



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ RADYOLOJİ
ANABİLİM DALI

TRANSFÜZYON BAĞIMLI TALASEMİ HASTALARINDA
BEYİNDEKİ MİKROYAPISAL DEĞİŞİKLERİN İLERİ
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. BARIŞ GENÇ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2021



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ RADYOLOJİ
ANABİLİM DALI

TRANSFÜZYON BAĞIMLI TALASEMİ HASTALARINDA
BEYİNDEKİ MİKROYAPISAL DEĞİŞİKLERİN İLERİ
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Barış Genç
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Hüseyin Akan

SAMSUN-2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin planlama, hazırlama ve yazma sürecinde, yardım ve katkılarını asla esirgemeyen, bilgi ve birikimlerini paylaşarak akademik eğitimimde büyük payı olan, danışman hocam sayın Prof. Dr. Hüseyin Akan' a,

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında iyi bir çalışma ve eğitim ortamı sağlayan başta Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Meltem Ceyhan Bilgici'ye , ileri manyetik rezonans analiz yöntemleri ile uğraşmam için beni cesaretlendiren Doç. Dr. Kerim Aslan'a, Prof. Dr. Lütü İncesu, Prof. Dr. Murat Danacı, Prof. Dr. Mehmet Selim Nural, Prof. Dr. Muzaffer Elmalı, Prof. Dr. Ahmet Veysel Polat, Doç. Dr. Ayşegül İdil Soylu, Doç. Dr. İlkay Çamlıdağ, Doç. Dr. Aslı Tanrıvermiş Sayıt, Dr. Öğretim Üyesi Fatih Uzunkaya ve Dr. Öğretim Üyesi Aysu Başak Özbalcı' ya;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Beni bugünlere getiren, hayatım boyunca desteğini esirgemeyen anneme, babama ve Ozan ve Efe'ye ;

Her zaman her koşulda yanımda olan sevgili eşim Şeyma'ya sonsuz şükranlarımı sunarım.

BEYAN

Transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında beyindeki mikroyapısal değişikliklerin ileri manyetik rezonans görüntüleme teknikleri ile değerlendirilmesi başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka hiçbir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışım olmadığını beyan ederim.



2- ÖZET

Amaç: Transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında beyindeki mikroyapısal değişiklikleri ileri manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri ile saptamak

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 14 transfüzyon bağımlı talasemi hastası ve 14 yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubu dahil edildi. Bu hastalara 3T Ingenia cihazında rutin manyetik rezonans çekiminin yanında difüzyon tensör görüntüleme (DTI) sekansı alındı. Volümetrik T1 görüntülerde voksel tabanlı morfometri(VBM) ile gri cevher ve beyaz cevher yoğunluğu , yüzey tabanlı morfometri (SBM) ile kortikal kalınlık, verteks tabanlı analiz ile subkortikal yapılarda şekil değişikliğine bakıldı. SWI görüntüler ile subkortikal yapılarda demir birikimini düşündürebilecek intensite değişikliklerine bakıldı. DTI görüntülerde yolak tabanlı istatistiksel analiz (TBSS) ile fraksiyonel anizotropi (FA), Ortalama Difüzite (OD), Radyal Difüzite (RD), Aksiyel Difüzite (AD) değerlerindeki değişikliklere bakıldı. Fiksel tabanlı analiz ile beyaz cevher yolaklarındaki fiber yoğunluk (FY), fiber çaplarına (FC) fiber yoğunluk-çaplarına (FYC) bakıldı. Korelasyonel traktografi analizi ile de beyaz cevher traktlarındaki FA, OD, RD, AD değerlerinin Ferritin ve PLT değerleri ile ilişkilerine bakıldı.

Bulgular : SWI analizinde talasemi hastalarında subkortikal yapılarda demir birikimi ile uyumlu bulgu izlenmedi. VBM analizinde bilateral posterior singulat girus, sol inferior temporal girus ve sol amigdalada talasemi hastalarında gri cevher volümü artış gösterdi ($p<0.001$). Yüzey tabanlı analizde talasemi grubu ile kontrol grubu arasında kortikal kalınlık farkı gösteren alan izlenmedi. Şekil analizinde; Talasemi hastalarında bilateral amigdala ve nukleus akkumbenste iç deformasyon saptandı ($p<0.05$ FDR). Difüzyon tensör görüntülerde FA değişikliği görülmezken, sentrum semiovale düzlemindeki beyaz cevher alanlarında RD, OD, AD artışı izlendi. ($p<0.05$ FDR) Ayrıca bu yolaklarda talasemi hastalarında FY,FC ve FYC azalması gözlemlendi ($p<0.005$). Hastalardaki radyal difüzite artışı ferritin değerleri ile pozitif korelasyon gösteriyordu. ($r=0.587$ $p=0.045$) Beyin sol yarıda daha belirgin

olmak üzere bazı traktlardaki OD,RD,AD artışı PLT ve ferritin değerleri ile pozitif korelasyon gösteriyordu. ($p<0.05$ FDR)

Sonuç: Bu alışma; talasemi hastalarında ileri manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri ile mikroyapısal değişiklikleri, şekil değişikliklerini ortaya koymaktadır. Bu değişikliklerin demir birikiminden ziyade tromboza bağlı iskemik hadiselere sekonder olduğu dşnlmektedir.

Anahtar Kelimeler : Talasemi, Transfüzyon , Demir , TBSS, voksel tabanlı morfometri, verteks tabanlı analiz, Fiksel tabanlı analiz

SUMMARY

Purpose: To detect microstructural changes in the brain in transfusion-dependent thalassemia patients with advanced magnetic resonance imaging methods.

Materials and Methods: 14 transfusion-dependent thalassemia patients and 14 age-gender matched control groups were included to study. Diffusion tensor imaging (DTI) sequence was included to routine magnetic resonance imaging on the 3T Ingenia device. Voxel-based morphometry method was used for gray matter and white matter volumes. Surface based morphometry was used for cortical thickness estimation. FSL-FIRST was used for subcortical shape changes. Intensity changes that might suggest iron accumulation in subcortical structures were examined with SWI images. Changes in fractional anisotropy (FA), Mean Diffusivity (MD), Radial Diffusion (RD), Axial Diffuse (AD) values were evaluated in DTI images using Tract-based statistical analysis (TBSS). Fiber density (FD), fiber cross-section (FC) fiber density-cross-section (FDC) in white matter pathways were examined by fixel-based analysis. With correlational tractography analysis, the relationship between FA, MD, RD, AD values and Ferritin and PLT values in white matter tracts was examined.

Results: There was no finding suggestive of iron deposition in subcortical structures in patients with thalassemia in SWI images. VBM analysis showed increased gray matter volume in bilateral posterior cingulate gyrus, left inferior temporal gyrus and left amygdala in patients with thalassemia ($p < 0.001$). There was no significant difference between cortical thicknesses between patient and control group. Internal deformation was observed in the bilateral amygdala and bilateral nucleus accumbens ($p < 0.05$ FDR) While FA changes were not observed in diffusion tensor images, an increase in RD, MD, AD was observed in the white matter areas in the centrum semi ovale plane ($p < 0.05$ FDR). In addition, a decrease

in FD, FC and FDC was observed in these pathways in patients with thalassemia. ($p < 0.005$) The increase in radial diffusivity in the patients was positively correlated with ferritin values. ($r = 0.587$ $p = 0.045$) Increased MD, RD, AD in some tracts, more prominent in the left half of the brain, were positively correlated with PLT and ferritin values. ($p < 0.05$ FDR)

Discussion and Conclusion: This study reveals microstructural changes and shape changes in patients with thalassemia with advanced magnetic resonance imaging methods. These changes are thought to be secondary to ischemic events due to thrombosis rather than iron accumulation.

Keywords: Thalassemia, Transfusion, Iron, TBSS, voxel-based morphometry, vertex-based analysis, Fixel-based analysis

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
BEYAN.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Talasemi:	4
2.1.1 Alfa talasemi:	4
2.1.2 Beta talasemi:	4
2.1.3 Talasemi epidemiyolojisi:	5
2.1.4 Talasemi fizyopatolojisi:	5
2.1.5 Tanı:	6
2.1.6 Tedavi ve izlem:	6
2.1.7 Komplikasyonlar:	6
2.1.8 Talasemili hastalardaki görüntüleme bulguları:	9
2.2 Difüzyon ağırlıklı görüntüleme:	10
2.3 Difüzyon Tensör Görüntüleme:	14
2.3.1 B değerlerinin seçimi:	17
2.3.2 Difüzyon tensör görüntülemeye ölçülen parametreler	18
2.3.3 Difüzyon kurtosis görüntüleme:	21
2.3.4 Traktografi yöntemi:	22
2.4 Duyarlılık (Sustabilite)Ağırlıklı Görüntüleme (SWI).....	24
2.5 Supratentorial Trakt Organizasyonu:	25
2.5.1 Singulum:	26
2.5.2 Süperior longitudinal fasikülüs:	26
2.5.3 Arkuat fasikülüs :	27
2.5.4 İnferior longitudinal fasikülüs:	27
2.5.5 Unsinat fasikülüs:	28
2.5.6 Frontooksipital fasikülüs :	28
2.5.7 Korpus kallozum :	29
2.5.8 Anterior komissür:	29
2.5.9 Piramidal traktlar:	29
2.5.10 Optik radyasyon:	30
2.6 Çalışmamızda Kullandığımız Beyin Yapısındaki Değişiklikleri Gösteren Yöntemler	30
2.6.1 Voksel tabanlı morfometri:	30
2.6.2 Yüzey tabanlı morfometri:	31
2.6.3 Subkortikal şekil analizi:	31

2.6.4	Yolak tabanlı uzaysal istatistik – YTUİS (Tract Based Spatial Statistics - TBSS):	31
2.6.5	Fiksel tabanlı analizler:	31
3.	HASTALAR VE YÖNTEM	33
3.1	Görüntüleme Protokolü:	33
3.2	Voksel Tabanlı Morfometri İşlem Prosedürü :	34
3.3	Verteks Tabanlı Analiz Prosedürü :	34
3.4	TBSS İşlem Prosedürü :	35
3.5	TBSS-VOI Analizi :	38
3.6	Fiksel Tabanlı Analiz Prosedürü :	38
3.7	DTI Bağımlı Korelasyon Analizi :	39
3.8	SWI Görüntü Analiz Prosedürü:	40
3.9	İstatistiksel Analiz:	40
3.10	Nörogörüntüleme Çalışmalarında İstatistiksel Yaklaşımlar:	41
4.	BULGULAR	42
4.1	Demografik Özellikler ve Tanımlayıcı İstatistikler	42
4.2	Voksel Tabanlı Morfometri Sonuçları:	42
4.3	Yüzey Tabanlı Morfometri Sonuçları:	43
4.4	Subkortikal Yapıların Şekil Analiz Sonuçları :	43
4.5	SWI Analiz Sonuçları:	44
4.6	TBSS Sonuçları :	45
4.6.1	Fraksiyonel anizotropi ve ortalama kurtosis sonuçları :	46
4.6.2	Radyal difüzyon sonuçları :	46
4.6.3	Ortalama difüzyon sonuçları :	47
4.6.4	Aksiyel difüzyon sonuçları:	48
4.7	TBSS-VOI Sonuçları:	49
4.8	Tüm Beyin Fiksel Tabanlı Analiz Sonuçları:	49
4.9	Korelasyonel Traktografi Sonuçları :	51
4.9.1	FA-Ferritin korelasyon gösteren traktlar:	52
4.9.2	FA-PLT korelasyon gösteren traktlar:	52
4.9.3	OD-PLT korelasyon gösteren traktlar	53
4.9.4	OD-Ferritin korelasyon gösteren traktlar:	53
4.9.5	AD-PLT korelasyon gösteren traktlar:	54
4.9.6	AD-Ferritin korelasyon gösteren alanlar	54
4.9.7	RD-Ferritin ilişkisi:	55
4.9.8	RD-PLT ilişkisi:	55

5.	TARTIŞMA:	56
5.1	Difüzyon Tensör Görüntüleme Bulguları	56
5.2	T1-SWI Görüntüleme Bulguları	58
6.	SONUÇ:	61
7.	KAYNAKÇA	61



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AD	Aksiyel Difüzite
ADC	Görünür Difüzyon Katsayısı
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
DSI	Difüzyon Spektrum Görüntüleme
DTI	Difüzyon Tensör Görüntüleme
DBM	Deformasyon Tabanlı Morfometri
EPI	Ekoplanar Görüntüleme
FA	Fraksiyonel Anizotropi
FBA	Fiksel Tabanlı Analiz
FC	Fiber Çap
FD	Fiber Yoğunluk(FY)
FDC	Fiber Yoğunluk ve Çap(FYÇ)
FDR	Yanlış hata oranı(False Discovery Rate)
FOD	Fiber Oryantasyon Yoğunluğu
FSL	Fmrib Software Library
FWE	Yakınsal Bilgi Hatası(Family Wise Error)
GLM	General Linear Model
HARDI	Yüksek Açısal Çözünürlüklü Yoğunluk Görüntülemesi
ILF	İnferior Longitudinal Fasikülüs
IVIM	Intravoxel Incoherent Motion
MCV	Ortalama Eritrosit Hacmi
MD	Ortalama Difüzite
MNI-152	Montreal Neurological Institute
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NODDI	Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging
PD	Proton Dansite
RD	Radyal Difüzite
RF	Radyofrekans
SDF	Spin Dağılım Fonksiyonu
SLF	Süperior Longitudinal Fasikülüs
SNR	Sinyal Gürültü Oranı
SPM	Statistical Parametric Mapping
SWI	Duyarlılık Ağırlıklı Görüntüleme
SS	Standart Sapma
TBSS	Yolak Tabanlı Uzaysal İstatistik(YTUIS) (Tract Based Spatial Statistics)

TR	Tekrarlama Zamanı (Time to Repeat)
VBM	Voksel Tabanlı Morfometri

TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Tablo 1. Talasemi Beyin MRG Protokolü

Tablo 2. Çalışma grubunun demografik özellikleri

Tablo-3: Hasta ve kontrol grubunun subkortikal yapıların SWI intensite değerleri

Tablo-4: Hasta grubunda anlamlı radyal difüzyon artışı gösteren alanların MNI-152 koordinatları

Tablo-5: Hasta grubunda anlamlı ortalama difüzyon artışı gösteren alanların MNI-152 koordinatları

Tablo-6: Hasta grubunda anlamlı aksiyel difüzyon artışı gösteren alanların MNI-152 koordinatları

Şekil-01 Kapalı bir kaptaki su moleküllerinin rasgele difüzyonunun illüstratif gösterimi

Şekil-02 Stejskal-Tanner eşitliği ile difüzyon hesaplaması

Şekil-03 Bir hastamızın x,y,z eksenlerinde ADC haritaları

Şekil-04 Eddy akım düzeltilmesi öncesi(a,b,c) ve sonrası(d,e,f) değişiklikler. Frontal lob gibi paranasal sinüslere yakın bölgelerde, kemik sınır bölgelerinde eddy akım düzeltilmesi ile oluşan değişiklikler gösterilmektedir.

Şekil-05 Fraksiyonel Anizotropi Haritası

Şekil-06 Aksiyel Difüzyon Haritası

Şekil-07 Ortalama Difüzyon Haritası

Şekil-08 Radyal Difüzyon Haritası

Şekil 09: V1 vektör haritası

Şekil 10: V2 Vektör Haritası

Şekil 11: V3 Vektör Haritası

Şekil-12: 2 boyutlu bir uzayda traktografi yöntemi illüstrasyonu gösterilmiştir.

Şekil-13: Bir hastamızda traktografi için kullanılan voksellerin 3 boyutlu yön haritası.

Şekil-14: İki lifin çapraz yaptığı lokalizasyonda lif modeli

Şekil-15: Bir hastamızdan alınan DTI görüntüsünde her vokselle için 3 boyutlu FOD haritası

Şekil-16: Bir hastamızın Singulum liflerinin sagittal T1 görüntülerinin üzerine oturtulmuş hali.

Şekil-17: Bir hastamızın Süperior Longitudinal Fasikülüs liflerinin sagittal T1 görüntülerinin üzerine oturtulmuş hali.

Şekil-18: Bir hastamızın bilateral arkuat fasikülüs liflerinin aksiyel T1 görüntülerinin üzerine oturtulmuş hali.

Şekil-19: Bir hastamızın bilateral inferior longitudinal fasikülüs liflerinin aksiyel T1 görüntülerinin üzerine oturtulmuş hali.

Şekil-20: Bir hastamızın uncinat fasikülüsünün aksiyel ve sagittal kesitlerde gösterimi

Şekil-21: Bir hastamızın Frontooksipital Fasikülüs liflerinin aksiyel T1 görüntülerinin üzerine oturtulmuş hali.

Şekil-22: Bir hastamızın Korpus kallozum liflerinin sagittal ve koronal T1 görüntülerinin üzerine oturtulmuş hali.

Şekil-23: Kortikospinal traktın koronal T1 görüntüler üzerine yerleştirilmiş hali.

Şekil-24: Fiber yoğunluk ve fiber çaplarının şematik gösterimi.

Şekil-25 Bir hastanın beyaz cevher(solda) ve gri cevher(sağda) olasılık haritası

Şekil-26: TBSS analiz prosedürü

Şekil-27: Voksel tabanlı morfometri sonuçlarına göre talasemi hasta grubunda gri cevher volümünün artış gösterdiği yerler.

Şekil-28: Talasemi grubunda bilateral Nukleus Akkumbens ve Amigdalalarda şekil deformasyonu gösteren alanlar.

Şekil-29: TBSS analizinde talasemi hasta grubunda RD artışı gösteren beyaz cevher alanları

Şekil-30: Talasemi hasta grubunda MD artışı gösteren alanlar

Şekil-31: Talasemi hasta grubunda aksiyel difüzyon artışı gösteren alanlar

Şekil-32: Hasta ve kontrol grubunun ortak grup traktografisi

Şekil-33 Talasemi hastalarında fiber çaplarında azalma gösteren alanlar

Şekil-34: Talasemi hastalarında fiber yoğunluğunun azaldığı alanlar

Şekil-35: Talasemi grubunda kontrol grubuna göre FYC azalması gösteren alanlar

Şekil-36: FYC azalması gösteren çapraz yapan liflerin sagittal gösterimi. Siyah alanlar anlamlı farklılık göstermeyen alanları diğer alanlar ise anlamlı farklılık gösteren alanları göstermektedir.

Şekil-37:Hasta grubunun ortak beyin traktografisi

Şekil-38: FA-Ferritin negatif korelasyon gösterdiği traktlar

Şekil-39:MD-PLT pozitif korelasyon gösteren traktlar

Şekil-40:MD-Ferritin Pozitif korelasyon gösteren traktlar

Şekil-41:AD-PLT pozitif korelasyon gösteren traktlar

Şekil-42:AD-Ferritin pozitif korelasyon gösteren traktlar

Şekil-43: RD-PLT pozitif korelasyon gösteren traktlar



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Transfüzyon bağımlı talasemi yılda 60 bin canlı doğumda ortaya çıkan kalıtsal bir hemoglobinopatidir. Bu hastalar eğer beta talasemi majör ise 4-5 aylıktan itibaren intermedia hastası ise daha geç yaşlardan itibaren düzenli kan transfüzyonu almaktadırlar. Bu hastalarda meydana gelen inefektif eritropoez barsaktan artmış demir emilimine, düzenli transfüzyon ise artmış demir yüküne neden olmaktadır. Bu hastalardaki transfüzyon sıklığının azalması için erken dönemde splenektomiye uğramakta bu da artmış trombosit ve tromboza eğilim oluşturmaktadır. Bu hastalarda vücutta biriken demirin karaciğer, pankreas, kalp, hipofiz gibi organlarda yarattığı problemler daha önceden birçok çalışmada araştırılmıştır. Bu hastaların bilişsel testlerde normal popülasyona göre daha başarısız olduğu, anksiyete ve depresyona daha eğilimli olduğu son yıllardaki çalışmalarda ortaya konmuştur. Bunun sebebini ortaya koyacak literatürde yeterli çalışma yoktur. Son yıllarda talasemi tedavisindeki gelişmeler ile bu hastalardaki yaşam beklentisini artırmıştır. Bu nedenle bu hastalardaki bilişsel geriliğe sebep olan fizyopatolojik mekanizmayı ortaya koymak, bu hastalığın tedavisinin şekillenmesi açısından önem arz etmektedir.

Difüzyon tensör görüntüleme (DTI) son 20 yıldır kullanılan beyaz cevherdeki mikroyapısal değişiklikleri en iyi gösteren görüntüleme tekniğidir. Normal konvansiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ortaya konamayan birçok patoloji difüzyon tensör görüntüleme ile ortaya konabilmektedir. Son 10 yıldır ise kullanılan magnet gücünün artması çekim süresini kısaltmış; yüksek açısal çözünürlüklü yoğunluk görüntülemesi(HARDI), Nörit oryantasyon dağılımı ve yoğunluk görüntülemesi(NODDI) gibi ileri difüzyon tensör görüntüleme tekniklerinin klinik olarak kullanımına imkan tanımıştır. Bu yöntemler ile beyaz cevherdeki mikroyapısal değişiklikler ve hastalıkların bazen nedeni bazen sonucu fizyopatolojik olarak ortaya konabilmektedir.

Yolak tabanlı uzaysal istatistik (TBSS) difüzyon tensör görüntülerde, kullanıcıdan bağımsız otomatik bir şekilde önyargı olmadan grup karşılaştırılmasının yapılmasını sağlayan bir istatistik yöntemidir. Bu yöntem ile Fraksiyonel anizotropi (FA), ortalama difüzite (OD), Radyal difüzite(RD) , Aksiyel difüzite (AD) gibi parametreler iki grup arasında karşılaştırılmakta hastalıklarda spesifik tutulan beyaz cevher alanları saptanabilmektedir.

Fiksel tabanlı analiz (FBA) çapraz yapan lifler için özelleşmiş bir analiz yöntemidir. Bu yöntem ile fiber çapları ve fiber yoğunlukları hesaplanabilmekte, çapraz yapan liflerin yarattığı analiz problemlerinin üstesinden gelinebilmektedir.

Literatürde DTI görüntüleri üzerinden TBSS ve FBA yöntemi ile hastalıkların beyinde beyaz cevherde yarattığı mikroyapısal değişiklikleri ortaya koyan çok sayıda çalışma vardır. Travmatik beyin hasarında hiçbir görüntüleme yönteminde gösterilemeyen hasarlar DTI ile gösterilebilmiştir. Hafif bilişselbozukluk hastalığı daha Alzheimer hastalığına dönüşmeden ortaya konmakta erken dönemde tedavi şansı hastaya tanınmaktadır.

Voksel tabanlı morfometri(VBM) volumetrik T1,T2 gibi MRG görüntülerini kullanarak gri cevher, beyaz cevher ve beyin omurilik sıvısı(BOS) olasılık haritalarını çıkarıp gruplar arası karşılaştırmayı yapmayı sağlayan bir analiz yöntemidir. Bu yöntem ile Alzheimer hastalığı gibi gri cevherde hacim kaybına neden olan patolojiler ortaya konabilmektedir.

