

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

**CROHN HASTALARINDA OLASI KARDİYAK ETKİLENİMİN
KARDİYAK MRG İLE İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. İBRAHİM HASBEY**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. FURKAN UFUK**

DENİZLİ – 2021

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve tecrübeleri ile yetişmeme katkıda bulunan, tezimin tüm aşamalarında emeği ve desteğini hissettiğim, bilimsel çalışma disiplini meslek hayatım boyunca örnek alacağım saygıdeğer hocam Doç. Dr. Furkan UFUK'a;

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Nuran Sabir AKKOYUNLU'ya, Prof. Dr. Ahmet Baki YAĞCI'ya, Doç. Dr. Duygu HEREK'e, Doç. Dr. Muhammet ARSLAN'a, Doç. Dr. Gülay GÜNGÖR'e, Dr. Öğr. Üyesi Ergin SAĞTAŞ'a, Dr. Öğr. Üyesi Halil Serdar ASLAN'a, Dr. Öğr. Üyesi Pınar ÇAKMAK'a ve Dr. Öğr. Üyesi Vefa ÇAKMAK'a, yardımlarından dolayı değerli hocamız Doç. Dr. Mustafa ÇELİK'e, uzun ve zorlu asistanlık süreci boyunca birlikte çalıştığım mesai arkadaşlarıma ve radyoloji bölümü personeline;

Tamamen gönüllülük ilkesi içinde çalışmaya katılmayı kabul eden sağlıklı gönüllülere ve değerli hastalarımıza;

Hayatımın her anında varlıklarıyla bana güç veren, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, hayatımın her döneminde olduğu gibi asistanlık eğitimim ve tez sürecimde de desteklerini hep yanımda hissettiğim başta annem ve babam olmak üzere tüm aileme;

Sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VI
RESİMLER DİZİNİ	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
TABLolar DİZİNİ	XI
ÖZET.....	XII
ABSTRACT	XII
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
KALP	3
Kalbin Anatomik Yapısı ve Fizyolojisi.....	3
Kalp Kasının Histolojik Yapısı	4
Kalbin Odacıkları	5
Sağ Atrium.....	5
Sol Atriyum.....	6
Sağ Ventrikül.....	6
Sol Ventrikül.....	6
Kalbin beslenmesi ve koroner arterler.....	8
Sağ Koroner Arter	8
Sol Ana Koroner Arter	9
Kalbin Venöz Drenajı	9
Kalbin İleti Sistemi.....	10

CROHN HASTALIĞI	10
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME(MRG)	13
Temel Manyetik Rezonans Görüntüleme Fiziği	14
Temel puls sekanslar	16
Spin Eko (SE)	16
Gradyent Eko (GRE)	17
Kardiak MRG	18
Kardiyak Görüntüleme Düzlemler	19
Kardiyak Görüntüleme Morfolojik Sekanslar	22
Kardiyak Doku Karakterizasyon Yöntemleri	27
GEREÇ VE YÖNTEM	31
ÇALIŞMA GRUBU	31
KARDİYAK MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (MRG) PROTOKOLÜ	32
KARDİYAK MRG DEĞERLENDİRİLMESİ	34
Sol ventrikül fonksiyonu ve miyokard kütesinin değerlendirilmesi	34
Miyokardiyal T1 ve T2 zamanlarının değerlendirilmesi	35
Geç faz kontrastlı görüntülerin değerlendirilmesi	36
İSTATİSTİKSEL ANALİZ	36
BULGULAR	37
ÇALIŞMA GRUBU	37
Ventrikül fonksiyonları ve duvar hareketlerinin değerlendirilmesi	38
Miyokardiyal T1 ve T2 zamanlarının değerlendirilmesi	39
Geç faz kontrastlı görüntülerin değerlendirilmesi	40
OLGU ÖRNEKLERİ	41
TARTIŞMA	46
SONUÇLAR	55
KAYNAKLAR	56

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
RCA	Right Coronary Artery
LMCA	Left Main Coronary Artery
LAD	Left Anterior Descending
LCx	Left Circumflex
D	Diagonal
S	Septal
OM	Obtus Marjinal
SAN	Sinoatrial Nod
AVN	Atrioventriküler Nod
TNF	Tümör Nekroz Faktör
5-ASA	5-aminosalisilik asit
CRP	C-Reactive Protein
RF	Radyofrekans
FID	Free Induction Decay
SE	Spin Eko
TE	Time of Echo
TR	Time of Repeat
GRE, GE	Gradyent eko
MEMP	Multiecho Multiplanar
VEMP	Variable echo multiplanar
FSE	Fast Spin Echo
SSFSE	Single Shut Fast Spin Echo
TSE	Turbo Spin Echo
HASTE	Half-Fourier Acquisition Turbo Spin Echo

MSE	Multipl Spin Echo
UFSE	Ultra Fast Spin Echo
TFE	Turbo Field Echo
FFE	Fast Field Echo
SPGR	Spoiled Gradiyent Recall
FA	Flip Angle
SNR	Signal to Noise Ratio
S	Signal
PSIR	Phase Sensitive Inversion Recovery
IR	Inversion Recovery
TI	Time of Inversion
MOLLI	Modifiye Look-Locker Inversiyon Recovery
PD	Proton Dansite
ECV	Extra-cellular Volume
SASHA	Saturation Recovery Single-Shot Acquisition
DCM	Dilate kardiyomyopati
RA	Romatoid Artrit
TC	Tuberoskleroz
MI	Miyokard İnfarktüsü
Myopost	Postkontrast Miyokard
Myopre	Prekontrast miyokard
Kanpost	Postkontrast kan
Kanpre	Prekontrast kan
AL Amyloidosis	Hafif zincir amiloidozu
ATTR Amyloidosis	Transtiretin amiloidozu
SCMR	The Society for Cardiovascular Magnetic Resonance
FOV	Field of View
SSh-B-TFE	Single-Shot Balanced-Turbo Field Echo
STIR	Short-Tau Inversion Recovery
BTFE	Balanced Turbo Field Echo
sBTFE	Sine Balanced Turbo Field Echo
BBSSh	Black Blood Single Shot

TF	Turbo Faktörü
ROI	Region of Interest
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
EDV	Diyastol sonu hacim
ESV	Sistol sonu hacim
SV	Atım hacmi
LVEF	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
COoutput	Kardiyak çıkım (output)
CIndex	Kardiyak indeks
MyoMass	Miyokardiyal kütle
NaT1Myo	Miyokard Native T1 değeri
NaT1Kan	Kan Native T1 değeri
PostT1Myo	Miyokard postkontrast T1 değeri
PostT1Kan	Kan Postkontrast T1 değeri
WBC	White Blood Cell
HCT	Hematocrit
IFN- γ	İnterferon-gama
IL	İnterlökin
STE	Speckle Tracking Echocardiography
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
SAA	Serum Amiloid A
İBH	İnflamatuar Barsak Hastalığı

RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa No
Resim 1 Kalbin üç boyutlu kontrastlı BT görüntüsü.....	4
Resim 2 Kalp boşluklarının renklendirilmiş üç boyutlu kardiyak bilgisayarlı tomografi görüntüsü.....	7
Resim 3 Sol kalbin iki oda manyetik rezonans görüntüsü.....	8
Resim 4 Kalbin üç plandaki manyetik rezonans görüntüleri.....	20
Resim 5 Kalbin kısa aks, iki ve dört oda manyetik rezonans görüntüleri.....	21
Resim 6 Kardiyak MRG' de eksen belirleme.....	21
Resim 7 İş istasyonunda endokardiyal ve epikardiyal sınırların belirlenmesi.....	34
Resim 8 Kardiyak fonksiyonların ve miyokardiyal kütleinin hesaplanması.....	35

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1	Kalbin histolojik tabakaları.....	5
Şekil 2	Protonların spin ve presesyon hareketleri.....	16
Şekil 3	Dokudaki T1 ve T2 zamanları.....	17
Şekil 4	Spin eko sekansındaki MRG sinyali oluşumu.....	18
Şekil 5	Gradient eko sekansındaki MRG sinyali oluşumu.....	19
Şekil 6	Spin eko sekansında kardiyak siyah kan görüntüleme.....	23
Şekil 7	SSFP sekansında sinyal üretimi ve görüntü oluşumu.....	24
Şekil 8	Kardiyak MRG geç kontrast görüntüleri.....	27
Şekil 9	Native T1 ve ekstraselüler hacim fraksiyonu kullanılarak yapılan doku karakterizasyonu.....	28
Şekil 10	Kardiyak MRG' de ECV hesaplanması.....	29

TABLULAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1	Spin eko sekansları	17
Tablo 2	Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme de kullanılan sekanslar ve parametreler.....	33
Tablo 3	Sağlıklı ve hasta grubunun yaş, boy, kilo, kalp hızı ve hematokrit değerleri açısından karşılaştırılması	37
Tablo 4	Sol ventrikül fonksiyonlarının hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması.....	38
Tablo 5	Sağlıklı ve hasta grupta kan ve miyokardiyal T1,T2 değerleri ile ECV değerlerinin bağımsız örneklem t testi ile karşılaştırılması.....	39
Tablo 6	MRG parametrelerinin laboratuvar bulguları ile korelasyonu.....	40

ÖZET

Crohn Hastalarında Olası Kardiyak Etkilenimin Kardiyak MRG ile İncelenmesi

Dr. İbrahim Hasbey

Crohn hastalığı esas olarak gastrointestinal sistem tutulumu ile giden kronik inflamatuvar bir hastalık olup sebebi kesin olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve bozulmuş intestinal mikroflora gibi nedenlere bağlı olarak anormal mukozal bağışıklık yanıtı sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir. Crohn hastalığında intestinal tutulumun yanı sıra kas-iskelet sistemi, cilt, karaciğer, pankreas, safra yolları, göz, böbrek, akciğer ve kalp dahil olmak üzere bir çok organ ve sistemde ekstraintestinal tutulumlara neden olabilmektedir. Crohn hastalarında normal popülasyona göre kardiyak nedenli ölüm sıklığında artış bildirilmiş olup bu durumun nedeni olarak kronik sistemik inflamasyona bağlı hızlanmış ateroskleroz veya miyokardit-miyokardiyal fibrozis nedeni olabileceği düşünülmektedir. Son zamanlarda kullanımı yaygınlaşan kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG), kardiyak morfoloji ve fonksiyonlarının değerlendirilmesinde altın standart yöntem olup yakın dönemde geliştirilen MRG haritalama (mapping) teknikleri ile miyokardiyal ödem ve fibrozis kantitatif olarak yüksek doğrulukla değerlendirilebilmektedir. Biz bu çalışmada Crohn hastalarında olası miyokardiyal doku etkilenimini kardiyak MRG ile araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya yerel etik kurulu onayı alındıktan sonra başlanmış olup Haziran 2018 ila Haziran 2019 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji kliniğine başvuran ve Crohn hastalığı tanısı almış, aktif kardiyak veya solunumsal şikâyeti olmayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar, hasta grubunu oluşturmak üzere çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu yaş ve cinsiyet bakımından hasta grubu ile benzer olan 20 sağlıklı gönüllüden oluşmaktaydı. Kontrol grubunda bir olguda MRG incelemede aort kapak yetmezliği ile uyumlu bulgular saptandı ve bu nedenle çalışmaya dahil edilmedi. Kardiyak MRG incelemeleri The Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) derneğinin tanımladığı rehberine göre uygun parametreler ile elde edildi. Sol ventrikül fonksiyonu ve

miyokardiyal kütle değerlendirmesi beş yıllık deneyimi bulunan kardiyotorasik radyolog ve 5. yılındaki radyoloji asistanı tarafından yapıldı ve değerlendiren radyologlar arasında konsensüs olması gözetildi. Miyokardiyal T1 ve T2 zamanlarının belirlenmesi işlemi midventriküler kısa aks görüntüleri üzerinden yapıldı ve post kontrast seriler üzerinden de ölçüm yapılarak miyokardiyal ekstraselüler hacim (ECV) hesaplandı. Geç faz kontrastlı MR görüntüleri patolojik miyokardiyal kontrastlanma varlığı açısından görsel olarak klinik bilgilerden habersiz olarak değerlendirildi.

Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet, yaş, boy, kilo, kalp atım hızı ve hematokrit değerleri açısından anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$). Hasta grubunda sol ventrikül fonksiyon parametreleri ve miyokardiyal kütle değerleri açısından da gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Ayrıca hasta grubunda kontrast madde öncesi (native) ve sonrası sol ventrikül miyokardiyal T1 değeri ve ekstraselüller hacim değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Ancak hasta grubunda miyokardiyal T2 zamanı, kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu ($p = 0.018$). Ayrıca hasta grubunda miyokardiyal T2 zamanı ile ½. saat ve 1. saat sedimentasyon değerleri arasında anlamlı korelasyon mevcut idi (½. saat için $r = 0.890$, $p = 0.001$; 1. saat için $r = 0.866$, $p = 0.003$). Diğer laboratuvar değerleri ile MRG parametreleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Hasta ve kontrol grubundaki olguların hiçbirinde plevral-perikardiyal efüzyon artışı veya patolojik geç miyokardiyal kontrastlanma saptanmadı. Hasta grubundaki bir olguda fokal miyokardiyal hipokinezi saptandı ancak bu düzeyde patolojik ödem veya geç kontrast tutulumu görülmedi.

Sonuç olarak, Crohn hastalarında miyokardiyal fibrozis veya birikimi düşündürülen T1 süresinde veya ekstraselüler hacimde anlamlı farklılık saptanmadı. Hasta grubunda miyokard dokusunda T2 değerlerinde artış ön planda erken dönem hücresel boyuttaki ödematöz değişikliği düşündürmekte olup kronik dönemdeki etkilenimler açısından daha uzun süreli hastalığa ve daha çok hasta sayısına sahip hasta grupları ile çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmadaki bulgularımıza göre Crohn hastalarındaki erken kardiyak ölüm nedeni olarak miyokard dokusundaki etkilenimden (miyokardit, fibrozis veya amiloid birikimi gibi) ziyade hızlanmış ateroskleroz ve kardiyovasküler nedenler ön planda düşünülebilir.

ABSTRACT

Investigation of Possible Cardiac Involvement in Patients with Crohn's disease by Cardiac Magnetic Resonance Imaging

Dr. İbrahim Hasbey

Crohn's disease is a chronic inflammatory disease with mainly gastrointestinal system involvement. Although its cause has not been clarified, it is thought to occur due to abnormal mucosal immune response due to genetic predisposition, environmental factors, and impaired intestinal microflora. In addition to intestinal involvement, Crohn's disease can cause extraintestinal involvement in many organs and systems, including the musculoskeletal system, skin, liver, pancreas, bile ducts, eye, kidney, lung, and heart. An increase in cardiac death frequency has been reported in patients with Crohn's disease compared to the healthy population. It is thought that the cause of this situation may be due to chronic systemic inflammation, accelerated atherosclerosis, or myocarditis-myocardial fibrosis. Cardiac magnetic resonance imaging (MRI) is the gold standard diagnostic method for evaluating cardiac morphology, functions, myocardial edema, and fibrosis. Moreover, myocardial edema and fibrosis can be assessed quantitatively with the recently developed MRI mapping techniques. This study aimed to investigate the possible myocardial involvement in patients with Crohn's disease using cardiac MRI.

The study was initiated after the approval of the local ethics committee. The Crohn's disease patients who applied to the Gastroenterology clinic of Pamukkale University Faculty of Medicine between June 2018 and June 2019 were assessed for active cardiac or respiratory complaints. Among these patients who did not have cardiac or respiratory complaints and were accepted to participate in the study were included in the study to constitute the patient group. The control group consisted of 20 healthy volunteers, similar to the patient group regarding age and gender. One patient in the control group had findings consistent with aortic valve insufficiency on MRI examination and was therefore not included in the study. All cardiac MR images were obtained with appropriate parameters according to the guideline defined by The Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR). The left ventricular function and myocardial mass values were evaluated with consensus by a

cardiothoracic radiologist with three years of experience and a radiology resident in the last year of his residency. The myocardial T1 and T2 values were automatically measured in short-axis images at the midventricular level, and myocardial extracellular volume (ECV) was calculated using the same measurement technique on post-contrast images. Late phase contrast-enhanced MR images were visually evaluated without knowledge of the patient's clinical findings for the presence of pathological myocardial enhancement.

There was no significant difference between the patient and control groups regarding gender, age, height, weight, heart rate, hematocrit left ventricular function parameters, and myocardial mass values ($p > 0.05$). In addition, no statistically significant difference was found between groups in terms of the left ventricular myocardial native T1, contrast-enhanced T1, and extracellular volume values ($p > 0.05$). However, myocardial T2 values were significantly higher in the patient group than in the control group ($p = 0.018$). In addition, there was a significant correlation between myocardial T2 and sedimentation ($^{1/2}$ th and 1st hours) values in the patient group ($r = 0.890$, $p = 0.001$ for $^{1/2}$ th hour; $r = 0.866$, $p = 0.003$ for the 1st hour). There was no significant relationship between other laboratory values and MRI parameters. No pleural-pericardial effusion or pathological late myocardial gadolinium enhancement was detected in any of the cases in the patient and control groups. Focal myocardial hypokinesia was detected in one patient in the patient group, but pathological edema or late contrast enhancement was not observed.

In conclusion, no significant difference was found between the Crohn's patients and the control group in T1 values and extracellular volume that could suggest fibrosis in myocardial tissue. The increase in T2 values in myocardial tissue in the patient group suggests an early cellular edematous change in the foreground and studies with patient groups with a longer duration of the disease and a higher number of patients are needed in terms of chronic effects. According to the findings of this study accelerated atherosclerosis and cardiovascular causes may be considered as the cause of early cardiac death in Crohn's patients rather than myocardial tissue involvement (such as myocarditis, fibrosis, or amyloid accumulation).

GİRİŞ

Crohn hastalığı gastrointestinal sistemin kronik bir enflamatuvar hastalığı olup d6nemsel alevlenmeler ile karakterizedir. Crohn hastalığında gastrointestinal sistemin t6m segmentleri tutulabilmekte olup en sık terminal ileum ve kolon etkilenmektedir (1). Bu hastalığın etiyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte genetik yatkınlık, çevresel fakt6rler ve bozulmuş intestinal mikroflora gibi nedenler sonucu anormal mukozal bağışıklık yanıtı sonucunda ortaya çıktığı d6ř6n6lmektedir (2). Crohn hastalığında gastrointestinal sistem dışı tutulum hastaların yaklaşık %25-40'ında g6zlenmekte ve nadiren de olsa hastalar ilk olarak ekstra-intestinal yakınmalar ile başvurabilmektedir. Crohn hastalarında kas-iskelet sistemi, cilt, karaciğer, pankreas, safra yolları, g6z, b6brek, akciğer ve kalp dahil olmak 6zere hemen hemen her organda tutulum g6r6lebilmekte olup ekstra-intestinal tutulum bu hastalarda morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır (2,3).

Crohn hastalarında, normal pop6lasyona g6re artmış kardiyak 6l6m sıklığı bildirilmiş olup bu durumun sistemik inflamasyona bağlı koroner ateroskleroz, hiperkoagulabilite, artmış imm6n yanıtı bağlı miyokardit, endokardit, perikardit ya da tedavide kullanılan ilaçlara bağlı kardiyotoksite ile ilişkili olabileceği d6ř6n6lmektedir (4-9). Ayrıca rohn hastalarında miyokardiyal amiloid birikimi, miyokardiyal fibrozis ve beslenme-emilim bozukluğuna bağlı miyokardiyal atrofiye bağlı bozulmuş miyokard fonksiyonları g6zlenebilmektedir. Bu nedenle kardiyak tutulum crohn hastalığında nispeten nadir olarak saptanan ancak 6nemli bir komplikasyon olup erken d6nemde saptanması b6y6k 6nem taşımaktadır (10-14).

Kardiyak manyetik rezonans g6r6nt6leme kardiyak morfoloji ve fonksiyonlarının değerlendirilmesinde altın standart y6ntem olup yakın d6nemde geliştirilen MRG haritalama (mapping) teknikleri ile miyokardiyal 6dem ve fibrozis kantitatif olarak değerlendirilebilmektedir (15). Y6ksek duyarlıklı kardiyak troponin T (hs-cTnT) gibi bazı serum belirteçleri miyokardiyal hasar varlığında tanı için spesifik olmasına rağmen, kardiyak MRG'nin miyokardiyal etkilenimi erken ve asemptomatik d6nemde objektif olarak ortaya koyabildiği g6sterilmiştir (16,17).

