bir çalışmada hastaların 1/3'ünde konvansiyonel T2 ağırlıklı görüntüler ile saptanamayan miyokardiyal ödemin tespit edilmesinde T2 haritalama tekniği %94 duyarlılık ve %97 özgüllük göstermiştir⁷⁹.

2.2.3.2.3 T2* Haritalama

Manyetik rezonans görüntüleme demir birikimini tespit etmede oldukça güvenilir non-invaziv yöntemdir⁸⁰. Dokudaki demir varlığı, birikim miktarına bağlı olarak manyetik alan dağılımını ve homojenitesini bozar. Bu durum MR görüntülerde sinyal kaybına ve siyah bölgelerin oluşmasına yol açar. İnhomojen

manyetik saha varlığında, transvers manyetizasyon relaksasyon süresi $T2^*$ değeri olarak tanımlanır. GRE sekanslar ile elde edilen $T2^*$ ve SE sekanslar ile elde edilen $T2$ değerlerinde kısalma ya da $R2^*$ ve $R2$ (sırasıyla $1/T2^*$ ve $1/T2$) değerlerinde artış, dokularda demir partikül miktarıyla orantılıdır ve dokudaki demiri kantitatif olarak değerlendirmek için oldukça güvenilir bir şekilde kullanılabilir.⁸¹ $T2^*$ görüntüler, SE tekniğe kıyasla demir birikimine oldukça duyarlı olup çok daha kısa sürelerde elde edilebilmektedir⁸¹. Yapılan insan ve hayvan çalışmalarında $T2^*$ kullanılarak hesaplanan miyokardiyal demir birikimi ile histolojik olarak ölçülen demir miktarının oldukça korele olduğu gösterilmiştir⁸².

Sınıflandırma; ileri derecede demir birikimi, orta derecede demir birikimi ve demir birikimi yok şeklinde 3 kategori şeklinde yapılmış olup 1.5 tesla cihazda sınır değerler aşağıda belirtilmiştir ve önerilen, ölçümün interventriküler septumdan yapılmasıdır ^{83,84,126}.

$T2^* > 20$ ms veya $R2^* < 50$ Hz → Demir birikimi yok

$T2^* 10-20$ ms veya $R2^* 50-100$ Hz → Orta derecede demir birikimi

$T2^* < 10$ ms veya $R2^* > 100$ Hz → İleri derecede demir birikimi

Talasemi, OHA, kalıtsal hemokromatozis gibi demir birikimi ile giden hastalıklarda miyokardiyal demir birikimini saptamak amacıyla kardiyak $T2^*$ haritalama sıklıkla kullanılır. Öyle ki $T2^*$ haritalama tekniği ile elde edilen değerler şelasyon tedavisi için belirleyici kriter olarak kabul edilmektedir.⁸⁵ Bunun dışında $T2^*$ haritalama ile miyokardda hemoraji tespiti mümkün olabilmektedir^{86,87}.

2.2.3.2.3 Kardiyak Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Kardiyak MRG kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde oldukça doğru sonuçlar veren ve tekrarlanabilir non-invaziv bir tekniktir. İyonizan radyasyon içermemesi, yüksek uzaysal rezolüsyon sağlaması ve kontrast madde kullanımı gerektirmeden yüksek doku kontrastı elde etmesi fonksiyonel incelemelerde kardiyak MRG'yi daha da ön plana çıkarmaktadır. Non-invaziv olarak ventriküler fonksiyonun değerlendirilmesinde kardiyak MRG altın standart kabul edilmektedir^{88, 89}.

Kardiyak fonksiyonların MRG ile değerlendirilmesi son yıllarda üstünde durulan bir konudur. Daha önceleri ventrikül hacmi ve miyokardiyal kütle değerlendirmesi SE sekanslar ile yapılmaktaydı⁹⁰. Ancak bu teknik zaman alıcı olup aynı zamanda sine imaj elde edilmesine olanak sağlamamaktaydı. Daha sonra geliştirilen TSE, single-shot TSE gibi sekanslar tarama süresini belirgin kısaltmıştır ve günümüzde morfolojik değerlendirme için kullanılmaktadır. GRE teknolojisi ise SE sekanslarının eksiklerini büyük ölçüde kaldırarak kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan ana teknik haline gelmiştir.⁹¹ Çok daha kısa çekim süreleri ve küçük açıda RF pulslarının kullanımı çeşitli kardiyak siklus fazlarında görüntüleme yapılmasına olanak sağlar ve bu sayede ventriküler kontraksiyon, duvar hareketleri, kapak fonksiyonları gibi kardiyak dinamiklerin değerlendirilmesi mümkün olur. Bu yöntem sadece tarama süresini kısaltmakla kalmaz, aynı zamanda tek nefes tutulması sırasında görüntü elde edildiği için solunum artefaktlarını da büyük ölçüde azaltır. GRE tekniğinin daha fazla geliştirilmesi ile elde edilen SSFP tekniği, ventriküler kavite ile miyokard arasında daha yüksek kontrast ve yüksek sinyal gürültü oranı sağladığından ve akım artefaktlarını belirgin azalttığından ventriküler fonksiyonun değerlendirilmesinde en sık kullanılan sekanstır.

2.2.3.2.3.1 Global Ventriküler Fonksiyonun Değerlendirilmesi

Kardiyovasküler hastalıkların tanı ve takibinde sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Sol ventrikül (Left ventricle-LV) global fonksiyonlarını değerlendirmek için birkaç parametre olmazsa olmazdır. Bunlar; ventrikül duvar kalınlığı, ventrikül hacmi, ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve miyokardiyal kütledir. Özellikle LV kütlesi kardiyovasküler hadiseler için bağımsız bir risk faktörüdür.⁹² Diyastol sonu (end diastole-ED) ve sistol sonu (end sistole-ES) hacim ise remodelling ile ilişkilidir.⁹³

Ventrikül volumetrik ölçümleri diyastol ve sistol sonunda elde olunur. Sonrasında ED ve ES hacim, atım hacmi ve EF'yi hesaplamak için kullanılır. Atım hacmi her bir kardiyak kontraksiyonda, kalpten pompalanan kan hacmini ifade eder ve ED hacimden ES hacmin çıkarılmasıyla hesaplanır. EF değeri ise atım hacminin ED hacme oranlanmasıyla elde edilir.

Sol ventrikül hacimlerini ekokardiyografi (EKO) ya da anjiyografi ile hesaplamak için çeşitli geometrik modeller kullanılmaktadır^{94,95}. MRG ile ölçüm için ise iki ana metod bulunmaktadır. İlki EKO'dan uyarlanmış semikantitatif bir yöntemdir. Bu yöntemde sol ventrikül elipsoid bir yapı olarak kabul edilir. EKO ile horizontal uzun aks (4 oda görüntü) elde edilir. Endokardiyal sınır baz alınarak LV alanı (A) elde edilir. Sonrasında LV'nin apeksten mitral kapak anulusuna olan uzunluğu (L) ölçülür. LV hacmi= $0,85 \times A^2 / L$ formülü ile hesaplanır⁹⁶. İkincisi, en yaygın ve doğru olan ölçüm metodu ise Simpson kuralına dayanır. Bu kurala göre bir nesnenin hacmi elde edilen her kesitteki alanların toplamının kesit kalınlığı ile çarpılmasıyla tahmin edilebilir. LV hacmi hesaplamasında bu metod kullanılırken LV uzun eksenine dik multipl ardışık seviyeden kısa aks görüntüler elde edilir. Kısa aks görüntüler hacim hesaplaması için en doğru görüntüleme planını sağlamaktadır⁹⁸. Bu görüntüler çok sayıda dilime bölünür ve dilimlerin hacimleri hesaplanır. Bu metod ise hem ES hem ED hacim hesaplanır. Doğru ölçüm için kısa aks kesitlerin apeksten bazise dek tüm ventrikülü kapsaması önemlidir, kesit kalınlığı 6-10 mm arasında olmalıdır ve kesitler arasında boşluk 0-4 mm arasında değişmelidir.

Sağlıklı bireylerde LV elipsoid şekilli iken, sağ ventrikül (right ventricle-RV) daha kompleks bir yapıya sahiptir ve geometrik bir şekle tam olarak benzemez. Ventrikül gövdesi oldukça trabeküle yapıdadır. Bu nedenlerden dolayı hacim ölçümü zordur⁹⁹. Ayrıca sağ ventrikülün sternum arkasındaki konumu ekokardiyografik yaklaşımı da güç hale getirmektedir. Günümüzde Simpson kuralı ile kardiyak MRG, RV fonksiyonlarının değerlendirilmesi için de altın standarttır. Sol ventrikülde olduğu gibi burada da elde olunan kısa aks görüntülerde endokardiyal-epikardiyal sınırların çizilmesi ile ED-ES hacim ve EF hesaplanır¹⁰⁰.

Miyokardiyal kütlenin ölçümü de Simpson kurallarının uygulanmasını içerir. Endokardiyal konturlar içerisindeki hacme ek olarak epikardiyal sınırlar içerisindeki hacimlerin ölçümü de yapılır. Epikardiyal ve endokardiyal hacimler arasındaki fark ventrikül kütlesi hacmini ifade eder. Bu hacmin miyokard yoğunluğuyla (1.05 g/mm^3) çarpılmasıyla miyokard kütlesi elde edilir¹⁰¹.

2.2.3.2.3.1.1 Bölgesel Ventriküler Fonksiyonun Değerlendirilmesi

Bölgesel fonksiyonun değerlendirilmesi, ventrikül duvar kalınlığını ve duvar hareketlerini incelemeyi gerektirmektedir. Bu değerlendirme kalitatif ya da kantitatif bir biçimde gerçekleştirilebilir. Özellikle ventriküler hacmin ve EF'nin değerlendirilmesi genellikle kantitatif iken bölgesel ventrikül fonksiyon değerlendirmesi sıklıkla sadece kalitatif olarak yapılabilmektedir. Bu durumda ventrikül duvar hareketi ve kalınlığı, aynı anatomik düzeyde ancak kardiyak siklusun farklı fazlarında elde edilen çok sayıda görüntünün (genellikle 16 ya da 32) sine formatta birleştirilmesiyle görsel olarak değerlendirilir. Bu yöntemle kalp duvarlarının hareketi ve kasılma durumu izlenebilir, patolojiler tespit edilebilir¹⁰². Bu niteliksel değerlendirme, bazı klinik senaryolarda yeterli olmakla birlikte kantitatif yöntemlere oranla daha az hassas veriler ortaya koymaktadır. Dolayısıyla bölgesel fonksiyonların daha detaylı ve kantitatif olarak değerlendirilmesi gereken durumlar olabilir.

Duvar hareketleri tipik olarak normokinetik, hipokinetik, akinetik ya da diskinetik olarak değerlendirilir. Bazen duvar hareketleri skorlanarak semikantitatif bir yöntem tercih edilebilmektedir, bu durumda normokinezi:0, hipokinezi:1 akinezi: 2 diskinezi: 3 puan alır. Global duvar hareket skoru her segmentin puanlarının toplamının segment sayısına bölünmesiyle hesaplanabilir¹⁰³. Hipokinezi, ventrikül duvarının kalınlaşmasını ve duvar hareketinin bozulmasını ifade eder. Akinezide duvar kalınlaşması ile birlikte duvar hareketinin olmadığı anlatılır. Son olarak diskinezi, segmentin sistol esnasında paradoksal olarak dışa hareketi olarak tanımlanmaktadır¹⁰³.

Kardiyak duvar hareketi ve kalınlaşmasının sine çalışmalar üzerinde görsel olarak incelenmesinin yanı sıra, kantitatif değerlendirme de rutin olarak kullanılabilmektedir. Bu değerlendirme için ventrikülün multipl kısa aks kesitleri elde edilir. Her kesitte endokardiyal ve epikardiyal konturlar çizilir. Sonraki adımda ventrikülün elde edilen kısa aks kesiti bazı anatomik işaretler baz alınarak birkaç segmente bölünür. Bu aşamada duvar kalınlaşması iki yöntem ile ölçülebilir. İlki olan radyal yöntemde, miyokard bir daire olarak düşünülür. Alınan her segmentin iç ve dış yarıçapları ölçülür ve bunların arasındaki fark duvar kalınlığını temsil eder. İkincisi olan merkez çizgi yönteminde ise kalp duvarının orta noktasını ifade eden merkez çizgi belirlenir. Merkez çizgi

boyunca duvarın iç ve dış kenarı arasındaki mesafe ölçülür. Bu mesafe duvar kalınlığını ve hareketini temsil eder. Siklus boyunca her segmentin merkez çizgisi üzerindeki iç ve dış kenarlar arasındaki mesafe değişiklikleri kaydedilerek duvar hareketi kantitatif olarak değerlendirilmiş olur¹⁰⁴.

Miyokardiyal tagging ilk defa 1988 yılında bölgesel miyokardiyal fonksiyonu kantitatif olarak değerlendirmek amacıyla Zerhouni ve arkadaşları tarafından tanıtılmıştır¹⁰⁵. Miyokardiyal etiketleme şeklinde de ifade edilebilecek 'tagging', ventrikül miyokardını görüntüleme düzlemine dik satürasyon bantlarıyla işaretlemeyi içerir. Kardiyak kontraksiyonlar ve relaksasyonlar ile bu bantlarda deformasyon meydana gelir. Bu şekilde etiketlenmiş miyokardiyumun değişen şekli ve konumu, diğer bir ifadeyle miyokardiyal gerilme (strain) kantitatif olarak ölçülebilir ve bölgesel miyokardiyal fonksiyonun değerlendirilmesi için kullanılır^{106,107}. Böylece miyokardın hareket haritası yapılır ve sistol-diyastol esnasında, ventrikül kontraksiyonlarındaki patolojiler tespit edilebilir. Miyokardiyal tagging hem sağ hem sol ventrikül için kullanılabilir. Ancak sağ ventriküldeki ince duvar yapısı ve kompleks geometrik yapı sebebiyle değerlendirme daha zordur.

Bölgesel miyokardiyal fonksiyonun ölçülmesi için temel teknik olarak kabul edilen miyokardiyal tagging yöntemi son zamanlarda oldukça gelişme göstermiştir. Yüksek temporal ve uzaysal çözünürlüğü sahip, birden fazla görüntüleme tekniğini ve veri setini birleştirebilen birçok farklı tagging tekniği günümüzde kullanılmaktadır. Spatial modulation of magnetization (SPAMM), complementary SPAMM (CSPAMM), harmonic phase (HARP), strain encoding (SENC) bunlardan bazılarıdır^{108, 109, 110}.

2.2.3.2.3.1.2 Diyastolik Fonksiyonun Değerlendirilmesi

Çoğu kardiyak çalışma sıklıkla EF, ventrikül hacmi, miyokard kütlesi ve duvar hareketlerinin değerlendirildiği sistolik fonksiyon için yapılmaktadır. Buna karşın birçok kardiyak hastalıkta, özellikle EF'nin korunduğu kalp yetmezliğinde diyastolik disfonksiyon mevcuttur.^{111,112} Diyastolik disfonksiyon yavaş ya da gecikmiş miyokardiyal relaksasyon, ventrikül genişleyebilirliğinde bozulma, anormal ventriküler doluş gibi miyokardın anormal mekanik özelliklerinin bir göstergesi olup sıklığı gittikçe artmaktadır ve kötü prognoza sahip bir

durumdur¹¹³. EF normal ya da azalmış olabilir, hastalar bazen belirgin semptom göstermeyebilir. Klinik pratikte diyastolik fonksiyon çoğunlukla transtorasik EKO ile değerlendirilmektedir. Diyastolik fonksiyonun kardiyak MRG ile değerlendirilmesi daha nadir olmakla birlikte sol atriyum (left atrium-LA) boyut ölçümü ve transmitral akımın (transmitral flow-TMF) faz kontrastlı teknikler ile değerlendirilmesi LV relaksasyonu gibi anormalliklerin temel değerlendirilmesi yapılabilir. Ayrıca pulmoner venöz akım ve sol ventrikül doluş eğrisi de değerlendirilebilir. Buna ek olarak önceden de bahsedildiği üzere geç kontrastlı sekanslarla miyokardiyal fibrozis gibi ventrikül sertliğine yol açan faktörler ortaya konabilir.

Diyastol, aortik kapağın kapanmasıyla başlar ve mitral kapağın kapanmasıyla biter. İzovolümetrik relaksasyon, erken hızlı doluş, diastaz ve atriyal kontraksiyon olmak üzere 4 safhadan oluşmaktadır. Aort kapağının kapanması ve mitral kapağın açılması ile izovolümetrik relaksasyon meydana gelir. LV (left ventricle-sol ventrikül) basıncı hacim sabit kalacak şekilde azalır. Erken hızlı doluş safhasında LV basıncı, LA (left atrium-sol atriyum) basıncının altına düşerek hızlı bir şekilde LV dolumu başlar, böylece mitral kapak açılır. LV %70 dolumu bu fazda gerçekleşir. Diyastaz fazında ise pasif LV relaksasyonu gerçekleşir ve LV ile LA atriyum basınçları eşitlenir. Son safhada ise aktif atriyal kontraksiyon ile LV hacminin %20-30 dolumu sağlanır.

Diyastolik fonksiyon LV hacim ve geometrisi, kontraktilete, kalp hızı, perikard, elastikiyet ve relaksasyon gibi miyokardın intrinsik özellikleri dahil birçok faktörden etkilenir. Relaksasyon aktif ve enerji gerektiren bir süreç olup miyositlerin kalsiyum alımına bağlıdır. Elastikiyet ise pasif bir süreç olup LV'nin morfoloji-geometrisi ile miyokardın viskoelastik özelliklerine bağlıdır. Yaşlanma, hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı diyastolik disfonksiyonun sık sebeplerindendir. Daha nadir olarak kalp kapak hastalıkları, hipertrofik kardiyomiyopati, miyokardiyal fibrozis gibi endomiyokardiyal hastalıklar ve konstriktif perikardit de diyastolik disfonksiyona yol açmaktadır¹¹⁴.

Diyastolik fonksiyonu değerlendirmek için kullanılan parametreler¹¹⁵;

1- İzovolumetrik relaksasyon hızı: Diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda LV basıncındaki düşüş hızı normal kişilere oranla daha yavaş olur.

2- LV doluş hızı: Normalde LV dolum hızı erken diyastolde mitral kapağın açılmasından hemen sonra en yüksek seviyededir (E dalgası). Atriyum kasılması daha küçük bir akıma yol açar (A dalgası). Böylece $E/A >1$ olur. Diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda ise relaksasyon yavaş olur, LV basıncı erken diyastolde yükselir ve emme etkisi azalır (E dalgası azalır). Bu durumda atriyal kasılma LV dolumuna büyük ölçüde katkıda bulunur (A dalgası artar). Böylece $E/A <1$ olur.

3- Diyastol sonu hacim ve basınç

4- Miyokard elastikiyet özellikleri: Esnekliği azalmış bir ventrikülün dolması için daha yüksek basınç gerekmektedir.

Diyastolik fonksiyonun değerlendirilmesi için çeşitli kardiyak MR teknikleri mevcuttur. Global fonksiyon analizi için sine görüntüleme, akım analizi için faz kontrast görüntüleme, bölgesel fonksiyon analizi için miyokardiyal tagging sık kullanılan tekniklerdir. Bir önceki başlıkta bahsedildiği üzere miyokardiyal tagging tekniği miyokardiyal gerilmeyi kantitatif olarak yüksek temporal ve uzaysal rezolüsyon ile ölçer. Bu yöntem klinik olarak diyastolik disfonksiyonun belirlenmesinde en sık kullanılan yöntemdir.

2.2.3.2.3.1.2.1 Sol Atriyum Boyut Ölçümü

Sol atriyum, diyastol esnasında LV doluş basıncından direkt olarak etkilenir. Bu nedenle atriyum genişlemesi (mitral kapak darlığı vb. atriyal genişlemeye neden olabilecek diğer patolojiler dışlandığında) LV artmış doluş basıncını ve kronik diyastolik disfonksiyonu telkin edebilir^{116,117}. LA genişlemesi artmış kardiyovasküler hastalık ve mortalite ile ilişkilidir¹¹⁸.

Sol atriyum ölçümü daima sistol sonunda yani hacminin en geniş olduğu zaman aralığında yapılmalıdır. Farklı metotlarla ölçüm gerçekleştirilebilir. Simpson metodu, atriyum bazisinden atriyoventriküler bileşkeye dek kısa aks kesitlerin elde edilmesini içerir. Endokardiyal sınırların manuel ya da semikantitatif yöntemle çizilmesiyle toplam hacim hesaplanır. Diğer bir yöntem iki düzlem alan-uzunluk ölçümüdür. Bu yöntemde iki ve dört oda görüntüler gereklidir. LA alanı ve AP uzunluğu hem dört oda (A1-L1) hem de iki oda (A2-L2) görüntülerden elde edilir. LA hacmi: $0,85 \times A1 \times A2 / L$ formülü ile hesaplanır. L değeri L1 ve L2'den kısa olanıdır.

2.2.3.2.3.1.2.2 Transmitral Akım

Transmitral akım yani LA'dan LV'ye doğru olan mitral akım hızı, LA ve LV arasındaki dolum gradiyentinin bir ölçüsüdür¹¹⁹. TMF, TTE ya da faz kontrastlı MR görüntülerden elde edilebilir. Faz kontrast MRG vasküler kan akımını ve miyokardiyal doku hızını değerlendirmek için EKO'ya alternatif bir metottur, klinik pratikte diyastolik disfonksiyon değerlendirmek amacıyla değerli hemodinamik parametrelerin ölçümünü sağlamaktadır¹²⁰. Yapılan çalışmalar TMF ölçümünde TTE ile faz kontrast MRG'nin benzer sonuçlar ortaya koyduğunu göstermektedir ^{119,121}.

Transmitral akım değerlendirilmesi için diyastol sırasında iki ve dört oda görüntüler elde edilir. Açılan mitral kapak üzerine ve sol ventrikül girişine dik olarak kesit alınır. Mitral kapak orifisinin ortasına ROI yerleştirilir ve TMF eğrisi elde edilir. TMF eğrisi E ve A dalgalarından oluşmaktadır. E dalgası erken diyastol esnasında hızlı LV doluşa karşılık gelir ve LA ile LV arasındaki basınç gradiyentinden etkilenir. Bu gradiyent LA ve LV basınçlarına, mitral kapağın açılma-kapanma dinamiklerini etkileyebilecek özelliklerine, LV relaksasyon ve elastikiyet özelliklerine bağlı olarak değişebilir. A dalgası ise geç ventriküler doluş yani atriyal kontraksiyona karşılık gelir ve LA kontraktilesi ile LV elastikiyetine bağlıdır.

Transmitral akım eğrisinden elde edilen parametreler şunlardır;¹¹⁵

1-E ve A pik hızları (cm/sn): E ve A dalgalarının tepe hızları ölçülerek diyastolik fonksiyonun farklı yönleri değerlendirilir. E dalgasının yüksek hızları genellikle normal diyastolik fonksiyonu gösterir. A dalgasının yüksek hızları diyastolik disfonksiyonu düşündürebilir.

2-E/A oranı: E ve A tepe hızlarının oranı LV erken ve geç dolum fazları arasındaki dengeyi ifade eder. Normalde bu oran 1-2 arasındadır.

3-Mitral deselerasyon süresi (MDS): E dalgasının tepe noktasından bazal çizgiye kadar olan süredir. Bu süre sol ventrikül relaksasyonu ve dolum fazları arasındaki geçişi ifade eder. Ortalama 150-220 milisaniyedir.

