



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



SAĞLIKLI VE PATOLOJİK MİYOKARDIN AYRIMINDA T1 HARİTALAMA

Dr. Sena BOZER ULUDAĞ

**RADYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Elif PEKER**

**ANKARA
2024**

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

SAĞLIKLI VE PATOLOJİK MİYOKARDIN AYRIMINDA
T1 HARİTALAMA

Dr. Sena BOZER ULUDAĞ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Elif PEKER

ANKARA

2024

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Sağlıklı ve Patolojik Miyokardın Ayrımında T1 Haritalama” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler, Ankara Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurul tarafından, 06.02.2024 tarihinde, İ01-65-24 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Sena Bozer Uludağ

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

SAĞLIKLI VE PATOLOJİK MİYOKARDIN AYRIMINDA T1 HARİTALAMA

ORJİNALLİK RAPORU

%**4**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**3**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**3**

YAYINLAR

%**0**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ



KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: Dr. Sena BOZER ULUDAĞ	Sınav tarihi: 10 / 06/ 2024
Anabilim/Bilim Dalı: Radyoloji Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Elif PEKER	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Sağlıklı ve Patolojik Miyokardın Ayrımında T1 haritalama	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği	☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR
<i>Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.</i>

Jüri Başkanı
Prof. Dr. Cemil YAĞCI
Radyoloji Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Erhan Turgut ILGIT
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Doç. Dr. Elif PEKER
Radyoloji Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Tezimin her aşamasında, değerli akademik bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşarak bilimsel yönüyle teşvik eden, tez danışmanım sayın Doç. Dr. Elif Peker'e,

Asistanlık hayatımızın ilk gününden itibaren yolumuza ışık tutan, sadece radyoloji değil hayata dair kendisinden çok şey öğrendiğimiz, hepimizin Serdar Hoca'sı, Prof. Dr. Y. Serdar Akyar'a,

Asistanlık eğitimimiz boyunca bilgi birikimlerini ve tecrübelerini bizlerle paylaşan, öğrencileri olduğum için gurur duyduğum, sayın anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Cemil Yağcı'ya, sayın hocalarım Prof. Dr. Umman N. Sanlıdilek'e, Prof. Dr. M. İlhan Erden'e, Prof. Dr. Sadık Bilgiç'e, Prof. Dr. Gülden Şahin'e, Prof. Dr. G. Ayşe Erden'e, Prof. Dr. Ö. Suat Fitöz'a, Prof. Dr. Kıvılcım Yavuz'a, Prof. Dr. Nuray Haliloğlu'na, Prof. Dr. Esra Özkavukcu'ya, Doç. Dr. Evren Üstüner'e, Doç. Dr. Ebru Düşünceli Atman'a, Doç. Dr. Çağlar Uzun'a, Doç. Dr. N. Kemal Altınbaş'a, Doç. Dr. Başak Gülpınar'a, Doç. Dr. Ayşegül Gürsoy Çoruh'a, Doç. Dr. Emre Can Çelebioğlu'na, Doç. Dr. Zehra Akkaya'ya, Doç. Dr. Yavuz Metin'e, Doç. Dr. Melahat Kul'a ve Dr. Öğr. Üyesi Seda Kaynak Şahap'a; beraber çalışmaktan büyük bir onur ve mutluluk duyduğum, bana her zaman abla/ağabey sıcaklığıyla yaklaşan değerli uzman doktorlar Dr. Diğdem Kuru Öz'e, Dr. Sena Ünal'a, Dr. Birsal Şen Akova'ya, Dr. Şükriye Yılmaz'a, Dr. Berrin Demir'e, Dr. Tuğba Tümer'e, Dr. Bilgesu Arıkan Ergün'e ve Dr. İhsan Yalçınkaya'ya,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, geriye dönüp baktığımda her anını büyük bir özlemle hatırlayacağım sayısız hatıra biriktirdiğim, çok sevgili asistan arkadaşlarıma, ağabeylerime, ablalarıma,

Asistanlık sürecim boyunca birlikte özveri ile çalıştığımız tüm Ankara Tıp Radyoloji Anabilim dalı teknisyen, hemşire ve personeline,

Hayatta inandığım ve başardığım her şeyin en büyük mimarı, ellerini hep omzumda hissettiğim sevgili aileme, canım annem S.Deniz Bozer ve canım babam Rüstem Bozer'e; hayata gözlerimizi açtığımız ilk günden beri en büyük sırdaşım ve destekçim olan, ikiz kardeşim Merve Bozer'e; bizi büyüten, emeklerini hiçbir zaman ödeyemeyeceğim anneanneme; sadece bu süreçte değil paylaştığımız hayatın her anında sevgisi, inancı ve desteği ile yanımda olan, yol arkadaşım, sevgili eşim Gökhan Uludağ'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sena Bozer Uludağ

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul Onay Sayfası	iv
Önsöz	v
İçindekiler	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller Dizini	x
Tablolar Dizini	xi
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	4
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1. Miyokardiyum	6
4.2. Miyokardiyal Fibrozis	6
4.2.1. Tanım	6
4.2.2. Patofizyolojik Mekanizmalar	7
4.2.3. Histopatolojik Sınıflandırma	8
4.2.4. Tanı Yöntemleri	8
4.3. Kardiyomiyopatilere Genel Bakış	9
4.3.1. Tanım	9
4.3.2. Sınıflandırma	9
4.3.2.1. Dilate Kardiyomiyopati	10
4.3.2.2. Hipertrofik Kardiyomiyopati	10
4.4. Kardiyak Siklus ve Global Fonksiyonel Parametreler	11
4.5. Kardiyak MRG	13
4.5.1. Temel MRG Fiziği ve Kullanılan Terimler	13
4.5.2. Görüntüleme Teknikleri ve Sekanslar	15
4.5.2.1. LGE	17
4.5.2.2. Doku Karakterizasyon Teknikleri	18
4.5.2.2.1. T1 Haritalama	18
4.5.2.2.1.1. ECV	20
4.5.2.2.2. T2 Haritalama	21
4.5.2.2.3. T2* Haritalama	21
4.5.3. Görüntüleme Planları	21
	vi

4.5.4. Endikasyonlar	22
5. GEREÇ VE YÖNTEM	24
5.1. Çalışma Popülasyonunun Belirlenmesi	24
5.2. Kardiyak MRG Çekim Protokolü	25
5.3. Görüntülerin Değerlendirilmesi	26
5.4. İstatistiksel Analiz	30
6. BULGULAR	31
6.1. Çalışma Popülasyonunun Demografik Özellikleri	31
6.2. Kardiyak MRG Analizi	31
6.2.1. Morfolojik Değerlendirme ve Fonksiyonel Ölçümler	31
6.2.2. Nativ T1 Değerleri	31
6.2.3. Veriler Arası İlişkilerin Değerlendirilmesi	38
6.2.4. Nativ T1 Haritalamanın Tekrarlanabilirliğinin ve Uyumunun Değerlendirilmesi	41
6.3. Olgu Örnekleri ve Şekiller	43
7. TARTIŞMA	46
8. SONUÇ VE ÖNERİLER	52
9. KAYNAKLAR	53

SİMGELER VE KISALTMALAR

ARVK	: Aritomojenik sağ ventriküler kardiyomiyopati
AUC	: Eğri altında kalan alan
bSSFP	: “balanced steady- state free precession”
CI	: Güven aralığı
CO	: Kardiyak output
CoV	: Varyasyon katsayısı
DKM	: Dilate kardiyomiyopati
ECV	: Ekstraselüler volüm fraksiyonu
EDV	: End-diyastolik volüm
EDVi	: End-diyastolik volüm indeksi
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyogram
EKO	: Ekokardiyografi
EMB	: Endomiyokardiyal biyopsi
ESC	: “European Society of Cardiology”
ESV	: End-sistolik volüm
ESVi	: End-sistolik volüm indeksi
FOV	: “Field of view”
FSE	: “Fast” spin eko
GRAPPA	: Generalized autocalibrating partial parallel acquisition”
GRE	: Gradient eko
HASTE	: Half-Fourier “acquisition single-shot” turbo spin eko
Hct	: Hematokrit
HKM	: Hipertrofik kardiyomiyopati
HR	: Kalp atım hızı
ICC	: Sınıf içi korelasyon
ICD	: İmplant edilebilen kardiyoverter-defibrilatör
IR	: “inversion recovery”
KMR	: Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme
LA	: Sol atriyum
LGE	: Geç gadolinyum kontrastlı görüntüler
LL	: Look-Locker
LV	: Sol ventrikül
LVDK	: Sol ventrikül duvar kalınlığı

LVDKmaks	: Sol ventrikül maksimum duvar kalınlığı
LVNC	: Sol ventriküler “non-compaction”
LVOT	: Sol ventrikül “outflow” trakt
MI	: Miyokard infarktüsü
ml	: mililitre
MOLLI	: Modifiye Look-Locker inversiyon geri kazanımı
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
ms	: milisaniye
NIDKM	: Non-iskemik dilate kardiyomiyopati
NPD	: Negatif prediktif değer
PPD	: Pozitif prediktif değer
PSIR	: Faz sensitif “inversion recovery” bazlı rekonstrüksiyon
RA	: Sağ atriyum
RKM	: Restriktif kardiyomiyopati
ROC	: “Receiver operating characteristic”
ROI	: “Region of interest”
RV	: Sağ ventrikül
SAM	: Sistolik anterior hareket
SAPPHIRE	: “Saturation Pulse Prepared Heart Rate Independent Inversion Recovery”
SASHA	: “Saturation Recovery Single Shot Acquisition”
SAX	: Kısa aks
SE	: Spin eko
ShMOLLI	: “Shortened Modified Look-Locker Inversion”
SPGR	: “Spoiled gradient recall”
SR	: “Saturation recovery”
SRT	: Septal redüksiyon tedavisi
SS	: Standart sapma
SSFP	: “Steady-state free precession”
SV	: Strok volüm
T	: Tesla
TE	: “Time to echo”
TI	: “Inversion time”
TR	: “Repetition time”
TSE	: Turbo spin eko
VKI	: Vücut kitle indeksi
VYA	: Vücut yüzey alanı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Kardiyomiyopatilerin sınıflandırılması	10
Şekil 4.2. Kardiyak global fonksiyonel parametrelere ait formüller	12
Şekil 4.3. ECV formülü	21
Şekil 5.1. Çalışmaya dahil edilme şeması	25
Şekil 5.2. Nativ T1 haritalama ölçüm teknikleri	28
Şekil 5.3. Bazal kesit nativ T1 haritalama görüntüsü	29
Şekil 6.1. Çalışma grupları için farklı ölçüm yaklaşımlarına ait nativ T1 relaksasyon sürelerinin karşılaştırılması	33
Şekil 6.2. 6 farklı ölçüm tekniği arasındaki korelasyonun gösterilmesi.....	34
Şekil 6.3. NIDKM ve HKM tanısında 6 farklı ölçüm tekniği için nativ T1 relaksasyon sürelerine ait ROC eğrileri. * $p < 0.05$. DATAtab ile oluşturulmuştur (57).	37
Şekil 6.4. Kontrol grubu ile LGE negatif ve pozitif kardiyomiyopati alt grupları arasında nativ T1 relaksasyon sürelerinin karşılaştırılması.....	41
Şekil 6.5. 24 yaşında NIDKM ile takipli erkek hastaya ait nativ T1 haritalama görüntüleri. 43	
Şekil 6.6. Şekil 6.5.'te gösterilen NIDKM ile takipli hastanın, kısa aks sine görüntüsünde, LV end-diastolik volümünde artış izlenmektedir	44
Şekil 6.7. 50 yaşında HKM ile takipli erkek hastaya ait nativ T1 haritalama görüntüleri	44
Şekil 6.8. Şekil 6.7.'de gösterilen HKM ile takipli hastanın kısa aks sine görüntüsünde (sol resim), bazal kesitte LV anteroseptal ve anterior duvarlarda asimetrik miyokardiyal hipertrofi görülmektedir. LVDMaks bazal kesitte anteroseptal duvarda 26 mm'dir. Miyokardiyal hipertrofiye ikincil 3 oda (orta resim) ve 4 oda (sağ resim) end-sistolik faz sine görüntülerde, LV lümeninde belirgin daralma izlenmektedir.	45

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1.	KMR’de kullanılan başlıca sekans ve görüntüleme teknikleri ile klinik kullanım alanları.....	17
Tablo 4.2.	DKM ve HKM hastalarında önerilen raporlama.....	23
Tablo 5.1.	Çalışma gruplarına ait demografik veriler	25
Tablo 5.2.	Nativ T1 haritalama ve LGE görüntüler için uygulanan sekans parametreleri.....	26
Tablo 6.1.	Çalışma gruplarına ait global morfolojik ve fonksiyonel ölçümler	31
Tablo 6.2.	Çalışma grupları için farklı ölçüm yaklaşımlarına ait nativ T1 relaksasyon süreleri.....	32
Tablo 6.3.	SAX ve septal ölçüm teknikleri arasında nativ T1 değerlerine ait heterojenitenin (CoV) karşılaştırılması	35
Tablo 6.4.	Çalışma grupları için farklı ölçüm yaklaşımlarına ait heterojenitenin karşılaştırılması	35
Tablo 6.5.	Çalışma grupları arasında 6 farklı tekniği için nativ T1 relaksasyon sürelerinin ROC eğrisi analizinden elde edilen eşik değerleri	36
Tablo 6.6.	Çalışma grupları arasında 6 farklı ölçüm tekniği için eşik değerlerine göre nativ T1 haritalamanın tanısal performansı.....	38
Tablo 6.7.	Tüm olgulara ait nativ T1 değerleri ile LV-EF ve LV-EDVi arasındaki Spearman korelasyon analizi.....	39
Tablo 6.8.	Tüm olgulara ait nativ T1 değerleri ile LV-kütle indeksi arasındaki Spearman korelasyon analizi.....	39
Tablo 6.9.	HKM hastaları için nativ T1 değerleri ile LV-EDVmaks ve LV-kütle indeksi arasındaki Spearman korelasyon analizi	40
Tablo 6.10.	Kontrol grubu ile LGE negatif ve pozitif kardiyomiyopati alt grupları arasındaki nativ T1 değerleri.....	40
Tablo 6.11.	Nativ T1 değerleri için 6 farklı ölçüm yaklaşımına ait tekrarlanabilirlik ve uyum analizi	42

1. ÖZET

Amaç: Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (KMR) T1 haritalama, kalp hastalıklarında doku özelliklerinin kantitatif olarak değerlendirilmesini sağlayan ve çeşitli kardiyomiyopatilerde meydana gelen fibrozisin yaygınlığını başarılı bir şekilde belirleyen bir görüntüleme yöntemidir. Bu çalışmanın amacı, normal kontrol grubu ile non-iskemik dilate kardiyomiyopati (NIDKM) ve hipertrofik kardiyomiyopati (HKM) olmak üzere iki farklı kardiyomiyopati grubu arasında, T1 relaksasyon süresi ile farklı ölçüm tekniklerini karşılaştırmak ve nativ T1 değerlerinin sağlıklı ve patolojik miyokardın ayırımındaki performansını göstermektir.

Gereç ve Yöntem: Kasım 2016 ile Ocak 2023 tarihleri arasında herhangi bir klinik ön tanı ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) Ünitesinde 1.5 T cihazda standart protokol [fonksiyonel sekanslar, nativ T1 haritalama ve geç gadolinyum kontrastlı görüntüler (LGE)] ile KMR incelemeleri gerçekleştirilmiş ve görüntüleri PACS arşivinde kayıtlı bulunan hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmamıza dahil edilen 158 hasta (64 NIDKM, 64 HKM ve 30 kontrol) KMR bulgularına göre gruplandırılmıştır. Nativ T1 haritalama, üç ayrı düzlemde (bazal, midventriküler ve apikal) kısa aks görüntülerde elde edilmiştir. “Region of interest” (ROI), her üç düzlemde, hem sol ventrikül miyokardının tamamını içerecek şekilde kısa aks görüntülerde (SAX) hem de interventriküler septumda çizilmiştir. Nativ T1 değerlerinin tanısal performansı ve eşik değerleri araştırılmıştır.

Bulgular: Nativ T1 relaksasyon süresi, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında iki farklı kardiyomiyopati grubunda 6 farklı ölçüm tekniğinin her biri ile anlamlı derecede daha uzundu ($p < 0.05$). Bazal SAX ve bazal septal ölçümlerin, her iki kardiyomiyopati grubu için en yüksek tanısal doğrulukla ayırım sağladığı bulunmakla birlikte ölçüm tekniklerinin eğri altında kalan alan (AUC) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. İstatistiksel analiz, nativ T1 değerlerinin sağlıklı ve hastalıklı miyokardiyumu NIDKM için %86 ve HKM hastaları için %73,4 tanısal doğrulukla ayırt edebildiğini ortaya koymuştur. Ayrıca, nativ T1 değerlerinin global sistolik fonksiyon ve sol ventrikül (LV) remodeling ölçümleri ile korelasyon gösterdiği ortaya konulmuştur.

Sonuç: Mevcut çalışmamızın sonuçları, çalışmamızda NIDKM ve HKM hastalarında gözlemlendiği gibi, nativ T1 değerlerinin, miyokardiyal fibrozisi değerlendirmede, mükemmel gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum ile, ölçüm tekniğinden bağımsız olarak iyi tanısal

doğruluğa sahip olduğunu göstermektedir. Miyokardın nativ T1 değerleri, klinik pratikte özellikle kontrast madde kullanılamayan hastalarda, normal ve difüz hastalıklı miyokardın ayırt edilmesinde önemli bir tanısal değere sahiptir. Ek olarak, nativ T1 relaksasyon süresindeki değişiklikler, LGE seçilebilir hale gelmeden daha önce, hastalığı erken bir aşamada tespit etmek için kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: Manyetik Rezonans Görüntüleme, T1 Haritalama, Kardiyak Hastalıklar, Kardiyomiyopatiler, Fibrozis



2. ABSTRACT

Aim: Cardiac magnetic resonance (CMR) T1 mapping is a technique for quantitatively assessing tissue characteristics in cardiac diseases and provides a unique evaluation of the extent of replacement fibrosis in various cardiomyopathies. This study is aimed to evaluate diagnostic performance of different T1 mapping measurement techniques by comparing control group and two distinct cardiomyopathies; including non-ischemic dilated cardiomyopathy (NIDCM) and hypertrophic cardiomyopathy (HCM).

Materials and methods: We retrospectively reviewed patients who underwent 1.5 T CMR with standardized protocol [functional sequences, native T1 mapping, and late gadolinium enhancement (LGE)] for any clinical prediagnosis between November 2016 and January 2023. A total of 158 patients (64 NIDCM, 64 HCM, and 30 control) were grouped based on CMR findings. Native T1 mapping images were acquired in three short-axis slices (basal, midventricular, and apical). The region of interests (ROI) were drawn in the whole left ventricular myocardium as short-axis (SAX) coverage as well as in the interventricular septum. Diagnostic yield and cut-off values of native T1 values were investigated.

Results: Native T1 relaxation time was significantly longer in two different cardiomyopathy groups compared with the control group for 6 different measurement approaches ($p < 0.05$). Basal SAX and basal septal measurements provide the highest diagnostic accuracy values for both cardiomyopathy groups, however statistical analysis showed no significant difference between measurement techniques. Statistical analysis revealed that native T1 values could differentiate between healthy and diseased myocardium with a diagnostic accuracy of 86% for NIDCM and 73,4% for HCM patients. Furthermore, native T1 values correlated with measures of global systolic function and left ventricular remodeling.

Conclusions: The results of the current study demonstrate that native T1 values have good diagnostic accuracy with excellent intra- and interobserver agreement for assessing myocardial fibrosis observed in patients with NIDCM and HCM, regardless of the measurement technique. The native T1 relaxation time of the myocardium has significant diagnostic value in clinical practice for differentiating healthy and diffusely diseased myocardium, especially in patients who can not receive contrast agents. In addition, changes in native T1 values can be used to detect disease at an earlier stage, even before LGE becomes apparent.

Key Words: Magnetic Resonance Imaging, T1 Mapping, Cardiac Diseases, Cardiomyopathies, Fibrosis

3. GİRİŞ VE AMAÇ

T1 haritalama, doku karakterizasyonunun değerlendirilmesini sağlayan bir teknik olup çeşitli kardiyomiyopatilerde izlenen difüz miyokardiyal fibrozisin kantitatif olarak ölçümüne imkan tanır. Son yıllarda, miyokardiyal interstisyumun, başta kalp yetmezliği olmak üzere uzun dönem kardiyovasküler komplikasyonların patogenezinde önemli bir role sahip olduğu anlaşılmıştır (1). Miyokardiyal fibrozis, oldukça organize bir yapıya sahip miyokardiyal interstisyel boşlukta fibriller kolajenin birikmesi olarak tanımlanmaktadır (1). Miyokardiyal fibrozis histopatolojik olarak, “fokal” (tanımlanabilir bir alanla sınırlı olan; skar, onarım, replasman fibrozisi), ve "difüz" (daha uniform global dağılıma sahip olan; interstisyel, reaktif fibrozis) patern olarak sınıflandırılabilir (2,3,4,5,6). Miyokardiyal remodelinge yol açan difüz miyokardiyal fibrozis, çeşitli kardiyomiyopatilerde miyokardiyal disfonksiyon gelişiminde rol oynayan temel süreçtir (2,7). Difüz miyokardiyal fibrozis süreci, miyokardiyal interstisyumun yerini kalınlaşmış, kötü organize olmuş bir dokunun alması sonucu miyokardın mekanik özelliklerini değiştirir, elektriksel aktivite ile kardiyak fonksiyonu bozar ve sonunda kalp yetmezliğine yol açar (1). Ayrıca son klinik çalışmalar, fibrozisin, olumsuz kardiyak sonuçların gelişiminde önemli bir bağımsız belirleyici olduğunu göstermiştir (3).

KMR, miyokardiyal anatomi ve fonksiyonun yüksek doğruluk ve tekrarlanabilirlik ile kapsamlı değerlendirmesini sağlayan non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. LGE ve T1 haritalama / ekstraselüler hacim (ECV) fraksiyonu hesaplaması, miyokardiyal fibrozis değerlendirmesi için kullanılan iki ana KMR tekniğidir. KMR ile fibrozisin görüntülenmesi, fibrozis nedeniyle ekstraselüler alanın genişlemesine dayanmakta olup, bu durum gadolinyum dağılım hacminin artmasına ve dokudan yıkanmasının gecikmesine neden olur (6,7,8). LGE ile görüntüleme, gadolinyumun siyah-beyaz görüntü kontrastı sağlayan farklı düzeylerdeki uzaysal birikimine dayanır. Bu nedenle, fokal fibrozis iyi sınırlandırılmış alanlar olarak kolayca ayırt edilirken, yaygın fibrotik süreçler, bir bölge ile diğeri arasında belirgin bir kontrast farkı olmadığı için yeterince vizüalize edilemez (6,7,9). T1 haritalama ise, tüm miyokardiyumu kapsayan intrinsik doku özelliklerindeki değişime doğrudan karşılık gelen T1 değerlerini ölçerek difüz patolojilerin tanınmasını sağlayan bir tekniktir. Fibrozis gelişimi bulunan miyokard dokusu, sağlıklı miyokarda kıyasla artmış T1 değerlerine sahiptir (1,10). Birçok çalışma, nativ T1 değerlerinin miyokardiyal fibrozisin kantitatif değerlendirmesi için potansiyel olarak değerli olduğunu ve bunun hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi, hastalığın progresyonunun takibi ve tedavinin yönlendirilmesi için kullanılabileceğini göstermiştir (3,7,11,12). Ayrıca nativ T1 haritalama, uzun süreli KMR çekimini tolere edemeyen, özellikle

böbrek yetmezliği ve alerjik veya anafilaktik reaksiyon öyküsü gibi intravenöz kontrast madde kullanımına karşı kontrendikasyonları bulunduğu için LGE sekanslarının elde edilmesi mümkün olmayan hastalarda ek faydalara sahiptir (6,13). Literatürdeki çalışmaların çoğu, miyokardiyal T1 ölçümlerinin midventriküler tek bir kısa aks görüntüde elde edilmesine dayansa da miyokardiyal T1 ölçümlerine yönelik, midventriküler kısa aks düzlemdaki tüm miyokardiyumun ölçümünden 16 segmentli bir modele kadar değişiklik gösteren farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. Klinik uygulamada, pratik sebepler ile interventriküler septumda oluşan yüksek fibrozis prevalansı ve esas olarak akciğerler, karaciğer ve damarlarla ilgili duyarlılık artefaktlarının olmaması gibi faktörler nedeniyle ölçüm bölgesi olarak genellikle interventriküler septum seçilmektedir.