Bizim bu çalışmadaki amacımız aktif kardiyak şik6yeti olmayan crohn hastalarında kardiyak MRG ile kardiyak morfoloji, fonksiyon ve MRG haritalama

teknikleri ile miyokardiyal ödem ve fibrozis varlığını değerlendirmek ve sağlıklı popülasyon ile karşılaştırmaktır. Böylece crohn hastalarında erken (subklinik) dönemde muhtemel kardiyak tutulum varlığını ortaya koymayı amaçlamaktayız.

GENEL BİLGİLER

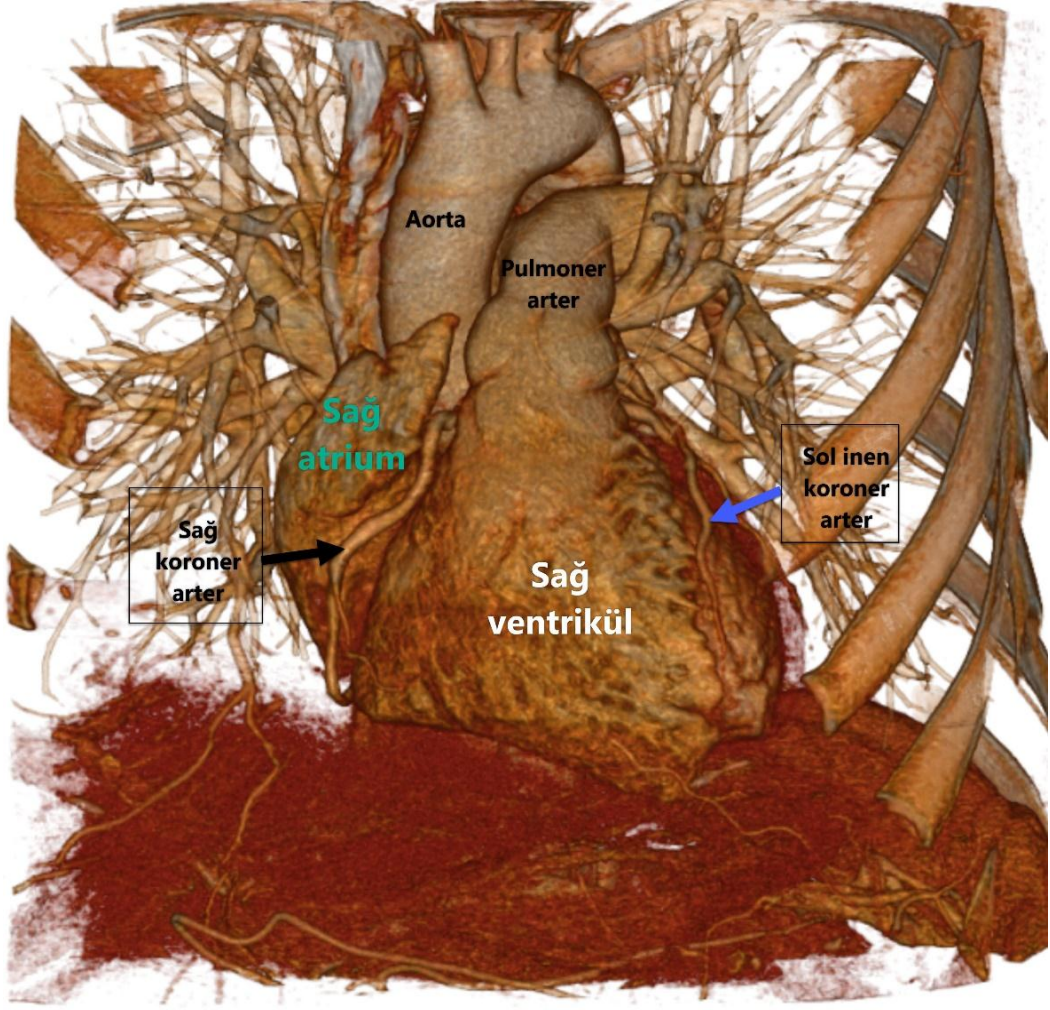
KALP

Kalbin Anatomik Yapısı ve Fizyolojisi

Kalp vücut dokularından topladığı oksijen miktarı düşük kanı akciğerlere gönderen ve akciğerlerden topladığı oksijen miktarı yüksek kanı dokulara gönderen bir kas pompasıdır. İnsan kalbi sternum ve kostal kıkırdakların arka tarafında, toraks içerisinde bulunur ve diyaframın üst yüzeyine dayanır. Kalp göğüs kafesinde oblik bir pozisyon alır ve üçte ikisi orta hattın solunda yerleşim gösterir (Resim 1). Kalp, her iki pariyetal plevra ile dıştan sınırlı olan orta mediastende ve iki katmandan oluşan perikardium içerisinde yer alır (18).

Kalp sağ atriyum, sol atriyum, sağ ventrikül ve sol ventrikül olmak üzere dört boşluktan oluşmaktadır. Sağ atriyum ile sağ ventrikül arasında triküspit kapak, sol atriyum ile sol ventrikül arasında mitral kapak bulunur. Mitral kapak biküspit kapak yapısında olup anterior ve posterior yaprakçıktan oluşur. Triküspit kapak ise anterior, posterior ve septal yaprakçık olmak üzere üç bölümden oluşmaktadır. Bu kapakların hareketinden sorumlu sağda üç, solda ise iki adet papiller kas bulunmaktadır. Papiller kaslar yaprakçıklara “korda tendinea” adı verilen fibröz yapılarla bağlanırlar (19). Atriyumlar ventriküllerinin üstünde ve arkasında yerleşim gösterirler. Yukarıdan aşağıya, kalbin ön (üst) yüzeyinde anterior interventriküler sulkus mevcuttur. Bu sulkus sol ve sağ ventrikülleri ayırır. Arka (alt) yüzeyde posterior interventriküler sulkus olarak devam eder (18).

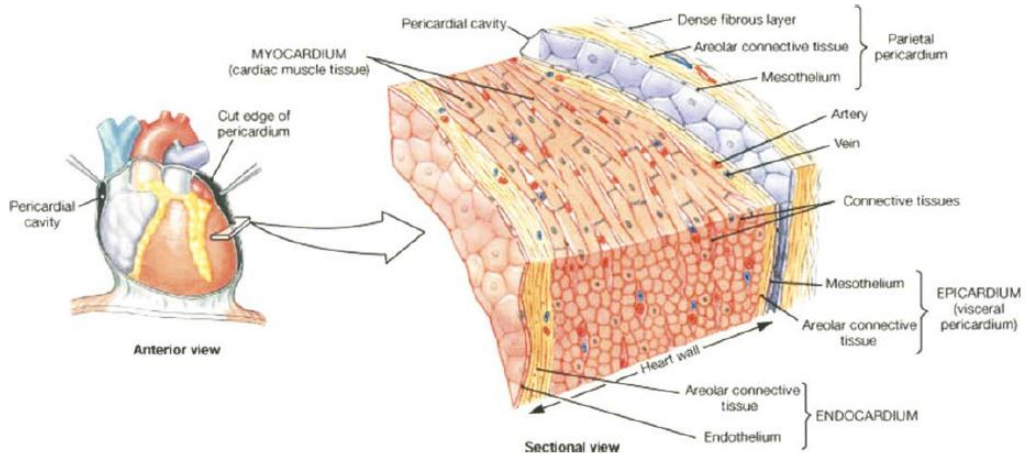
Perikard kalbi çevreleyen ik katmanlı tabaka olup normal perikard kalınlığı 1-3 mm aralığıdadır. Perikard, dışta fibröz perikard ve içte seröz perikard olmak üzere iki tabakadan oluşur. Fibröz perikardın dış yüzeyi, büyük damarların serozalarının ve diyaframın merkezi tendonunun füzyonu ile kapatılır. Seröz perikard ise dışta pariyetal perikard ve içte viseral perikard (epikard) olmak üzere iki katmana ayrılır. Miyokard ile bağlantılı katman olan viseral perikard büyük damarların başlangıcında pariyetal perikarda katılır. Perikardiyal boşluk, pariyetal ve viseral perikard arasındaki potansiyel bir boşluk olup 20-50 mililitre kadar fizyolojik seröz sıvı içerir (20).



Resim 1: Kalbin mediastendeki pozisyonunu ve anatomik yapıları önden gösteren üç boyutlu rekonstrüksiyon yapılmış kontrastlı kardiyak bilgisayarlı tomografi görüntüsü.

Kalp Kasının Histolojik Yapısı

Kalp dıştan içe doğru şu üç tabakadan oluşmaktadır: visseral perikard olarak bilinen epikardiyum, miyokardiyum ve endokardiyum (Şekil 1). Endokardiyum, endotel adı verilen ince bir epitel tabakası olup kalp odacıklarının iç yüzeyini döşeyerek kalp kapakçıklarını oluşturur. Miyokardiyum (miyokard) tabakası kalp duvarını oluşturan esas kas dokudur ve kasılmayı sağlar. Miyokard tabakasındaki kas yapısı, iskelet kası hücrelerinin aksine birbirine dal vererek ve interkalar disklerle bağlantılıdır. Miyokard hücreleri arasındaki bu bağlantılar iyonların hücreler arasında serbest dolaşımını ve böylece bir elektriksel uyarının tüm kalp kası hücrelerine doğrudan iletilerek tüm kas hücrelerinin aynı anda kasılmalarını sağlar (18).



Şekil 1: Kalbin tabakaları; en dışta seröz membran yapısında perikard, ortada kas dokusundan oluşan ve en kalın tabaka olan miyokard, en içte endotel hücre tabakasından oluşan endokard (21).

Kalbin Odacıkları

Kalp iki atriyum (kulakçık) ve iki ventrikül (karıncık) yapısından oluşur.

Sağ Atrium

Temel olarak atriyal apendiks ve vestibül olmak üzere iki kısımdan oluşur. Atriyal apendiks üçgen şekillidir ve kalbin sağ anterolateraline doğru uzanım gösterir. Sağ atriyal apendiks kısa ve kalın bir yapı olarak görülür. Atriyum yan duvarında sulkus terminalis adı verilen bir oluk izlenir ve sinoatriyal nod (düğüm) bu olukta bulunur. Sulkus terminalisin sağ atriyumun içerisinde yaptığı kabarıklık ise krista terminalis olarak adlandırılır. Sağ atriyumun karakteristik işaretlerinden olan pektinat kaslar, krista terminalis düzeyinden başlayarak sağ atriyumun yan ve alt duvarlarına uzanır (22).

Sağ atriyumun alt kenarı inferior vena kavanın ostiumunu, alt iç kenarı ise koroner sinüsün ostiumunu içerir. İnférieur vena cava ve koroner sinüs ostiumları düzeyinde kanın sağ atriyumdan geri kaçışını önleyen birer venöz kapakçık bulunur. Bu kapakçıklardan inferior vena kava düzeyine Eustachian (Östaki), koroner sinüs düzeyine ise Thebesian kapakçığı adı verilir. Sağ atriyumun medial duvarını interatriyal septum (atriyal septum) oluşturur. İnteratriyal septum, interatriyal (üstte) ve atriyo-ventriküler (altta) kısımlara sahiptir. Atriyal septumun interatriyal kısmında fossa ovalis adı verilen ve duvarda çöküntü olarak izlenen bir bölüm

mevcut olup fetal hayattaki foramen ovale'nin kapanması sonucu oluşan ince fibröz bir banttir. Ayrıca fossa ovalis ile koroner sinüs arasında Todaro tendonu adı verilen bir fibröz bant bulunmaktadır (18).

Sol Atriyum

Sol atriyum, sağ atriyumun posterosuperioru komşuluğunda bulunur ve daha yüksek basınçlara maruz kalması nedeniyle miyokard dokusu sağ atriyuma kıyasla daha kalındır. Vestibül ve atriyal apendiksten oluşan sol atriyumun, apendiks kısmı ince ve uzun parmak şeklinde bir yapı olarak görülür. Sol atriyal apendiks sağdakine göre daha küçük yapıda ve ince kalibrasyondadır. Pulmoner venlerin dört ostiumu çiftler halinde sol atriyumun arka yüzünde bulunur. Sağ atriyumun aksine, sol atriyumda krista terminalis ve sulkus terminalis bulunmaz. Sol atriyumun medial duvarını inter-atrilyal septum oluşturur (23).

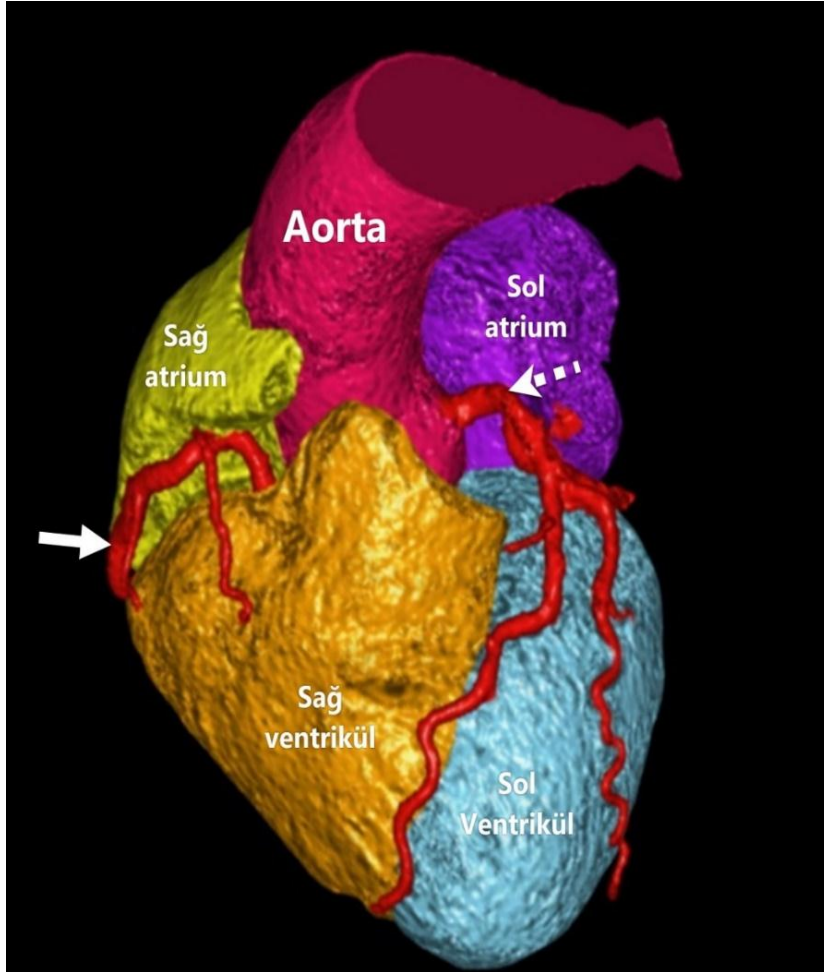
Sağ Ventrikül

Sağ ventrikül normal pozisyondaki bir kalpte en önde bulunan kalp odacığı olup retrosternal bölgede yer alır (Resim 1 ve 2). Sağ ventrikül, inlet, apikal hipokardiyum ve infundibulum (pulmoner konus) olmak üzere üç bileşenden oluşur. İnlet kısmı triküspit kapak, korda tendinea ve papiller kaslardan oluşur. Apikal hipokardiyum, trabeküler yapıları içerir ve papiller kaslar burdan kaynaklanır. İnfundibulum (pulmoner konus) ise kanın sağ ventrikülden çıkış yaptığı bölüm olup bu düzeyde miyokard tabakası düz ve non-trabeküle olarak görülür. Sol ventrikülün konik şeklinin aksine sağ ventrikül üçgen şekilde izlenir. Ayrıca sağ ventrikülden farklı olarak moderator band (trabekula septomarjinalis) bulunur. Sağ ventrikülün şekli interventriküler septumun pozisyonundan etkilenir, normal şartlar altında interventriküler septum hem sistol hem de diastolde sol ventriküle doğru iç bükey şekillidir (24).

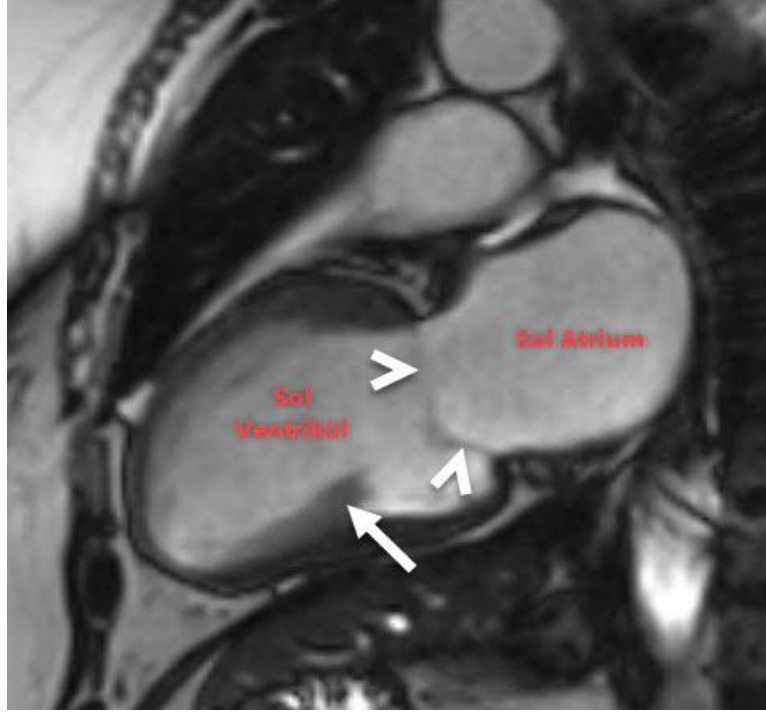
Sol Ventrikül

Sol ventrikül, sol atriyumdaki oksijen miktarı yüksek kanı alır ve aorta ile vücudun tüm dokularına bu kanın gönderilmesini sağlar (Resim 3). Kalbin sol yan yüzeyinin büyük kısmı sol ventrikül tarafından oluşturulur ve sol akciğer üst lobun linguler segmenti ile komşudur. Sol ventrikül aynı zamanda kalbin alt ve arka yüzeyinin bir parçasını oluşturur. Sol ventrikül duvarlarının iç yüzünde trabekula

karnea adı verilen düzensiz kas demetleri bulunur. Sağ ventrikülün aksine, sol ventrikül duvarındaki miyokard çok daha kalındır. İnterventriküler septum soldaki yüksek basınç nedeniyle sistol esnasında sağ ventriküle doğru taşma yapar (18). Sol ventrikül ile sol atriyum arasında mitral kapak bulunur ve mitral kapağı destekleyen papiller kaslar sol ventrikül duvarının bir bileşenidir. Sol ventrikülün anterolateral ve postero-medial bölgelerine yerleştirilmiş iki grup papiller kas mevcut olup her bu papiller kaslar korda tendinea olarak devamlılık gösterir ve mitral kapağa yapışır. Papiller kasların tabanı sol ventrikül duvarındaki trabekülasyonlarla devamlılık gösterir. Sağ ventrikülden farklı olarak, sol ventrikülden interventriküler septumdan başlayan papiller kas bulunmaz. İnterventriküler septumun aort kapağı altındaki kısım membranöz yapıda olup geri kalan kısım ise kas yapıdadır (25).



Resim 2: Kalp boşluklarının renklendirilmiş üç boyutlu kardiyak bilgisayarlı tomografi görüntüsünde kalp boşluklarının önden bakıldığında yerleşimi görülmektedir (beyaz ok; sağ koroner arter, beyaz kesikli ok; sol ana koroner arter).



Resim 3: Sol atriyum ve sol ventrikülün iki oda manyetik rezonans görüntüsünde internal anatomisi (beyaz ok, posteromediyal papiller kas; ok başları, mitral kapak).

Kalbin beslenmesi ve koroner arterler

Sağ ve sol koroner arterler aortik kökün sağ ve sol sinüs valsularından köken almaktadırlar. Posteriyor sinüs, “nonkoroner sinüs” olarak isimlendirilmekle birlikte, nadiren bu sinüsten de koroner arterin çıktığı bildirilmiştir. Koroner arterlerin dağılımı değişkenlik gösterebilmekle birlikte sağ koroner arter hemen her zaman sağ ventrikülü besler, sol koroner arter ventriküler septumun ön kısmını ve sol ventrikülün ön duvarını besler (26).