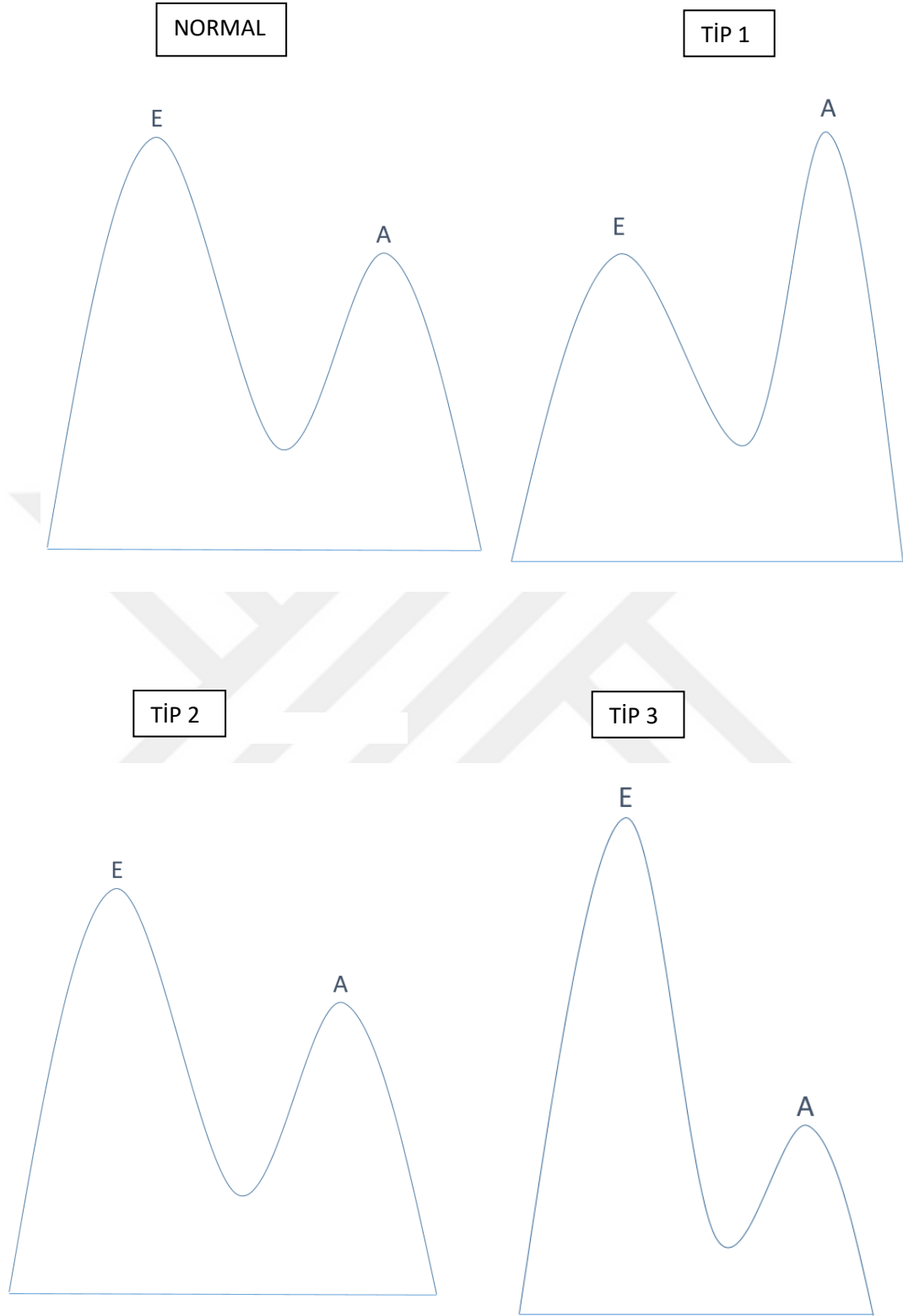
Bu parametreler kullanılarak üç ayrı TMF paterni tanımlanmıştır;

Tip 1 patern: Tip 1 diyastolik disfonksiyon kalbin relaksasyon yeteneğinin azalması ile ilişkilidir. Kalp kasının elastikiyetinin bozulması temel mekanizmadır. Normalde kalp kası diyastol sırasında gevşer ve ventriküle kan dolumu etkin bir şekilde gerçekleşir, relaksasyon kısıtlandığında ise doluş bozulur, yavaşlar ve MDS genellikle uzar. E dalgasının tepe hızı azalırken, A dalgasının tepe hızı artar. Bu durum $E/A < 1$ olmasına neden olur. LV dolum basıncı normal ya da hafifçe yüksektir. Yaşlanma, HT, DM, iskemik kardiyomiyopatiler, LV hipertrofisi başlıca sebeplerdir.

Tip 2 patern: Psödonormal patern olarak da isimlendirilir. Kalbin anormal relaksasyonu ile miyokardiyal sertlik etkileri birbirini dengeleyebilir ve bu TMF ölçümlerinin normal görünmesine yol açar. E/A oranı 1-2 arasındadır. MDS normaldir. Bu paterni diyastolik disfonksiyonu olmayan normal bireylerden ayırmanın yolu, LA boyutu ya da pulmoner venöz akım ölçümü gibi başka parametrelerle birlikte değerlendirmektir. Tip 2 diyastolik disfonksiyonda LV dolum basıncı orta derecede yükselmiştir.

Tip 3 patern: Restriktif patern olarak da isimlendirilir. Ana sebebi miyokardiyal sertleşmedir (miyokardiyal fibrozis veya skar). Bu nedenle ventrikül dolumu kısıtlanır. E dalgasının tepe akım hızı artarken A dalgasının tepe akım hızı azalır böylece $E/A > 2$ olur. LV dolum basıncı ileri derecede artar.

Transmitral akım ölçümlerinin bazı limitasyonları bulunmaktadır. Kalp hızının arttığı durumlarda ya da aritmilerde E ve A dalgaları birbirinden net ayırt edilemeyebilir ve analiz yapılamaz. Ayrıca atriyal fibrilasyonda A dalgası kaybolur. Bununla birlikte 60 yaş üzerinde bozulmuş relaksasyondan ötürü LV dolumunun bozulmasıyla E/A oranı tersine döner. Sonuç olarak 60 yaş üzerindeki bir hastada normal görünen bir TMF paterninin değerlendirilmesinde dikkatli olunmalıdır, aslında psödonormal yani Tip 2 paterni temsil ediyor olması çok muhtemeldir.



Şekil 5. TMF eğrilerinin analizi¹¹⁵

2.2.3.2.3.1.3.3 Pulmoner Venöz Akım

Pulmoner venöz akım (PVA) değerlendirmesi normal ve psödonormal TMF paternlerini birbirinden ayırmak için oldukça kullanışlı bir yöntemdir¹²². PVA değerlendirmek için TMF’de kullanılan faz kontrast görüntü tekniği kullanılır. Görüntü, genellikle sağ pulmoner vene dik olarak elde olunan plandan oluşturulur. Sonrasında pulmoner ven içerisine ROI yerleştirilir ve PVA eğrisi elde edilir. Bu eğri D, S ve A dalgalarından oluşur ve sol ventrikülden gelen kanın pulmoner venlere doğru akımının farklı aşamalarını temsil eder.

-S dalgası: PVA eğrisindeki ilk dalgadır. LV sistolü sonucu, pulmoner venlere doğru pompalanan kanın akışı sırasında ortaya çıkar. LV sistolik fonksiyonuna ve LA relaksasyonuna bağlıdır.

-D dalgası: S dalgasını takip eden ikinci dalgadır. Diyastolde LV relaksasyonu ile pulmoner venlere doğru olan kan akımına bağlı D dalgası oluşur. LV relaksasyonu ve LA ile LV sertliğine bağlıdır.

-A dalgası: Sol atriyumun kasılmasına bağlı ortaya çıkar. LA kontraktilesine ve LV sertliğine bağlıdır.

Normal ve psödonormal TMF paternlerinin ayrımı her iki paternin A dalga süreleri incelenerek yapılır. Psödonormal paternde pulmoner A dalga süresi mitral A dalga süresinden uzundur. Tip 1 TMF paternde D dalga amplitüdü düşer, S/D oranı artar. Tip 3 TMF paternde S dalga amplitüdü düşerken D dalgası sabit kalır.

2.3. Karaciğerde Demir Birikimi ve Fibrozisin Değerlendirilmesi

2.3.1 Demir Birikiminin Değerlendirilmesi

Demir vücutta hayati görevi görevi olan hemoglobin, miyoglobin gibi birçok proteinin esansiyel bir bileşenidir. Aslında demir toksik bir elementtir ve birikimi son organ hasarıyla sonuçlanabilir. Hemokromatozis, sistemik demir birikimini tanımlamak için kullanılan bir ifadedir. Primer hemokromatozis genetik bir bozukluktur ve demir birikiminin temel nedeni genellikle HFE geni olmak üzere, vücutta demiri düzenleyen gen mutasyonlarıdır. Sekonder hemokromatozis ise bir takım sistemik patolojilerin sonucudur. Talasemi, OHA, hereditör sferositoz gibi inefektif eritropoez ile giden anemiler, hematolojik

maligniteler, tekrarlayan kan transfüzyonları, parenteral demir tedavisi, uzun süreli diyaliz bu patolojilerden bazılarıdır. Vücutta demir için doğal bir ekskresyon mekanizması olmadığından olmadığından fazla demir, majör depolama organı olan karaciğerde depolanır. Vücuttaki total demirin %70'i karaciğerde depolanmaktadır¹²³. Yani karaciğer demir birikiminden sıklıkla başta etkilenen organdır. İleri düzeyde birikim, kronik karaciğer hastalığı ve hepatosellüler karsinom (HCC) ile sonuçlanabilir. Bununla birlikte daha da şiddetli düzeylerde dalak, endokrin bezler ve kalp gibi ekstrahepatik organlarda da birikim görülebilir. Kronik ciddi demir toksisitesi genellikle son dönem kronik karaciğer hastalığına ve kardiyak yetmezliğe neden olarak erken mortalite ile ilişkilidir. Burda önemli bir nokta demir birikimine bağlı ileri derecede fibrozisin tedavi ile geri dönebileceğidir, bu da uzun dönemde HCC riskinde azalmaya yol açar¹²⁴.

Manyetik rezonans görüntüleme karaciğer demir konsantrasyonu (liver iron concentration-LIC)'nin non-invaziv olarak ölçülmesinde temel yaklaşım olarak oldukça geniş bir çevrede kabul görmüştür. Son yıllarda yapılan çalışmalar ile demir miktarının kesin ve güvenilir bir şekilde MRG ile ölçülebiliyor olması, MRG'nin bu amaçla birçok merkezde rutin kullanıma girmesini sağlamıştır.

Demir birikiminin MRG ile değerlendirilmesinde birkaç farklı metot vardır. Bunlardan biri çoğu rutin abdomen MR protokolünde bulunan kimyasal kayma artefaktından faydalandığımız iç ve dış faz görüntülerdir. Demir iç faz görüntülerde, dış faz görüntülere kıyasla sinyal kaybına yol açar. Bu sinyal kaybı demir birikimine işaret edebilir ancak eşlik eden yağlanma bu teknik için oldukça önemli bir kısıtlılık oluşturmaktadır^{125,126}. Bu yöntem dışında demir birikimini kantitatif olarak değerlendirmek için daha ileri 2 ayrı yöntem bulunmaktadır; Relaksometri ve Sinyal-İntensite oranı.

2.3.1.1 Relaksometri

Relaksometri, SE temelli T2 ve GRE temelli T2* relaksasyon sürelerinin kısalmasından kaynaklanan MR sinyal kaybının kantitatif olarak değerlendirilmesi esasına dayanır. Her ikisinde de farklı TE değerlerinde aynı kesitten elde edilen görüntüler ile sinyal kaybı değerlendirilir. Demir birikimi

arttıkça görüntü siyahlaşır. Ayrıca TE değerlerindeki artış da sinyal kaybını artırır böylece yüksek TE değerlerinde demir birikimi olan dokuda normal dokuya göre belirgin siyahlaşma görülür. Klinik pratikte rutin ve düzenleyici amaçlar için T2 ve T2* değerlerinin matematiksel tersi olan $R2=1/T2$ ve $R2^*=1/T2^*$ değerleri kullanılır. Dolayısıyla demir birikimi arttıkça T2 ve T2* değerleri düşerken R2 ve R2* değerleri artar. T2-R2 ölçümü çok uzun görüntüleme süresi, kompleks veri analizi ve kalibrasyon gerektirmesi gibi dezavantajlara sahiptir. Bununla birlikte LIC ile mükemmel uyum göstermesi, dünya çapında farklı merkezler ve platformlar arasında birçok çalışmada kullanılması, devam eden kalite kontrol uygulamaları gibi avantajları da vardır.¹²⁷ Klinik pratikte ise GRE temelli oldukça hızlı sürelerde görüntü elde edilebilen T2*-R2* ölçümleri daha çok tercih edilmektedir. T2* süresi T2'ye kıyasla oldukça kısadır ve böylece solunum-hareket artefaktlarından etkilenim minimuma düşürülebilir. T2*-R2* relaksometrisi LIC ile oldukça korele sonuçlar vermekle birlikte çeşitli merkezlerdeki çalışmalarda kullanılan sekanslardaki parametrelerin ve görüntü analiz yöntemlerinin farklı olması dezavantaj olarak gösterilmektedir^{128,129}. 1.5 T cihazda değer aralıkları şu şekildedir¹⁶²:

T2* >16 ms veya R2* <60 Hz → Demir birikimi yok

T2* 4-8 ms veya R2* <270-120 Hz → Hafif derecede demir birikimi

T2* 2-4 ms veya R2* 580-270 Hz → Orta derecede demir birikimi

T2* <2 ms veya R2* >580 Hz → İleri derecede demir birikimi

2.3.1.2 Sinyal İntensite Oranı

Sinyal intensite oranı (SİO) ölçümünde SE ya da GRE sekanslar ile edilen karaciğer sinyal intensitesi demir birikiminin olmadığı yağ, iskelet kası gibi referans doku sinyal intensitesine oranlanır¹³⁰. Derinlik ile ilişkili sinyal azalmasını engellemek için vücut koili kullanılır¹³¹. Karaciğerde ölçüm yapılırken ROI yerleştirilmesi esnasında artefaktlardan, vasküler yapılardan kaçınmak gereklidir. Ölçülen bu değer görüntü elde etmek için kullanılan parametrelere bağlı olduğundan karşılaştırma yapmak için referans kullanımı gereklidir. En sık kullanılan referans bölge iskelet kasıdır. Bunun bir avantajı da karaciğerin kas

dokusudan daha yüksek sinyal yoğunluğuna sahip olmasıdır, böylece görsel olarak karaciğerdeki hafif bir sinyal kaybı saptanabilir.

Birçok SİO metodu bulunmaktadır. 2004 yılında Gandon ve arkadaşları karaciğer ve paraspinal kas sinyal intensitelerini 3 farklı TE değerinde ölçüp oranlayarak demir birikimini değerlendirmiştir¹³¹. Yine İspanyol Abdominal Görüntüleme grubu (Spanish Society of Abdominal Imaging -SEDIA) 2 farklı TE değerinde aynı metotla ancak farklı matematiksel formüller ile ölçümler gerçekleştirmiştir.¹³²

2.3.2 Karaciğer Fibrozisinin Değerlendirilmesi

Karaciğer fibrozisi kronik karaciğer hasarına karşı gelişen iyileşme tepkisidir¹³³. Bu tepki, fibrozisteki genel kuralla uyumlu olarak ekstraselüler matriks (ECM) birikimi ile karakterizedir. Tedavi edilmeyen progresif karaciğer fibrozisi siroz ve siroz ile ilişkili komplikasyonlarla sonuçlanır. Erken tanı, tedavi stratejisini planlamada oldukça önemli yere sahiptir.

Ekstraselüler matriks glisson kapsülü ile başlar, vasküler yapıları ve portal traktları çevreleyen interstisyel matriks olarak devam eder, ayrıca sinüzoidler etrafında düşük yoğunlukta bazal membran olarak bulunur. Ana görevi hepatositler, vasküler yapılar ve safra kanallarına yapısal destek sağlamaktır. Major komponenti kollajen olmakla birlikte çeşitli oranlarda glikoprotein, proteoglikan gibi protein bileşikler içerir. Normalde karaciğer parankimi 2-8 mg/g kollajen içerir¹³⁴. Fibrozis durumunda ise kollajen miktarı 2-10 kat artar¹³⁵.

Karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde altın standart yöntem karaciğer biyopsisidir. Fibrozis şiddetini ve evresini belirlemek amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Biyopsi sonuçları fibrozis derecesini ifade eden Metavir, Ishak, Knodell gibi skorlama sistemleri kullanılarak raporlanır^{136,137}. Ancak özellikle kronik karaciğer hastalarında biyopsi tekrarlarının gerekliliği, biyopsi sonrası ortaya çıkan komplikasyonlar ve özellikle biyopsi ile karaciğer parankiminin çok küçük bir kısmını temsil edebilecek örnek elde edilmesi fibrozis değerlendirilmesinde alternatif yöntem gerekliliği ortaya çıkarmaktadır.

Görüntüleme yöntemleri ile non-invaziv olarak fibrozis değerlendirilmesi popülaritesi gittikçe artan ve klinik olarak önemli kullanım alanı bulunan bir konudur. US, BT, MRG ileri derecede fibroziste izlenen sağ lobta atrofi, sol

lobda ve kaudat lobda hipertrofi, kontur ondülasyonu, parankimal heterojenite gibi morfolojik bulguları değerlendirmede faydalıdır¹³⁸. Ancak bu bulgular geç dönem hastalığı ifade etmekte olup, erken dönem fibrozis için kullanışlı değildir. Kantitatif görüntüleme yöntemleri son yıllarda özellikle erken dönem fibrozisi saptayabilmek için üzerinde sıklıkla durulan tekniklerdir. Şu anda vibrasyon elastografisi, shear wave elastografi ve MR elastografi gibi elastografi yöntemleri birçok çalışmada kullanılmış ve fibrozis ile oldukça korele sonuçlar göstermiş yöntemlerdir^{139,140,141}. Bunların yanında T1 haritalama ve ECV ölçümü, karaciğer fibrozisini saptamada umut vaadeden diğer bir MR tekniğidir. Bu konuda kısıtlı veri ve çalışma olmasına karşın bu tekniğin miyokardiyal fibrozisi saptamadaki başarısı, karaciğer fibrozisinde de değerli olabileceğini göstermektedir.

Karaciğer T1 haritalama tekniğinde karaciğer parankiminin T1 relaksasyon zamanları piksel bazında hesaplanarak, bu zamanlara bağlı farklı renk tonları ve yoğunlukları içeren bir harita oluşturulur. Bu haritalarda doğrudan ROI analizi yoluyla milisaniye cinsinden T1 relaksasyon zamanları ölçülebilir ve doku hakkında kantitatif değerlendirmelerde bulunulabilir. Fibrozis, inflamasyon ve hepatosteatoz T1 zamanını uzatır^{141,142}. Bununla birlikte kardiyak görüntülemelerde de bahsedildiği gibi T1 değeri ölçümlerinde bazı limitasyonlar da vardır. Farklı cihazlarda gerçekleştirilen T1 ölçümleri manyetik alan gücüne ve çekim parametrelerine bağlı olarak farklılıklar gösterebilir, ayrıca hepatik yağ ve demir birikiminden etkilenebilir^{160,161}. Kontrast öncesi T1 değerine ek olarak ekstraselüler kontrast ajan verildikten sonra kontrast sonrası T1 değeri elde edilir. Verilen kontrast maddenin kan havuzunda dağılımını hesaplamak için hematokrit değeri de hesaplanır ve aşağıdaki formülle kalptekine benzer şekilde ECV ölçümü yapılır.

$$ECV=(1-hematokrit) \times \frac{1/T1(karaciğer postkontrast)-1/T1(karaciğer prekontrast)}{1/T1(kan postkontrast)-1/T1(kan prekontrast)}$$

ECV ekstraselüler boşluğun bir ölçüsüdür ve native T1 değeriyle kıyaslandığında bazı üstünlükleri vardır. Manyetik alan şiddetinden ve çekim

tekniklerinden bağımsızdır, bu nedenle farklı görüntüleme protokolleri kullanılarak yapılan takip araştırmaları için uygun olabilir.

2.4. Kardiyak MRG’de Düzlemler ve Görüntü Elde Edilmesi

Kardiyak MRG ile inceleme 1.5 ve ya 3 tesla (T) cihazlarda gerçekleştirilebilir. 3T cihaz kullanımının yaygınlaşmasından sonra daha yüksek sinyal-gürültü oranı ve daha yüksek uzaysal ve temporal rezolüsyon elde edilebilmektedir.

Kalp kendine özgü bir aksa sahiptir. Kardiyak MRG, görüntülemenin amacına uygun düzlemler üzerinden gerçekleştirilmelidir. Son yıllarda gelişen teknoloji ile birlikte MR cihazları görüntüleme düzlemleri için otomatik destek sağlamakla birlikte, radyologlar doğru ve uygun raporlama için görüntü eksenlerine aşina olmalıdır. Standart bir protokol olmamakla beraber kardiyak MRG çekiminde 2 ana koordinat sistemi kullanılır;

2.4.1 Vücut Düzlemleri

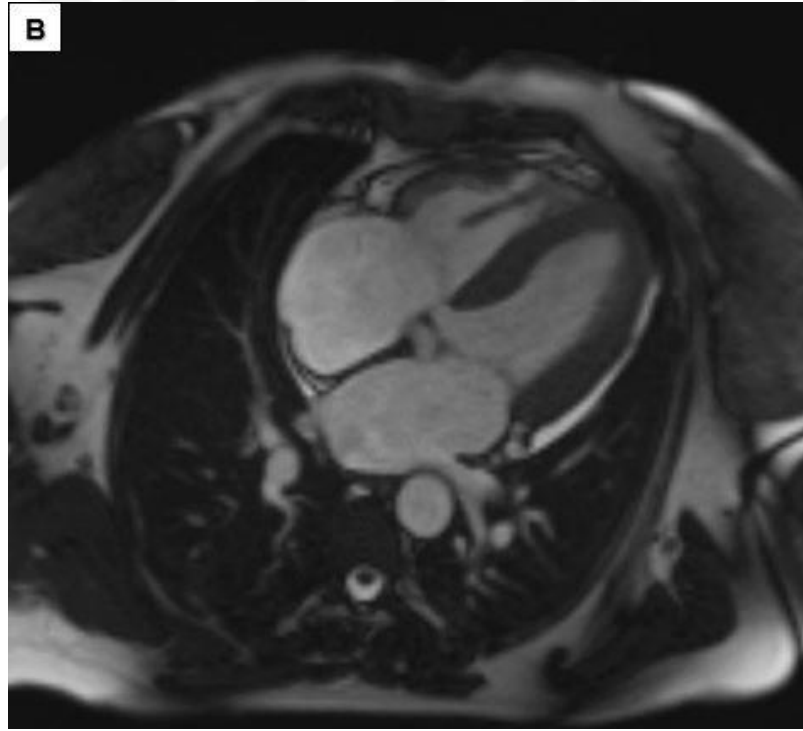
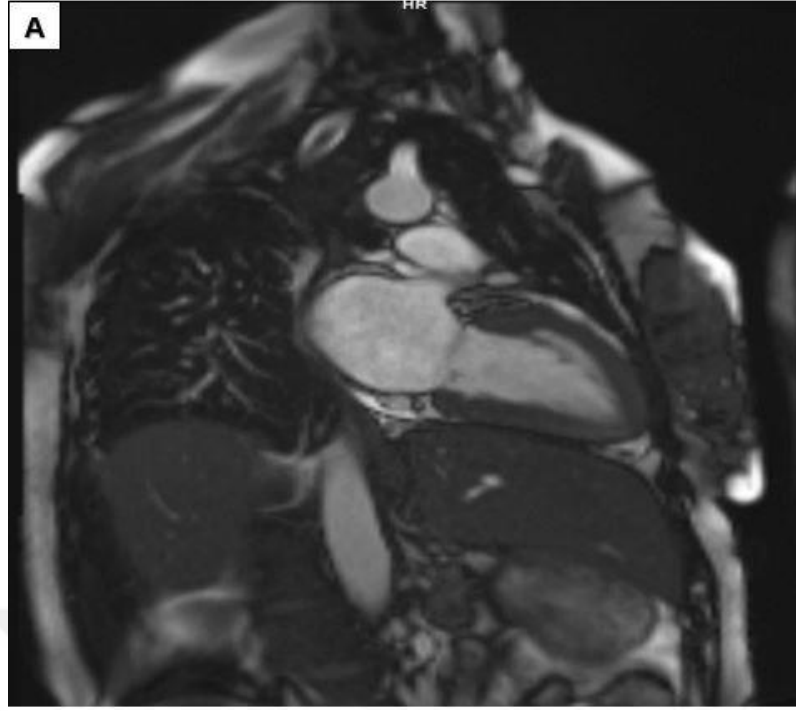
Bunlar hastanın MR tarayıcısındaki standart görüntüleme düzlemleridir. Vücut düzlemleri, vücudun uzun eksenine dik olarak hizalanmış olup transvers, sagittal ve koronal düzlemlerden oluşur. Bu düzlemler referans görüntülerin oluşturulmasında kullanılır ve kardiyak morfolojinin kalitatif değerlendirilmesinde önemlidir. Transvers düzlem kalbin 4 odasını ve perikardı aynı anda gösterebilir. Sagittal düzlem, kalp odalarından doğan büyük damarları yani aort ve pulmoner arteri gösterir. Koronal düzlem ise sol ventrikül çıkış yolu traktı, sol atrium ve pulmoner venleri değerlendirmemizi sağlar. Bu tanımlanan 3 düzlemin kalbin aksından dolayı kardiyak duvarlara yaklaşık 45° açıyla eğik olması sebebiyle detaylı anatomik ve fonksiyonel değerlendirme yapılamayabilir. Bu yüzden kardiyak düzlemlere ihtiyaç vardır.