Son yıllarda VBM yöntemlerinden daha hassas bir şekilde VBM değişiklikleri daha olmadan subkortikal yapılarda şekil değişiklikleri olduğu ortaya konmuştur. Bunun için temelde verteks tabanlı istatistiksel yöntem kullanılmaktadır.

Duyarlılık ağırlıklı görüntüleme (SWI) lokal manyetik alandaki değişiklikleri saptamak için T2* ve faz bilgisini kullanan, bu sayede kanama, kalsifikasyon veya demir birikimi gibi patolojileri saptamamızı sağlayan bir görüntüleme yöntemidir.

Bizim bu çalışmada amacımız transfüzyon bağımlı talasemi hastalarındaki bilişsel ve duygusal değişikliklerin fizyopatolojisini ileri manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri ile ortaya koymaktır. Bunun için temel olarak üç MRG sekansı ele alınacaktır. Gri cevher değişiklikleri için T1 görüntüler, beyaz cevher değişiklikleri için DTI görüntüler, demir birikimi için de SWI görüntüler analiz edilecektir. Multimodal yaklaşım ve analiz yöntemleri ile talasemi hastalarındaki beyindeki gri cevher, beyaz cevher değişiklikleri değerlendirilecektir. Bu değişikliklerin altında yatan nedenin demir birikimi olup olmadığı araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Talasemi:

Eritrositler dokulara oksijen taşınmasından sorumludur. Oksijeni dokulara eritrositler içerisinde bulunan hemoglobin taşır. Eritrositler dolaşımda ortalama 120 gün yaşarlar ve yıkılırlar. Hemoglobin molekülü ise ortasında demir molekülü bulunan protoporfirin halkası ve buna kovalent bağla bağlanan 4 adet globulin zincirinden oluşur. Erişkin bir insanda 4 globulin molekülünün 2 tanesi alfa globülün 2 tanesi de beta globülün zinciridir. Hemoglobin kanda erkeklerde 14-18 g/dl kadınlarda 12-16 g/dl konsantrasyonlarında bulunur. Anemi ise hemoglobin konsantrasyonunun 11 g/dl altında olmasıdır¹. Talasemi sendromları, alfa veya beta globin zincir üretiminin azalması veya hiç olmamasına bağlı heterojen bir grup hastalıktır.

2.1.1 Alfa talasemi:

İnsan vücudunda alfa globülün sentezi ile ilgili 4 adet gen olması nedeniyle bu genlerin mutasyon sayısına göre 4 adet klinik form tanımlanmıştır. Bu formlardan 2 tanesi taşıyıcıdır. (Sessiz taşıyıcı (1 tane mutasyon) Ağır taşıyıcı (2 tane mutasyon)) Orta ağır form olan hemoglobin H hastalığı orta-ağır hemolitik anemiye yol açan bir hastalıktır. Ancak spektrumu geniştir. Bazı hastalarda hiç transfüzyon gereksinimi olmazken bazı hasta grubunda düzenli transfüzyon gerekir. Bu hastalarda bu kliniğe eklenen beta talasemi mutasyonu kliniği hafifletmektedir. En ağır form olan hidrops fetaliste ise dört genin dördünde de mutasyon vardır. Bu hastalarda fetüs hipoksiye sekonder ölü doğar².

2.1.2 Beta talasemi:

11. Kromozomun kısa kolu üzerinde bulunan 2 beta geninden 1 veya 2 tanesinde nokta mutasyonu olması sonucunda gelişir. Bu hastalık da mutasyonun miktarına göre 4 gruba ayrılır.

2.1.2.1 Sessiz taşıyıcı:

Bu hastalarda globin sentezinde orta derecede azalma vardır. Ortalama eritrosit hacmi(MCV) hafif düşük olabilir.

2.1.2.2 Talasemi minör (Beta talasemi taşıyıcılığı):

Bu hastalarda hafif hipokrom mikrositer anemi görülür. Eritrositoz ve mikrositoz birlikte. Bu hastalarda herhangi bir tedavi vermeye gerek yoktur. Ancak genetik danışmanlık önemlidir.

2.1.2.3 Beta talasemi intermedia:

Beta talasemi majör kadar ağır olmayan homozigot talasemi formudur. Bu hastalarda artmış demir emilimi sonucunda demir birikim bulguları görülür.

2.1.2.4 Talasemi majör:

Klinik bulgular genellikle 6 ay 2 yaş arasında ortaya çıkar. Bu hastalar bu aylardan itibaren transfüzyon bağımlıdır³.

2.1.3 Talasemi epidemiyolojisi:

Tüm dünyada 80-90 milyon kişi beta talasemi taşıyıcısıdır. Her yıl yaklaşık 60 bin semptomatik talasemili doğum olmaktadır. Gelecek 20 yılda klinik açıdan anlamlı yaklaşık 900 bin talasemili doğum olacağı tahmin edilmektedir. Gelişen tedavi seçenekleri ile transfüzyon bağımlı talasemi sadece çocuk hastalığı olmaktan çıkmıştır⁴.

2.1.4 Talasemi fizyopatolojisi:

Hatalı globin sentezi beta talasemilerde 2 sonuca yol açar. İlki normal hemoglobin yapımının azalması sonucu oluşan hipokrom anemidir. Diğeri ise alfa zincirinde relatif fazlalık sonucunda oluşan hemolizdir. Hafif formlarda çok fazla hemoliz olmazken, artmış inefektif eritropoez sonucunda kemik iliği ve periferde artmış hemoliz vardır. Bu hastalarda artmış eritropoeze sekonder kemik anomalileri görülür. Ayrıca inefektif eritropoez artmış demir emilimi için uyarıcıdır. İleride anlatılacak komplikasyonların ana sebebi inefektif eritropoez ve artmış demir birikimidir.

2.1.5 Tanı:

Bu hastalığın temel tanı yöntemi hemoglobin elektroforezi ile hemoglobinopatinin gösterilmesidir.

2.1.6 Tedavi ve izlem:

Beta talasemi taşıyıcılığında ve sessiz taşıyıcılıkta herhangi bir tedavi vermeye gerek yoktur. Beta talasemi intermedia ve talasemi majorda ise düzenli transfüzyon ve demir şelasyon tedavisi gerekmekte, splenektomi yapılmaktadır. Küratif olarak ise kök hücre transplantasyonu yapılmaktadır.

2.1.7 Komplikasyonlar:

Talasemide hastalığın kendisine bağlı komplikasyonlar gelişebilir. Ayrıca yapılan düzenli transfüzyonlar, splenektomi ve buna bağlı trombositoz ve tromboz eğilimi çeşitli komplikasyonlara neden olmaktadır. Düzenli transfüzyon HBV, HCV gibi kan yolu ile bulaşan bulaşıcı hastalıkların riskini artırmaktadır. Düzenli transfüzyon ve inefektif eritropoeze sekonder artmış demir yükü de çeşitli komplikasyonlara neden olmaktadır. Genel hatları ile bu nedenler talasemi hastalarında kardiyak, gastrointestinal ve nörobilişsel değişikliklere neden olmaktadır.

2.1.7.1 Kardiyak komplikasyonlar:

Kalp yetmezliği talasemi majorda demir birikimi sonucu gelişen en sık ölüm nedenidir. Demir birikimi klinik olarak bulgu vermez ve malign aritmi ve miyokard fonksiyonunun bozulması sonucunda 10 yaş civarında ölüm gerçekleşir. Ferritin düzeyi vücut demir yükünü takip etmede önemlidir. Ancak kardiyak demir yükü hakkında bilgi vermez. Bu nedenle bu hastalarda T2* kardiyak MRG ile kardiyak demir birikiminin yıllık takibi gerekir³.

2.1.7.2 Endokrin komplikasyonlar:

Transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında endokrin komplikasyonlar çok sık görülür. Kronik anemi, aşırı demir yükü ve şelasyon toksisitesi büyüme gelişme geriliği yapabilmektedir. Ayrıca aşırı demir yükü ve anemi sonucunda hipotiroidizm gelişmektedir. Kronik anemi artmış hemotopoez sonucunda kemik

rezorbsiyonunu artırmakta bu da paratiroid salınımını baskılamaktadır. Bu da hipoparatiroidizme neden olmaktadır. Ayrıca bu hastalarda diabetes mellitus da gelişmektedir. Aşırı demir birikimine sekonder hemokromatozis adrenal yetmezlik nedenidir. Demirin hipofizdeki gonodotropik hücrelerde birikimi hipogonadizme yol açmaktadır. Bu da bu hastalarda puberte gecikmesine neden olmaktadır⁵.

2.1.7.3 Karaciğer komplikasyonları:

Karaciğer aşırı demir yükü, sık transfüzyon nedeniyle artmış hepatit B ve hepatit C virüs enfeksiyon riski nedeniyle talasemi hastalarında en önemli hasar oluşan organlardan birisidir. Bu hastalardaki dismetabolizma ve alkol gibi hepatotoksik ajanlar kronik karaciğer hastalığı riskini artırmaktadır. Bu hastalarda artmış kronik karaciğer hastalığı, hepatoselüler karsinom riski artışını da beraber getirmektedir. Bu hastalarda karaciğerde demir birikim miktarı ferritin ile korele değildir. Bu nedenle biyopsi ile veya T2* MRG ile karaciğerdeki demir birikimi ölçülebilir⁶.

2.1.7.4 Bilişsel komplikasyonlar:

Beta talasemi hastalarında bilişsel değişiklikler çok fazla çalışılmamış bir konudur. Elde edilen veriler de genel olarak çelişkilidir. Ayrıca bu hastalığın başka mortal komplikasyonlarının olması nedeniyle bilişsel komplikasyonların değerlendirilmesi daha arka planda kalmıştır. Ancak son yıllarda bu hastaların yaşam sürelerinin uzamış olması bu hastaların bilişsel durumları ile ilgili daha çok araştırma yapılmaya gerek duyulmasına neden olmuştur.

Tartaglione ve arkadaşları 2019 da transfüzyon bağımlı talasemi hastalarının IQ testlerinde normal popülasyona göre daha düşük skorlar elde ettiğini bulmuşlardır⁷. Duman ve arkadaşları yaptıkları çalışmada çalışmaya katılan tüm katılımcıların IQ skorları benzerken ; beta talasemi majör hastalarında kelime bazlı IQ'da, görsel-motor fonksiyon testlerinde, P300 testlerinde daha başarısız olduğunu göstermişlerdir⁸. Yine benzer şekilde Elalfy ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada beta talasemili çocukların bilişsel testlerde daha başarısız olduğunu göstermişlerdir⁹.

2.1.7.5 Nörolojik komplikasyonlar:

Talasemi hastalarında nörolojik komplikasyonlar kronik hipoksi, ekstrapomedüller hematopoeze bağlı kemik iliğindeki genişleme, aşırı demir yüklenmesi ve deforoksamin toksisitesine bağlanmıştır. Bu nörolojik komplikasyonlar çoğu zaman subklinikdir. Bu belirtiler genellikle nörogörüntüleme çalışmaları sırasında tespit edilir. Kötü yönetilen beta talasemi majorlarda ve talasemi intermedialarda kronik anemi ekstrapomedüller hematopoeze neden olur. Bu da kranial ve periferik sinirlerin çevre kemik dokusunda genişleme nedeniyle kompresyonuna neden olur. Sonuç olarak optik nöropatiye bağlı görme azalması, orta kulaktaki hematopoeze sekonder iletim tipi işitme kaybı gelişebilmektedir. Ayrıca omurilik ve kauda kompresyonuna sekonder duysal semptomlardan paraplejiye ve sfinkter yetmezliğine varan komplikasyonlar gelişebilmektedir¹⁰.

Stamboulis ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir çalışmada 36 beta talasemi hastasının 19'unda bir duysal aksonal polinöropatinin mevcut olduğu ve hastaların yaşı ve hematokrit düzeyi ile önemli ölçüde korelasyon bulunduğu gösterildi. Bu çalışmada belirtildiği gibi, uzamış sinir hipoksisi de aksonal sensorimotor nöropatiye neden olabilir¹¹.

Kronik anemiye bağlı hipoksinin talaseminin iyi bilinen ancak nadir bir komplikasyonudur. Incorpora ve arkadaşları talasemik 300 çocuktan oluşan bir popülasyonda %3'lük bir hemorajik inme insidansı bildirmişlerdir¹². Hipoksiye bağlı beyin hasarı talasemi intermedia hastalarında yaşla beraber artar ve daha fazla görülür. Bu lezyonlar genellikle küçük ve tek görünümündedir¹³.

Talasemi hastalarında splenektomi sonrasında artmış trombositoz, insülin bağımlı diabetes mellitus, östrojen-progesteron tedavisi ve kardiyak aritmi sonrası gelişen trombüsler tromboza meyil yaratır. Ayrıca bu hastalarda düşük protein S ve Protein C seviyeleri tromboz nedenidir. Bu hastalarda inme sessiz olabilir ve yakından takip edilmesi gerekir¹⁰.

2012 yılında Sezane Haghpahan ve Mehran Karimi tarafından yapılan review çalışmada talasemi hastalarında artmış tromboz riski olduğu bu riskin yaş, transfüzyon sıklığı ve splenektomi durumu ile ilişkili olduğu ortaya konmuş,

yüksek riskli gruplarda erken beyin hasarını ortaya koymak için Beyin MRG takibinin gerekli olduğu söylenmiştir¹⁴.

2.1.7.6 Talasemili hastalarda demir birikimi:

1 ünite kan transfüzyonunda ortalama 200-250 mg demir vardır¹⁵. Bu hastalarda artmış inefektif eritropoez barsaklardan ferroportinin artışı ve hepsidinin azalmasına ve normal insana göre artmış 3-4 kat demir emilimine neden olur¹⁶. Bir insanın günlük atabileceği demir miktarı günlük ortalama 1 mg'dır¹⁷. Bütün bunlar bu hastalarda artmış demir yüküne ve artmış ferritin seviyelerine neden olur. Kan ferritin seviyeleri vücuttaki demir yükü için kısmen anlamlı olsa da organ spesifik birikim ile birebir korele değildir. Bu nedenle karaciğerdeki birikim için histopatolojik değerlendirme, kalpteki demir birikimi için T2* MRG takibi yapılmaktadır.

Beyindeki demir birikimi nörodejenerasyon ile giden Parkinson hastalığı, Amiyotrofik lateral skleroz gibi hastalıklarda görülmektedir¹⁸. Ayrıca yaşlanma ile birlikte de demir birikimi olmaktadır¹⁹. Manara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada talasemi hastalarındaki beyindeki demir birikiminin bazal ganglionlarda sınırlı kaldığı ve tahmin edilen kadar klinik öneme sahip olmadığı ortaya konmuştur²⁰.

Deferoksamin ile düzenli şelasyon tedavisi talasemi hastalarında negatif şelasyon için temel tedavilerden biridir. Bu tedavi ile doku demir depoları azaltılır organ hasarı azalır, sağ kalımı iyileştirir. Ancak bu hastalar bu tedaviye ömür boyunca ihtiyaç duyar ve bu madde nörotoksisite ile ilişkilendirilmiştir²¹. Bu hastalarda uzayan ömür ile birlikte nörolojik komplikasyonların yönetimi ve daha önceden saptanması önemli bir yer tutmaktadır.

2.1.8 Talasemili hastalardaki görüntüleme bulguları:

Beta talaseminin kardiyak, pankreatik, karaciğere ait komplikasyonlarına yönelik birçok çalışma olmasına rağmen beta talasemi hastaları için yapılan nörogörüntüleme çalışma sayısı çok sınırlıdır.

Talasemi hastaları ile ilgili ilk beyin görüntüleme çalışması 1999 da Manfre ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Onlar talasemi intermedia hastalarının %37 sinde asemptomatik beyin hasarı saptamışlardır¹³.

Musallam ve arkadaşlarının yaptığı MRG-Anjiyografik çalışmada splenektomize talasemi hastalarında %60'a varan sessiz beyin enfarktı, %30 oranında kritik karotis darlığı, %17 anevrizma izlemişlerdir²².

2015'te Karimi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada talasemi hastalarında sessiz iskemik lezyonların yaş ile arttığını ve splenektomize olmanın iskemik lezyonlar için bağımsız risk faktörü olduğunu gösterdi²³.

2019'da Russo ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir çalışmada transfüzyon bağımlı olan ve transfüzyon bağımlı olmayan talasemi hastalarına manyetizasyon transfer oranı ve difüzyon tensör görüntüleme yöntemi ile değerlendirilmiş; anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu çalışma talasemi hastaları ile ilgili yapılan tek difüzyon tensör görüntüleme çalışmasıdır. Ancak bu çalışmada b değeri olarak 1000 kullanılmış, multi-shell görüntüleme tekniği kullanılmamıştır. Bu çalışmanın anjiyografik komponenti Tartaglione ve arkadaşları tarafından yapılmış talasemi hastalarında normal popülasyon ile benzer anevrizma insidansı, iskemik gliotik odak, karotis stenozu ve tromboz izlemişlerdir. Bu hastalarda bilişsel bozulma olmasına rağmen görüntüleme bulgularında anlamlı farklılık olmaması sıkı transfüzyon ve şelasyon tedavilerine bağlanmıştır^{7,24}.

Göksel ve arkadaşları vaka takdimi olarak bir adet beta talasemi intermedia ile ilişkili Moya Moya hastalığı tanımlamışlardır²⁵.

Tüm bunlar değerlendirildiğinde transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında beyin görüntüleme bulguları tedavi takibi için önemli yer tutuyor görünmektedir.

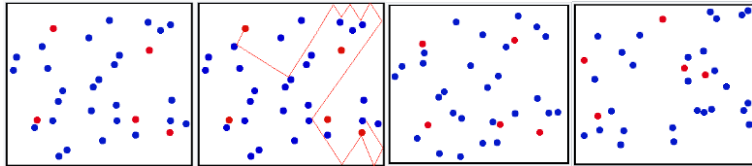
2.2 Difüzyon ağırlıklı görüntüleme:

1826 yılında Robert Brown suda asılı halde kalan polenlerin rasgele hareket modelini inceliyordu. Polen moleküllerinin su tarafından parçalanıp suda rasgele hareket ettiğini gözlemledi. Başlangıçta; bu bulguyu polen moleküllerinin canlı olması ile ilişkilendirse de daha sonra cansız moleküllerde de aynı şekilde

olduğunu gözlemledi²⁶. Atomlar ve moleküller termal etki ile sürekli hareket halindedir. Bunlar uzayda birbirine çarparak enerji alışverişinde bulunurlar. Bir bardak suya mürekkep damlatıldığında ya da parfüm kokusunun durgun havada yayılması moleküler difüzyonun tipik örneğidir. Bunun matematiksel modellemesi Thomas Graham, Adolf Fick ve Albert Einstein gibi önde gelen bilim adamları tarafından geliştirilmiştir.

Oda sıcaklığında veya vücut sıcaklığında su molekülleri, doğal termal enerjileri nedeniyle sürekli hareket halindedir. Herhangi bir engelin yokluğunda bir su molekülü sonsuza kadar hareket edecektir. Ancak uzayda bu molekül başka bir su molekülü ile çarpışacak, iki molekül enerji alışverişinde bulunacak ve yönlerini değiştirecektir. Tüm uzayda düşünüldüğünde yeterli zaman beklendiğinde bu moleküllerin uzayda rasgele dağılım göstereceğini ve rasgele yönlenim (random walk) göstereceğini tahmin edebiliriz. (Şekil-01) Bu tür difüzyona

serbest difüzyon denir. Çünkü su molekülünün hareketini sadece diğer su molekülü kısıtlamaktadır. Su molekülünün anlık dağılımına bakıldığında 2 an arasında yakında bulunma olasılığı uzakta olma olasılığından daha fazladır.

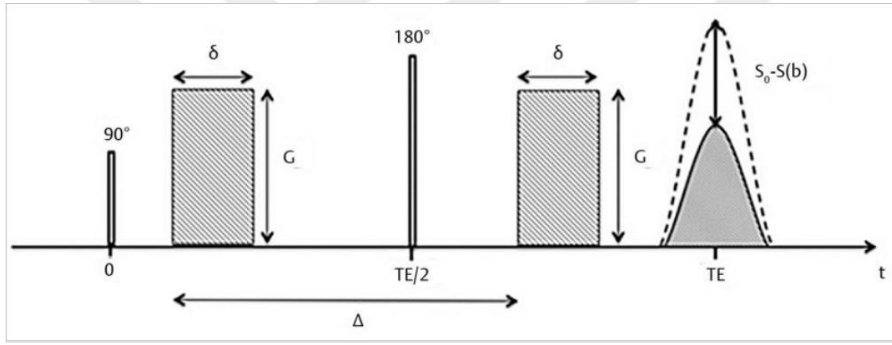


Şekil-01 Kapalı bir kaptaki su moleküllerinin rasgele difüzyonunun illüstratif gösterimi. 2. resimde ilk resimdeki bir molekülün rastgele hareketi (Random Walk) gösterildi.

Bir su molekülünün belirli bir zamanda yayılacağı mesafeyi tahmin etmek imkansızdır. Ancak bir grup su molekülünün nasıl bir yayılım göstereceğine dair istatistiksel bir değer elde etmek mümkündür. Bu değer belirli bir zaman diliminde su moleküllerinin gerçekleştirdiği yer değiştirmelerin Gauss dağılımının ortalamalarının karesi Einstein tarafından hesaplanmıştır.

$$r^2 = 2Dt$$

Bu denklemde t difüzyon için verilen süre(sn); D (sn/mm²) ise difüzyon katsayısını, r ise ortalama yer değiştirme miktarını temsil etmektedir. 1965 yılında Stejskal ve Tanner, T2 spin eko sekansta 180 derece RF dalgasından önce ve sonra güçlü ters yönlü gradyanlar kullanmıştır. İlk gradyanda bütün protonlar defaze olur. 180 derece RF pulsu ardından bu protonlar refaze olmaktadır. Hareketsiz protonlarda bu protonların tamamı refaze olmaktadır hareketli protonlarda bu protonların bir kısmı refaze olmaktadır. Bu durum sinyal kaybının oluşmasına neden olmaktadır. Bu sinyal kaybının miktarı bu dokudaki difüzyon katsayısı ile orantılıdır. Eğer o dokudaki protonlar hareketli ise sinyaldeki azalma daha fazla hareketli ise sinyal kaybı daha az görünecek, su hareketinin daha az olduğu dokular daha yüksek sinyalli gözükcektir. Gradyan gücü arttıkça hareketli protonlardaki faz dağılımı ve dolayısı ile sinyal kaybı artacaktır ²⁷.



Şekil-02 Stejskal-Tanner eşitliği ile difüzyon hesaplaması²⁷

$$\frac{S}{S_0} = e^{-bD}$$

Bu denklemde S ters gradyan uygulandığında elde edilen sinyal intensitesi, S_0 ise ters gradyan uygulanmadan elde edilen sinyal intensitesidir. b ise difüzyon gradyan gücünü temsil eden bir değerdir.