Sağ Koroner Arter

Sağ koroner arter (RCA; right coronary artery), sağ sinüs valsuladan kaynaklanır ve sağ atriyum ile sağ ventrikül arasındaki septumun alt kısmına doğru sağ atriyoventriküler oluk boyunca ilerler. Crux cordis yakınında posterior interventriküler arter (arka inen koroner arter, posterior descending artery) ve sol retroventriküler arter (posterolateral arter) olmak üzere ikiye ayrılır. Ayrıca sağ koroner arterin konus arteri, sinoatrial nodal arter, sağ marjinal arter, sağ diagonal posterior arter ve atrioventriküler nodal arter gibi önemli dalları vardır. İnsanların yaklaşık %74’ünde konus dalı RCA’nın ilk dalıdır, yaklaşık %25’lik kısımda ise

direk olarak aortadan köken almaktadır. Sinoatrial nodal arter ise olguların yaklaşık %59'unda RCA proksimal kesimden çıkmaktadır. Atrioventriküler nod arteri büyük oranda RCA kaynaklıdır (27).

Sol Ana Koroner Arter

Sol ana koroner arter (LMCA, left main coronary artery) sol koroner sinüsten çıkar ve kısa seyirlidir (5-10 mm). Sol ana koroner arter pulmoner trunkusun solundan ve posteriorundan geçerek sol anterior desendan (LAD, left anterior descending) ve sol sirkumfleks (LCx, left circumflex) arterlere ayrılır. Bazen sol ana koroner arter LAD, LCx ve ramus intermedius arterine trifurkasyon gösterir ve bu LMCA'nın en sık anatomik varyasyonu olarak bilinmektedir. Ramus intermedius arteri sol ventrikülün anterior ve lateral duvarının beslenmesine göre diyagonal veya marjinal dal olarak dağılıbilir (26).

Sol anterior desendan arter (LAD), anteriör interventriküler sulkusta seyrederek ve ventriküler septum boyunca anteroinferior yönde kalp apeksine doğru septal perforan ve diyagonal dallar vererek ilerler. Septal perforan dallar ile interventriküler septumun anteriör 2/3'lük kısmını besler. Genellikle birinci septal dal en gelişmiş olanıdır. Sol anterior desendan arter kaynaklı anteriör septal dallar ile RCA kaynaklı posteriör septal dallar arasında anastomozlar mevcuttur. Ayrıca, sol ventrikül anterior duvar üzerinde epikardiyal yüzde seyir gösteren ve sol ventrikülün anterolateral duvarını besleyen diyagonal dallar da vermektedir. Sol anterior desendan arter proksimal, orta ve distal kısımlara sahiptir. Proksimal kısımdan ilk septal perforan veya ilk diagonal dal çıkar, orta kısımdan ikinci diyagonal ve distal kısımdan distal diyagonal dallar çıkar. Diyagonal (D) ve septal perforatör (S) dallar, proksimalden distale gittikçe artan rakamlarla gösterilir (D1, D2, S1, S2 gibi). Diyagonal arterlerin sayıları 6'ya kadar çıkabilmektedir (28).

Sol sirkumfleks koroner arteri (LCx) sol atrioventriküler olukta seyrederek sol ventrikül lateral duvarının kanlanmasında görev alır ve ana dalları obtus marjinal (OM) arterlerden oluşur. Sol anterior desendan arterin diagonal ve septal perforan dalları gibi, distale gittikçe artan numaralar ile gösterilir (OM1, OM2 gibi) (26).

Kalbin Venöz Drenajı

Kalbin venöz drenajının büyük kısmı koroner sinüs vasıtasıyla sağ atriyuma

olur. Koroner sinüs büyük kardiyak venin devamı şeklinde olup atrioventriküler olukta ilerleyerek sağ atriyumun posterioruna dökülür. Büyük kardiyak ven ve buna drene olan venler koroner sinüsü oluşturur. Kalbin venöz drenajını sağlayan diğer bir yapı ise anterior kardiyak vendir. Anterior kardiyak ven sağ ventrikülün anterior duvarının drenajını sağlar ve genelde koroner sinüse açılmadan direk olarak sağ atriyuma drene olur. Ayrıca Thebesius venleri olarak da bilinen vena kordis minimalar sayı ve büyüklük olarak çeşitlilik gösteren ve miyokarddan aldıkları kanı sıklıkla sağ atriyuma ve ventriküllere drene eden küçük venöz yapılar bulunur (29).

Kalbin İleti Sistemi

Kardiyak impulsun üretimi ve yayılması kardiyak ileti sisteminin temel fonksiyonudur. İmpuls üretimi nodal yapılarda yüksek oranda otomatik olarak ortaya çıkar. Üretilen impulsun kalbe hızlı bir şekilde yayılımı ise kardiyak ileti sisteminin görevidir ve kalp odacıklarının sekronize bir şekilde kasılmasını sağlar. Kardiyak ileti sistemi düzgün olarak çalıştığında insan hayatı boyunca yaklaşık 2,4 milyar kardiyak impuls üreterek vücut için gerekli kalp debisinin üretimini sağlar. İleti sistemini oluşturan dominant yapı sinoatrial nod (SAN) olup vena kava superiorun sağ atriyuma döküldüğü bölgede yer alır. SAN'dan çıkan impulslar atrial myokardı geçerek atriyumların senkron bir şekilde kasılmasını sağlar. Atriyumları geçen impuls atriyumların kasılması esnasında ventriküllerin doluşu için atrioventriküler nod (AVN) düzeyinde yavaşlar. Atriyum ve ventriküller arasındaki transvers fibröz yapı sayesinde atriyumdaki impulsların ventriküle geçmesi engellenir. AVN'den çıkan impulslar His-Purkinje sistemine geçerek tekrardan hızlanır ve ventriküler miyokarda dağılırarak ventriküler kontraksiyonu başlatır (30).

CROHN HASTALIĞI

Crohn hastalığı en sık ileum ve kolon olmak üzere gastrointestinal sistemin tüm kısımlarını etkileyebilen, etkilediği bölgede tam kat tutulum yapan ve granümatöz lezyonlarla karakterize kronik enflamatuvar bir hastalıktır (31). Crohn hastalığı nüks ve remisyonlarla karakterize olup hastalar genellikle ishal, karın ağrısı, kilo kaybı, kanlı dışkı ve anal fistüle bağlı akıntı şikayetiyle başvururlar. Crohn hastalığı gastrointestinal tutulum yapmasının yanı sıra ekstra-intestinal bulgulara da

yol açabilen ve diğer enflamatuvar hastalıklarla birlikte bulunabilen sistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir (32). Crohn hastalığında kronik inflamasyona ikincil barsaklarda stenoz, fistül ve abse gibi lokal komplikasyonlar gelişebilmektedir (33).

Crohn hastalığı en sık erken erişkin dönemde teşhis edilmekte olup ortalama tanı yaşı 33 ile 45 arasında değişmektedir. Kuzey Amerika'daki geniş sistematik çalışmalarda crohn hastalarının %48-66'sı kadın olarak bildirilmiş olup kadınları erkeklerden bir miktar daha fazla etkilemektedir (34). Crohn hastalığı sıklığı bölgeler arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Örneğin Avrupa'da insidans 100.000 kişi başına 0,7 ile 9,8 arasında değişirken Kuzey Amerika'da 3,6-15,6 arasında değişiklik göstermektedir. Crohn hastalığı insidansının son 50 yılda iki katına çıktığı bildirilmektedir (35). Crohn hastalığının etiyojisi net olarak bilinmemektedir. Hastalığın genetik bir yatkınlıktan, barsak mukozasındaki bağışıklık düzenleyici kusurlardan ve çevresel tetikleyici faktörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (6). Crohn hastalığı ile bağlantılı çevresel tetikleyiciler arasında sigara, diyet (yüksek şeker alımı) ve bağırsaktaki yararlı ve zararlı bakteri dengesinin bozulması bulunur (35).

Crohn hastalığının teşhisi için tek bir altın standart yoktur. Teşhis, klinik değerlendirme ve endoskopik, histolojik, radyolojik ve biyokimyasal incelemelerin bir kombinasyonu ile konur. Crohn hastalığının teşhisi için uluslararası kabul görmüş kriterler Lennard-Jones tarafından tanımlanmıştır (36). Crohn hastalığındaki biyopsi bulguları da dahil olmak üzere birçok bulgu diğer hastalıklarda da görülebildiğinden Crohn hastalığı için patognomik belirteçler yoktur. İntestinal inflamasyona neden olabilecek enfeksiyon, iskemi, radyasyon ve malignite gibi diğer faktörlerin dışlanmasıyla tanı konulur(36). Erken dönemde klinik tablo birçok hastada spesifik olmayıp irritabl barsak sendromuyla karışabilmektedir. Karın ağrısı en sık görülen şikayet olmakla birlikte ishal hastaların yaklaşık %70'inde bulunur (37). Ayrıca crohn hastalarında ilerleyen dönemlerde malabsorbsiyon ve oral alım eksikliğine bağlı olarak kilo kaybı, kaşeksi ve sarkopeni ortaya çıkabilmektedir (38).

Crohn hastalığı tanısını doğrulamak, hastalığın lokalizasyonunu değerlendirmek ve histopatolojik değerlendirme için doku elde etmek amacıyla üst veya alt gastrointestinal endoskopi rutin olarak kullanılmaktadır. Endoskopik

bulgular hastalık aktivitesi ve süresi ile ilişkili olarak değişkenlik gösterebilmektedir (32). Crohn hastalığı gastrointestinal sistemde tam kat (transmural) tutulum yapan, kesintili dağılım paterni gösteren, fistül ve striktürlerin eşlik edebildiği granümatöz bir inflamasyona ile karakterizedir. Ağızdan anüse kadar sindirim sisteminin herhangi bir kısmı etkilenebilse de, Crohn hastalığı en sık terminal ileum, ileoçekal bölge, kolon ve perianal bölgede görülür (39). Hastalığın erken dönemlerinde yapılan endoskopik incelemede barsak mukozası normal olabilir veya küçük aftöz ülserler görülebilir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde aftöz ülserler birleşerek daha büyük ülserler oluşturabilir ve barsaklarda kaldırım taşı görünümü izlenebilir (40). Crohn hastalığında histopatolojik incelemede mukozal ülserasyonlar içerisinde non-kazeifiye granülomlar görülmesi Crohn hastalığı için önemli bir bulgu olup nadiren saptanır (41).

Crohn hastalığı kronik ve ilerleyici bir hastalık olup seyri sırasında intestinal ve ekstra-intestinal birçok belirti ve komplikasyon ortaya çıkabilmektedir. İntestinal darlıklar ve obstrüksiyon, apse, fistül oluşumu ve barsak perforasyonu en sık gastrointestinal komplikasyonlardır (42-44). Crohn hastalarında yaklaşık %25-40 oranında ekstraintestinal tutulum görüldüğü bildirilmektedir (45). İskelet sisteminde en sık artrit ve sakroileit, ciltte en sık eritema nodozum ve piyoderma gangrenozum görülürken gözlerde konjunktivit ve üveit en sık görülen bulgulardır (46-48). Hepatobilyer sistemde hepatosteatoz ve kolelitiyazis oldukça sık bildirilmekte olup malnutrisyon ve kortikosteroid tedavisinin bir sonucu olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ayrıca inflamatuvar barsak hastalığı varlığı durumunda primer sklerozan kolanjit sıklığının artış göstermektedir (49).

Crohn hastalığında medikal tedavide temel amaç enflamatuvar sürecin baskılanması ve remisyonun indüklenmesi amaçlanır. Remisyon indüksiyonu için ise genellikle kortikosteroidler, budesonid veya mesalazin gibi ilaçlar kullanılmaktadır (50). Anti-tümör nekroz faktör (TNF) içeren ilaçlar ise geleneksel tedaviye dirençli hastalarda kullanılmaktadır. Ayrıca 5-aminosalisilik asit (5-ASA) türevleri enflamatuvar barsak hastalılarında uzun süredir kullanılmakta olup başarısı tartışmalıdır (51). Folik asite karşı antagonistik etkiye sahip Metotreksat aktif Crohn hastalığında kullanılmakta ve steroid dozunu azaltmaya yardımcı olmaktadır. Bunun yanı sıra remisyon tedavisinde de oldukça etkili olduğu gösterilmiştir (52). Başarısız

tıbbi tedavi, tekrarlayan barsak obstrüksiyonları, perforasyon, fistül ve apse varlığında cerrahi tedavi gerekebilmekte olup cerrahi tedavi sonrasında nüks oldukça sık görülmektedir (53).

İnflamatuvar barsak hastalıkları ile kardiyovasküler hastalıklar arasında mekanizmalar hala netleştirilememiş olsa da bağlantı mevcuttur. Her iki hastalık da kronik inflamatuvar hastalıklardır ve kardiyovasküler komplikasyonlar açısından muhtemelen benzer mekanizmaları paylaşırlar. Bu hastalıklardaki yüksek sitokin, CRP ve homosistein seviyeleri aterosklerozun erken bir belirtisi olan endotel disfonksiyonuna yol açabilir, bu durum kardiyovasküler olaylara katkıda bulunabilir (54). İnflamatuvar barsak hastalıklarında derin ven trombozu, portal ven trombozu gibi venöz komorbiditelere neden olabilmektedir. Ayrıca inflamatuvar barsak hastalıklarında iskemik vasküler hastalık riskinde de artış mevcuttur (55). İnflamatuvar barsak hastalıklarındaki barsak duvarının bütünlüğündeki bozulma nedeniyle mikrobiyal endotoksinlerin dolaşıma karışması endotel hasarının hızlanmasına ve proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu indükler, bu nedenle endotoksemi varlığı ile erken ateroskleroz gelişimi ilişkili olarak değerlendirilmiştir (56).

İnflamatuvar barsak hastalıklarındaki kronik inflamatuvar durum kollajen metabolizmasını da etkileyerek serumda prokollajen III peptidin artımına ve uzak organlarda kollejen birikimine neden olabilir (57). Ayrıca mikrovasküler endotel disfonksiyonu, nitrik oksit aracılı vazodilatasyon mekanizmasındaki bozulma, vitamin ve eser element eksiklikleri miyokardiyal fibrozise katkıda bulunur (58,59). İnflamatuvar barsak hastalıklarındaki miyokardiyal fibrozis sonucu sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlardaki bozulma ekokardiyografi ile gösterilmiştir (60). Crohn hastalığı Avrupa ve Amerikada %0,5-6 oranında sistemik amiloidoz ile komplike olabilmektedir, kardiyak amiloidoz varlığı oldukça kötü prognoz ile ilişkilidir (61).

MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME(MRG)

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapay olarak oluşturulan bir manyetik alan içerisinde elektromanyetik radyo dalgalarının vücuda gönderilmesi ve geri dönen sinyallerin toplanarak bir dizi işlemden geçirildikten sonra görüntü oluşturulması işlemi tanımlar. Manyetik rezonans olayı ilk kez birbirinden

bağımsız olarak çalışan Felix Bloch ve Edward Purcell tarafından keşfedildi ve 1952’de bu iki bilim insanı Nobel fizik ödülünü aldılar. Manyetik rezonans görüntüleme işlemi ise ilk olarak 1973 yılında Paul Lauterbur tarafında uygulandı. Manyetik rezonans görüntülemeyi geliştiren Lauterbur ve Mansfield 2003 yılında Nobel tıp ödülünü aldılar. Bu zaman süresinde MRG en önemli non-invaziv görüntüleme tekniklerinde biri haline gelmiştir. Bu sadece yöntemin non-invaziv olmasından değil aynı zamanda oluşturduğu yüksek doku kontrastından kaynaklanmaktadır. MRG yumuşak doku kontrast çözümü en yüksek görüntüleme yöntemidir (62).

Temel Manyetik Rezonans Görüntüleme Fiziği

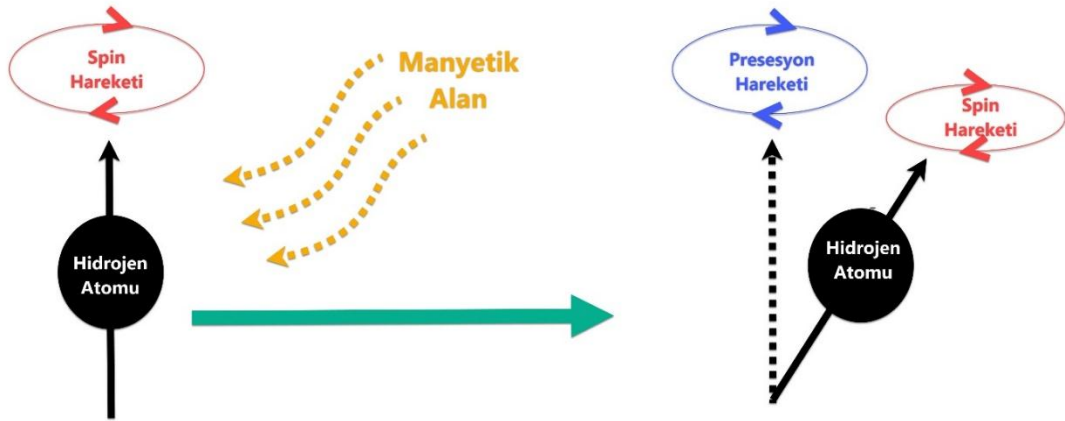
Manyetik rezonans, dışarıdan uygulanan bir manyetik alan ile spin (kendi etrafında dönme) hareketi yapan protonlar arasındaki etkileşime dayanır. Nükleer spin bazı atomlara ait özelliklerden olup çift sayıda atom numarasına sahip atomlarda spin hareketi yoktur. Spin hareketi olmayan atomlar dış manyetik alan ile etkileşime girmez. Hidrojen atomunun çekirdeği tek protondan ibarettir, su ve yağda yoğun olmak üzere insan vücudunda bol miktarda bulunur. Güçlü manyetik dipol momenti ve vücutta bol bulunması nedeniyle MR görüntülemedeki esas sinyal kaynağını hidrojen atomu oluşturur (63).

Normal şartlar altında hidrojen dipolleri rastlantısal olarak dizilirken, manyetik alan içerisinde manyetik alan yönüne paralel ve antiparalel olarak yerleşirler. Paralel ve antiparalel konumda dizilim gösteren protonlar aynı zamanda bir topacın hareketine benzer şekilde presesyon (salınım) hareketi gösterirler (Şekil 2). Bu presesyon hareketinin frekansı uygulanan manyetik alan gücüne bağlı olup bu duruma Larmor kuralı adı verilir (64).

Bir hacim dokudaki tüm hidrojen çekirdeklerinin manyetik dipollerinin vektör toplamı dokudaki net manyetizasyondur. Manyetik alan içerisinde olmayan bir dokunun net manyetizasyonu sıfırdır. Doku bir manyetik alan içerisine konur ve 5-10 sn bekletilirse net manyetizasyon denge konumuna gelir. Dokudaaki protonlar bu manyetik alana paralel ve antiparalel şekilde dizilirler, ancak manyetik alan paralel şekilde dizilen protonlar antiparalel dizilenlere göre daha fazladır ve ana manyetik alana paralel olan longitudinal manyetizasyon oluşur. Ancak ana manyetik alanın

gücü longitudinal manyetizasyondan milyonlarca kez güçlüdür. Bu nedenle net manyetizasyonu bu yönde iken ölçmek zordur. Doku manyetizasyonu ancak ana manyetik alana dik bir düzlemde ölçülebilir. Bunu sağlayabilmek için protonları Larmor frekansı ile eşit frekansta radyo dalgaları (RF, radyofrekans) ile uyarmak gerekir. RF pulsu sonrası longitudinal manyetizasyon ana manyetik alana dik olarak yatırılmış olur ve transvers manyetizasyon adını alır. Antiparalel konuma geçen spinler aldıkları enerjiyi çevrelerine aktararak daha düşük enerji seviyesindeki paralel konumlarına dönmeye başlarlar, zamanla transvers manyetizasyon azalır, longitudinal manyetizasyon tekrardan kazanılmaya başlanır. Bu süreçte manyetik alan değişikliği elektrik akımı şeklinde kaydedilir ve MR sinyali oluşur (65).

RF pulsundan sonra longitudinal manyetizasyon sıfırlanır. Net manyetizasyon daha sonra longitudinal yönde büyümeye başlar, buna longitudinal relaksasyon veya T1 relaksasyon adı verilir. T1 zamanı bu sürecin tümü değil longitudinal manyetizasyonun %63'ünün geri kazanımı için geçen süredir. Farklı dokuların T1 relaksasyon süreleri dokudaki proton yoğunluğu ve protonların bulunduğu moleküler ortam nedeniyle farklılık gösterir. T1 zamanı kısa olan dokular MR görüntülerde daha açık piksellerle, uzun olan dokular daha koyu piksellerle kodlanır ve bu tip kontrast mekanizmasına T1 ağırlıklı görüntüleme denir. Transvers manyetizasyon kaybının hızı ise T2 relaksasyon süresi olarak tanımlanır. T2 relaksasyon süresi transvers manyetizasyonun 90°lik RF pulsundan hemen sonraki değerinin % 37'sine inmesi için geçen süredir(Şekil 3). Dokudaki önlenemez transvers manyetizasyon kaybı serbest bozunma (FID, free induction decay) olarak adlandırılır ve bu mekanizma ile elde edilen görüntülere T2* ağırlıklı görüntüleme denir. Dokuda transvers manyetizasyon kaybı longitudinal manyetizasyonun geri kazanımından çok daha kısadır, bu nedenle T2 zamanı T1 zamanından çok daha kısadır. Farklı dokularda T2 değerleri farklılıklar gösterir ve T2 zamanı uzun dokular açık renk piksellerle, daha kısa olan dokular ise daha koyu renkli piksellerle ifade edilir (66).