Bu çalışmada, klinik pratikte uygulanabilir en pratik ölçüm yöntemini göstermek için T1 gevşeme sürelerinin 6 farklı ölçüm yaklaşımını karşılaştırarak, iki farklı alt grupta (NIDKM ve HKM) sağlıklı miyokard ve yaygın hastalıklı miyokard arasında modifiye Look-Locker inversiyon geri kazanımı (MOLLI) 5(3)3 ile nativ T1 haritalama performansını değerlendirmeyi amaçladık.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Miyokardiyum

Kalbin duvar yapısı en içte endokardiyum, ortada miyokardiyum ve en dışta epikardiyum olmak üzere başlıca 3 katmandan oluşur. Miyokardiyum, kanın sistemik ve pulmoner dolaşıma pompalanması için gerekli gücü oluşturan, kalbin en kalın katmanıdır (14). Miyokard, kolajenöz fibröz dokudan oluşan destekleyici bir hücre dışı matriks içerisinde miyofibriller olarak da bilinen helikal veya spiral paternde iplikçikler halinde gruplanmış birbirine bağlı kardiyomiyositlerden oluşan, üç boyutlu ağısı bir yapıdır. Kardiyomiyositler, iskelet kasından farklı olarak dallanma göstererek 3 boyutlu ağısı bir yapı oluştururlar. Ayrıca kardiyomiyositler, hücreler arası iyon geçişini ve elektriksel impuls iletimini kolaylaştıran interkale diskler olarak adlandırılan ayırt edici kavşaklar aracılığıyla birbirlerine bağlanırlar (15,16).

Kalpde, sağ atriyum, sol atriyum, sağ ventrikül ve sol ventrikül olmak üzere dört odacık da miyokardiyum ile döşelidir. Ventriküler bölüm kanı pompalama fonksiyonuna sahip olduğu için atriyal bölüme göre, sol ventrikül kanı sistemik dolaşıma pompaladığı için sağ ventriküle göre daha kalın bir kas tabakasına sahiptir.

Sol ventrikül miyokardı dıştan içe doğru sırasıyla subepikardiyal, midmiyokardiyal ve subendokardiyal olmak üzere 3 bölüme ayrılabilir. Miyokardın iç sınırı, kolajen, elastik lifler, küçük kan damarları ve sinirlerin yanı sıra kalbin impuls iletim sistemini oluşturan Purkinje liflerini de içeren subendokardiyal doku tabakası ile birleşir. Dış sınırını oluşturan subepikardiyal tabaka ise, subserozal bağ dokusu tabakası ve değişken miktarda epikardiyal yağ dokusundan meydana gelir (16).

4.2. Miyokardiyal Fibrozis

4.2.1. Tanım

Miyokardiyal fibrozis, oldukça organize bir yapıya sahip miyokardiyal interstisyel boşlukta fibriller kolajen birikimi olarak tanımlanmaktadır (1).

4.2.2. Patofizyolojik Mekanizmalar

Miyokardiyum, hücresel ve hücresel olmayan 2 komponentten meydana gelmektedir. Hücresel komponentin üçte birini kardiyomiyositler, kalanını ise fibroblastlar, endotel hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, makrofajlar ve mast hücreleri; hücresel olmayan komponentin, %95'ini kolajen fibrilleri, kalanını ise proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar oluşturmaktadır (17). Miyokardiyal interstisyumda tip 1 (%80), 3 (%10), 4, 5 ve 6 olmak üzere temel olarak beş tip kolajen bulunmaktadır (18). Tip 1 kolajen en yüksek gerilme kuvvetini sağlayarak miyokardiyum sertliğinin ana belirleyicisi olan tiptir.

Fibroblastlar, miyokardiyal hasara yanıt olarak, bu alanlara göç eden ve miyokardiyal fibrozis gelişimi ile kardiyak remodelingde başlıca rol oynayan miyofibroblast hücrelerine dönüşebilen, miyokardiyal bağ doku sentezinden sorumlu ana hücrelerdir (1, 19). Hasar gören miyokard dokusunda, miyokardın selüler komponentini oluşturan fibroblast dışı hücreler tarafından çeşitli inflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin, reaktif oksijen türlerinin ve büyüme faktörlerinin salgılanması, fibroblastları aktive ederek proliferatif olmayan sekretuar formlarına-miyofibroblastlara farklılaşmalarını uyaran ana mekanizmadır (20, 21). Fibroblastlar dışında, dolaşımda ve dokuda yerleşimli fibrositlerin de dahil olduğu fibroblast progenitör hücreleri, epitel-mezenkimal farklılaşması gösteren epikardiyal epitel hücreleri ve endotel-mezenkimal farklılaşması gösteren endotel hücreleri de miyofibroblast kaynakları olarak rol oynamaktadır (22). Miyofibroblastların salgısı, prokolajen tip 1 ve 3'ü, ekstraselüler fibriller kolajen tip 1 ve 3'e dönüşümünü düzenlemek için gereken molekülleri, metabolik aktiviteler için gerekli otokrin ve parakrin faktörleri ve matrisellüler proteinler gibi ekstraselüler matriksin yapısal olmayan makromoleküllerini içermektedir (23). Hasara uğramış miyokardiyal doku yerine yeni bir hücre dışı matriksin üretimi ve olgunlaşması, iyileşme sürecini oluşturmaktadır. Miyokardiyal fibrozis patofizyolojisinin tipik özelliği, kolajen lif üretimi ve depolanmasının yıkımına oranla daha fazla olması sonucu gelişen fibröz doku fazlalığıdır. Ayrıca, tip 1 ve tip 3 kolajen arasındaki oran gibi kolajen liflerin kompozisyonu ve çapraz bağlanma olarak isimlendirilen lizil oksidaz enzimleri ile oluşturulan matriks metalloproteinazları tarafından parçalanmaya dirençli kovalent bağlanma türü gibi kimyasal özellikleri de oldukça önemlidir (1).

4.2.3. Histopatolojik Sınıflandırma

Histopatolojik olarak miyokardiyal fibrozis 2 ana paternde sınıflandırılmaktadır (2,3,4,5,6):

- Fokal miyokardiyal fibrozis (skar, onarım, replasman fibrozisi); tanımlanabilir bir alanla sınırlıdır. İnfarktüs, cerrahi gibi geçirilmiş miyokardiyal hasara yanıt olarak gelişen bir iyileşme mekanizması olup miyokardiyal hasar alanında kayba uğrayan kardiyomiyositlerin yerini kolajen fibrilleri alır (1).
- Difüz miyokardiyal fibrozis (interstisyel, reaktif fibrozis); uniform, global dağılıma sahiptir. Belirgin kardiyomiyosit kaybı olmadan bile aşırı yüklenme, metabolik bozukluklar gibi süreçlerin etkisiyle, kolajen fibrillerinin, kardiyomiyosit kütlesine göre daha fazla oranda birikmesi sonucu miyokardiyal interstisyumun oldukça organize yapısının bozulması ile karakterizedir (1).

4.2.4. Tanı Yöntemleri

Endomiyokardiyal biyopsi (EMB) ile gerçekleştirilen histopatolojik analiz miyokardiyal fibrozis tanısı için altın standart olarak kabul edilmektedir (21).

Ancak EMB'nin invaziv ve zor bir prosedür olması klinik pratikte ciddi sınırlamalar oluşturmakta olup non-invaziv alternatif tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır (24). Bu non-invaziv tanı yöntemleri, dolaşımsal biyobelirteçler ve görüntüleme biyobelirteçleri olarak iki ana başlık altında incelenmektedir.

Dolaşımsal biyobelirteçler içerisinde, sadece serum karboksi-terminal propeptid prokolajen tip 1, serum amino-terminal propeptid prokolajen tip 3 ve serum kolajen tip 1 telopeptid/serum matriks metalloproteinaz-1 oranı, histolojik olarak miyokardiyal fibrozis ile kanıtlanmış ilişki göstermektedir (24).

LGE ve T1 haritalama /ECV haritalaması, miyokardiyal fibrozis değerlendirmesi için kullanılan iki ana KMR tekniği olup temelde fibrozisin ekstraselüler hacmi arttırmasına dayanmaktadır (1). LGE, replasman fibrozisi alanları tespit eden bir teknik olup, difüz fibrozisi değerlendirilebilmesi güçtür (6,7,9). Ayrıca LGE ile fibrozisin nicel değerlendirmesi yapılamaz. Ancak hem T1 haritalama hem ECV haritalaması ile, difüz fibrotik süreçler tespit

edilebilirken, hastalık aktivitesini derecelendirmeye, progresyonun izlenmesine ve tedavi takibine olanak tanıyan nicel ölçüm değerleri de elde edilir (1,11).

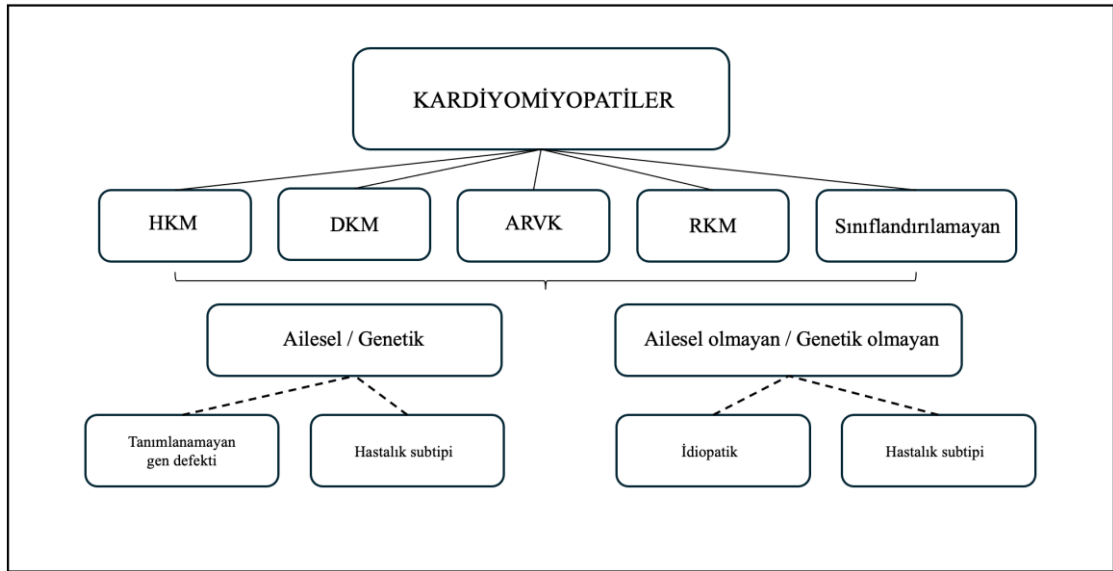
4.3. Kardiyomiyopatilere Genel Bakış

4.3.1. Tanım

Kardiyomiyopati, “koroner arter hastalığı, hipertansiyon, kapak hastalığı veya konjenital kalp hastalığı olmadan kalp kasında meydana gelen morfolojik ve fonksiyonel anormallikler ile karakterize miyokardiyal bir patoloji” olarak tanımlanmakta olup etioloji (genetik, ailesel, edinsel) veya miyokardiyal patoloji hakkında hiçbir öngörü içermez (25).

4.3.2. Sınıflandırma

Günümüzde kardiyomiyopatilerin, 2008 yılında European Society of Cardiology (ESC) tarafından belirlenen klinik odaklı bir sistem ile, ventriküler morfoloji ve fonksiyona göre sınıflandırılması önerilmektedir (25, 26). Ayrıca bu sistemin kardiyomiyopati hastalarının ve ailelerinin tanı, takip ve klinik yönetimi için en yararlı yöntem olduğu düşünülmektedir. Bu sisteme göre kardiyomiyopatiler, spesifik morfolojik ve fonksiyonel fenotipler olarak sınıflandırılmakta; daha sonra her fenotip ailesel ve ailesel olmayan formlar olarak alt gruplara ayrılmaktadır (Şekil 4.1.). Kardiyomiyopati fenotipleri, ventriküler hipertrofi (sağ ve/veya sol), ventriküler dilatasyon (sağ ve/veya sol), non-iskemik ventriküler skar ile KMR ile belirlenen diğer miyokardiyal doku karakterizasyon özellikleri ile karakterize morfolojik özellikler; ventriküler sistolik disfonksiyon (bölgesel/global) ve ventriküler diyastolik disfonksiyon (restriktif fizyoloji) ile belirlenen fonksiyonel özelliklere göre birbirinden ayrılmaktadır (25). Sol ventriküler “non-compaction” (LVNC) ve Takotsubo kardiyomiyopatisi sınıflandırılmayan grup içerisinde kabul edilmektedir (26). Ailesel kardiyomiyopatiler, birden fazla aile üyesinde aynı genetik mutasyonun neden olduğu aynı fenotipin ve/veya hastalığın ortaya çıkması olarak tanımlanmaktadır. Ancak ailesel form, fenotipin genetik polimorfizmden etkilendiği edinilmiş kardiyak veya sistemik hastalıkları ifade etmemektedir. Ailesel olmayan kardiyomiyopatiler ise, indeks hastada klinik kardiyomiyopati varlığı ve soyağacı analizi ile belirlenmiş diğer aile üyelerinde klinik hastalık yokluğu olarak tanımlanmaktadır.



Şekil 4.1. Kardiyomiyopatilerin sınıflandırılması

4.3.2.1. Dilate Kardiyomiyopati

Dilate kardiyomiyopati (DKM), hipertansiyon, kapak hastalığı veya konjenital kalp hastalığının yol açtığı anormal stres ve koroner arter hastalığı ile açıklanamayan LV dilatasyonu ve bölgesel veya global sistolik disfonksiyon olarak tanımlanmaktadır (26). Sağ ventrikül dilatasyonu ve sistolik disfonksiyon tanı kriterleri içerisinde yer almamakla birlikte sürece eşlik edebilir. DKM'nin genel popülasyondaki prevalansı yaşa ve coğrafyaya göre değişmekle birlikte % 0.036-0.400 olarak belirtilmiştir (25).

Ailesel/genetik tipler içerisinde, hücre iskeleti, sarkomer /Z bant, nükleer membran ve interkale disk proteinlerini ilgilendiren mutasyonlar otozomal dominant olarak kalıtılırken, Duchenne ve Becker musküler distrofileri X'e bağlı kalıtım göstermektedir. Ayrıca mitokondriyal sitopatiler ve metabolik hastalıklar da genetik geçişli DKM'ye sebep olabilmektedir. Nutrisyonel bozukluklar, endokrin disfonksiyon, kardiyotoksik ajanlara maruziyet, miyokardit gibi enfektif patolojiler ve peripartum kardiyomiopati ise ailesel olmayan/genetik olmayan edinilmiş sebepler arasında yer almaktadır (26).

4.3.2.2. Hipertrofik Kardiyomiyopati

HKM, LV dilatasyonu yokluğunda, hipertansiyon ve kapak hastalıkları gibi anormal yüklenme koşulları olmadan LV duvar kalınlığı veya kütlesinde artış olarak tanımlanmaktadır (25, 26). LV duvar kalınlığının diyastol sonunda 15 mm ve üzerinde olması tanı kriteri olarak

belirlenmiş olup, pozitif genetik test veya aile öyküsü mevcut ise alt sınır 13 mm olarak kabul edilmektedir (27).

HKM'nin genel popülasyondaki prevalansı %0.2 olarak belirtilmiştir (25). Ailesel/genetik tipler içerisinde en sık sarkomer gen proteinlerinde izlenen mutasyonlara ikincil gelişen otozomal dominant kalıtım yer almaktadır. Bu hastalarda tüm paternlerde hipertrofi gelişebileceği gibi sıklıkla asimetrik hipertrofi görülmektedir. Ancak mitokondriyal sitopatiler, glikojen depo hastalıkları ve Anderson Fabry hastalığı gibi X'e bağlı veya otozomal resesif kalıtım gösteren multisistem tutulum ile karşımıza çıkan metabolik hastalıklarda ise genellikle konsantrik hipertrofi görülmektedir (26).

4.4. Kardiyak Siklus ve Global Fonksiyonel Parametreler

Vücuttan deoksijenize kan süperior vena kava, inferior vena kava ve koroner sinüs ile sağ atriya gelir. Triküspit kapak ile sağ ventriküle geçen deoksijenize kan pulmoner kapak aracılığı ile pulmoner trunkusa ve akciğerlere gönderilir. Akciğerler tarafından temizlenmiş oksijenize kan pulmoner venler ile sol atriya gelir. Mitral kapak ile sol ventriküle geçen oksijenize kan aortik kapak aracılığı ile asendan aortaya ve sistemik dolaşıma gönderilir (28). İstirahat halindeyken, total kan hacminin yaklaşık %70'i sistemik dolaşımda bulunmakta olup, bunu %18 oranla pulmoner dolaşım ve %12 oranla kalp boşlukları izler (29).

Kardiyak siklus, her kalp atışı sırasında atrium ve ventriküllerin bir döngü içerisinde birbirini takip eden kontraksiyonu ve relaksasyonu ile karakterize elektriksel ve mekanik süreçleri tanımlar. Bir kardiyak siklus, sistol fazı (miyokardiyal kontraksiyon ve ventriküler boşalma) ile diyastol fazından (miyokardiyal relaksasyon ve ventriküler doluş) meydana gelmektedir. Sistol, atriyoventriküler kapakların kapanması ile izovolümetrik kontraksiyon, semiulnar kapakların açılması ile hızlı ejeksiyon ve yavaş ejeksiyon fazlarından; diyastol, semiulnar kapakların kapanması ile izovolümetrik relaksasyon, atriyoventriküler kapakların açılması ile hızlı doluş, yavaş doluş (diyastaz) ve atriyal kontraksiyon fazlarından oluşur. Sistol başında, ventriküler miyokardın elektriksel olarak uyarılması, sol ventrikülde basınç artışına yol açar ve mitral kapak kapanır. İzovolümetrik kontraksiyon evresinde, sol ventrikül basıncı artmaya devam eder ve sistemik basıncı geçtiği zaman aort kapak açılarak kan sistemik dolaşıma pompalanır. Böylece sistol sonunda sol ventrikül hacmi en düşük değerine ulaşmış olur [end-sistolik volüm (ESV)]. Atım hacminin yaklaşık %70'i hızlı ejeksiyon fazında, %30'u yavaş ejeksiyon fazında gerçekleşir. Sistemik dolaşıma pompalanan kan nedeniyle ejeksiyon

fazının sonunda aort basıncı sol ventrikül basıncının üstüne çıkar ve aort kapak kapanır. İzovolumetrik relaksasyon evresinde, sol ventrikül basıncı azalırken, pulmoner dolaşımdan gelen kan sol atriyumu doldurarak basıncının artmasına yol açar. Sol atriyum basıncı ventrikül basıncını geçtiği zaman mitral kapak açılır ve hızlı doluş fazında sol ventriküle hızla kan geçişi başlar. Atriyal boşlukta biriken kan hızla ventriküle geçtikten sonra, diyastaz fazında büyük damar yapılarından atriyuma dönen kan atriyumda birikmeden direkt ventriküle geçiş gösterir. Diyastol sonunda gerçekleşen atriyal kontraksiyon ile ventriküle geçen kan hızı son kez tekrar artar. Böylece diyastol sonunda sol ventrikül hacmi en yüksek değerine ulaşmış olur [end-diastolik volüm (EDV)] (30).

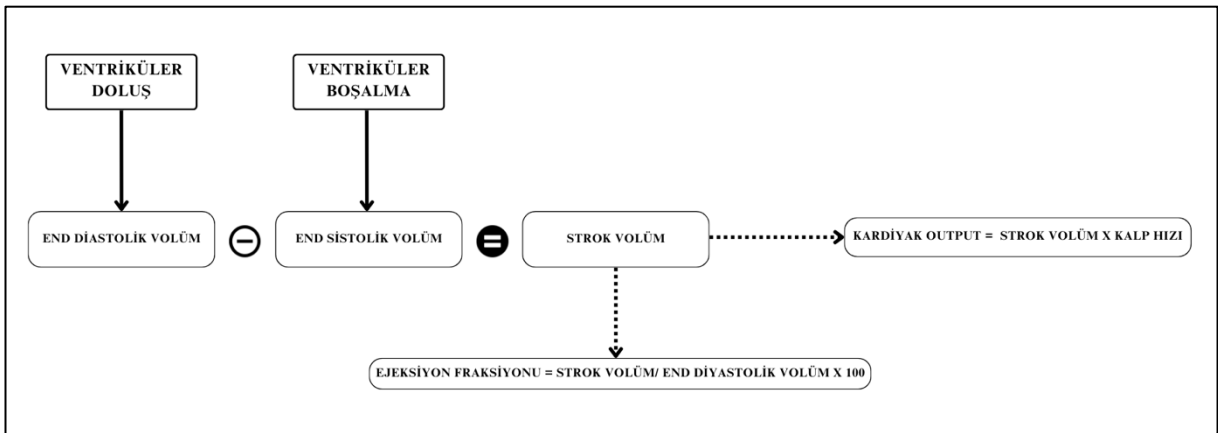
Klinik pratikte kardiyak siklus boyunca sol ventrikül hacmindeki zamansal değişiklikleri tanımlamak için başlıca iki parametre kullanılmaktadır; diyastol sonunda oluşan maksimal doluş hacmi (EDV) ve sistol sonunda oluşan maksimal boşalma hacmi (ESV). Erişkinde normal kalp atım sayısı (HR) 70 atım/dk (60-100)'dür. Diğer global fonksiyonel parametreler şu formüller ile hesaplanmaktadır (Şekil 4.2.);

- ◆ Strok Volüm (SV): Bir kalp atımında ventrikülün pompaladığı kan miktarı [mililite (ml)]

$$SV = EDV - ESV$$
- ◆ Ejeksiyon Fraksiyonu (EF): Bir kalp atımında pompalanan kan miktarının yüzde olarak ifadesi (%)

$$EF = SV / EDV \times 100$$
- ◆ Kardiyak Output (CO): Ventrikülün 1 dakikada pompaladığı kan miktarı (mL/dk)

$$CO = SV \times HR$$



Şekil 4.2. Kardiyak global fonksiyonel parametrelere ait formüller

Normal değerler yaş, cinsiyet, vücut yapısı gibi özelliklerin yanında aynı zamanda KMR’de kullanılan görüntü düzlemi ve görüntü analizi gibi teknik konulardan da etkilenmektedir. Klinik pratikte bu parametrelerin ağırlık, uzunluk, vücut yüzey alanı gibi vücut parametrelerine endekslenerek kullanılması önerilmektedir (30).

4.5. Kardiyak MRG

KMR, anatomik, fonksiyonel ve akım değerlendirmenin yanı sıra doku özelliklerini detaylı biçimde karakterize eden, radyasyon içermeyen, yüksek rezolüsyonlu, multiplanar bir görüntüleme tetkikidir (31). Günümüzde KMR, çok çeşitli kardiyovasküler hastalıkların tanısında, hastalığın yaygınlığını tespit etmede, aktivitesinin ve tedaviye yanıtın takibinde sıklıkla kullanılmaktadır.

4.5.1. Temel MRG Fiziği ve Kullanılan Terimler

MRG, ana mıknatıs tarafından oluşturulan güçlü manyetik alan içerisinde, radyo frekans dalgaları kullanarak uyarılmış hidrojen atomlarından elde edilen sinyallerin dijitalizasyonu kaydedilip işlenerek kesitsel görüntüler oluşturan bir görüntüleme yöntemidir. Manyetik alan gücü Tesla (T)’dir (32).