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right)$$

γ giromanyetik oranı, G uygulanan gradyanın amplitüdünü, δ uygulanan gradyanın süresini, Δ gradyanlar arasındaki süreyi göstermektedir.

b değerini gradyan gücü, gradyan süresi belirlemektedir. b değerinin artması ile görüntüdeki difüzyon etkinliği artacaktır. b değerini 0 aldığımızda T2 ağırlıklı bir görüntü elde ederken b değeri arttıkça difüzyon etkinliği artacak, serbest difüzyon özelliği olan alanlardan sinyal azalacaktır (Serbest difüzyon). Yavaş difüzyon özelliği olan yerlerde sinyal kaybı olmayacaktır. Yukarıdaki denklemde D ile ifade edilen difüzyon katsayısını hesaplanması için en az 2 adet b değeri elde

edilmelidir. $D = -\frac{\ln \frac{S_{b2}}{S_{b1}}}{b2-b1}$ ile hesaplanabilir. Biz bu denklemde b değerlerini kendimiz seçtiğimiz için ölçülen değer tam difüzyon katsayısı ile örtüşmez. Örneğin beyin dokusunda içerdiği komponentler nedeniyle b değeri 1000'i geçtikçe hesaplanan D değeri azalır. Bu nedenle MRG ile ölçtüğümüz değer tam olarak difüzyon katsayısını değil görünür difüzyon katsayısını (Apparent Diffusion Coefficient) (ADC) ölçmektedir. Genelde difüzyon MRG incelemelerinde b değerlerinden bir tanesi 0 olarak alınmakta olup bu haliyle denklem düzenlendiğinde $D \sim ADC = -\frac{\ln \frac{S_b}{S_0}}{b}$ olarak hesaplanabilir.

B değeri arttıkça difüzyon özelliği artacak ancak sinyalde azalma olacak ve sinyal görüntü oranı (SNR) azalacaktır. Bu nedenle difüzyon ağırlıklı görüntüler elde olunurken SNR ve difüzyon ağırlığı arasındaki dengeyi kurmak gerekir. B değeri arttıkça elde edeceğimiz ekstra bilgi artacak ancak SNR azalacaktır.

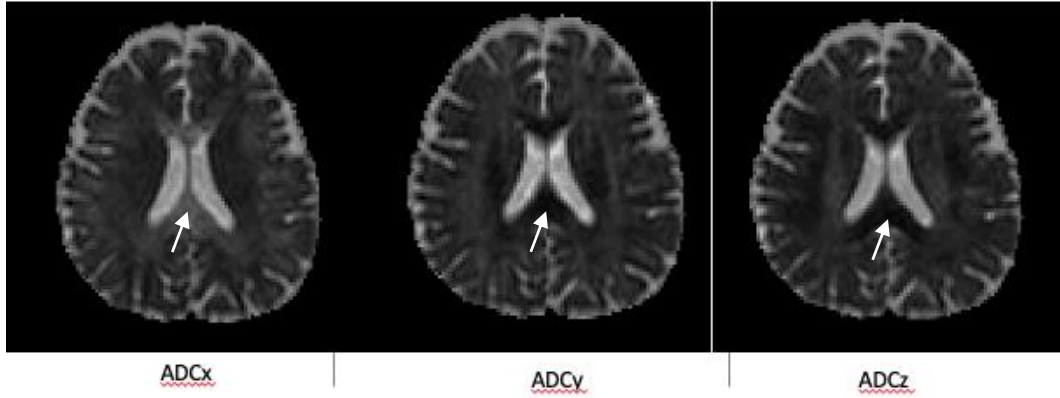
İnsan vücudunda intraselüler alanda su molekülü hücre membranı ile sınırlı olacak şekilde hareket edebilmekte olup buna kısıtlanmış difüzyon (Restricted diffusion) denir. Ekstraselüler alanda ise su molekülü daha fazla hareket kabiliyetine sahip olup hücre membranından içeri girememekte buna da sınırlanmış difüzyon (Hindered Diffusion) denilir. BOS gibi suyun serbest hareket edebildiği alanlarda ise serbest difüzyon görülür. Akut enfarkt gelişen dokuda sodyum potasyum pompası bozulacak intraselüler sıvı değeri artacak, ekstraselüler sıvı değeri azalacaktır. Hareketi membranla sınırlı su molekülü artacak ve difüzyon kısıtlaması görülecektir. Enfarkt kronikleşip ensefalomalazi geliştiğinde ise bu alanlar BOS ile dolacak ve serbest difüzyon görülecektir. Bir vokselle içerisinde hücre içi protonlar, ekstraselüler protonlar ve damar içerisindeki kandaki protonlar birlikte bulunur. Bunlar ayrı ayrı vokselin difüzyon özelliğine etki eder. Kan

damarındaki kan içerisindeki protonlar yüksek hareketi nedeniyle çok kısa gradyan aralığında bile sinyal kaybına uğrarlar. Hücre içerisindeki protonlar ise hareketleri tüm yönlerden kısıtlı olduğu için ve hücre içerisindeki viskozitenin daha fazla olması nedeniyle daha az difüzyona uğrarlar. Ekstraselüler komponentteki protonlar ise bu ikisi arasındaki bir miktarda difüzyona uğrar. Yani bir vokseldeki kan damarındaki difüzyon katsayısı en yüksek, ekstra selüler alandaki difüzyon katsayısı ondan biraz daha az, hücre içi difüzyon ise en az olarak ölçülür ve bunlar ayrı ayrı difüzyon ve ADC'ye etki eder. Kan akımının düşük b değerlerinde ADC'ye olan etkisi psödoperfüzyon etkisi olarak adlandırılır ve Intravoksel Incoherent Motion (IVIM) tekniği ile ölçülebilir. Bu teknikle kontrast madde verilmeden düşük b değerlerinde (200'den düşük) perfüzyon ölçümü yapılabilmektedir. Yüksek b değerlerinde (2000'den yüksek) ise ekstraselüler alandaki bütün protonlar difüzyona uğrayacak ve sinyal kaybedecek ancak intraselüler alandaki protonlar sinyal kaybetmeye başlayacaktır. Yalnız intraselüler alandaki su moleküllerinin sinyal kaybı ekstraselüler alandaki protonlara göre daha yavaş olacaktır. Buna difüzyon kurtosis etkisi denilir.

2.3 Difüzyon Tensör Görüntüleme:

BOS'ta su molekülleri serbest difüzyona uğrarken, gri cevherde su molekülü hareketi her yönden kısıtlanmıştır. Peki beyaz cevher gibi su difüzyonunun belli bir yönde izin verildiği dokularda difüzyon özelliği nasıl olur? Örneğin korpus kallozum spleniumda su molekülleri sağdan sola ve soldan sağa serbestçe difüzyona uğrarken önden arkaya veya yukarıdan aşağıya serbest difüzyona uğrayamamaktadır. İşte su moleküllerinin belli bir yönde difüzyonuna izin veren difüzyon özelliğine anizotropik difüzyon denilir. BOS gibi her yönde serbest difüzyona uğrayan alanlarda da izotropik difüzyon görülür.

Korpus kallozumda z ekseninde ve y ekseninde kısıtlanmış difüzyon ve düşük ADC değerleri görülürken x ekseninde su moleküllerinin sağ-sol veya sol-sağ yönlü gitmesine izin verildiğinden yüksek ADC değeri ölçeriz. (şekil-03)



Şekil-03 Bir hastamızın x,y,z eksenlerinde ADC haritaları. Korpus kallozumda x ekseninde daha serbest difüzyona uğrayan su molekülleri yüksek ADCx değerlerine neden olurken y ve z ekseninde aynı bölgelerde düşük ADC değerleri izlenmektedir. (oklar)

$$ADC = \begin{bmatrix} ADC_{xx} & ADC_{xy} & ADC_{xz} \\ ADC_{yx} & ADC_{yy} & ADC_{yz} \\ ADC_{zx} & ADC_{zy} & ADC_{zz} \end{bmatrix}$$

$ADC_{xy} = ADC_{yx}$, $ADC_{xz} = ADC_{zx}$, $ADC_{yz} = ADC_{zy}$ olduğu için bu matriste o voksel için yön ve ADC değerini elde edebilmemiz için 6 yönlü difüzyon ölçümü yeterlidir. Difüzyon yönleri elipsoid olarak temsil edilmektedir. Bu elipsoidin 3 eksen ve bu eksenlere karşılık gelen difüzyon değeri vardır. (eigenvalue $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ ve eigenvektör V1, V2, V3) $\lambda_1 > \lambda_2 > \lambda_3$ olacak şekilde bu ‘eigenvalue’ ve ‘eigenvektörler’ belirlenir. λ_1 en büyük difüzyon değerine denk gelir ve aksiyel difüzyon olarak adlandırılır. (AD) Bu ‘eigenvalue’ değerlerinden Fraksiyonel anizotropi(FA), Radyal Difüzyon(RD), Ortalama Difüzyon(OD) değerleri hesaplanır.

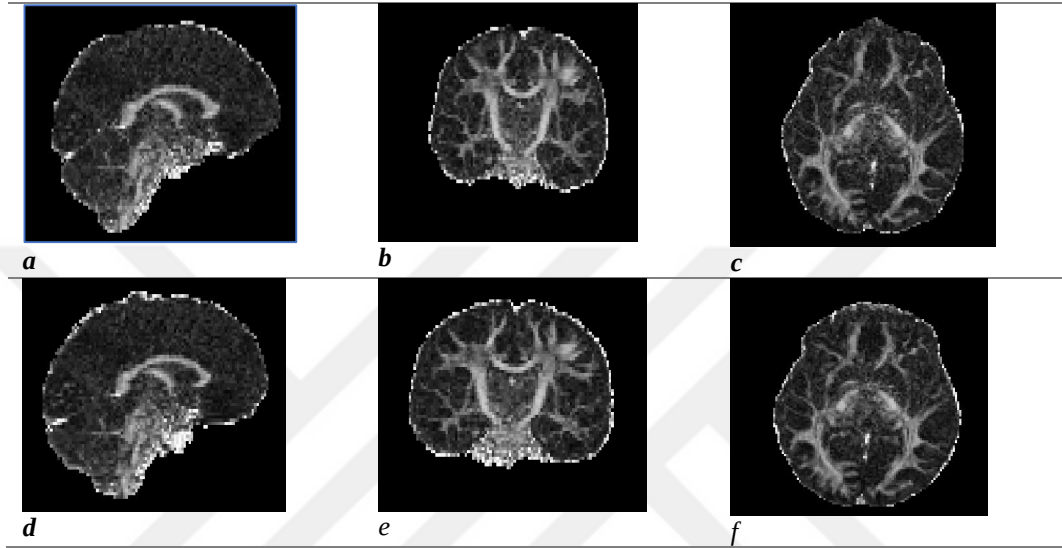
Bir su molekülünün beyin içerisinde ortalama Difüzyon değeri $D=0.8 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ dir. Gradyanlar arası süre ortalama 30 msn dir. Einstein difüzyon eşitliğine göre 1 gradyan süresi boyunca bir su molekülü $7 \mu\text{m}$ hareket edecektir. ($7 \mu\text{m} = \sqrt{2D\Delta}$) MRG çekimi sırasında kardiyak pulsasyonlar, solunum hareketleri, hastanın hareketleri sonucunda bundan çok daha fazla görüntü

kayması olur. Bu problemin üstesinden gelmek için Eko planar görüntüleme (Echo Planar Imaging=EPI) kullanılır. Bir tekrarlama zamanı (TR: time to repeat) aralığında tek radyofrekans (RF) pulsu sonrasında tüm faz kodlama basamaklarının doldurulması ile 'Single-Shot EPI' görüntüler elde olunur. Bu teknikte tek TR'de tüm faz kodlama basamakları doldurulduğundan görüntüleme süresi kısalır. Böylece kısa bir sürede difüzyon ağırlıklı görüntü elde olunur. Eko Planar görüntülemenin şöyle bir dezavantajı vardır. Bu görüntüleme tekniğinde 128x128'lik K-space varsa rezolüsyon en az 1.875 mm olmalıdır. Ayrıca bu görüntüleme tekniği manyetik sustabilite artefaktına B_0 inhomojenitesine duyarlıdır. Bu nedenle frontal lob, temporal lob anterioru, ponsta hava değerleri nedeniyle artefakt oluşmaktadır. Bu artefakt 3 Tesla cihazlarda 1.5 Tesla cihazlara göre daha fazladır. Bunların üstesinden gelebilmek için bu distorsiyonu geri alan distorsiyon düzeltmelerini kullanmak gerekir. Bu teknikte B_0 inhomojite haritası iki yönlü çıkarılıp distorsiyon etkisi hesaplanılabilir. Bu durumda ek çekim gerekmektedir.

Bir difüzyon tensör görüntüleme için ortalama 30-60 defa difüzyon ağırlıklı görüntüler elde olunur. Bir difüzyon tensör görüntüleme süresi 15-20 dakikayı bulabilmektedir. Bu durumda elde ettiğimiz difüzyon ağırlıklı görüntülerin birbirine hizalanması gerekir. Bunun için 3 boyutlu vücut hizalama(3D-Rigid Body Registration) tekniği kullanılır. Görüntüleri hizalamak için 6 aksta görüntüler yer değiştirilip hizalanır. Bu durumda SNR azalacak olsa da çoklu tekrarlı görüntüler elde edildiğinden bu telafi edilebilir.

Difüzyon tensör görüntülemelerde gradyan kapatıldığında bu gradyanın rezüdiel etkisinden dolayı oluşan ve bir sonraki görüntü elde edilirken yanlış sinyal alımına neden olan girdap akımları oluşur. Bu özellikle BOS beyin parankimi arasında yüksek anizotropi değerlerine neden olur. B_0 inhomojenitesi tüm görüntüyü etkilerken girdap akımları(Eddy Currents) belli başlı yerlerde (BOS beyaz cevher sınırı gibi) artefakt oluşturur. Tensörler hesaplanırken bu etkilenen

lojlarda yanlış anizotropi değerlerinin oluşmasına neden olur. Bunun önüne geçmek için 12 parametrelili lineer hizalamalar kullanılır. Bunun için birçok ücretsiz yazılımlar bulunmaktadır. Ayrıca servis bakımı ile de bu girdap akımları azalabilir²⁸. (Şekil-04)



Şekil-04 Girdap akım düzeltmesi öncesi(a,b,c) ve sonrası(d,e,f) değişiklikler. Frontal lob gibi paranazal sinüslere yakın bölgelerde, kemik sınır lojlarında eddy akım düzeltmesi ile oluşan değişiklikler gösterilmektedir.

2.3.1 B değerlerinin seçimi:

B değeri difüzyon gücünü gösteren bir değer olduğu için bunun seçimi bizim için çok önemlidir. Yüksek b değerlerinde görüntüdeki difüzyon ağırlığı artacağı için SNR azalacaktır. Düşük b değerlerinde ise görüntüdeki difüzyon etkinliği azalacağı için beyaz cevher alanlarındaki sinyal azalması azalacaktır. Bu nedenle optimal b değeri bulunmalıdır. Beyin ile ilgili difüzyon çalışmalarında b değeri 600-1200 arasında seçilmektedir. Ama en optimali düşük ve yüksek b değerlerini birlikte almaktır. Ancak bu da çekim süresini uzatacaktır²⁹.

2.3.2 Difüzyon tensör görüntülemeye ölçülen parametreler

Difüzyon tensör görüntülemeye bir voksel bir elipsoid şeklinde modellenir. Bu modellemeye bu elipsoidin bir uzun eksenini(λ_1) ve buna dik olan iki ekseninden daha uzun olanı λ_2 ve λ_3 tür. (Resim-6)

Bu tensörlerden matematiksel model oluşturmak için Fraksiyonel anizotropi, Ortalama Difüzite, Radyal Difüzite, Aksiyel Difüzite gibi parametreler oluşturulur.

$$FA = \sqrt{\frac{2}{3}} \cdot \sqrt{\frac{(\lambda_1 - \lambda_a)^2 + (\lambda_2 - \lambda_a)^2 + (\lambda_3 - \lambda_a)^2}{(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)^2}}$$
$$MD = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3}$$
$$RD = \frac{\lambda_2 + \lambda_3}{2}$$

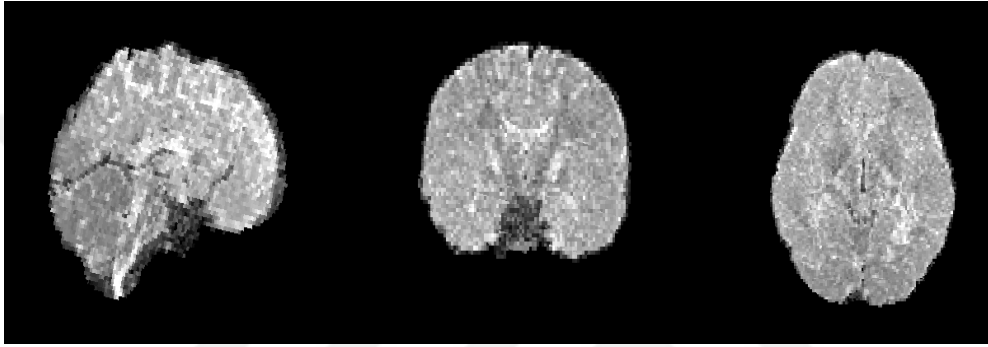
Fraksiyonel anizotropi 0 ile 1 arasında elde edilen bir değerdir. Bu denklemde λ_a üç eigenvalue ortalamasını temsil eder. λ_1 in λ_2 ve λ_3 'den farkı arttıkça bu değer 1'e yaklaşmaktadır. Bu 3 eigenvalue eşit olduğunda ise 0'a eşit olmakta ve izotropik difüzyonu göstermektedir. Örneğin BOS gibi izotropik difüzyonun olduğu dokularda FA değeri 0 ölçülürken korpus kallozum gibi beyaz cevher liflerinin belli yönlerde olduğu alanlarda FA değeri 1'e yaklaşmaktadır. (Şekil-05)

Aksiyel difüzite en uzun eksenindeki difüzyon miktarını ölçmektedir. (Şekil-06)

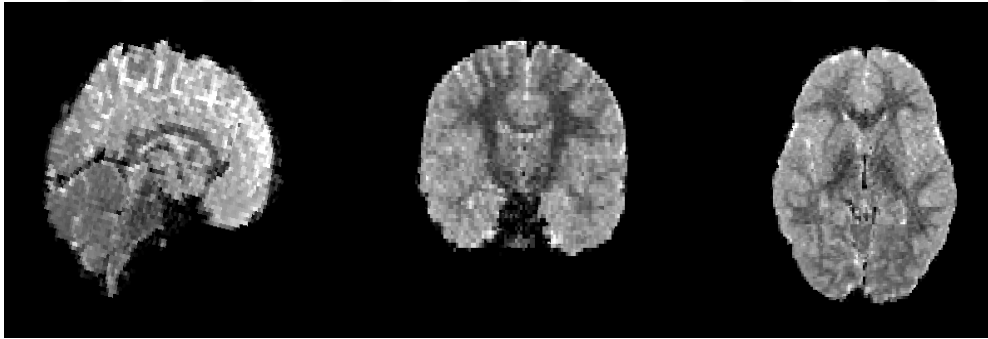
Ortalama difüzite 3 yöndeki ortalama difüzyon miktarını ölçerken (Şekil-07) radyal difüzite V1 vektörüne dik olan ortalama difüzite miktarını ölçmektedir. (Şekil-08)



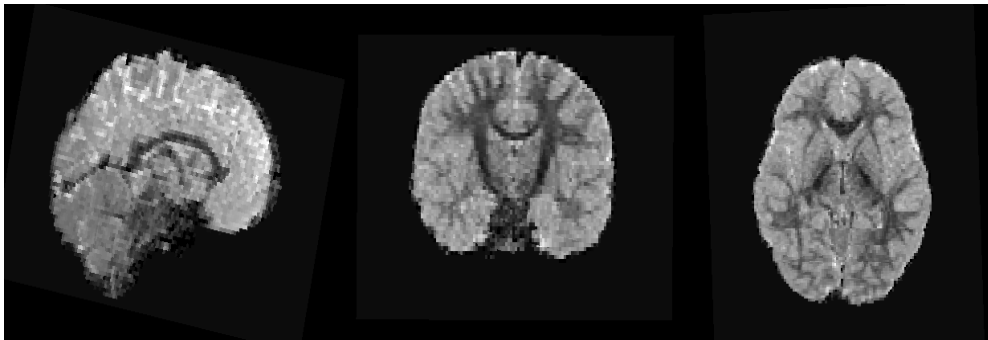
Şekil-05 Fraksiyonel Anizotropi Haritası



Şekil-06 Aksiyel Difüzyon Haritası

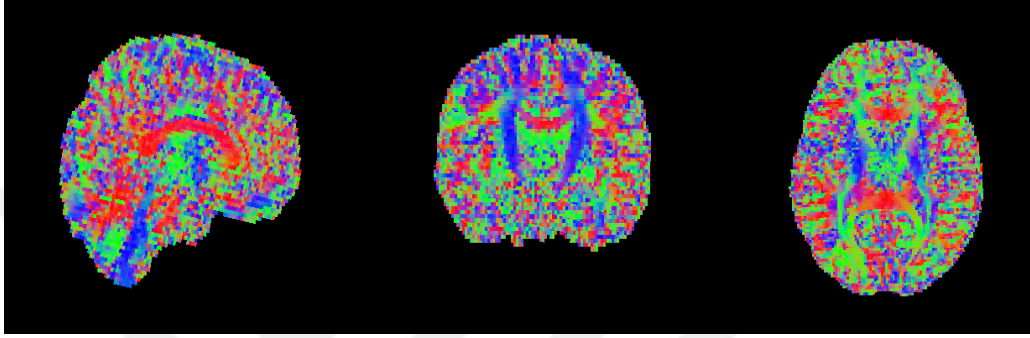


Şekil-07 Ortalama Difüzyon Haritası

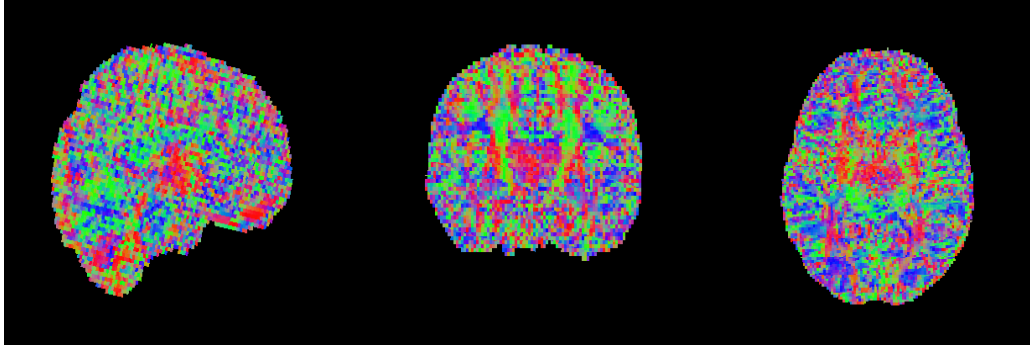


Şekil-08 Radyal Difüzyon Haritası

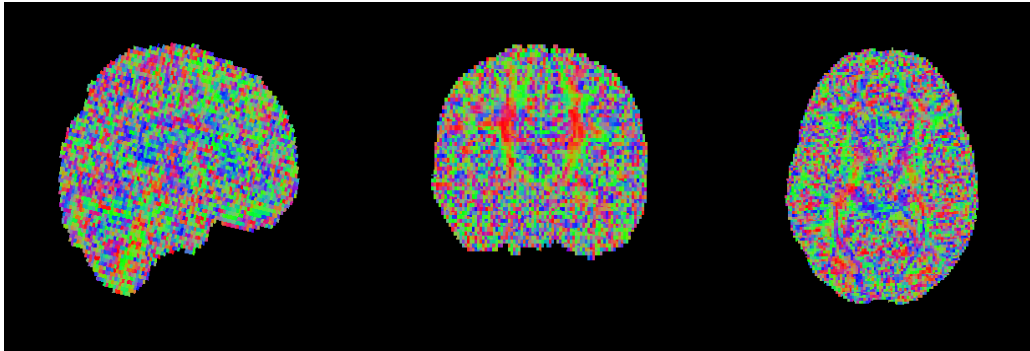
Bütün vokseller için FA değerleri ve V1, V2, V3 vektörleri hesaplandıktan sonra karşımıza şekil-09 daki gibi bir renk kodlu harita çıkmaktadır. Bu haritada kırmızı olan vokseller sağdan sola veya soldan sağa artmış difüzyonu, yeşil olanlar önden arkaya veya arkadan öne olan difüzyonu, mavi olanlar yukarıdan aşağı veya aşağıdan yukarı olan difüzyonu göstermektedir. (Şekil 09, 10, 11)



Şekil 09 : V1 vektör haritası



Şekil 10: V2 Vektör Haritası



Şekil 11 : V3 Vektör Haritası

Bu ölçümlerden ayrı tensörlerin şeklini ölçen veya kendimizin üretebileceği çok sayıda anizotropi parametresi vardır.