Şekil 2: Spin ve Presesyon hareketleri.

Hidrojen atomu içerisindeki proton doğada kendi etrafında dönerken (spin hareketi), kuvvetli manyetik alana maruz bırakıldığında spin hareketine devam ederken manyetik alan gücü ile uyumlu olarak salınım (presesyon) hareketi yapmaya başlar.

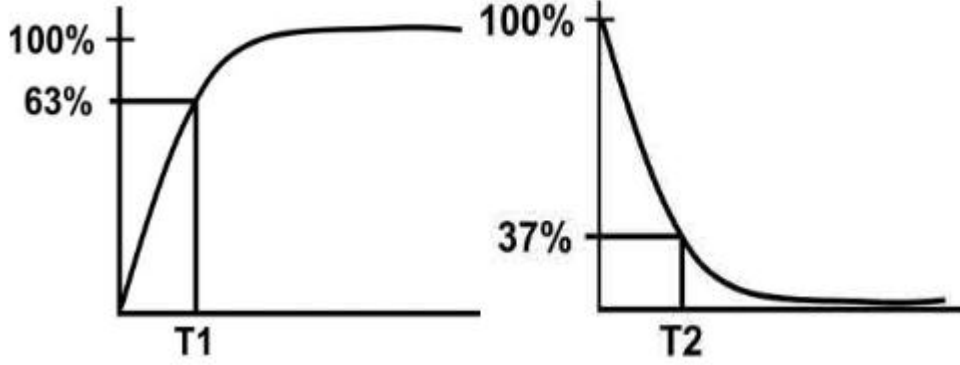
Temel puls sekanslar

Manyetik rezonans görüntüleme görüntü oluşumu protonlardan gelen sinyal ile sağlanır. Bu nedenle görüntü oluşumu için ortamda yeterli proton yoğunluğu bulunmalıdır. Ortamda bulunan proton yoğunluğuna ek olarak doku kontrastını arttırmak için dokulardaki protonların relaksasyon sürelerindeki (T1, T2, T2*) farklılıktan yararlanır. Görüntü elde etmede kullandığımız puls sekanslar RF pulsunun enerjisi, gönderilme aralıkları ve sinyalin toplandığı süreye (TE, time of echo) bağlıdır. Bu faktörlerin çeşitli kombinasyonları görüntü elde etmek için kullandığımız temel puls sekansları oluşturur (65).

Spin Eko (SE)

Spin eko (SE) sekansta ilk olarak 90°'lik RF pulsu uygulanarak longitudinal manyetizasyon vektörü transvers plana aktarılır. Daha sonra transvers manyetizasyon zamanla kademeli olarak azalmaya başlar ve eko zamanının (TE, time of echo) ilk yarısının sonunda defaze olmaya başlayan spinleri refaze hale getirmek için 180°'lik RF pulsu uygulanır ve transvers plandan alınan sinyal güçlendirilmiş olur (Şekil 4). Konvansiyonel SE sekansları oldukça uzundur, bu nedenle klinik pratikte hızlı SE (fast-SE veya turbo-SE) sekansları kullanılır ve görüntü elde etme süresi kısaltılır (Tablo 1). Kısa TR (time of repeat) ve kısa TE (time of echo) süreli sekanslar T1,

uzun TR ve uzun TE süreli sekanslar T2, uzun TR ve kısa TE süreli sekanslar ise proton ağırlıklı görüntü elde etmeyi sağlar (67).



Şekil 3: Dokudaki T1 ve T2 zamanları.

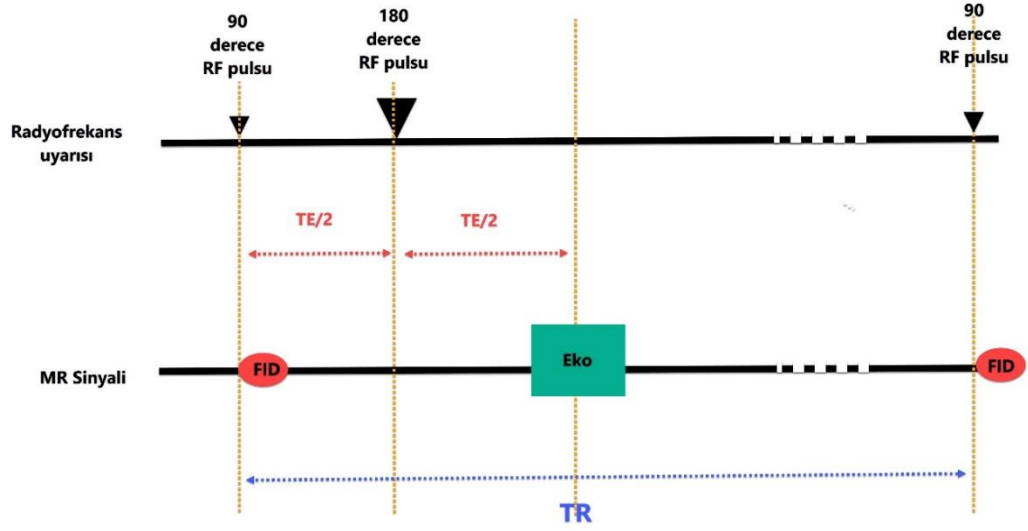
Dokunun T1 zamanı RF pulsu sonrası longitudinal manyetizasyonun %63'ünün geri kazanımı için geçen süredir. T2 zamanı ise transvers manyetizasyonun 90°lik RF pulsundan hemen sonraki değerinin % 37'sine inmesi için geçen süreyi ifade eder (66).

Gradyent Eko (GRE)

Gradyent eko (GRE) sekansında SE sekansında kullanılan 90°'lik RF pulsu yerine “flip angle“ adı verilen çevirme açısı kullanılır. Bu çevirme açısı transvers manyetizasyonu 90°den daha küçük açı değerleriyle oluşturur. SE sekansta kullanılan defaze duruma geçen spinleri refaze konuma getiren 180°'lik puls yerine ise gradyent çeviriciler kullanılır. Bu sekansta elde edilen sinyale ise “gradyent eko“ adı verilir (Şekil 5). Bu sekansta SE sekansına göre daha kısa TR ve TE değerlerinin kullanılabilmesi sayesinde çekim süresi SE sekansına göre çok daha kısadır (68).

Tablo 1. Spin eko (SE) sekansları (67)

Puls Sekans	GE Healthcare	Siemens MS	Philips MS
Single echo SE	SE	Single SE	SE, modified SE
Multil echo SE	Multiecho multiplanar Variable echo multiplanar (VEMP)	SE, double echo	Multipl SE (MSE)
Echo-train SE	Fast SE Single-shut fast SE (SSFSE)	Turbo SE (TSE) Half-Fourier acquisition turbo SE (HASTE)	TSE Ultrafast SE (UFSE)



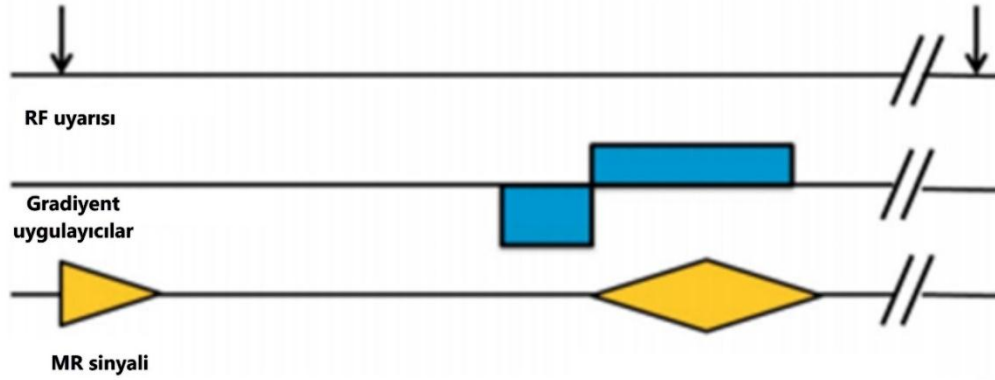
Şekil 4: Spin eko sekansındaki MRG sinyali oluşumu

Spin eko (SE) sekansında ilk olarak 90°'lik radyofrekans(RF) pulsu uygulanarak ortaya çıkan transvers manyetizasyonun zamanla azalmaya başlamaya başlanması free induction decay(FID) olarak adlandırılır. Sonrasında 180°'lik RF pulsu bozulan transvers manyetizasyonu refüze etmek için kullanılır. 90°'lik RF pulsları arasındaki süre "time of repeat(TR)", 90°'lik RF pulsunun sonra eko sinyaline dek geçen süre "time of echo(TE)" olarak adlandırılır (68).

GRE sekansında sinyal yoğunluğu ve kontrastını TR, TE ve FA değerleri belirlemekte olup T1 ağırlıklı görüntüler elde etmek için FA 45° ve üzerinde, TE 30 ms ve altında; T2 ağırlıklı görüntüler elde etmek için ise FA 20° ve altında, TE 60 ms ve üzerinde olmalıdır (68).

Kardiak MRG

Kardiak MRG, kardiyak morfoloji ve fonksiyonunun değerlendirilmesinde altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Kardiyak MRG, kalp ve perikard kitleleri, konjenital kardiyak anomaliler, miyokardiyal iskemi, kardiyomyopati, kapak hastalıkları ve perikard patolojileri gibi çeşitli konjenital ve edinsel kalp hastalıklarının değerlendirilmesinde oldukça başarılı, invaziv olmayan ve iyonizan radyasyon içermeyen bir yöntemdir. Kalbin fonksiyonel ve anatomik olarak değerlendirilebilmesi, iyonizan radyasyon içermemesi, kalp boşluklarının çok düzlemde değerlendirilmesi ve yüksek yumuşak doku kontrastı sağlama kardiyak MRG'nin önemli avantajlarıdır (69).



Şekil 5: Gradient eko sekansındaki MRG sinyali oluşumu

Gradyent eko (GE) zayıf bir radyofrekans (RF) uyarısı ile transvers manyetizasyonu başlatır, protonlar manyetik gradyent uygulayıcılar (mavi) sayesinde yeniden uyarılarak manyetik rezonans (MR) sinyali üretilir (68).

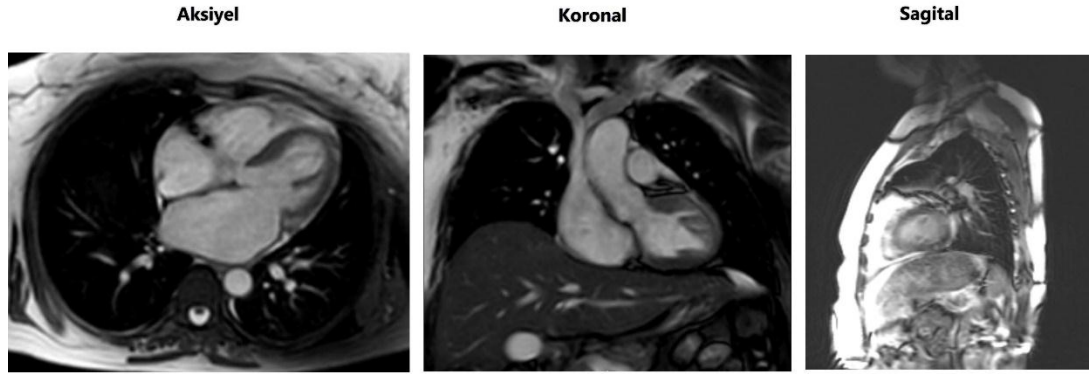
Kalp sürekli hareket eden bir organ olduğundan kardiyak MRG'nin çekim süresi uzundur ve çekim sırasında hastanın nefes tutması gerekmektedir. Kardiyak MRG hareket artefaktlarına duyarlıdır ve ritim bozukluğu olan hastalarda, nefesini tutamayan hastalarda yoğun hareket artefaktları ortaya çıkar. Bunun dışında metalik kalp pili (pacemaker), implante edilebilir kardiyoverter-defibrilatör (Implantable Cardioverter Defibrillator, ICD), metalik yabancı cisim veya MRG uyumsuz metalik protez varlığında kardiyak MRG kontrendikedir. Ayrıca klostrofobi ve küçük çocuklarda anestezi ihtiyacı kardiyak MRG'ye engel teşkil edebilecek faktörlerdendir. Kardiyak MRG, kalbin en ideal pozisyonda görüntülenebilmesi ve hareket artefaktlarını engelleyebilmek amacıyla elektrokardiyografi (EKG) eşliğinde çekilir. Görüntü elde edilirken, EKG'deki R dalgası referans noktası kabul edilir ve bu sayede kardiyak görüntüleme kalp hareketi ile senkron hale gelir. Çekimden önce EKG sinyalinin doğruluğu ve uygunluğu mutlaka kontrol edilmelidir (70).

Kardiyak Görüntüleme Düzlemler

Kardiyak MRG'de planlar vücut düzlemleri ve kardiyak düzlemlere göre belirlenir (71).

Vücut planları vücudun uzun eksenine dik olarak belirlenen aksiyal, koronal ve sagittal düzlemlerdir. Bu düzlemler rehber görüntüleri elde etmede ve kalp morfolojisine genel bir bakış sağlamak için kullanılır(Resim 4). Vücut eksenlerinde değerlendirme kalbin oblik pozisyonu nedeniyle doğru anatomik ve fonksiyonel

değerlendirmeyi engeller, bu nedenle kardiyak planlara ihtiyaç duyulur (71).

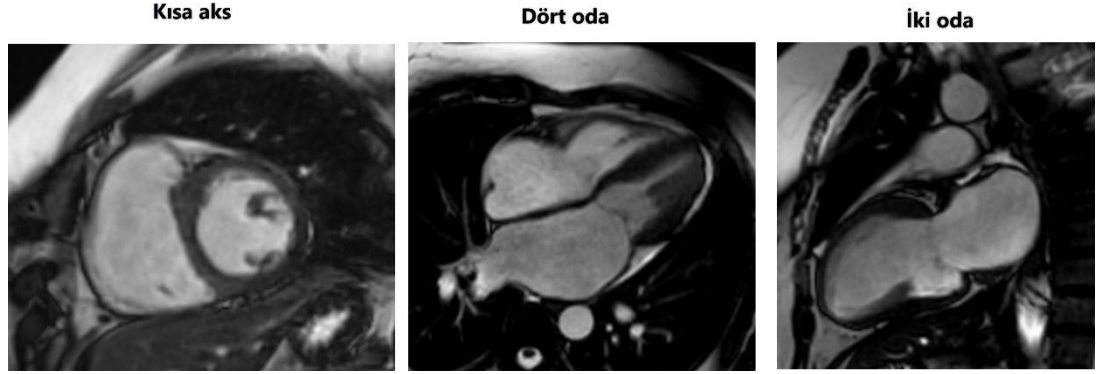


Resim 4: Kardiyak görüntülemelerde aksiyel, koronal ve sagittal vücut düzlemlerinde elde olunan manyetik rezonans görüntüleri.

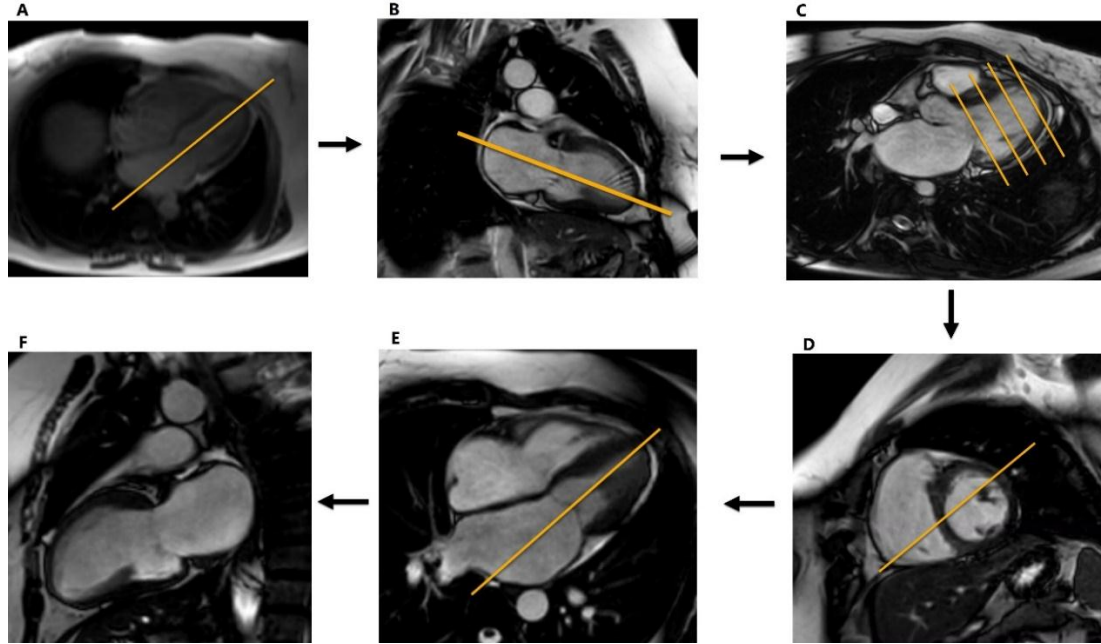
Kardiyak planlar 2 boşluk, 4 boşluk ve kısa aks görüntüleme olmak üzere 3 temel plandan oluşur (Resim 5). Toraksa yönelik elde edilen üç düzlemdeki kılavuz (localizer) görüntüler üzerinden kardiyak görüntüleme planlanır. Ayrıca bu kılavuz görüntüler üzerinden çevre yapılar kabaca değerlendirilir. Aksiyel planda alınan kılavuz görüntülerde, mitral kapak orta kesimiyle sol ventrikül apeksini birleştiren bir hat üzerinden inceleme yapılarak sol kalp boşluklarının görüntüsü (2 boşluk görüntüsü) elde edilir. Bu görüntüde sol ventrikül ve sol atriyum birlikte izlenir. Yine benzer şekilde triküspit kapak ve sağ ventrikül apeksini birleştiren bir hat üzerinden planlama yapılarak sağ ventrikülün 2 boşluklu görüntüleri elde edilebilir. 4 boşluk görüntü ise 2 boşluk görüntü üzerinden elde olunur. 2 boşluk görüntüde mitral kapak ve sol ventrikül apeksi üzerinden geçen aks belirlenir ve bu şekilde yalancı 4 boşluk görüntü elde olunmuş olur. Elde olunan yalancı 4 boşluk görüntü üzerinde interventriküler septuma dik olarak alınan kesitler ile temel planlarda biri olan kısa aks görüntüler elde edilir. Gerçek 4 boşluk görüntü ise kısa aks görüntüler üzerinde, anterolateral papiller kas ile sağ ventrikülün en uç noktası arasındaki aks üzerinden elde edilir (Resim 6) (72).

Kardiyak MRG'de çekim süresi uzun olduğundan dolayı çekimin mümkün olduğunca hızlandırılması gerekmektedir. Bu nedenle süreyi azaltmak için bazı yöntemler uygulanmaktadır. Örneğin SE sekanslarda her kalp atımı esnasında birden fazla k-alanı satırını doldurmak için turbo faktör kullanılır ve turbo-SE (TSE) görüntüler elde edilir. Half fourier single-shot turbo spin echo (HASTE) sekansı kullanılarak her puls esnasında doldurulan k-alanı satırı artırılarak çekim süresi

kısaltılır. Kalbin hareketli görüntüleri (sine görüntüleri) alınırken kalp siklusu fazlara ayrılarak çekim süresi azaltılır (73).



Resim 5: Kısa aks, dört oda ve iki oda planlarında elde olunan manyetik rezonans görüntüleri.



Resim 6: Kardiyak MRG' de eksen belirleme

Aksiyal planda alınan kılavuz görüntülerde, mitral kapak orta kesimiyle sol ventrikül apeksini birleştiren bir hat üzerinden inceleme yapılarak elde edilen sol kalp boşluklarının görüntüsü (2 boşluk görüntüsü) ve 2 boşluk görüntüde mitral kapak ve sol ventrikül apeksi üzerinden geçen aks belirlenerek elde edilen yalancı 4 boşluk görüntü. Elde olunan yalancı 4 boşluk görüntü üzerinde interventriküler septuma dik olarak alınan kesitler ile temel planlardan biri olan kısa aks görüntüleri ve kısa aks görüntüleri üzerinde, anterolateral papiller kas ile sağ ventrikülün en uç noktası arasındaki aks üzerinden elde edilen gerçek 4 boşluk görüntü (72).