Atom, merkez çekirdekte yerleşimli pozitif yüklü proton ve yüksüz nötronlardan, dış kabukta çekirdek çevresinde yerleşimli negatif yüklü elektronlardan meydana gelmektedir. Nötron ve protonların ortak ismi nükleon olarak adlandırılmakta olup kendi eksenleri etrafında “spin hareketi” yaparak çevrelerinde elektromanyetik alan oluştururlar. Ayrıca spin hareketi sırasında protonların çevresinde yönü ve gücü olan “manyetik moment” oluşur. Çekirdekte proton protonla, nötron nötronla çiftleşme eğilimi göstererek birbirlerinin etkilerini nötralize ederler. Bu nedenle nükleon sayısı çift olan tüm atomların net spin momentleri sıfırdır. Sadece nükleon sayısı tek olan atomların “manyetik dipol moment” bulunması nedeniyle MRG, tek sayıda nükleona sahip atomlar ile gerçekleştirilebilmektedir.

MRG’de sinyal kaynağı olarak en sık hidrojen atomu kullanılmasının birkaç nedeni vardır: 1) vücutta en yoğun bulunan atom hidrojen atomudur. 2) Nötron içermediği için spin hareketinin sadece proton tarafından gerçekleştirilmesi nedeniyle vücutta en güçlü manyetik dipol momentine sahip atomdur (32).

Vücuttaki protonlar normal şartlar altında rastgele konumlandığı için manyetik momentlerinin yönü birbirlerinden farklıdır. Dış manyetik alan etkisi altında ise manyetik alan yönünde paralel ve antiparalel konumlanarak birbirlerinin manyetik vektörlerini yok ederler. Sonuçta paralel dizilim gösteren protonların sayıca daha fazla olması nedeniyle paralel yönde net manyetik vektör ortaya çıkar. Cihaz içerisinde manyetik alan yönü koordinat sistemi ile tanımlanır (32):

- B_0 : dış manyetik alan
- z eksen: dış manyetik alana paralel longitudinal eksen
- x ve y eksenleri: z-eksenine dik eksenler

Protonlar spin hareketine ek olarak dış manyetik alan içerisine girdikleri zaman, B_0 vektörü çevresinde “preesyon” (salınım) hareketi yaparlar. Salınım frekansı (ω_0), Larmor denklemi ile mıknatısın gücü (B_0) ve her atom için değişkenlik gösteren giromanyetik oranın (γ) çarpımı ile hesaplanır. Protonlar, manyetik alan içerisinde “faz dışı” yani birbirlerinden farklı konumlarda salınım hareketi yaparlar. Bu durum x ve y eksenlerindeki toplam vektörel gücü sıfırlayarak, sadece B_0 yönüne paralel z ekseninde “net manyetik vektör” oluşmasına neden olur. Bu süreç “longitudinal manyetizasyon” olarak adlandırılır (32). Radyofrekans (RF) dalgaları, belirli bir güç ve sürede gönderildiği için “RF pulsu” olarak isimlendirilir. Her proton, yalnızca kendi salınım frekansındaki RF pulsunu abzorbe edebilmektedir.

RF pulsunun gönderilmesi ile (32);

- Paralel konumdaki düşük enerjili protonların bir kısmı, enerjiyi abzorbe ederek yüksek enerjili antiparalel konuma geçiş gösterir. Bu durum longitudinal manyetizasyonun azalmasına yol açar.
- Faz dışı salınım gösteren protonlar “faz içi” konuma geçerek transvers planda yeni bir toplam manyetik vektör oluşmasına neden olur.

Longitudinal manyetizasyonu transvers manyetizasyon haline çevirdiği için uygulanan RF pulsu “90 derece RF pulsu” olarak isimlendirilmektedir.

RF pulsunun kesilmesi ile (32);

- Protonların bir kısmı yüksek enerjili antiparalel konumdan, düşük enerjili paralel konuma geri döner. Bu durum longitudinal manyetizasyonun tekrar artmasına yol açar.
- Faz içi salınım gösteren protonlar faz dışı konuma geçerek transver manyetizasyonun azalmasına yol açar.

Protonların RF pulsu uygulamasından önceki eski konumlarına dönmesi “relaksasyon” olarak isimlendirilir. T1 (longitudinal) ve T2 (transvers) relaksasyon zamanları, MRG’de en çok kullanılan kontrast oluşum mekanizmalarıdır.

Radyofrekans pulsunun kesilmesiyle, transvers manyetizasyonun azalarak kaybolmasına “transvers (T2) relaksasyon”; transvers manyetizasyonun %63’ünün kaybolduğu süreye ise “T2 relaksasyon zamanı” adı verilir. Komşu protonların rastlantısal etkileşimleri sonucu ortaya çıkan “spin-spin relaksasyonu”, geri dönüşsüz “gerçek T2 relaksasyon” olarak da bilinmektedir. “T2* relaksasyonu” ise, 90 derece RF pulsundan sonra 180 derece RF pulsu gönderilerek lokal manyetik inhomojenitelerden kaynaklanan faz kaybı geri döndürülmeye çalışılarak elde edilmektedir (32).

Radyofrekans pulsunun kesilmesiyle longitudinal manyetizasyonun artarak geri kazanılmasına “longitudinal (T1) relaksasyon”; longitudinal manyetizasyonun %63’ünün geri kazanılması için geçen süreye ise “T1 relaksasyon zamanı” adı verilir. Bu süreçte protonların ortama enerji vermesi nedeniyle “spin-lattice relaksasyon” olarak da bilinmektedir (32).

4.5.2. Görüntüleme Teknikleri ve Sekanslar

KMR, kalbin durdurulamayan hareketi ve eş zamanlı eşlik eden solunum hareketleri nedeniyle, hareket artefaktlarına duyarlı bir yöntemdir. Solunum hareketlerinin etkisini ortadan kaldırmak için en yaygın kullanılan teknik, hastanın ekspirasyon sonunda nefes tutmasıdır. Ancak solunumun aksine, kalp hareketlerinin görüntü alımı için yeterli süreyi sağlayacak kadar durdurulması mümkün değildir. Görüntü kalitesini etkilemeden çekim süresini kısaltmak için, puls sekansında sinyaller ardışık kalp atımları sırasında kalp siklusundaki belirli bir pencereye senkronize olacak şekilde toplanır. Kardiyak senkronizasyon olarak isimlendirilen bu yöntemde, hastanın göğüs kısmına takılan elektrotlar ile elektrokardiyogram (EKG) sinyalleri alınarak, referans nokta olarak kullanılacak kardiyak siklusun ‘R’ dalgası tespit edilir. EKG tetikleme, her kalp döngüsü içinde, kalbin nispeten hareketsiz olduğu mid-end diyastol arasında

aynı fazı yakalayarak görüntü elde edilmesini sağlayan bir tekniktir (31, 33). Böylece, hareketli bir organ olan kalbin hareketsiz şekilde morfolojik görüntüsü elde edilebilir (34). EKG tetikleme, prospektif (R-R arasında, kardiyak siklusun belirlenen bir zamanında veri kaydedilmesi) veya retrospektif (R-R dalgaları arasında, kardiyak siklus boyunca veri kaydedildikten sonra istenilen verilerin seçilerek işlenmesi) olarak iki farklı modda gerçekleştirilebilir.

Konvansiyonel spin eko (SE) veya gradient eko (GRE) sekanslar [spoiled gradient eko, balanced steady-state free precession (bSSFP)] ile her kalp atışında yalnızca bir k-space satırı doldurulabilir. Daha kısa sürede görüntü elde edebilmek için, konvansiyonel SE tekniğinden farklı olarak, başlangıçtaki 90° pulsu sonrasında çok sayıda 180° puls ile çoklu ekolar üreterek her kalp atışında birden fazla k-space satırı dolduran hızlı görüntüleme teknikleri [turbo spin eko (TSE) ve fast spin eko (FSE) sekanslar] kullanılmaktadır (35). Turbo faktörü, her bir kalp atımında doldurulan k-space satırını belirlemekte olup, TSE sekansta çekimi hızlandırmak için turbo faktörü artırılır. Segment, GRE sekanslardaki turbo faktörün karşılığıdır. Faz, bir kalp siklusunda alınan görüntü sayısıdır. Turbo faktörü/segment sayısı artırılınca, faz sayısı azalır ve çekim süresi kısalır. Ayrıca hızlı görüntüleme için, bir kalp atımı sırasında tüm k-space satırlarını doldurarak görüntü elde eden “ultrafast” turbo (“single-shot”) teknikleri de kullanılabilir (31). Ancak uzaysal ve temporal rezolüsyonu düşüktür. Bu yöntemin aritmilere duyarlı olmaması önemli avantajlarındanır. Segmentli k-space dolum tekniği ise birkaç kalp atımında görüntü elde edilmesini sağlar ve uzaysal ve temporal rezolüsyonu single-shot tekniğe göre daha yüksektir. Half-Fourier “acquisition single-shot” turbo spin eko (HASTE) yöntemiyle yarıdan fazla doldurulan k-space in ayna görüntüsü alınarak da çekim süresi kısaltılabilir.

Morfolojik görüntülemelerde, siyah ya da parlak kan metodu kullanılabilir. Siyah kan tekniği, kalp duvarları ve vasküler yapılar ile kan havuzu arasında yüksek kontrast sağlayan bir tür “inversion recovery” (IR) yöntemi olup SE veya GRE sekanslar ile uygulanabilmektedir. Siyah kan ve FSE/TSE puls sekansların kombinasyonu, kalbin anatomik görüntülemesinde en sık kullanılan sekanslar arasında yer almaktadır. Parlak kan tekniği, genellikle kardiyak fonksiyon değerlendirilmesinde, özellikle sine görüntüler elde etmek için kullanılmaktadır (36).

Parlak kan görüntülemesinde kullanılan temel sekanslar steady-state GRE (steady-state free precession-SSFP) ve spoiled GRE (spoiled gradient recall-SPGR) sekanslarıdır. Sine görüntüleme, ventrikül fonksiyonu ve duvar hareketlerini değerlendirmek için kullanılan temel

yöntem olup, kardiyak siklus boyunca kalbin hareketini görüntülememize imkan tanır. SSFP sekansı kardiyak siklus boyunca kan ve miyokard arasında yüksek kontrast sağladığı için sine görüntülemeye esas olarak tercih edilen tekniktir. Spoiled GRE sekansları ise akıma karşı daha duyarlı oldukları için, kapak hastalıkları ve jet akım değerlendirmesinde tercih edilmektedir (36).

KMR’de kullanılan başlıca sekans ve görüntüleme teknikleri ile klinik kullanım alanları Tablo 4.1.’de belirtilmiştir (37).

Tablo 4.1. KMR’de kullanılan başlıca sekans ve görüntüleme teknikleri ile klinik kullanım alanları

SEKANS/ GÖRÜNTÜLEME TEKNİĞİ	KLİNİK UYGULAMA	GELİŞEN TEKNİKLER
Sine Görüntüleme	Morfolojik değerlendirme; kalp odacıkları ve kapakçıklar Kuantitatif değerlendirme; atriyal/ventriküler volüm, kütle, fonksiyonlar GRE sekansı; yüksek manyetik alan gücüne sahip MR cihazları ile gerçekleştirilen çekimler, metalik artefaktlara yol açan protez materyalleri bulunan hastalar Gerçek zamanlı görüntüleme; nefes tutmada güçlük yaşayan hastalar, aritmi varlığı, çocuk hastalar, perikardiyal konstürksiyon	Hızlandırılmış görüntüleme teknikleri Volumetrik kapsamalı 4D sine sekans
Miyokardiyal Perfüzyon	Koroner arter hastalığında miyokardiyal iskemi ve mikrovasküler disfonksiyonun belirlenmesi	Kuantitatif perfüzyon teknikleri Egzersiz perfüzyon Kontrastsız teknikler
Geç Kontrastlı Görüntüleme (LGE)	İnflamasyon, infiltrasyon, infarkt ve fibrozisin saptanması Kardiyomiyopatilerde doku karakterizasyonu ve risk belirlenmesi Miyokardiyal revaskülarizasyon sonrası viyabilitenin değerlendirilmesi Faz sensitif «inversion recovery» teknik «Wide-band» sekansı	Siyah ve gri kan görüntüleme Multieko yağ/su görüntüleme teknikleri Kontrastsız skar görüntüleme
Parametrik Haritalama	T1, T2, ekstraselüler volüm; difüz fibrozisin değerlendirilmesi (kardiyomiyopatiler, amiloidoz, Fabry hastalığı, miyokardit) ve risk belirlenmesi T2*; demir birikiminin değerlendirilmesi	3D volumetrik kapsama T1ρ MR «fingerprinting» MR «multitasking»
Akım Sensitif Görüntüleme	2D akım; valvular regürjitasyon, darlık ve şantların değerlendirilmesi	Serbest nefes 2D akım 4D akım, 5D akım
Koroner Arter Görüntüleme	Proksimal koroner arter anomalilerinin değerlendirilmesi	
«Strain» Görüntüleme		

4.5.2.1. LGE

Gadolinyum bazlı kontrast maddeler, intraselüler alana giremezler, ancak ekstraselüler alanda ve miyokardın interstisyel boşluklarında dağılım gösterirler. Gadolinyum, erken dönemde kan havuzunda ve miyokard dokusunda bulunur ve daha sonra sağlıklı miyokard dokusundan yıkanır. Ancak miyokardiyal hücre ölümüne ikincil ekstraselüler alanda genişlemeye neden olan patolojik süreçlerde (infarkt, fibrozis vb.), gadolinyum geç dönemde patolojik miyokard dokusu tarafından tutulmaya devam eder. Gadolinyum bazlı kontrast maddeler, bulundukları dokunun T1 değerlerinde kısaltmaya yol açarak T1 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal intensitesinde görülmesine neden olurlar. LGE, miyokardiyal hasar

varlığında, gadolinyumun patolojik dokudaki farklı tutulum ve yıkanma paternlerine ikincil meydana gelmektedir (38).

LGE, gadolinyum bazlı kontrast maddenin intravenöz uygulamasından 10-20 dakika sonra elde edilen, IR hazırlıklı T1 ağırlıklı fast/turbo gradient eko görüntüler ile değerlendirilir. IR sekanslarda, sağlıklı ve hasarlı miyokard arasındaki kontrastın en belirgin olarak vizüalize edildiği, miyokardın baskılanarak en düşük sinyalle izlendiği inversiyon zamanı (TI) belirlenerek patolojik dokudaki kontrastlanmayı en doğru şekilde gösterebilmek amaçlanır. TI, T1 “scout” olarak isimlendirilen yöntemle farklı TI değerleriyle elde edilen görüntüler arasından manuel olarak seçilebileceği gibi, faz sensitif “inversion recovery” bazlı rekonstrüksiyon (PSIR) sekansı ile kullanıcıdan bağımsız olarak da belirlenebilir (39).

Miyokardiyal patolojinin tipine ve yaygınlığına göre LGE paterni değişiklik göstermektedir. Fokal miyokardiyal fibrozis, sağlıklı ve patolojik miyokard dokusu arasında net bir sınır oluşturduğu için, LGE ile oldukça başarılı bir şekilde değerlendirilebilmektedir.

4.5.2.2. Doku Karakterizasyon Teknikleri

4.5.2.2.1. T1 Haritalama

T1 değeri, dokuya ait longitudinal relaksasyon süresi olup dokunun intrinsik özelliklerini gösteren bir biyomarker olduğu düşünülmektedir. T1 haritalama yönteminde, inversiyon (180°) veya satürasyon (90°) prepulsu ile gerçekleştirilen hazırlık aşamasından sonra, tek nefes tutma süresinde, T1 manyetizasyonunun geri kazanımı sırasında, çeşitli zaman noktalarında elde edilen görüntüler inversiyon sürelerine göre sıralanıp birleştirilerek piksel bazlı parametrik renkli haritalar elde edilmektedir (11, 40). Miyokardiyal T1 değerleri, bu haritalar üzerinde seçilen alanlara yerleştirilen ROI’ler ile ölçülmektedir.

Look ve Locker, T1 relaksasyon sürelerini ölçmeye yönelik, manyetizasyon inversiyonundan sonra ardışık veri elde edilmesine dayanan ve Look-Locker sekansı (LL) olarak isimlendirilen bir yöntem geliştirmişlerdir (40). Bu yönteme göre, 180° inversiyon pulsu gönderildikten sonra, prospektif olarak kardiyak siklus fazı ayırt edilmeden ve kalp hareketine göre düzeltme olmadan görüntü elde edilmektedir. LL sekansları, LGE görüntülemeye, miyokardın optimum baskılanması için inversiyon zamanının (TI scout) belirlenmesinde kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemde farklı kardiyak sikluslarda görüntü elde edilmesi nedeniyle, miyokardiyumun piksel bazlı değerlendirmesi mümkün olmamaktadır. Günümüzde

ise, T1 haritalama için farklı çekim protokolleri uygulanmakla birlikte temelde 2 farklı hazırlık aşaması bulunmaktadır (11, 39, 40).

1) IR

- Çoklu nefes tutma FLASH
- MOLLI 3(3)3(3)5: LL sekansının kısıtlılıklarına çözüm olarak geliştirilmiş ilk protokoldür. Tek nefes tutma süresinde, 17 kalp atımı boyunca, hep aynı kardiyak siklus fazında (diastolde), kalp hareketine göre düzeltilmiş toplamda 11 görüntü eldesi sağlar. T1 geri kazanım eğrisini daha eşit bir şekilde örneklemek için farklı T1 değerlerine sahip çoklu inversiyonlar uygulanır. Günümüzde klinik pratikte çeşitli MOLLI varyantları kullanılmaktadır.
- MOLLI 5(3)3: Bu protokol, tek nefes tutma süresinde, 2 inversiyon pulsu kullanarak, 11 kalp atımı boyunca (ardışık kalp atımları boyunca 5 görüntü elde edilir, 3 kalp atımı boşluk bırakılır ve ardışık kalp atımları boyunca 3 görüntü elde edilir) toplamda 8 görüntü eldesi sağlar. Kalp atış hızından en az etkilenen protokoldür.
- “Shortened Modified Look-Locker Inversion” (ShMOLLI): Göreceli olarak uzun nefes tutma süresini kısaltmak için geliştirilen, 9 kalp atımı boyunca toplamda 7 görüntü eldesi sağlayan sekanstır.
- Diğer modifiye MOLLI protokolleri

2) Satürasyon geri kazanımı (“saturation recovery” – SR)

- SAPT1
- “Saturation Recovery Single Shot Acquisition” (SASHA): Göreceli olarak uzun nefes tutma süresini kısaltmak için geliştirilen, 9 kalp atımı boyunca toplamda 7 görüntü eldesi sağlayan sekanstır.

3) Kombine IR/SR

- “Saturation Pulse Prepared Heart Rate Independent Inversion Recovery” (SAPPHIRE)

T1 haritalama, intraselüler ve ekstraselüler kompartmanın birlikte değerlendirilmesi sağlar ve gadolinyum bazlı kontrast ajanlar kullanılmadan nativ miyokardda (nativ T1

haritalama) veya gadolinyum bazlı kontrast ajanlar kullanılarak (post-kontrast T1 haritalama) gerçekleştirilebilir. Dokunun nativ T1 değerini, demir birikimi ve yağ infiltrasyonu (Anderson-Fabry hastalığı, kronik miyokard infarktüsünde görülen lipomatöz metaplazi) düşürürken; ödem varlığı (inflamasyon, miyokardit, akut miyokard infarktüsü), fibrozis (başlıca kardiyomiyopatiler) ve amiloid birikimi (amiloidozis) yükseltmektedir (11, 40). Ayrıca, manyetik alan gücü, kullanılan haritalama protokolü, kardiyak faz, yaş ve cinsiyet gibi faktörler, dokunun nativ T1 değerini etkilemektedir (41). Örneğin 3 T manyetik alan gücüne sahip MRG cihazından gerçekleştirilen nativ T1 haritalama ile elde edilen T1 değerinin 1.5 T'ye göre daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu nedenle her görüntüleme merkezinin, kendi sekans spesifik referans T1 değerlerini belirlemesi gerekmektedir. Post-kontrast T1 değeri ise, nativ T1 değerine göre daha çok değişkenlik gösteren bir parametre olup, kullanılan gadolinyum bazlı kontrast maddenin cinsi ve dozu, enjeksiyon şekli, renal klirens, vücut kompozisyonu ve kontrast madde enjeksiyonu sonrası geçen zaman gibi birçok faktörden etkilenmektedir (40). Günümüzde klinik pratikte, post-kontrast T1 haritalama esas olarak ECV hesaplaması için kullanılmaktadır.

4.5.2.2.1.1. ECV

Nativ ve post-kontrast T1 değerlerinin birlikte kullanılması ile, gadolinyum bazlı kontrast maddenin ekstraselüler alanda birikmesi temeline dayanarak, yalnızca ekstraselüler kompartmanın değerlendirilmesine imkan tanıyan ECV hesaplanabilmektedir. ECV, nativ ve post-kontrast T1 değerlerinin oranlanması ile Şekil 4.3.'de sunulan formüle göre hesaplandığı için, post-kontrast T1 haritalamaya göre daha fizyolojik ve tekrarlanabilir bir parametre olarak kabul edilmekte olup post-kontrast T1 değeri yukarıda bahsedilen için diğer faktörlerden etkilenmemektedir. Ayrıca dokunun ECV değeri, post-kontrast T1 değerine göre, fibrozisin histopatolojik korelasyonunda daha üstün bir parametre olduğu gösterilmiştir (42). T1 haritalama değerlerinden farklı olarak sağlıklı miyokardiyal dokunun ECV değeri 25.3 ± 3.5 olup her merkez için benzerdir (40). ECV değerini, trombüs ve yağ infiltrasyonu düşürürken; başlıca ekstraselüler alanda hacim artışına neden olan fibrozis varlığı yükseltmektedir (40). Klinik pratikte, ECV haritaları oluşturularak vizüel değerlendirme yapılabileceği gibi, ROI çizimleri ile spesifik miyokardiyal bölgeler için de ECV hesaplanabilir.

$$ECV = (1 - Hct) \frac{1 / \text{postkontrast T1miyokard} - 1 / \text{nativ T1miyokard}}{1 / \text{postkontrast T1kan} - 1 / \text{nativ T1kan}}$$

Şekil 4.3. ECV formülü

4.5.2.2.2. T2 Haritalama

T2 değeri, dokuya ait transvers relaksasyon süresi olup esas olarak inflamasyon ve/veya infarktüs zemininde gelişen ödemi göstermek için kullanılmaktadır. T2 süresi dokunun su içeriğiyle ilişkili olup ödem varlığında, miyokardiyal T2 süresi kısalır. T2 haritalama, standart siyah kan T2 ağırlıklı ve STIR görüntülere göre miyokard ödeminin daha başarılı ve nicel tespitini sağlamakta olup klinik pratikte başlıca miyokardit, akut miyokard infarktüsü ve Takotsubo kardiyomiyopatisi gibi patolojilerde kullanılmaktadır (10, 43).

4.5.2.2.3. T2* Haritalama

T2* değeri, dokuya ait manyetik alan inhomojenitesi varlığında ölçülen transvers relaksasyon süresi olup demir yükünü göstermektedir. Miyokardda demir birikimi varlığında, miyokardiyal T2* süresi kısalır. T2* haritalama, özellikle hemakromatozis ve kronik transfüzyon ihtiyacı olan hastaların takibinde ve demir şelasyon tedavisi ihtiyacını belirlemede kullanılabilir (44, 45). Ayrıca klinik pratikte T2* haritalama, akut miyokard infarktüsünde (MI) miyokarddaki mikrovasküler hasar ile hemorajinin belirlenmesinde de kullanılmaktadır (45).