En çok kullanılan parametre olan fraksiyonel anizotropi değeri akson ve miyelin bütünlüğünün bozulması sonucunda su molekülleri her yöne gidebileceğinden azalır. Korpus kallozum splenium gibi tüm liflerin belli bir yönde olduğu vokselde tensörümüz doğrusal bir hal alırken gri cevher alanlarında vokselde farklı yönlerde ve farklı doğrultuda çok sayıda lif olduğundan su molekülleri her alana dağılabilir. Bu durumda FA değeri 0'a yaklaşacaktır. Bunun gibi birçok durum FA değerini değiştireceği için FA değerindeki azalma ve artışları yorumlarken dikkatli olmak gerekir³⁰.

Aksiyel difüzyon olarak adlandırılan λ_1 in artışı aksonal bütünlüğün azalmış olduğunu gösterir. Radyal difüzyon ise akson hasarı ve miyelinizasyondaki bozulma ile artar³¹.

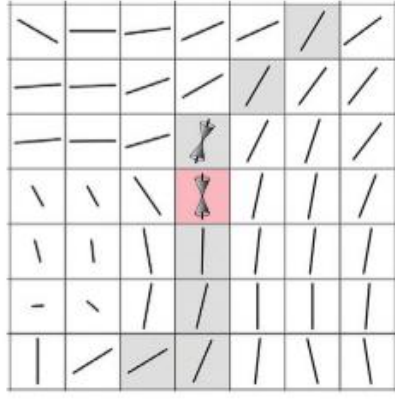
2.3.3 Difüzyon kurtosis görüntüleme:

Kurtosis etkisi bir eğrinin basıklığını göstermek için kullanılan bir terimdir. Normal Gaussian dağılımdan sapma miktarının ölçümüne dayanan bir yöntemdir. Normal uzayda suyun difüzyonu Gaussian dağılıma uyar. Ancak bir voksel içerisinde intraselüler ve ekstraselüler komponentin olması nedeniyle suyun dağılımı Gaussian dağılımdan sapar. 2000'den yüksek b değerlerinde bu sapma belirginleşir. Eğer biz $b=1000$ ve $b=2500$ gibi 2 adet farklı b değeri alırsak normal difüzyon ve bu difüzyondan sapma miktarını ölçebiliriz. Bu sayede intraselüler komponentteki kısıtlanmış difüzyon ve hücre dışı komponentteki engellenmiş(hindered) difüzyon ayrımı yapılabilir. İntraselüler komponentteki difüzyon özelliği daha net bir şekilde değerlendirilebilir. Bu farkın ölçüldüğü difüzyon görüntüleme tekniğine difüzyon kurtosis görüntüleme denir. Bu görüntüleme ile Ortalama Kurtosis ($\frac{K_1+K_2+K_3}{3}$), Aksiyel Kurtosis(K_1) ve radyal kurtosis ($\frac{K_2+K_3}{2}$) değerleri ölçülebilir.

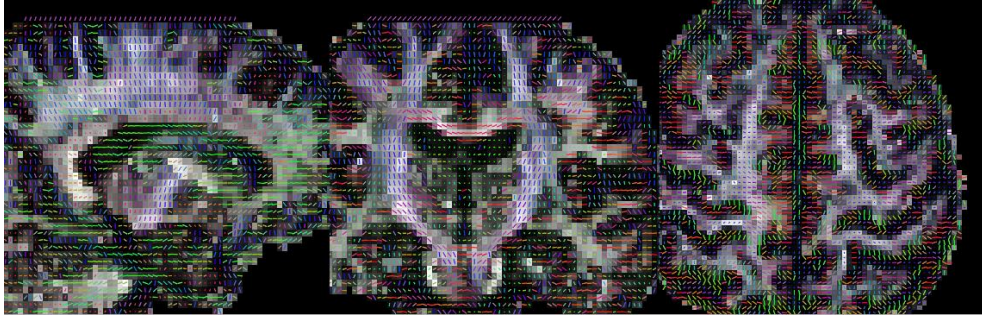
2.3.4 Traktografi yöntemi:

Difüzyon tensör görüntüleme bir voksel için sayısal bir değer (FA, OD, RD gibi) ve yön bilgisi (V1, V2, V3) verdiği için 3 boyutlu uzayda bir voksel için 3 boyutlu serbest difüzyon yönünü tahmin etmemizi sağlar. Bunu komşu vokseller ile birleştirecek olursak akson demeti gibi dokuların uzaysal yönelimini hesaplayabiliriz. Buna traktografi yöntemi denir. Traktografi yöntemi fizyolojik beyaz cevher yolakları hesaplanmasının yanında; patolojik süreçlerde beyaz cevher yolaklarının değişimini de görmemizi sağlar. Örneğin glioblastom gibi yüksek grade tümörler beyaz cevher yolaklarını infiltre edip bu liflerde FA değerlerinde düşmeye neden olurken metastazlarda, metastazın ödemi beyaz cevher liflerinde itilmeye neden olmaktadır. Bu şekilde traktografi yöntemi ile glioblastom-soliter metastaz ayrımı yapılabilmektedir. Bu yöntem ile ayrıca beyin bağlantısallık değişiklikleri de görüntülenebilmektedir. Homotipik veya heterotopik komissüral yollar arasındaki bağlantısallıkların artıp azalması epilepsi, şizofreni, depresyon gibi nöropsikriyatrik hastalıklarda gözlenmektedir. Bu bağlantısallığı sağlayan liflerin FA, OD, RD gibi DTI parametrelerindeki değişimler ile akson-miyelin yapısındaki mikroyapısal değişiklikler nöropsikriyatrik hastalıklarda değişim göstermektedir. Bu yolaklarda sadece akson ve miyelin yapısında değişiklik olmamakta ayrıca fiber çaplarında ve fiber yoğunluklarında da değişim olmaktadır. Tüm bu değişimler nöropsikriyatik hastalıklarda, tümöral patolojilerde, dejeneratif hastalıklarda görüntülenmekte, normal konvansiyonel MRG'de görüntüleme bulgusu olmadan beyaz cevher traktlarındaki değişikliklerle spesifik patolojilerin tanısı konabilmektedir. Spesifik beyaz cevher yolaklarındaki değişimin hangi patolojilere neden olduğu ileri bölümlerde anlatılmıştır.

Traktografi yöntemi için bir başlangıç bir de bitiş vokseli seçilmelidir. Böylece bu vokseldeki V1 değerleri ve FA parametrelerine göre olası beyaz cevher yönelimleri hesaplanmakta, böylece beyaz cevher traktları görüntülenebilmektedir.

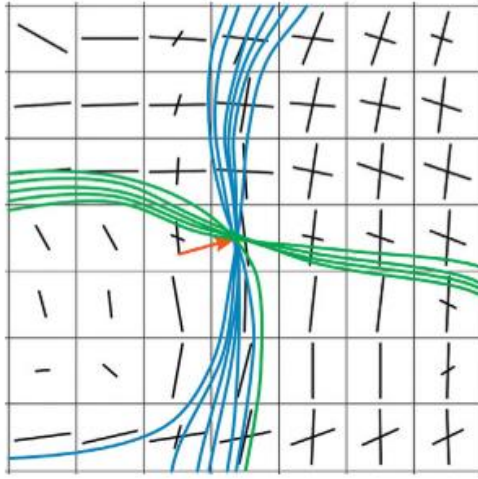


Şekil-12: 2 boyutlu bir uzayda traktografi yöntemi illüstrasyonu gösterilmiştir. Burada voksellerin yönü FA değerleri ve başlangıç noktası belirlendikten sonra lif demetlerinin yönlenimi hesaplanabilir ³².

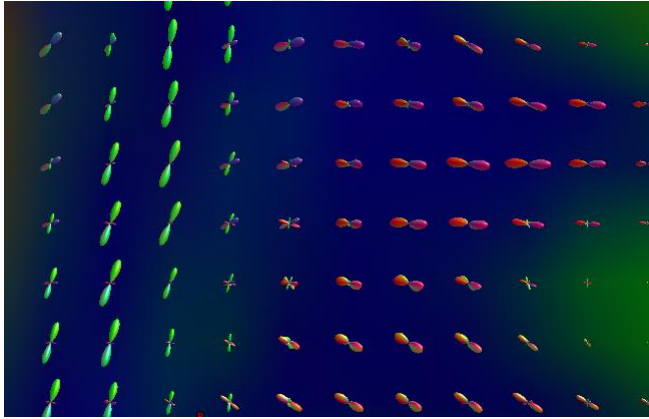


Şekil-13: Bir hastamızda traktografi için kullanılan voksellerin 3 boyutlu yön haritası.

Traktografi yöntemi beyaz cevher liflerinin haritalanması için başarılı bir yöntem olsa da birçok sınırlılığı vardır. Beynimizin beyaz cevherler liflerinin %90'ı çapraz yapmaktadır. Ancak yukarıdaki modellemede çapraz yapan lifler hesaplamaya katılmamaktadır. Bu nedenle yeni traktografi modellemelerine ihtiyaç duyulmuştur. Son yıllarda bir vokseli tek bir yön değil de 3 boyutlu bir yön birleşimi olarak değerlendiren Fiber Orientation Density(FOD) yöntemi kullanılmaktadır.



Şekil-14: İki lifin çapraz yaptığı lokalizasyonda eğer çapraz yapan lif modeli uygulanmazsa x yönünde çapraz yapılan noktada traktografi sonlanacak ve normalde var olan beyaz cevher lifleri traktografide görülemeyecektir. Bu nedenle bir vokselin tek bir yönlü değil 3 boyutlu bir modelde değerlendirilmesi çok önemlidir ³³.



Şekil-15: Bir hastamızdan alınan DTI görüntüsünde her voksel için 3 boyutlu FOD haritası

3 boyutlu voksel modelleri sayesinde traktografi yöntemleri daha doğru bir şekilde yapılabilmektedir.

2.4 Duyarlılık (Sustabilite)Ağırlıklı Görüntüleme (SWI)

Manyetik alana konan cisimlerin manyetik alanda manyetize olma dereceleri birbirlerinden farklıdır. Biyolojik dokular genel olarak manyetize olduklarından

manyetik alan çizgilerini birbirinden uzaklaştırmaya meyillidirler. Bunlara diamanyetik cisimler denir. Bazı cisimler ise dış manyetik etkinin artmasına, manyetik alan çizgilerinin birbirine yaklaşmasına neden olur. Böyle cisimlere ise paramanyetik cisimler denir. Örneğin gadolinyum paramanyetik etkisi nedeniyle etrafındaki manyetik alan çizgilerini birbirine yaklaştırmaya meyillidir. Ferromanyetik ya da süperparamanyetik cisimler ise manyetik alan çizgilerinde daha belirgin yakınlaşmaya sebep olan cisimlerdir.

Gradient eko sekanslarda 180 derece faz odaklayıcı puls yoktur. Bu nedenle bu görüntüler manyetik duyarlılıklarının farklılıklarına hassastır. SWI görüntüleme lokal manyetik alandaki değişiklikleri saptamak için T2* ve faz bilgisini kullanır. Her vokselde magnitüt ve faz bilgisi elde olunur. Bu görüntüleme yöntemi sayesinde kanama, kalsifikasyon veya demir birikimi gibi patolojiler normal gradient eko sekanslara göre çok daha doğru bir şekilde görüntülenebilir.

Hasıloğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada beta talasemi hastalarında koroid pleksuslardaki demir birikimini SWI görüntüleri ile T2-FSE ve T2* görüntüleme yöntemine göre daha hassas bir şekilde göstermişlerdir³⁴.

2.5 Supratentorial Trakt Organizasyonu:

Supratentorial beyaz cevher lifleri asosiasyon lifleri, komissural yollar ve projeksiyon yolakları olarak 3 gruba ayrılabilir.

Asosiasyon yolları intrahemisferik yolaklardır. Karşı hemisfere geçmeden kendi hemisferindeki gricevher alanlarını birbirine bağlar. Bunlardan kısa olanları subkortikal U lifleri iken uzun olanları anterior-posterior asosiasyon lifleridir.

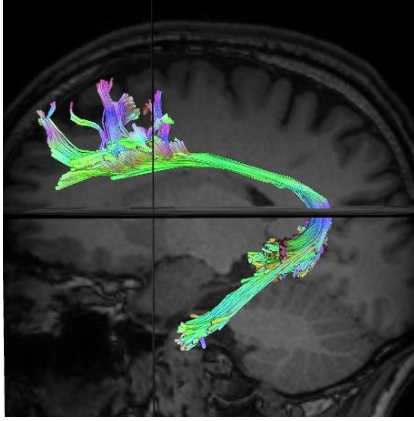
Komissural Yollar; karşı hemisfer ile bağlantıyı sağlarlar. Eğer aynı 2 parietal veya 2 temporal korteksi gibi aynı korteksleri birbine bağlıyorsa homotopik, farklı korteksleri birbirine bağlıyorsa heterotopik komissural yolak olarak adlandırılırlar.

Projeksiyon yolakları ise motor veya duysal lifler gibi korteks ile subkortikal yapılar ve spinal kord gibi yapıları birbirine bağlayan yolaklardır.

2.5.1 Singulum:

Papez devresinin içerisindeki limbik bir devredir. Lifleri singulat girus süperiorundan ve parahipokampal girus inferiorundan geçerler. Tüm beyin traktografi görüntülerinde korpus kallozum liflerinin üstündeki anterior posterior aksta seyreden yeşil ile kodlanan lifler singulum lifleridir. Bu liflerin ön kısmı daha çok emosyon ve davranış ile ilişkilidir. Posterior ve inferior kompartmanı ise daha çok hafıza ve oryantasyon gibi bilişsel fonksiyonlar için önemlidir.

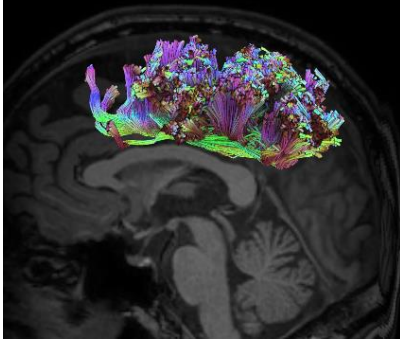
Travmatik beyin hasarında, depresyonda, şizofrenide singulum liflerinde FA azalması görülür³⁵. Parahipokampal bölgedeki singulum liflerindeki FA azalması hafif bilişsel bozukluk ile yaşlanma ile oluşan hipokampal atrofinin ayırt edilmesinde kullanılabilir³⁶.



Şekil-16: Bir hastamızın singulum liflerinin sagittal T1 görüntülerinin üzerine oturtulmuş hali.

2.5.2 Süperior longitudinal fasikülüs:

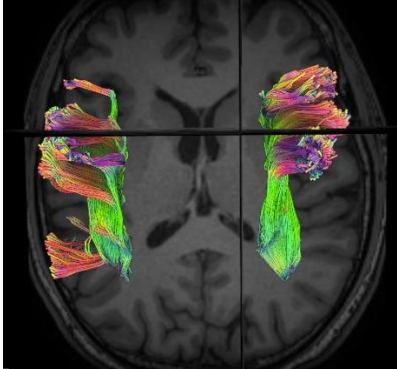
Beyindeki en büyük asosiasyon lifleridir. Frontal, parietal ve oksipital bölgeler arasında bağlantı sağlarlar. Bu yollar insulanın süperiorunda ve sentum semiovale lateralinden seyrederler. Bu lifler motor fonksiyonların düzenlenmesi, görsel algı, somatosensör bilgi transferi için ve dil artikülasyonu için önemlidirler³⁷.



Şekil-17: Bir hastamızın Süperior Longitudinal Fasikülüs liflerinin sagittal T1 görüntülerinin üzerine oturtulmuş hali.

2.5.3 Arkuat fasikülüs :

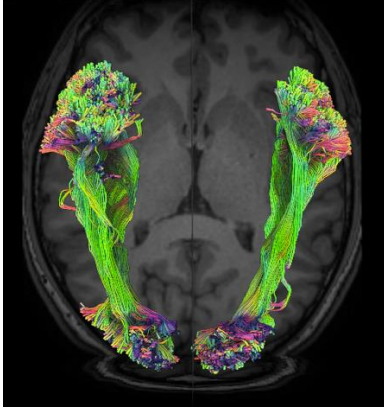
Arkuat fasikülüs temporal, paryetal ve ipsilateral frontal korteksi birbirine bağlar. Özellikle Broca ve Wernicke alanları arasında bağlantı sağlar. Bu bağlantı sayesinde dil işleme ile ilgili çok önemli görevleri vardır. Bu fasikülde bir defekt olursa iletim afazileri ortaya çıkar.



Şekil-18: Bir hastamızın bilateral arkuat fasikülüs liflerinin aksiyel T1 görüntülerinin üzerine oturtulmuş hali.

2.5.4 İnferior longitudinal fasikülüs:

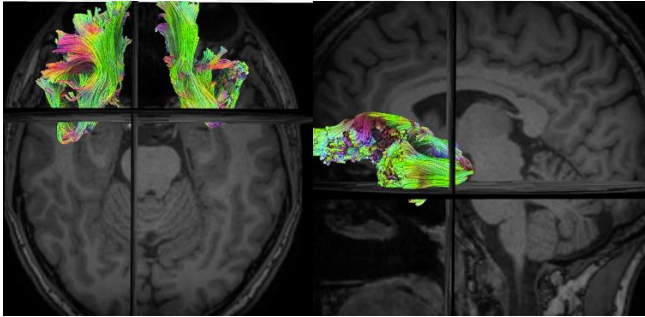
Bu lifler anterior temporal lob ile ipsilateral oksipital lob arasında bağlantı sağlarlar. Bu nedenle özellikle görsel hafıza, obje tanıma ve yüz tanıma ile ilgili önemli fonksiyonları vardır. ILF liflerindeki bir defekt klinik olarak görsel ihmâl, prosopagnozi ve vizüel amnezi ortaya çıkarır. ILF liflerinde hasar olan hastalar bazen görsel halüsinasyon yaşayabilirler. Ayrıca bu liflerdeki patolojiler otizm spektrum hastalıkları ile ilişkilendirilmiştir.



Şekil-19: Bir hastamızın bilateral inferior longitudinal fasikülüs liflerinin aksiyel T1 görüntülerinin üzerine oturtulmuş hali.

2.5.5 Unsinat fasikülüs:

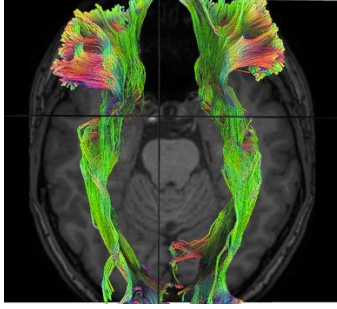
Temporal lob ile ipsilateral medyal ve lateral orbitofrontal korteks arasında bağlantı sağlar. Görsel öğrenme, emosyon ve epizodik hafıza için önemlidir. Bu liflerdeki patolojiler nöbet eğilimi yaratırlar. Temporal lob epilepsilerinde bu liflerde patoloji görülme olasılığı daha fazladır.



Şekil-20: Bir hastamızın unsinat fasikülüsünün aksiyel ve sagittal kesitlerde gösterimi

2.5.6 Frontooksipital fasikülüs :

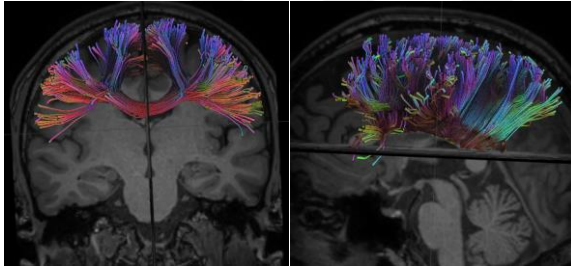
En uzun asosiasyon lifidir. Tam önemi anlaşılamasa da okuma ve yazma ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.



Şekil-21: Bir hastamızın Frontoooksipital Fasikülüs liflerinin aksiyel T1 görüntülerinin üzerine oturtulmuş hali.

2.5.7 Korpus kallozum :

En büyük komissüral yolaktır. Anteriordan posteriora doğru; Rostrum, genu, gövde, isthmus ve splenium olmak üzere 5 bölüme ayrılır. Korpus kallozumdaki defektler 2 hemisferin iletişim kuramaması ile sonuçlanır. Uzaysal ihmal, amnezi gibi hastalıklara neden olur.



Şekil-22: Bir hastamızın korpus kallozum liflerinin sagittal ve koronal T1 görüntülerinin üzerine oturtulmuş hali.

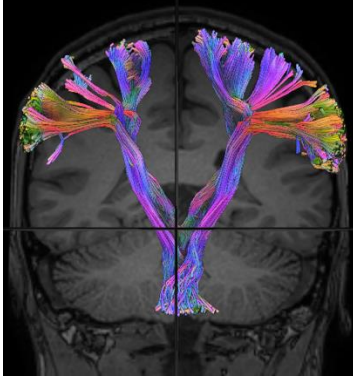
2.5.8 Anterior komissür:

Temporal oksipital ve orbitofrontal korteksi birbirine bağlar. Görsel işitsel ve koku duyusunun interhemisferik transferine izin verir. Bu lifler diğer lifler ile çok fazla çapraz yaptığı için rutin DTI incelemelerinde ayırt etmek güçtür.