Tüm kardiyak MRG çekimlerine kalbinin eksenine özel görüntülerini oluşturabilmek için kılavuz görüntülerle (scout veya localizer) başlanır. Bu görüntüleri elde etmek için aksiyel, koronal ve sagittal düzlemlerde steady-state free precession (SSFP) sekansı ile her düzlem için dokuz adet olmak üzere toplamda

27 adet görüntü elde edilir ve bu görüntüler üzerinden planlama yapılır (73).

Kardiyak Görüntülemede Morfolojik Sekanslar

Kardiyak MRG çekimine kalbinin eksenine özel görüntülerini oluşturabilmek için kılavuz görüntülerle (scout veya localizer) başlanır. Bu görüntüleri elde etmek için aksiyel, koronal ve sagittal düzlemlerde SSFP sekansı ile her düzlem için dokuz adet paralel görüntü elde edilir. Kardiyak morfolojiyi değerlendirmede kullanılan sekanslar aksiyel, koronal ve sagittal planlarda alınır, hastanın nefesini tutup tutamamasına göre veya sekansın uzunluğuna bağlı olarak nefes tutturmalı veya nefesten bağımsız olarak yapılabilirler. Gradyent eko ve spin eko sekansları kullanılarak parlak veya siyah kan görüntülemeleri yapılabilir (74).

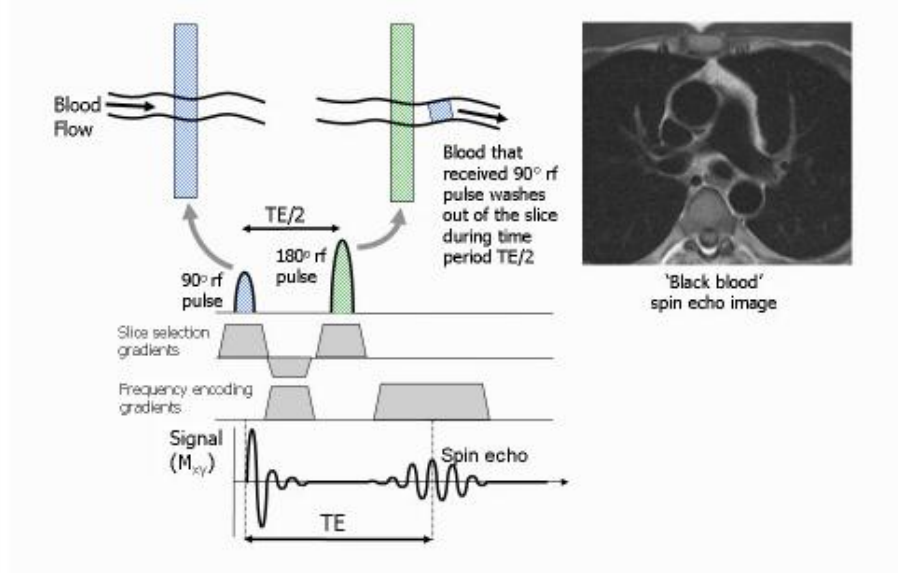
Siyah Kan Görüntüleme

Siyah kan görüntüleme çift hazırlık pulsu kullanılarak elde edilir ve hızlı hareket eden kanın siyah olarak görüntülenmesini sağlar. Siyah kan görüntülemesinde spin eko (SE) sinyali üretmek için 90° ve 180° 'lik pulslar kullanılır. İlk pulstan sonra uyarılmış olan kesit içerisindeki kan eğer akım yeterince hızlıysa 180° 'lik ikinci puls verilmeden önce kesit alanını terk eder. Daha sonra 180° 'lik puls verilerek dokudaki protonlar refokuse edilir ve bu alanlarda sinyal toplanır; ancak kesit alanına yeni giren kan refokuse olamayacağı için sinyal alınmaz ve siyah kan görüntü elde edilmiş olur (Şekil 6) (75). Siyah kan görüntüleme kandan sinyal alınmasını engelleyerek anatomik detayı ve doku patolojilerini göstermede faydalıdır. Siyah kan görüntüleme konjenital kalp hastalıkları, miyokardit-perikardit, kardiyomyopatiler, kardiyak kitleler, sağ ventrikül displazisi, miyokard enfarktüsü, mediastinal ve plevral patolojileri değerlendirmede büyük fayda sağlar (68).

Parlak Kan Görüntüleme

Kanın komşu miyokard ile karşılaştırıldığında parlak görüldüğü sekanslar olup parlak kan görüntüleme sekansları arasında GRE ve steady-state free precession (SSFP) sekansları bulunur. GRE sekanslar üreticinin ismine bağlı olarak spoiled gradyent recall (SPGR), turbo FLASH, turbo field echo (TFE) ve fast field echo (FFE) gibi isimler alır. SSFP sekansı yüksek sinyal gürültü oranı (SNR) nedeniyle 1,5 Tesla cihazlarda sıklıkla tercih edilir. Longitudinal ve transvers manyetizasyon arasındaki denge durumuna (steady-state) dayanan bir sekans olup görüntüler T2/T1 ağırlıklı görüntü kontrastına sahiptir. Bu sekanstaki sinyal kan ve miyokardın steady-

state T1 sinyaline bağılı olup kan akımı ve kalp fonksiyonu hakkında bilgi verir. Parlak kan görüntüleme akan kanın sinyal yoğunluğunu tanımlar ve ventrikül fonksiyonunu değerlendirmek için temel sekans olarak kullanır (77).



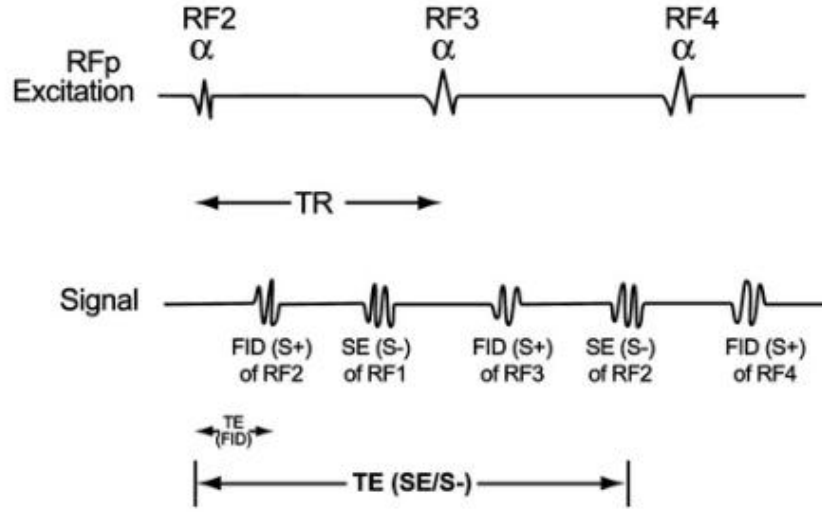
Şekil 6: Spin eko sekansında kardiyak siyah kan görüntüleme

Spin eko sekansını kullanan siyah kan görünümü kanın 90 ° ve 180 ° pulsler arasındaki görüntü dilimi boyunca hareketinden kaynaklanır. İlk 90 ° RF pulsu kesit içerisindeki tüm dokuda rezonansa neden olur; ancak spin eko sinyali 180°'lik RF pulsu ile uyarıldığında gerçekleşir. 90 ° ve 180 ° pulsler arasındaki süre boyunca kesitten dışarı çıkan kan spin eko üretmez ve kan içeren kısımlar siyah görüntülenir (76). RF: Radyofrekans, TE: Time of Echo.

Genellikle miyokardiyal kasılma paternleri gibi kardiyak dinamikleri incelemek için bir yaklaşım olarak görülen parlak kan görüntüleme kalbin morfolojik değerlendirilmesini de sağlar. Kan ve çevre dokular arasındaki yüksek doku kontrastı sayesinde kalp kapakçıkları, korda tendinea ve musküler trabekülasyonlar gibi değerlendirmesi güç anatomik yapıların net bir şekilde değerlendirilmesini sağlar. Ayrıca 3 boyutlu parlak kan görüntüleme kalbin ve koroner arterlerin değerlendirilmesinde mükemmel anatomik detay sağlayabilir (78).

SSFP sekansında TR zamanının doku T2 gevşeme süresinden kısa tutulmasıyla hem longitudinal hem de transvers manyetizasyon kararlı bir duruma (steady-state) ulaşır. TR zamanı T2 süresinden daha kısa tutulduğu için transvers manyetizasyonun sonraki RF pulsu uyarımından önce tamamen kaybolması için yeterli zaman yoktur, bu nedenle transvers manyetizasyonun bir kısmı kalır. Bu rezidü transvers manyetizasyon bir sonraki RF pulsu uyarımı ile longitudinal manyetizasyonda geri beslenmeye neden olurken aynı zamanda longitudinal manyetizasyonun bir kısmı transvers düzleme çevrilir. Bu sekans devam ederse birkaç TR periyodundan sonra

longitudinal ve transvers manyetizasyonun sabit bir durumu oluşturulur, böylece sekansta kararlı duruma ulaşılmış olur (Şekil 7) (79).



Şekil 7: SSFP sekansında sinyal üretimi ve görüntü oluşumu

Longitudinal ve transvers manyetizasyon sabit dengeye ulaşıldığında iki tür sinyal üretilir. İlk sinyal en son radyofrekans (RF) darbesi ile uyarıldıktan sonra oluşan serbest indüksiyon bozulması (FID)'dir. İkinci bileşen ise önceki RF uyarımından kalan rezidü manyetizasyonun mevcut RF darbesi tarafından yeniden refokuse edildiğinde oluşan spin-eko (SE) sinyalidir (79). RF: Radyofrekans, FID: Free Induction Decay, TR:Time of Repeat, TE:Time of Echo, SE:Spin Eko, S:Signal, α = flip angle.

Parlak kan görüntüleme yöntemleri genellikle kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde temel yöntem olan hareketli (sine) görüntülerin elde edilmesinde kullanılır. Duvar hareketlerinin değerlendirilmesi, hacimsel değerlendirme (ventriküler hacim, ejeksiyon fraksiyonu, miyokardiyal kitle ölçümleri) gibi kardiyak fonksiyonların değerlendirilebilmesini sağlayan sine görüntüleme parlak kan gradiyent eko (GRE) teknikleri kullanılarak elde edilir. Kardiyak siklusta birden fazla kalp fazında görüntüler elde olunarak hareketli sine görüntüler oluşturulur. Sine görüntüleme en yaygın yaklaşım retrospektif yöntemle kullanılan turbo- veya fast-GRE metodlarıdır. Bu yöntemler tüm kalp siklusunun tek bir nefes tutma periyodu içerisinde görüntülenebilmesini sağlar (76). SSFP sekansında ve diğer benzeri GRE sekanslarda kanın akışına bağlı olarak kesite yeni giren protonlar sayesinde görüntü kontrastı oluşur. Bu sekansta manyetik alan inhomojenitesine artmış duyarlılık sebebiyle türbülant akım bu sekanslarda sinyal kaybına neden olur. Bu nedenle kapaklarda darlık, yetmezlik varlığını araştırmada ve septal defekt varlığında jet akımı değerlendirmede kullanılır. SSFP yüksek

sinyal/gürültü oranı elde edilirken manyetik alan inhomojenitesine ve artefaktlara oldukça hassastır (80).

Geç Kontrast Görüntüleme

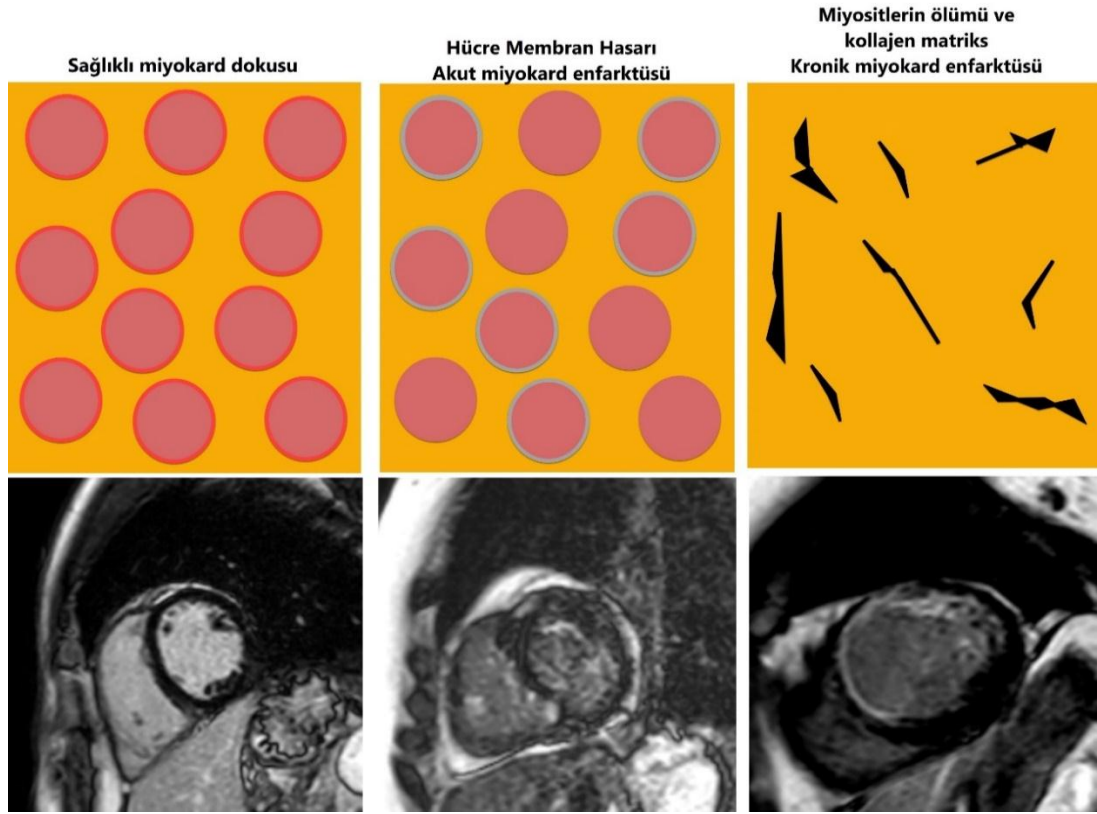
Geç kontrast görüntüleme miyokardiyal doku karakterizasyonu, bölgesel miyokardiyal skar oluşumu ve fibrozis varlığını değerlendirmede kullanılan bir tekniktir. İskemik ve non-iskemik kardiyomyopatilerin tanı ve karakterizasyonunda sıklıkla kullanılmakta olup geç gadolinyum kontrastlı görüntüleme miyokardiyal canlılık değerlendirilmesinde altın standart haline gelmiştir (81). Canlı ve sağlıklı miyokardiyal dokuda hücre zarı sağlam olduğu için verilen kontrast madde ekstraselüler alanda birikir birkaç dakika içerisinde kapiller dolaşım ile kontrast madde miyokardiyal dokudan temizlenir. Ancak hücre zarı bütünlüğünün bozulduğu miyokard enfarktüsü, miyokardit gibi durumlarda verilen gadolinyum bazlı kontrast madde hücre içerisine girebilmekte ve kontrast maddenin miyokardiyal dokudan temizlenmesi gecikmektedir. Ayrıca miyokardiyal fibrozis, kronik miyokard enfarktüsü durumlarında canlı dokuda azalma, ekstraselüler alanda ve fibrotik dokudaki artışa bağlı kontrast maddenin dağılımı ve tutulumu artmakta olup kontrast maddenin bu dokulardan temizlenmesi gecikmektedir (Şekil 8). Bu nedenlerden dolayı geç kontrast görüntüleme bölgesel miyokardiyal skar oluşumu, fibrozis varlığını ve miyokardiyal hücre hasarını değerlendirmede oldukça başarılıdır. Miyokardiyal patolojik kontrast tutulumunu saptayabilmek için gadolinyum bazlı kontrast maddenin enjeksiyonundan 10-20 dakika sonra görüntüleme yapılır (71).

Gadolinyum ajanları kullanılarak yapılan geç kontrast görüntülemede kontrast ajan doku içerisine dağılarak T1 sürelerinde kısalmaya yol açar. Erken veya geç kontrast tutulumu normal miyokard ve patolojik doku arasındaki farklılık gösteren boyanma (wash-in) ve yıkanma (wash-out) kinetiklerine bağlı olarak farklılık göstermektedir (82).

Gadolinyum bazlı kontrast maddenin bolus uygulamasını takiben kontrast madde dinamik ve kararlı bir duruma ulaşana dek miyokard dokusu içerisindeki kompartmanlara farklı oranlarda ulaşacaktır. Örneğin ekstraselüler alana dağılan kontrast maddenin enfarktüslü dokudan uzaklaştırılması sağlıklı hücrelere göre daha uzun sürerken, mikrovasküler obstrüksiyon olan bölgelere kontrast maddenin hiç ulaşamaması veya geç ulaşımı gözlenecektir (83).

Geç kontrastlı görüntülemelerde patolojik alanı saptayabilmek için normal miyokard dokusu baskılanmaktadır. Sağlıklı miyokard dokusunun baskılandığı görüntüler phase sensitive inversion recovery (PSIR) sekansı veya T1-ağırlıklı GRE sekansına manuel inversion recovery (IR) eklenmesiyle elde edilir (84). IR zamanı miyokard dokusu için yaklaşık 300 milisaniye gibi bir değere ayarlandığında normal miyokard dokusu baskılanmış olur, patolojik alanda artmış kontrastlanma daha net görülebilir (85). Ancak time of inversion (TI) kişiden kişiye değişebilmektedir ve bu durumda uygun TI zamanının saptanması gerekir, bunun için IR görüntümeden önce kalpten değişik TI zamanlarında görüntüler alınır ve miyokard dokusunun tamamen baskılandığı TI noktası belirlenerek çekim yapılır. Uygun TI zamanına sahip görüntüde sağlıklı miyokard siyah, ventrikül içerisindeki kan hafif parlak, patolojik kontrast tutulumu gösteren alan parlak olarak izlenmelidir (86). Doğru TI zamanının saptanması için modifiye Look-Locker inversiyon recovery (MOLLI) metodu en sık kullanılan yöntemdir (87). PSIR sekansı magnitud görüntü ve bir sonraki kalp atımında elde olunan referans görüntü olmak üzere iki görüntü kullanarak hem IR hem de proton dansite (PD) ağırlıklı bir görüntü oluşturur. PSIR sekansında bu sayede TI zamanından bağımsız olarak miyokardiyal dokunun baskılandığı görüntü elde edilmiş olur (88).

Geç faz kontrastlı görüntülerde subendokardial-transmural olarak izlenen yamasal kontrastlanma paterni ile iskemik fibrozis alanının boyut, şekil ve sınırları belirlenebilir. Yamasal, mid-miyokardial, sub-epikardial veya diffüz kontrastlanma paternleri kardiyomyopati, miyokardit, sarkoidoz, amiloidoz, Anderson-Fabry hastalığı ve musküler distrofiler gibi iskemik olmayan kardiyomyopatilerin tanısında yarar sağlamaktadır (86). Geç faz kontrastlanma metotlarını kullanarak difüz miyokardiyal etkilenimi değerlendirmek oldukça güçtür. Bu sorunu çözmek için T1, T2 haritalama ve ekstraselüler hacim (extra-cellular volume, ECV) değerlendirme gibi doku karakterizasyon yöntemleri ortaya çıkmaktadır (83).



Şekil 8: Kardiyak MRG geç kontrast görüntüleri

Normal miyokardiyal dokuda patolojik geç kontrastlanma izlenmezken, akut miyokard enfarktüsünde bozulmuş hücre membranı nedeniyle ve kronik miyokard enfarktüsünde fibrozis nedeniyle patolojik geç kontrast tutulumu izlenmektedir.