4.5.3. Görüntüleme Planları

Kalbin toraks içindeki oryantasyonu, kalp odacıkları ve kapakçıklarının birbiriyle olan anatomik ilişkisi göz önünde bulundurulduğunda, KMR çekimi sırasında görüntüleme planlarının, görüntüleme endikasyonuna yönelik olarak uygun şekilde seçilmesi gerekmektedir. KMR çekimi, geniş “field of view” (FOV) ile EKG tetikleme olmadan vücudun anatomik düzlemlerine göre (transvers, horizontal ve sagittal) belirlenen “localizer” görüntülerin elde edilmesi ile başlar. Kalbin anatomik özelliklerine göre belirlenen standart planlar bu “localizer” görüntülerin üzerinden oluşturulur; 2 oda (vertikal uzun aks), 4 oda (horizontal uzun aks) ve kısa aks (46). Standart görüntülere ek olarak, 3 oda (sagittal sol ventrikül “outflow” trakt - LVOT), sağ ventrikül çıkış yolu ve sagittal oblik görüntüler de elde edilebilir (36):

- 2 oda (vertikal uzun aks) görüntü: Sol atriyum (LA) ve LV birlikte görüntülenir. Duvar hareketleri (özellikle anterior ve inferior duvar), global LV fonksiyonu, mitral kapak patolojileri değerlendirilebilir.
- 4 oda (horizontal uzun aks): LA, LV, sağ atriyum (RA) ve sağ ventrikül (RV) birlikte görüntülenir. Mitral ve triküspit kapak patolojileri değerlendirilebilir.
- Kısa aks: LV ve RV birlikte görüntülenir.
- 3 oda (sagittal LVOT): LA, LV ve aort birlikte görüntülenir. LVOT ve aort kapak patolojileri değerlendirilebilir.

4.5.4. Endikasyonlar

KMR'nin klinik endikasyonları arasında başlıca, konjenital kalp hastalıkları, edinilmiş vasküler hastalıklar, koroner arter hastalığı, kardiyomiyopatiler, perikardiyal hastalıklar, kardiyak kitleler ve kapak hastalıkları yer almaktadır. Kardiyomiyopati ana başlığı altında, dilate kardiyomiyopati, miyokardit, hipertrofik kardiyomiyopati, aritmojenik kardiyomiyopati, kardiyak amiloidoz, miyokardiyal demir birikimi, LVNC, Fabry hastalığı, kardiyak sarkoidoz, Takotsubo kardiyomiyopatisi ve endomiyokardiyal fibroelastozis sınıf I endikasyon grubu içerisinde yer alırken, restriktif kardiyomiyopati, kemoterapi ilişkili kardiyomiyopati ve atlet kalbi sınıf II endikasyon grubu içerisinde kabul edilmektedir (47). Kontrastlı KMR, bilinen kardiyomiyopati olgularında, ilk değerlendirmede sınıf I öneri grubu içerisinde yer almaktadır. Ayrıca takiplerde hastalık progresyonu ile risk durumunu belirlemede ve klinik yaklaşımı belirlemede; amiloidoz, Anderson-Fabry hastalığı, sarkoidoz, inflamatuvar kardiyomiyopatiler ve kardiyak tutulumu olan hemokromatozis hastalarında seri takiplerde ve terapötik yanıtı değerlendirmede; aile öyküsü bulunan olgularda, erken hastalığı tespit etmek için genotip-pozitif/fenotip-negatif aile üyelerinde sınıf IIa öneri grubu içerisinde kabul edilmektedir (25).

Sol ventrikül hipertrofisi bulunan ancak infiltratif veya depo hastalığı ve sporcu kalbi gibi alternatif tanılardan şüphelenilen olgular ve HKM şüphesi bulunan ancak ekokardiyografinin yetersiz kaldığı olgular, KMR için sınıf I görüntüleme endikasyonu olarak kabul edilmektedir. Ayrıca ani kardiyak ölüm için yüksek riskli kabul edilmeyen, klinik değerlendirmeden sonra implante edilebilen kardiyoverter-defibrilatör (ICD) kararının belirsiz olduğu HKM hastalarında, EF ve maksimum LV duvar kalınlığının (LVDK) ölçümü, LV apikal anevrizması varlığını ve LGE ile miyokardiyal replasman fibrozisi derecesini değerlendirmek için; obstrüktif HKM hastalarında ekokardiyografide (EKO) obstrüksiyonun anatomik

mekanizmasının kesin olmadığı ve SRT (septal redüksiyon tedavisi) seçimi ve planlaması konusunda bilgi vermek için KMR ile görüntüleme endike kabul edilmektedir (27).

KMR ile, DKM ve HKM hastalarında, sine görüntülemelerde LV hacim ve kütlesi ile global fonksiyon ölçümü, LGE ve T1 haritalama ile skar varlığı değerlendirmesi yapılır. Ayrıca HKM hastalarında ek olarak LV maksimum duvar kalınlığı (LVDKmaks) ve varsa LVOT gradiyenti ölçülmelidir (48). DKM ve HKM hastalarının KMR raporlarında belirtilmesi önerilen bulgular Tablo 4.2’de sunulmuştur (49).

Tablo 4.2. DKM ve HKM hastalarında önerilen raporlama

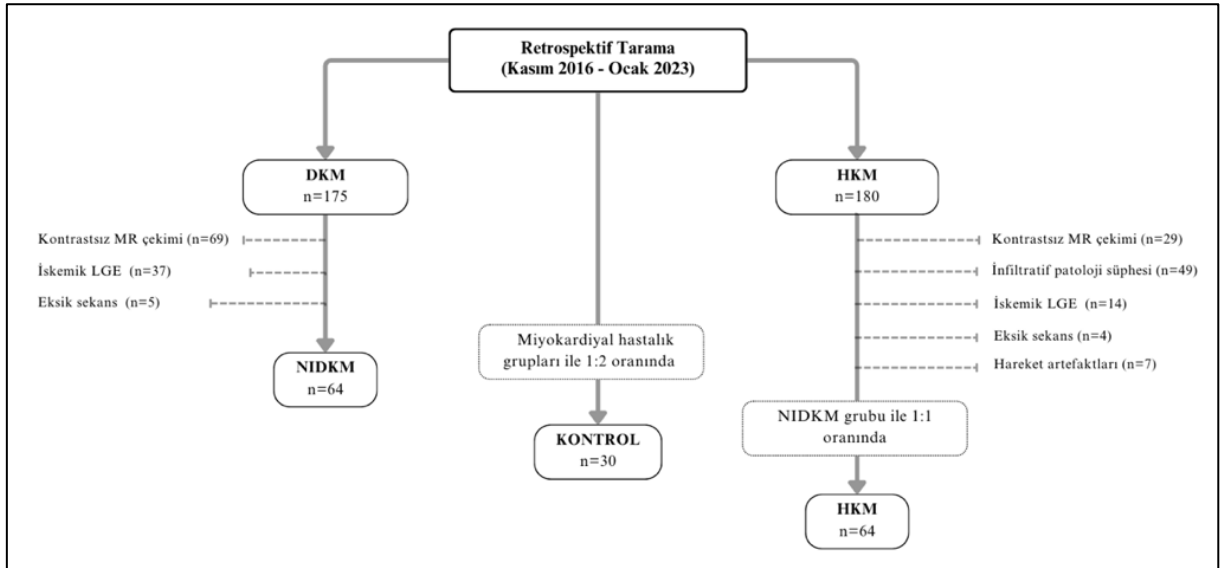
	DKM	HKM
Anatomik/Yapısal	LV hacmi ve kütlesi* • LVEDV, LVEDVi, LVESV, LVESVi • LV kütlesi, LV kütle indeksi Duvar kalınlığı* • Korunmuş, incelmış, kalınlaşmış Trabekülasyonlar* • Normal, belirginleşmiş, LV non-compaction kriterlerini karşılayan RV hacmi* • RVEDV, RVEDVi, RVESV, RVESVi LA • 3 oda görüntüde çapı* • Hacmi* • Pulmoner ven anatomisi (ablayon ihtiyacı olabilecek AF fibrilasyonu bulunan hastalarda)	Anatomi, hipertrofi paterni* • Asimetrik ise, hipertrofinin baskın bölgesel dağılımı (apikal, septal, mid-kaviter gibi) • Ters septal kurvatur • Mid-kaviter veya LVOT obstrüksiyonu • Yarıkların veya kriplerin varlığı ve yeri • RV tutulumu Hipertrofinin şiddeti* (kasa ake bSSFP sine görüntüde ölçüm) • Maksimum duvar kalınlığı • Hipertrofik olmayan segmentlerin kalınlığı Papiller kas anatomisi* • Hipertrofi varlığı • Apikal yer değiştirme İntraventriküler trombus* • Boyutu, yeri, hareketliliği LV hacmi ve kütlesi* • LVEDV, LVEDVi, LVESV, LVESVi • LV kütlesi, LV kütle indeksi RV hacmi* • RVEDV, RVEDVi, RVESV, RVESVi LA* • 3 oda görüntüde çapı • Hacmi Apikal anevrizma varlığı*
Fonksiyonel	LVEF* RVEF* Bölgesel duvar hareket anormallikleri* • hipokinezi, akinezi, diskinezi Dissenkroni • Varlığı ve yeri* • Strain ilişkili veriler Intraventriküler trombus* • Boyutu, yeri, hareketliliği Mitral regürjitasyon* • Mekanizması Regürjitan volüm ve fraksiyon Aort kapak fonksiyonu (anlamli aort yetersizliğini dışlamak için)	LVEF* RVEF* SAM* • 3 oda sine görüntülerde LVOT düzeyinde türbülans Pik sistolik LVOT velocity/gradient ölçümü Mitral regürjitasyon* • Mekanizması Regürjitan volüm ve fraksiyon
Perfüzyonel	Vasodilatör stres perfüzyon • Bilinen koroner arter hastalığı olan hastalarda indüklenelir iskemiyi değerlendirmek için • İndüklenelir iskemiyi dışlamak için koroner anatominin bilinmediği hastalarda	Vasodilatör stres perfüzyon • Göğüs ağrısı olan hastalarda mikrovasküler iskemiyi tanımlamak ve epikardiyal koroner arter hastalığına bağlı iskemiden ayırmak için
Doku Karakterizasyonu	LGE’de bölgesel fibrozis (varlığı, yaygınlığı, yeri, intramural bölgesel dağılım paterni)* LGE’nin yaygınlığı (LV kütlesinin %’si) Gelişmiş doku karakterizasyon indeksleri • Nativ T1 • T2 (troponin yüksekliliği olan hastalarda) • ECV	LGE’de bölgesel fibrozis (varlığı, yaygınlığı, yeri, intramural bölgesel dağılım paterni)* LGE’nin yaygınlığı (LV kütlesinin %’si) Gelişmiş doku karakterizasyon indeksleri (önerilen 3 - elde edilirse, 4 isteğe bağlı) • Segmenter nativ T1 • Anormal T1 değerlerinin lokalizasyonu • Troponin yüksekliliği olan hastalarda bölgesel T2 artışıının yeri ve büyüklüğü • Segmenter ECV • Global ECV • Artmış ECV değerlerinin lokalizasyonu ve şiddeti (%)

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Çalışma Popülasyonunun Belirlenmesi

Kasım 2016 ile Ocak 2023 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda herhangi bir klinik ön tanı için 1.5 Tesla cihazda KMR çekimi gerçekleştirilen ve görüntüleri PACS ortamında kayıtlı olgular retrospektif olarak taranmıştır.

Hastalar çalışmaya dahil edilmeden önce görüntüleme bulgularına göre gruplandırılmıştır. Koroner arter hastalığı veya anormal stres ile açıklanamayan LV dilatasyonu [yaş ve cinsiyete göre belirlenmiş referans aralıkları ile karşılaştırıldığında, vücut yüzey alanına göre (VYA) indekslenmiş artmış LV end-diyastolik volüm indeksi (LV-EDVi) ve LV end-sistolik volüm indeksi (ESVi) ($EDVi > 100$, $ESVi > 37$)] ve sistolik disfonksiyonu [$LV-EF < \%56$] bulunan hastalar NIDKM olarak kabul edilmiştir (25, 26, 50, 51, 52). LV dilatasyonu yokluğunda, anormal yüklenme koşulları olmadan LV diyastol sonu duvar kalınlığı 15 mm ve üzerinde fazla olan hastalar ise HKM olarak kabul edilmiştir (25, 26, 27). Eğer HKM olan bir hastada pozitif genetik test veya aile öyküsü mevcut ise, LV diyastol sonu duvar kalınlığı için alt sınır 13 mm olarak belirlenmiştir (27). Normal KMR bulgularına sahip 30 normotansif birey kontrol grubu olarak kabul edilmiştir. KMR bulgularına göre 1) iskemik tip LGE; 2) amiloidoz, demir birikimi, aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisine bağlı miyokardiyal infiltrasyon bulgusu; 3) ciddi primer kalp kapak hastalığı veya 4) nondiagnostik görüntülere neden olan artefaktlı görüntülere sahip olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. Sonuç olarak, NIDKM (n= 64), HKM (n= 64) ve kontrol grubu (n= 30) olmak üzere toplam 158 olgu çalışmaya dahil edilmiştir (Şekil 5.1.). HKM grubundaki örneklem büyüklüğü NIDKM grubu ile eş oranda; kontrol grubundaki örneklem büyüklüğü ise her iki miyokardiyal hastalık grubunun yarısına sahip olacak şekilde randomize olarak düzenlenmiştir. Hastalara ait demografik veriler Tablo 5.1.'de sunulmuştur.



Şekil 5.1. Çalışmaya dahil edilme şeması

Tablo 5.1. Çalışma gruplarına ait demografik veriler. Değerler ortalama $\pm$ SS ve/veya sayı (%) olarak sunulmuştur. * $p < 0.05$.

	KONTROL (n=30)	NIDKM (n=64)	HKM (n=64)
Yaş (yıl)	39,3 $\pm$ 13,6	43,8 $\pm$ 15	48,5 $\pm$ 15*
Erkek	19 (% 63,3)	41 (% 64,1)	43 (% 67,2)
Kilo (kg)	81 $\pm$ 11,8	77,8 $\pm$ 16,4	81,1 $\pm$ 16
Boy (m)	1,73 $\pm$ 0,1	1,71 $\pm$ 0,2	1,69 $\pm$ 0,1
VKI (kg/m ²)	27 $\pm$ 4	26,8 $\pm$ 6,2	28,3 $\pm$ 4,4
VYA (m ²)	1,96 $\pm$ 0,2	1,88 $\pm$ 0,21	1,91 $\pm$ 0,2

5.2. Kardiyak MRG Çekim Protokolü

KMR incelemeleri, 1.5 T manyetik alan gücüne sahip cihazda (Aera, Siemens Healthcare), 18 kanallı koil kullanılarak, standardize çekim protokolü ile supin pozisyonunda gerçekleştirilmiştir.

Kardiyak hacim ve fonksiyon değerlendirmesi için görüntüler SAX ve tek kesitli uzun aks görüntüler olarak elde edilmiştir. Sine görüntüler, retrospektif gating ve ekspirasyonda nefes tutma ile, paralel görüntüleme [generalized autocalibrating partial parallel acquisition” (GRAPPA) faktör 3] ve SSFP tekniği kullanılarak gerçekleştirilmiştir [”repetition time/time to echo” (TR/TE) 42.98/1.33; kayma açısı 80°; uzaysal rezolüsyon 1.63 Å~ 1.63 Å~ 8 mm)].

Nativ T1 haritalama görüntüleri, gadobutrol uygulamasından önce, SAX görüntülerde, bazal, midventriküler ve apikal seviyelerde, kalp hızı düzeltilmiş MOLLI 5(3)3 sekans şeması kullanılarak elde edilmiştir. T1 haritalama, daha önce bildirilen yöntemle göre, SSFP tekniği ile MOLLI sekansı kullanılarak, mid-diyastolde nefes tutma ile gerçekleştirilmiştir (21,22). Ayrıca her olgu için bazal seviyede aynı kesit düzeyini elde etmek için, bazal kesit “5’ in 3” yöntemi kullanılarak daha önce bildirilen yöntemle göre standardize edilmiştir (53). Bu teknik ile, ventriküler kavite ilk olarak end-sistolde tabandan apekse kadar beş kesite ayrılmış, daha sonra bazal, midventriküler ve apikal kesitler elde etmek için ilk ve son kesitler çıkarılmıştır.

Magnitud LGE görüntüleri, 0.1 mmol/kg gadobutrolün intravenöz enjeksiyonundan yaklaşık 9-10 dakika sonra, Look-Locker görüntülerinde tespit edilen baskılanma süresine göre seçilen inversiyon zamanı (“inversion time”-TI) ile elde edilmiştir.

Nativ T1 haritalama ve LGE görüntüleri için uygulanan sekans parametreleri Tablo 5.2.’de sunulmuştur.

Tablo 5.2. Nativ T1 haritalama ve LGE görüntüler için uygulanan sekans parametreleri

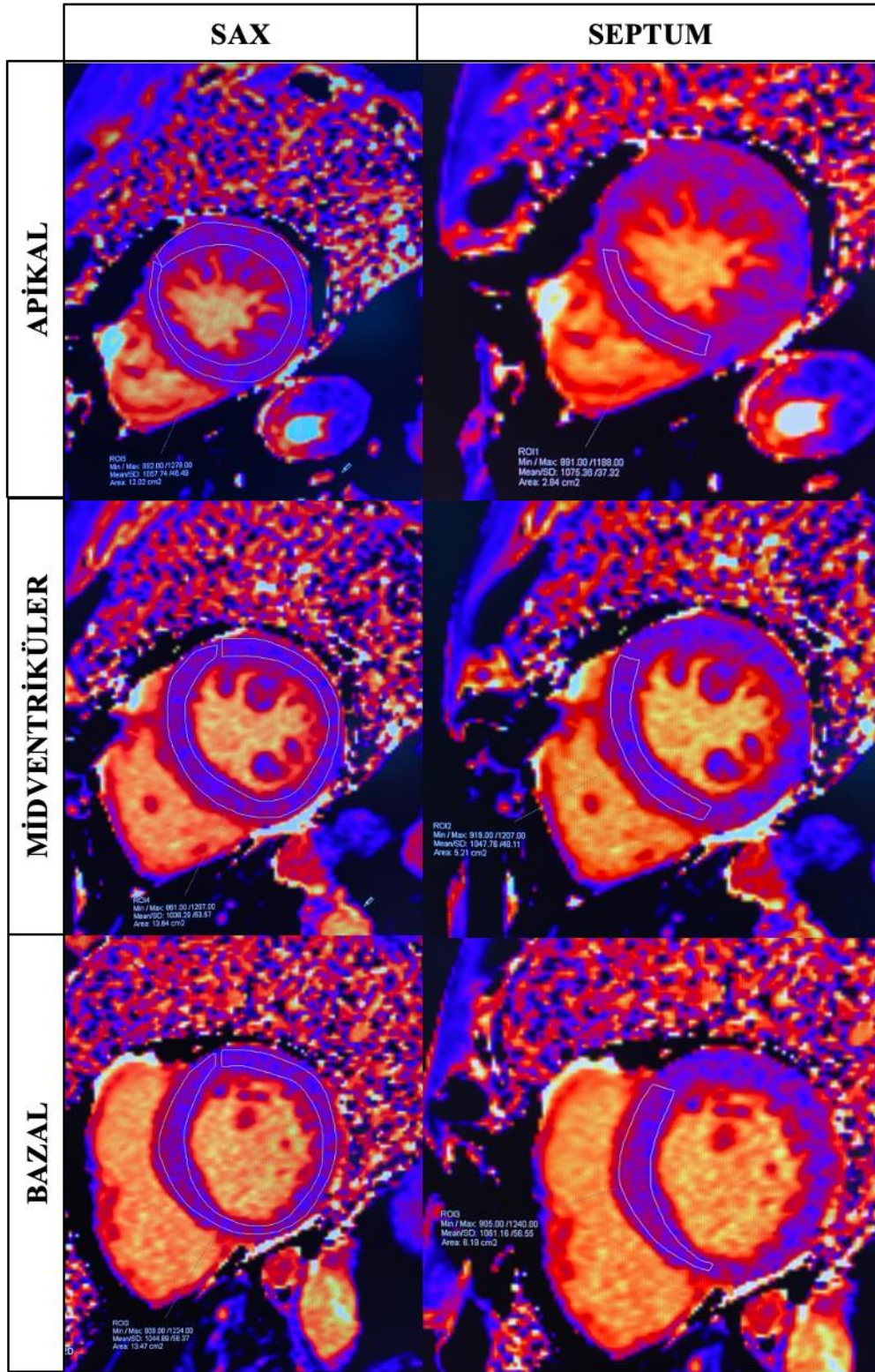
	Nativ T1 Haritalama	LGE
TR (ms)	272	702
TE (ms)	1,12	1,09
TI (ms)	180	-
FOV (mm)	360x360	340x340
Kesit kalınlığı (mm)	8	8
Kesit sayısı	3	3

5.3. Görüntülerin Değerlendirilmesi

Kardiyak hacim ölçümleri görüntüleme yazılımı iş istasyonu (syngo.via, Siemens Healthineers) üzerinden gerçekleştirildi. Endokardiyal ve epikardiyal konturlar end-diyastol ve end-sistolde manuel olarak çizildi. Sol ventrikülün global fonksiyonu Simpson kuralı kullanılarak belirlendi ve ventriküler hacim (EDV, ESV), sine görüntülerde kısa aks kesitlerde birbirine paralel birden fazla alt volümün toplanmasıyla hesaplandı (54). Tüm hacim verileri VYA’na göre normalleştirildi. EF ve SV şu formüller ile hesaplandı: $SV = EDV - ESV$ ve $EF =$

SV/EDV. Tüm olguların miyokard kalınlığı, kısa aks görüntülerde end-diyastolde LV'e dik olarak ölçüldü ve maksimum değer not edildi.

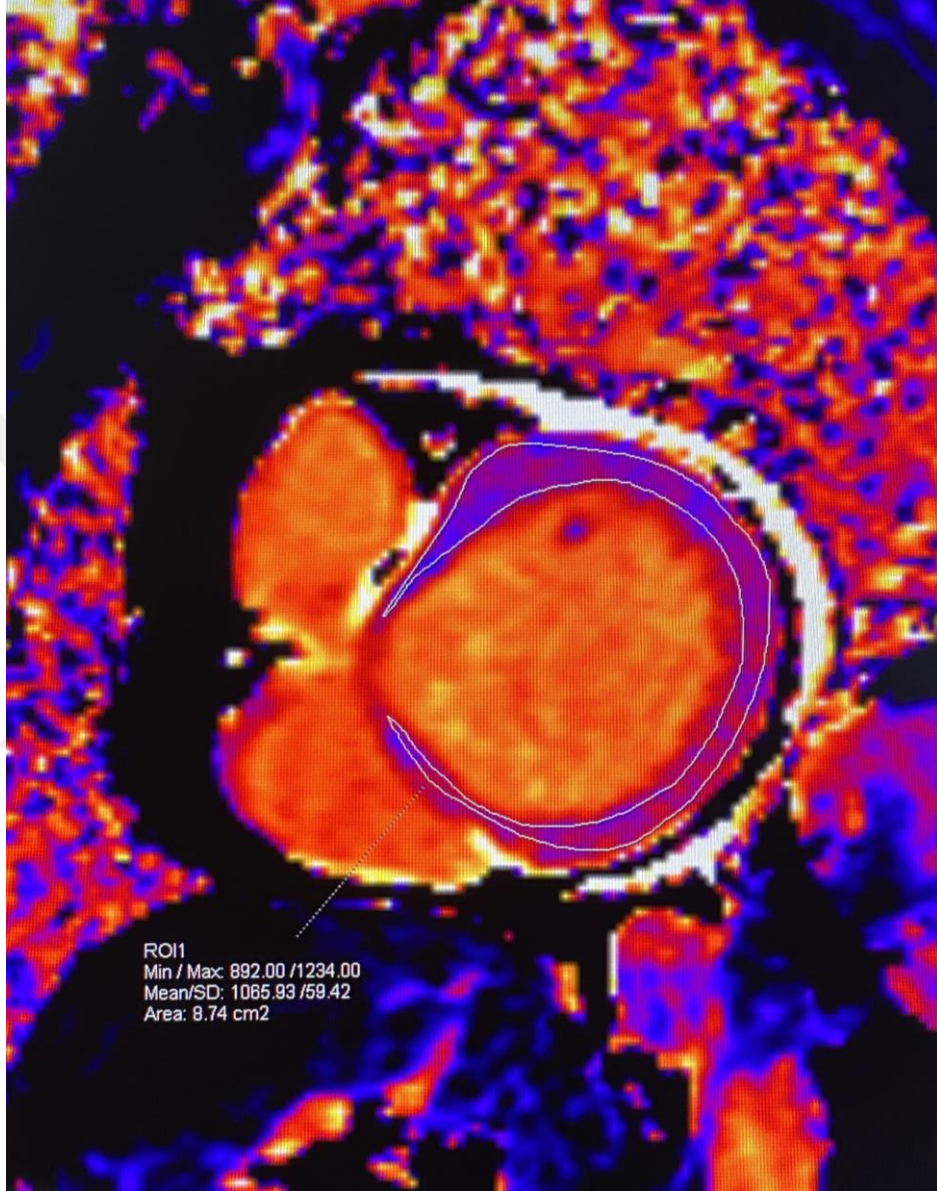
Nativ T1 haritalama ölçümleri, görüntüleme yazılımı iş istasyonu (syngo.via, Siemens Healthineers) üzerinden, hareket düzeltmeli haritalar ile, bazal, orta ventriküler ve apikal düzeylerde, kısa aks görüntülerde sol ventrikül miyokardının tamamını kapsayacak şekilde (SAX) ve interventriküler septumdan gerçekleştirildi (Şekil 5.2). ROI'ler, karşılık gelen LGE görüntülerine bakılmadan, papiller kaslar hariç tutularak, kan havuzunun ve endokardiyal ve epikardiyal sınırlardaki potansiyel kısmi hacim etkilerinin dahil edilmesinden kaçınmak için dikkatlice çizildi. Hem ortalama hem de standart sapma (SS) değerleri not edildi. Miyokardiyal nativ T1 değerlerine ait heterojenite daha önce bildirilen yöntemle değerlendirilmiş ve varyasyon katsayısı (CoV), SS değerinin ortalama nativ T1 değerine bölünmesi ile hesaplandı (55,56). Nativ T1 ölçümleri, tek bir gözlemci (KMR'de 3 yıllık deneyime sahip) tarafından gerçekleştirildi. Rastgele seçilen olguların T1 haritaları, gözlemci içi uyumu analiz etmek için ilk gözlemci ve gözlemciler arası uyumu analiz etmek için ikinci bir gözlemci (KMR'de 12 yıllık deneyime sahip) tarafından yeniden ölçüldü.