2.4.2 Kardiyak Düzlemler

Standart kardiyak düzlemler referans görüntülerden elde edilir ve kısa aks, 4 oda (horizontal uzun aks) ile 2 oda (vertikal uzun aks) görüntüleri içerir. Bu düzlemler kardiyak apeksten mitral kapak merkezine doğru uzanan bir çizgi boyunca vücut düzlemlerinden elde edilir¹⁴³. Kısa aks düzlem, midventriküler düzeyde kalbin uzun eksenine dik olarak elde edilen düzlemdir. İki oda görüntü

midventriküler düzeyde aksiyel bir görüntüden interventriküler septuma paralel olarak elde edilir. Dört oda görüntü elde etmek için öncelikle midventriküler düzeyde interventriküler septuma paralel bir çizgi çizilir yani iki oda görüntü elde edilir. Bu çizgi dört oda görüntü için referans çizgisini oluşturur. Sonraki adımda bu referans çizgisine dik olarak yerleştirilen vertikal uzun eksen düzlemi kullanılarak dört oda görüntü elde edilir ¹⁴⁴. Diğer sık kullanılan düzlemler ise aorta aksına paralel olan oblik sagittal düzlem, üç oda görüntü olarak da adlandırılan sol ventrikül çıkış yolu görüntüsüdür. Ventriküler volumetrik hesaplamalar genellikle kısa aks görüntülerden yapılır ¹⁴⁵. Duvar hareketlerini değerlendirmek için kısa aks, iki ve dört oda görüntülerden faydalanılır.

Hareketli bir organ olan kalbin görüntüsünün en az artefaktla elde edilebilmesi için görüntünün milisaniyeler içinde elde olunması ve toplam çekim süresinin de oldukça kısa tutulması gerekmektedir. Her görüntüyü milisaniyeler içinde elde etmek için TR değeri oldukça kısaltılmalıdır ancak bu durum çözünürlükte belirgin azalmaya yol açar. Bu durumun biraz da olsa aşılabilmesi için çekimde puls sekansları kardiyak sıklusta belirli bir noktaya senkronize edilerek toplanmalıdır. Bu, EKG tetiklemeli çekim ile başarılabilir. MR cihazındaki yazılım ile kardiyak sıklustaki R dalgası saptanarak referans nokta olarak belirlenir ve senkronizasyon gerçekleştirilir. Prospektif ve ya retrospektif tetikleme olmak üzere iki ayrı EKG tetikleme yöntemi vardır. Prospektif olanda R-R dalgaları arasında siklusun belirli bir zamanında veri alınırken retrospektif olanda kardiyak siklus boyunca sürekli veri toplanır ve daha sonra bu veriler geriye dönük olarak analiz edilir.



Resim 3. 2 oda (A) ve 4 oda (B) görüntüler

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada orak hücre anemi tanısı bulunan hastalara ve sağlıklı gönüllü bireylerden oluşan kontrol grubuna prospektif olarak kalp ve karaciğere yönelik MR tetkiki yapılmış olup Mersin Üniversitesi Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 22/06/2022 tarihli ve 2022/430 sayılı kurul kararı ile etik kurul onayı alınmıştır. Bu çalışma Mersin Üniversitesi Bilimsel Akademik Proje araştırma fonu tarafından 2022-2-TP3-4766 proje numarası ile desteklenmiştir.

3.1 Çalışma Grubu

01.09.2022-01.03.2023 tarihleri arasında hematoloji polikliniğine başvuran, orak hücre anemi tanısı almış, çalışmaya katılım kriterlerini karşılayan 32 hasta ve bilinen hiçbir hastalığı bulunmayan hasta popülasyonu ile benzer demografik özelliklere sahip 12 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Bilinen kalp kapak hastalığı, kardiyomiyopatisi, kalp pili-implante kardiyak cihazı, miyokardiyal enfarktüs öyküsü, bilinen kontrast madde alerjisi, diyabeti, hipertansiyonu, kardiyotoksik ilaç kullanım öyküsü, bilinen kontrast madde alerjisi, böbrek yetmezliği, klostrifobisi olan hastalar ve bilgilendirilmiş onam formunu imzalamak istemeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca gebelik varlığı ya da olasılığı bulunan hastalar ve 18 yaş altı bireyler çalışmadan çıkarıldı.

Çalışmaya katılan tüm hasta bireylerden ECV ölçümünde kullanmak üzere hematokrit ve olası bir böbrek yetmezliğini ekarte etmek amacıyla serum kreatinin değerlerini saptamak amacıyla kan alındı. Ayrıca her katılımcıya ait yaş-boy-kilo gibi demografik özellikler ve ilaç kullanımı var ise kullanılan ilaçlar sorgulanarak not edildi. Çekim öncesi kontrast madde alerjisi ve MRG kontrendikasyonları açısından katılımcılar sorgulandı, olası kontrast madde ile ilişkili komplikasyonlar ve tedavileri hakkında bilgi verildi, çekimin nasıl gerçekleştirileceği ve ne kadar süreceği anlatıldı, son olarak bilgilendirilmiş onam formu okutulup imzalatıldı.

3.2 MR Görüntüleme Protokolü

Tüm MRG çekimleri Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Ana bilim dalı MRG Ünitesinde, hasta sırtüstü yatar pozisyonda ve baş tarafı magnet içinde önde olacak şekilde, 18 kanallı vücut matris bobini ve 8'i kullanılan 32 kanallı bir matris bobini ile donatılmış 1.5 T MR (Siemens Magnetom Aera; Siemens Medical Systems, Erlangen, Germany) ile yapılmıştır.

Çekim öncesi hastalar üzerinde metal herhangi bir eşya bulundurmaması konusunda uyarılmış sonrasında her hastaya kontrast madde verilmesi amacıyla damar yolu açılmıştır. EKG elektrodları uygun şekilde yerleştirildikten sonra görüntüleme retrospektif EKG tetiklemeli olarak gerçekleştirilmiştir. Solunum artefaktlarını azaltmak amacıyla ekspiryum sonunda nefes tutturularak görüntüler alınmıştır. Hastanın fiziksel özelliklerine ve kalbin aksına uygun görüntüleme penceresi (field of view-FOV) kullanılmıştır.

İlk olarak aksiyel, sagittal ve koronal düzlemde half fourier single shot turbo spin eko (HASTE) sekans ile referans görüntüler elde edilmiş olup sonrasında bütün toraks kesit alanına girecek şekilde aksiyel ve koronal düzlemde SSFP temelli TrueFISP (true fast imaging with steady state free precession) sekans ile parlak kan ve TSE sekans ile siyah kan görüntüler elde edilmiştir. Ardından sol ventrikülde hacim ve fonksiyonel inceleme için referans görüntüler üzerinden kısa aks, 2-3-4 oda sine görüntüleri TrueFISP sekans kullanılarak elde olunmuştur. İki ve üç oda görüntüler için TE değeri 1.1 ms, TR 256 ms, matriks 144x256, kesit kalınlığı 8 mm'dir. Kısa aks ve dört oda görüntüler için TE değeri 1.2 ms, TR 275 ms, matriks 144x256, kesit kalınlığı 8 mm'dir.

Kontrast öncesi kardiyak native T1 harita görüntüleri, midventriküler düzeyde MOLLI sekansı ile T2 haritalama görüntüleri ise turbo gradient spin eko (TGSE) sekansı ile elde edilmiştir. T1 haritalama için TE değeri 1.12 ms, TR 280.5 ms, matriks 144x256 kesit kalınlığı 8 mm'dir. T2 haritalama için TE değeri 1.06 ms, TR 193.2 ms, matriks 116x192 kesit kalınlığı 8 mm'dir.

Kardiyak demir birikimini değerlendirmek amacıyla GRE sekans kullanılarak kısa aks T2* harita görüntüler oluşturulmuştur. Kullanılan TE

değerleri sırasıyla 1.5-3.5-5.3-7.3-9.5-11.5-13.5-15.5 ms, TR süreleri 200 ms, matriks 96x128, kesit kalınlığı 10 mm, FOV 300x300 mm²'dir.

Karaciğer T1 harita görüntüler için yine MOLLI tekniği kullanılmış olup gittikçe artan TI değerlerine göre oluşturulan 8 görüntü elde edilmiştir. Bu görüntüler ile karaciğer T1 haritası oluşturulmuştur. Kullanılan TI değerleri 100-180-535-895-985-1120-1760-2280 ms, TR 277 ms, TE 1.1 ms, FOV 341x400 mm², matris 144x256, kesit kalınlığı 8 mm'dir.

Karaciğerde demir birikimini değerlendirmek amacıyla GRE sekanslar ile artan TE zamanlarına göre elde olunmuş 8 görüntüden oluşturulan T2* haritalama yöntemi kullanılmıştır. TE değerleri 1.2-3-5-7-9-11-13-15 ms, TR süreleri 200 ms, matris 128x128, FOV 380x380 mm², kesit kalınlığı 6 mm'dir.

Native T1-T2 harita elde edilmesini takiben, intravenöz yolla yaklaşık 0,10-0,15 mmol/kg kontrast madde verildikten 8-10 dakika sonra PSIR sekans kullanılarak sol ventrikülün farklı seviyelerinden elde olunmuş multipl kontrastlı kısa aks ve dört oda görüntüler elde edilmiştir. Kontrast verilmesini takiben 15. Dakikada ise yine midventriküler düzeyden kontrastlı T1 haritalama görüntüsü elde edilmiştir. Ayrıca kontrast sonrası yine benzer şekilde karaciğer T1 harita görüntü de elde edilmiştir.

TMF ölçümü için dört oda sine görüntüde mitral kapakçıklar düzeyinde mitral anulusa paralel bir düzlem belirlendikten sonra faz-kontrast sekans tekniği kullanılarak proton, magnitud ve faz görüntüler elde edilmiştir. Bu esnada faz kontrast görüntülemeye ölçülebilecek maksimum hız değerini gösteren parametre olan Venc (velocity encoding) değeri, oluşan artefaktlara göre arttırılmış veya azaltılmıştır.

3.3 Görüntü Analizi

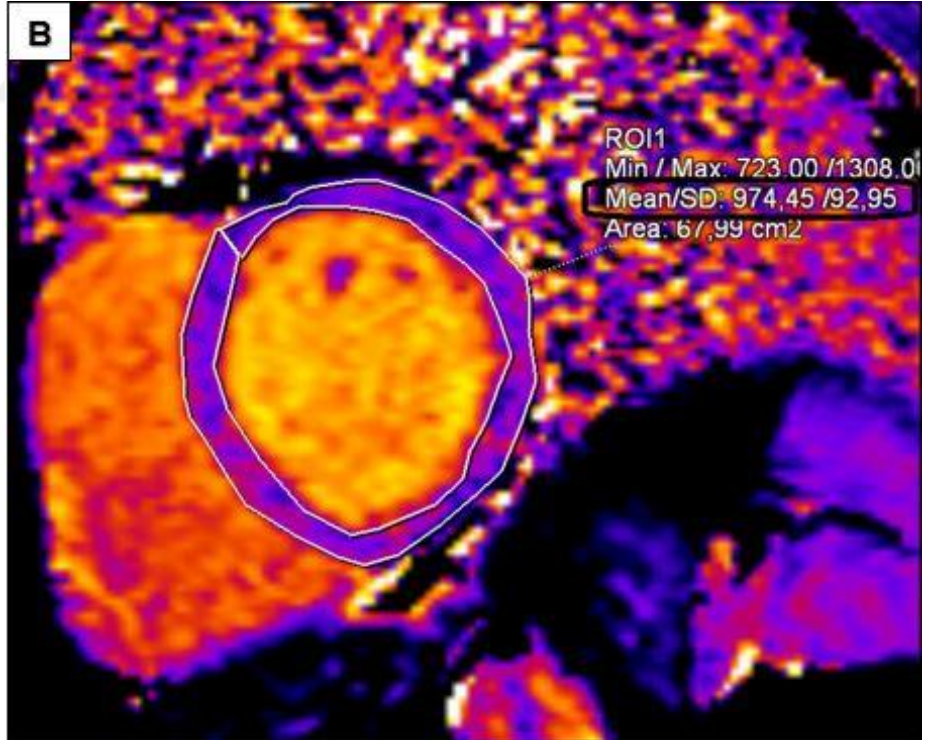
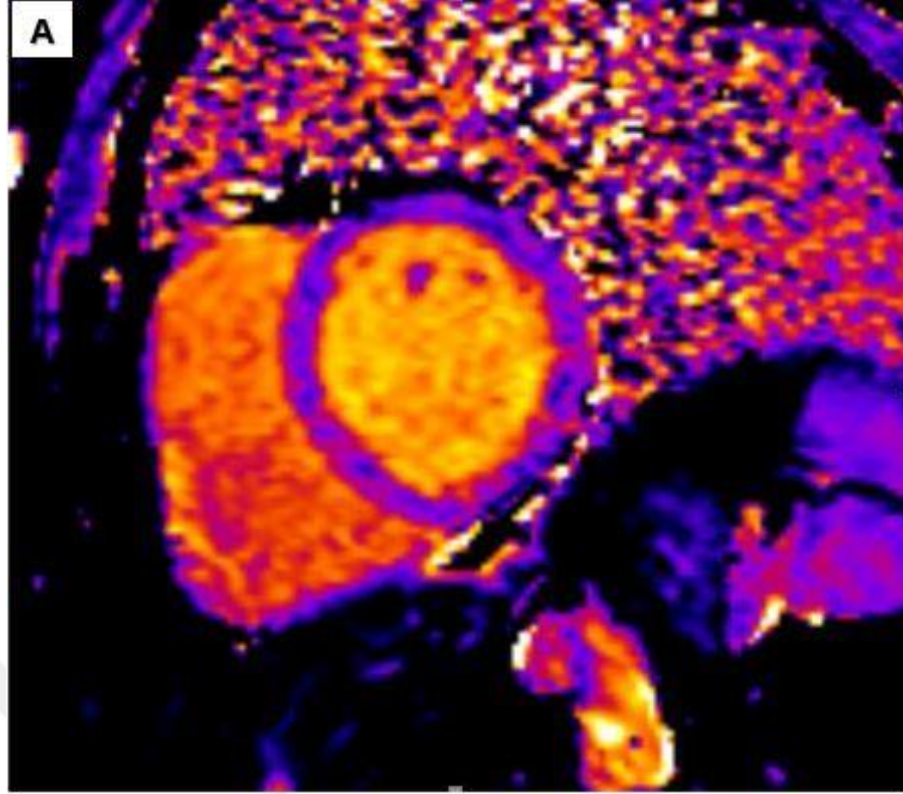
Elde edilen bütün görüntüler, Syngo.via adlı yazılım programına yüklendikten sonra 4 ve 15 yıl tecrübeleri bulunan 2 radyolog tarafından analiz edilmiştir.

3.3.1 T1-T2 Haritalama ve ECV Ölçümü

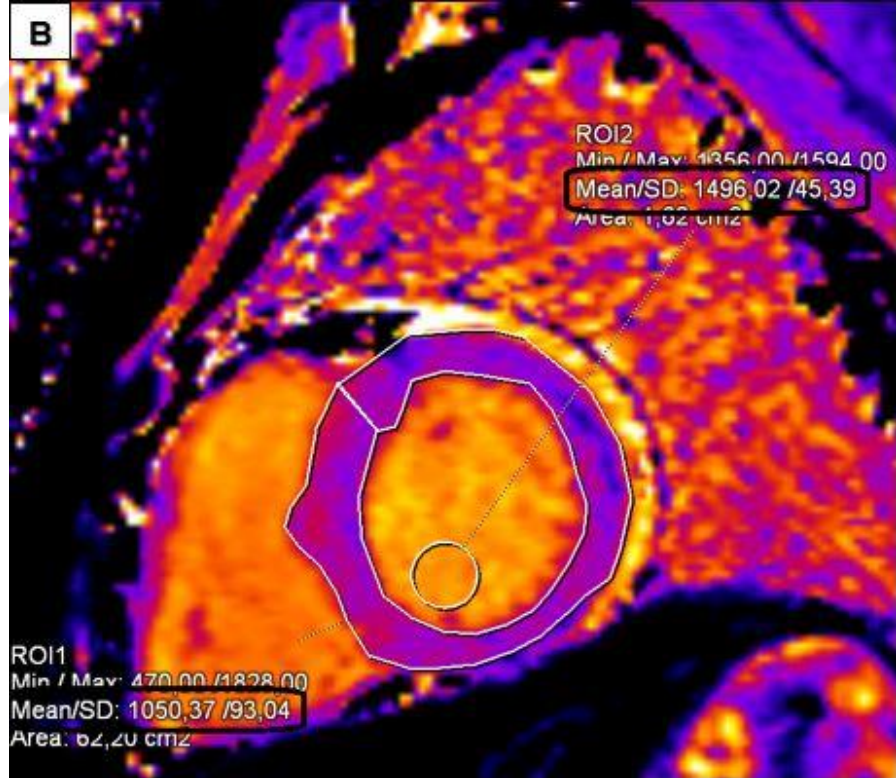
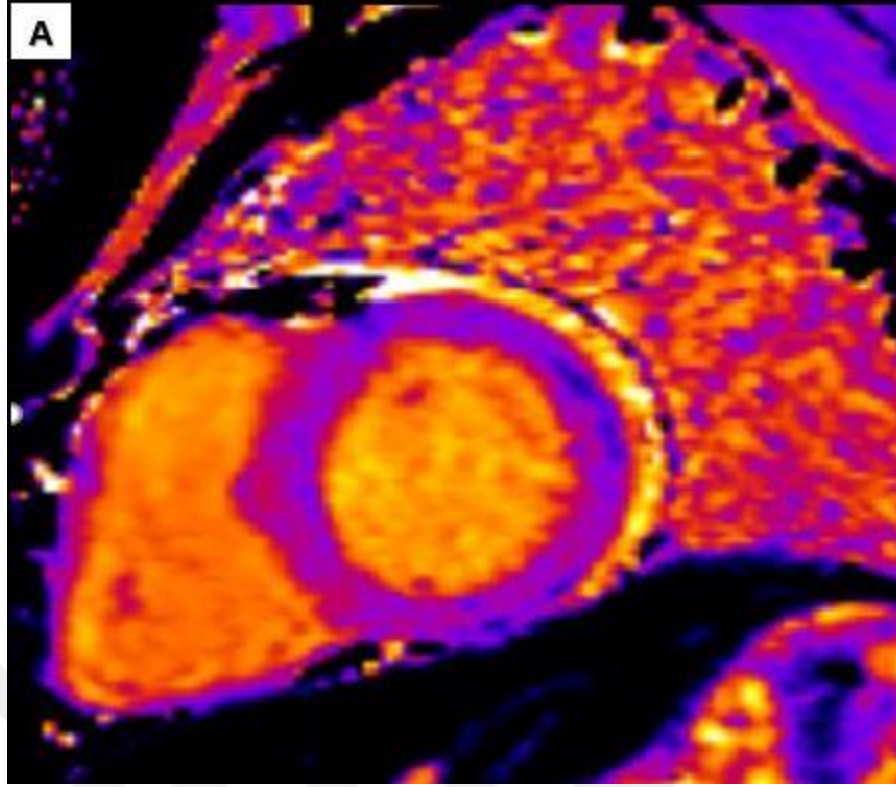
Miyokardiyal native T1-T2 relaksasyon zamanı, midventriküler düzeyde kontrast öncesi oluşturulan kısa aks T1 harita görüntülerde kan havuzu, papiller

kaslar, kordalar, trabekülasyonlar hariç tutularak sol ventrikül duvarından miyokardın büyük kısmını içerecek şekilde manuel olarak çizilen ROI ile hesaplanmıştır. ECV ölçümü için native T1'e ek olarak, kontrast enjeksiyonunu takiben 15. dakikada elde edilen T1 harita görüntü gereklidir. Elde edilen kontrast sonrası T1 harita görüntüden, benzer şekilde ROI çizimi ile post-kontrast T1 değeri ve aynı zamanda prekontrast-postkontrast görüntülerde kan havuzundan T1 değerleri elde edilmiştir. Aynı zamanda hastanın aynı gün içerisinde plazma hematokrit değeri ölçülerek aşağıdaki formül ile ECV hesaplanmıştır.