Kardiyak Doku Karakterizasyon Yöntemleri

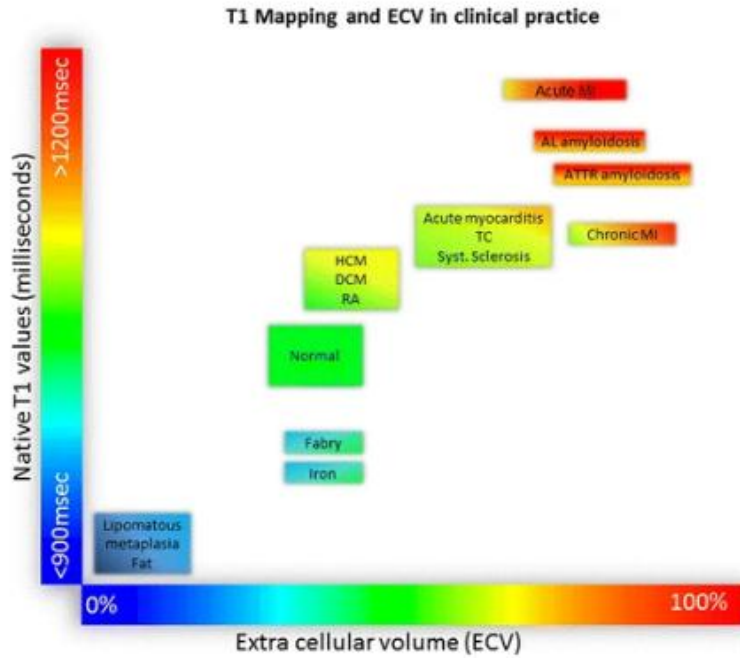
Geç faz kontrastlanma metotlarını kullanarak elde edilen kardiyak MRG, makroskobik fibrozis ve fokal patolojileri tanımlamada yardımcı olmakla birlikte mikroskobik fibrozisi ve difüz miyokardiyal patolojileri değerlendirmede yetersiz kalmaktadır. Ayrıca geç faz kontrastlı görüntülerin görsel değerlendirilmesi subjektif olup gözlemciler arasında farklılıklar oluşabilmektedir. Doku karakterizasyonunda T1, T2 ve T2* relaksasyon sürelerinin pikseller seviyesinde sayısal olarak değerlendirilmesi prensibine dayanan haritalama yöntemleri objektif ve kantitatif değerlendirmenin yanı sıra difüz miyokardiyal patolojileri göstermede oldukça başarılıdır (89).

T1 Haritalama

T1 haritalama yöntemi kardiyak yapıların T1 değerlerinin piksel bazında hesaplanmasını sağlayan bir yöntemdir. Bu yöntem ile daha önce non-invaziv yollarla değerlendirilemeyen yaygın miyokardiyal değişiklikleri saptamak mümkün

hale gelmiştir. Kontrast verilerek ve kontrastsız görüntüler üzerinden dokuların T1 zamanlarını değerlendirmek mümkündür. Kontrastsız T1 haritalama görüntüleri, native T1 haritalama olarak adlandırılmakta ve kontrast madde verilmeden gerçekleştirilebilmesi nedeniyle yüksek klinik uygulanabilirlik ve tekrarlanabilirliğe sahiptir (90).

T1 haritalama görüntüleri temelde IR sekansı olan Modified Look-Locker Imaging (MOLLI), shortened MOLLI (ShMOLLI) ve Saturation Recovery Single-Shot Acquisition (SASHA) gibi teknikler kullanılarak elde edilir (87, 91, 92). Native T1 haritalama görüntüleri ekstraselüler alandan ve miyositlerdeki intraselüler sudan gelen sinyalleri ifade ederken, kontrast madde enjeksiyonundan sonra elde olunan T1 haritalama görüntüleri hücre dışı hacim (ekstraselüler hacim, ECV) fraksiyonunun hesaplanabilmesine izin verir. Native T1 haritalamada, miyokardiyal T1 değerleri miyokardiyal zedelenme, inflamasyon, hücre nekrozu gibi ödemle sonuçlanan durumlarda, ekstraselüler boşlukta genişlemeye neden olan amiloidoz infiltrasyonu, hipertrofik kardiyomyopati veya dilate kardiyomyopati gibi durumlarda izlenebilen diffüz intersitisyel fibroziste artar (Şekil 9) (93).



Şekil 9: Native T1 ve ekstraselüler hacim fraksiyonu kullanılarak yapılan doku karakterizasyonu

Nativ T1 ve ekstraselüler hacim fraksiyonu kullanılarak yapılan doku karakterizasyonu (94). HCM: Hipertrofik kardiyomyopati, DCM: Dilate kardiyomyopati, RA: Romatoid Artrit, TC: Tuberoskleroz, AL Amyloidosis: Hafif zincir amiloidozu, ATTR Amyloidosis: Transtiretin amiloidozu. MI: Miyokard infarktüsü

Ekstraselüler hacim (ECV) hesaplama

Ekstraselüler hacim (ECV) hesaplayabilmek için native T1 değerleri ve gadolinyum bazlı kontrast sonrası yaklaşık 15. dakikada alınan görüntülerdeki T1 değerleri birlikte kullanılır. İntravenöz enjeksiyon yoluyla verilen gadolinyum ekstraselüler alanda dağılarak miyokard dokusunun T1 süresini kısaltır. Ekstraselüler hacimde artışa neden olan fibrozis gibi durumlarda gadolinyum birikimine bağlı daha kısa T1 süreleri izlenir(95). Sağlıklı bireylerde 1.5 Tesla cihaz için hesaplanan ortalama ECV değerleri % 25,3 ± 3,5 olarak bildirilmiştir (96). ECV fraksiyonu hastanın hematokrit değeri ile kontrast öncesi (native T1) ve sonrası (post-T1) elde olunan görüntülerden miyokarda ve kalp içerisindeki kanın T1 değerlerinin ölçülmesi ile hesaplanır (Şekil 10) (97).

$$ECV=(1-\text{hematokrit}) \frac{\left(\frac{1}{T1_{myopost}} - \frac{1}{T1_{myopre}}\right)}{\left(\frac{1}{T1_{kanpost}} - \frac{1}{T1_{kanpre}}\right)}$$

Şekil 10: Kardiyak MRG' de ECV hesaplanması

ECV değerlendirmesi için gerekli güncel hematokrit, miyokard ve kanın pre/postkontrast T1 değerleri (97). ECV: Ekstraselüler volüm, Myopost: Postkontrast miyokard, myopre: Prekontrast miyokard, Kanpost: Postkontrast kan, Kanpre: Prekontrast kan.

T2 haritalama

T2 ağırlıklı görüntülemeler miyokardiyal ödeme duyarlı olup T2 relaksasyon süreleri akut miyokard infarktüsü, miyokardit, kardiyak sarkoidoz ve kardiyak allogreft rejeksiyonu gibi durumlarda uzamaktadır. Standart T2 ağırlıklı siyah kan SE sekanslar ile miyokardiyal ödemin değerlendirilmesi önemli sınırlamalara sahiptir. Bu nedenle kantitatif ölçüme dayanan T2 haritalama yöntemleri geliştirilmiştir (89).

Miyokardiyal T2 haritalamada, T2 relaksasyon sürelerini ölçmek için balanced-SSFP (bSSFP) veya GRE sekansları ile en az 3 kaynak görüntü elde edilir. Bu kaynak görüntüler farklı TE zamanlarında elde olunarak T2 relaksasyon eğrisini oluşturan sinyal intensiteleri belirlenir (98). T2 haritalama yöntemleri ödem varlığını tespit etmek için kullanılmasının yanı sıra, miyokardit ve Takotsubo kardiyomiyopati de dahil olmak üzere çeşitli kardiyak patolojilerin saptanmasında kullanılabilir. Konvansiyonel T2 sekansı ile belirlenemeyen miyokardiyal ödemin saptanmasında,

T2 haritalama tekniğinin miyokardiyal ödemi saptamada çok yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (99).

T2* Haritalama

Kardiyak T2* haritalama, kalıtsal hemokromatoz, orak hücre hastalığı ve β - talasemi major gibi bazı demir depolama hastalıklarında miyokardiyal demir birikimini tanımlamak için kullanılan non-invaziv bir MRG yöntemidir (100). Tekrarlanan kan transfüzyonu nedeniyle kalpteki demir birikimi progresif kardiyomiyopatiye neden olabilir ve bu durum β -talasemi major hastalarında en önemli mortalite nedenidir (101). T2* değeri manyetik alan inhomojenitesi varlığında transvers manyetizasyon relaksasyon süresini ifade eder. T2* süresi miyokarda demir birikiminin varlığında ortaya çıkan manyetik inhomojenite durumlarında kısalır. 1,5 T cihazda yapılan incelemede T2* zamanı 20 milisaniyeden uzun olması demir yükü olmadığını ifade ederken; 10 ila 20 milisaniyelik T2* süresi hafif ila orta demir yükünü, T2 * <10 msn olması ise yüksek miyokardiyal demir birikimini kantitatif olarak ortaya koyar (100). T2* haritalama miyokardiyal demir birikimini saptamasının yanı sıra kan transfüzyonu yapılan hastalardaki miyokardiyal demir birikim miktarını takip etmek için kullanılmaktadır. Bu hastalarda T2* haritalama şelasyon tedavisi için en önemli belirleyici olarak kabul edilmektedir (103).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 29.05.2018 tarihli 2015/11 sayılı toplantıda onaylanmış olup onay sonrasında çalışmaya başlanmıştır (sayı no: 60116787-020/41759).

ÇALIŞMA GRUBU

Haziran 2018 ila Haziran 2019 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji kliniğine başvuran ve crohn hastalığı tanısı almış, aktif kardiyak veya solunumsal şikâyeti olmayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar, hasta grubunu oluşturmak üzere çalışmaya dahil edildi. Onsekiz yaşının altındaki hastalar, MRG işlemini tamamlayamayan hastalar, MRG için kontrendikasyonu bulunan (klostrofobi, ferromanyetik anevrizma klipsi, metalik yabancı cisim veya kalp pili varlığı gibi) hastalar ve MR görüntüleri yoğun artefaktlı olan hastalar çalışmadan çıkartıldı. Ayrıca gebelik varlığı veya olasılığı bulunan hastalar ve öyküsünde kalp yetmezliği, konjenital kalp hastalığı, miyokard enfarktüsü veya miyokardit gibi kardiyak patolojileri bulunan hastalar çalışmadan çıkartıldı.

Bilinen kronik hastalığı bulunmayan, aktif kardiyak veya solunumsal şikâyeti bulunmayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden, hasta popülasyonu ile benzer demografik özelliklere sahip kişiler kontrol grubunu oluşturmak üzere çalışmaya dahil edildi. Özgeçmişinde konjenital kalp hastalığı, miyokard enfarktüsü veya miyokardit gibi kardiyak patolojileri bulunanlar çalışmadan çıkartıldı.

Çalışmaya alınan tüm olgular işlemin içeriği, amacı ve uygulanışı konusunda bilgilendirildi ve onamları alındı. Tüm olgular kardiyak MRG işlemi öncesinde kontrast madde alerjisi, MRG kontrendikasyon varlığı ve semptomları açısından sorgulandı ve tüm olgularda işlem öncesi serum kreatinin ve hematokrit değerleri kontrol edildi. Ayrıca çalışmaya dâhil edilen olgularda kardiyak MRG işlemi öncesinde her olguya ait demografik özellikler (yaş, boy, kilo, cinsiyet) ve hasta grubundaki olgularda kullanılan ilaçlar, dozları ve kullanım süreleri, eşlik eden ek hastalık varlığı (diyabet, hipertansiyon gibi) sorgulanarak not edildi. Erkek olgularda elektrokardiyografi (EKG) elektrotlarının cilde yeterli temasını sağlayabilmek için incelemeden önce hastaların göğüs kıllarını tıraş etmesi önerildi. Kadın hastalarda ise MRG öncesinde gebelik olasılığı sorgulandı.

KARDİYAK MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (MRG) PROTOKOLÜ

Kardiyak MRG incelemesinden önce hastalara nefes alma derecesindeki değişimleri önlemek adına düzenli, düşük nefes alma egzersizi yaptırıldı ve işlem hakkında bilgi verildi. Tüm kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemeleri hasta sırtüstü yatar pozisyonda iken 32 kanallı anterior torso koil ve masa içerisinde yerleşik 44 kanallı posterior koil birlikte kullanılarak 1,5 Tesla süperiletken magnet (Philips Ingenia; Philips Medical Systems, Best, Hollanda) sistemi ile yapıldı. Hareket artefaktlarını mümkün olduğunca azalmak için tek bir nefes verip–tutma esnasında (ekspiryum sonunda nefes tutturularak) görüntüleme gerçekleştirildi. MRG cihazının gradiyent gücü her ekseninde 45 mT/m ve slew rate değeri 200 mT/m/sn idi.

Tüm Kardiyak MRG incelemeleri *The Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* (SCMR) derneğinin tanımladığı rehberine göre uygun parametreler ile elde edildi (104). Hastaların fiziksel özelliklerine ve kalbin pozisyonuna göre uygun görüntüleme penceresi (*field of view*, FOV) tercih edildi. Görüntüler hasta ekspiryum sonu nefes tutarken retrospektif EKG tetiklemeli olarak elde edildi. Çekime aksiyal, koronal ve sagittal planda elde edilen kılavuz (localizer) görüntüler ile başlandı. Kılavuz görüntülerin ardından tüm toraksı kapsayacak şekilde aksiyel ve koronal planda *single-shot balanced-turbo field echo* (SSh-B-TFE) sekansı ile parlak kan ve aksiyel planda çift hazırlık pulsu kullanılarak elde edilen *turbo-spin eko* (*dual – inversion prepared turbo-spin echo sequence*; BB-TSE) sekansı ile T1 ağırlıklı siyah kan görüntüler elde edildi. Daha sonra sol ventrikül volüm ve fonksiyonlarını değerlendirmek için referans görüntüler üzerinden kalbin iki oda, kısa aks ve dört oda sine imajları SSFP sekans türevi olan *balanced turbo field echo* (B-TFE) sekansı kullanılarak elde edildi. Sonrasında kısa aks T2-ağırlıklı *short-tau inversion recovery* (T2A-STIR, Triple inversion recovery) sekansı kullanılarak apeks, midventriküler ve bazal kesimlerden miyokardiyal ödemi değerlendirmek amacıyla yağ baskılı siyah kan görüntüler elde edildi. Miyokardiyal doku karakterizasyonu için kontrast madde verilmeden önce midventriküler düzeyden tek kesitten modifiye look-locker inversion recovery (MOLLI; 5(s)3(s)3(s) prototipinde, s=kalp hızı) sekansı ile native miyokardiyal T1 haritalama görüntüleri, Gradient Spin-Echo

(GraSE) sekansı kullanılarak miyokardiyal T2 haritalama görüntüleri elde edildi. Daha sonra intravenöz yolla 3 mL/s hızda 0.1 mmol/kg gadoterate dimeglumine (Dotarem; Guerbet, Aulnay-sous-Bois, Fransa) verilmesi ardından 10. dakikada geç faz kontrastlı görüntüler elde edildi. Geç kontrast görüntüleme faza duyarlı, nefes tutlamalı ve faz duyarlı inversion recovery (PSIR; Phase-Sensitive Inversion Recovery) sekansı uygulanarak dört odalı ve sol ventrikülün çoklu (apeks, midventriküler ve bazal kesimlerden olmak üzere) kısa aks görüntüler elde edildi. Kontrast madde verildikten 15 dakika sonra ise miyokardiyal T1 haritalama görüntüsü midventriküler düzeyden tekrarlanarak kontrastlı T1 haritalama görüntüsü elde edildi. Tüm çekim parametreleri Tablo-2’de gösterilmiştir. Elde edilen tüm görüntüler bir iş istasyonuna aktarılarak değerlendirildi (Extended MR Workspace R2.6.3.5, 2013 Philips Medical Systems, Best, Hollanda).

Tablo 2: Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme kullanılan sekanslar ve parametreler

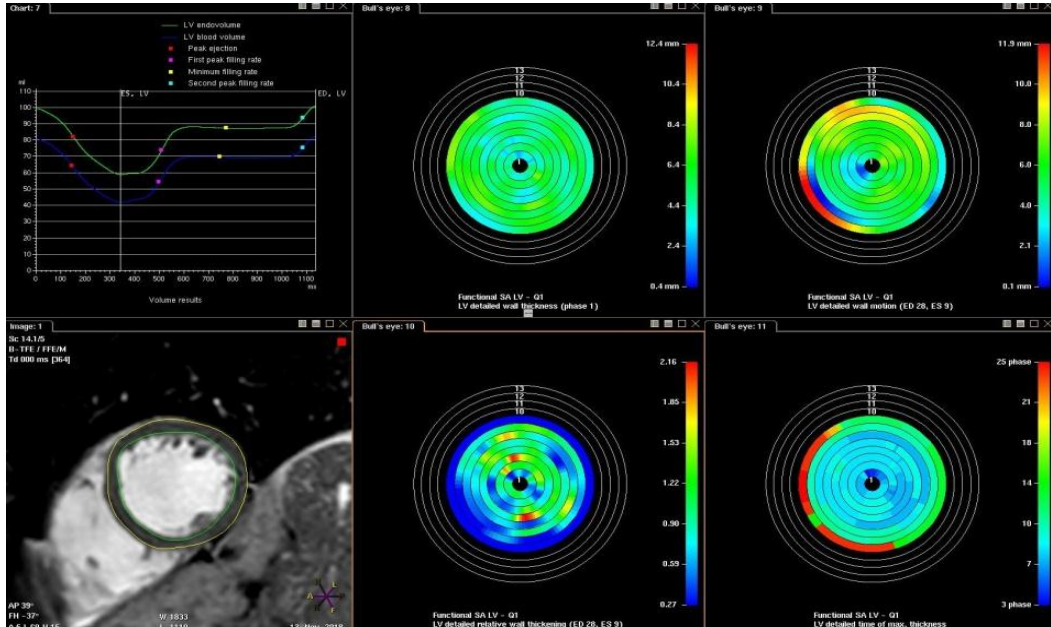
	TR (ms)	TE (ms)	TR SE (ms)	TR IR (ms)	PP TI (ms)	TF	EPI faktör	FOV (mm)	FA	Matriks	Kesit kalınlığı	Kesitler arası aralık
BTFE	2,5	1,2				70	1	300		120x256	8	0
sBTFE	2,4	1,2				18	1	300	60°	176x240	8	0
BBSSh	1791	31				46	1	300		130x288	8	0,8
T2	1714	70				30	1	300		172x352	8	0
STIR												
PSIR		3	6,1	6,1	450	20	1	300	25°	158x336	10	0
T1	2,3	1			350	92	1	300	35°	150x256	10	0
native												

BTFE: Balanced Turbo Field Echo, sBTFE: Sine Balanced Turbo Field Echo, BBSSh: Black Blood Single Shot, T2 STIR: T2 Short Tau Inversion Recovery, PSIR: Phase Sensitive Inversion Recovery, TF: turbo faktörü, FA: Flip Angle, FOV: Field of View. Tüm sekanslarda Sense faktörü 1, kardiyak faz 40 alınmıştır.

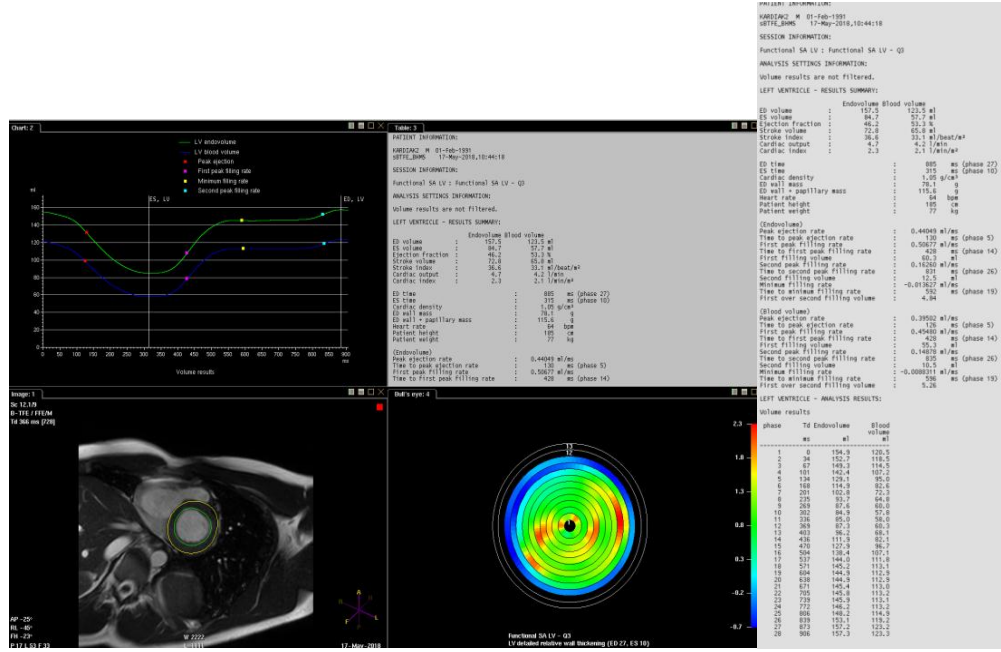
KARDİYAK MRG DEĞERLENDİRİLMESİ

Sol ventrikül fonksiyonu ve miyokard kütlesinin değerlendirilmesi

Tüm görüntülerin değerlendirilmesi hastalara ait klinik ve laboratuvar verilerinden habersiz olarak gerçekleştirildi. Sol ventriküle ait endokardiyal ve epikardiyal sınırlar, kısa aks sine görüntüler üzerinden iş istasyonunda 3 yıllık kardiyak MRG deneyimi bulunan radyoloji uzmanı ve 5.yılındaki radyoloji asistanı tarafından konsensus ile belirlendi. Değerlendirmede kısa aks görüntülerde her kesit için sol ventrikülün en geniş olduğu diyastol sonu görüntüler ve ventriküllerin en dar olduğu sistol sonu görüntüler üzerinden endokardiyal ve epikardiyal sınırlar iş istasyonundaki otomatik kontur metodu (automatic contour propagation) yardımıyla yarı-otomatik olarak belirlendi (Resim 7). Tüm konturlar her faz ve kesit için kontrol edildi ve uyumsuzluk varlığında konturlar manuel olarak düzeltildi. Buradan elde edilen sonuçların olgulara ait demografik bilgilerle (boy ve kilo) birlikte değerlendirilmesiyle miyokard fonksiyonları (ejeksiyon fraksiyonu, diyastol sonu hacim, sistolik sonu hacim ve miyokardiyal kütle) Simpson metodu kullanılarak otomatik olarak hesaplandı (Resim 8). Papiller kaslar ve miyokardiyal trabekülasyonlar fonksiyon değerlendirmede ventrikül boşluğuna dahil edildi (105).