Şekil 5.2. Nativ T1 haritalama ölçüm teknikleri; ROI'ler, kısa aks görüntülerde, tüm LV miyokardını kapsayacak şekilde (SAX) ve interventriküler septum düzeyinde, 3 ayrı seviyeden manuel olarak çizildi.

Sadece bazal seviyeden gerçekleştirilen haritalama görüntüsüne sahip üç hastanın ölçümleri çalışmaya dahil edilmedi. T1 haritalama görüntü kalitesinin etkilenmemesi için, düzeltilemeyen ciddi solunum ve hareket artefaktları olan 10 hastanın 20 ölçümü çalışmadan

ıkarıldı. Ayrıca bazal kesit görüntülerinde LVOT görünümü olan 3 hastanın 3 septal ölçümü çalışmaya dahil edilemedi (şekil 5.3.). Sonuç olarak, 16 hastaya ait, toplam 11 SAX (8 apikal, 2 midventriküler ve 1 bazal kesit) ve 9 septal (7 apikal, 1 midventriküler ve 1 bazal kesit) lm, aynı hastanın diğr ölçümleri ile birlikte çalışmadan çıkarılmış, 142 hasta analiz edildi.



şekil 5.3. Bazal kesit nativ T1 haritalama görüntüsü; LVOT nedeniyle oluşan kontaminasyon ve parsiyel hacim etkileri nedeniyle SAX lmne septum dahil edilmedi.

LGE görüntüleri, kontrastlanma varlığı açısından ardışık kısa aks görüntülerde görsel olarak incelenerek LGE varlığı not edildi.

5.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 13.0 (SPSS, Inc, Chicago, Illinois) paket programında gerçekleştirilmiştir. Tüm veriler Shapiro-Wilk testi kullanılarak normallik açısından kontrol edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirtilirken, nominal değişkenler için sayı ve yüzde (%) olarak sunulmuştur. Gruplar arasındaki farklılıkları karşılaştırmak için, kategorik verilerde Ki-Kare testi veya Fisher'in Kesin Testi, sürekli verilerde ise Student's t-Testi veya Paired t-Testi uygun şekilde kullanılmıştır. Parametrik olmayan sürekli değişkenler arasındaki farkları karşılaştırmak için Mann-Whitney Testi veya Wilcoxon Testi kullanılmıştır. İki'den fazla grup arasındaki farklılıkları karşılaştırmak için ANOVA metodu kullanılmıştır. Gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum analizleri sınıf içi korelasyon katsayısı testi (ICC) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. NIDKM ve HKM vakalarını daha doğru tahmin eden T1 haritalama değerlerini belirlemek için "Receiver Operating Characteristic" (ROC) eğrisi analizi yapılmıştır. Farklı ölçüm tekniklerinin AUC değerlerini karşılaştırmak için DeLong testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık p -değerinin 0.05'ten küçük olması olarak tanımlanmıştır.

NIDKM, HKM ve kontrol grupları arasında miyokardiyal nativ T1 değerleri açısından 0,25'lik (Cohen-f) bir etkiyi 0,8'lik bir güçle tespit etmek için 0.05 anlamlılık düzeyinde çalışmaya dahil edilmesi gereken minimum denek sayısı 158'dir. Bu çalışmada 2:2:1 oranı kullanılarak ve NIDKM grubundan 64, HKM grubundan 64 ve kontrol grubundan 30 kişi çalışmaya dahil edilecektir. Örneklem büyüklüğü G*Power (versiyon 3.1.9.2) hesaplaması ile "Many Groups: ANOVA: Tek Yönlü" ile hesaplanmıştır.

6. BULGULAR

6.1. Çalışma Popülasyonunun Demografik Özellikleri

Çalışmaya NIDKM (n= 64), HKM (n= 64) ve kontrol grubu (n= 30) olmak üzere toplam 158 olgu dahil edildi. Tüm gruplar, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ) ve VYA açısından benzerdi. NIDKM ve HKM grupları arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

6.2. Kardiyak MRG Analizi

6.2.1. Morfolojik Değerlendirme ve Fonksiyonel Ölçümler

Olguların, global morfolojik ve fonksiyonel ölçümlerine ait veriler Tablo 6.1.'de sunulmuştur. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; HKM'li hastaların LV kütle indeksleri ve LV maksimum duvar kalınlığı anlamlı olarak daha yüksek iken ($p < 0.001$), NIDKM'li hastalar anlamlı olarak daha geniş kavite volümlerine (LV-EDVi ve LV-ESVi) ve daha düşük EF'ye sahipti ($p < 0.001$).

Tablo 6.1. Çalışma gruplarına ait global morfolojik ve fonksiyonel ölçümler. Değerler ortalama $\pm$ SS ve/veya sayı (%) olarak sunulmuştur. * kontrol grubu ile istatistiksel anlamlı farklılığı temsil ederken ($p < 0.05$); italik veriler NIDKM ve HKM grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılığı göstermektedir ($p < 0.05$).

	KONTROL (n=30)	NIDKM (n=64)	HKM (n=64)
Kalp hızı (atım/dk)	66,6 $\pm$ 9,4	74,8 $\pm$ 12,6*	71,7 $\pm$ 15,5
LV-EF (%)	59,8 $\pm$ 5,8	31,5 $\pm$ 10,1*	63 $\pm$ 11,6
LV- ESV indeks (mL/m2)	28,9 $\pm$ 8	88,8 $\pm$ 31,5*	25,4 $\pm$ 12,2
LV- EDV indeks (mL/m2)	70,8 $\pm$ 12	127,7 $\pm$ 29,4*	67,2 $\pm$ 18,2
LV- kütle indeksi (g/m2)	60,1 $\pm$ 10	88,4 $\pm$ 20,5*	96 $\pm$ 32,4*
LV-DKmaks (mm)	9,6 $\pm$ 1,9	8,7 $\pm$ 2,2	22,3 $\pm$ 5,7*

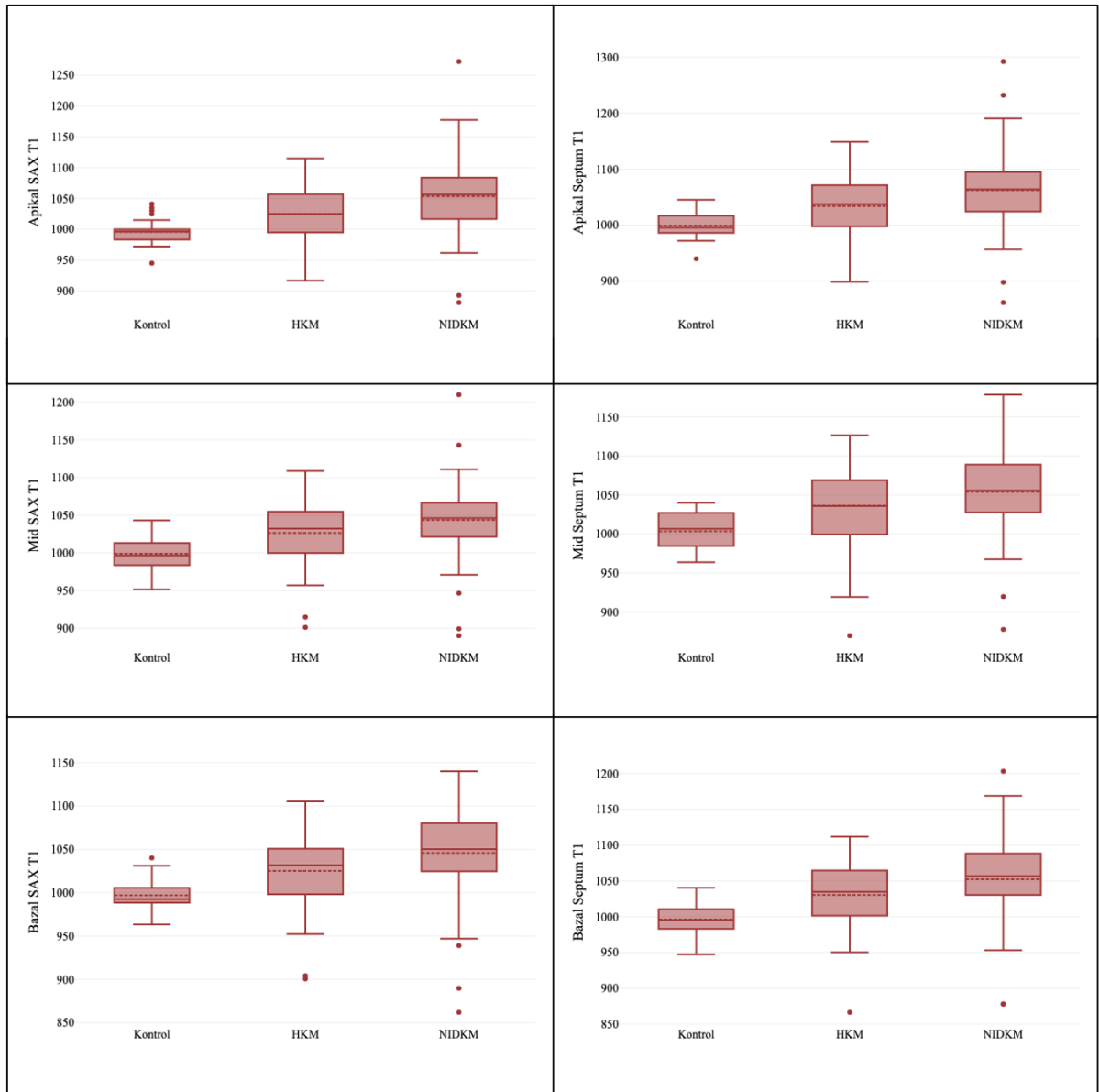
6.2.2. Nativ T1 Değerleri

Ortalama nativ miyokardiyal T1 relaksasyon süresi, kontrol grubunda 997,67 $\pm$ 23,88 ms (937,72-1045,24 ms arasında); NIDKM grubunda 1053,52 $\pm$ 58,60 ms (861,7-1292,42 ms arasında); HKM grubunda 1029,97 $\pm$ 46,36 ms (866,31-1148,9 ms arasında) bulundu (Tablo 6.2.). Nativ T1 değerleri, tüm ölçüm yaklaşımları için, her iki farklı kardiyomiyopati grubunda

kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksekti (Şekil 6.1.). Ayrıca istatistiksel analiz, midventriküler SAX ve septal ölçümler hariç tüm ölçüm yaklaşımları için NIDKM ve HKM grupları arasında anlamlı farklılıklar gösterdi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 4 hastanın (2'si NIDKM ve 2'si HKM) daha düşük ortalama T1 değerlerine (892,3±19,9 ms; 930,2±29 ms; 890,2±19,5 ms; 881,3±12,6 ms) sahip olduğunu gözlemledik. Bununla birlikte, 4 hastanın hepsinin kalp hızı normal aralıktaydı.

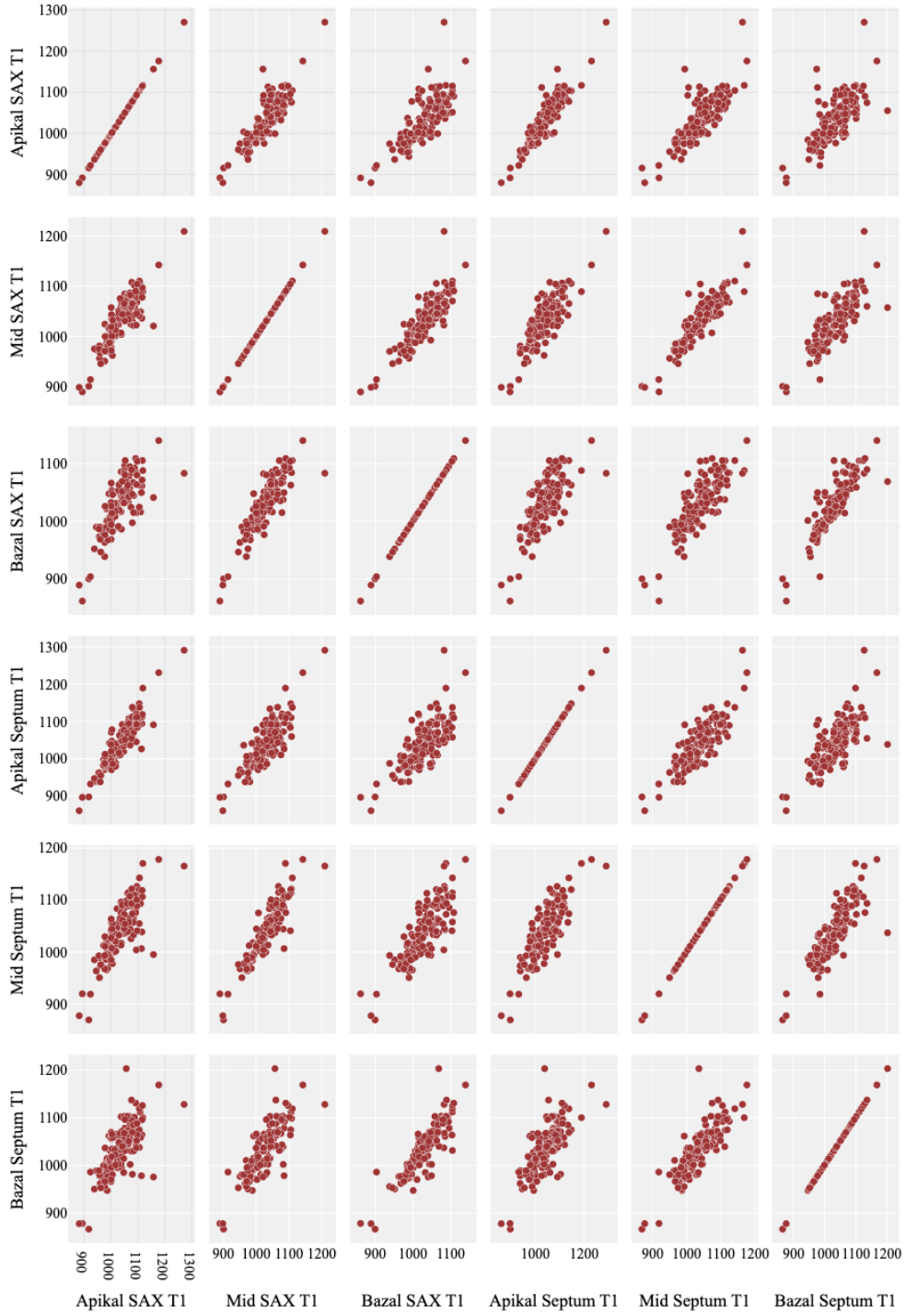
Tablo 6.2. Çalışma grupları için farklı ölçüm yaklaşımlarına ait nativ T1 relaksasyon süreleri. Değerler ortalama ± SS olarak sunulmuştur. * $p < 0.05$.

		KONTROL	NIDKM	<i>p değeri</i>	KONTROL	HKM	<i>p değeri</i>	NIDKM	HKM	<i>p değeri</i>
Nativ T1 Relaksasyon Zamanı (ms)										
SAX	Apikal	996,1 ± 23,1	1053,3 ± 60,1	<0,001*	996,1 ± 23,1	1025,4 ± 46,7	0,001*	1053,3 ± 60,1	1025,4 ± 46,7	0,013*
	Midventriküler	996,8 ± 25,8	1046,7 ± 55,6	<0,001*	996,8 ± 25,8	1026,9 ± 43,4	<0,001*	1046,7 ± 55,6	1026,9 ± 43,4	0,073
	Bazal	995,8 ± 20,8	1048,7 ± 53,3	<0,001*	995,8 ± 20,8	1026,3 ± 41,1	<0,001*	1048,7 ± 53,3	1026,3 ± 41,1	0,024*
Septum	Apikal	999,9 ± 25,6	1062,1 ± 67,5	<0,001*	999,9 ± 25,6	1034,2 ± 52,2	<0,001*	1062,1 ± 67,5	1034,2 ± 52,2	0,005*
	Midventriküler	1002,5 ± 26,6	1056,4 ± 55,7	<0,001*	1002,5 ± 26,6	1036,6 ± 50,7	<0,001*	1056,4 ± 55,7	1036,6 ± 50,7	0,097
	Bazal	994,9 ± 22,9	1054 ± 60	<0,001*	994,9 ± 22,9	1030,6 ± 44,3	<0,001*	1054 ± 60	1030,6 ± 44,3	0,039*



Şekil 6.1. Çalışma grupları için farklı ölçüm yaklaşımlarına ait nativ T1 relaksasyon sürelerinin karşılaştırılması; Her ölçüm tekniği için kontroller, HKM ve NIDKM arasındaki nativ T1 değerlerini karşılaştıran kutu grafikleri. Değerler (ms) ortalama olarak sunulmuştur. DATA tab ile oluşturulmuştur (57).

Her bir çalışma grubunda 3 kesit seviyesi için de SAX ve septal ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$). Ayrıca 6 farklı ölçüm yaklaşımı ile elde edilen ortalama nativ T1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulundu (sırasıyla $r = 0.92$ $p < 0.001$; $r = 0.95$ $p < 0.001$ ve $r = 0.92$ $p < 0.001$) (Şekil 6.2.).



Şekil 6.2. 6 farklı ölçüm tekniği arasındaki korelasyonun gösterilmesi; Tüm olgular için 6 farklı ölçüm tekniği arasındaki nativ T1 relaksasyon sürelerini karşılaştıran dağılım grafiği diyagramları. Değerler (ms) ortalama olarak sunulmuştur. DATAtab ile oluşturulmuştur (57).

Tablo 6.3.'de, SAX ve septal ölçümler arasındaki nativ T1 ölçümlerinin heterojenliği (CoV) gösterilmiştir. Tüm olgular dahil edildiğinde, CoV değerleri SAX ölçümleri için septal ROI'lerden anlamlı derecede daha yüksekti ($p < 0.001$). NIDKM grubunda CoV değerleri tüm ölçüm yaklaşımları için kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. Ayrıca, ölçümlerin

heterojenliği, NIDKM grubunda HKM grubundan ve kontrol grubunda HKM grubundan daha yüksekti (Tablo 6.4.).

Tablo 6.3. SAX ve septal ölçüm teknikleri arasında nativ T1 değerlerine ait heterojenitenin (CoV) karşılaştırılması. Değerler ortalama $\pm$ SS olarak sunulmuştur. * $p < 0.05$.

	SAX	SEPTUM	<i>p değeri</i>
CoV			
Apikal	0,056 $\pm$ 0,017	0,039 $\pm$ 0,012	<0,001*
Midventriküler	0,057 $\pm$ 0,016	0,048 $\pm$ 0,089	<0,001*
Bazal	0,060 $\pm$ 0,015	0,048 $\pm$ 0,013	<0,001*

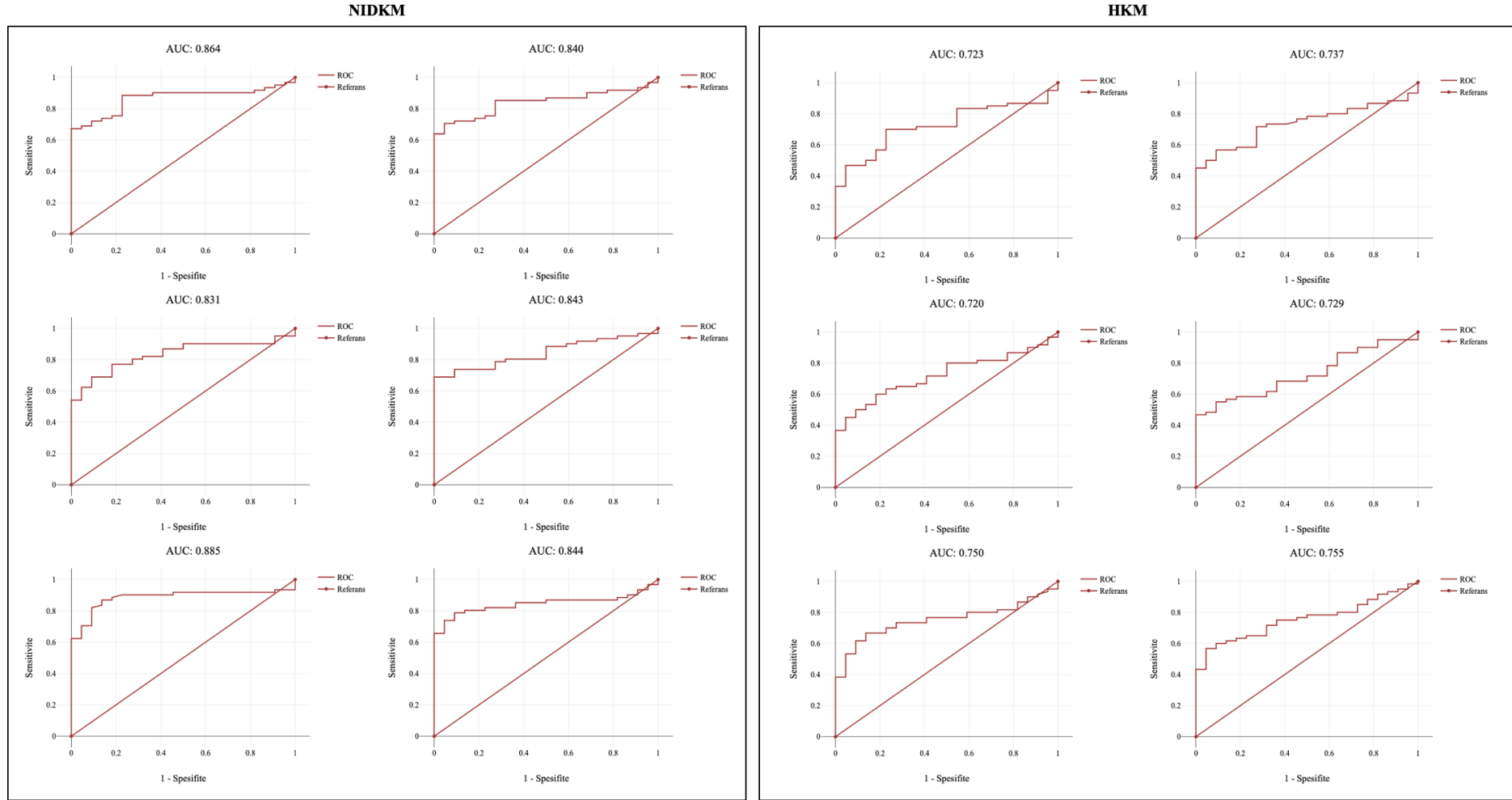
Tablo 6.4. Çalışma grupları için farklı ölçüm yaklaşımlarına ait heterojenitenin karşılaştırılması. Değerler ortalama $\pm$ SS olarak sunulmuştur. * $p < 0.05$.