2.5.9 Piramidal traktlar:

Kortikospinal trakt ve kortikobulbar trakt piramidal traktların temelini oluşturur. Motor korteks ve duysal korteksten gelen sinyalleri vücudun diğer bölgelerine taşıyan temel yolaktır. Korteksten başlayan lifler korona radiata, internal kapsül

posterior bacağı, serebral pedinkül ve beyin sapındaki sinapsı vasıtasıyla spinal korda doğru ilerler. Lezyonunda karşı tarafta spastisite görülür.



Şekil-23: Kortikospinal traktın koronal T1 görüntüler üzerine yerleştirilmiş hali.

2.5.10 Optik radyasyon:

Kontralateral görsel lifleri lateral genikulat nükleus vasıtası ile oksipital kortekse taşırlar.

2.6 Çalışmamızda Kullandığımız Beyin Yapısındaki Değişiklikleri Gösteren Yöntemler

2.6.1 Voksel tabanlı morfometri:

Voksel tabanlı morfometri 3 boyutlu T1, 3 boyutlu T2, proton dansite(PD) gibi volumetrik görüntülerden her voksel için beyaz cevher, gri cevher, BOS oluş olasılık haritası çıkarılması ve bu olasılık haritalarına göre istatistiksel değerlendirmenin yapıldığı bir yöntemdir. İlk olarak Ashburner ve Karl Friston tarafından ortaya atılmış Alzheimer hastalığı frontotemporal demans gibi atrofinin olduğu hastalıklarda özellikle gri cevher atrofisini başarı ile ortaya koymuştur. Şimdiye kadar voksel tabanlı morfometri ile ilgili 10000'e yakın makale yayınlanmış olup klinik araştırmalarda kullanılmaktadır. SPM, FSL gibi programlar voksel tabanlı morfometri analizi yapabilmektedir.

2.6.2 Yüzey tabanlı morfometri:

Bu yöntem de genel olarak volumetrik T1 görüntülerini kullanır. Voksel tabanlı morfometrinin gri cevher-beyaz cevher sınırındaki voksellerde olasılık atamasında yaptığı yanlışlıkların üstesinden gelmek için beyin parankimini bir küre üzerine yüzeysel olarak oturtulmasını sağlar. Bu şekilde gruplar arasında kortikal kalınlık değişimleri hesaplanabilmektedir.

2.6.3 Subkortikal şekil analizi:

Globus pallidus, putamen, kaudat nukleus gibi subkortikal gri cevher yapıları spesifik patolojilerde hacim değişikliğinden daha önce şekil değişikliğine uğrarlar. Bu değişiklikler üzerine çeşitli analiz yöntemleri geliştirilmiş olmak ile birlikte en yaygın olarak Freesurfer ve FSL FIRST programı kullanılmaktadır. Demir beyinde özellikle subkortikal yapılarda biriktiği için bizim çalışmamızda subkortikal yapılarda ön değişikliklerin ve demirin yaratacağı şekil değişikliklerinin saptanması hastalığın beyinde oluşturduğu fizyopatolojik değişikliklerin saptanması için önemlidir.

2.6.4 Yolak tabanlı uzaysal istatistik – YTUİS (Tract Based Spatial Statistics - TBSS):

TBSS temel olarak DTI görüntülerini kullanır. İlk olarak FDT modülü ile FA, OD, RD, AD değerleri her beyin için elde edilir. Ardından bu görüntülerdeki FA değerleri FMRIB58_FA şablonuna oturtulur. Ardından ortak grup temasına tüm beyin oturtulur. Daha sonra koordinat sistemindeki her voksel için istatistiksel hesaplama yapılır³⁸.

2.6.5 Fiksel tabanlı analizler:

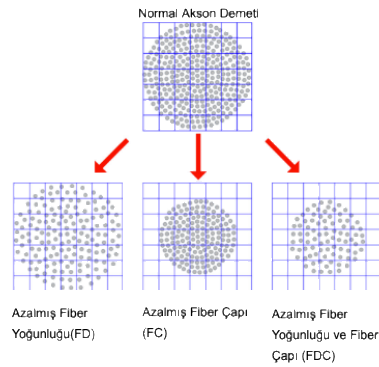
Fiksel tabanlı analiz bir vokseldeki fiber yoğunluğunun hesaplanması üzerine kurulan DTI analiz yöntemidir. TBSS yöntemi birçok patolojiyi gösterse bile çapraz yapan liflerde başarısızdır. Çünkü çapraz yapan liflerde lif azalmamasına

rağmen FA düşük hesaplanır. Fiber yoğunluğu hakkında bilgi vermez. Bu nedenle çapraz yapan liflerde fiber yoğunluğunu ölçmek için fiks tabanlı analizler kullanılması son yıllarda önerilmiştir. Bu yöntemde fiber yoğunluğu (FY) ve fiberlerin çapı (FÇ) hesaplanır. Bunlardaki azalma veya artışa göre istatistiksel hesaplama yapılır³⁹.

Fiber yoğunluğu(FY):Bir vokseldeki bir traktın aksonlarının kapladığı alan değişmese de bu alan içerisindeki akson sayısı azalabilir veya artabilir. Fiber yoğunluk haritaları ile biz bunu hesaplıyoruz³⁹.

Fiber Çapı : (FÇ) Bir vokselde bir alandaki fiber yoğunluğu aynı kalsa da sıkı sıkıya dizilmiş aksonların etrafında gliosis sonucunda fiber çapı azalmış olabilir. Bu durum ALS gibi motor nöron hastalıkları ve Alzheimer Hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar için önemlidir³⁹.

Fiber Yoğunluk ve Çap(FYÇ): Burada ise o vokselde hem fiber yoğunluğu hem fiber çap gruplar arasında değişmiştir³⁹.



Şekil-24: Fiber yoğunluk ve fiber çaplarının şematik gösterimi³⁹.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu tarafından çalışmamız onaylanmıştır. (2021/269) Çalışmadaki işlemler anlatıldıktan sonra bilgilendirilmiş onam formu imzlatılmıştır. Hematoloji polikliniğinde düzenli transfüzyon alan 16 hastadan 15 tanesi çalışmaya dahil olmayı kabul etmiştir. Bu 15 hastadan 14 tanesi MRG çekimini tolere edebilmiştir. Bu hastaların hepsi doğduğundan beri düzenli transfüzyon alan transfüzyon bağımlı talasemi hastalarıdır. Hastaların hepsi 18 yaşından büyük ve 65 yaşından küçüktü. Gönüllü olarak yaş ve cinsiyet uyumlu, herhangi bir hastalığı olmayan 14 kişilik kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Hiçbir gönüllüde çalışma için kontraendikasyon oluşturacak beyin görüntüleme anormalliği yoktu.

3.1 Görüntüleme Protokolü:

Tüm MRG incelemeleri Philips 3T Ingenia cihazında 32 kanallı kafa koili kullanılarak gerçekleştirildi. Çekim sekansı olarak 3 boyutlu T1(3DT1 FFE), 3 boyutlu T2, 3 boyutlu FLAIR, 6 yönlü ön arka faz yönlü difüzyon tensör görüntüleme, 128 yönlü arka-ön faz yönlü difüzyon tensör görüntüleme ve SWI görüntülerini içermektedir. Bir gönüllü için ortalama çekim süresi 44 dakikaydı.

Tablo 1. Talasemi Beyin MRG Protokolü

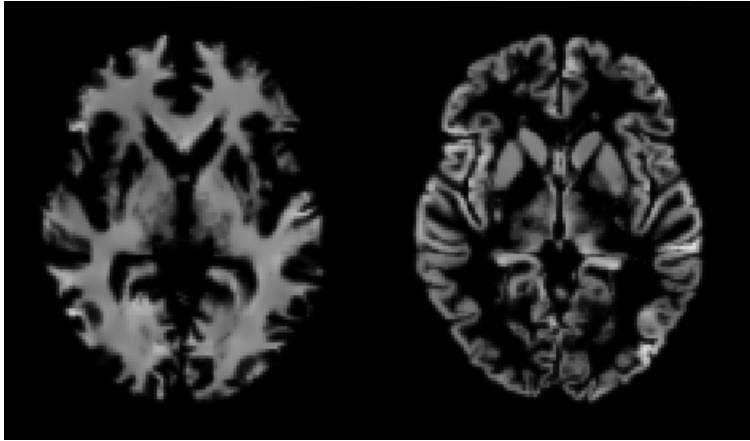
	Plan	TE (ms)	TR (ms)	Kesit kalınlığı	Flip Angle	NSA	Matriks
3DT1 FFE	3D	3500	27.9	1	3	1	288x288x175
3D-T2	3D	261	2500	0.6	3	1	384x384x360
3D-FLAIR	3D	361	4800	1	3	1	256x256x175
SWI	Aksiyel	0	31	0.3	3	1	768x768x130
DTI	Aksiyel	88	4997	1.75	3	1	128x128x80

Tüm görüntüler MRICroGL programı vasıtası ile NIFTY formatına dönüştürülmüştür. (<https://www.nitrc.org/projects/mricrogl/>)

Görüntü işleme adımlarının tamamı UBUNTU 20.04 işletim sistemli bir bilgisayar tarafından yapılmıştır.

3.2 Voksel Tabanlı Morfometri İşlem Prosedürü :

Voksel tabanlı morfometri analizi için Matlab 2020b paket programı kullanılmıştır. Bu paket program içerisine SPM12 yüklenmiş (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) ; SPM12 içerisinde çalışan ‘CAT12 araç kutusu’ı kullanılmıştır(<http://www.neuro.uni-jena.de/cat/>) . 3DT1, 3DT2 görüntüler; standart segmentasyon parametreleri ile vokseller gri cevher, beyaz cevher ve BOS olasılık haritalarına göre gruplandırılmıştır(Şekil-25). Daha sonra SPM içerisinde çalışan istatistik modülü ile transfüzyon bağımlı talasemi hastaları ve kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma yapılırken beyin hacminin gri cevher ve beyaz cevher hacmine olası etkilerini engellemek için toplam beyin hacmi, yaş, cinsiyet kovaryant olarak kullanılmıştır. 2 grup karşılaştırılırken permütasyon tabanlı analiz ve ANOVA analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık olarak $p < 0.05$ yakınsal bilgi hatası(FWE) istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

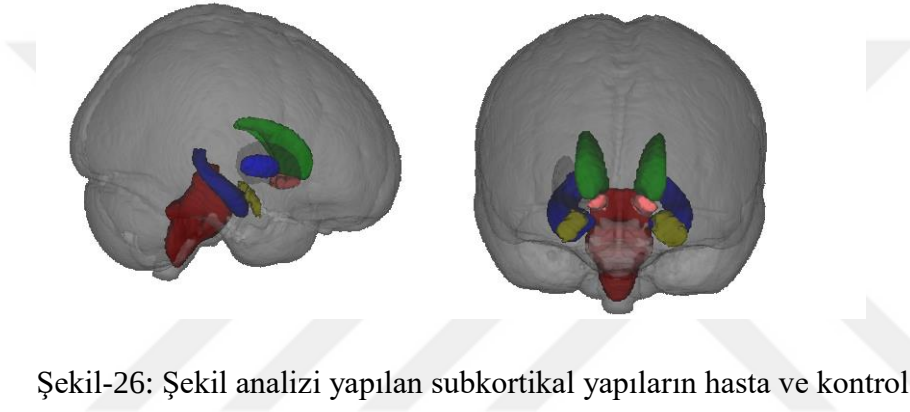


Şekil-25 Bir hastanın beyaz cevher(solda) ve gri cevher(sağda) olasılık haritası

3.3 Verteks Tabanlı Analiz Prosedürü :

Subkortikal yapıların verteks tabanlı analizi için FSL FIRST paket programı kullanılmıştır. (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FIRST>) Bu analizde bilateral talamus, kaudat nukleus putamen pallidum, beyin sapı, hipokampus, amigdala, nukleus akkumbenslerin şekil analizi yapılmaktadır. Bu subkortikal yapıların 3

boyutlu haritası çıkarılır. 3 boyutlu şekillerin gruplar arasında farklılığına bakılır. Bu yöntem normal volümetrik yöntemlerde saptanmayan anormalliklerin saptanmasında fayda sağlamaktadır⁴⁰. Örneğin Saini ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada subkortikal şekil analizi epilepsi hastalarında sadece hacim azalmasını göstermemiş, spesifik azalan bölgelerin de saptanmasını sağlamıştır⁴¹. Bir verteks analizinde analiz edilen çekirdekler şekil-26’da gösterilmiştir. Bu analiz yönteminde bu subkortikal yapılardaki deformasyon miktarı ölçülerek hastalıkların fizyopatolojisi ve subkortikal yapılardaki erken dönem değişiklikleri belirlenir.



Şekil-26: Şekil analizi yapılan subkortikal yapıların hasta ve kontrol grubu için ortalama çekirdek şekilleri. Koyu yeşil Kaudat Nukleus, Açık yeşil Amigdala, Pembe: Nuc. Accumbens, Bordo: Beyin Sapı, Açık Mavi: Globus Pallidus, Koyu Mavi: Hipokampus

3.4 TBSS İşlem Prosedürü :

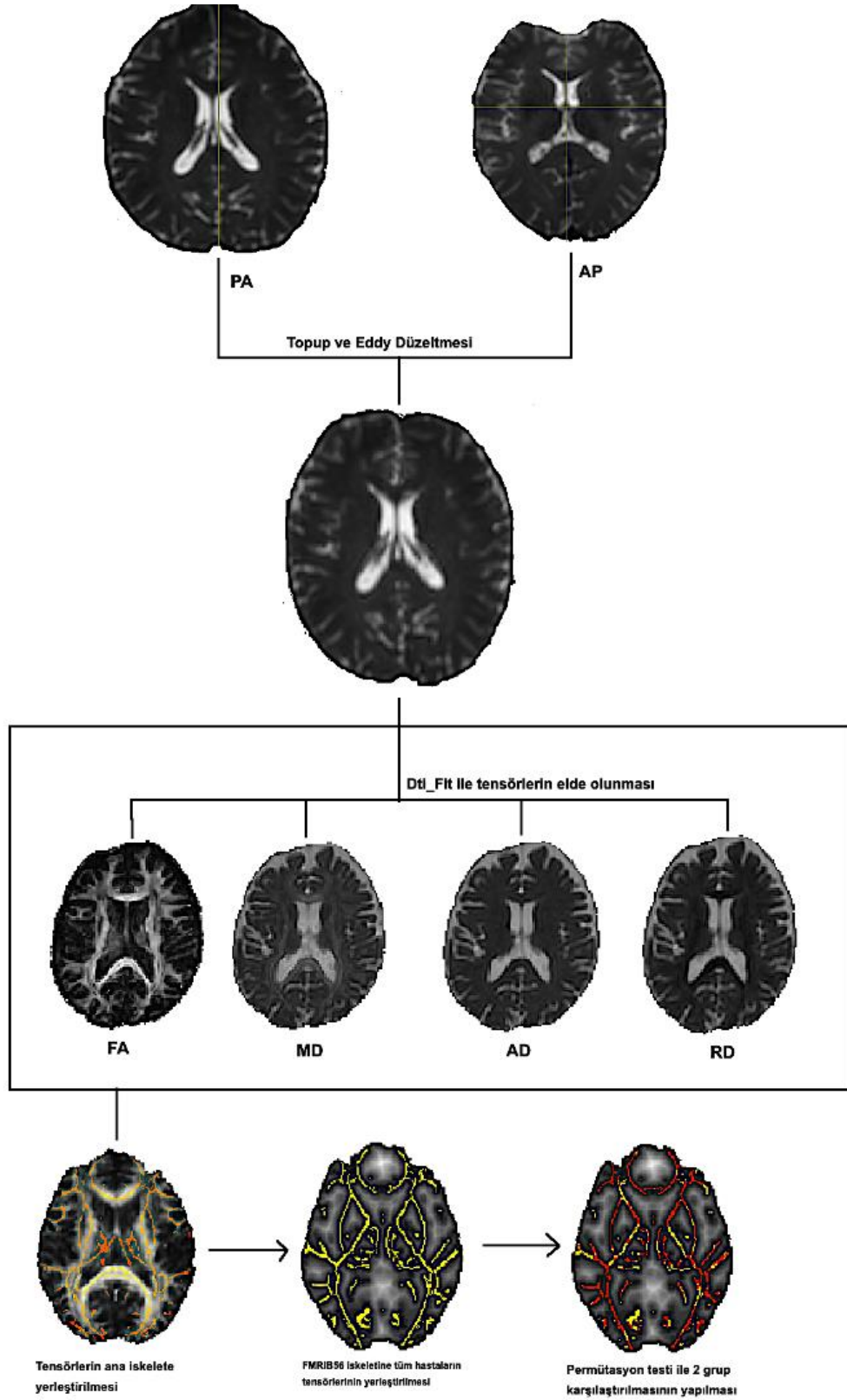
TBSS analizi için FSL 6.04 paket programı ile standart TBSS protokolü uygulanmıştır. Bu protokol şunları içermektedir:

İlk olarak AP yönlü ve PA yönlü difüzyon tensör görüntülerden $b=0$ görüntüler çıkarılmıştır. Bu $b=0$ görüntüler tek beyin üzerinde birleştirilip ‘TOPUP’ işlemi uygulanmıştır. Böylece eko planar görüntülemeye kaynaklı distorsiyon artefaktları düzeltilmiştir. ‘TOPUP’ işlemi ardından ‘eddy’ programı vasıtası ile ‘eddy’ akım düzeltmeleri, hareket artefaktları düzeltilmiştir. Elde edilen görüntüler ‘eddy_qc’ komutu ile tek tek kontrol edilmiş kontrolde 3 mm’den fazla hareket olan görüntüler çalışmadan çıkarılmıştır. Daha sonra dti_fit komutu ile difüzyon tensörleri çıkarılmıştır. Böylece FA, OD, AD görüntüler elde

olunmuştur. 'Fslmaths' komutu ile de RD görüntüler L2 ve L3 ortalaması alınarak oluşturulmuştur. Daha sonra FA görüntülerde TBSS protokolü uygulanmıştır. TBSS protokolünde bütün FA değerleri FMRIB_56 şablonuna oturtulmuştur. Ardından Monte Carlo simülasyonu için randomise komutu kullanılmıştır. Permütasyon için 5000 değeri kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık olarak $p < 0.05$ yanlış hata oranı(FDR) anlamlı olarak kabul edilmiştir. Böylece iki grup arasındaki FA değerleri arasındaki farklılık karşılaştırılmıştır⁴².

Aksiyel difüze, radyal difüze ve ortalama difüze değerleri için TBSS_non_FA komutu ile iki grubun bu değerleri karşılaştırılmıştır.





Şekil-26:TBSS analiz prosedürü

3.5 TBSS-VOI Analizi :

TBSS-VOI belirli bir maske içerisinde yer alan voksellerin ortalama FA, MD, RD ve AD değerlerinin her bir hasta için ölçümü yöntemidir. Bu yöntemde maske olarak bir atlas seçilebileceği gibi kendi istediğimiz spesifik bir alan da seçilebilir⁴³. Bu çalışmada TBSS-VOI ile korelasyon analizi için FA, MD, RD ve AD alanlarından TBSS analizi ile hasta ve kontrol grubu arasında farklılık gösteren alanlar maske olarak işaretlenmiş, işaretli alanlardaki değişikliklerde ferritin, hemoglobinin, yaş, platelet sayıları ile korelasyon analizi yapılmıştır. Böylece hasta grubundaki demografik özelliklerin ve hastalık parametrelerinin beyaz cevher üzerinde oluşturduğu değişiklikler hesaplanmıştır.

3.6 Fiksel Tabanlı Analiz Prosedürü :

Fiksel tabanlı analiz için MRtrix 3.02 paket programı kullanılmıştır. Kullanılan prosedür

https://mrtrix.readthedocs.io/en/latest/fixel_based_analysis/mt_fibre_density_cross-section.html sitesinde açıklanmıştır. Özetle; DTI görüntüleri ilk olarak

‘dwidenoise’ ve ‘mrdegibbs’ komutları ile artefaktları azaltılmıştır. Ardından ‘dwifslpreproc’ komutu ile ‘TOPUP’ ve ‘eddy’ ve hareket düzeltmeleri

yapılmıştır. ANTS programı ile görüntülerin normalizasyonu yapılmıştır. (

<http://stnava.github.io/ANTs/>) Daha sonra ortak grup teması elde edilmiştir. Elde

edilen grup teması ile traktografi yapılmış 20 milyon trakt elde edilmiştir.

Traktografi elde edilirken maksimum açı sapması 22.5, minimum trakt uzunluğu

10 mm maksimum trakt uzunluğu 250 mm seçilmiş böylece yalancı traktların

analize dahil edilmesi önlenmiştir. Grup için ortalama traktografi haritası elde

edilmiştir. Elde edilen traktlara SIFT düzeltmesi yapılmış 20 milyon traktın

BOS’ta sonlanmış olanları, fizyolojik olmayan alanlarda sonlananları elimine

edilmiş 2 milyon trakta indirilmiştir. Ardından her bir hasta ve kontrolün fiber

yoğunluğu (FY), Fiber çapı (FÇ) ve fiber yoğunluk-çapı (FYC) haritaları bu

şablona oturtulmuştur. Bu haritalarda her bir hasta ve kontrol için grup çapraz

yapan lifler ile elde edilen fiber yoğunluk haritaları vardır. 2 grup arasındaki

karşılaştırma için ise permütasyon testi ve general linear model (GLM) kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlardan iki grup arasındaki düzeltilmemiş $p < 0.005$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.7 DTI Bağımlı Korelasyon Analizi :

Korelasyonel traktografi analizi için spin dağılım fonksiyonu kullanılmıştır (SDF). SDF, standart uzayda tanımlanan her vokselin herhangi bir yöndeki difüzyon yoğunluğunun bir ölçüsüdür⁴⁴. QSDR rekonstrüksiyonu çeşitli fiber yönlerinde su yoğunluğunun dağılımının nicelendirilmesini sağlayan Q sample görüntüleme yöntemine dayanan bir yöntemdir. QSDR, alanın kendisi hakkında herhangi bir ön bilgi olmaksızın uzayda vokseller üzerindeki difüzyon sinyallerinin ampirik dağılımını tahmin eden modelsiz bir fiber yapılandırma yöntemi olarak kabul edilir. Spin dağılım fonksiyonunu elde edebilmek için 'eddy' akımı düzeltimi yapılan difüzyon görüntüleri MNI-152 şablonuna göre yeniden hizalandı⁴⁴. Ardından difüzyon bağlantısallık analizi ile korelasyon ilişkisine bakıldı. Bunun için DSI studio programı kullanıldı. (<http://dsi-studio.labsolver.org/>) Multipl regresyon analizi ile hasta grubunun FA, OD, RD, AD değerleri ile ferritin, platelet (PLT) ilişkisine bakıldı. Non-parametrik Spearman korelasyon ve regresyon analizinde yaş kovaryant olarak kullanıldı. SDF değerleri normalize edildi. Lokal bağlantısallıkları(konnektomları) seçmek için T skor eşiği 2.5 alındı. Ardından deterministik traktografi algoritması kullanıldı. Trakt uzunluk için sınır değeri 20 mm alındı. Serebeller liflerin yanlış sonuçlara yol açmasını engellemek için serebellum alanları traktografi analizinden çıkarılmıştır. Yanlış bağlantısallıkların önüne geçmek için Topology-Informed Pruning (TIP) algoritması kullanılmıştır⁴⁵. Yanlış pozitif değerlerin önüne geçmek için 2000 randomize permütasyon uygulanmış FDR<0.05 olan traktlar anlamlı olarak kabul edilmiştir.