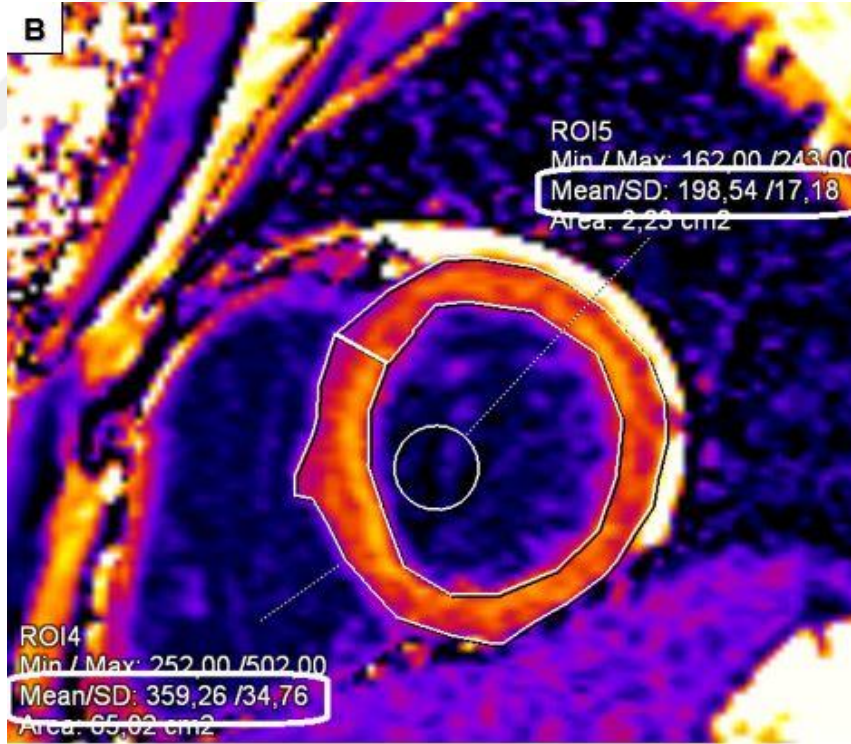
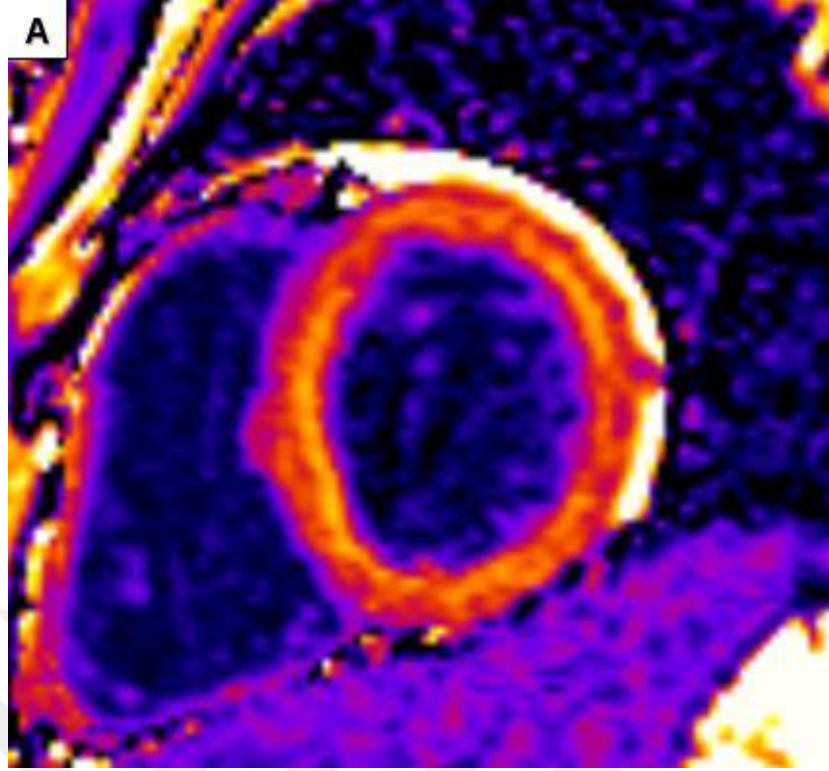
$$ECV=(1-hematokrit) \times \frac{1/T1(miyo postkontrast)-1/T1(miyo prekontrast)}{1/T1(kan postkontrast)-1/T1(kan prekontrast)}$$



Resim 4. Sağlıklı bireyde kısa aks görüntülerden elde edilen native T1 parametrik harita görüntüsü (A) ve T1 harita görüntüde manuel olarak çizilen ROI ile diffüz miyokardiyal T1 relaksasyon zamanının ölçümü (B)

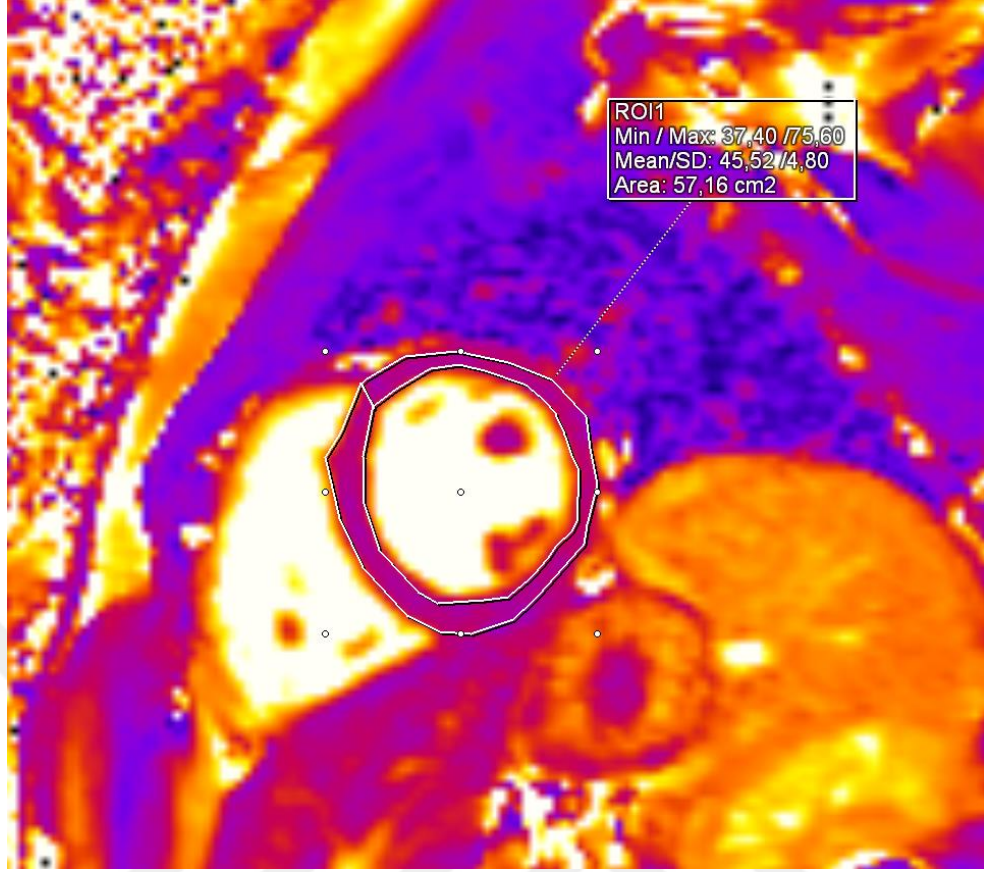


Resim 5. Orak hücre anemili hastada midventriküler düzeyde kısa aks görüntülerden elde edilen native T1 harita görüntüsü (A) ve T1 harita görüntüde manuel olarak çizilen ROI ile kan havuzundan ve diffüz olarak miyokarddan elde edilen T1 relaksasyon zamanları (B)



Resim 6. Resim-5’de gösterilen hastanın post-kontrast T1 harita görüntüsü (A) ve manuel olarak çizilen ROI ile kan havuzundan ve diffüz olarak miyokarddan elde edilen T1 relaksasyon zamanları (B)

Hematokrit değeri %25 olan hastada ECV: 37.9% olarak ölçülmüş olup artmıştır.

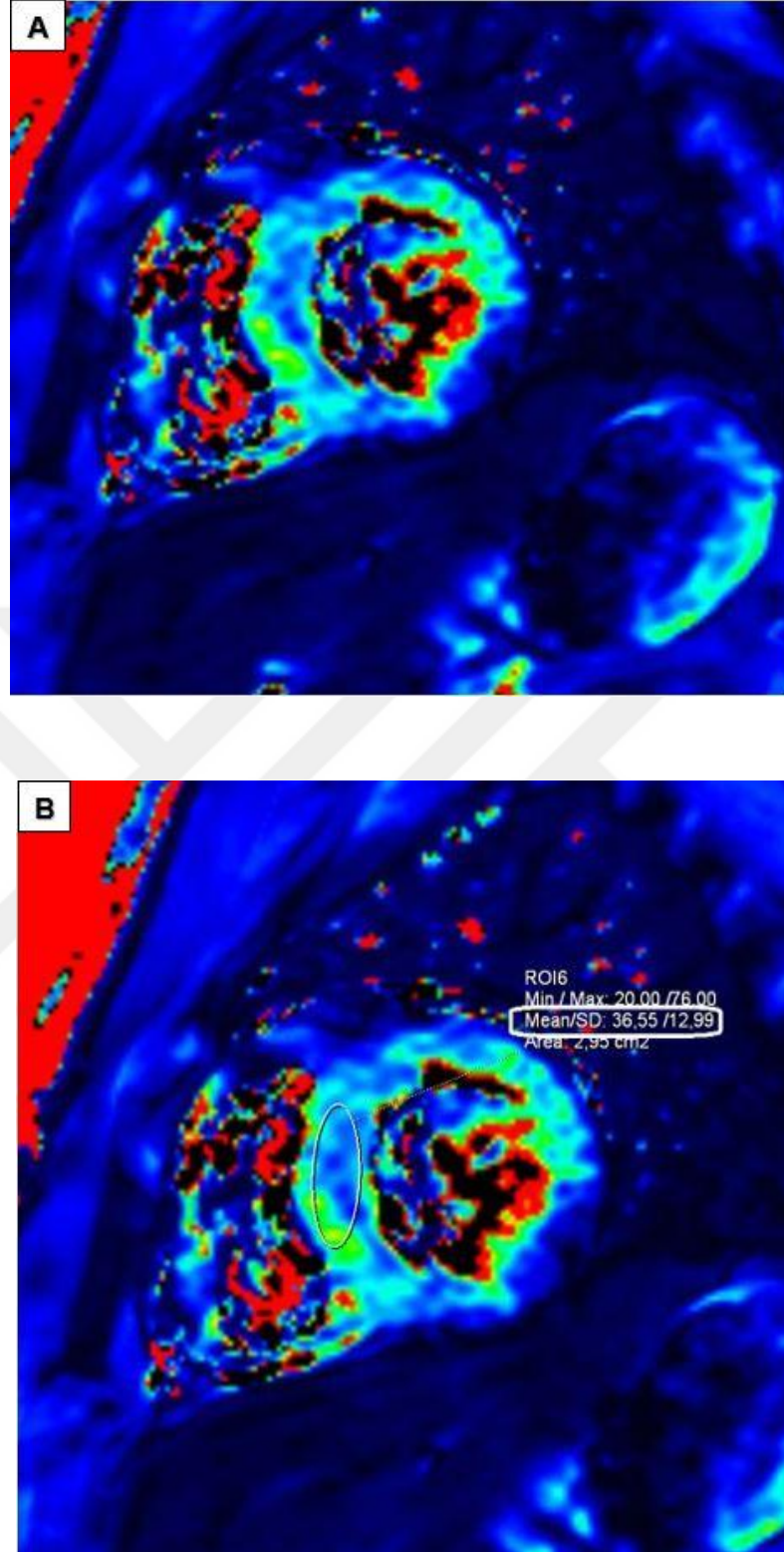


Resim 7. Midventriküler düzeyde kısa aks görüntülerden elde edilen T2 harita görüntüsü ve miyokarddan diffüz T2 relaksasyon zamanının ölçümü

3.3.2 T2* Haritalama

Kardiyak T2* haritalamada interventriküler septuma kan havuzu, papiller kaslar, trabekülasyonlar hariç tutulmak suretiyle ROI çizilerek bu bölgedeki T2* relaksasyon zamanı ölçülmüştür. Normal miyokardiyal T2* 1.5 T cihazda yaklaşık 40 ms olup 20 ms altında olanlar demir birikimi olarak kabul edilmiştir.¹²⁶

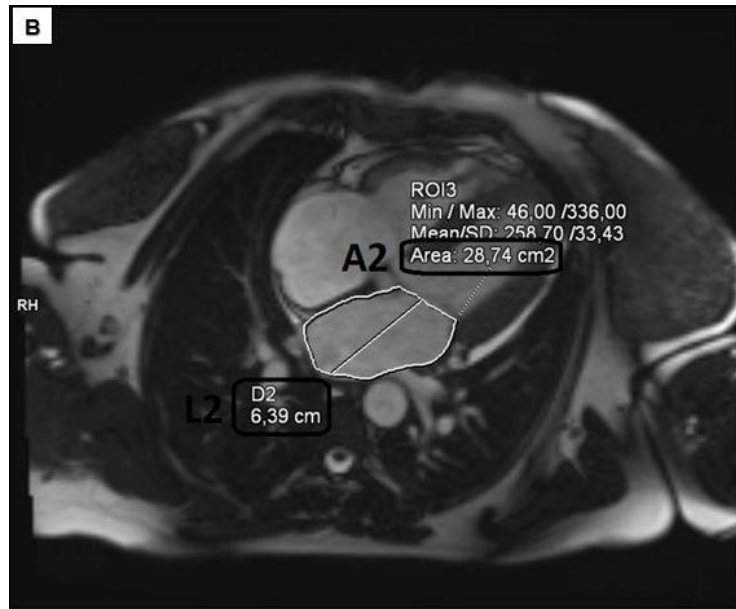
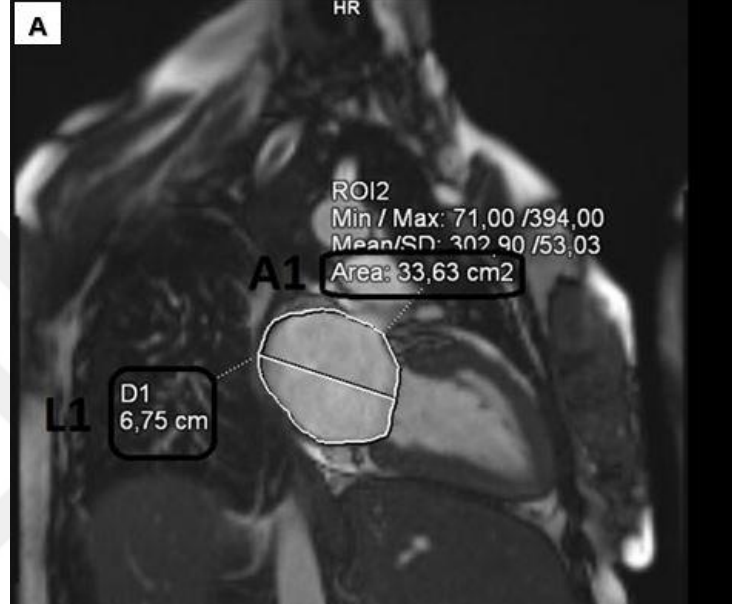
Demir Birikim Derecesi	Kalp T2* (ms)
İleri	<10
Orta	10-20
Normal	>20



Resim 8. Midventriküler düzeyde kısa aks görüntülerden elde edilen T2* harita görüntü (A) ve interventriküler septuma manuel olarak yerleştirilmiş ROI ile T2* relaksasyon zamanının ölçümü (B)

3.3.3 LA Hacim Ölçümü

Sol atriyum hacim ölçümü için iki düzlem alan-uzunluk metodu kullanılmıştır. Sistol sonunda 2 ve 4 oda görüntülerden LA alanı ve AP uzunluğu hem dört oda (A1-L1) hem de 2 oda (A2-L2) için manuel olarak çizilerek hesaplanmış ve $0,85 \times A1 \times A2 / L$ formülü ile LA hacmi elde edilmiştir.



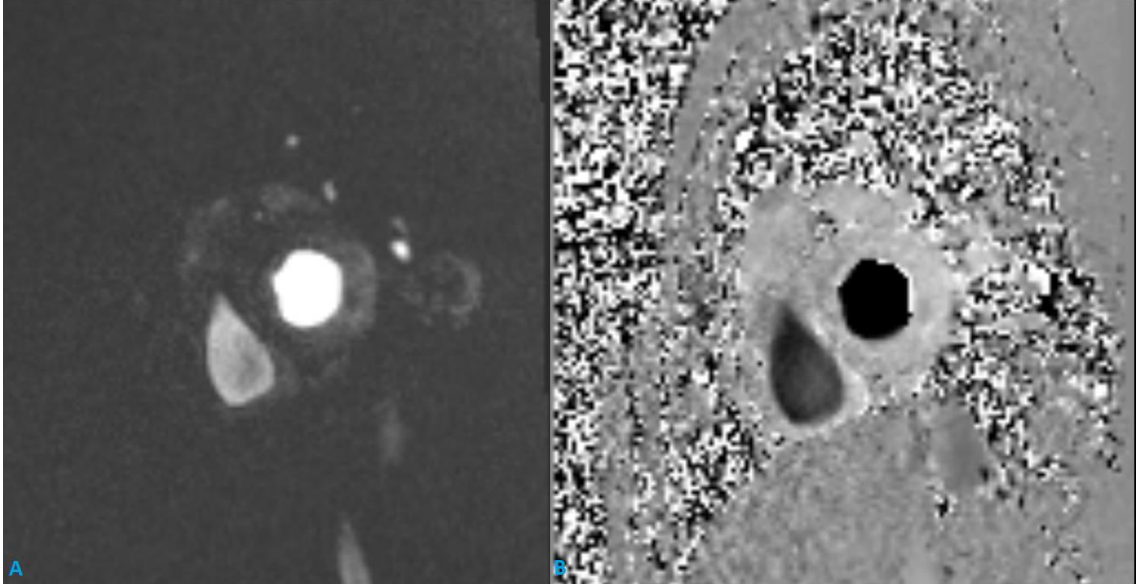
Resim 9. İki düzlem-alan metodu kullanarak atriyum hacminin hesaplanması

İki oda (A) ve 4 oda (B) görüntülerde sistol sonunda sol atriyum alanı 33,63 ve 28,74 AP uzunlukları 6,75 ve 6,39 olarak ölçülmüştür.

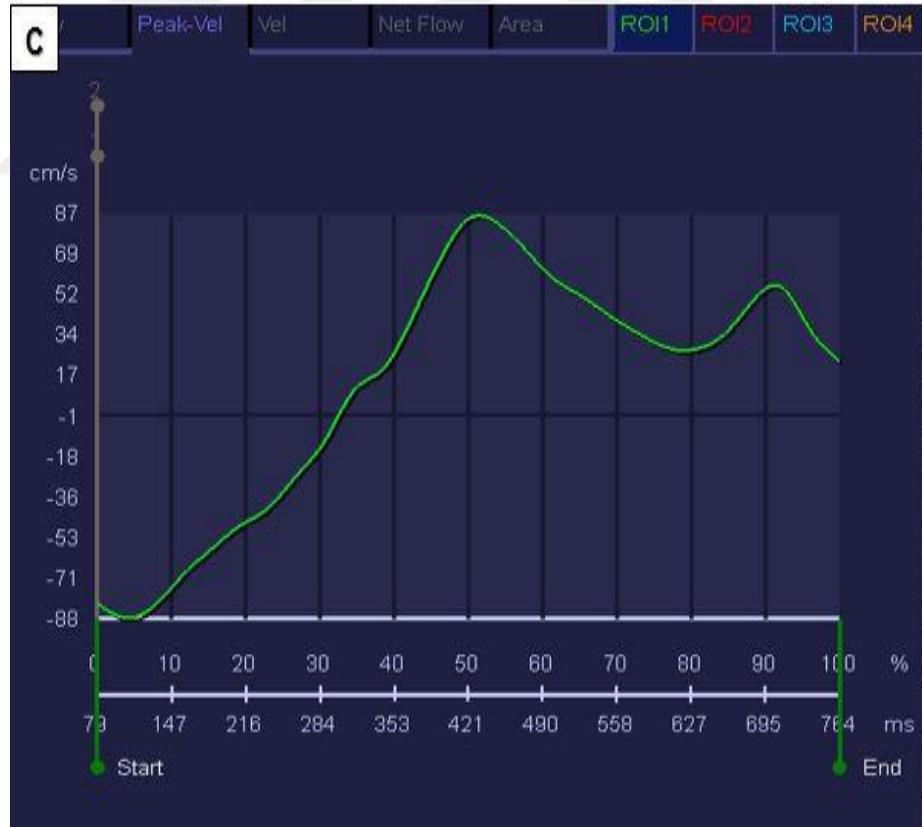
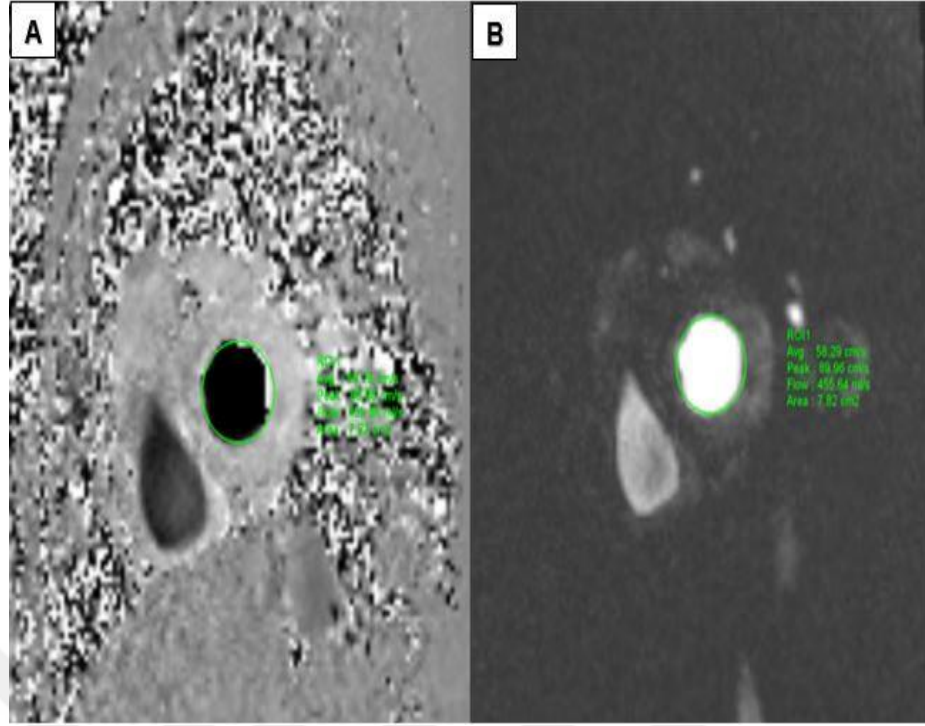
LA hacmi: $0,85 \times 33,63 \times 28,74 / 6,39 = 128,56$ ml olup artmıştır.

3.3.4 TMF Eğrisinin Elde Edilmesi

Transmitral akım değerlendirmek amacıyla 2 ve 4 oda sine görüntülerde mitral kapakçıklar düzeyinde ve mitral anulusa paralel olarak düzlem belirlendikten sonra magnitud ve faz görüntüler elde edilmiştir. Faz görüntüde mitral kapak açıklığının merkezine, kardiyak siklusun diğer fazlarına da yayılacak şekilde manuel olarak ya da yazılım aracı ile otomatik olarak ROI yerleştirildi. Böylece TMF eğrisi elde edilerek E/A oranı, MDT süresi hesaplandı.



Resim 10. Faz kontrast sekans ile edilen magnitud (A) ve faz (B) görüntüler

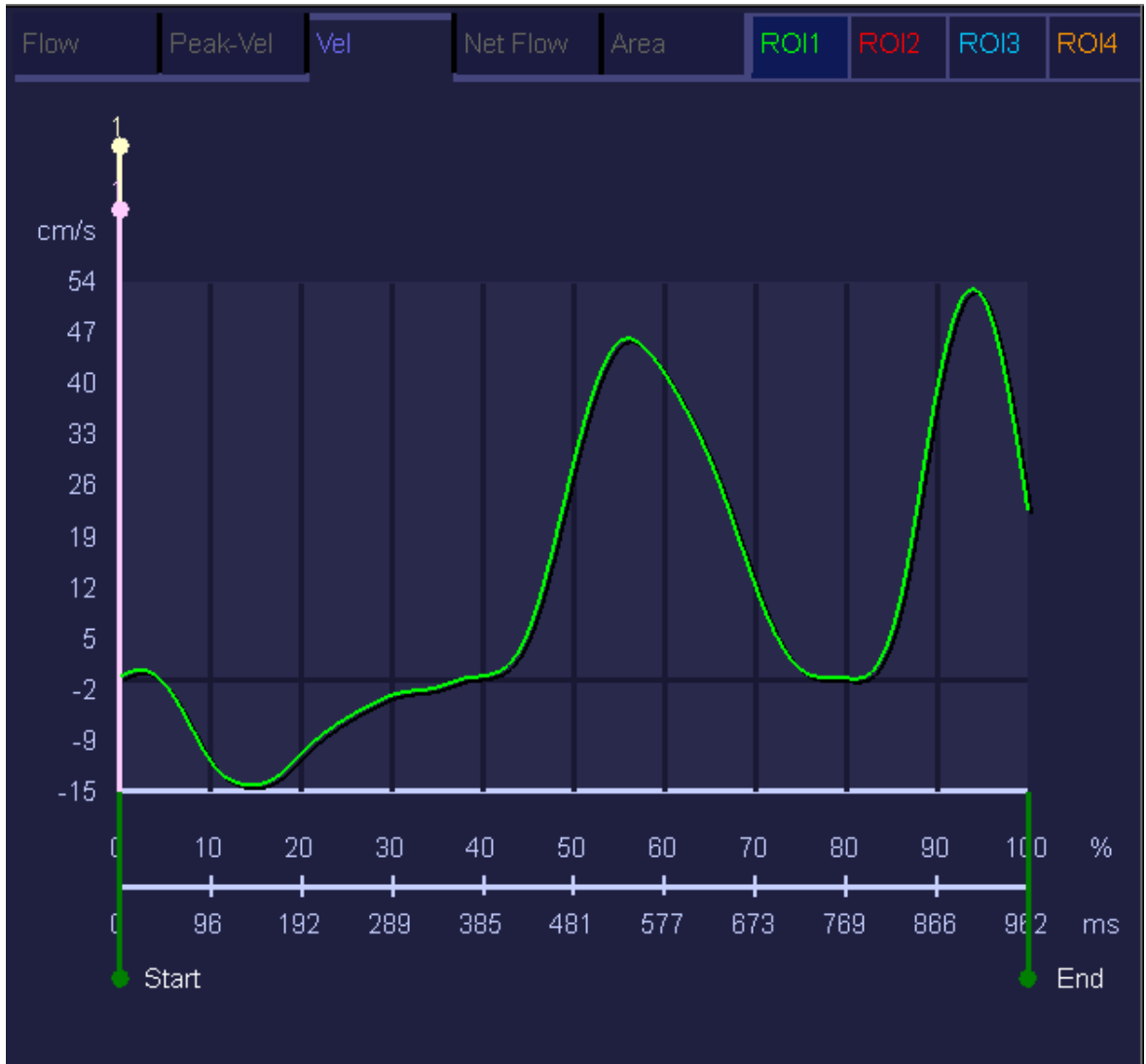


Resim 11. Faz (A) ve magnitud (B) görüntülerde mitral kapak üzerine ROI yerleştirilerek TMF eğrisinin elde edilmesi. Elde edilen eğri (C) normal diyastolik fonksiyonu temsil etmekte olup E/A oranı 1-2 arasındadır.