		KONTROL	NIDKM	<i>p değeri</i>	KONTROL	HKM	<i>p değeri</i>	NIDKM	HKM	<i>p değeri</i>
CoV										
SAX	Apikal	0,042 $\pm$ 0,014	0,064 $\pm$ 0,018	<0,001*	0,053 $\pm$ 0,012	0,042 $\pm$ 0,014	0,006*	0,064 $\pm$ 0,018	0,053 $\pm$ 0,012	<0,001*
	Midventriküler	0,044 $\pm$ 0,015	0,065 $\pm$ 0,015	<0,001*	0,054 $\pm$ 0,013	0,044 $\pm$ 0,015	0,009*	0,065 $\pm$ 0,015	0,054 $\pm$ 0,013	<0,001*
	Bazal	0,049 $\pm$ 0,010	0,068 $\pm$ 0,014	<0,001*	0,057 $\pm$ 0,016	0,049 $\pm$ 0,010	0,004*	0,068 $\pm$ 0,014	0,057 $\pm$ 0,016	<0,001*
Septum	Apikal	0,032 $\pm$ 0,010	0,041 $\pm$ 0,012	0,002*	0,039 $\pm$ 0,012	0,032 $\pm$ 0,010	0,015*	0,041 $\pm$ 0,012	0,039 $\pm$ 0,012	0,728
	Midventriküler	0,035 $\pm$ 0,009	0,045 $\pm$ 0,014	<0,001*	0,039 $\pm$ 0,009	0,035 $\pm$ 0,009	0,088	0,045 $\pm$ 0,014	0,039 $\pm$ 0,009	0,016*
	Bazal	0,040 $\pm$ 0,011	0,051 $\pm$ 0,014	<0,001*	0,047 $\pm$ 0,012	0,040 $\pm$ 0,011	<0,035*	0,051 $\pm$ 0,014	0,047 $\pm$ 0,012	0,154

Çalışma grupları arasında, her bir ölçüm yaklaşımı için, gerçekleştirilen ROC eğrisi analizleri ve karşılık gelen eşik değerleri Tablo 6.5.'te sunulmuştur. Şekil 6.3., kardiyomiyopati gruplarının kontrol grubu ile ve her iki kardiyomiyopati grubunun kendi arasında gerçekleştirilen ROC eğrisi analizleri gösterilmiştir. Eğri altında kalan alan (AUC) 0.720 ile 0.885 aralığında anlamlı p değerlerine sahipti. Nativ T1 haritalamanın eşik değerlerine göre belirlenen tanısal performansı Tablo 6.6.'da sunulmuştur. NIDKM grubu, HKM grubuna göre daha yüksek tanısal doğruluğa ve AUC'ye sahipti. Her iki kardiyomiyopati grubu için, bazal SAX ve bazal septal ölçümlerinin en yüksek tanısal doğruluk değerlerine ve AUC'ye sahip olduğu görüldü. Bununla birlikte, ölçüm tekniklerinin AUC'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.05$).

Tablo 6.5. Çalışma grupları arasında 6 farklı tekniği için nativ T1 relaksasyon sürelerinin ROC eğrisi analizinden elde edilen eşik değerleri. Değerler ortalama $\pm$ SS olarak sunulmuştur. * $p < 0.05$.

Kontrol ve NIDKM gruplarına ait T1 değerlerinin ROC analizi ile değerlendirilmesi					
		«cut-off» değeri	AUC	<i>p</i> değeri	95% CI
SAX	Apikal	1016	0,864	< 0,001*	0,786-0,943
	Midventriküler	1019,42	0,831	< 0,001*	0,744-0,917
	Bazal	1013,41	0,885	< 0,001*	0,810-0,960
Septum	Apikal	1022,865	0,840	< 0,001*	0,756-0,923
	Midventriküler	1032,94	0,843	< 0,001*	0,761-0,924
	Bazal	1016,8	0,844	< 0,001*	0,761-0,928
Kontrol ve HKM gruplarına ait T1 değerlerinin ROC analizi ile değerlendirilmesi					
		«cut-off» değeri	AUC	<i>p</i> değeri	95% CI
SAX	Apikal	1000,765	0,723	0,002*	0,614-0,833
	Midventriküler	1020,285	0,720	0,002*	0,612-0,829
	Bazal	1012,41	0,750	0,001*	0,647-0,854
Septum	Apikal	1003,86	0,737	0,001*	0,632-0,841
	Midventriküler	1013,1	0,729	0,002*	0,622-0,836
	Bazal	1010,565	0,755	< 0,001*	0,653-0,856
NIDKM ve HKM gruplarına ait T1 değerlerinin ROC analizi ile değerlendirilmesi					
		«cut-off» değeri	AUC	<i>p</i> değeri	95% CI
SAX	Apikal	1040,895	0,661	0,002*	0,564-0,759
	Midventriküler	1041,675	0,613	0,032*	0,513-0,714
	Bazal	1038,135	0,662	0,002*	0,565-0,759
Septum	Apikal	1048,875	0,640	0,008*	0,541-0,738
	Bazal	1045	0,628	0,015*	0,528-0,728



Şekil 6.3. NIDKM ve HKM tanısında 6 farklı ölçüm tekniği için nativ T1 relaksasyon sürelerine ait ROC eğrileri. * $p < 0.05$. DATAtab ile oluşturulmuştur (57).

Tablo 6.6. Çalışma grupları arasında 6 farklı ölçüm tekniği için eşik değerlerine göre nativ T1 haritalamanın tanısal performansı. * $p < 0.05$.

Kontrol ve NIDKM gruplarının ayırt edilmesinde nativ T1 değerleri														
		Gerçek pozitif (n)	Gerçek negatif (n)	Yanlış pozitif (n)	Yanlış negatif (n)	Sensitivite (n) % 95%CI			Spesifite (n) % 95%CI			Doğruluk %	PPD % 95% CI	NPD % 95% CI
SAX	Apikal	47	19	5	15	47/62	75,8	63,8-84,8	19/24	79,2	59,5-90,8	76,7	90,4 (81,6-95,4)	55,9 (44,8-66,4)
	Midventriküler	49	23	5	14	49/63	77,8	66,1-86,3	23/28	82,1	64,4-92,1	79,1	90,7 (82,4-95,5)	62,2 (51,3-71,9)
	Bazal	55	25	5	8	55/63	87,3	76,9-93,4	25/30	83,3	64,4-92,7	86	91,7 (83,6-96,1)	75,8 (65,6-83,8)
Septum	Apikal	47	19	6	15	47/62	75,8	63,8-84,8	19/25	76	56,6-88,5	75,9	88,7 (79,6-94,2)	55,9 (44,9-66,4)
	Midventriküler	47	26	3	16	47/63	74,6	62,7-83,7	26/29	89,7	73,6-96,4	79,3	94 (86,5-97,6)	61,9 (51,1-71,7)
	Bazal	50	25	4	12	50/62	80,6	69,1-88,6	25/29	86,2	69,4-94,5	82,4	92,6 (84,6-96,8)	67,6 (56,8-76,8)
Kontrol ve HKM gruplarının ayırt edilmesinde nativ T1 değerleri														
		Gerçek pozitif (n)	Gerçek negatif (n)	Yanlış pozitif (n)	Yanlış negatif (n)	Sensitivite (n) % 95%CI			Spesifite (n) % 95%CI			Doğruluk %	PPD % 95% CI	NPD % 95% CI
SAX	Apikal	43	18	6	18	43/61	70,5	58,1-80,4	18/24	75	55,1-88	71,8	87,8 (78,4-93,6)	50 (39-61)
	Midventriküler	37	23	5	25	37/62	59,7	47,3-71	23/28	82,1	64,4-92,1	66,7	88,1 (79,1-93,7)	47,9 (37,4-58,6)
	Bazal	44	25	5	20	44/64	68,8	56,6-78,8	25/30	83,3	64,4-92,7	73,4	89,8 (81,4-94,8)	55,6 (45-65,7)
Septum	Apikal	44	18	7	17	44/61	72,1	59,8-81,8	18/25	72	52,4-85,7	72,1	86,3 (76,8-92,4)	51,4 (40,5-62,3)
	Midventriküler	43	18	11	19	43/62	69,4	57-79,4	18/29	62,1	44-77,3	67	79,6 (69,6-87,1)	48,6 (38,1-59,3)
	Bazal	42	21	8	21	42/63	66,7	54,4-77,1	21/29	72,4	54,3-85,3	68,5	84 (74,6-90,5)	50 (39,5-60,5)
NIDKM ve HKM gruplarının ayırt edilmesinde nativ T1 değerleri														
		Gerçek pozitif (n)	Gerçek negatif (n)	Yanlış pozitif (n)	Yanlış negatif (n)	Sensitivite (n) % 95%CI			Spesifite (n) % 95%CI			Doğruluk %	PPD % 95% CI	NPD % 95% CI
SAX	Apikal	41	41	20	21	41/62	66,1	53,7-76,7	41/61	67,2	54,7-77,7	66,7	67,2 (58,1-75,2)	66,1 (57-74,3)
	Midventriküler	38	39	23	25	38/63	60,3	48-71,5	39/62	62,9	50,5-73,8	61,6	62,3 (53,1-70,7)	60,9 (51,8-69,4)
	Bazal	42	40	24	21	42/63	66,7	54,4-77,1	40/64	62,5	50,3-73,3	64,6	63,6 (54,6-71,9)	65,6 (56,6-73,6)
Septum	Apikal	38	37	24	24	38/62	61,3	48,8-72,4	37/61	60,7	48,1-71,9	61	61,3 (52,1-69,8)	60,7 (51,4-69,2)
	Bazal	40	39	24	22	40/62	64,5	52,1-75,3	39/63	61,9	49,6-72,9	63,2	62,5 (53,4-70,9)	63,9 (54,8-72,2)

6.2.3. Veriler Arası İlişkilerin Değerlendirilmesi

Nativ T1 değerleri ile LV-EF arasında negatif korelasyon bulundu. Ayrıca LV-EDVi ile nativ T1 değerleri arasında pozitif korelasyon olduğu gösterildi (Tablo 6.7.).

Tablo 6.7. Tüm olgulara ait nativ T1 değerleri ile LV-EF ve LV-EDVi arasındaki Spearman korelasyon analizi. * $p < 0.05$.

LV-EF TÜM HASTALAR				LV-EDV İndeks TÜM HASTALAR			
		<i>r değeri</i>	<i>p değeri</i>			<i>r değeri</i>	<i>p değeri</i>
T1_SAX	Apikal	-0,284	<0,001*	T1_SAX	Apikal	0,367	<0,001*
	Midventriküler	-0,226	0,005*		Midventriküler	0,308	<0,001*
	Bazal	-0,291	<0,001*		Bazal	0,350	<0,001*
T1_SEPTUM	Apikal	-0,273	0,001*	T1_SEPTUM	Apikal	0,348	<0,001*
	Midventriküler	-0,198	<0,014*		Midventriküler	0,288	<0,001*
	Bazal	-0,229	<0,004*		Bazal	0,308	<0,001*

LV kütle indeksi ile nativ T1 değerleri arasında pozitif korelasyon bulundu (Tablo 6.8.). Tüm olgular için LVDKmaks ile nativ T1 değerleri arasında ölçüm yaklaşımlarının hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gösterilemedi. Bununla birlikte, HKM hastalarında, LVDKmaks ile nativ T1 değerleri arasında pozitif bir korelasyon vardı (Tablo 6.9.). Ayrıca NIDKM hastalarında, apikal SAX ve apikal septal ölçümlerde LVDKmaks ile nativ T1 değerleri arasında zayıf bir negatif korelasyon olduğu gösterildi (sırasıyla $r = -0.252$ $p = 0.025$; $r = -0.273$ $p = 0.017$).

Tablo 6.8. Tüm olgulara ait nativ T1 değerleri ile LV-kütle indeksi arasındaki Spearman korelasyon analizi. * $p < 0.05$.

LV-kütle indeksi TÜM HASTALAR			
		<i>r değeri</i>	<i>p değeri</i>
T1_SAX	Apikal	0,141	0,095
	Midventriküler	0,285	<0,001*
	Bazal	0,286	<0,001*
T1_SEPTUM	Apikal	0,192	0,021*
	Midventriküler	0,286	<0,001*
	Bazal	0,274	0,001*

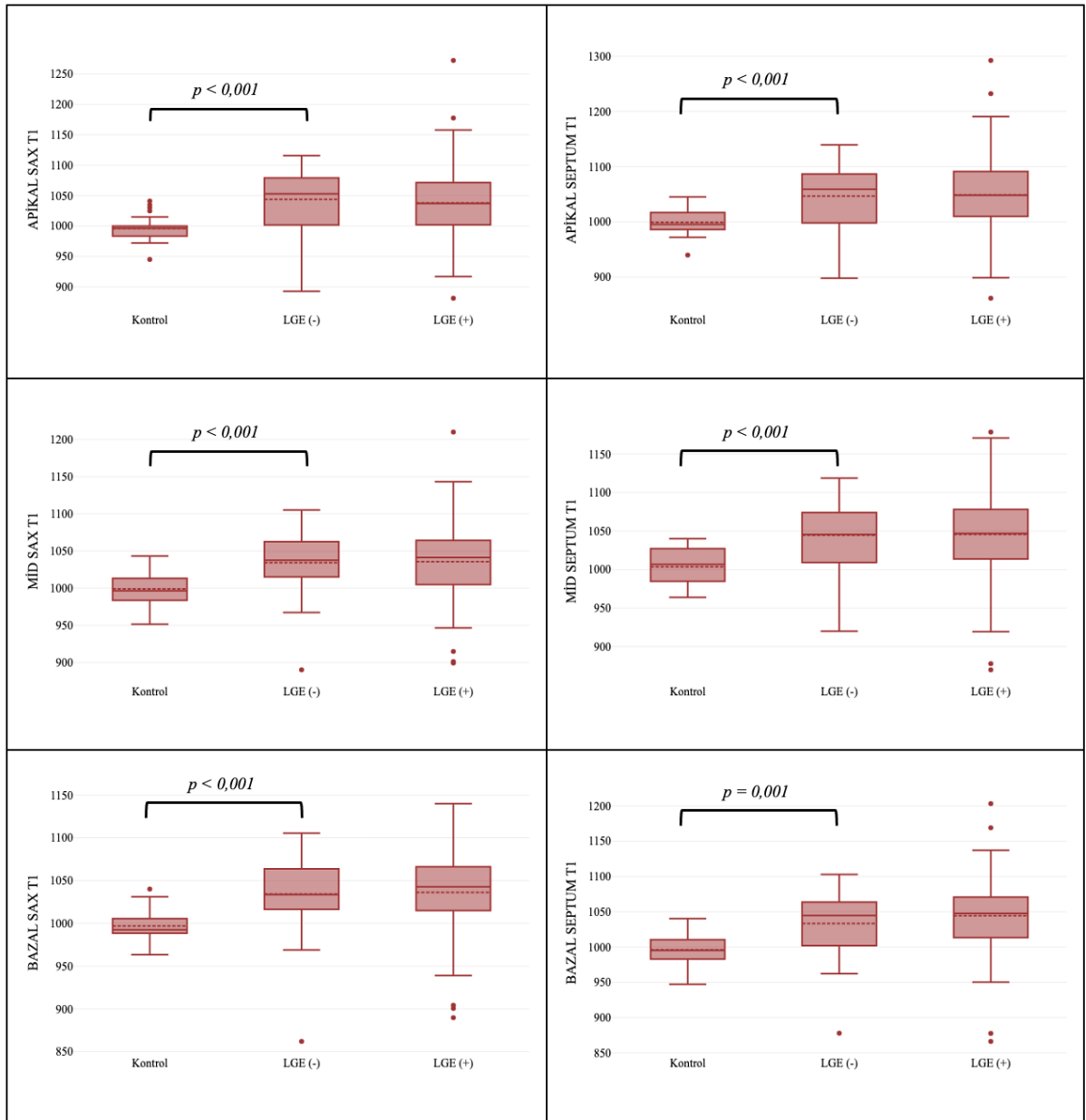
Tablo 6.9. HKM hastaları için nativ T1 değerleri ile LV-DKmaks ve LV-kütle indeksi arasındaki Spearman korelasyon analizi. * $p < 0.05$.

		HKM			
		LV-DKmaks		LV kütle indeksi	
		<i>r değeri</i>	<i>p değeri</i>	<i>r değeri</i>	<i>p değeri</i>
SAX	Apikal	0,349	0,003*	0,041	0,381
	Midventriküler	0,398	0,001*	0,224	0,047*
	Bazal	0,409	0,001*	0,173	0,099
Septum	Apikal	0,374	0,002*	0,005	0,516
	Midventriküler	0,372	0,002*	0,139	0,151
	Bazal	0,400	0,001*	0,131	0,166

NIDKM'li 39 hastada (%60,9) ve HKM'li 51 hastada (%79,6) en az bir segmentte görsel olarak saptanabilen LGE mevcuttu. Nativ T1 değerlerinin, kontrol grubu ile LGE pozitif ve negatif kardiyomiyopati alt grupları arasındaki karşılaştırması Tablo 6.10.'da sunulmuştur. Nativ T1 relaksasyon süreleri, LGE pozitif kardiyomiyopati alt grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha uzundu. İstatistiksel analiz, LGE pozitif ve negatif kardiyomiyopatilere ait nativ T1 değerleri arasında anlamlı bir fark göstermedi. Bununla birlikte, nativ T1 relaksasyon sürelerinin, LGE negatif kardiyomiyopati alt grubunda bile kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha uzun olduğu bulundu (Şekil 6.4.).

Tablo 6.10. Kontrol grubu ile LGE negatif ve pozitif kardiyomiyopati alt grupları arasındaki nativ T1 değerleri. * $p < 0.05$.

		KONTROL	LGE (-)	<i>p değeri</i>	KONTROL	LGE (+)	<i>p değeri</i>	LGE (-)	LGE (+)	<i>p değeri</i>
Native T1 Relaksasyon Zamanı (ms)										
SAX	Apikal	966,13 ± 23,1	1042,48 ± 50,26	<0,001*	966,13 ± 23,1	1038,22 ± 57,6	<0,001*	1042,48 ± 50,26	1038,22 ± 57,6	0,331
	Midventriküler	996,84 ± 25,79	1033,69 ± 41,78	<0,001*	996,84 ± 25,79	1038,15 ± 53,99	<0,001*	1033,69 ± 41,78	1038,15 ± 53,99	0,937
	Bazal	995,79 ± 20,76	1034 ± 43,56	<0,001*	995,79 ± 20,76	1038,83 ± 50,86	<0,001*	1034 ± 43,56	1038,83 ± 50,86	0,809
Septum	Apikal	999,99 ± 25,57	1046,47 ± 55,65	<0,001*	999,99 ± 25,57	1048,99 ± 64,38	<0,001*	1046,47 ± 55,65	1048,99 ± 64,38	0,920
	Midventriküler	1002,51 ± 26,57	1043,92 ± 44,29	<0,001*	1002,51 ± 26,57	1047,6 ± 57,49	<0,001*	1043,92 ± 44,29	1047,6 ± 57,49	0,868
	Bazal	994,89 ± 22,92	1032,37 ± 48,2	0,001*	994,89 ± 22,92	1046,01 ± 55,56	<0,001*	1032,37 ± 48,2	1046,01 ± 55,56	0,354



Şekil 6.4. Kontrol grubu ile LGE negatif ve pozitif kardiyomiyopati alt grupları arasında nativ T1 relaksasyon sürelerinin karşılaştırılması. * $p < 0.05$. DATAtab ile oluşturulmuştur (57).

6.2.4. Nativ T1 Haritalamanın Tekrarlanabilirliğinin ve Uyumunun Değerlendirilmesi

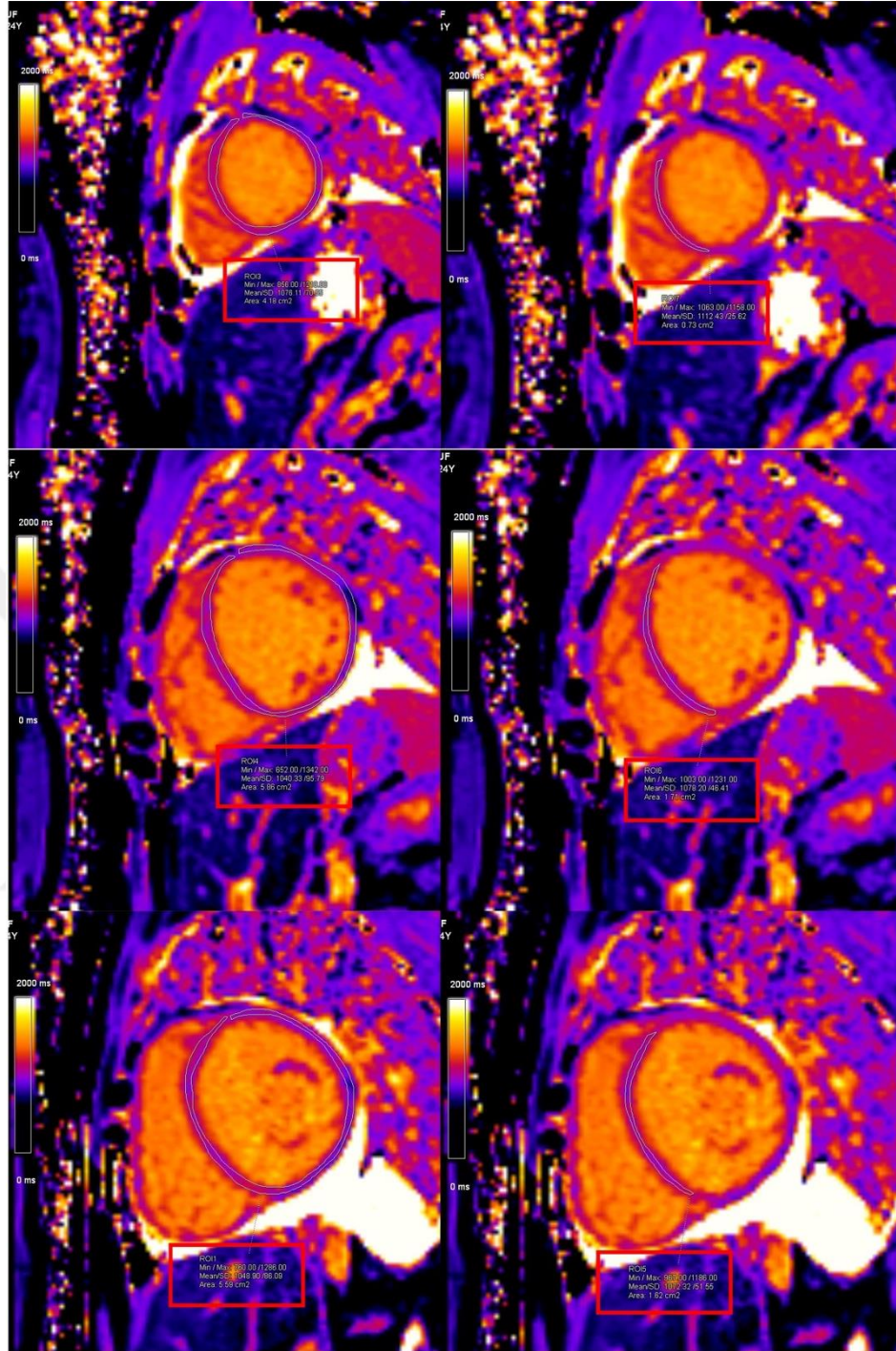
Olguların bir kısmında (n =31) gerçekleştirilen ölçümlerde, nativ T1 değerlerinde 6 farklı ölçüm yaklaşımı için de mükemmel gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum mevcuttu (Tablo 6.11.).