Resim 7: İş istasyonunda endokardiyal ve epikardiyal sınırların belirlenmesi. Endokardiyal ve epikardiyal sınırlar iş istasyonundaki otomatik kontur metodu (automatic contour propagation) yardımıyla yarı-otomatik olarak belirlenmesi



Resim 8: Kardiyak fonksiyonların ve miyokardiyal kütle hesaplanması

Miyokardiyal T1 ve T2 zamanlarının değerlendirilmesi

Mid-ventriküler düzeyden elde edilen kısa aks kontrastsız T1 haritalama görüntüsünde miyokardiyal T1 değerlerini hesaplamak için sol ventrikül duvarlarında manuel olarak ilgi bölgeleri (ROI; range of interest) belirlenir. Mid-ventriküler düzeyde Amerikan Kalp Derneği'nin belirlediği sol ventriküle ait 8 segment için ayrı ayrı (anteriyor, anteroseptal, septal, inferoseptal, inferiyor, inferolateral, lateral, anterolateral; segment 7-12) ve tüm sol ventrikül duvarlarını içerecek şekilde (global) ROI çizilerek miyokardiyal T1 zamanları hesaplandı (106). Ayrıca aynı düzeyden kan havuzu içerisinde native T1 zamanı ROI çizilerek ölçüldü. Kontrast madde verilmesi ardından 15. dakikada elde edilen kontrastlı T1 haritalama görüntüsü üzerinden bu ölçümler tekrarlandı. Hastanın T1 değerleri ve aynı gün elde edilen hematokrit değerleri kullanılarak şu formül ile miyokardiyal ekstraselüler hacim (ECV) hesaplandı: $(1 - \text{hematokrit değeri}) \times [(1/\text{post-kontrast miyokardiyal T1} - 1/\text{native miyokardiyal T1}) / (1/\text{post-kontrast kan havuzu T1} - 1/\text{native kan havuzu T1})]$ (97).

Hastanın mid-ventriküler düzeyden elde edilen kısa aks T2 haritalama görüntüsünde ROI çizilerek global miyokardiyal T2 zamanı hesaplandı.

Geç faz kontrastlı görüntülerin değerlendirilmesi

Geç faz kontrastlı MR görüntüleri yeniden hatırlamayı önlemek için T1 analizlerinden en az iki hafta sonra gerçekleştirildi. Geç faz kontrastlı MR görüntüleri patolojik miyokardiyal kontrastlanma varlığı açısından görsel olarak tek gözlemci tarafından klinik bilgilerden habersiz olarak değerlendirildi. Patolojik geç kontrast tutulum varlığı, sağ ventrikül bileşkeleri hariç olmak üzere iki ortogonal düzlemde aynı bölgede kontrastlanma izlendiğinde “var” olarak kabul edildi. Sağ ventrikül bileşkelerindeki patolojik kontrastlanma tek düzlemde görülse dahi “var” olarak kabul edildi (107). Geç kontrast tutulumunun varlığı veya yokluğu her bir miyokardiyal segment için ayrı ayrı belirlendi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm verilerin analizi SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 24.0 paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, ortanca (minimum ve maksimum değerler) ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki-kare analizi ile incelenmiştir. Manyetik rezonans görüntüleme tetkikinde elde edilen veriler ile laboratuvar bulguları arasındaki uyumun değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Tüm incelemelerde $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

ÇALIŞMA GRUBU

Çalışma süresinde 20 crohn hastası (Hasta grubu) ve 20 sağlık gönüllüye (Kontrol grubu) kardiyak MR yapıldı. Elde olunan kardiyak MR görüntülerinin değerlendirilmesi esnasında bir sağlıklı gönüllüde aortik kapak yetmezliği saptandı ve aortik kapak yetmezliği tanısı ekokardiyografi ile doğrulandığı için bu olgu çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmamıza toplam 20 crohn hastası ve 19 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet, yaş, boy, kilo, kalp atım hızı ve hematokrit değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 3).

Tablo 3: Sağlıklı ve hasta grubunun yaş, boy, kilo, kalp hızı ve hematokrit değerleri açısından karşılaştırılması

	Sağlıklı	Hasta	P-değeri
Yaş (yıl)	35,8 ± 13,27	40,5 ± 7,7	0,188
Boy (cm)	168,2 ± 10,67	167,3 ± 9,4	0,779
Kilo (kg)	76 ± 11,67	69,6 ± 13	0,112
Kalp Hızı	69,5 ± 9,9	67,1 + 11,9	0,495
Hematokrit	40,2 ± 6	39 ± 5,7	0,505

Crohn hastalığı bulunanlarda ortalama hastalık süresi 42 ay (aralık; 11-168 ay) olup tüm hastalarda histopatolojik olarak enflamatuvar barsak hastalığı ile uyumlu bulgu mevcuttu. Endoskopik ve radyolojik değerlendirmelerde 9 hastada (%45) terminal ileum ve proksimal kolon tutulumu, 7 hastada (%35) sadece kolon tutulumu ve 4 hastada (%20) ise sadece ince barsak tutulumu mevcuttu. Hasta grubundaki olguların 2 tanesinde (%10) total kolektomi, 2 tanesinde (%10) apse drenajı fistül

cerrahisi ve 1 tanesinde (%5) sağ hemikolektomi operasyon öyküsü mevcuttu. Hasta grubundaki olguların altı tanesinde (%30) ankilozan spondilit, iki olguda (%5) tip 2 diyabet, bir tanesinde (%5) enteropatik spondiloartrit ve bir olguda (%5) ise psöriazis vulgaris tanısı mevcuttu. Kardiyak MR tetkiki esnasında 16 hasta immunsupresif ilaç (azatiyoprin veya infliximab), 4 hasta ise mesalamin veya steroid kullanmaktaydı. Kardiyak MRG işlemi esnasında tüm hastalar klinik olarak remisyonunda idi.

Ventrikül fonksiyonları ve duvar hareketlerinin değerlendirilmesi

Hasta grubunda sol ventrikül atım hacmi, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül output (çıkıtı) değeri ve kardiyak indeks değerleri kontrol grubundan daha düşük bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Hasta ve kontrol grupları arasında sol ventrikül diyastol sonu hacmi (EDV), sol ventrikül sistol sonu hacmi (ESV) ve miyokardiyal kütle değerleri açısından da gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4: Sol ventrikül fonksiyonlarının hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması

	Sağlıklı	Hasta	P-değeri
EDV (ml)	101,1 ± 21	95,5 ± 23,5	0,532
ESV (ml)	37,4 ± 10,2	38,6 ± 10,9	0,718
SV (ml)	62,7 ± 14,9	56,4 ± 15,3	0,197
LVEF (%)	63 ± 5,9	60,3 ± 6,2	0,179
COutput (L/dk)	4,3 ± 0,95	3,8 ± 0,8	0,114
CIndex (L/dk/m²)	2,4 ± 0,4	2,3 ± 0,36	0,672
MyoMass (gr)	65,8 ± 14,66	68,2 ± 12,5	0,594

EDV: Diyastol sonu hacim, ESV: Sistol sonu hacim, SV: Atım hacmi, LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, COutput: Kardiyak çıkım (output), CIndex: Kardiyak indeks, MyoMass: Miyokardiyal kütle

Miyokardiyal T1 ve T2 zamanlarının değerlendirilmesi

Hasta grubunda miyokardiyal T2 zamanı, kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu ($p = 0.018$). Hasta grubunda kontrast madde öncesi (native) sol ventrikül miyokardiyal T1 zamanı ve ekstraselüller hacim değerleri sağlıklı gruptan yüksek bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Hasta ve kontrol grupları arasında kontrast madde verimi sonrasında elde olunan miyokardiyal T1 değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 5).

Tablo 5: Sağlıklı ve hasta grupta kan ve miyokardiyal T1,T2 değerleri ile ECV değerlerinin bağımsız örneklem t testi ile karşılaştırılması

	Sağlıklı	Hasta	P-değeri
NaT1Myo (msn)	1018 \pm 45	1021 \pm 39	0,822
NaT1Kan (msn)	1552 \pm 99	1611 \pm 105	0,09
T2 (msn)	48 \pm 2,4	50,7 \pm 2,15	0,018
PostT1Myo (msn)	582 \pm 69	556 \pm 63	0,244
PostT1Kan (msn)	478 \pm 103	442 \pm 83	0,271
ECV (%)	29,6 \pm 3,1	30 \pm 2,8	0,643

NaT1Myo: Miyokard Native T1 değeri, NaT1Kan: Kan Native T1 değeri, PostT1Myo: Miyokard postkontrast T1 değeri, PostT1Kan: Kan postkontrast T1 değeri, ECV: *Extracellular Volume*

Hasta ve kontrol grubunda miyokardiyal T1 ve T2 zamanları laboratuvar parametreleri ile karşılaştırıldığında, hematokrit değeri ile kan havuzundaki T1 değeri arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı ($p = 0.0001$, $r = -0.749$). Hasta grubunda ise miyokardiyal T2 zamanı ile ½. saat ve 1.saat sedimentasyon değerleri arasında anlamlı korelasyon bulundu (½. saat için $r = 0.890$, $p = 0.001$; 1. saat için r

= 0.866, p = 0.003). Diğer laboratuvar değerleri ile MRG parametreleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 6).

Tablo 6: Manyetik rezonans görüntüleme parametrelerinin laboratuvar bulguları ile korelasyonu

		WBC	Lenfosit	CRP	LDH	Sedim ½ saat	Sedim 1 sa	ECV	HCT
NaT1Myo (msn)	<i>r</i>	-0,091	-0,183	0,306	0,162	0,164	0,086	0,579	-0,179
	<i>p</i>	0,704	0,44	0,189	0,655	0,559	0,761	0	0,29
NaT1Kan (msn)	<i>r</i>	-0,19	-0,308	0,275	0,426	0,059	0,139	0,371	-0,749
	<i>p</i>	0,423	0,186	0,241	0,22	0,834	0,62	0,026	0
T2 (msn)	<i>r</i>	-0,146	0,247	0,26	-0,42	0,89	0,866	-0,042	-0,279
	<i>p</i>	0,619	0,395	0,369	0,3	0,001	0,003	0,856	0,22
PostT1Myo (msn)	<i>r</i>	-0,483	-0,204	-0,281	-0,402	-0,201	-0,156	-0,021	0,089
	<i>p</i>	0,036	0,403	0,244	0,284	0,492	0,594	0,905	0,605
PostT1 kan (msn)	<i>r</i>	-0,3	-0,072	-0,265	-0,46	-0,254	-0,262	0,162	0,14
	<i>p</i>	0,212	0,77	0,273	0,213	0,382	0,366	0,344	0,416
ECV (%)	<i>r</i>	0,078	-0,07	0,451	0,675	0,086	0,066	1	-0,402
	<i>p</i>	0,752	0,776	0,053	0,046	0,77	0,823	.	0,015
HCT	<i>r</i>	0,202	0,352	-0,384	-0,565	-0,306	-0,437	-0,402	1
	<i>p</i>	0,393	0,128	0,095	0,089	0,268	0,103	0,015	.

NaT1Myo: Miyokard Native T1 değeri, NaT1Kan: Kan Native T1 değeri, PostT1Myo: Miyokard postkontrast T1 değeri, PostT1Kan: Kan postkontrast T1 değeri, ECV: *Extracellular Volume*, WBC: *White Blood Cell*, CRP: *C-Reactive Protein*, HCT: *Hematocrit*

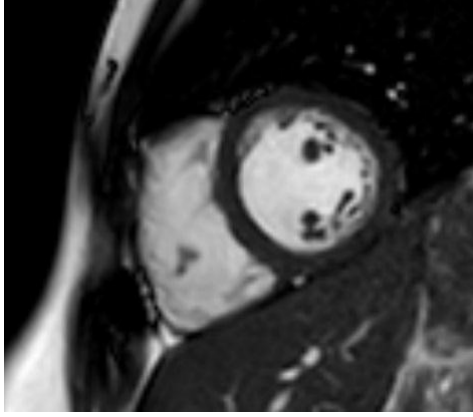
Geç faz kontrastlı görüntülerin değerlendirilmesi

Hasta ve kontrol grubundaki olguların hiçbirinde plevral-perikardiyal efüzyon artışı veya patolojik geç miyokardiyal kontrastlanma saptanmadı. Hasta grubundaki bir olguda fokal miyokardiyal hipokinezi saptandı ancak bu düzeyde patolojik ödem veya geç kontrast tutulumu görülmedi.

OLGU ÖRNEKLERİ

Olgu-1: Otuzdokuz yaşında, altı yıl önce crohn hastalığı tanısı alan kadın hastaya ait kardiyak manyetik rezonans (MR) görüntüleri: a) BTFE sekansında elde olunan kısa aks iki odalı görüntü, b) BTFE sekansında elde olunan uzun aks iki odalı görüntü c) BTFE gerçek dört oda görüntü, d) T2_STIR sekansında elde olunan kısa aks görüntü e) PSIR sekansında elde olunan kısa aks postkontrast görüntü, f) PSIR sekansında elde olunan uzun aks postkontrast görüntü, g, h) Segmental miyokardiyal T1 haritalama, ı) Segmental T1 haritalama ölçüm sonuçları i) Segmental miyokardiyal T2 haritalama, k) Segmental T2 haritalama ölçüm sonuçları

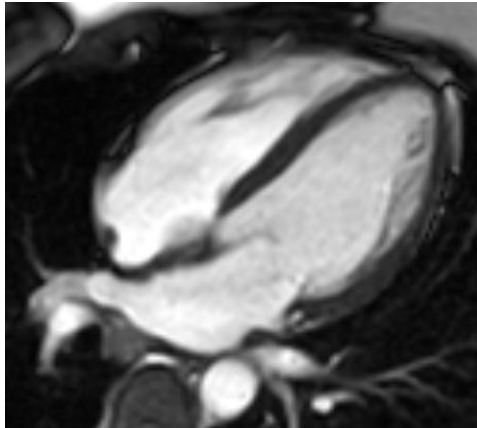
a)



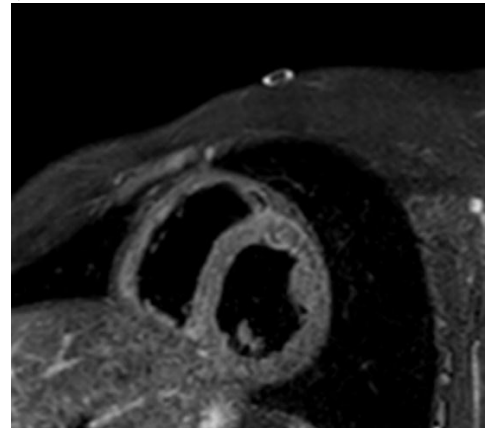
b)



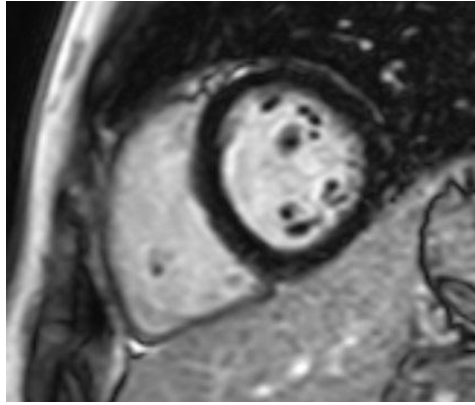
c)



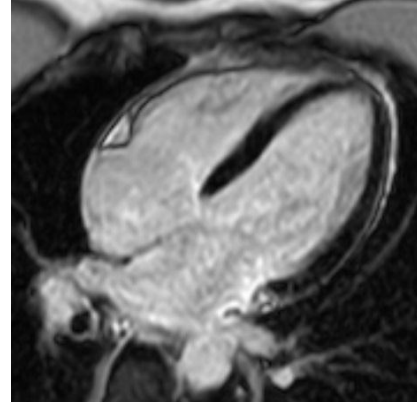
d)



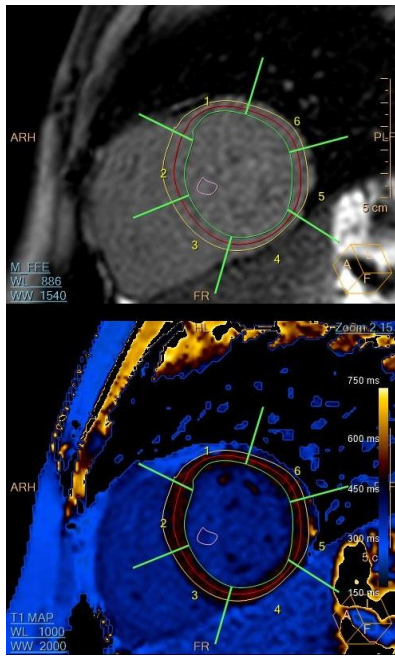
e)



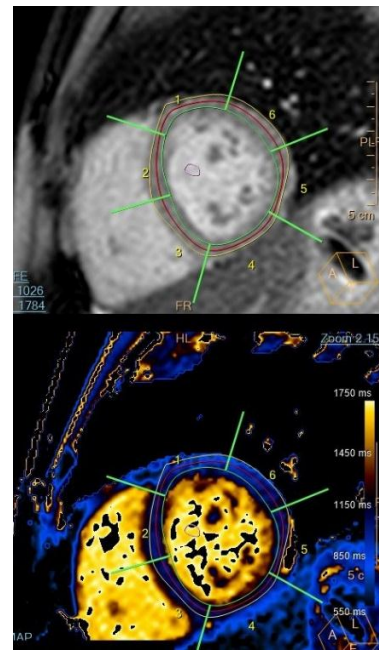
f)



g)



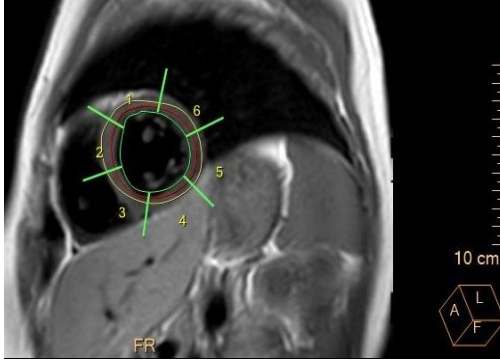
h)



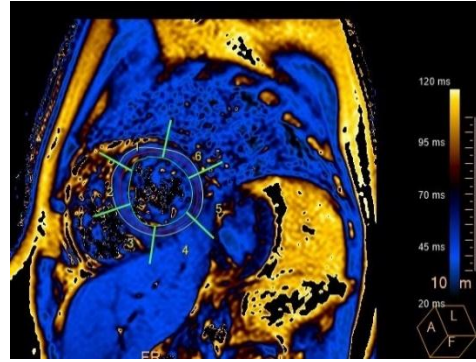
i)