Resim 12. 27 yaşında orak hücre anemili hastada Tip 3 diyastolik disfonksiyonu temsil eden TMF eğrisi.

E/A oranı>2 (E:94 A:39 E/A:2,41)

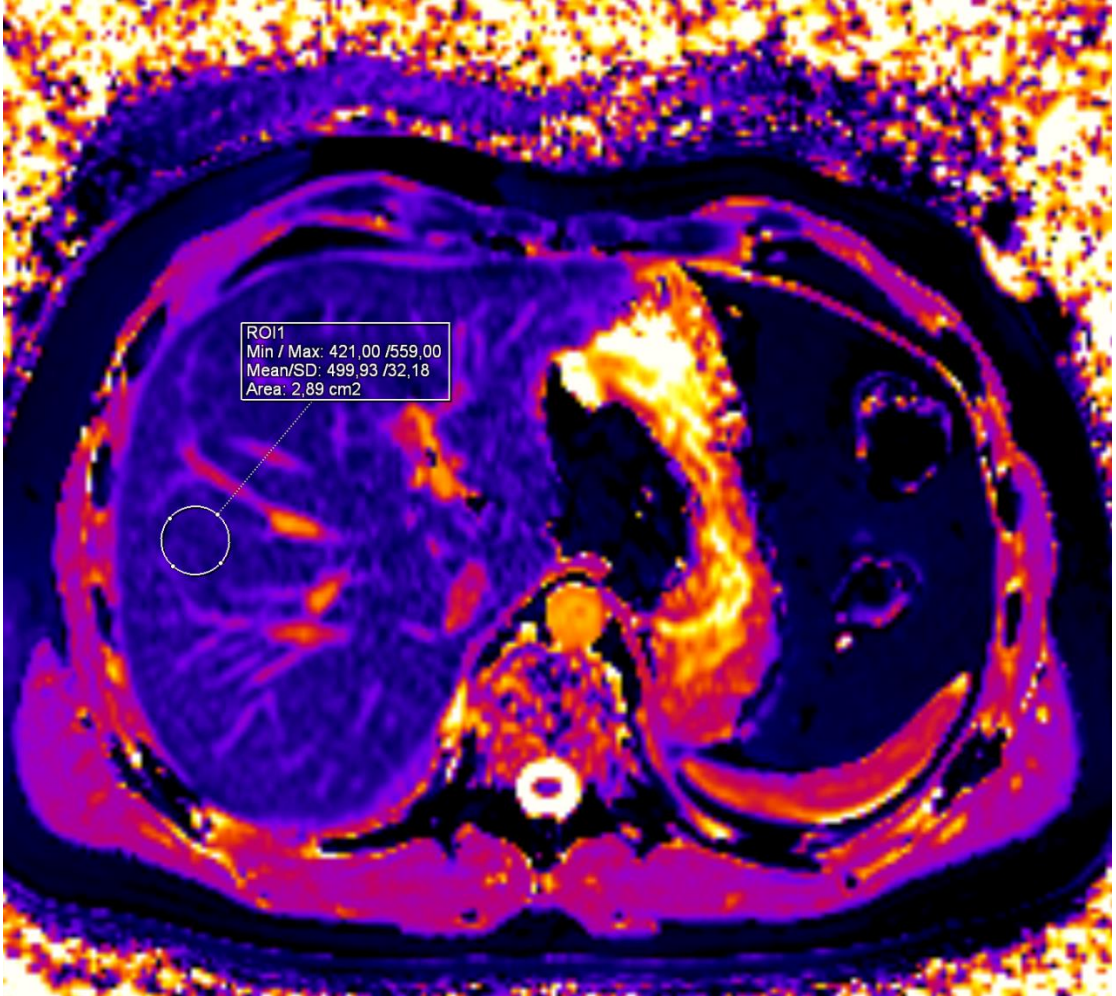


Resim 13. 51 yaşında orak hücre anemili hastada Tip 1 diyastolik disfonksiyonu temsil eden TMF eğrisi E/A oranı<1 (E:47 A:54 E/A:0.8)'dir.

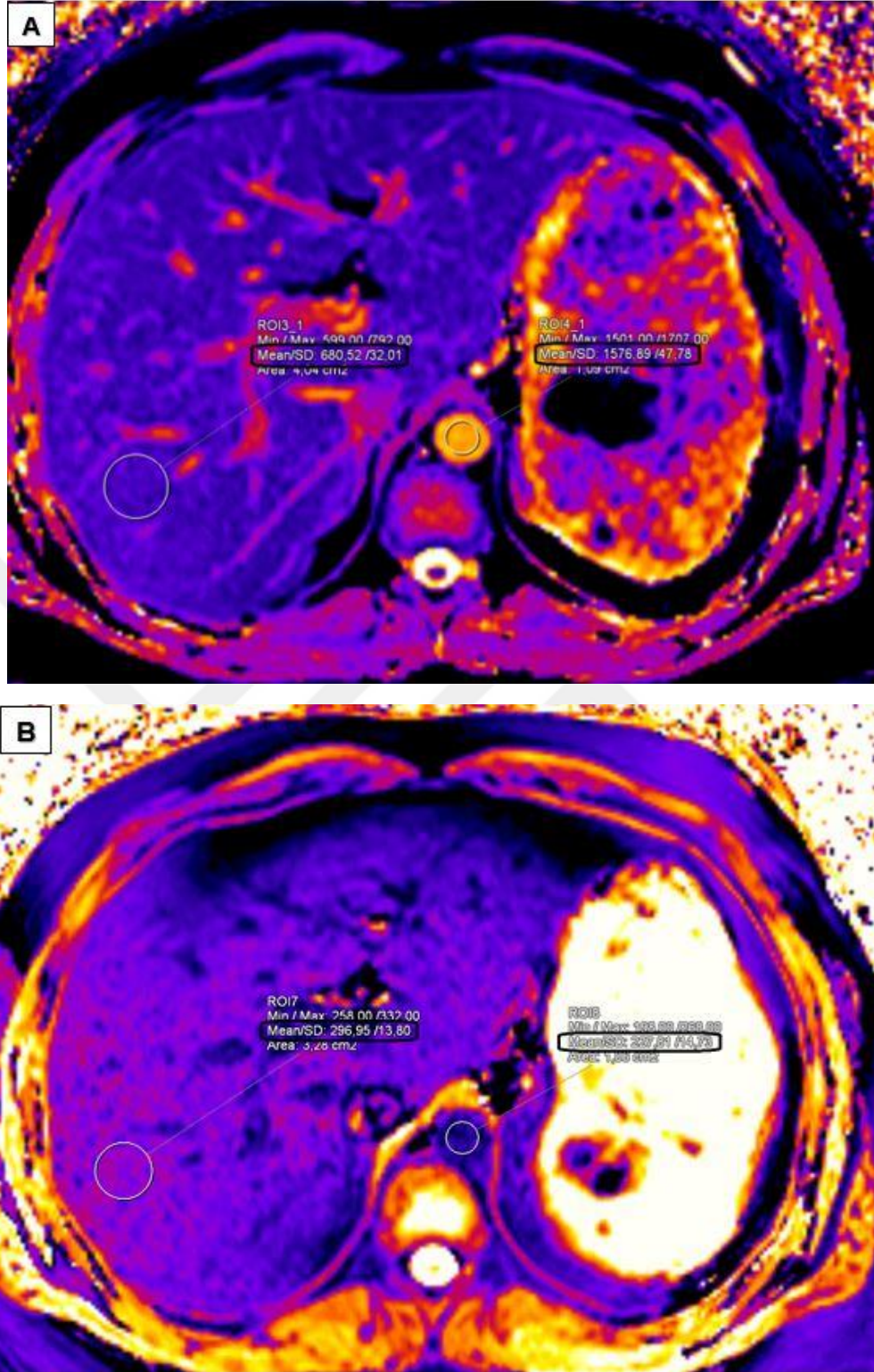
3.3.5 Karaciğer T1 Haritalama ve ECV Ölçümü

Kontrast öncesi elde edilen karaciğer T1 harita görüntüde native T1 relaksasyon zamanı, sağ lobdan kapsüle en az 1 cm mesafede ve vasküler yapıları olabildiğince dahil etmeyecek şekilde manuel olarak ROI yerleştirilerek ölçülmüştür. Sol lob genellikle pulsasyon artefaktları sebebiyle tercih edilmemiştir. Sonrasında ECV ölçümü için kontrast sonrası elde edilen harita görüntüde benzer şekilde ROI ölçümü yapılmıştır. Aynı zamanda prekontrast ve postkontrast görüntüde abdominal aortadaki kan havuzundan T1 değerleri hesaplanmıştır. Yine aynı gün içinde hastanın plazma hematokrit değeri ölçülerek aşağıdaki formül ile ECV hesaplanmıştır.

$$ECV = (1 - \text{hematokrit}) \times \frac{1/T1(kc \text{ postkontrast}) - 1/T1(kc \text{ prekontrast})}{1/T1(kan \text{ postkontrast}) - 1/T1(kan \text{ prekontrast})}$$



Resim 14. Sağlıklı bireyde native T1 parametrik harita görüntüsünde, karaciğer parankiminden ROI ile T1 relaksasyon zamanı ölçümü.



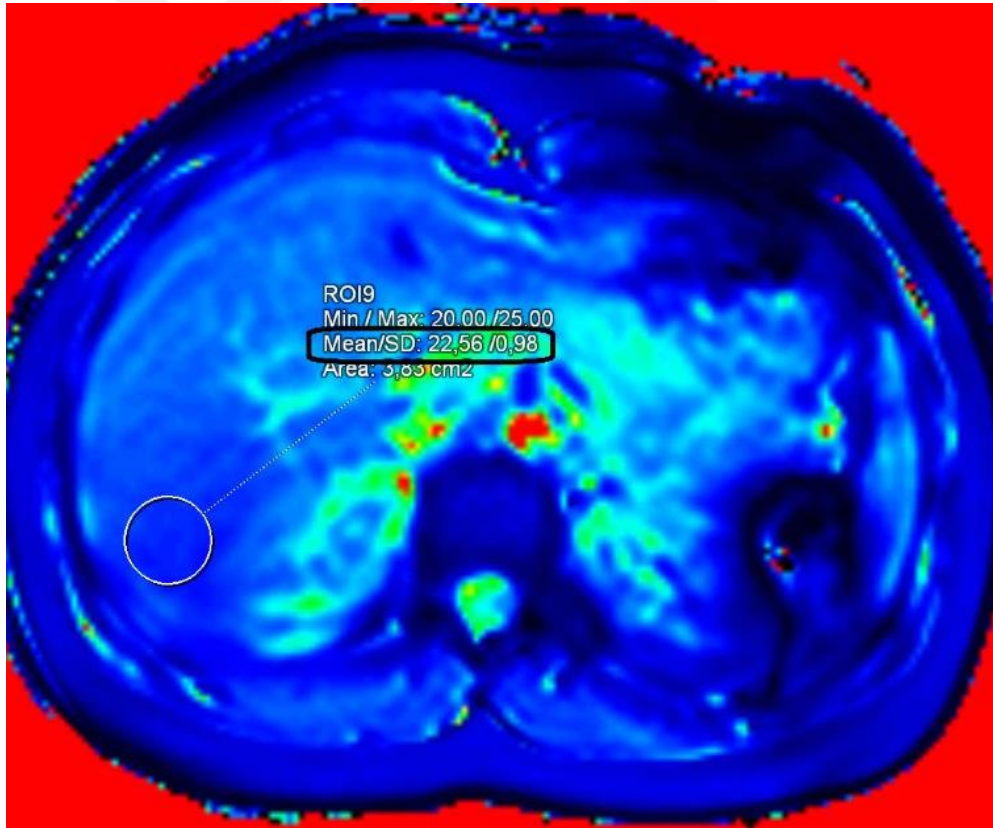
Resim 15. 25 yaşında orak hücre anemili hastada native T1 harita görüntüsünde (A) ve post-kontrast T1 harita görüntüde (B) karaciğer parankiminden ve abdominal aortada kan havuzundan T1 relaksasyon zamanlarının ölçümü

Native T1 relaksasyon zamanı 680 ms ve ECV 37.9 olarak ölçülmüş olup artmıştır.

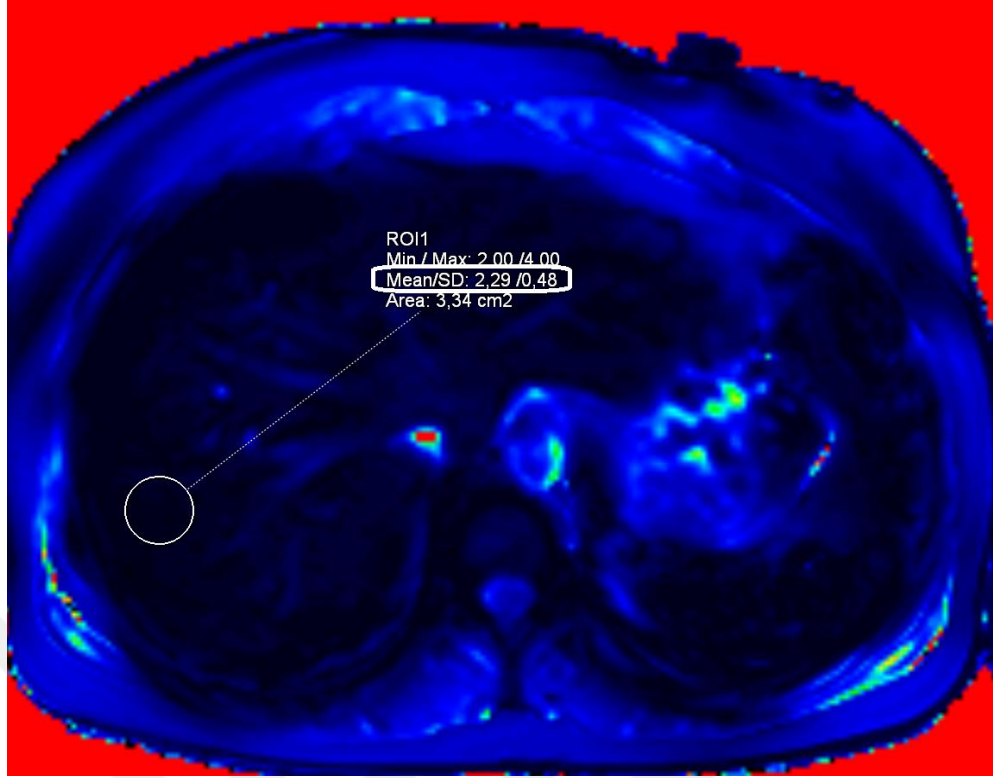
3.3.6 Karaciğer T2* Haritalama

Farklı TE zamanlarında (1.2-3-5-7-9-11-13-15 ms) elde edilen 8 görüntüden elde edilen T2* harita görüntüde, T1 relaksasyon ölçümüne benzer şekilde kapsülden uzak ve vasküler yapıları olabildiğince içermeyecek şekilde ROI yerleştirilerek ölçüm yapılmıştır.

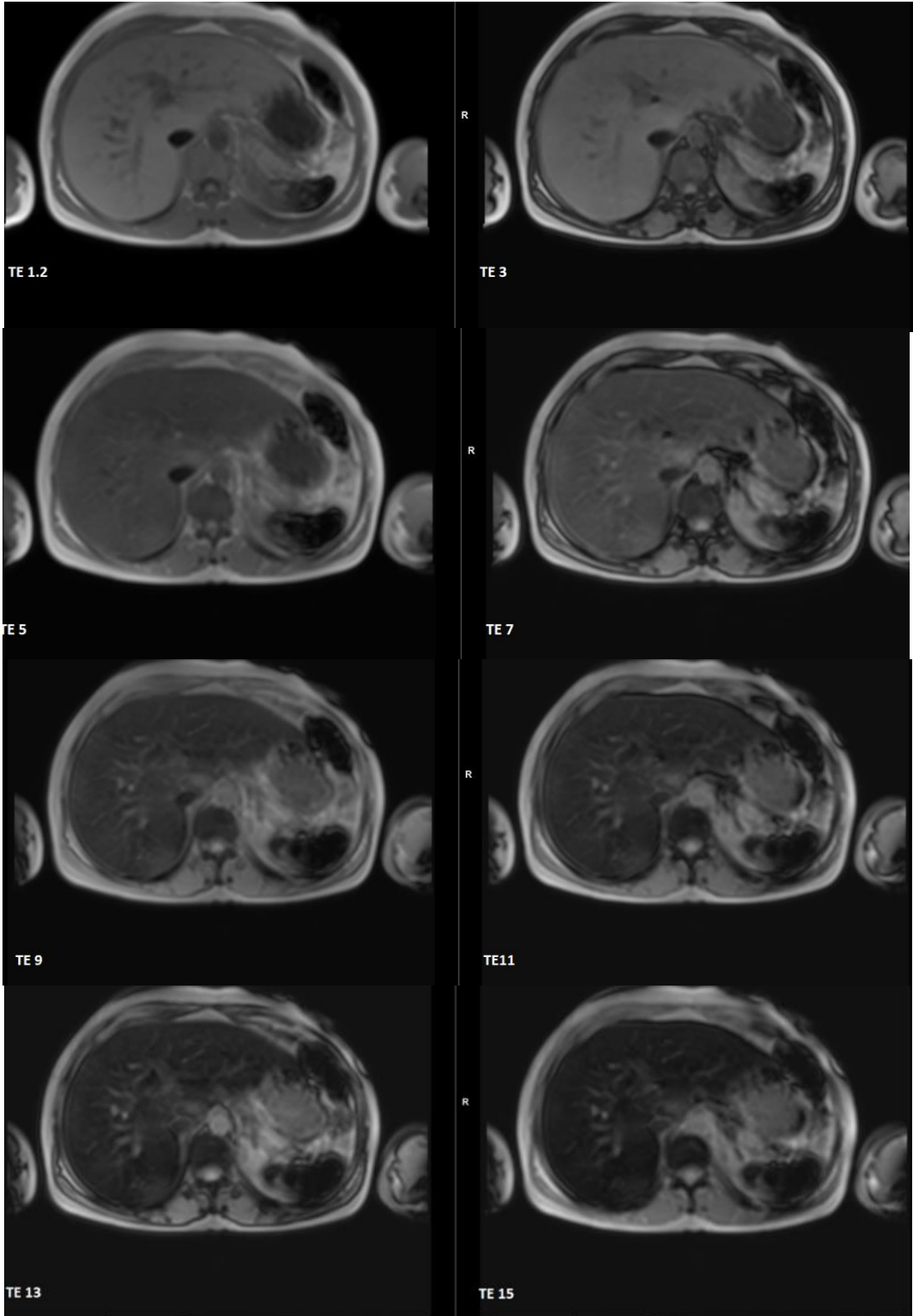
Demir Birikim Derecesi	Karaciğer T2* (ms)
İleri	<2
Orta	2-4
Hafif	4-8
Normal	>16



Resim 16. Sağlıklı bireyde karaciğer T2* parametrik harita görüntüsünde T2* değerinin ölçümü.



Resim 17. Orak hücre anemili hastada orta derecede demir birikimini gösteren T2* harita görüntüsü.



Resim 18. Resim 17’de T2* harita görüntüsü gösterilen, orta derecede demir birikimi bulunan olgunun artan TE değerleriyle karaciğer parankiminde sinyal kaybının görsel olarak değerlendirilmesi.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan 32 hasta ve 12 sağlıklı gönüllünün miyokardiyal T1, T2, T2* değerleri ve karaciğer T1 ve T2* değerleri ölçülmüştür. Yine OHA tanısı almış hasta bireylerde miyokardiyal ve karaciğer ECV ölçümleri yapılmış, diyastolik fonksiyonları değerlendirmek amacıyla LA hacimleri ve TMF eğrileri elde edilmiştir. Yalnızca miyokardiyal T1 relaksasyon zamanı ile ECV değerleri 5 yıllık ve 15 yıllık deneyime sahip 2 radyolog tarafından ayrı ayrı ölçülmüş, diğer parametreler ise birlikte değerlendirilmiştir. Tüm veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programı ile istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Tüm verilerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunda yaş dağılımı

	Hasta N=32	Kontrol N=12	p
	ort±s.sapma	ort±s.sapma	
Yaş	37,53±11,09	31,42±6,85	0,083

N: Kişi sayısı

Ort: Ortalama

Hasta ve kontrol gruplarında yaş ortalamaları bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktur ($p=0,083$).

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet dağılımı

	Hasta N=32	Kontrol N=12	p
Erkek	13 (%40,6)	8 (%66,7)	0,124
Kadın	19 (%59,4)	4 (%33,3)	

N: Kişi sayısı

Hasta ve kontrol gruplarında kadın ve erkekler homojen dağılmıştır. İstatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktur ($p=0,124$).

Tablo 3. Değerlendiriciler arası uyumun değerlendirilmesi.

Parametre	ICC	CI
Miyokardiyal native T1 (ms)	0,8518	0,6987-0,9274
Miyokardiyal ECV	0,9635	0,9258-0,9821

ECV: Ekstrasellüler volüm

ICC: Intraclass korelasyon katsayısı

CI: Confidence Interval-Güven aralığı

ms: milisaniye

Intraclass korelasyon katsayısı (Intra Class Correlation-ICC) ile değerlendiriciler arası uyum bakıldı ve uyumlu bulundu.

Tablo 4. Kontrol grubunun tanımlayıcı istatistikleri

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Deviasyon
Yaş	12	25	47	31,42	6,855
EF	12	%50	%64	%58	3,964
Miyokardiyal T1	12	960	1040	1000,33	23,761
Miyokardiyal T2	12	44	58	47,92	3,679
Miyokardiyal T2*	12	29	49	36,41	
Karaciğer T1	12	496,00	578,00	537,83	29,076
Karaciğer T2*	12	12,00	24,00	19,15	4,265

EF: Ejeksiyon fraksiyonu N: Kişi sayısı

Tablo 5. Hasta grubunun tanımlayıcı istatistikleri

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std Deviasyon
Yaş	32	22	60	37,53	11,095
Htc	32	17	35	24,03	4,246
EF	32	%50	%70	%60,75	4,648
Miyokardiyal T1	32	940	1071	1030,91	28,404
Miyokardiyal T2	32	42,00	55,00	47,94	3,162
Miyokardiyal ECV	32	25,68	38,00	31,73	3,178
Miyokardiyal T2*	32	30,00	51,00	39,25	5,921
Karaciğer T1	32	307,00	731,00	564,03	108,885
Karaciğer ECV	32	30,50	95,00	46,10	17,088
Karaciğer T2*	32	1,20	40,00	12,20	7,775
LA Hacmi	32	52,70	176,90	97,15	29,188

Htc: Hematokrit, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, LA: Sol atriyum, ECV: Ekstrasellüler hacim N: Kişi sayısı

Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarda relaksasyon zamanlarının bağımsız örneklem T testi ile karşılaştırılması.