Tablo 6.11. Nativ T1 değerleri için 6 farklı ölçüm yaklaşımına ait tekrarlanabilirlik ve uyum analizi; Radyolog 1: KMR’de 3 yıllık tecrübeye sahip, Radyolog 2: KMR’de 12 yıllık tecrübeye sahip.

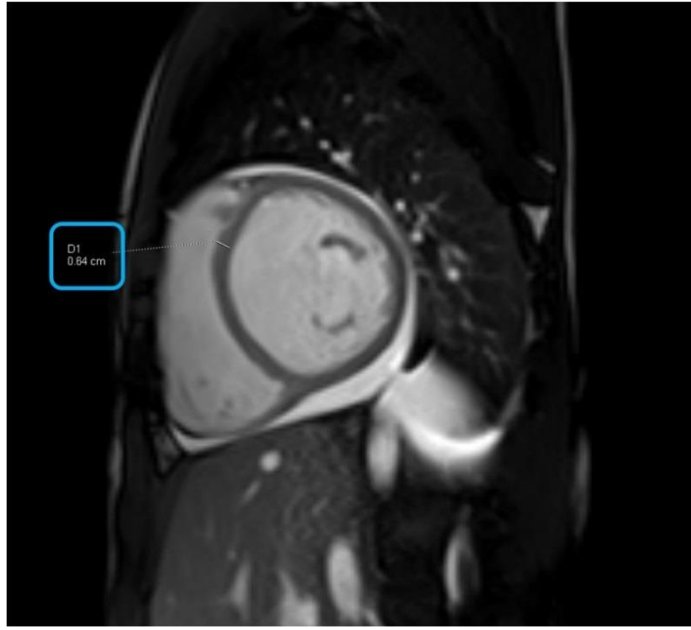
GÖZLEMCİ RADYOLOGLAR				GÖZLEMCİLER ARASI GÜVENİLİRLİK	
		RADYOLOG_1A	RADYOLOG_1B	ICC (%95 CI)	p değeri
T1_SAX	Apikal	1015,78 ± 41,5	1016,95 ± 41,6	0,980 (0,960-0,991)	<0.001
	Midventriküler	1020,8 ± 38,6	1019 ± 37,1	0,992 (0,982-0,996)	<0.001
	Bazal	1022,41 ± 39,1	1022,44 ± 37,3	0,985 (0,970-0,993)	<0.001
T1_SEPTUM	Apikal	1029,59 ± 42,6	1027,58 ± 43	0,989 (0,977-0,995)	<0.001
	Midventriküler	1029,06 ± 36,4	1027,72 ± 36,2	0,991 (0,981-0,995)	<0.001
	Bazal	1029,36 ± 44,3	1024,58 ± 42,7	0,963 (0,917-0,983)	<0.001

GÖZLEMCİ RADYOLOGLAR				GÖZLEMCİLER ARASI GÜVENİLİRLİK	
		RADYOLOG_1	RADYOLOG_2	ICC (%95 CI)	p değeri
T1_SAX	Apikal	1015,78 ± 41,5	1012,75 ± 41,3	0,979 (0,954-0,990)	<0.001
	Midventriküler	1020,8 ± 38,6	1019,48 ± 37	0,986 (0,972-0,993)	<0.001
	Bazal	1022,41 ± 39,1	1021,37 ± 38	0,984 (0,967-0,992)	<0.001
T1_SEPTUM	Apikal	1029,59 ± 42,6	1029,08 ± 40,7	0,981 (0,960-0,991)	<0.001
	Midventriküler	1029,06 ± 36,4	1028,38 ± 34,4	0,990 (0,980-0,995)	<0.001
	Bazal	1029,36 ± 44,3	1029,38 ± 44,3	0,991 (0,981-0,996)	<0.001

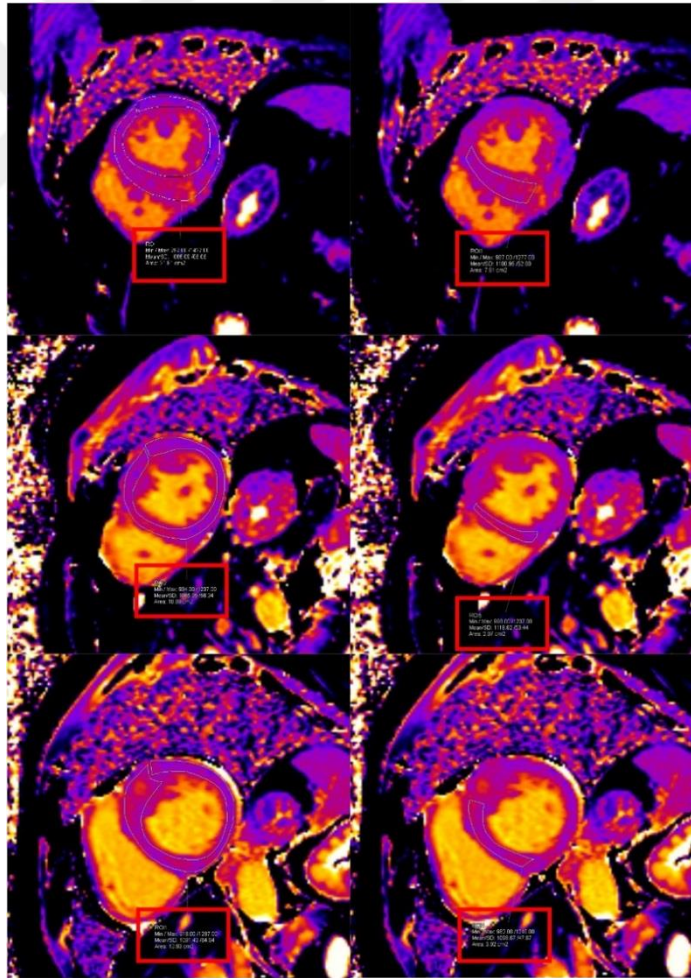
6.3. Olgu Örnekleri ve Şekiller



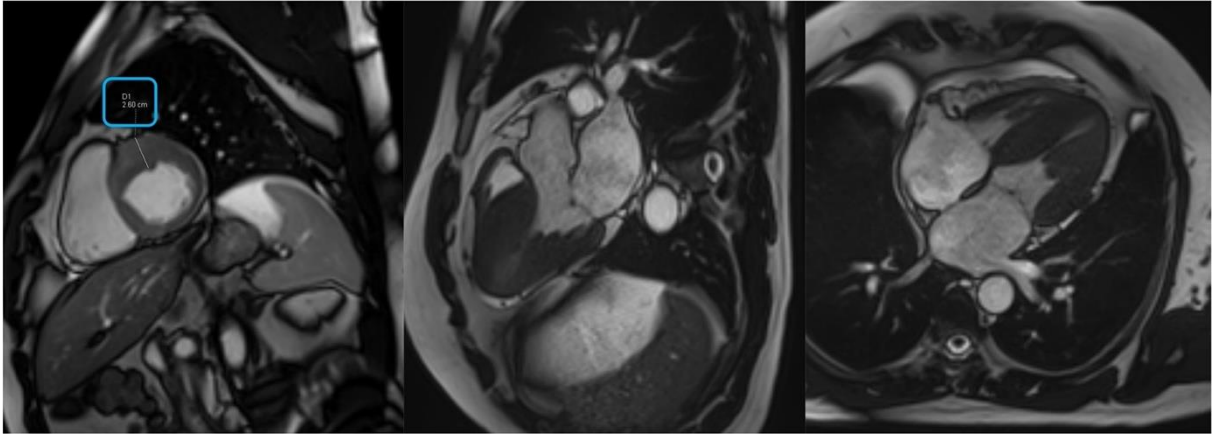
Şekil 6.5. 24 yaşında NIDKM ile takipli erkek hastaya ait nativ T1 haritalama görüntüleri; Apikal (üst satır), midventriküler (orta satır) ve bazal (alt satır) kesitlerden gerçekleştirilen SAX ve septal ölçümlerde, nativ T1 relaksasyon sürelerinin normale göre arttığı görülmektedir.



Şekil 6.6. Şekil 6.5.'te gösterilen NIDKM ile takipli hastanın, kısa aks sine görüntüsünde, LV end-diyastolik volümünde artış izlenmektedir. LVDKmaks 6.4 mm'dir.



Şekil 6.7. 50 yaşında HKM ile takipli erkek hastaya ait nativ T1 haritalama görüntüleri; Apikal (üst satır), midventriküler (orta satır) ve bazal (alt satır) kesitlerden gerçekleştirilen SAX ve septal ölçümlerde, nativ T1 relaksasyon sürelerinin normale göre arttığı görülmektedir.



Şekil 6.8. Şekil 6.7.'de gösterilen HKM ile takipli hastanın kısa aks sine görüntüsünde (sol resim), bazal kesitte LV anteroseptal ve anterior duvarlarda asimetrik miyokardiyal hipertrofi görülmektedir. LVDKmaks bazal kesitte anteroseptal duvarda 26 mm'dir. Miyokardiyal hipertrofiye ikincil 3 oda (orta resim) ve 4 oda (sağ resim) end-sistolik faz sine görüntülerde, LV lümeninde belirgin daralma izlenmektedir.

7. TARTIŞMA

Bulgularımız, nativ T1 değerlerinin, iki farklı kardiyomiyopati grubunda, 6 farklı ölçüm yaklaşımı için, mükemmel gözlemci içi ve gözlemciler arası uyum ile, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. NIDKM grubu, HKM grubuna göre daha yüksek tanısal doğruluk ve AUC değerlerine sahipti. Bazal SAX ve bazal septal ölçümler her iki kardiyomiyopati grubu için de en yüksek tanısal doğruluk değerlerini sağlamıştır. Ayrıca, nativ T1 değerlerinin, global sistolik fonksiyon ve LV remodeling ölçümleri ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur.

Bu çalışmada, nativ T1 haritalamanın, her iki kardiyomiyopati grubunda da difüz hastalıklı miyokard tanısında, kontrast maddeye ihtiyaç duymadan, anlamlı ve yüksek AUC değerleri ile, ayırt edici bir tanı yöntemi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, nativ T1 haritalamanın, konvansiyonel LGE görüntüleme ile değerlendirilemeyen difüz fibrozis şüphesi olan hastalarda uygulanabilecek güçlü bir teknik olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda, klinik pratikte uygulanabilecek en pratik ölçüm yöntemini bulmayı amaçladığımız için, ROI üç ayrı seviyede iki farklı yaklaşımla (septum ve SAX) çizildi. Hem SAX hem de septal ölçüm tekniklerinin, mükemmel tekrarlanabilirlik ve gözlemciler arası uyuma sahip olduğu bulunmuştur. Bazal SAX ve bazal septal ölçümler, her iki kardiyomiyopati grubu için de en yüksek AUC değerlerine sahipti. Bununla birlikte, istatistiksel analiz ile, 6 farklı ölçüm tekniğinin AUC değerleri arasında anlamlı bir fark gösterilememiştir ($p > 0.05$). Ancak Rogers ve arkadaşları (1.5 T ve 3 T, MOLLI tekniği, 43 DKM, 25 sol ventrikül hipertrofisi, 38 kontrol) (50) septal T1 ölçümlerinin, kardiyak patolojiye bağlı morfolojik değişikliklerden (hipertrofi veya kavite dilatasyonu) bağımsız olarak, SAX ve lateral ölçümlere kıyasla sağlıklı ve hastalıklı miyokard arasında en yüksek tanısal farkı gösterdiğini bildirmişlerdir.

Global/difüz miyokard hastalığı için önerilen yaklaşım, bazal ve midventriküler kısa aks haritaların elde edilmesi ve akciğer, karaciğer ve venler gibi duyarlılık artefaktlarının kaynağı olan anatomik yapılardan kaçınmak için midventriküler kısa aks haritalar üzerinde septumda tek bir ROI çizilmesidir. Ayrıca, midventriküler çizimlerde, artefakt veya yetersiz sonuçlar olması durumunda, bazal çizimlerin doğrulama için kullanılabileceği bildirilmiştir (10). Yayınlanan çalışmaların çoğu tek bir midventriküler SAX düzlemin elde edilmesine dayalı olsa da, miyokardiyal T1 ölçümlerine yönelik, 16 segment modelinden, midventriküler SAX

düzleminde tüm miyokardın ölçümüne kadar farklı yaklaşımlar bulunmaktadır (7, 58, 59). Klinik uygulama, interventriküler septumda yüksek fibrozis prevalansı olması ve duyarlılık artefaktlarının bulunmaması nedeniyle ölçüm bölgesi olarak genellikle interventriküler septum seçilmektedir. Segmental yöntemler, T1 değerlerinde önemli varyasyon olduğunu göstermiştir; en büyük varyasyon lateral segmentte, en az varyasyon ise septal segmenttedir (7, 50, 60). Benzer şekilde, bu çalışmamızda, nativ T1 ölçümlerinin heterojenliğinin (CoV) SAX ölçümleri için septal ölçümlere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu ortaya konmuştur ($p < 0.001$). Bu sonuç, SAX ölçüm yaklaşımının, tüm kısa aks kesitindeki T1 değerlerinin bir kombinasyonu olması ve bu nedenle septuma göre önemli ölçüde daha yüksek oranda değişkenlik gösteren lateral segmentlerin T1 değerlerini de içermesi ile ilgilidir. Lateral duvar örneklemesinin, gerçek miyokard dışındaki vokselleri veya miyokard-kan ve miyokard-akciğer arayüzlerindeki voksellerin kısmi hacim etkilerini dahil etme olasılığının yüksek olması karışık T1 sinyallerine yol açmaktadır (50). Ayrıca, segmental ölçümlerle ilgili olarak, Dass ve arkadaşları [3 T, ShMOLLI sekansı, 18 DKM, 28 HKM ve 12 normal]] (58) miyokardiyal T1 değerlerinin HKM'de en kalın, DKM'de ise en ince miyokardiyal segmentlerde en yüksek değere sahip olduğunu bildirmiştir. Ayrıca, HKM ve DKM hastalarında LGE olan segmentlerde, olmayanlara göre nativ T1 değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu; LGE olmayan segmentlerde bile nativ T1 değerlerinin normale göre anlamlı derecede yüksek olduğunu kaydetmişlerdir. Bu sonuçlar Elsafty ve arkadaşlarının (1.5 T LL sekansı, 50 DKM, 12 HKM ve 10 sağlıklı gönüllü) sonuçlarıyla uyumludur (61). Bununla birlikte, segmental ölçümleri kullanan önceki çalışmalarda bile, hangi segmental ölçüm yaklaşımının daha iyi tanısallığa sahip olduğu konusunda bir fikir birliği yoktur.

Fonksiyonel parametrelerle ilgili olarak, nativ T1 değerleri, global sistolik fonksiyon ve LV remodeling ölçümleri ile korelasyon gösterdiği bulduk. Bulgularımız, Puntmann ve arkadaşlarının (3 T, MOLLI tekniği, 27 NIDKM, 25 HKM, 30 kontrol) gerçekleştirdiği ve nativ T1 değerlerinin LV-EF ile negatif, LV-EDVi ile pozitif bir korelasyona sahip olduğunu gösteren çalışma ile uyumludur (7).

HKM hastalarında, nativ T1 relaksasyon sürelerinin tüm ölçüm yaklaşımları için LVDKmaks ile pozitif bir korelasyona sahip olduğunu gösterdik. Hinojar ve arkadaşları [3T, MOLLI (3(3)3(3)5) sekansı, 95 HKM ve 32 kontrol] (62) nativ T1 değerleri ile LV kütle indeksi ($r=0.47$, $p < 0.001$) ve LVDKmaks ($r=0.44$, $p < 0.001$) arasında pozitif bir ilişki göstermiştir. Başka bir çalışmada, Puntmann ve arkadaşları (3T, MOLLI tekniği, 27 NIDKM, 25 HKM, 30 kontrol) (7) HKM'li hastalarda nativ T1 ile LV kütle indeksi arasında pozitif bir korelasyon

bulmuşlardır ($r= 0.51, p < 0.01$). Bununla birlikte, bizim çalışmamızda, HKM grubunda veya tüm deneklerde, LV kütle indeksi ile nativ T1 değerleri arasında, ölçüm yaklaşımlarının hiçbirisi için anlamlı bir korelasyon gösterilememiştir. Ayrıca, NIDKM hastalarında, istatistiksel analiz LVDMaks ile nativ T1 değerleri arasında sadece apikal SAX ve apikal septal ölçümlerde zayıf negatif korelasyon olduğunu ortaya koymuştur. Çalışmamızda, NIDKM'li hastalarda LVDMaks ve nativ T1 değerleri arasında belirgin bir fark olmadığını ve bu bulgunun esas olarak daha zor ve artefakt eğilimli apikal ölçümlerine ikincil gelişen ölçüm hataları ile ilişkili olduğunu düşünüyoruz.

Toplam 90 hastada (39 NIDKM ve 51 HKM) görsel olarak saptanabilen en az bir LGE segmenti mevcuttu. Nativ T1 değerleri açısından alt gruplar karşılaştırıldığında, LGE pozitif kardiyomiyopati alt grubu kontrol grubundan daha yüksek nativ T1 değerlerine sahipti. Ayrıca, istatistiksel analiz, LGE negatif kardiyomiyopati alt grubunda bile nativ T1 değerlerinin kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu sonuç, nativ T1 relaksasyon süresindeki değişikliklerin, LGE belirgin hale gelmeden önce bile, hastalığı erken bir aşamada tespit etmek için kullanılabileceğini desteklemektedir. Çalışmamızda, LGE negatif ve pozitif kardiyomiyopati alt grupları arasında nativ T1 değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu bulgu, Puntmann ve arkadaşları (3T, MOLLI tekniği, 27 NIDKM, 25 HKM, 30 kontrol) (7) tarafından gerçekleştirilen ve görsel olarak saptanabilen LGE'si olan ve olmayan olgular arasında ortalama T1 değerleri açısından anlamlı bir fark olmadığını gösteren çalışma ile uyumludur. Dass ve arkadaşları (3T, ShMOLLI sekansı, 18 DKM, 28 HKM ve 12 normal) (58) HKM ve DKM hastalarında T1 değerlerinin, LGE olan segmentlerde olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu, LGE olmayan segmentlerde bile T1 değerlerinin her hasta grubu için normalden anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. Başka bir çalışmada, Elsafty ve arkadaşları (1.5 T, LL sekansı, 50 DKM, 12 HKM ve 10 sağlıklı gönüllü) (61) T1 değerlerinin, LGE olan segmentlerde olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu, LGE olmayan segmentlerde bile T1 değerlerinin normale göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Söz konusu çalışmalar ile bizim çalışmamız arasındaki bu farkın nedeninin segmental ölçüm tekniği olduğunu düşünüyoruz. Dass ve arkadaşları ile Elsafty ve arkadaşları nativ T1 değerlerinin segmental ölçümlerini gerçekleştirerek segmental LGE varlığının T1 değerlerine etkisini karşılaştırmışlardır. Ancak biz, herhangi bir segmentte izlenen LGE varlığının, genel miyokardiyal nativ T1 değerleri üzerindeki etkisini araştırdık.

Nativ T1 haritalamanın, NIDKM ve kontroller arasında iyi bir duyarlılık, özgüllük, tanısalsal doğruluk ve pozitif prediktif değer (PPV) ile ayırım yapmak için güçlü bir yöntem olduğunu, ancak negatif prediktif değer (NPV) için olmadığını bulduk. Ortalama nativ T1 değerlerinin HKM'yi kontrollerden ayırmak için, NIDKM grubuna kıyasla nispeten daha düşük duyarlılık, özgüllük, doğruluk ve PPV'ye sahip olduğu, ancak aynı zamanda sınırlı NPV'ye sahip olduğunu gösterdik. Thongsongsang ve arkadaşları [3T, 3(5)3 MOLLI sekansı, 157 DKM, 112 HKM, 595 kontrol] (63), kontrol grubu ile DKM ve HKM hastaları arasında, midventriküler SAX (mid-SAX) ve septumun ortalama nativ T1 değerlerinde anlamlı bir fark olduğunu bildirmişlerdir. DKM grubu için AUC, duyarlılık, özgüllük ve NPV, mid-SAX için 0,783 ($p < 0.001$), %56,1, %90,9 ve %88,7 ve septum için 0,736 ($p < 0.001$), %50,3, %94,3 ve %87,8; HKM grubu için sırasıyla 0,723 ($p < 0.001$), %53,6, %86,9 ve %90,9 ve septum için 0,711 ($p < 0.001$), %40,2, %96 ve %89,5 idi. Çalışmalarının AUC sonuçları bizim çalışmamızla benzerdir. Hasta sayısı ve kullandıkları alan gücündeki farklılığın, atıfta bulunulan çalışma ile bizim çalışmamızın nativ T1 değerlerinin özgüllüğü ve NPV'sindeki farkı açıklayabileceğini düşünüyoruz. Örneğin, başka bir çalışmada, Puntmann ve arkadaşları (3T, MOLLI tekniği, 27 NIDKM, 25 HKM, 30 kontrol) (7) nativ T1 değerleri için miyokardiyal fibrozis tanısında %100 duyarlılık, %97 özgüllük ve %99 AUC bildirmiştir. Biz Puntmann ve arkadaşlarından daha düşük bir duyarlılık, özgüllük ve AUC değeri bulduk. Rogers ve arkadaşları (1.5 T ve 3 T, MOLLI tekniği, 43 DKM, 25 sol ventrikül hipertrofisi, 38 kontrol) (50) nativ T1 değerlerinin, hem septal hem de SAX ölçüm teknikleri için, kontroller ile sol ventrikül hipertrofisi ve DKM grupları arasında anlamlı farklılıklar gösterdiğini ve 1.5 T alan gücüne kıyasla 3 T alan gücünde daha büyük farklılıklar gözlemlendiğini bildirmiştir. Bu nedenle, çalışmalarımız arasındaki farklılığın Puntmann ve arkadaşlarının kullandığı farklı görüntüleme platformları (3 T) ile açıklanabileceğine inanıyoruz.

Çalışmamızda ve daha önce atıfta bulunulan çalışmalarda NIDKM hastalarında HKM'ye kıyasla daha yüksek nativ T1 değerlerinin ve AUC sonuçlarının olası nedeni, NIDKM olgularında kısmi hacim etkisine bağlı potansiyel bir ölçüm hatasına yol açan ince miyokard kalınlığı olabilir (60,64). Ayrıca, CoV değerlerinin NIDKM grubunda tüm ölçümler için kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu gösterdik. Duvar kalınlığının artması miyokardiyum içinde ROI yerleşimini açıkça kolaylaştırırken, incelmış dilate miyokardiyumda ölçüm hatası olasılığı önemli ölçüde daha fazladır. CoV değerleri, kontrol grubunda HKM grubundan daha yüksekti. Kaydedilen bölgesel farklılıkların doku bileşiminde gerçek bir farklılığı temsil etmesi olası değildir. Bunun yerine, bildirilen farklılıkların manyetik duyarlılık

artefaktları ve duvar kalınlığıyla ilgili ölçüm hataları gibi diğer bazı faktörlerden kaynaklandığını düşünüyoruz.

T1 haritalamanın, manyetik alan gücüne, kullanılan cihaza, sekansa ve işlem sonrası ölçüm yaklaşımlarına bağlı olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, miyokardiyal fibrozisi değerlendirmek için gereken uygun nativ T1 eşik değeri çalışma grupları arasında farklılık gösterir, bu çalışmada gösterilen değerler diğer merkezlere genellenemez ve her KMR merkezi kendi referans değerlerini belirlemelidir. Çalışmalar arasındaki nativ T1 ölçümlerine ait eşik değerlerini karşılaştırmak güvenilir olmadığından, nativ T1 haritalamanın miyokardiyal fibrozisi sağlıklı miyokardiyumdan ayırmadaki performansını göstermek için AUC değerlerinin geçerli bir parametre olarak kullanılabilmesine inanıyoruz. Goebel ve arkadaşları [1.5 T, 5(3)3 MOLLI sekansı, 17 DKM, 12 HKM ve 54 sağlıklı kalp] (59) DKM ve HKM hastaları ile sağlıklı kalp denekleri arasında ortalama nativ T1 değerlerinde anlamlı bir fark olduğunu bildirmişlerdir. AUC değeri, DKM grubu için 0.814 ($p < 0.001$) ve HKM grubu için 0.688 ($p = 0.067$) idi. Badr ve arkadaşları (1.5 T, MOLLI tekniği, 30 DKM ve 15 sağlıklı katılımcı) (65) DKM grubundaki miyokardiyal fibrozis ile sağlıklı kontrollerdeki normal miyokardiyumu ayırt etmede 0.919 AUC değeri kaydetmiştir. Bahsedilen çalışmaların her ikisi de bizim yaptığımız gibi MOLLI sekansı ile 1.5 T MRG cihazında nativ T1 haritalaması gerçekleştirmiş olup sonuçları bizim çalışmamızın AUC değerlerine benzerdir.