3.8 SWI Görüntü Analiz Prosedürü:

Hastalardaki demir birikiminin kantitatif analizi için SWI görüntüler ve volumetrik T1 görüntüler birlikte işlenerek kullanılmıştır. SWI görüntüler hareket artefaktına ve duyarlılık artefaktına çok duyarlı olduğundan T1 görüntülerle hizalama yapılmıştır. Bu hizalama için ilk olarak FSL paket programındaki Brain extraction tool(BET) aracılığı ile kalvaryal kemikler ve vasküler yapılar görüntüden çıkarılmıştır⁴⁶. Ardından T1 ve SWI görüntüler üstüste bindirilmiş, çözünürlüklerin eşitlenmesi sağlanmıştır. Bunun için FLIRT programı kullanılmıştır. Bu programda lineer hizalama yöntemi kullanılmıştır^{47,48}. Bu sayede T1 ve SWI görüntüler aynı koordinat sistemine oturtulmuştur. Ardından FSL FIRST programı yardımı ile subkortikal yapılar (bilateral talamus, kaudat nukleus, putamen, globus pallidum, beyin sapı, hipokampus, amigdala, nukleus Akkumbensler) ayrı ayrı çıkarılmıştır⁴⁰. Bu subkortikal yapıların her biri maske olarak kullanılmış, bu maskede SWI görüntüsünde denk gelen alandaki intensitenin ortalama değeri hesaplanmıştır. Örneğin herbir hasta için talamus ayrı ayrı çıkarılmış, bu talamustaki ortalama SWI sinyali hesaplanmıştır. Bu hesaplama için 'fslmaths' komutu kullanılmıştır. Böylece her bir subkortikal yapının ortalama SWI sinyali otomatik olarak ölçülmüştür. Bu SWI sinyali hastalardaki demir birikimi için bir belirteç özelliği taşımaktadır⁴⁹.

3.9 İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel analiz için SPSS programı versiyon 21.0 kullanıldı. Verilerin normallik analizi Shapiro-Wilk testi ile yapıldı. Tanımlayıcı analizler ortalama±standart sapma(SS) ve minimum-maximum kullanılarak ifade edildi. Kategorik değişkenler sayı, yüzde (%) ile belirtildi. Bağımsız gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda normal dağılıma uyan değişkenler için bağımsız gruplar t testi, normal dağılıma uymayan değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tüm testler için istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

3.10 Nörogörüntüleme Çalışmalarında İstatistiksel Yaklaşımlar:

Bir istatistiksel çalışmada 2 grubu karşılaştırdığımız hipotez testimiz istatistiksel olarak anlamlı bulunduğunda bunun iki olasılığı vardır. İlk olasılık, bu gruplar arasında gerçekten farklılık vardır. İkinci olasılık ise gruplar arasında farklılık yoktur ancak örnekleme oluşturan denekler tip-1 hata nedeniyle tesadüfi olarak farklı bireylerden oluşmuştur. Alfa değeri buradaki hata payıdır ve %5 olarak alınır. (İstatistikte temel kavramlar konu 1.1) $p < 0.05$ olarak kabul ettiğimizde %5 olasılık ile tip-1 hata olasılığı olduğunu, örnekleme bağlı olarak %5 olasılıkla hatalı pozitif bulgu bulduğumuzu ifade ederiz.

Nörogörüntüleme çalışmalarında beyinde her vokselle için ayrı bir değerlendirme yapılmaktadır. Volümetrik bir T1 görüntü ile iki grubun karşılaştırıldığı bir çalışma yaptığımızı tasarlayalım. Bir volümetrik T1 görüntüde 50000 vokselle olsun . 50000 vokselle için herbirinde tip-1 hata oranımız %5 kabul edersek $50000 * 0.05 = 2500$ adet vokseli tip-1 hata nedeniyle anlamlı bulmamamız gerekirken anlamlı buluruz. Bu nedenle nörogörüntüleme çalışmalarında istatistiksel karşılaştırma yapılırken çoklu karşılaştırma probleminin üzerinden gelmek gerekmektedir. Bunu çözmek için birkaç yolu vardır. Yeterince küçük p değeri alırsak tip-1 hata olasılığını düşürebiliriz. Örneğin $p < 0.001$ alındığında 50000 vokselde sadece 50 voksel yanlış pozitif olarak saptanacaktır. Böyle yapmak yerine çoklu düzeltme algoritmaları kullanmak çalışmamızın değerini artıracaktır. Yakınsal bilgi hatası (FWE) bu yöntemlerden biridir. FWE yöntemi tek voksel için değil tüm beyin için bir eşik değeri ayarlamakta, bu şekilde alınan p değeri ile yanlış pozitif oranı belirgin düşürülmektedir. İkinci yöntem ise yanlış hata oranıdır (FDR). Bu yöntemde ise “Tüm voksellerde %5 yanlış pozitifdir “ şeklinde yaklaşmak yerine eşiği geçen voksellerde %5 hatayı ön görmektedir. FDR ile FWE’nin farklı şu şekilde açıklanabilir. FDR anlamlı çıkan voksellerde tekrarlı %5 tip-1 hatayı ön görürken FWE tüm beyin çalışmasında %5 tip-1 hatayı ön görür. Bu nedenle FWE yöntemi FDR yöntemine göre daha katı bir yöntemdir. Biz bu çalışmamızda VBM ve SBM yöntemleri için FWE; TBSS, şekil analizi ve korelasyonel traktografi için FDR eşiklerini kullandık. Fiksel tabanlı analizler için ise FWE ve düzeltilmemiş p değerlerini birlikte kullandık .

4. BULGULAR

4.1 Demografik Özellikler ve Tanımlayıcı İstatistikler

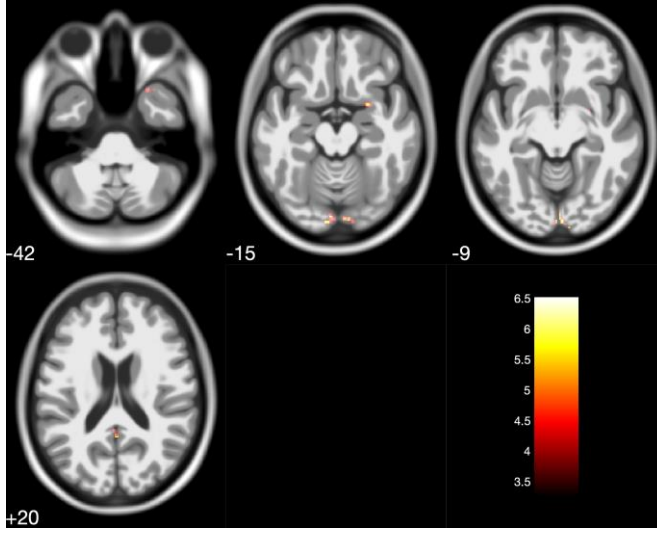
Çalışma grubunun demografik özellikleri tablo 2’de verilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 28 kişinin 14 ü hasta 14 ü kontrol grubundaydı. Hasta grubundaki 14 kişinin 2 tanesi talasemi majör 12 tanesi talasemi intermedia hastasıydı. Hasta grubunun hepsi düzenli transfüzyon almaktaydı. 1 hasta dışında tüm hasta grubu splenektomize idi. Hasta grubunun ortalama hemoglobin değeri 7.97, ferritin değeri 1069, PLT değeri 559 olup kontrol grubu ile anlamlı düzeyde farklılık vardı. ($p<0.001$)

Tablo 2. Çalışma grubunun demografik özellikleri

	Kontrol	Talasemi	p değeri
Yaş			0,834
Ortalama $\pm$ SD	38,1 $\pm$ 15	34,73 $\pm$ 9,42	
Yaş(min-max)	25-72	18-50	
Cinsiyet			1
Erkek	12	12	
Kadın	2	2	
Hemoglobin	13 $\pm$ 1	7.97 $\pm$ 1	$p<0.001$
Ferritin	195 $\pm$ 70	1069 $\pm$ 843	$p<0.001$
Platelet	270 $\pm$ 70	559 $\pm$ 220	$p<0.001$

4.2 Voksel Tabanlı Morfometri Sonuçları:

2 grup arasında voksel tabanlı morfometri sonuçları değerlendirildiğinde $p<0.001$ düzeltilmemiş p değerleri kullanıldığında FWE <0.05 için küme voksel sınır değeri 50 çıkmıştır. $P<0.001$ ve 50 küme voksel sınır değerinde; bilateral posterior singular giruslarda, sol amigdalada, sol inferior temporal girusta talasemi hasta grubunda kontrol grubuna göre artmış gri cevher volümü izlendi.



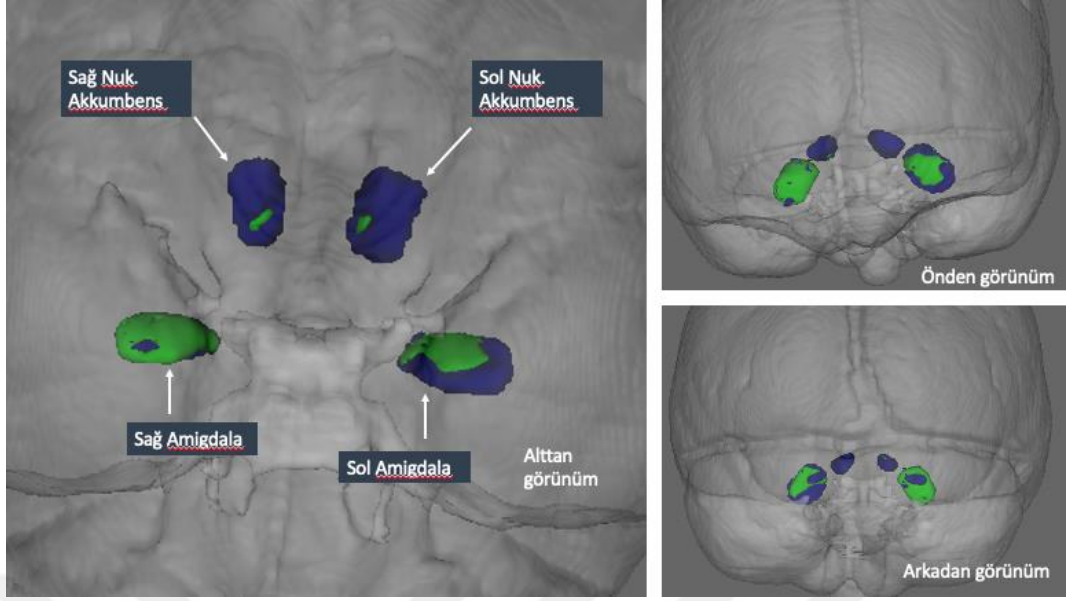
Şekil-27: Voksel tabanlı morfometri sonuçlarına göre talasemi hasta grubunda gri cevher volümünün artış gösterdiği yerler.

4.3 Yüzey Tabanlı Morfometri Sonuçları:

2 grup arasında kortikal kalınlıklar arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

4.4 Subkortikal Yapıların Şekil Analiz Sonuçları :

Subkortikal yapıların şekillerine bakıldığında 2 grubun ortalama subkortikal yapılarının şekli şekil-28 de gösterilmiştir. Beyin sapları arasında, talamuslarda, hipokampuslarda, putamen, globus pallidus, kaudat nukleuslarda anlamlı şekil farklılığı izlenmemiştir. ($p > 0.05$ FDR) Talasemi hastalarında kontrol grubuna göre bilateral amigdalalarda ve bilateral nukleus akkumbenslerde iç deformasyon saptanmıştır. Bilateral amigdalalarda ve nukleus akkumbenslerde anlamlı düzeyde farklılık gösteren alanlar şekil-28’de gösterilmiştir ($p < 0.05$ FDR) Burada mavi alanlar çekirdeklerin maskelerini gösterirken, yeşil alanlar bu çekirdeklerdeki talasemi hastalarında meydana gelen deformasyon alanlarını göstermektedir.



Şekil:28: Talasemi hastalarında deformasyona uğrayan çekirdeklerin 3 boyutlu beyin haritasında önden,arkadan ve alttan görünümü. Mavi alanlar bilateral nukleus akkumbens ve amigdaladaki deformasyon göstermeyen alanları, yeşil alanlar ise talasemi hastalarında bu çekirdeklerdeki iç deformasyon gösteren alanları göstermektedir.

4.5 SWI Analiz Sonuçları:

Subkortikal yapıların SWI intensiteleri karşılaştırıldığında hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık yoktur. İntensite değerleri ortalaması ve standart sapması, p değeri tablo-3'te gösterilmiştir.

Tablo-3: Hasta ve kontrol grubunun subkortikal yapıların SWI intensite değerleri

Subkortikal Yapı	Hasta Ortalama±SS	Kontrol Ortalama±SS	P değeri
Sol Talamus	14847±1450	15291±786	0,346*
Sağ Talamus	15052±1581	15268±759	0,664*
Sağ Hipokampus	14721±2074	14451±526	0,654*
Sol Hipokampus	15041±1333	15052±901	0,980*
Sol Globus Pallidus	12779±2136	13272±940	0,457*
Sağ Globus Pallidus	12978±2316	13028±873	0,942*
Sağ Kaudat Nükleus	13489±1455	14205±1005	0,163*
Sol Kaudat Nükleus	13932±1460	14693±1123	0,156*
Sol Putamen	13999±2140	14597±1309	0,404*
Sağ Putamen	14328±1919	14392±1309	0,923*
Sağ Amigdala	14675±2286	15090±970	0,555*
Sağ Nuk. Akkumbens	14407±1542	15054±861	0,203*
Sol Nuk. Akkumbens	14405±1235	14625±995	0,624**
Sol Amigdala	13828±2437	14761±756	0,744**
Beyin Sapı	14978±1477	14777±743	0,211**

*Bağımsız gruplar t testi

** Man-Whitney U testi

4.6 TBSS Sonuçları :

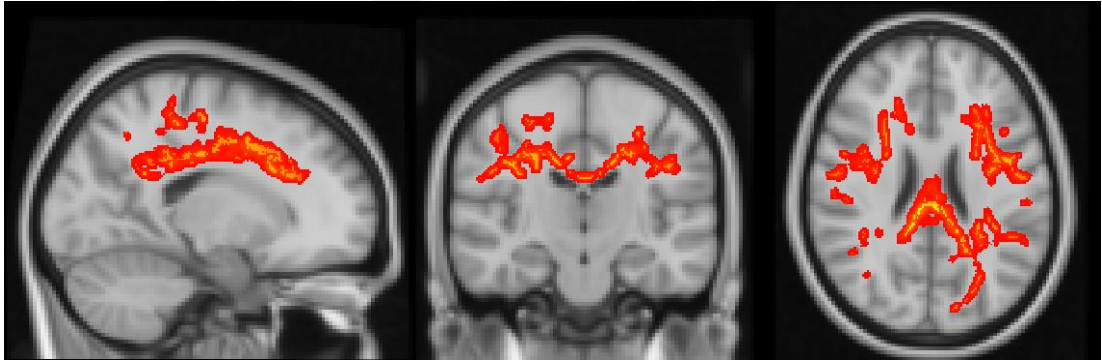
TBSS analizi ile iki grup arasındaki Fraksiyonel anizotropi(FA), ortalama difüzyon (OD), aksiyel difüzyon(AD) ve radyal difüzyon (RD) değerleri ve ortalama kurtosis (OK) tüm beyin için karşılaştırılmıştır.

4.6.1 Fraksiyonel anizotropi ve ortalama kurtozis sonuçları :

Fraksiyonel anizotropi ve ortalama kurtozis değerleri arasında sağlıklı grup ile transfüzyon bağımlı talasemi grubu arasında farklılık yoktur.

4.6.2 Radyal difüzyon sonuçları :

İki grup arasında radyal difüzyonlar karşılaştırıldığında; transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında sentrum semiovale düzleminde, bilateral korona radiatada, korpus kallozum genu-splenium ve gövde kesimlerinde, bilateral internal kapsül anterior bacağında, optik radyasyon liflerini de içeren bilateral talamik radyasyon liflerinde singulumda bilateral superior longitudinal fasikülüslerde anlamlı düzeyde radyal difüzyon artışı izlenmektedir. Anlamlı düzeyde farklılık olan lifler şekil-29 da gösterilmiş; radyal difüzyonların anlamlılık gösterdiği bölgeler anlamlılık düzeyi ile birlikte tablo-4 de özetlenmiştir.



Şekil:29:TBSS analizinde talasemi hasta grubunda RD artışı gösteren beyaz cevher alanları

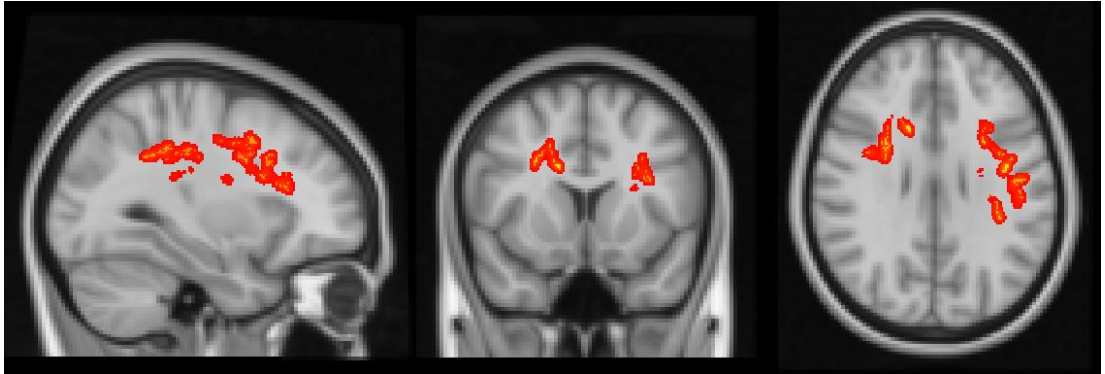
Tablo-4: Hasta grubunda anlamlı radyal difüzyon artışı gösteren alanların MNI-152 koordinatları

Küme	Voksel	p	Tepe MNI
Voksel	Sayısı	değeri	koordinatı(X,Y,Z)
Grubu			
1	1496	0.004	-29,-49,34
2	1316	0.006	26, 17, 16

3	829	0.006	-47,3,14
4	320	0.006	-29,26,16
5	257	0.006	34,-16,28
6	232	0.006	44,-5,25
7	232	0.006	36,-49,29
8	68	0.008	32,-3,41
9	34	0.008	49,-29,35
10	10	0.01	-55,-3,12

4.6.3 Ortalama difüzite sonuçları :

İki grup-arasında ortalama difüziteler karşılaştırıldığında; korpus kallozum gövde kesiminde, bilateral korona radiatalarda, bilateral süperior longitudinal fasikülüslerde anlamlı düzeyde OD artışı izlenmektedir. Anlamlı düzeyde farklılık olan lifler şekil-30'da gösterilmiş; OD'nin anlamlılık gösterdiği bölgeler anlamlılık düzeyi ile birlikte tabloda özetlenmiştir.



Şekil-30:Talasemi hasta grubunda OD artışı gösteren alanlar

Tablo-8 Hasta grubunda anlamlı OD artışı gösteren alanların MNI-152 koordinatları

Küme Voksel Grubu	Voksel Sayısı	p değeri	Tepe MNI koordinatı(X,Y,Z)
1	780	0.04	-34,-4,22
2	567	0.04	27,3,30
3	259	0.04	-27,-45,37
4	211	0.046	-47,-13, 25
5	136	0.046	15,13,28
6	60	0.048	-29,-37,32
7	58	0.048	-31,25,17
8	55	0.048	-22,-20,38
9	35	0.05	-27,17,22
10	24	0.05	-26,8,25

4.6.4 Aksiyel difüzyon sonuçları:

İki grup arasında AD değerleri karşılaştırıldığında; transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında korpus kallozum gövde ve splenium kesiminde, sağ anterior ve süperior sol posterior korona radiatada, sol posterior talamik radyasyon liflerinde, optik radyasyon liflerinde, bilateral süperior longitudinal fasiküluslarda aksiyel difüzyon artışı izlenmiştir. Anlamlı düzeyde farklılık olan lifler şekil-31’de gösterilmiş; AD’lerin anlamlılık gösterdiği bölgeler anlamlılık düzeyi ile birlikte tabloda özetlenmiştir.



Şekil-31:Talasemi hasta grubunda aksiyel difüzyon artışı gösteren alanlar

Tablo-9 Hasta grubunda anlamlı AD artışı gösteren alanların MNI-152 koordinatları

Küme Voxel Grubu	Voxel Sayısı	p değeri	Tepe MNI koordinatı(X,Y,Z)
1	665,00	0.032	-28,-45,34
2	613,00	0.032	26,8,32
3	20,00	0.05	19,28,24

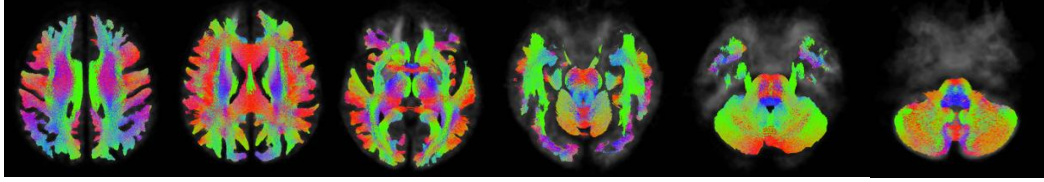
4.7 TBSS-VOI Sonuçları:

Hasta grubunda anlamlı düzeyde artış gösteren AD, OD, RD değerleri ile PLT, Hb, ferritin değerleri arasında korelasyon analizi yapılmıştır. Sadece Radyal difüzyonun anlamlı çıkan alanlarında Spearman korelasyon analizi yapıldığında; hasta grubunda ferritin ile radyal difüzyon değerleri arasında orta düzeyde pozitif korelasyon çıkmıştır. ($r=0.587$ $p=0.045$) Diğer değerler arasında anlamlı korelasyon çıkmamıştır.

4.8 Tüm Beyin Fiksel Tabanlı Analiz Sonuçları:

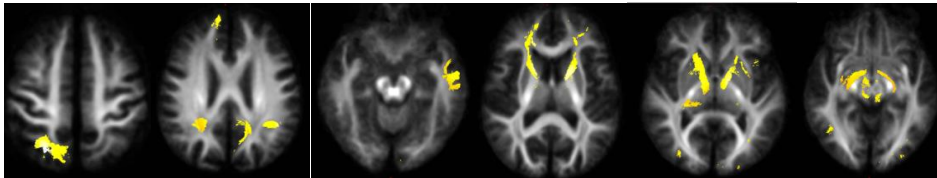
Tüm beyin fiksel tabanlı analiz sonuçlarının ortaya konması için 20 milyon trakt elde edilmiş, bu traktlardan fizyolojik alanlarda sonlanmayan 18 milyon tanesi

‘SIFT’ yöntemi ile çıkarılmış; 2 milyon traktan da 200 bin tanesi rastgele örneklem ile örneklenmiştir. Elde edilen ortak grup tüm beyin traktografisi şekil-32’deki gibidir.