	Grup	N	Ortalama	Standart Sapma	P
Miyokardiyal Native T1 (ms)	Hasta	32	1030,91	28,4	0,002
	Kontrol	12	1000,33	23,7	
Miyokardiyal T2 (ms)	Hasta	32	47,94	3,1	0,985
	Kontrol	12	47,92	3,6	
Karaciğer T1 (ms)	Hasta	32	564,03	104,08	0,402
	Kontrol	12	537,83	29,07	
Karaciğer T2*	Hasta	32	12,20	7,7	0,006
	Kontrol	12	19,15	4,2	

N: Kişi sayısı

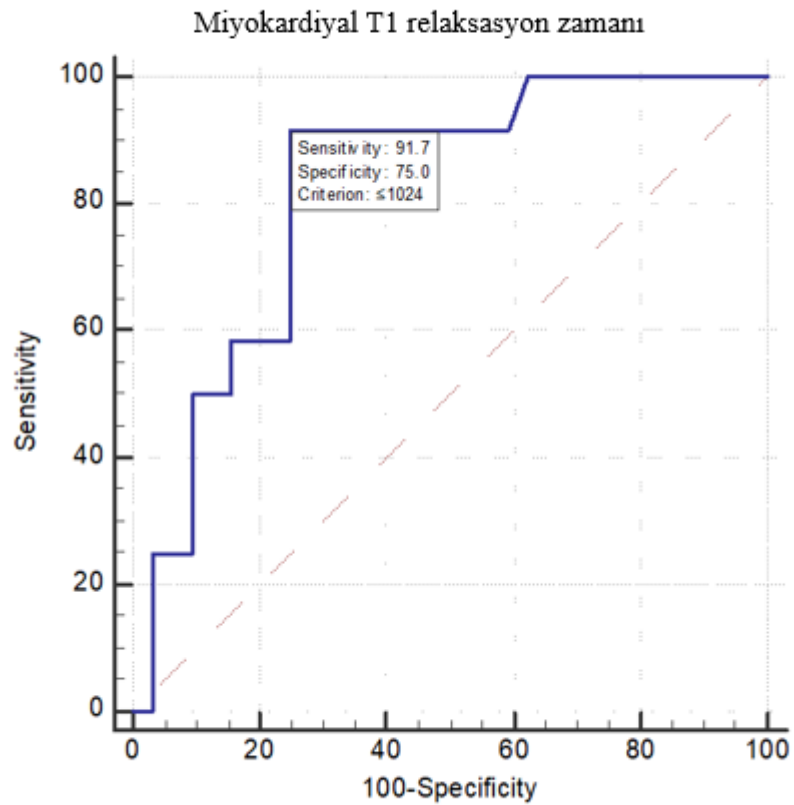
ms: milisaniye

Kontrol ve hasta grupta, grup istatistikleri bağımsız örneklem T testi ile elde edilmiştir. Hasta grupta ortalama miyokardiyal native T1 relaksasyon zamanı 1030,9 ms iken kontrol grubunda 1000,33 ms olarak ölçülmüş hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,002$). Ortalama miyokardiyal T2 değerleri arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Yine karaciğer T1 ortalama değeri hasta grupta daha fazla olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı değildir. Demir birikimi T1 relaksasyon zamanını düşürdüğünden bu ölçüm karaciğerde demir birikimi olmayan hastalarda ayrıca yapılmıştır (tablo 9). Hasta grupta karaciğer T2* ortalama değeri 12,2 iken kontrol grupta 19,1 olarak ölçülmüş ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,006$).

Tablo 7. Miyokardiyal T1 relaksasyon zamanının ROC eğri analizi

	Eğri Altında KalanAlan (AUC)	P	Eşik değeri	Sensitivite	Spesifite
Miyokardiyal T1 relaksasyon zamanı	0,822 [0,677-0,920]	<0,0001	<1024	91,67 [61,5-99,8]	75,00 [56,6-88,5]

Miyokardiyal T1 değerinin hasta ve kontrol olgular üzerindeki ayırma gücüne Receiver Operating Curve analizi ile bakıldı. Parametrenin sınıflamadaki başarısı istatistik açıdan anlamlı bulundu. $p<0,001$) Eğri altında kalan alan ROC=0,822]. Kesim değeri olarak 1024 olarak bulundu. Bu modele göre miyokardiyal T1 değeri 1024 üzerindeki bireyler hasta olarak sınıflanmıştır.



Şekil 6. Hasta ve kontrol gruplarda miyokardiyal T1 relaksasyon zamanının ROC eğri analizi

Tablo 8. Hasta grupta ECV değerlerinin literatür ile karşılaştırmalı değerlendirilmesi.

	Grup	N	Ortalama	Standart Sapma
Miyokardiyal ECV	Hasta	32	31,7	3,1
	Kontrol*	81	25,3	3,5
Karaciğer ECV	Hasta	32	46,1	17,0
	Kontrol **	22	25,9	4,5

N: Kişi sayısı ECV: Ekstraselüler hacim

*73 nolu kaynakta belirtilen çalışmadaki kontrol grubu

**147 nolu kaynakta belirtilen çalışmadaki kontrol grubu

Literatürde yapılan çalışmalarda kontrol gruplarında miyokardiyal ECV aralığı $25,3 \pm 3,5^{73}$, karaciğer ECV aralığı $25,9 \pm 4,5^{147}$ olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda hasta grupta ortalama miyokardiyal ECV değeri 31,73 ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir ($p < 0,0001$). Yine ortalama karaciğer ECV değeri 46,1 olarak belirgin yüksek ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,0001$).

Tablo 9. Karaciğerde demir birikimi bulunmayan hasta grubu ile kontrol gruplarda karaciğer T1 relaksasyon zamanının ve ECV değerinin karşılaştırmalı değerlendirilmesi

	Grup	N	Ortalama	Standart Sapma	P
Karaciğer T1 (ms)	Hasta	16	626,56	61,45	0,000
	Kontrol	12	537,83	29,07	
Karaciğer ECV	Hasta	16	40,4	7,2	0,000
	Kontrol 1*	22	25,9	4,5	

N: Kişi sayısı ECV: Ekstraselüler hacim

*147 nolu kaynakta belirtilen çalışmadaki kontrol grubu

Karaciğerde demir birikimi bulunmayan OHA'lı grupta ortalama karaciğer T1 relaksasyon zamanı 626,5 ms iken kontrol grupta 537,8 ms ölçülmüş hasta ve kontrol grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p = 0,000$).

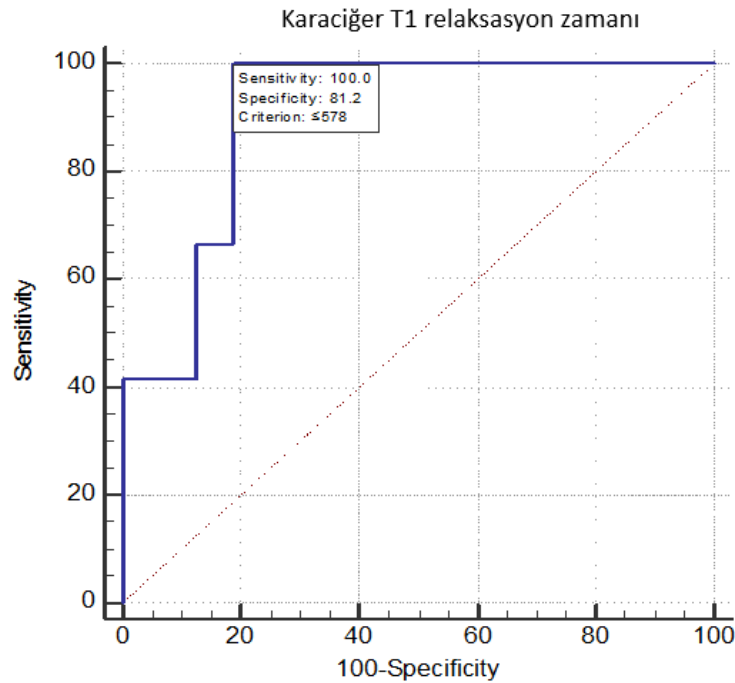
Literatürde yapılan çalışmalarda kontrol gruplarında karaciğer ECV aralığı $25,9 \pm 4,5^{147}$ olarak saptanmıştır. Karaciğerde demir birikimi bulunmayan

hasta grubunda ortalama karaciğer ECV değeri 40.42 olarak belirgin yüksek ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,000$).

Tablo 10. Karaciğer T1 relaksasyon zamanının ROC eğri analizi

Parametre	Eğri Altında KalanAlan (AUC)	p	Eşik değeri	Sensivite [CI]	Spesifite [CI]
Karaciğer T1 relaksasyon zamanı	0,906 [0,735-0,983]	<0.001	<578	100 [73,5-100]	81.25 [54,4-96]

Karaciğer T1 değerinin hasta ve kontrol olan olgular üzerindeki ayırma gücüne Receiver Operating Curve analizi ile bakıldı. Parametrenin sınıflamadaki başarısı istatistik açıdan anlamlı bulundu ($p<0,001$). Eğri altında kalan alan ROC=0,906] kesim değeri olarak 578 olarak bulundu. Bu modele göre karaciğer T1 değeri 578 üzerindeki bireyler hasta olarak sınıflanmıştır. Görsel olarak da sunulmuştur.



Şekil 7. Hasta ve kontrol gruplarda karaciğer T1 relaksasyon zamanının ROC eğri analizi

Tablo 11. Orak hücre anemili hastalarda miyokardiyal T1, T2, T2* ve ECV değerlerinin korelasyonu

		Miyokardiyal T1 (ms)	Miyokardiyal ECV	Miyokardiyal T2*	Miyokardiyal T2
Miyokardiyal T1 (ms)	<i>r</i>	1	0,306	-0,426	0,309
	<i>p</i>		0,089	0,015	0,086
	<i>N</i>	32	32	32	32
Miyokardiyal ECV	<i>r</i>	0,306	1	-0,002	0,574
	<i>p</i>	0,089		0,992	0,001
	<i>N</i>	32	32	32	32
Miyokardiyal T2* (ms)	<i>r</i>	0,079	-0,002	1	-0,002
	<i>p</i>	0,067	0,992		0,992
	<i>N</i>	32	32	32	32
Miyokardiyal T2 (ms)	<i>r</i>	0,309	0,574	0,160	1
	<i>p</i>	0,086	0,001	0,382	
	<i>N</i>	32	32	32	32

ECV: Ekstraselüler hacim ms: milisaniye

Orak hücre anemili hastalarda miyokardiyal T1, T2, T2* ve ECV değerlerinin korelasyonu iki değişkenli pearson testi kullanılarak hesaplanmıştır. Miyokardiyal T1 relaksasyon zamanı ile ECV arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($r=0,306$ $p=0,089$). Miyokardiyal T1 değeri ile T2* arasında istatistiksel olarak anlamlı orta derecede negatif korelasyon izlenmiştir ($r=-0,426$ $p=0,015$). Ayrıca miyokardiyal T2 ve ECV değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı orta derecede pozitif korelasyon gözlenmiştir ($r=0,574$ $p=0,001$).

Tablo 12. Orak hücre anemili hastalarda karaciğer T1, T2* ve ECV değerlerinin korelasyonu

		Karaciğer T1 (msn)	Karaciğer T2*	Karaciğer ECV
Karaciğer T1 (ms)	<i>r</i>	1	0,625	-0,692
	<i>p</i>		0,000	0,000
	<i>N</i>	32	32	32
Karaciğer T2*	<i>r</i>	0,625	1	-0,569
	<i>p</i>	0,000		0,001
	<i>N</i>	32	32	32
Karaciğer ECV	<i>r</i>	-0,692	-0,569	1
	<i>p</i>	0,000	0,001	
	<i>N</i>	32	32	32

ECV: Ekstraselüler hacim
ms: milisaniye

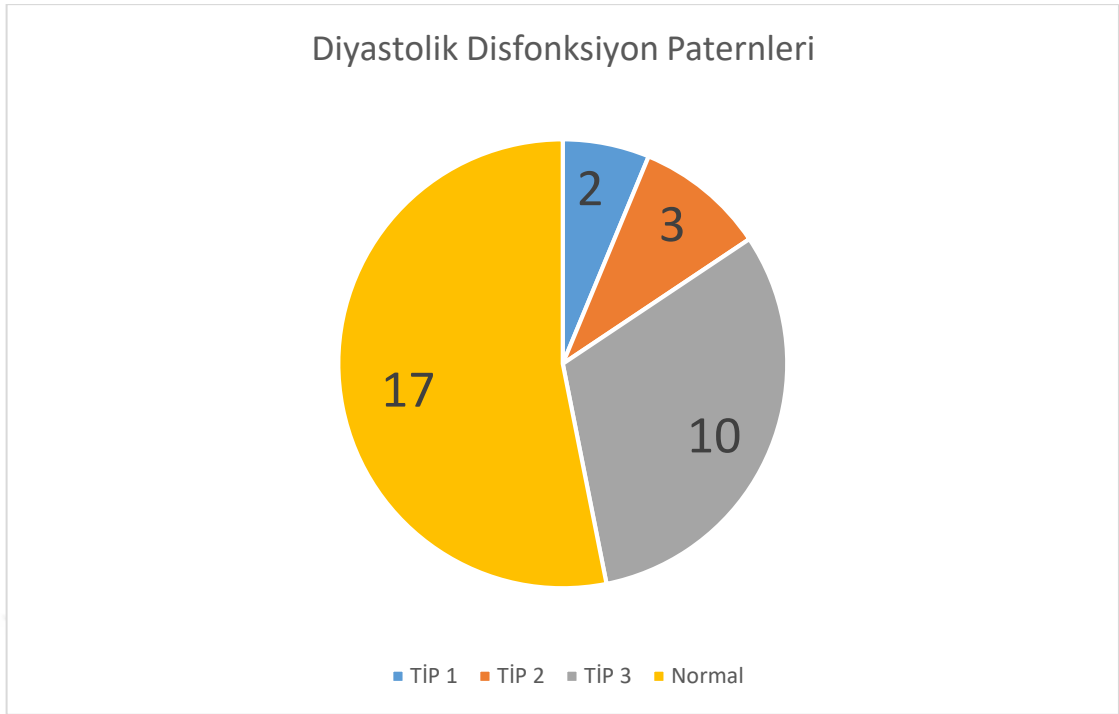
Hasta grupta karaciğer T1, T2* ve ECV değerlerinin korelasyonu iki değişkenli pearson testi kullanılarak yapılmıştır. Karaciğer T1 değeri ile ECV arasında istatistiksel olarak anlamlı orta derecede negatif korelasyon saptanmıştır ($r=-0,692$ $p=0,000$). Karaciğer T1 değeri ile T2* değeri arasında orta derecede pozitif korelasyon gözlenmiştir ($r=0,625$ $p=0,000$). Karaciğer ECV değeri ile T2* değeri arasında orta derecede negatif korelasyon mevcuttur. ($r=-0,569$ $p=0,001$).

Tablo 13. Hasta ve kontrol grubunda diyastolik disfonksiyonu bulunan bireylerin sayısı.

	Hasta	Kontrol
DD var	15	0
DD yok	17	12
Toplam	32	12

DD: Diyastolik disfonksiyon

Hasta grupta 32 kişiden 15'inde (%46,8) diyastolik disfonksiyon saptanmıştır. Kontrol grubunda hiçbir hastada diyastolik disfonksiyon izlenmemiştir.



Şekil 8. Orak hücre anemili hasta grubunda TMF eğrileri ve LA hacim ölçümü ile elde edilen diyastolik disfonksiyon paternlerinin dağılımı.

Hasta grubunda diyastolik disfonksiyon değerlendirmesi TMF ölçümleri ile elde edilen E/A oranları ve LA hacim ölçümü ile yapılmıştır. Buna göre hasta grubunun %31'inde (10 kişi) E/A >2 olarak saptanmış olup Tip 3 diyastolik disfonksiyon mevcuttur. %9'unda (3 kişi) E/A oranı 1-2 arasında ancak LA hacmi artmış olup Tip 2 diyastolik disfonksiyon gözlenmiştir. %6'sında (2 kişi) E/A<1 saptanmış Tip 1 diyastolik disfonksiyon olarak kabul edilmiştir. Hasta grubunun %53'ünde diyastolik disfonksiyon yoktur.

Tablo 14. Diyastolik disfonksiyon saptanan orak hücre anemili hasta grupta diyastolik disfonksiyonun miyokardiyal T1 ve ECV değerleri ile korelasyonu.

Diyastolik Disfonksiyon		
Miyokardiyal T1	<i>p</i>	0,112
	<i>N</i>	15
Miyokardiyal ECV	<i>p</i>	0,205
	<i>N</i>	15

Miyokardiyal T1 relaksasyon zamanı ve ECV ile diyastolik disfonksiyon arasında belirgin korelasyon gözlenmedi ($p=0,112$ ve $p=0,205$)

5. TARTIŞMA

Çalışmamız orak hücre anemili hastalarda miyokardiyal native T1 relaksasyon zamanı ile ECV değerlerinin kontrol gruba kıyasla artış gösterdiğini ortaya koymuştur. Dokudaki intrinsek farklılıkları yansıtan, en çok fibrozis ile ödem durumlarında artış gösteren native T1 relaksasyon zamanının ve dokudaki kollajen miktarıyla oldukça orantılı sonuçlar ortaya koyan ECV değerinin artışı OHA'lı hastalarda miyokardiyal fibrozis geliştiğini göstermektedir. Orak hücre hastalığında en önemli mortalite sebebi olan kardiyomiyopati kalp odacıklarında genişleme, perfüzyon bozuklukları, miyokardiyal fibrozis, diyastolik disfonksiyon ve nadiren demir birikimiyle ilişkilendirilmiştir²⁹. Bakeer ve arkadaşlarının, OHA'ya sahip fareler üzerinde kardiyak görüntüleme-histopatoloji korelasyonu ile gerçekleştirdikleri bir çalışmada anemi kaynaklı hiperdinamik fizyolojiye ek restriktif bir durumun eşlik ettiği ve bu restriktif durumun miyokardiyal fibrozis ile ilişkili olduğu saptanmıştır¹⁴⁹. Niss ve arkadaşlarının 25 OHA'lı hasta üzerinde yaptığı başka bir çalışmada orak hücre ilişkili kardiyomiyopati hiperdinamik süreçler ve diyastolik disfonksiyon ile ilişkilendirilmiş, diyastolik disfonksiyonun ise miyokardiyal fibrozis ile ilişkili olduğu savunulmuştur²⁸. Bu çalışmada OHA'lı hasta grubunda T1 relaksasyon zamanı ve ECV değerleri kontrol grubuna göre belirgin artmış olup ortalama T1 relaksasyon zamanı 1008 ± 67 ms, ECV ise $44 \pm 0,08$ olarak ölçülmüştür. Yine Alsaied ve arkadaşlarının 24 OHA'lı hasta üzerinde yaptığı başka bir çalışmada OHA'lı hastalarda LA disfonksiyonunun miyokardiyal fibrozis ile ilişkisi araştırılmıştır¹⁵⁰. Bu çalışmada da native T1 ve ECV değerlerindeki artış ortaya konmuştur. Bizim çalışmamızda ortalama T1 relaksasyon zamanı $1030,3 \pm 28,4$ ms olarak ölçülmüş olup kontrol grubuna kıyasla yüksektir ($p=0,002$) ve literatürle uyumludur. Yine hasta grubunda ölçtüğümüz ECV değeri $31,7 \pm 3,1$ olup literatürdeki normal değer aralıklarıyla kıyaslandığında yüksektir ($p<0,0001$). Burada tartışılması gereken önemli bir husus, kontrast madde kullanmadan oldukça kısa süre içerisinde hesaplanabilen ve fibrozis ile oldukça korele sonuçlar ortaya koyan native T1 değerinin tek başına fibrozis değerlendirmesinde kullanılıp kullanılamayacağıdır. Çünkü kontrast madde kullanımı ve çekim sürelerinin

uzamasına bağılı çekim kaynaklı artefaktların artması kardiyak MRG kullanımını sınırlandırmaktadır. Buradaki en büyük problem kullanılan sekansa, manyetik alan gücüne (1.5T-3T), kardiyak faza (sistol-diyastol) ve ölçüm alanına bağılı farklılıklar gösteren ve nispeten küçük T1 değışimleri ile karakterize bazı kardiyak hastalıkların ayırımında yetersiz kalabilen native T1 değeri için normal referans aralığının elde edilememesidir¹⁵¹. Ancak native T1 değeri ilerde yapılacak standardize ölçümler ile özellikle kontrast madde kullanımının sınırlı olduğu durumlarda fibrozisi değerlendirmede anahtar rol üstlenebilecektir. Native T1 değerin aksine kontrastlı T1 görüntü elde edilmesi sonrası gerçekleştirilen ECV ölçümlerinin farklı manyetik güce sahip cihazlarda ve farklı çekim tekniklerinde benzer sonuçlar ortaya koyduğu ve daha tekrarlanabilir olduğu görölmektedir¹⁵². Ayrıca ECV ile miyokardiyal fibroziste histopatolojik olarak ölçölen kollajen arasında çok daha güçlü bir korelasyon mevcuttur¹⁵³. Bu nedenle hem fokal hem diffüz miyokardiyal fibrozisi oldukça büyük doğrulukla ve tekrarlanabilir bir şekilde ortaya koyan ECV ölçümleri büyük zahmetlerle gerçekleştirilen invaziv işlemlerin yerini alacak gibi görünmektedir.