Nativ T1 değerlerinin güvenilirliğiyle ilgili olarak, Puntmann ve arkadaşları (7) ve Badr ve arkadaşları (65) nativ T1 ölçümü için sırasıyla 0.980 ve 0.928 ICC ile mükemmel gözlemciler arası uyum bulmuşlardır ve bu değerler bizim çalışmamızla uyumludur (SAX ölçümleri için minimum 0.979 ve maksimum 0.986; septal ölçümler için minimum 0.981 ve maksimum 0.991). Sonuç olarak, T1 haritalama tekniğinin ölçüm tekniğinden bağımsız olarak tekrarlanabilir bir görüntüleme yöntemi olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamızın sonuçlarına göre, nativ T1 haritalama tekniği, özellikle böbrek yetmezliği veya alerjik/anafilaktik reaksiyon öyküsü bulunan hastalarda intravenöz kontrast madde kullanımına ihtiyaç duymadan miyokardiyal fibrozisin değerlendirilmesi için geçerli ve alternatif bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilir. Ayrıca, bir meta-analiz (66) miyokardiyal fibrozisin kantitatif değerini temsil eden nativ T1 değerlerinin endomiyokardiyal biyopsi sonuçları ile korele olduğunu göstermiştir. Farklı çalışmalarda, Nakamori ve arkadaşları (67) ile Goto ve arkadaşları (68) nativ T1 değerlerinin DKM hastalarında histolojik kolajen fraksiyonu ile iyi bir korelasyona sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızın bazı kısıtlamaları vardır. İlk olarak, çalışmamızın küçük bir örneklem büyüklüğüne sahip olması sonuçların anlamlılığını etkileyebilir. Bununla birlikte, hipotezimizde istenen istatistiksel anlamlılığa ulaşmak için gereken minimum denek sayısını belirlemek amacıyla güç analizi gerçekleştirdik. Bu mevcut bulgularımızı desteklemek için daha büyük ölçekte çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. İkinci olarak, uzun çekim süresi, kalp hızına bağımlılığı ve hareket artefaktlarının tümü, nativ T1 değerlerinin piksel tabanlı ölçümünde hatalara yol açabilir (69). Çalışmamızda, MOLLI 5(3)3 sekansının yanında hareket ve kalp hızı düzeltme algoritmaları kullanarak bu etkileri en aza indirdiğimize inanıyoruz (70). Birçok kardiyak patolojide, ödem, inflamasyon, fibrozis ve yağ infiltrasyonu gibi T1 değerlerini etkileyen farklı süreçlerin bir arada bulunması, yanlış-pozitif veya yanlış-negatif sonuçlara yol açabilir. Çalışmamızda, fibrozis ile karakterize iki farklı kardiyomiyopati grubunu analiz ettiğimiz için, olası ödem varlığının ölçümlerimizde büyük bir etkisi olmadığını düşünüyoruz. Üçüncü olarak, çalışmamıza iskemik süreçleri dışlamak ve LGE görüntülerine kıyasla nativ T1 değerlerinin performansını değerlendirmek için kontrastlı KMR çekimi gerçekleştirilen hastalar retrospektif olarak dahil edilmiştir. Ancak, çalışmamız kontrast maddeye gerek kalmadan doku karakterizasyonu için nativ T1 haritalamanın değerini göstermeye odaklandığından, post-kontrast T1 haritalama sekansı gerçekleştirmedik. Diğer çalışmalarda, post-kontrast T1 haritalama ve ECV hesaplamasıyla ek bilgiler sağlanabileceğini düşünmekteyiz. Dördüncü olarak, klinik pratikte uygulanabilecek en pratik ölçüm yöntemini göstermeyi amaçladığımızdan, ROI segmenter yöntem yerine üç ayrı düzlemde iki farklı yaklaşımla (SAX ve septum) çizildi. Sağlıklı gönüllülere intravenöz kontrast madde enjeksiyonunun klinik pratikte uygun olmaması ve etik onay almanın zor olması nedeniyle çalışmamıza sağlıklı gönüllüler dahil edilmemiştir. Çalışmamızda, kontrol grubu olarak standart protokolle KMR çekimi gerçekleştirilmiş, bilinen ek hastalığı olmayan ve normal KMR görüntüleme bulgularına sahip normotansif olgular kullanıldı. Normal KMR bulguları olan hastaların sağlıklı bireylerle benzer nativ T1 değerlerine sahip olduğu bildirilmiştir (71, 72). Bir başka çalışmada, KMR için sevk edilen ve normal görüntüleme bulgularına sahip hastalar da kardiyomiyopatili hastalarla karşılaştırmak için kontrol grubu olarak kullanılmıştır (63). Çalışmamızın diğer bir kısıtlaması, histolojik korelasyon gerçekleştirilmemiş olmasıdır. Araştırma amaçlı EMB, hastaya doğrudan klinik bir fayda sağlamadığı sürece haklı gösterilmesi zor olan önemli bir risk taşımaktadır ve normal kontrol grubunda uygulanması etik değildir. Buna ek olarak, miyokardiyal fibrozis tanısı için EMB'nin doğruluğu genellikle sınırlıdır çünkü fibrozisin heterojen dağılımı miyokardiyal örnekleme hatasına yol açabilir. Son olarak, bu bulguların genellenebilirliğini göstermek için diğer miyokardiyal hastalık gruplarını da içeren daha geniş hasta popülasyonlarıyla ileriye dönük çalışmalar yapılmasını öneriyoruz.

8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Genel bulgularımız, nativ T1 değerlerinin ölçüm tekniğinden bağımsız olarak NIDKM ve HKM hastalarında gözlenen miyokardiyal fibrozisi değerlendirmek için mükemmel tekrarlanabilirlik ile iyi bir tanısal doğruluğa sahip olduğunu göstermektedir. Ek olarak, nativ T1 değerlerindeki değişiklikler, LGE belirgin hale gelmeden önce bile hastalığı daha erken aşamada tespit etmek için kullanılabilir. Nativ T1 haritalama, özellikle kontrast madde alamayan hastalarda, LGE sekansına gerek kalmadan önemli bir tanısal değere sahiptir.

Son olarak, bu bulguların genellenebilirliğini göstermek için diğer miyokardiyal hastalık gruplarını da içeren daha geniş hasta popülasyonlarıyla ileriye dönük çalışmalar yapılmasını öneriyoruz.

9. KAYNAKLAR

1. Gordon B, González-Fernández V, Dos-Subirà L. Myocardial fibrosis in congenital heart disease. *Front Pediatr*. 2022 Nov 18;10:965204.
2. Gyöngyösi M, Winkler J, Ramos I, Do QT, Firat H, McDonald K, González A, Thum T, Díez J, Jaisser F, Pizard A, Zannad F. Myocardial fibrosis: biomedical research from bench to bedside. *Eur J Heart Fail*. 2017 Feb;19(2):177-191.
3. Mewton N, Liu CY, Croisille P, Bluemke D, Lima JA. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Feb 22;57(8):891-903.
4. Jellis CL, Kwon DH. Myocardial T1 mapping: modalities and clinical applications. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2014 Apr;4(2):126-37.
5. Hwang SH, Choi BW. Advanced Cardiac MR Imaging for Myocardial Characterization and Quantification: T1 Mapping. *Korean Circ J*. 2013 Jan;43(1):1-6.
6. Germain P, El Ghannudi S, Jeung MY, Ohlmann P, Epailly E, Roy C, Gangi A. Native T1 mapping of the heart - a pictorial review. *Clin Med Insights Cardiol*. 2014 Dec 1;8(Suppl 4):1-11.
7. Puntmann VO, Voigt T, Chen Z, Mayr M, Karim R, Rhode K, Pastor A, Carr-White G, Razavi R, Schaeffter T, Nagel E. Native T1 mapping in differentiation of normal myocardium from diffuse disease in hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013 Apr;6(4):475-84.
8. Rehwald WG, Fieno DS, Chen EL, Kim RJ, Judd RM. Myocardial magnetic resonance imaging contrast agent concentrations after reversible and irreversible ischemic injury. *Circulation*. 2002 Jan 15;105(2):224-9.
9. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. 2000 Nov 16;343(20):1445-53.
10. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, Mascherbauer J, Nezafat R, Salerno M, Schelbert EB, Taylor AJ, Thompson R, Ugander M, van Heeswijk RB, Friedrich MG. 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 Oct 9;19(1):75.
11. Puntmann VO, Pekar E, Chandrashekar Y, Nagel E. T1 Mapping in Characterizing Myocardial Disease: A Comprehensive Review. *Circ Res*. 2016 Jul 8;119(2):277-99.
12. Iles L, Pflugner H, Phrommintikul A, Cherayath J, Aksit P, Gupta SN, Kaye DM, Taylor AJ. Evaluation of diffuse myocardial fibrosis in heart failure with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Nov 4;52(19):1574-80.

13. Garg P, Saunders LC, Swift AJ, Wild JM, Plein S. Role of cardiac T1 mapping and extracellular volume in the assessment of myocardial infarction. *Anatol J Cardiol*. 2018 Jun;19(6):404-411.
14. Abraham LK, Laura LT. *Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology*. 5th ed. Elsevier Inc; 2019.
15. Lunkenheimer PP, Redmann K, Kling N, Jiang X, Rothaus K, Cryer CW, Wübbeling F, Niederer P, Heitz PU, Ho SY, Anderson RH. Three-dimensional architecture of the left ventricular myocardium. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*. 2006 Jun;288(6):565-78.
16. Cunningham KS, Veinot JP, Butany J. An approach to endomyocardial biopsy interpretation. *J Clin Pathol*. 2006 Feb;59(2):121-9.
17. Eckhouse SR, Spinale FG. Changes in the myocardial interstitium and contribution to the progression of heart failure. *Heart Fail Clin*. 2012 Jan;8(1):7-20.
18. Collier P, Watson CJ, van Es MH, Phelan D, McGorrian C, Tolan M, Ledwidge MT, McDonald KM, Baugh JA. Getting to the heart of cardiac remodeling; how collagen subtypes may contribute to phenotype. *J Mol Cell Cardiol*. 2012 Jan;52(1):148-53.
19. Vazir A, Fox K, Westaby J, Evans MJ, Westaby S. Can we remove scar and fibrosis from adult human myocardium? *Eur Heart J*. 2019 Mar 21;40(12):960-966.
20. Farbehi N, Patrick R, Dorison A, Xaymardan M, Janbandhu V, Wystub-Lis K, Ho JW, Nordon RE, Harvey RP. Single-cell expression profiling reveals dynamic flux of cardiac stromal, vascular and immune cells in health and injury. *Elife*. 2019 Mar 26;8:e43882.
21. López B, Ravassa S, Moreno MU, José GS, Beaumont J, González A, Díez J. Diffuse myocardial fibrosis: mechanisms, diagnosis and therapeutic approaches. *Nat Rev Cardiol*. 2021 Jul;18(7):479-498.
22. Weber KT, Sun Y, Bhattacharya SK, Ahokas RA, Gerling IC. Myofibroblast-mediated mechanisms of pathological remodelling of the heart. *Nat Rev Cardiol*. 2013 Jan;10(1):15-26.
23. Bomb R, Heckle MR, Sun Y, Mancarella S, Guntaka RV, Gerling IC, Weber KT. Myofibroblast secretome and its auto-/paracrine signaling. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016;14(5):591-8.
24. González A, Schelbert EB, Díez J, Butler J. Myocardial Interstitial Fibrosis in Heart Failure: Biological and Translational Perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Apr 17;71(15):1696-1706.
25. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, Arbustini E, Barriales-Villa R, Basso C, Bezzina CR, Biagini E, Blom NA, de Boer RA, De Winter T, Elliott PM, Flather M, Garcia-Pavia P, Haugaa KH, Ingles J, Jurcut RO, Klaassen S, Limongelli G, Loeys B, Mogensen J, Olivotto I, Pantazis A, Sharma S, Van Tintelen JP, Ware JS, Kaski JP; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023 Oct 1;44(37):3503-3626.
26. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kühl U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi

L, Keren A. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008 Jan;29(2):270-6.

27. Writing Committee Members; Ommen SR, Ho CY, Asif IM, Balaji S, Burke MA, Day SM, Dearani JA, Epps KC, Evanovich L, Ferrari VA, Joglar JA, Khan SS, Kim JJ, Kittleson MM, Krittanawong C, Martinez MW, Mital S, Naidu SS, Saberi S, Semsarian C, Times S, Waldman CB. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2024 May 8:S0735-1097(24)00382-6.
28. Moore KL, Dalley AF, Agur A. Clinically Oriented Anatomy. 8th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2017
29. Mescher AL, editor. Junqueira's Basic Histology Text and Atlas. 16th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2021.
30. Weinhaus AJ, Roberts KP. Anatomy of the Human Heart. In: Iaizzo PA, editor. *Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology, and Devices*. Totowa, NJ: Humana Press; 2005. p. 51-79
31. Situ Y, Birch SCM, Moreyra C, Holloway CJ. Cardiovascular magnetic resonance imaging for structural heart disease. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2020 Apr;10(2):361-375.
32. GELAL F. Radyoloji Fiziği: Nobel Tıp Kitapevleri; 1 ed2020. 328 p
33. Kim WY, Stuber M, Kissinger KV, Andersen NT, Manning WJ, Botnar RM. Impact of bulk cardiac motion on right coronary MR angiography and vessel wall imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2001 Oct;14(4):383-90.
34. Lanzer P, Barta C, Botvinick EH, Wiesendanger HU, Modin G, Higgins CB. ECG-synchronized cardiac MR imaging: method and evaluation. *Radiology*. 1985 Jun;155(3):681-6.
35. Reeder SB, Faranesh AZ. Ultrafast pulse sequence techniques for cardiac magnetic resonance imaging. *Top Magn Reson Imaging*. 2000 Dec;11(6):312-30.
36. Ginat DT, Fong MW, Tuttle DJ, Hobbs SK, Vyas RC. Cardiac imaging: Part 1, MR pulse sequences, imaging planes, and basic anatomy. *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Oct;197(4):808-15.
37. Rajiah PS, François CJ, Leiner T. Cardiac MRI: State of the Art. *Radiology*. 2023 May;307(3):e223008.
38. Cummings KW, Bhalla S, Javidan-Nejad C, Bierhals AJ, Gutierrez FR, Woodard PK. A pattern-based approach to assessment of delayed enhancement in nonischemic cardiomyopathy at MR imaging. *Radiographics*. 2009 Jan-Feb;29(1):89-103.
39. Kellman P, Arai AE. Cardiac imaging techniques for physicians: late enhancement. *J Magn Reson Imaging*. 2012 Sep;36(3):529-42.

40. Haaf P, Garg P, Messroghli DR, Broadbent DA, Greenwood JP, Plein S. Cardiac T1 Mapping and Extracellular Volume (ECV) in clinical practice: a comprehensive review. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2016 Nov 30;18(1):89.
41. Kawel N, Nacif M, Zavodni A, Jones J, Liu S, Sibley CT, Bluemke DA. T1 mapping of the myocardium: intra-individual assessment of the effect of field strength, cardiac cycle and variation by myocardial region. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012 May 1;14(1):27.
42. Sibley CT, Noureldin RA, Gai N, Nacif MS, Liu S, Turkbey EB, Mudd JO, van der Geest RJ, Lima JA, Halushka MK, Bluemke DA. T1 Mapping in cardiomyopathy at cardiac MR: comparison with endomyocardial biopsy. *Radiology*. 2012 Dec;265(3):724-32.
43. Thavendiranathan P, Walls M, Giri S, Verhaert D, Rajagopalan S, Moore S, Simonetti OP, Raman SV. Improved detection of myocardial involvement in acute inflammatory cardiomyopathies using T2 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012 Jan;5(1):102-10.
44. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, Smith GC, Westwood MA, Agus A, Roughton M, Assomull R, Nair SV, Walker JM, Pennell DJ. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2007 Apr 10;115(14):1876-84.
45. Triadyaksa P, Oudkerk M, Sijens PE. Cardiac T2 * mapping: Techniques and clinical applications. *J Magn Reson Imaging*. 2020 Nov;52(5):1340-1351.
46. Bogaert J, Dymarkowski S, Taylor A.M. *Clinical Cardiac MRGI*: Springer-Verlag Berlin Hiedelberg; 2012
47. Leiner T, Bogaert J, Friedrich MG, Mohiaddin R, Muthurangu V, Myerson S, Powell AJ, Raman SV, Pennell DJ. SCMR Position Paper (2020) on clinical indications for cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020 Nov 9;22(1):76.
48. Kramer CM, Barkhausen J, Bucciarelli-Ducci C, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2020 Feb 24;22(1):17.
49. Hundley WG, Bluemke DA, Bogaert J, Flamm SD, Fontana M, Friedrich MG, Grosse-Wortmann L, Karamitsos TD, Kramer CM, Kwong RY, McConnell M, Nagel E, Neubauer S, Nijveldt R, Pennell DJ, Petersen SE, Raman SV, van Rossum A. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) guidelines for reporting cardiovascular magnetic resonance examinations. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2022 Apr 28;24(1):29.
50. Rogers T, Dabir D, Mahmoud I, Voigt T, Schaeffter T, Nagel E, Puntmann VO. Standardization of T1 measurements with MOLLI in differentiation between health and disease--the ConSept study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013 Sep 11;15(1):78.
51. Maceira AM, Prasad SK, Khan M, Pennell DJ. Normalized left ventricular systolic and diastolic function by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2006;8(3):417-26.
52. Hänselmann A, Veltmann C, Bauersachs J, Berliner D. Dilated cardiomyopathies and non-compaction cardiomyopathy. *Herz*. 2020 May;45(3):212-220.

53. Puntmann VO. Why CMR webinar: introduction into scanning and planning for CMR. YouTube website. www.youtube.com/watch?v=54s1BkjDKJw. Published March 2, 2015. Accessed July 15, 2019
54. Tseng WY, Su MY, Tseng YH. Introduction to Cardiovascular Magnetic Resonance: Technical Principles and Clinical Applications. *Acta Cardiol Sin*. 2016 Mar;32(2):129-44.
55. Schildt JV, Loimaala AJ, Hippeläinen ET, Ahonen AA. Heterogeneity of myocardial 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose uptake is a typical feature in cardiac sarcoidosis: a study of 231 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018 Mar 1;19(3):293-298.
56. Tahara N, Tahara A, Nitta Y, Kodama N, Mizoguchi M, Kaida H, Baba K, Ishibashi M, Hayabuchi N, Narula J, Imaizumi T. Heterogeneous myocardial FDG uptake and the disease activity in cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010 Dec;3(12):1219-28.
57. DATAtab Team (2024). DATAtab: Online Statistics Calculator. DATAtab e.U. Graz, Austria. URL <https://datatab.net>
58. Dass S, Suttie JJ, Piechnik SK, Ferreira VM, Holloway CJ, Banerjee R, Mahmood M, Cochlin L, Karamitsos TD, Robson MD, Watkins H, Neubauer S. Myocardial tissue characterization using magnetic resonance noncontrast t1 mapping in hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012 Nov;5(6):726-33.
59. Goebel J, Seifert I, Nensa F, Schemuth HP, Maderwald S, Quick HH, Schlosser T, Jensen C, Bruder O, Nassenstein K. Can Native T1 Mapping Differentiate between Healthy and Diffuse Diseased Myocardium in Clinical Routine Cardiac MR Imaging? *PLoS One*. 2016 May 24;11(5):e0155591.
60. Piechnik SK, Ferreira VM, Dall'Armellina E, Cochlin LE, Greiser A, Neubauer S, Robson MD. Shortened Modified Look-Locker Inversion recovery (ShMOLLI) for clinical myocardial T1-mapping at 1.5 and 3 T within a 9 heartbeat breathhold. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010 Nov 19;12(1):69.
61. Elsafty HG, El Shafey M, El Arabawy R, et al. Could native T1 mapping replace late gadolinium enhancement in the assessment of myocardial fibrosis in patients with cardiomyopathy? *Egypt J Radiol Nucl Med*. 2021;52:222.
62. Hinojar R, Varma N, Child N, Goodman B, Jabbour A, Yu CY, Gebker R, Doltra A, Kelle S, Khan S, Rogers T, Arroyo Ucar E, Cummins C, Carr-White G, Nagel E, Puntmann VO. T1 Mapping in Discrimination of Hypertrophic Phenotypes: Hypertensive Heart Disease and Hypertrophic Cardiomyopathy: Findings From the International T1 Multicenter Cardiovascular Magnetic Resonance Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015 Dec;8(12):e003285.
63. Thongsongsang R, Songsangjinda T, Tanapibunpon P, Krittayaphong R. Native T1 mapping and extracellular volume fraction for differentiation of myocardial diseases from normal CMR controls in routine clinical practice. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021 Jun 3;21(1):270.
64. Reiter U, Reiter C, Kräuter C, Fuchsjäger M, Reiter G. Cardiac magnetic resonance T1 mapping. Part 2: Diagnostic potential and applications. *Eur J Radiol*. 2018 Dec;109:235-247.

65. Badr, S.E., Gouhar, G.K., Zidan, E.H. et al. Can native T1 mapping sequence be used as a non-invasive alternative imaging tool to LGE sequence for evaluating DCM patients?. *Egypt J Radiol Nucl Med.* 2024;55(1).
66. Diao KY, Yang ZG, Xu HY, Liu X, Zhang Q, Shi K, Jiang L, Xie LJ, Wen LY, Guo YK. Histologic validation of myocardial fibrosis measured by T1 mapping: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2016 Dec 12;18(1):92.
67. Nakamori S, Dohi K, Ishida M, Goto Y, Imanaka-Yoshida K, Omori T, Goto I, Kumagai N, Fujimoto N, Ichikawa Y, Kitagawa K, Yamada N, Sakuma H, Ito M. Native T1 Mapping and Extracellular Volume Mapping for the Assessment of Diffuse Myocardial Fibrosis in Dilated Cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018 Jan;11(1):48-59.
68. Goto Y, Ishida M, Nakamori S, et al. Native T1 mapping in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy for the assessment of diffuse myocardial fibrosis: validation against histologic endomyocardial biopsy [J]. *J Cardiovasc Magnetic Reson.* 2015;17(1):1–2.
69. Aquaro GD, Monastero S, Todiere G, Barison A, De Gori C, Grigoratos C, Parisella ML, Faggioni L, Cioni D, Lencioni R, Neri E. Diagnostic Role of Native T1 Mapping Compared to Conventional Magnetic Resonance Techniques in Cardiac Disease in a Real-Life Cohort. *Diagnostics (Basel).* 2023 Jul 24;13(14):2461.
70. Sievers B, Rehwald WG, Albert TS, Patel MR, Parker MA, Kim RJ, Judd RM. Respiratory motion and cardiac arrhythmia effects on diagnostic accuracy of myocardial delayed-enhanced MR imaging in canines. *Radiology.* 2008 Apr;247(1):106-14.
71. Liu JM, Liu A, Leal J, McMillan F, Francis J, Greiser A, Rider OJ, Myerson S, Neubauer S, Ferreira VM, Piechnik SK. Measurement of myocardial native T1 in cardiovascular diseases and norm in 1291 subjects. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2017 Sep 28;19(1):74.
72. Dabir D, Child N, Kalra A, Rogers T, Gebker R, Jabbour A, Plein S, Yu CY, Otton J, Kidambi A, McDiarmid A, Broadbent D, Higgins DM, Schnackenburg B, Foote L, Cummins C, Nagel E, Puntmann VO. 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 Oct 21;16(1):69.