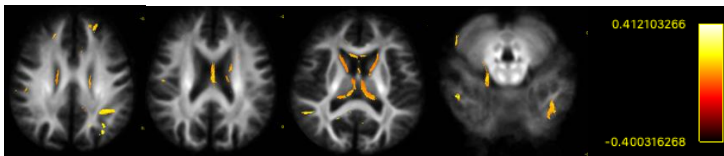


Şekil-32: Tüm çalışma grubunun (Hasta ve kontrol grubu ile birlikte) ortak grup traktografisi

Fiber yoğunluk (FD), fiber çaplarının (FC) ve fiber yoğunluk ve çaplarının (FDC) gruplar arası karşılaştırılmasında $p < 0.05$ (FWE) anlamlı kabul edildiğinde gruplar arasında FY, FÇ ve FYÇ değerleri arasında farklılık yoktu. Düzeltilmemiş p değerleri kullanıldığında ise anlamlılık düzeyi $p < 0.005$ kabul edildiğinde; Fiber çapları karşılaştırıldığında, sol angular girus beyaz cevherinde, bilateral superior parietal lobül beyaz cevherinde, sağ singulumda, bilateral internal kapsül ön bacağında, sağda daha fazla olmak üzere bilateral optik sinirlerin talamus ile sinaps yaptığı liflerde fiber çaplarında azalma izlenmektedir. (Şekil-33)

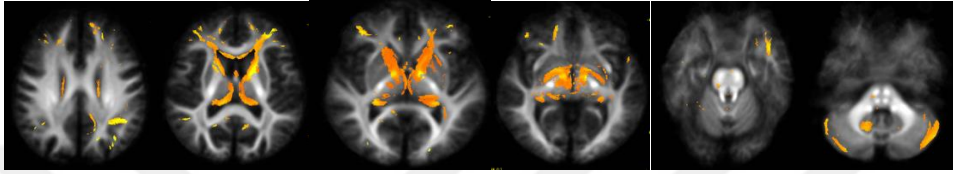


Şekil-33 Talasemi hastalarında fiber çaplarında azalma gösteren alanlar
Fiber yoğunlukları karşılaştırıldığında; sağ serebeller pedinkülde, sol angular girusta, bilateral talamik radyasyon liflerinde, bilateral internal kapsül anterior bacağının medial liflerinde sağ medial orbital girus beyaz cevherlerinde fiber yoğunluğunda azalma izlenmektedir. (Şekil-34)



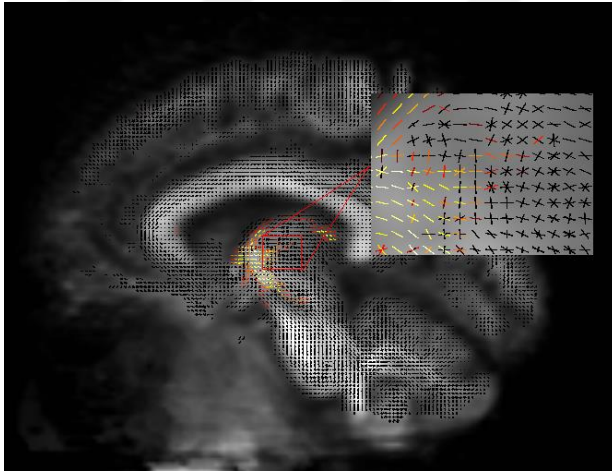
Şekil-34: Talasemi hastalarında fiber yoğunluğunun azaldığı alanlar

Hem fiber yoğunluğunun hem fiber çapının azaldığı lifler ise; sol anguler girus, korpus kallozum genusu, spleniumu, bilateral internal kapsül anterior bacağı, sol inferior temporal beyaz cevher liflerinde, bilateral orta frontal girus subkortikal beyaz cevher liflerinde , bilateral talamik radyasyo liflerinde, sağda serebellum dentat nukleus liflerinde ve bilateral serebeller folyolardaki beyaz cevher liflerinde FYÇ değerlerinde azalma izlenmiştir.(Şekil-35)



Şekil-35:Talasemi grubunda kontrol grubuna göre FYÇ azalması gösteren alanlar

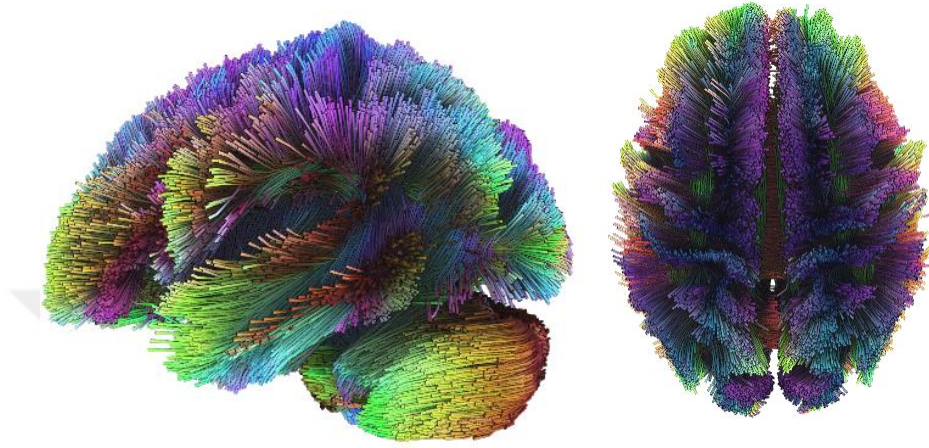
Çapraz yapan liflerde FYÇ değerleri arasında istatistiksel karşılaştırma yapıldığında; sagittal gösterimde talasemi hastalarında anlamlı düzeyde azalma gösteren fikseller aşağıda gösterilmiştir. (şekil-36)



Şekil-36:FYÇ azalması gösteren çapraz yapan liflerin sagittal gösterimi.Siyah alanlar anlamlı farklılık göstermeyen alanları diğer alanlar ise anlamlı farklılık gösteren alanları göstermektedir.

4.9 Korelasyonel Traktografi Sonuçları :

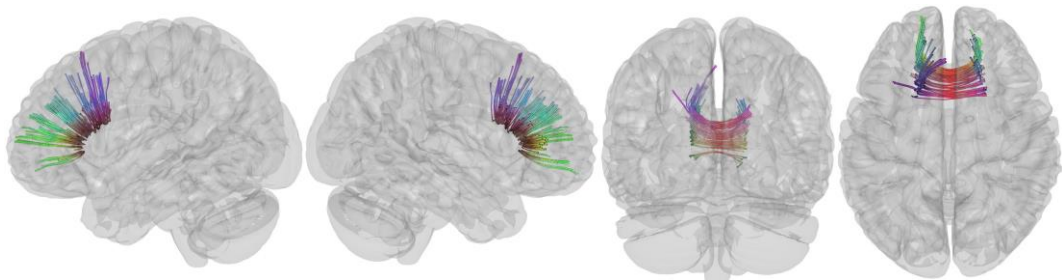
Korelasyonel traktografi için hasta grubunda oluşturulan ortak beyin traktografisinde 36668 trakt oluşturulmuştur. Bu traktlarda ortalama trakt uzunluğu 82 mm ortalama toplam trakt hacmi 702 cm^3 olarak ölçülmüştür. Ortak beyin traktografisi tüm beyin için şekil-37 de gösterilmiştir.



Şekil-37:Hasta grubunun ortak beyin traktografisi

4.9.1 FA-Ferritin korelasyon gösteren traktlar:

Korpus kallozum liflerinde FA ile ferritin arasında negatif korelasyon vardır. Anlamlı negatif korelasyon gösteren trakt sayısı 175'tir. ($\text{FDR} < 0.05$) FA ile ferritin arasında pozitif korelasyon gösteren trakt yoktur.



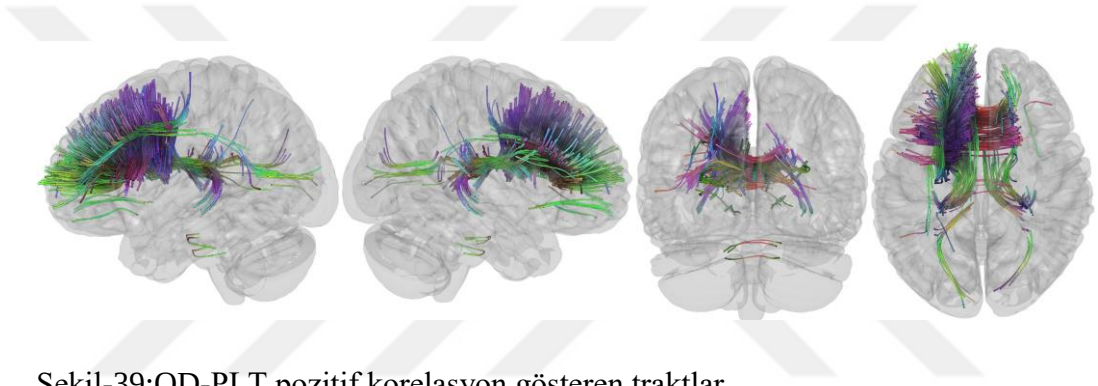
Şekil-38: FA değerleri ile Ferritinin negatif korelasyon gösterdiği traktlar

4.9.2 FA-PLT korelasyon gösteren traktlar:

FA ile PLT değerleri arasında korelasyon ilişkisi izlenmemiştir.

4.9.3 OD-PLT korelasyon gösteren traktlar

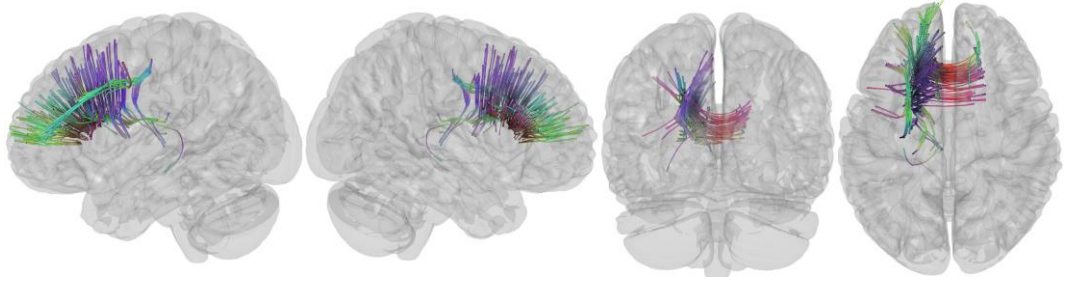
Forseps minör, korpus kallozum gövde, sol süperior ve anterior talamik radyasyon, sol dentorubrotalamik trakt, sol kortikostriatal trakt, sol SLF2, sol singulum, sağ forniks, sol kortikopontin trakt, sağ süperior talamik radyasyon liflerinde OD değerleri ile PLT değerleri arasında pozitif korelasyon vardır. Anlamlı pozitif korelasyon gösteren trakt sayısı 1373'tür. ($FDR < 0.05$) OD değerleri ile negatif korelasyon gösteren trakt yoktur.



Şekil-39:OD-PLT pozitif korelasyon gösteren traktlar

4.9.4 OD-Ferritin korelasyon gösteren traktlar:

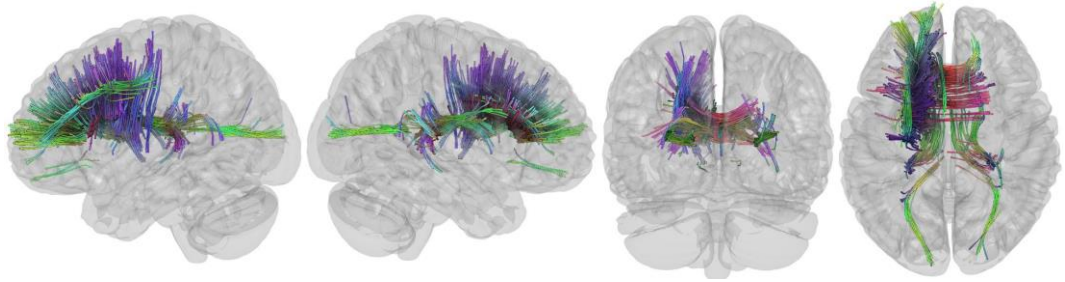
Forseps minör, korpus kallozum gövde, sol süperior ve anterior talamik radyasyon liflerinde, sol singulum, sol dentorubrotalamik trakt, sol SLF2, sol kortikopontin trakt, sol kortikostriatal trakt liflerinde MD değerleri ile ferritin değerleri arasında pozitif korelasyon vardır. Anlamlı pozitif korelasyon gösteren trakt sayısı 455'tir. ($FDR < 0.05$) OD değerleri ile ferritin arasında negatif korelasyon gösteren trakt yoktur.



Şekil-40:OD-Ferritin Pozitif korelasyon gösteren traktlar

4.9.5 AD-PLT korelasyon gösteren traktlar:

Sol dentorubrotalamik trakt, korpus kallozum gövde, forseps minör, sol süperior ve anterior talamik radyasyon liflerinde, sol SLF2, sol kortikostriatal trakt, sol kortiokpontin trakt, sol singulum, sol kortikospinal trakt liflerinde AD değerleri ile PLT değerleri pozitif korelasyon göstermektedir. Anlamlı pozitif korelasyon gösteren trakt sayısı 3008'dir. ($FDR < 0.05$) AD değerleri ile PLT değerleri arasında negatif korelasyon gösteren trakt yoktur.

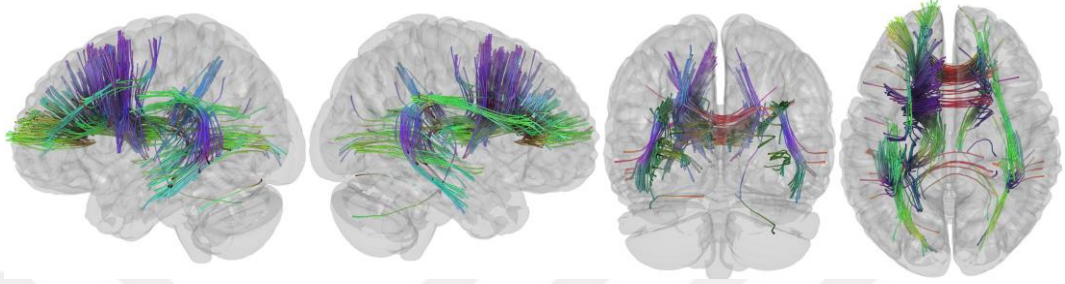


Şekil-41:AD-PLT pozitif korelasyon gösteren traktlar

4.9.6 AD-Ferritin korelasyon gösteren alanlar

Forseps minör, dentorubrotalamik trakt, süperior ve anterior talamik radyasyon korpus kallozum, sol SLF2, singulum, sol arkuat fasikülüs, sol kortikostriatal tract, korpus kallosum, tapetum, sol kortikopontin trakt, sağ dentorubrotalamik trakt liflerinde AD değerleri ile ferritin değerleri arasında pozitif korelasyon vardır.

Anlamalı pozitif korelasyon gösteren trakt sayısı 1477'tir. ($FDR < 0.05$) AD değerleri ile ferritin arasında negatif korelasyon gösteren trakt yoktur.



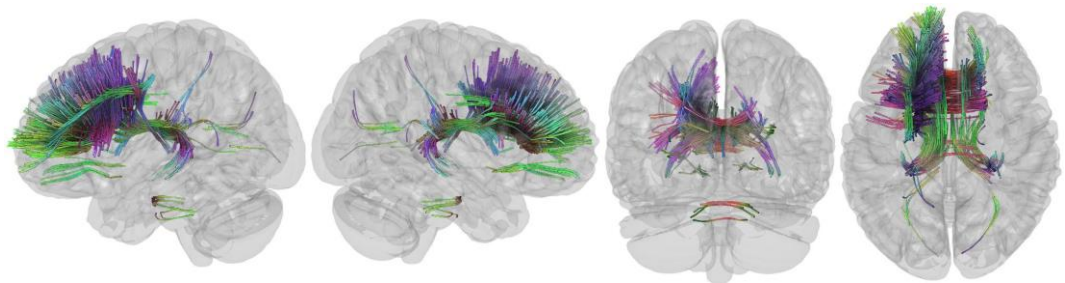
Şekil-42:AD ferritin pozitif korelasyon gösteren traktlar

4.9.7 RD-Ferritin İlişkisi:

Radyal difüzyon ile ferritin arasında pozitif ya da negatif korelasyon yoktur.

4.9.8 RD-PLT İlişkisi:

Forseps minör, korpus kallozum gövde, sol anterior ve süperior talamik radyasyon liflerinde, sağ forniks, sol dentorubrotalamik trakt, sol forniks, sol singulum, sol kortikostriyal trakt, sağ süperior talamik radyasyon liflerinde radyal difüzyon ile PLT arasında pozitif korelasyon vardır. Anlamalı pozitif korelasyon gösteren trakt sayısı 5353'tür. ($FDR < 0.05$) RD ile negatif korelasyon gösteren trakt yoktur.



Şekil-43: RD-PLT pozitif korelasyon gösteren traktlar

Tüm bu korelasyonel traktografi sonuçları ile talasemi hastalarındaki ferritin değerleri sınırlı olarak korpus kallozum liflerinde FA ile negatif korelasyon göstermektedir. AD, OD, RD değerleri ise PLT değerleri ile yaygın pozitif korelasyon göstermektedir. Ayrıca AD değerleri ile Ferritin de yaygın pozitif korelasyon göstermektedir. PLT'deki değişiklikler traktlarda ferritine göre daha fazla değişikliğe neden olmaktadır.

5. Tartışma:

Bu çalışma; transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında beyinde gri ve beyaz cevherdeki değişiklikleri ileri manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri ile göstermeyi ve bu hastalarda var olan bilişsel değişikliklerin fizyopatolojisini ortaya koymayı amaçlamaktadır. Bunun için temel olarak volumetrik T1 görüntüleri, difüzyon tensör görüntüleme ve SWI yöntemlerinden yararlanılmıştır.

5.1 Difüzyon Tensör Görüntüleme Bulguları

Musallam ve arkadaşlarının yaptığı MRG-Anjiyografik çalışmada splenektomize transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında %60 oranında sessiz beyin enfarktı görülmüştür²². 2015'de Karimi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada talasemi hastalarında sessiz iskemik lezyonların yaş ile arttığını ve splenektomili olmanın iskemik lezyonlar için bağımsız risk faktörü olduğunu gösterdi²³. Bu çalışmalarda MRG-Anjiyo tetkiki ve FLAIR görüntüler ile çalışma yapılmıştır. Bizim çalışmamızda FLAIR görüntüler ile ilgili bir analiz yapılmamıştır. Ancak difüzyon tensör görüntülerin analizinde sentrum semiovale düzlemindeki beyaz cevherde bulunan RD, MD, AD değişiklikleri sessiz beyin enfarktı neticesinde oluşmuş olabilir. Bizim bir hastamız dışında bütün hastalarımızın splenektomili olması nedeniyle splenektomili olmanın difüzyon tensör görüntüleme parametrelerine etkisi araştırılamamıştır.

2019 yılında Premawardhena ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada talasemi hastalarında baş ağrısı sıklığının normal popülasyona göre fazla olduğu ve bunun da beyaz cevher lezyonları ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur⁵⁰. 2019'da İtalyada çok merkezli bir transfüzyon bağımlı talasemi çalışması yapılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda bu hastaların bilişsel olarak daha geride oldukları⁷, baş

ağrısı sıklığının daha fazla olduğu⁵¹ ortaya konmuştur. Ancak yapılan TBSS analizinde talasemi grubunda normal popülasyona göre anlamlı FA, MD, RD, AD değişikliği izlenmemiştir²⁴. Fraksiyonel anizotropi değişikliği olmaması bizim çalışmamız ile benzerdir. Ancak bizim çalışmamızda transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında MD, RD ve AD artışı izlenmiştir. Buradaki farklılığa neden olabilecek birçok faktör vardır. İlk olarak İtalya'daki çalışmada hasta grubu ve kontrol grubu bizim hasta grubumuza göre daha geniştir. O çalışmadaki hasta grubunun ferritin ortalaması (788 ± 546) bizim çalışmamızdaki hasta grubunun ortalaması (1149 ± 898) dir. Bizim hasta grubumuzun ferritin düzeyi daha yüksektir. Çalışmamızda ferritin düzeyinin Radyal difüzyon artışı ile pozitif korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur. Bu nedenle bizim çalışmamızdaki farklılığın sebeplerinden birisi hasta grubumuzun ferritin kontrolünün daha kötü olması olabilir. Ayrıca o çalışma ile bizim çalışmamız arasında difüzyon görüntüleme parametrelerinde farklılık mevcuttur. O çalışmada b değeri olarak 1000 alınmış 64 yönde difüzyon tensör görüntüler oluşturulmuştur. Bizim çalışmamızda ise b değeri 1000 ve 2500 alınmış 128 yönlü difüzyon tensör görüntüler elde olunmuştur. Bu sayede multi-shell difüzyon tensör görüntüler elde edilebilmiş, ayrıca yüksek b değerleri sayesinde elde edilen görüntülerde difüzyon özelliği daha güçlü ortaya konmuştur. Ayrıca 2000'i geçen b değerleri sayesinde kurtozis etkisinden de faydalanılmıştır. Jeurissenn ve arkadaşlarının 2014'de yaptığı çalışmada multi-shell difüzyon tensör görüntülemenin DTI analizini geliştirdiği gösterilmiştir⁵². 2020 yılında Pines ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada multi-shell difüzyon tensör görüntülemenin beyin gelişimini göstermede single-shell difüzyon tensör görüntülemeye göre daha üstün olduğu, farklılıkları göstermede daha başarılı olduğu gösterilmiştir⁵³. Bizim çalışmamızda bulgularımızın anlamlı çıkmasının sebepleri bunlar olabilir.

Korelasyonel traktografi spin dağılım fonksiyonu kullanarak beyaz cevher liflerindeki FA,MD,RD,AD ve QA değişikliklerini bir parametre ile spearman korelasyon kurmamızı sağlayan bir analiz yöntemidir⁵⁴. Zhuang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaşa bağlı maküler dejenerasyon, verbal fonksiyonlar ile bazı beyaz cevher traktlarının kantatif anizotropi(QA) değerlerinin korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur⁵⁵. Literatürde talasemi hastalarında yapılmış herhangi

bir korelasyonel traktografi çalışması yoktur. Bu nedenle bu çalışma beyaz cevher traktlarındaki değişimin ferritin, PLT ve hemoglobin değerleri ile korelasyonunu ortaya koyan ilk çalışmadır. Bu sonuçlara göre talasemi hastalarında korpus kallozumda sınırlı sayıda lifte ferritin ile FA negatif korelasyon göstermektedir. Forseps minör, korpus kallozum, sol süperior ve anterior talamik radyasyon, sol dentorubroalamik trakt, sol kortikostriatal trakt, sol SLF2, sol singulum, sağ forniks, sol kortikopontin traktlarda RD, OD ve AD değerlerinde büyük ölçüde PLT ile pozitif korelasyon vardır. Bu liflerdeki hasarın PLT ile bu düzeyde korelasyon göstermesi PLT yüksekliğine bağlı trombotik hadiselerin talasemi hastalarındaki beyin hasarına neden olabileceğini düşündürülebilir.