Orak hücre anemi ile tip 3 diyastolik disfonksiyon (restriktif patern) arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Bu, çalışmamızda ortaya koyduğumuz diğeri önemli bir bulgudur. OHA'lı hastalarda, bildiğimiz kadarıyla literatürde ilk kez, kardiyak fonksiyonları LA hacim ölçümleri ve TMF eğrilerinden faydalanarak MRG ile değerlendirdik. Otuz iki hastanın 15'inde diyastolik disfonksiyon tespit ettik. İki hastada E/A oranı<1 olarak ölçöldü ve tip 1 diyastolik disfonksiyon kabul edildi. Bahsi geçeri hastalar sırasıyla 51 ve 53 yaşlarındaydı. Üç hastada E/A oranı 1-2 arasında olmasına karşın LA hacimleri belirgin olarak artmıştı. Bu nedenle Tip 2 diyastolik disfonksiyon olarak kabul edildiler. Bu hastalar da sırasıyla 60, 51, 51 yaşlarındaydı. Burada akıllara yaşlanmanın da özellikle tip 1 ve tip 2 diyastolik disfonksiyon etyolojisinde yer aldığı ve bu ölçümlerin yaşlanmadan kaynaklanmış olabileceğı ihtimali gelmektedir. Gerçekten de DM, HT gibi herhangi bir komorbiditesi ve bilinen kardiyak hastalık öyküsü bulunmayan bu 5 OHA'lı hastada ortaya çıkan diyastolik disfonksiyon OHA'ya bağılı miyokardiyal fibrozis ile ilişkili olabilir ancak yaşa bağılı değışiklikleri yok saymak çalışmanın güvenilirliğini düşürecektir. Bu bağlamda dikkat çekici olan ise OHA dışında herhangi bir hastalığı bulunmayan,

yaş ortalaması 33,3 olan 10 kişide tip 3 diyastolik disfonksiyon tespit edilmesidir. Bu sonuç OHA ve tip 3 diyastolik disfonksiyon arasında güçlü bir ilişki olabileceğini ortaya koymaktadır. Bu hastalarda $E/A > 2$ olarak ölçülmüştür ve hepsinde ECV değeri artmıştır (min 28,7 - max 36,8). Restriktif diyastolik disfonksiyon olarak da bilinen tip 3 diyastolik disfonksiyondaki temel patoloji miyokarddaki sertleşme ve elastikiyette azalmadır. OHA'daki diffüz miyokardiyal fibrozisin bu patolojinin sebebi olduğunu düşünmekteyiz. Diyastolik disfonksiyon OHA'lı hastalarda mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

Yapılan birçok çalışma miyokardiyal fibrozisin diyastolik disfonksiyon ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Örneğin bir çalışmada miyokardiyumda bulunan ve kollajen içeren perimisyal liflerdeki kollajen miktarı intraarteriyel kollajenaz enzimi ile belirgin derecede azaltılmıştır¹⁵⁴. Kollajen miktarı azaldıkça sarkomerlerin boyutu artmış aynı zamanda sol ventrikül hacim-basınç eğrisinin sağa kaymasına neden olmuştur. Yani kalp kası diyastol esnasında daha fazla uzayacak ve daha geniş hacme ulaşacaktır. Fibrozis durumunda ise artan kollajen kas elastikiyetini azaltır ve diyastolik fonksiyonu bozar. Başka bir çalışmada miyokardiyal kollajenin bozunmasını sağlamak amacıyla plazmin ya da oksitlenmiş glutatyon ve hidroksiprolin gibi maddeler kullanılmıştır. Sonuçta kollajen kaybına bağlı olarak miyokardiyal sertlik azalmıştır^{155,156}. Bu çalışmalar OHA'lı hastalarda ortaya çıkan miyokardiyal fibrozisin diyastolik disfonksiyona yol açabileceğini biyokimyasal düzeyde öngörmektedir. Hem Niss ve arkadaşlarının hem Alsaied ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda kardiyak fonksiyonlar TEE ile değerlendirildi^{28,150}. Alsaied ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada ECV artışı ile tanımlanan miyokardiyal fibrozis LA disfonksiyonu ile ilişkili bulundu¹⁵⁰. Niss ve arkadaşları da yaygın miyokardiyal fibrozisin diyastolik disfonksiyon gelişiminden önce ortaya çıkan bir özellik olduğunu ayrıca ileri derecede fibrozisin diyastolik disfonksiyonla ilişkili olduğunu saptadılar²⁸. Biz de ventrikül fonksiyonlarını invaziv ve operatör bağımlı bir işlem olan TEE yerine kardiyak MRG kullanarak değerlendirdik. LA ve LV arasındaki dolum gradiyentinin bir göstergesi olan TMF ölçümünde, daha önce de bahsedildiği üzere yapılan çalışmalar, EKO ile faz kontrast MRG'nin benzer sonuçlar ortaya koyduğunu göstermiştir^{119,121}. Bununla birlikte non-

invaziv olması, diğer görüntüleme yöntemleriyle elde edemeyeceğimiz yüksek uzaysal çözünürlük sağlaması, multiplanar görüntü elde edilebilmesi MRG'yi tercih etmemizdeki diğer sebeplerdir.

Kardiyak T2* haritalama ile yaptığımız değerlendirmede, literatür ile uyumlu bir şekilde hiçbir hastada kardiyak demir birikimine rastlamadık. Bu, daha öncede bahsedildiği üzere OHA'lı hastalarda ortaya çıkan kardiyak problemlerin demir birikimine bağlı olmadığını düşündürmektedir. Junquera ve arkadaşları 30 OHA'lı yetişkin hastayı 1.5T MRG ile kardiyak ve hepatik demir birikimi açısından inceledikleri çalışmalarında 26 hastada hepatik ve yalnızca 1 hastada kardiyak demir birikimi saptamışlardır¹⁵⁷. Yine Inati ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 20 OHA tanılı hasta T2* MRG ile incelenmiş ve kardiyak demir birikimi saptanmamıştır¹⁵⁸. Demir birikimi native T1 değerinde düşüşe yol açmaktadır. Bizim çalışmamızda da bu bilgiyi destekleyecek biçimde miyokardiyal T1 değeri ile T2* arasında istatistiksel olarak anlamlı orta derecede negatif korelasyon izlenmiştir ($r=-0,426$ $p=0,015$). Miyokardiyal native T1 değeri demir birikimini değerlendirmede T2* ölçümlere ek olarak kullanılabilecek önemli bir parametre olabilir ancak henüz klinik kullanımda standardize edilememiştir.

Çalışmamızdaki OHA'lı hasta grubunda karaciğer T2* haritalama ile 32 kişiden 16'sında çeşitli derecelerde hepatik demir birikimi saptanmıştır. Hasta grupta karaciğer T2* ortalama değeri 12,2 iken kontrol grupta 19,1 olarak ölçülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşüktür ($p=0,006$). Yani OHA'lı hastalarda kardiyak demir birikimi izlenmemesine karşın karaciğerde demir birikimi izlenmektedir. Kronik kan transfüzyonları OHA'lı hastalarda hem tedavide hem çok çeşitli komplikasyonların gelişimini engellemede oldukça önemli bir yere sahiptir. Özellikle serebral vasküler akım hızları artmış hastalarda stroke gelişimini ve rekürrensleri önlemede transfüzyonlar oldukça etkilidir. Buna ek olarak akut göğüs sendromu ve splenik sekestrasyon krizleri azaltılabilir. Ayrıca perioperatif kan transfüzyonları düşük morbidite ile ilişkilidir¹⁵⁹. Bu faydalarına karşın rekürren ve kronik transfüzyonlar demir birikimi ile sonuçlanmaktadır.

Hem demir birikimi hem de hastalığın patofizyolojisi ile ilişkili olarak karaciğerde fibrozis gelişebilmektedir. Peki miyokardiyal fibrozisi

değerlendirmede oldukça başarılı olan ECV ölçümleri karaciğer fibrozisini değerlendirmede bize yardımcı olabilir mi? Mesropyan ve arkadaşları 68 siroz hastası ve 22 sağlıklı bireyden oluşan bir çalışma grubunda karaciğer ECV ölçümü yapmış ve sirozlu hastalarda ECV değerlerinin kontrol grubuna kıyasla arttığını tespit etmiştir ¹⁴⁷. Bu amaçla hem pre hem post-kontrast görüntüler elde ederek, bildiğimiz kadarıyla literatürde ilk kez, OHA'lı hasta grubunda karaciğer parankiminden ECV ölçümleri gerçekleştirdik. Ancak karaciğerde biriken demirin T1 değerini etkilemesinden ötürü T1 ve ECV ölçümlerini hem tüm hasta grubunda hem demir birikimi olmayanlarda hesaplayıp ayrı ayrı analiz ettik. Karaciğerde demir birikimi olmayan hastalarda ortalama karaciğer T1 değeri $626,56 \pm 61,45$ ms olarak ölçtük, bu değer kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksekti ($p=0,000$). Yine bu grupta karaciğer ECV değerini $\%40,4 \pm 7,24$ olarak saptadık. Bu değer literatürdeki kontrol grupları ile kıyaslandığında yüksekti ($p=0,000$). Yani OHA tanılı hastalarda tekrarlayan vazooklüzyonlar ve ortaya çıkan iskemi, belirgin demir birikimi olmasa dahi fibrozis ile sonuçlanabilmektedir. Buna ek olarak demir birikimi de daha öncesinde anlatıldığı şekilde biyokimyasal düzeyde net bir şekilde fibroze katkıda bulunmaktadır. Karaciğerde demir birikimi olan hastalar dahil edilecek biçimde tüm hasta grubunda yaptığımız ölçümlerde ortalama karaciğer T1 değerini $564,03 \pm 104,08$ ms olarak hesapladık. Bu değer kontrol grubuna kıyasla yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,402$), sebebi ise bahsettiğimiz şekilde demir birikiminin T1 değerini düşürmesidir. Yine tüm hasta grubunda yaptığımız ölçümlerde ortalama karaciğer ECV değerini $\%46,1 \pm 17$ olarak ölçtük. Bu değer literatürdeki referans aralıklarına göre ve demir birikimi olmayan hastalarda elde ettiğimiz ECV değerine kıyasla oldukça yüksektir ($p<0,0001$). Ancak bu yüksekliğin sebebinin demir birikiminin fibroze olan katkısı mı olduğu net değildir. Bu durum daha geniş bir hasta grubunda ve düzeltilmiş T1 değerleri ile yapılacak bir çalışmada netlik kazanabilir. Bu veriler MRG ile karaciğer ECV ölçümünün, karaciğer fibrozisini değerlendirmede altın standart olan invaziv tru-cut biyopsiye alternatif olabileceğini göstermektedir. Burda oldukça önem arz eden konu kronik parankimal hastalığa doğru ilerleyen süreçte tedavi ile gerileyebilecek aşamada fibrozisin tespit edilebilmesidir. Görüntüleme modaliteleri ile morfolojik değişikliklerin (parankimal heterojenite, kaudat lob hipertrofisi, kontur ondulasyonu vb.) ortaya çıktığı safhalarda

genellikle fibrozis geri dönüşümsüzdür. Biz native T1 ve ECV ölçümlerinin gerçekleştirildiği parametrik haritalama yöntemlerinin kullanıldığı tarama programlarının erken tanıya önemli katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Ayrıca karaciğerin etkilenmeyen bir bölgesinden elde edilen biyopsi örneğinin yanlış negatiflik olasılığına karşın MRG ile tüm karaciğerin değerlendirilecek olması önemli bir üstünlüktür. Yine T2* değeri ile demir birikiminin, ECV ile parankimal fibrozisin birlikte değerlendirilebilecek olması MRG'nin avantajlarındandır.

İstatiksel olarak anlamlı bulgularımızdan birisi de karaciğer T2* değeri ile karaciğer ECV değeri arasındaki negatif korelasyondur ($r=-0,569$ $p=0,001$). Bu korelasyon karaciğer parankimindeki fibrozisi temsil ettiğini düşündüğümüz ECV değerinin, demir birikimiyle artacağı sonucuna varmamızı sağlayabilir. Ancak bu bulgu teyide muhtaçtır. Daha büyük çalışma grubu ve düzeltilmiş T1 değerlerinin kullanımı ile gerçekleştirilecek çalışmalar bu konuya ışık tutabilir. Saptadığımız diğer bir bulgu miyokardiyal ECV ile karaciğer ECV değerleri arasında da orta derecede pozitif korelasyon olduğudur ($p=0,014$ $r=0,601$). Bu korelasyon şaşırtıcı olmamakla birlikte bize OHA tanılı bir hastada kalpte fibrozis ve nihayetinde bir fonksiyon bozukluğu olduğunda karaciğeri de değerlendirmemiz gerektiğini hatırlatmalıdır. Benzer durum aksi halde de geçerlidir.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardı. Öncelikle düzeltilmiş T1 değeri (corrected T1) kullanamadık. Bu sebeple karaciğerde ECV ölçümünü demir birikimi olan ve olmayan hastalarda ayrı ayrı gerçekleştirdik. İkinci olarak kısıtlı sayıda çalışma grubumuz vardı.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada OHA'lı hastalarda mortalite ve morbiditenin en önde gelen sebeplerinden kardiyak komplikasyonların patofizyolojisinde oldukça önemli bir yere sahip miyokardiyal fibrozis ile karaciğer demir birikimi ve parankimal fibrozis parametrik haritalama yöntemleri ve ECV ölçümü ile değerlendirildi. Ek olarak kardiyak fonksiyonlar transmitral akım eğrileri ve LA hacim ölçümü yapılarak yorumlandı. OHA'lı hastalarda kardiyak fonksiyonları bildiğimiz kadarıyla literatürde ilk kez MRG ile değerlendirdik. Yine OHA'lı hastalarda karaciğer fibrozisini bildiğimiz kadarıyla ilk kez haritalama yöntemleri ile ortaya koymaya çalıştık.

Orak hücre anemili hastalarda miyokardiyal T1 relaksasyon zamanı ile ECV değerlerinin kontrol gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış olduğu tespit edilmiştir. Bu artış OHA ilişkili kardiyak hastalığın miyokardiyal fibrozis ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. T2* harita teknikleri ile yaptığımız ölçümlerde hiçbir hastada kardiyak demir birikimi saptanmamıştır. Bu bize OHA hastalarındaki kardiyak problemlerin demir birikimiyle ilişkili olmadığını düşündürmektedir. Ayrıca elde edilen transmitral akım eğrileri ve ölçülen LA hacimleri ile gerçekleştirilen diyastolik fonksiyon değerlendirmesinde yaş ortalaması 33 olan 10 kişide tip 3 diyastolik disfonksiyon (restriktif patern) saptanmıştır. Bu durum OHA ile tip 3 diyastolik disfonksiyon arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu göstermiştir. Elde ettiğimiz bu verilere dayanarak OHA'lı hastalarda kardiyak MRG ile yapılacak taramaların erken tanı ve takipte oldukça faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda ortaya koyduğumuz diğer değerli bir bulgu OHA'lı hasta grubunda karaciğer parankimindeki fibrozisin MRG ile non-invaziv bir şekilde değerlendirilebileceğidir. Bu, bildiğimiz kadarıyla OHA tanılı hastalarda karaciğer fibrozisini göstermek için haritalama teknikleri ve ECV ölçümünün kullanıldığı ilk çalışmadır. T2* harita ile yaptığımız ölçümlerde 32 hastanın 16'sında çeşitli derecelerde demir birikimi saptadık. Demir birikiminin T1 değerlerinde düşüşe yol açması nedeniyle demir birikimi olmayan hasta

grubunda yaptığımız ölçümler neticesinde kontrol grubuna kıyasla, karaciğer T1 relaksasyon zamanı ile ECV değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu saptadık. Fibrozisin oldukça güçlü bir göstergesi olan artmış ECV değerleri bize demir birikimi olmayan OHA hastalarında karaciğer fibrozisi geliştiğini göstermektedir. Kronik parankimal hastalığa doğru ilerleyen süreçte fibrozisin henüz tedavi ile gerileyecek bir aşamada tespit edilebilmesi oldukça önem arz etmektedir. Biz OHA'lı hastalarda T2* haritalama ile demir birikimini, T1 ve ECV ölçümleri ile fibrozisi eş zamanlı ortaya koyabilecek haritalama yöntemlerinin rutin tarama ve takiplerde yer alabileceğini, aynı zamanda biyopsiye alternatif olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca karaciğerin tamamını değerlendirme olanağı, tarama ile erken dönemde bulguların ortaya konması bu yöntemlerin güçlü yanını ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Kato GJ, Piel FB, Reid CD, et al. Sickle cell disease. Nature reviews. Disease Primers. 2018 Mar;4:18010.
2. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. Lancet. 2010 Dec 11;376(9757):2018-31
3. Naoum PC. Sickle cell disease: from the beginning until it was recognized as a public health disease. Rev Bras Hematol Hemoter. 2011;33(1):7-9.
4. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. The Lancet, 376(9757), 2018–2031
5. Carolyn E. Beck, Evelyne D. Trottier, Melanie Kirby-Allen, et al. Canadian Paediatric Society Acute Care Committee Paediatr Child Health 2022 27(1): 50-55
6. Yazdanbakhsh K, Ware RE, Noizat-Pirenne F. Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease: pathophysiology, risk factors, and transfusion management. Blood 120:528–537
7. Topley JM, Rogers DW, Stevens MCG, et al. Acute splenic sequestration and hypersplenism in the first five years in homozygous sickle cell disease. Arch Dis Childhood. 1981;56:765-769
8. Burnett MW, Bass JW, Cook BA. Etiology of osteomyelitis complicating sickle cell disease. Pediatrics. 1998;101:296-297.
9. Shah R, Taborda C, Chawla, S. Acute and chronic hepatobiliary manifestations of sickle cell disease: A review. World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology, 8(3), 108.
10. Mills LR, Mwakyusa D, Milner PF. Histopathologic features of liver biopsy specimens in sickle cell disease. Arch Pathol Lab Med. 1988;112:290–294.
11. Armstrong FD, Thompson RJ Jr, Wang W, et al. Cognitive functioning and brain magnetic resonance imaging in children with sickle cell disease. Pediatrics. 1996;97:864-870.

12. DeBaun MR, Kirkham FJ. Central nervous system complications and management in sickle cell disease. *Blood*. 2016 Feb 18;127(7):829-38.
13. Venkataraman A, Adams RJ. Neurologic complications of sickle cell disease. *Handbook of Clinical Neurology*, 1015–1025.
14. Jeffries BF, Lipper MH, Kishore PR (1980). Major intracerebral arterial involvement in sickle cell disease. *Surg Neurol* 14: 291–295.
15. Moser FG, Miller ST, Bello JA. The spectrum of brain MR abnormalities in sickle-cell disease: A report from the Cooperative Study of Sickle Cell Disease *Am J Neuroradiol* 1996; 17: 965-972.
16. Fitzhugh CD, Lauder N, Jonassaint JC, et al. Cardiopulmonary complications leading to premature deaths in adult patients with sickle cell disease. *Am J Hematol* 2010;85:36–40.
17. Taylor JG, Nolan VG, Mendelsohn L, et al. Chronic hyper-hemolysis in sickle cell anemia: association of vascular complications and mortality with less frequent vasoocclusive pain. *PLoS One* 2008; 3: e2095.
18. Sachdev V, Machado RF, Shizukuda Y, et al. Diastolic dysfunction is an independent risk factor for death in patients with sickle cell disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 472–79.
19. Gladwin MT, Sachdev V. Cardiovascular abnormalities in sickle cell disease. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1123–33.
20. Sachdev V, Kato GJ, Gibbs JS, et al. Echocardiographic markers of elevated pulmonary pressure and left ventricular diastolic dysfunction are associated with exercise intolerance in adults and adolescents with homozygous sickle cell anemia in the United States and United Kingdom. *Circulation* 2011; 124: 1452–60.
21. Gladwin, M. T. (2016). Cardiovascular complications and risk of death in sickle-cell disease. *The Lancet*, 387(10037), 2565–2574.
22. Desai AA, Patel AR, Ahmad H, et al. Mechanistic insights and characterization of sickle cell disease associated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014, 7:430-437.

23. Bratis K, Kattamis A, Athanasiou K, et al. Abnormal myocardial perfusion-fibrosis pattern in sickle cell disease assessed by cardiac magnetic resonance imaging. *Int J Cardiol.* 2013, 166:e75-e76. 10.1016/j.ijcard.2013.01.055
24. Ginwalla M, AlMasoud A, Tofovic D, et al. Cardiovascular evaluation and management of iron overload cardiomyopathy in sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2018, 93:e7-e9. 10.1002/ajh.24924
25. Barosi G, Arbustini E, Gavazzi A, et al. Myocardial iron grading by endomyocardial biopsy. A clinico-pathologic study on iron overloaded patients
26. Westwood MA, Wonke B, Maceira AM, et al. Left ventricular diastolic function compared with T2* cardiovascular magnetic resonance for early detection of myocardial iron overload in thalassemia major. *J Magn Reson Imaging.* 2005;22:229–233.
27. Gladwin MT. Cardiovascular complications in patients with sickle cell disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017 Dec 8;2017(1):423-430
28. Niss O, Fleck R, Makue F, et al. Association between diffuse myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in sickle cell anemia. *Blood.* 2017 Jul 13;130(2):205-213.
29. Desai AA, Patel AR, Ahmad H, et al. Mechanistic insights and characterization of sickle cell disease-associated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014;7(3):430-437.
30. Pooley RA. Fundamental physics of MR imaging. *Radiographics* 2005; 25: 1087-99
31. Currie S, Hoggard N, Craven IJ, et al. Understanding MRI: Basic MR physics for physicians. *Postgrad Med J* 2013; 89: 209- 23
32. Plewes DB, Kucharczyk W. Physics of MRI: A primer. *J Magn Reson Imaging* 2012; 35:1038-54
33. Bitar R, Leung G, Perng R, et al. MR pulse sequences: What every radiologist wants to know but is afraid to ask. *Radiographics* 2006; 26: 513

34. Hahn EL. Spin echoes. *Phys Rev* 1950;80:580 – 594.
35. Westbrook C, Kaut C. *MRI in practice*. 2nd ed. Oxford, England: Blackwell Science, 1998.
36. Feinberg DA, Mills CM, Posin JP, et al. Multiple spin-echo magnetic resonance imaging. *Radiology* 1985; 155: 437-42.
37. Meiboom S, Gill D. Modified spin-echo method for measuring nuclear relaxation times. *Rev Sci Instrum* 1958;29:688 – 691.
38. Bydder GM, Young IR. MR imaging: clinical use of the inversion recovery sequence. *J Comput Assist Tomogr* 1985; 9:659-675.
39. Fleckenstein JL, Archer BT, Barker BA, et al. Fast short-tau inversion-recovery MR imaging. *Radiology* 1991; 179:499 –504
40. De Coene B, Hajnal JV, Gatehouse P, et al. MR of the brain using fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) pulse sequences. *AJNR Am J Neuroradiol* 1992;13:1555–1564.
41. Park HW, Cho MH, Cho ZH. Real-value representation in inversion-recovery NMR imaging by the use of a phase-correction method. *Magn Reson Med* 1986; 3:15-23.
42. Frahm J, Haase A, Matthaei D. Rapid threedimensional MR imaging using the FLASH technique. *J Comput Assist Tomogr* 1986;10:363– 368.
43. McRobbie DW, Moore EA, Graves MJ, et al. *MRI from Picture to proton*. 3rd edition. Cambridge: Cambridge University Press; 2017
44. Chavhan GB, Babyn PS, Jankharia BG, et al. Steady-state MR imaging sequences: Physics, classification, and clinical applications. *Radiographics* 2008; 28: 1147-60
45. Kim HW, Klem I, Kim RJ. Detection of myocardial ischemia by stress perfusion cardiovascular magnetic resonance. *Cardiol Clin* 2007; 25:57–70
46. Fratz S, Chung T, Greil GF, et al. Guidelines and protocols for cardiovascular magnetic resonance in children and adults with congenital heart disease: SCMR expert consensus group on congenital heart disease. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013; 15:51

47. Ridgway JP. Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: Part I. *J Cardiovasc Mag Reson* 2010;30;12-71
48. Saeed M, Van TA, Krug R, et al. Cardiac MR imaging: current status and future direction. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2015 Aug;5(4):290-310.
49. Ginat, DT, Fong, MW, Tuttle, DJ, et al. Cardiac Imaging: Part 1, MR Pulse Sequences, Imaging Planes, and Basic Anatomy. *American Journal of Roentgenology*, 197(4), 808–815.
50. Kim RJ, Shah DJ, Judd RM. How we perform delayed enhancement imaging. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2003;5(3):505–14.
51. Detsky JS, Graham JJ, Vijayaraghavan R, et al. Free-breathing, nongated real-time delayed enhancement MRI of myocardial infarcts: A comparison with conventional delayed enhancement. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2008;28(3):621–25.
52. Messroghli DR, Greiser A, Fröhlich M, et al. Optimization and validation of a fully-integrated pulse sequence for modified look-locker inversion-recovery (MOLLI) T1 mapping of the heart. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2007;26, no. 4, pp. 1081–86.
53. Kellman P, Arai AE, McVeigh ER, et al. Phase-sensitive inversion recovery for detecting myocardial infarction using gadolinium-delayed hyperenhancement. *Magnetic Resonance in Medicine* 2002;47(2):372–83.
54. Atkinson DJ, Edelman RR. Cineangiography of the heart in a single breath hold with a segmented TurboFLASH sequence. *Radiology* 1991; 178:357-360
55. Carr JC, Simonetti O, Bundy J, et al. Cine MR angiography of the heart with segmented true fast imaging with steady-state precession. *Radiology* 2001; 219:828-834.
56. Hamirani YS, Kramer CM. Cardiac MRI assessment of myocardial perfusion. *Future cardiology* 2014; 10: 349-358.
57. J.R. Panting, P.D. Gatehouse, G.Z. Yang, et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging, *N. Engl. J. Med.* 346 (2002) 1948–1953

58. Salerno M, Sharif B, Arheden H, et al. Recent Advances in Cardiovascular Magnetic Resonance: Techniques and Applications. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017 Jun;10(6):e003951
59. J.P. Earls, V.B. Ho, T.K. Foo, et al. Cardiac MRI: recent progress and continued challenges, *J. Magn. Reson. Imaging* 16 (2002) 111–127.
60. Salerno M, Kramer CM. Advances in parametric mapping with CMR imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:806–822.
61. Kim PK, Hong YJ, Im DJ, et al. Myocardial T1 and T2 Mapping: Techniques and Clinical Applications. *Korean J Radiol*. 2017;18(1):113-131.
62. Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, et al. Modified Look-Locker inversion recovery [MOLLI] for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magn Reson Med* 2004; 52: 141-6.
63. Aherne E, Chow K, Carr J. Cardiac T₁ mapping: Techniques and applications. *J Magn Reson Imaging*. 2020;51(5):1336-1356.
64. Taylor AJ, Salerno M, Dharmakumar R, et al. T1 mapping: basic techniques and clinical applications. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9:67–81.
65. Bull S, White SK, Piechnik SK, et al. Human non-contrast T1 values and correlation with histology in diffuse fibrosis.
66. Luetkens JA, Homsy R, Sprinkart AM, et al. Incremental value of quantitative CMR including parametric mapping for the diagnosis of acute myocarditis.
67. Feng Y, He T, Carpenter JP, et al. In vivo comparison of myocardial T1 with T2 and T2* in thalassaemia major. *J Magn Reson Imaging*. 2013;38:588–593.
68. Sado DM, White SK, Piechnik SK, et al. Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:392–398.
69. Miller CA, Naish JH, Bishop P, et al. Comprehensive validation of cardiovascular magnetic resonance techniques for the assessment of myocardial extracellular volume. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:373–383.

70. Perea RJ, Ortiz-Perez JT, Sole M, et al. T1 mapping: characterisation of myocardial interstitial space. *Insights Imaging*. 2015;6:189–202.
71. Arheden H, Saeed M, Higgins CB, et al. Measurement of the distribution volume of gadopentetate dimeglumine at echoplanar MR imaging to quantify myocardial infarction: comparison with ^{99m}Tc-DTPA autoradiography in rats. *Radiology*. 1999;211:698–708.
72. Flett AS, Hayward MP, Ashworth MT, et al. Equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance for the measurement of diffuse myocardial fibrosis: preliminary validation in humans. *Circulation*. 2010;122(2):138-144.
73. Sado DM, Flett AS, Banyersad SM, et al. Cardiovascular magnetic resonance measurement of myocardial extracellular volume in health and disease. *Heart* 2012; 98: 1436- 41.
74. Dabir D, Child N, Kalra A, et al. Reference values for healthy human myocardium using a T1 mapping methodology: Results from the International T1 Multicenter Cardiovascular Magnetic Resonance Study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;16:69
75. Rosimini S, Bulluck H, Captur G, et al. Myocardial native T1 and extracellular volume with healthy aging and gender. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019;9:615–621.
76. Piechnik SK, Ferreira VM, Lewandowski AJ, et al. Normal variation of magnetic resonance T1 relaxation times in the human population at 1.5 T using ShMOLLI. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:13.
77. Arai AE. Using magnetic resonance imaging to characterize recent myocardial injury: utility in acute coronary syndrome and other clinical scenarios. *Circulation* 2008;118:795-6.
78. Verhaert D, Thavendiranathan P, Giri S, et al. Direct T2 quantification of myocardial edema in acute ischemic injury. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4:269–278. doi: 10.1016/ j.jcmg.2010.09.023.

79. Thavendiranathan P, Walls M, Giri S, et al. Improved detection of myocardial involvement in acute inflammatory cardiomyopathies using T2 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5:102–110.
80. Anderson LJ, Holden S, Davis B, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload, *Eur. Heart J*. 22 (2001) 2171–2179
81. Ghugre NR, Wood JC. Relaxivity-iron calibration in hepatic iron overload: probing underlying biophysical mechanisms using a Monte Carlo model, *Magn. Reson. Med*. 65 (2011) 837–847.
82. Carpenter JP, He T, Kirk P, et al. On T2* magnetic resonance and cardiac iron, *Circulation* 123 (2011) 1519–1528.
83. Pennell D, Udelson J, Arai A et al. Cardiovascular Function and Treatment in β -Thalassemia Major: A Consensus Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128(3):281-308.
84. Messroghli D, Moon J, Ferreira V et al. Clinical Recommendations for Cardiovascular Magnetic Resonance Mapping of T1, T2, T2* and Extracellular Volume: A Consensus Statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) Endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson*. 2017;19(1):75.
85. Pennell DJ. T2* magnetic resonance and myocardial iron in thalassemia. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2005;1054, 373–78.
86. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, et al. A randomized, placebo-controlled, doubleblind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2007; 115: 1876-84
87. Zia MI, Ghugre NR, Connelly KA, et al. Characterizing myocardial edema and hemorrhage using quantitative T2 and T2* mapping at multiple time intervals post ST-segment elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5: 566-72.

88. White JA, Patel MR. The role of cardiovascular MRI in heart failure and the cardiomyopathies. *Cardiol Clin* 2007; 25: 71-95
89. Epstein FH. MRI of left ventricular function. *J Nucl Cardiol* 2007; 14: 729-44.
90. Pattynama PM, Doornbos J, Hermans J, et al: Magnetic resonance evaluation of regional left ventricular function. Effect of through-plane motion. *Invest Radiol* 27:681-685, 1992
91. Sechtem U, Pflugfelder PW, Gould RG, et al. Measurement of right and left ventricular volumes in healthy individuals with cine MR imaging. *Radiology* 163:697-702, 1987
92. Bluemke DA, Kronmal RA, Lima JA, et al. The relationship of left ventricular mass and geometry to incident cardiovascular events: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:2148–55.
93. Gjesdal O, Bluemke DA, Lima JA. Cardiac remodeling at the population level—risk factors, screening, and outcomes. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8:673–85.
94. Folland ED, Parisi AF, Moynihan PF, et al. Assessment of left ventricular ejection fraction and volumes by real-time, two-dimensional echocardiography. A comparison of cineangiographic and radionuclide techniques. *Circulation* 1979; 60:760 –766.
95. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, et al. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am J Cardiol* 1976;37:7–11.
96. Pujadas S, Reddy GP, Weber O, et al. . MR imaging assessment of cardiac function. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 19(6), 789–799.
97. Gbotosho OT, Taylor M, Malik P. Cardiac pathophysiology in sickle cell disease. *J Thromb Thrombolysis* 52, 248–259 (2021).
98. Maddahi J, Crues J, Berman DS, et al. Noninvasive quantification of left ventricular myocardial mass by gated proton nuclear magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 682-92.

99. Jiang L, Handschumacher MD, Hibberd MG, et al. Three-dimensional echocardiographic reconstruction of right ventricular volume: in vitro comparison with two-dimensional methods. *J Am Soc Echocardiogr* 1994;7:150–158.
100. Weber OM, Higgins CB. MR evaluation of cardiovascular physiology in congenital heart disease: flow and function. *J Cardiovasc Magn Reson* 2006; 8: 607-17.
101. Pennell DJ. Ventricular volume and mass by CMR. *J Cardiovasc Magn Reson* 4:507-513, 2002
102. Buller VG, van der Geest RJ, Kool MD, et al. Assessment of regional left ventricular Wall parameters from short axis magnetic resonance imaging using a three-dimensional extension to the improved centerline method. *Invest Radiol* 1997; 32: 529-39.
103. Galasko GI, Basu S, Lahiri A, et al: A prospective comparison of echocardiographic wall motion score index and radionuclide ejection fraction in predicting outcome following acute myocardial infarction. *Heart* 86:271-276, 2001
104. Holman ER, Vliegen HW, van der Geest RJ, et al. Quantitative analysis of regional left ventricular function after myocardial infarction in the pig assessed with cine magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 1995;34:161–169.
105. Zerhouni EA, Parish DM, Rogers WJ, et al. Human heart: Tagging with MR imaging-a method for noninvasive assessment of myocardial motion. *Radiology* 1988;169: 59-63.
106. Amzulescu M, De Craene M, Langet H et al. Myocardial Strain Imaging: Review of General Principles, Validation, and Sources of Discrepancies. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2019;20(6):605-19.
107. Axel L, Montillo A, Kim D. Tagged Magnetic Resonance Imaging of the Heart: A Survey. *Med Image Anal*. 2005;9(4):376-93.
108. Axel L, Dougherty L. MR imaging of motion with spatial modulation of magnetization. *Radiology*. 1989;171:841–845.

109. Mosher TJ, Smith MB. A DANTE tagging sequence for the evaluation of translational sample motion. *Magn Reson Med*. 1990;15:334–339.
110. Fischer SE, McKinnon GC, Maier SE, et al. Improved myocardial tagging contrast. *Magn Reson Med*. 1993;30:191–200.
111. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355(3):251–259.
112. Maeder MT, Kaye DM. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(11):905–918.
113. Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Annu. Rev. Med.* 2004;55:373–394. doi: 10.1146/annurev.med.55.091902.104417.
114. Paelinck BP, Lamb HJ, Bax JJ et al. Assessment of diastolic function by cardiovascular magnetic resonance. *Am. Heart J.* 2002;144:198–205. doi:10.1067/mhj.2002.123316.
115. Caudron J, Fares J, Bauer F, et al. Evaluation of left ventricular diastolic function with cardiac MR imaging. *Radiographics*.
116. Douglas PS. The left atrium: a biomarker of chronic diastolic dysfunction and cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(7):1206–1207
117. Pritchett AM, Mahoney DW, Jacobsen SJ, et al. Diastolic dysfunction and left atrial volume: a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(1):87–92.
118. Tsang TS, Abhayaratna WP, Barnes ME, et al. Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter? *J Am Coll Cardiol* 2006;47(5):1018–1023
119. Rathi VK, Doyle M, Yamrozik J, et al. Routine evaluation of left ventricular diastolic function by cardiovascular magnetic resonance: a practical approach. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008;10:36.
120. Buss SJ, Krautz B, Schnackenburg B, et al. Classification of diastolic function with phase-contrast cardiac magnetic resonance imaging:

Validation with echocardiography and age-related reference values. Clin. Res. Cardiol. 2014;103:441–450.

121. Mohiaddin RH, Gatehouse PD, Henien M, et al. Cine MR Fourier velocimetry of blood flow through cardiac valves: comparison with Doppler echocardiography. J Magn Reson Imaging 1997;7 (4):657–663.
122. Tabata T, Thomas JD, Klein AL. Pulmonary venous flow by doppler echocardiography: revisited 12 years later. J Am Coll Cardiol 2003;41(8):1243–1250.
123. Carneiro AAO, Fernandes JP, Zago MA, et al. An alternating current superconductor susceptometric system to evaluate liver iron overload. Review of Scientific Instruments. 2003 Jun;74(6):3098–3103.
124. Bardou-Jacquet E, Morandea E, Anderson GJ, et al. Regression of fibrosis stage with treatment reduces long-term risk of liver cancer in patients with hemochromatosis caused by mutation in HFE. Clin Gastroenterol Hepatol 2020;18:1851-1857.
125. Lim RP, Tuvia K, Hajdu CH, et al. Quantification of hepatic iron deposition in patients with liver disease: comparison of chemical shift imaging with single-echo T2*-weighted imaging. AJR Am J Roentgenol. 2010;194:1288–1295.
126. Triadyaksa P, Oudkerk M, Sijens PE. Cardiac T₂* mapping: Techniques and clinical applications. J Magn Reson Imaging. 2020 Nov;52(5):1340-1351.
127. St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. Blood. 2005;105:855–861.
128. Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, et al. MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. Blood. 2005;106:1460–1465.
129. Hernando D, Levin YS, Sirlin CB. Quantification of liver iron with MRI: state of the art and remaining challenges. J Magn Reson Imaging. 10.1002/jmri.24584

130. Bonkovsky HL, Rubin RB, Cable EE, et al. Hepatic iron concentration: noninvasive estimation by means of MR imaging techniques. *Radiology*. 1999 Jul;212(1):227–234.
131. Gandon Y, Olivie D, Guyader D, et al. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet*. 2004 Jan 31;363(9406):357–362.
132. Alustiza JM, Artetxe J, Castiella A, et al. MR quantification of hepatic iron concentration. *Radiology*. 2004;230:479–484.
133. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, et al. The morphology of cirrhosis: definition, nomenclature, and classification. *Bull World Health Organ* 55 (4):521–540
134. Poynard T, Mathurin P, Lai CL, et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol* 38 (3):257-265
135. Bataller R, Brenner DA (2005) Liver fibrosis. *J Clin Invest* 115 (2):209-218
136. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology (Baltimore, Md)* 1 (5):431–435.
137. Shak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 22 (6):696–699.
138. Horowitz JM, Venkatesh SK, Ehman RL, et al. Evaluation of hepatic fibrosis: a review from the society of abdominal radiology disease focus panel. *Abdom Radiol (NY)* 42 (8):2037–2053. 10.1007/s00261-017-1211-7
139. Xiao G, Zhu S, Xiao X, et al. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology (Baltimore, Md)* 66 (5):1486–1501.
140. Zhang YN, Fowler KJ, Boehringer AS et-al. Comparative diagnostic performance of ultrasound shear wave elastography and magnetic resonance elastography for classifying fibrosis stage in adults with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Eur Radiol*. 10.1007/s00330-021-08369-9

141. Banerjee R, Pavlides M, Tunnicliffe EM, et al. Multiparametric magnetic resonance for the non-invasive diagnosis of liver disease. *J Hepatol* 60 (1):69–77.
142. Hoffman DH, Ayoola A, Nickel D, et al. T1 mapping, T2 mapping and MR elastography of the liver for detection and staging of liver fibrosis. *Abdom Radiol (NY)* 45 (3):692–700
143. Ginat DT, Fong MW, Tuttle DJ et-al. Cardiac imaging: Part 1, MR pulse sequences, imaging planes, and basic anatomy. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;197 (4): 808-15.
144. Kramer CM, Barkhausen J, Bucciarelli-Ducci C, et al. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. *J Cardiovasc Magn Reson* 22, 17.
145. D.J. Pennell, T2* magnetic resonance: iron and gold, *JACC Cardiovasc. Imaging* 1 (2008) 579–581.
146. Mesrobian N, Kupczyk PA, Dold L, et al. Assessment of liver cirrhosis severity with extracellular volume fraction MRI. *Sci Rep.* 2022 Jun 8;12(1):9422.
147. Guo J, Wang L, Wang J, et al. Prognostic Value of Hepatic Native T1 and Extracellular Volume Fraction in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Heart Assoc.* 2022 Nov 15;11(22):e026254.
148. Bakeer N, James J, Roy S, et al. Sick cell anemia mice develop a unique cardiomyopathy with restrictive physiology. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016;113(35):E5182-E5191.
149. Alsaied T, Niss O, Tretter JT, et al. Left atrial dysfunction in sickle cell anemia is associated with diffuse myocardial fibrosis, increased right ventricular pressure and reduced exercise capacity. *Sci Rep.* 2020 Feb 4;10(1):1767.
150. Moon J, Messroghli D, Kellman P et al. Myocardial T1 Mapping and Extracellular Volume Quantification: A Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of

Cardiology Consensus Statement. J Cardiovasc Magn Reson. 2013;15(1):92.

151. Germain P, El Ghannudi S, Jeung MY, et al. Native T1 mapping of the heart -a pictorial review. Clin Med Insights Cardiol. 2014;8(Suppl 4):1-11. Published 2014 Dec 1.
152. MacKenna DA, Omens JH, McCulloch AD, et al. Contribution of collagen matrix to passive left ventricular mechanics in isolated rat hearts. Am J Physiol. 1994;266:H1007–H1018
153. Stroud JD, Baicu CF, Barnes MA, et al. Viscoelastic properties of pressure overload hypertrophied myocardium: effect of serine protease treatment. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2002;282:H2324–H2335.
154. Brower GL, Janicki JS. Contribution of ventricular remodeling to pathogenesis of heart failure in rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2001;280:H674–H683
155. Junqueira FP, et al. (2013) Right and left ventricular function and myocardial scarring in adult patients with sickle cell disease: a comprehensive magnetic resonance assessment of hepatic and myocardial iron overload. J Cardiovasc Magn Reson 15:83
156. Inati A, Musallam KM, Wood JC, et al. Absence of cardiac siderosis by MRI T2* despite transfusion burden, hepatic and serum iron overload in Lebanese patients with sickle cell disease. Eur J Haematol. 2009 Dec 1;83(6):565-71.
157. Badawy SM, Liem RI, Rigsby CK, et al. Assessing cardiac and liver iron overload in chronically transfused patients with sickle cell disease. Br J Haematol. 2016 Nov;175(4):705-713.
158. Henninger B, Kremser C, Rauch S, et al. Evaluation of MR imaging with T1 and T2* mapping for the determination of hepatic iron overload. Eur Radiol 2012;22(11):2478–2486.
159. Luetkens JA, Homs R, Sprinkart AM, et al. Incremental value of quantitative CMR including parametric mapping for the diagnosis of acute myocarditis. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2016;17(2):154–161.

160. Labranche R, Gilbert G, Cerny M, et al. Liver Iron Quantification with MR Imaging: A Primer for Radiologists. *RadioGraphics*, 38(2), 392–412.



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACA	: Anterior serebral arter
BT	: Bilgisayarlı tomografi
DAG	: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
ECM	: Ekstraselüler matriks
ECV	: Extracellular volume-ekstraselüler hacim
ED	: End-diastol-Diyastol sonu
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EPI	: Eko-planar görüntüleme
ETL	: Echo train lenght
EKG	: Elektrokardiyografi
FFE	: Fast field eko
G	: Gram
DL	: Desilitre
GRE	: Gradient eko
Hb	: Hemoglobin
ICA	: İnternal karotis arter
IR	: Inversion recovery
LA	: Left atrium-Sol atriyum
LV	: Left ventricle-Sol ventrikül
MDS	: Mitral deselerasyon süresi
MOLLI	: Modified Look-Locker inversion recovery
MRA	: Manyetik rezonans anjiyografi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MSS	: Merkezi sinir sistemi
NO	: Nitrik oksit
OHA	: Orak hücre anemi
PD	: Proton dansite
PET	: Pozitron emisyon tomografi

PH	: Pulmoner hipertansiyon
PSIR	: Phase-sensitive inversion recovery
PVA	: Pulmoner venöz akım
RF	: Radyofrekans
ROI	: Region of interest
SE	: Spin eko
SPGR	: Spoiled gradient recalled
SSE	: Sessiz serebal enfarkt
SSFP	: Steady-state free precession
T	: Tesla
TE	: Echo time-Eko zamanı
TEE	: Transözofageal ekokardiyografi
TMF	: Transmitral flow-Transmitral akım
TI	: Inversion time
TKD	: Transkraniyal doppler
TR	: Time repetition
TrueFISP	: True fast imaging with steady state precession
TSE	: Turbo spin eko
US	: Ultrasonografi

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa No
Şekil 1. Kardiyovasküler problemlerin gelişiminde patofizyoloji.....	21
Şekil 2. Spin hareketi	23
Şekil 3. Net manyetik vektör oluşumu	23
Şekil 4. T1 ve T2 zamanlarını tanımlayan eğriler.	25
Şekil 5. TMF eğrilerinin analizi.	46
Şekil 6. Hasta ve kontrol gruplarda miyokardiyal T1 relaksasyon zamanının ROC eğri analizi.	77
Şekil 7. Hasta ve kontrol gruplarda karaciğer T1 relaksasyon zamanının ROC eğri analizi	79
Şekil 8. Orak hücre anemili hasta grubunda TMF eğrileri ve LA hacim ölçümü ile elde edilen diyastolik disfonksiyon paternlerinin dağılımı... .	82

Resimler

Resim 1. OHA tanılı hastada splenik enfarkt ve kolelitiazis.....	15
Resim 2. Karaciğerde demir birikimi bulunan hastada iç-dış faz görüntü.....	15
Resim 3. 2 oda ve 4 oda görüntüler	54
Resim 4. Sağlıklı bireyde kısa aks görüntülerden elde edilen native T1 parametrik harita görüntüsü	59
Resim 5. Orak hücre anemili hastada midventriküler düzeyde kısa aks görüntülerden elde edilen native T1 harita görüntüsü	60
Resim 6. Resim-5'de gösterilen hastanın post-kontrast T1 harita görüntüsü ...	61
Resim 7. Midventriküler düzeyde kısa aks görüntülerden elde edilen T2 harita görüntüsü ve miyokarddan T2 relaksasyon zamanının ölçümü	62
Resim 8. Midventriküler düzeyde kısa aks görüntülerden elde edilen T2* harita görüntü.....	63
Resim 9. İki düzlem-alan metodu kullanarak atriyum hacminin hesaplanması	64
Resim 10. Faz kontrast sekans ile edilen magnitud (A) ve faz (B) görüntüler ..	65

Resim 11. Faz ve magnitud görüntülerde mitral kapak üzerine ROI yerleştirilerek TMF eğrisinin elde edilmesi.	66
Resim 12. Orak hücre anemili hastada Tip 3 diyastolik disfonksiyonu temsil eden TMF eğrisi.	67
Resim 13. Orak hücre anemili hastada Tip 1 diyastolik disfonksiyonu temsil eden TMF eğrisi.	68
Resim 14. Sağlıklı bireyde native T1 parametrik harita görüntüsünde, karaciğer parankiminden T1 relaksasyon zamanı ölçümü.	69
Resim 15. Orak hücre anemili hastada native T1 harita görüntüsünde ve post-kontrast T1 harita görüntüde karaciğer parankiminden ve abdominal aortada kan havuzundan T1 relaksasyon zamanlarının ölçümü	70
Resim 16. Sağlıklı bireyde karaciğer T2* parametrik harita görüntüsünde T2* değerinin ölçümü.	71
Resim 17. Orak hücre anemili hastada orta derecede demir birikimini gösteren T2* harita görüntüsü.	72
Resim 18. Orta derecede demir birikimi bulunan olgunun artan TE değerleriyle karaciğer parankiminde sinyal kaybının görsel olarak değerlendirilmesi.	73

TABLolar DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No
Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunda yaş dağılımı	74
Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet dağılımı	74
Tablo 3. Değerlendiriciler arası uyumun değerlendirilmesi.....	75
Tablo 4. Kontrol grubunun tanımlayıcı istatistikleri	75
Tablo 5. Hasta grubunun tanımlayıcı istatistikleri	75
Tablo 6. Hasta ve kontrol gruplarda relaksasyon zamanlarının T testi ile karşılaştırılması.....	76
Tablo 7. Miyokardiyal T1 relaksasyon zamanının ROC eğri analizi	77
Tablo 8. Hasta grupta ECV değerlerinin literatür ile karşılaştırmalı değerlendirilmesi.....	78
Tablo 9. Karaciğerde demir birikimi bulunmayan hasta grubu ile kontrol gruplarda karaciğer T1 relaksasyon zamanının ve ECV değerinin karşılaştırmalı değerlendirilmesi	78
Tablo 10. Karaciğer T1 relaksasyon zamanının ROC eğri analizi	79
Tablo 11. Orak hücre anemili hastalarda miyokardiyal T1, T2, T2* ve ECV değerlerinin korelasyonu.	80
Tablo 12. Orak hücre anemili hastalarda karaciğer T1, T2* ve ECV değerlerinin korelasyonu.	81
Tablo 13. Hasta ve kontrol grubunda diyastolik disfonksiyonu bulunan bireylerin sayısı.	81
Tablo 14. Diyastolik disfonksiyon saptanan orak hücre anemili hasta grupta diyastolik disfonksiyonun miyokardiyal T1 ve ECV değerleri ile korelasyonu.....	82