5.2 T1-SWI Görüntüleme Bulguları

2019 yılında Choi ve arkadaşları anemik hastalarda deformasyon tabanlı morfometri (DBM) çalışması yapmış; bu çalışmaya orak hücreli anemi hastaları, talasemi hastaları ve sağlıklı kontrol grupları ele alınmıştır. Bu 3 grup birbiri ile karşılaştırıldığında aneminin derecesinin bilişsel fonksiyonlar ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca DBM analizinde beyaz cevher volümünün anemi tipinden bağımsız olarak hemoglobin düzeyi ile ilişkili olduğu söylenmiştir. Ayrıca beyaz cevher hasarının gösterilmesinde hemoglobin düzeyinin bir marker olarak kullanılabileceğinden bahsedilmiştir⁵⁶. Bu makale üzerine Manara ve arkadaşları American Journal of Hematology dergisine bu makaledeki veriler ile kendi verilerinin çeliştiğine dair bir editöre mektup yazmışlardır. Manara ve arkadaşlarının yaptığı voksel tabanlı morfometri çalışmasında Choi ve arkadaşlarına göre daha geniş bir çalışma grubu vardır. Manara ve arkadaşlarının çalışmasında; sol temporalde sınırlı bir alanda (277 voksel) transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında beyaz cevher volümünde artış olduğu izlenmiştir⁵⁷. Bizim çalışmamızda talasemi hastalarında voksel tabanlı morfometri analizinde beyaz cevher volümünde değişiklik olmazken, gri cevherde bilateral posterior singulat girusta, sol amigdala ve sol temporalde sınırlı alanlarda transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında gri cevher volümünde artış izlenmiştir. Bu bulgularımız Manara ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile büyük ölçüde örtüşmektedir.

Metafratzi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada talasemi hastalarında putamen, kaudat nukleuslarda T2 relaksasyon zamanlarında uzama görüldüğü ortaya konmuştur⁵⁸. Akhlaghpour ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise kaudat nukleus ve talamustaki demir birikimi göstermişlerdir⁵⁹. Manara ve arkadaşlarının yaptığı son çalışmada ise bazal ganglion çekirdeklerinin hiçbirisinde demir birikimi olmadığı gösterilmiştir²⁰. 2014 yılında Qui ve arkadaşlarının yaptığı beyindeki demir birikimini hassas bir şekilde gösteren Quantative Susceptibility Mapping (QSM) çalışmasında talasemi hastalarında globus palliduslarda, kırmızı nukleusta (red nucleus), substantia nigra'da anlamlı düzeyde demir birikimi gösterilmiş; putamende, kaudat nukleusta, dentat nukleusta demir birikimi olmadığı ortaya konmuştur⁶⁰. Görüldüğü gibi literatürdeki demir birikimi çalışmaları çelişkilidir. Bu çelişkinin temelinde kullanılan MR görüntüleme yönteminin, hasta popülasyonunun yaş gruplarının, kullanılan şelatörlerin farklı olması yatıyor olabilir. Bizim çalışmamızda da talasemi hastalarında anlamlı düzeyde demir birikimi saptanmamıştır.

Calista ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erişkin beta talasemi hastalarının daha düşük MoCa skoruna sahip olduğu ortaya konmuştur⁶¹. Tartaglione ve arkadaşları 2019'da transfüzyon bağımlı talasemi hastalarının FSIQ testlerinin normal popülasyona göre daha düşük skorlar elde ettiğini bulmuşlardır⁷. Elalfy ve arkadaşları; yaptığı bir çalışmada beta talasemili çocukların bilişsel testlerde daha başarısız olduğunu göstermişlerdir⁹. Beta talasemili hastalarda bilişsel fonksiyonları bozulmuş olsa da bunun fizyopatolojisini ortaya koyan yeterli çalışma yoktur. Soliman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada beta talasemili hastalarda hipofizde demir birikimine bağlı hipotalamo-hipofizer aksta bozulma olduğu, GH-IGF1-IGF1BP aksındaki bozulma ve GH rezistansının geliştiği ortaya konmuştur⁶². GH tüm vücutta hücresel büyüme ve çoğalma için etkili bir faktör olduğu gibi beyin için de özellikle hipokampüsteki hücreler için önemlidir⁶³. Calista ve arkadaşları talasemi hastalarındaki MoCa skorlarındaki normal popülasyona göre daha geride olmalarını bu akstaki bozulma ve buna sekonder hipokampus, amigdala'daki fonksiyonel bozukluklardan dolayı olabileceği hipotezini öne sürmüşlerdir⁶¹. Ancak bunu beyin görüntülemesi ile

doğrulamamışlardır. Bizim çalışmamız ilk defa talasemi hastalarında bilateral amigdaladaki morfolojik değişikliği ortaya koymuştur. Talasemi hastalarında ortaya koyduğumuz bilateral amigdala ve nukleus akkumbenslerdeki morfolojik değişiklikler bu hastalardaki ödül-ceza sistemindeki bozulma, bilişsel fonksiyonlardaki geri kalma ile ilişkili olabilir. Ayrıca bu hastalarda TBSS analizimizde bilateral singulum liflerinde radyal difüzyon artışı da vardır. Korelasyonel traktografi sonuçlarımızda singulum liflerinde radyal difüzyonun bu hastalardaki Platelet değeri ile pozitif korelasyon göstermiştir. Singulum liflerindeki radyal difüzyon artışı aksonal hasar ve miyelindeki bozulma ile ilişkilidir. Bu durum hastalardaki PLT değeri ile pozitif korelasyon göstermektedir. Tüm bu bulgular talasemi hastalarında PLT değerlerinin trombotik hadiseler ve beyin hasarı ile ilişkili olduğu, buna sekonder akson miyelin hasarı ve bilişsel bozulma ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunuyordu. İlk olarak diğer yapılan talasemi çalışmalarına kıyasla hasta ve kontrol grubu sayısı daha azdı. Bunun sebebi hastanemizde takip edilen talasemi hasta sayısının 16 olmasıydı. Ülkemiz için yaygın bir hastalık olan talasemi için çok merkezli olarak beyin bulgularının değerlendirildiği bir çalışma bu hastalardaki değişikliğin saptanması için katkı sağlayabilir. İkinci olarak hastaların bilişsel değerlendirilmesi pandemi dönemi nedeniyle yapılamamıştır. Pandemi sürecinden sonra hastalardaki bilişsel değişiklikler için ayrı bir çalışma dizayn edilebilir. Üçüncü olarak bu hastalardaki demir birikimi ve trombotik olaylar progresif olarak mı devam ediyor yoksa çocukluk çağında gerçekleştikten sonra daha mı sınırlı kalıyor bunun sorgulaması yapılamamıştır. Bunun için bu hastaların yıllar boyu izlemi ve bu süreç içerisinde beyin MRG değişimlerinin gözlenmesi gerekmektedir. Hastalarda progresif beyin değişiklikleri varsa buna yönelik ek tedavi rejimleri düzenlenebilecektir.

6. Sonuç:

Talasemi sendromları en sık görülen hemoglobinopatidir. Bu hastalardaki sık transfüzyon ve son yıllardaki şelasyon tedavisindeki gelişmeler kardiyak komplikasyonları azaltmış, beklenen ömür süresini artırmıştır. Artan yaşam süresi ile beraber bu hastalardaki nörobilişsel değişiklikler daha fazla önem kazanmıştır. Bu hastalar normal popülasyona göre daha az IQ skoru, daha fazla depresyon ve anksiyete sıklığı göstermektedir. Bizim bu çalışmamızda volümetrik, difüzyon tensör ve duyarlılık ağırlıklı görüntüleme yöntemleri kullanılarak talasemi hastalarının beynindeki yapısal değişiklikler ortaya konmuştur. Volümetrik T1 görüntülerde yapılan voksel tabanlı analizlerde çok sınırlı bir alanda gri cevherde hacim artışı izlenmiştir. Subkortikal yapılardan amigdala ve nukleus akkumbenslerde şekil bozukluğu izlenmiştir. Difüzyon tensör görüntülerde birçok traktta OD, RD, AD artışı izlenmiş olup akson ve miyelin hasarı ile uyumludur. Bu artışlar PLT ve ferritin değerleri ile korelasyon göstermektedir. Ayrıca bu hastalarda fiber yoğunluk ve fiber çapları da belli traktlarda azalma göstermiştir. Duyarlılık ağırlıklı görüntülerde bu hastalarda subkortikal yapılarda demir birikimini düşündürecek sinyal azalması izlenmemiştir. Tüm bu bulgular beraber değerlendirildiğinde bu hastalardaki değişikliklerin demir birikiminden ziyade splenektomi ve buna sekonder PLT artışı ve artan tromboz eğiliminin oluşturduğu beyaz cevher hasarı ile ilişkili olduğu düşünülebilir. Ancak çalışmamızın sonuçlarının daha geniş hasta grubu ile beraber değerlendirilmesi gerekmektedir.

7. Kaynakça

1. Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. Thalassaemia. *Lancet*. 2012;379(9813):373-383. doi:10.1016/S0140-6736(11)60283-3
2. Karakaş Z. Alfa Talasemi. *HematoLog*. 2014;4-1:117-133.
3. Türk hematoloji derneği. Eritrosit hastalıkları ve hemoglobin bozuklukları tanı ve tedavi kılavuzu. *Türk Hematol Derneği*. 2019;(Sürüm1.1):12-18.
4. Vergin C. Dünyada hemoglobinopatilerin epidemiyolojisi. *HematoLog*. 2014;4-1:1-10.

5. Hematoloj RK. HematoLog. Published online 2014:188-206.
6. Management FORTHE, Dependent OFT. Guidelines For The Management Of Transfusion Dependent Guidelines For The Management Of Transfusion Dependent. *Guidel Manag Transfus Depend Thalass*. 2014;3(20). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK269382/>
7. Tartaglione I, Manara R, Caiazza M, et al. Brain functional impairment in beta-thalassaemia: the cognitive profile in Italian neurologically asymptomatic adult patients in comparison to the reported literature. *Br J Haematol*. 2019;186(4):592-607. doi:10.1111/bjh.15959
8. Duman O, Arayici S, Fettahoglu C, et al. Neurocognitive function in patients with β -thalassemia major. *Pediatr Int*. 2011;53(4):519-523. doi:10.1111/j.1442-200X.2010.03279.x
9. Elalfy MS, Aly RH, Azzam H, et al. Neurocognitive dysfunction in children with β thalassemia major: psychometric, neurophysiologic and radiologic evaluation. *Hematology*. 2017;22(10):617-622. doi:10.1080/10245332.2017.1338212
10. Zafeiriou DI, Economou M, Athanasiou-Metaxa M. Neurological complications in β -thalassemia. *Brain Dev*. 2006;28(8):477-481. doi:10.1016/j.braindev.2006.02.005
11. Stamboulis E, Vlachou N, Drossou-Servou M, et al. Axonal sensorimotor neuropathy in patients with β -thalassaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(10):1483-1486. doi:10.1136/jnnp.2003.024794
12. G Incorpora 1, F Di Gregorio, M A Romeo, P Pavone, R R Trifiletti EP. Short communication Focal Neurological Deficits in Children with P-Thalassemia Case reports. 1999;30:45-48.
13. Banco A, Vaccaro G, Lagaiia R. MR Imaging of the Brain: Findings in Asymptomatic Patients with Thalassemia Intermedia and Sickle Cell-Thalassemia Disease. *Am J Roentgenol*. 1999;(December):1477-1480.

14. Haghpanah S, Karimi M. Cerebral thrombosis in patients with β -thalassemia: A systematic review. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2012;23(3):212-217. doi:10.1097/MBC.0b013e3283502975
15. Remacha Á, Sanz C, Contreras E, et al. Guidelines on haemovigilance of post-transfusional iron overload. *Blood Transfus*. 2013;11(1):128-139. doi:10.2450/2012.0114-11
16. Gardenghi S, Marongiu MF, Ramos P, et al. Ineffective erythropoiesis in β -thalassemia is characterized by increased iron absorption mediated by down-regulation of hepcidin and up-regulation of ferroportin. *Blood*. 2007;109(11):5027-5035. doi:10.1182/blood-2006-09-048868
17. Hunt JR, Zito CA, Johnson LAK. Body iron excretion by healthy men and women. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(6):1792-1798. doi:10.3945/ajcn.2009.27439
18. Di Meo I, Tiranti V. Classification and molecular pathogenesis of NBIA syndromes. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018;22(2):272-284. doi:10.1016/j.ejpn.2018.01.008
19. Callaghan MF, Freund P, Draganski B, et al. Widespread age-related differences in the human brain microstructure revealed by quantitative magnetic resonance imaging. *Neurobiol Aging*. 2014;35(8):1862-1872. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.02.008
20. Manara R, Ponticorvo S, Tartaglione I, et al. Brain iron content in systemic iron overload: A beta-thalassemia quantitative MRI study. *NeuroImage Clin*. 2019;24(October):102058. doi:10.1016/j.nicl.2019.102058
21. Porter JB, Jaswon MS, Huehns ER, East CA, Hazell JWP. Desferrioxamine ototoxicity: evaluation of risk factors in thalassaemic patients and guidelines for safe dosage. *Br J Haematol*. 1989;73(3):403-409. doi:10.1111/j.1365-2141.1989.tb07761.x
22. Musallam KM, Beydoun A, Hourani R, et al. Brain magnetic resonance

- angiography in splenectomized adults with β -thalassemia intermedia. *Eur J Haematol*. 2011;87(6):539-546. doi:10.1111/j.1600-0609.2011.01706.x
23. Karimi M, Toosi F, Haghpanah S, Pishdad P, Avazpour A, Rachmilewitz EA. The frequency of silent cerebral ischemia in patients with transfusion-dependent β -thalassemia major. *Ann Hematol*. 2016;95(1):135-139. doi:10.1007/s00277-015-2508-7
 24. Russo AG, Ponticorvo S, Tartaglione I, et al. No increased cerebrovascular involvement in adult beta-thalassemia by advanced MRI analyses. *Blood Cells, Mol Dis*. 2019;78(March):9-13. doi:10.1016/j.bcmd.2019.05.001
 25. Göksel BK, Ozdogu H, Yildirim T, Oğuzkurt L, Asma S. Beta-thalassemia intermedia associated with moyamoya syndrome. *J Clin Neurosci*. 2010;17(7):919-920. doi:10.1016/j.jocn.2009.10.023
 26. Brown R. The Philosophical Magazine and Annals of Philosophy. *New Ser*. 1829;4(21)(21):161-173. Mechanics
 27. Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements: Spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys*. 1965;42(1):288-292. doi:10.1063/1.1695690
 28. Bastin ME. Correction of eddy current-induced artefacts in diffusion tensor imaging using iterative cross-correlation. *Magn Reson Imaging*. 1999;17(7):1011-1024. doi:10.1016/S0730-725X(99)00026-0
 29. Alexander DC, Barker GJ. Optimal imaging parameters for fiber-orientation estimation in diffusion MRI. *Neuroimage*. 2005;27(2):357-367. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.04.008
 30. Mori S, Zhang J. Principles of Diffusion Tensor Imaging and Its Applications to Basic Neuroscience Research. *Neuron*. 2006;51(5):527-539. doi:10.1016/j.neuron.2006.08.012
 31. Larvie M, Fischl B. *Volumetric and Fiber-Tracing MRI Methods for Gray and White Matter*. Vol 135. 1st ed. Elsevier B.V.; 2016. doi:10.1016/B978-

0-444-53485-9.00003-9

32. Can MRI, Signals D, Water F. Basics of Diffusion Measurement. *Introd to Diffus Tensor Imaging*. Published online 2014:1-9. doi:10.1016/b978-0-12-398398-5.00001-1
33. Moritani T, Ekholm S, Westesson P-L, Zhong J. Basics of Diffusion Measurements by MRI. *Diffus MR Imaging Brain*. Published online 2009:1-5. doi:10.1007/978-3-540-78785-3_1
34. Hasiloglu ZI, Asik M, Ure E, Ertem F, Apak H, Albayram S. The utility of susceptibility-weighted imaging to evaluate the extent of iron accumulation in the choroid plexus of patients with β -thalassaemia major. *Clin Radiol*. 2017;72(10):903.e1-903.e7. doi:10.1016/j.crad.2017.04.008
35. Jones DK, Christiansen KF, Chapman RJ, Aggleton JP. Distinct subdivisions of the cingulum bundle revealed by diffusion MRI fibre tracking: Implications for neuropsychological investigations. *Neuropsychologia*. 2013;51(1):67-78. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2012.11.018
36. Jhoo JH, Lee DY, Choo IH, et al. Discrimination of normal aging, MCI and AD with multimodal imaging measures on the medial temporal lobe. *Psychiatry Res - Neuroimaging*. 2010;183(3):237-243. doi:10.1016/j.psychres.2010.03.006
37. Catani M, Jones DK, Donato R, Ffytche DH. Occipito-temporal connections in the human brain. *Brain*. 2003;126(9):2093-2107. doi:10.1093/brain/awg203
38. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, et al. Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*. 2006;31(4):1487-1505. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.02.024
39. Raffelt DA, Tournier JD, Smith RE, et al. Investigating white matter fibre density and morphology using fixel-based analysis. *Neuroimage*.

- 2017;144:58-73. doi:10.1016/j.neuroimage.2016.09.029
40. Patenaude B, Smith SM, Kennedy DN, Jenkinson M. A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *Neuroimage*. 2011;56(3):907-922. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.02.046
 41. Saini J, Sinha S, Bagepally BS, et al. Subcortical structural abnormalities in juvenile myoclonic epilepsy (JME): MR volumetry and vertex based analysis. *Seizure*. 2013;22(3):230-235. doi:10.1016/j.seizure.2013.01.001
 42. Winkler AM, Ridgway GR, Webster MA, Smith SM, Nichols TE. Permutation inference for the general linear model. *Neuroimage*. 2014;92:381-397. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.01.060
 43. Mori S, Oishi K, Jiang H, et al. Stereotaxic white matter atlas based on diffusion tensor imaging in an ICBM template. *Neuroimage*. 2008;40(2):570-582. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.12.035
 44. Yeh FC, Tseng WYI. NTU-90: A high angular resolution brain atlas constructed by q-space diffeomorphic reconstruction. *Neuroimage*. 2011;58(1):91-99. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.06.021
 45. Yeh FC, Panesar S, Barrios J, et al. Automatic Removal of False Connections in Diffusion MRI Tractography Using Topology-Informed Pruning (TIP). *Neurotherapeutics*. 2019;16(1):52-58. doi:10.1007/s13311-018-0663-y
 46. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp*. 2002;17(3):143-155. doi:10.1002/hbm.10062
 47. Greve DN, Fischl B. Accurate and robust brain image alignment using boundary-based registration. *Neuroimage*. 2009;48(1):63-72. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.06.060
 48. Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S. Improved Optimization for the Robust and Accurate Linear Registration and Motion Correction of Brain Images. *Neuroimage*. 2002;17(2):825-841.

doi:10.1006/nimg.2002.1132

49. Kirsch W, McAuley G, Holshouser B, et al. Serial susceptibility weighted MRI measures brain iron and microbleeds in dementia. *J Alzheimer's Dis.* 2009;17(3):599-609. doi:10.3233/JAD-2009-1073
50. Premawardhena A, Ranawaka U, Pilapitiya T, et al. Headache: an important symptom possibly linked to white matter lesions in thalassaemia. *Br J Haematol.* 2019;185(3):541-548. doi:10.1111/bjh.15825
51. Tartaglione I, Caiazza M, Di Concilio R, et al. Headache in beta-thalassemia: An Italian multicenter clinical, conventional MRI and MR-angiography case-control study. *Blood Cells, Mol Dis.* 2020;81(November 2019):102403. doi:10.1016/j.bcnd.2019.102403
52. Jeurissen B, Tournier JD, Dhollander T, Connelly A, Sijbers J. Multi-tissue constrained spherical deconvolution for improved analysis of multi-shell diffusion MRI data. *Neuroimage.* 2014;103:411-426. doi:10.1016/j.neuroimage.2014.07.061
53. Pines AR, Cieslak M, Larsen B, et al. Leveraging multi-shell diffusion for studies of brain development in youth and young adulthood. *Dev Cogn Neurosci.* 2020;43. doi:10.1016/j.dcn.2020.100788
54. Yeh FC, Badre D, Verstynen T. Connectometry: A statistical approach harnessing the analytical potential of the local connectome. *Neuroimage.* 2016;125:162-171. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.10.053
55. Zhuang J, Madden DJ, Cunha P, et al. Cerebral white matter connectivity, cognition, and age-related macular degeneration. *NeuroImage Clin.* 2021;30(February):102594. doi:10.1016/j.nicl.2021.102594
56. Choi S, O'Neil SH, Joshi AA, et al. Anemia predicts lower white matter volume and cognitive performance in sickle and non-sickle cell anemia syndrome. *Am J Hematol.* 2019;94(10):1055-1065. doi:10.1002/ajh.25570
57. Manara R, Canna A, Caiazza M, et al. White matter volume changes in

adult beta-thalassemia: Negligible and unrelated to anemia and cognitive performances. *Am J Hematol*. 2020;95(6):E142-E144.

doi:10.1002/ajh.25790

58. Metafratzi Z, Argyropoulou MI, Kiortsis DN, Tsampoulas C, Chaliassos N, Efremidis SC. T2 relaxation rate of basal ganglia and cortex in patients with β -thalassaemia major. *Br J Radiol*. 2001;74(881):407-410.
doi:10.1259/bjr.74.881.740407
59. Akhlaghpour S, Ghahari A, Morteza A, Khalilzadeh O, Shakourirad A, Alinaghizadeh MR. Quantitative T2* magnetic resonance imaging for evaluation of iron deposition in the brain of β -thalassemia patients. *Clin Neuroradiol*. 2012;22(3):211-217. doi:10.1007/s00062-011-0108-z
60. Qiu D, Chan GCF, Chu J, et al. MR Quantitative susceptibility imaging for the evaluation of iron loading in the brains of patients with β -thalassemia major. *Am J Neuroradiol*. 2014;35(6):1085-1090. doi:10.3174/ajnr.A3849
61. Calista Wardoyo C, Gamayani U, Ong A, et al. Cognitive Impairment Detection in Adult Thalassemia Patient Using Moca-Ina. *MNJ (Malang Neurol Journal)*. 2021;7(1):24-29. doi:10.21776/ub.mnj.2021.007.01.6
62. Soliman AT, El Banna N, Ansari BM. GH response to provocation and circulating IGF-I and IGF-binding protein-3 concentrations, the IGF-I generation test and clinical response to GH therapy in children with β -thalassaemia. *Eur J Endocrinol*. 1998;138(4):394-400.
doi:10.1530/eje.0.1380394
63. Aberg D. Role of the growth hormone/insulin-like growth factor 1 axis in neurogenesis. *Endocr Dev*. 2009;17:63-76. doi:10.1159/000262529