T1 Native: Regional Result-1101, Slice No.: 1							
	Segment 1	Segment 2	Segment 3	Segment 4	Segment 5	Segment 6	Summary
T1 Native	898±153 ...	1082±111...	1101±119...	1126±76...	1062±59...	965±117 ...	1029±142...
R1 Native	1.15±0.19...	0.93±0.08...	0.92±0.08...	0.89±0.06...	0.94±0.05...	1.05±0.15...	0.99±0.15...
T1 Enhanced	478±48.1 ...	475±26.3 ...	485±22.3 ...	497±23.1 ...	484±22.0 ...	487±27.3 ...	483±30.2 ...
R1 Enhanced	2.12±0.28...	2.11±0.12...	2.07±0.10...	2.02±0.10...	2.07±0.10...	2.06±0.12...	2.08±0.15...
ε	30.9 %	37.2 %	36.4 %	35.5 %	35.4 %	32.1 %	34.6 %
ROI Area Native	179 mm ²	141 mm ²	154 mm ²	122 mm ²	111 mm ²	174 mm ²	882 mm ²
ROI Area Enhanced	168 mm ²	260 mm ²	192 mm ²	137 mm ²	159 mm ²	154 mm ²	1070 mm ²
Hematocrit	33.2 %	33.2 %	33.2 %	33.2 %	33.2 %	33.2 %	33.2 %
Field Strength	1.5 T	1.5 T	1.5 T	1.5 T	1.5 T	1.5 T	1.5 T

i)



j)

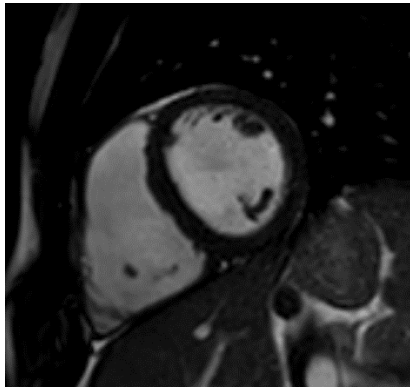


k)

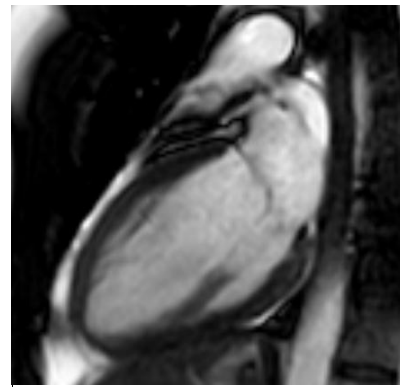
T2 Mapping: Regional Result-1401, Slice No.: 1							
	Segment 1	Segment 2	Segment 3	Segment 4	Segment 5	Segment 6	Summary
T2	55.8±14.0 ms	53.4±9.35 ms	48.7±6.91 ms	50.7±7.27 ms	53.7±4.83 ms	47.9±4.27 ms	51.9±9.04 ms
R2	18.9±3.99 Hz	19.2±2.63 Hz	20.9±2.38 Hz	20.1±2.31 Hz	18.8±1.77 Hz	21.0±1.79 Hz	19.7±2.76 Hz
ROI Area	206 mm ²	294 mm ²	189 mm ²	182 mm ²	200 mm ²	186 mm ²	1257 mm ²
Field Strength	1.5 T	1.5 T	1.5 T	1.5 T	1.5 T	1.5 T	1.5 T

Olgu-2: Kontrol grubu 20 yaşındaki erkeğin kardiyak manyetik rezonans görüntülemesi: a) BTFE sekansında elde olunan kısa aks iki odalı görüntü, b) BTFE sekansında elde olunan uzun aks iki odalı görüntü c) BTFE gerçek dört oda görüntü, d) T2_STIR sekansında elde olunan kısa aks görüntü e) PSIR sekansında elde olunan kısa aks postkontrast görüntü, f) PSIR sekansında elde olunan uzun aks postkontrast görüntü, g, h) Segmental miyokardiyal T1 haritalama, ı) Segmental T1 haritalama ölçüm sonuçları i) Segmental miyokardiyal T2 haritalama, k) Segmental T2 haritalama ölçüm sonuçları

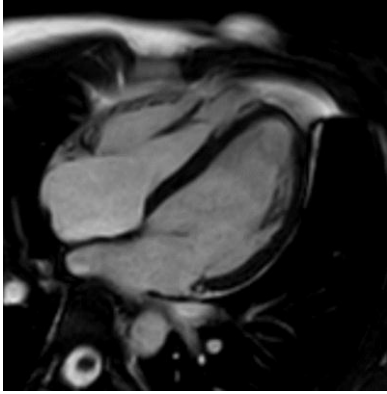
a)



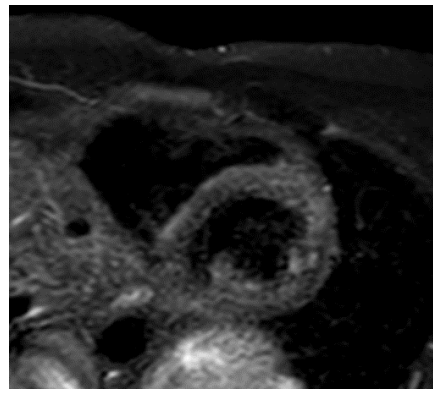
b)



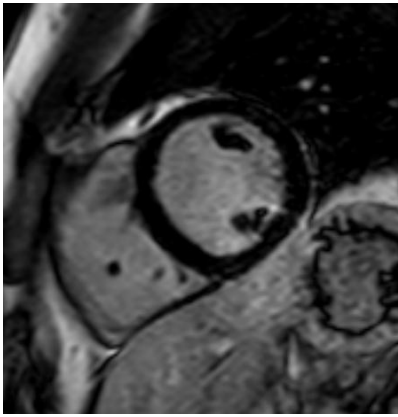
c)



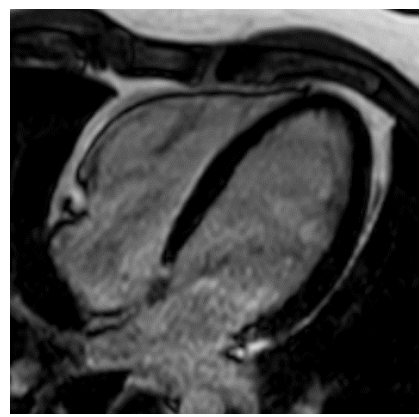
d)



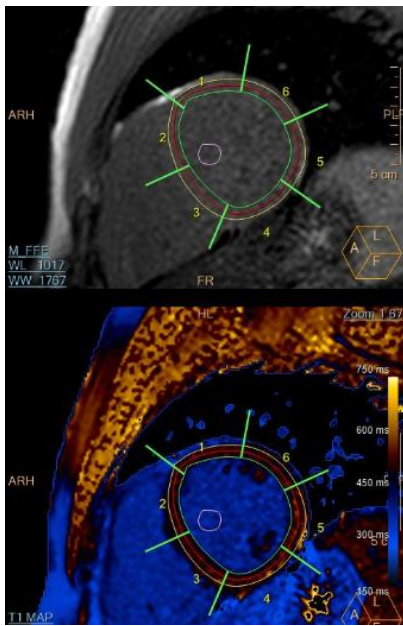
e)



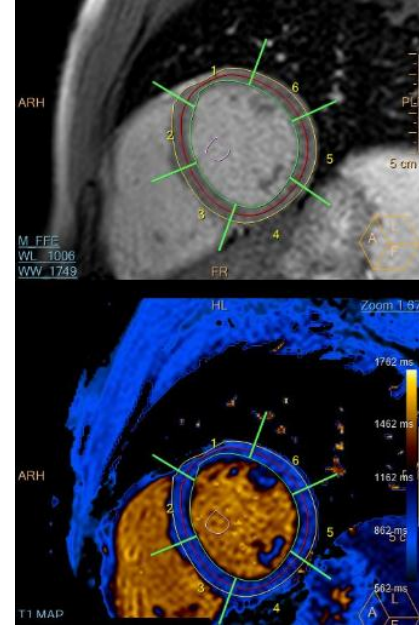
f)



g)



h)



i)

T1 Native: Regional Result-1401, Slice No.: 1							
	Segment 1	Segment 2	Segment 3	Segment 4	Segment 5	Segment 6	Summary
T1 Native	868±136 ...	988±102 ...	965±58.2 ...	991±78.3 ...	984±81.7 ...	923±66.5 ...	958±98.0 ...
R1 Native	1.19±0.27 ...	1.02±0.09 ...	1.04±0.06 ...	1.01±0.08 ...	1.02±0.08 ...	1.09±0.08 ...	1.06±0.14 ...
T1 Enhanced	490±26.0 ...	482±26.7 ...	484±32.0 ...	496±37.5 ...	502±39.9 ...	481±24.0 ...	490±33.0 ...
R1 Enhanced	2.05±0.11 ...	2.08±0.12 ...	2.08±0.15 ...	2.03±0.15 ...	2.00±0.15 ...	2.08±0.10 ...	2.05±0.14 ...
ε	23.3 %	27.9 %	27.0 %	26.4 %	25.5 %	26.1 %	26.2 %
ROI Area Native	220 mm ²	314 mm ²	290 mm ²	299 mm ²	312 mm ²	255 mm ²	1691 mm ²
ROI Area Enhanced	206 mm ²	210 mm ²	242 mm ²	239 mm ²	246 mm ²	210 mm ²	1353 mm ²
Hematocrit	44.9 %	44.9 %	44.9 %	44.9 %	44.9 %	44.9 %	44.9 %
Field Strength	1.5 T	1.5 T	1.5 T	1.5 T	1.5 T	1.5 T	1.5 T

TARTIŞMA

Crohn hastalığı primer olarak gastrointestinal sistem tutulumu ile giden inflamatuvar hastalık olmasına rağmen ekstraintestinal sistemde de tutulum yapabilmektedir. Ekstraintestinal tutulum bu hastalarda morbidite ve mortalitede artışa neden olmaktadır. Crohn hastalarında normal popülasyona göre artmış kardiyovasküler sistem komplikasyonları izlenmekte olup kardiyak nedenli erken ölüm oranlarında da artış bildirilmiştir (8, 9). Biz de bu çalışmada aktif kardiyak yakınması olmayan Crohn hastalarında olası miyokardiyal etkilenimi saptayabilmek için kardiyak manyetik rezonans görüntüleme ve miyokardiyal haritalama teknikleri ile inceleme yaptık. Crohn hastalarında sol ventrikül atım hacmi, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül output (çıkıtı) değeri ve kardiyak indeks değerleri kontrol grubundan daha düşük bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Crohn hastalığı bulunanlarda miyokardiyal T2 zamanı, kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu ($p = 0.018$). Crohn hastalarında kontrast madde öncesi (native) sol ventrikül miyokardiyal T1 zamanı ve ekstraselüller hacim (ECV) değerleri sağlıklı gruptan yüksek idi ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$)

Crohn hastalığında ekstraintestinal tutulum hastaların yaklaşık %25-40'ında gözlenmektedir ve hastalar daha nadir de olsa ekstraintestinal sistem yakınmaları ile başvurabilmektedir. Ekstraintestinal tutulum kardiyovasküler sistemde dahil olmak üzere hemen hemen her organ ve sistemde bulgulara yol açabilmektedir. Crohn hastalarında kardiyovasküler sistem etkileniminin ve erken kardiyak ölümün nedeni tam olarak aydınlatılamamış olsa da bu hastalarda sistemik inflamasyonun kardiyotoksik etkilerine (miyokardit veya ateroskleroz) bağlı olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir metaanalizde crohn hastalarında daha belirgin olmak üzere (rölatif risk = 1.243; %95 güven aralığı, 1.042-1.482) inflamatuvar barsak hastalığı bulunan hastalarda iskemik kalp hastalığı riskinin arttığı gösterilmiştir (8). 2015 yılında 2220 crohn hastası ve 6504 kontrol olgusuyla yapılan bir retrospektif çalışmada kontrol grubunda %8,4 oranında iskemik kalp hastalığı saptanırken hasta grubunda ise bu oran %11,6 olarak bulunmuştur. Ayrıca inflamatuvar barsak hastalığı tanısı alanlarda iskemik kalp hastalığı riskinin ilk yıldan itibaren artış gösterdiği

bildirilmiştir (108). Crohn hastalarında iskemik kalp hastalığı riskindeki artışın nedeni tam aydınlatılmamış olmakla birlikte ön planda sistemik inflamasyona bağlı aterosklerotik değişikliklere bağlı olabileceği düşünülmektedir. Sistemik inflamasyona neden olan diğer bir hastalık olan romatoid artrit de sitokin ve akut faz reaktanlarında artış izlenmiş olup romatoid artrit hastalarında iskemik kalp hastalığı ve artmış kardiyovasküler mortalite arasında iyi tanımlanmış bir ilişki vardır (109). İnflamasyonu baskılayıcı 5-aminosalisilik asit kullanan Crohn hastalarında iskemik kalp hastalığı riski kullanmayanlara göre daha düşük bulunmuştur (9). Crohn hastalarında sistemik inflamasyona neden olabilecek IFN- γ ve IL-17 / IL-22 gibi proinflatuar sitokinler kanda artmış olarak saptanmıştır (110).

İnflatuar barsak hastalıklarında kardiyovasküler patolojinin altta yatan persistan/remittan inflamasyona kronik maruziyetin yanı sıra lipid metabolizmasındaki değişiklikler, uzun süren antiinflatuar ilaçların istenmeyen yan etkilerine de bağlı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca kronik inflamasyon durumunda etkilenen organda patolojik kollajen dağılımının da eşlik ettiği gösterilmiştir. Crohn hastalarında intestinal fibrotik lezyonların oluşumu gösterilmiş olup özellikle hastalık aktivasyon dönemlerinde daha belirgin olarak izlenen bağ dokusu metabolitlerinin kanda artışının Crohn hastalarında fibroproliferatif aktivitenin bir sonucu olabileceğini düşündürmektedir. İnflatuar barsak hastalığı ile ilişkili kronik inflamatuvar durum, kollajen metabolizmasını etkileyerek hem etkilenen organ segmentinde hem de uzaktaki hedef organlarda yetersiz bir kollajen birikmesine neden olabilir (111, 112). Ayrıca inflamatuvar barsak hastalığı bulunanlarda gösterilen nitrik oksit aracılı vazodilatasyon mekanizmasında bozulma ve mikrovasküler yatakta izlenen endotel disfonksiyonu, esansiyel elementlerin ve vitaminlerin eksikliği miyokardiyal fibrozise katkıda bulunabilir (58). Bu patolojik kollajen dağılımının inflamatuvar barsak hastalıklarında diğer organları etkileyip etkilemediği henüz aydınlatılmayı bekleyen konular arasındadır. Çalışmamızda inflamatuvar barsak hastalığı bulunanlarda tariflenen patolojik kollajen dağılımının ve fibroproliferatif aktivitenin miyokardiyal dokuda yol açabileceği değişiklikleri incelemeyi amaçladık. Miyokardiyal dokudaki fibroproliferatif aktiviteye bağlı olarak kollajen doku artışı durumunda buna ikincil olarak ekstrasellüler hacim

miktarında artış olması beklenmektedir. Native T1 haritalama görüntüleri miyokardiyal dokudaki selüler ve ekstraselüler alandan gelen sinyalleri ifade ederken, kontrast madde enjeksiyonundan sonra elde olunan T1 haritalama görüntüleri hücre dışı hacim (ekstraselüler hacim, ECV) fraksiyonunun hesaplanabilmesine izin verir. Miyokardiyal dokudaki kollajen doku miktarındaki artış native T1 değerlerinde uzamaya neden olur ve hesaplanan ekstraselüler volümde artış olması beklenir. Çalışmamızda Crohn hastalarında native T1 değerleri ve ekstraselüler hacim oranları sağlık bireylerden daha yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bu durum olgu sayımızın az olmasından veya hasta grubundaki tüm olguların tedavi altında olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca bulgularımız tedavi altındaki crohn hastalarında erken kardiyak ölüm nedeni olarak miyokardiyal patolojilerden (miyokardit gibi) ziyade koroner aterosklerotik değişikliklere bağlı iskemik kalp hastalıklarını düşündürmektedir.

İnflamatuvar barsak hastalıklarında iskemik kalp hastalığı riskini araştıran çalışmalar incelendiğinde bu hastalarda iskemik kalp hastalığı riskinde artış olduğunu ortaya koymaktadır (9, 108, 113-116). Bununla birlikte inflamatuvar barsak hastalıkları ile iskemik kalp hastalıkları arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (117-119). İnflamatuvar barsak hastalığı bulunanlarda iskemik kalp hastalığı riskinin tedavi ile (inflamatuvar yükün azalması sonucu) önlenebileceği düşünülmektedir. Crohn hastalarından azatioprin veya TNF - α antagonisti ile tedavi alan olgularda iskemik kalp hastalığı riski almayanlara göre daha düşük olarak hesaplanmıştır (9). Bu durum immunsupresif tedavinin Crohn hastalarında endotel disfonksiyonu ve aterosklerotik değişiklikleri önleyebileceği düşüncesini doğurmakta olup olası miyokardiyal tutulum üzerine etkileri net bilinmemektedir. Bizim çalışmamızdaki hasta grubundan 16 hasta immunsupresif ilaç (azatiyoprin veya infliximab) kullanmakta olup bu durumun çalışmamızdaki Crohn hastalarında olası miyokardiyal etkilenimi önlemiş olabileceği düşünülmektedir.

Crohn hastalığı primer olarak gastrointestinal sistem tutulumu yapan inflamatuvar bi hastalık olsa da kas-iskelet sistemi, cilt, karaciğer, pankreas, safra yolları, göz, böbrek, akciğer ve kalp dahil olmak birçok organ ve sistemde tutulum görülebilmektedir (2,3). Crohn hastalarında bildirilen kardiyovasküler

komplasyonlar arasında venöz ve arteriyal tromboembolizm, miyokardit, perikardit, aritmiler ve ileti bozuklukları, sol ventrikül foksion bozuklukları ve kapak fonksiyon bozuklukları bulunmaktadır (60). Bildirilen kardiyak komplasyonların nedenleri arasında tedavide kullanılan ilaçların da sorumlu olabileceği bildirilmiştir (120). Devam eden inflamatuvar süreçte kanda artan TNF-a, IL-1 ve IL-6 gibi mediatörlerin miyositlerde sitotoksik hasara neden olabileceği, devam eden inflamatuvar sürecin kronik dönemde miyosit hasarına ikincil miyosit nekrozu ve miyokardiyal fibrozis ve kardiyak yeniden şekillenmeye (remodellinge) neden olabileceği gösterilmiştir (120, 121). Proinflamatuvar sitokinlerin (CRP, TNF-a ve IL-6) aracılık ettiği inflamatuvar süreç iskemi ve oksidatif stres yoluyla miyokardiyal hasarlanmaya neden olmaktadır (121). Bu süreçte otoantijen ve sitokinlere maruz kalma doğrudan sitotoksositeye neden olarak inflamatuvar mediatörlerin salınmasına ve bağışıklık sisteminin aktivasyonuna neden olabilmektedir. Tariflenen olaylar dizisi akut miyokardite neden olmakla birlikte eğer miyokardit bu safhada tespit edilemezse miyokardiyal hasarlanma devam ederek kronik miyokardit ve fibrozise neden olabilmektedir. Kronik inflamasyonun sonucu olarak değerlendirilen kardiyak remodelling sistolik fonksiyonlarda bozulmaya, kalp boşluklarında genişlemeye, kapak disfonksiyonuna ve miyokardiyal fibrozise bağlı aritmilere neden olabilmektedir (122). Kronik inflamatuvar süreçlerdeki bu durum erken tespit edilmez ve inflamasyon baskılanmaz ise erken kardiyak nedenli ölümlere neden olabilmektedir. Kardiyak hastalık öyküsü ve aktif kardiyak yakınması olmayan Crohn hastaları ile yaptığımız çalışmamızda kardiyak MRG ile crohn hastalarındaki kronik inflamatuvar sürecin erken-orta dönemde kalp üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık. Tariflenen miyokardit durumu kardiyak MRG incelemede safhasına göre bulgu verebilmekte olup miyokardiyal ödem, erken ve geç gadolinyum kontrastlanması şeklinde ortaya çıkabilmektedir (123). Hasta grubunda yaptığımız kardiyak incelemelerde rutin sekanslarda miyokardiyal hasar düşündürebilecek belğin ödematöz sinyal intensite değişikliği ve miyokardiyal patolojik kontrast tutuluşu saptamadık. Ayrıca yaptığımız ekstraselüler volüm hesaplamalarında Crohn hasta grubunda miyosit kaybını düşündüren anlamı ECV artışı saptanmadı ($p = 0,842$). Bu durum başlıca hasta grubumuzdaki başarılı immunsupresif tedavinin sonucu olarak yorumlanmakla birlikte daha geniş hasta

grupları ile bulgularımız desteklenmesi gerektiğini düşünüyoruz. Crohn hastalığındaki inflamatuvar sürecin başarılı yönetilmesi, mediatörlerin ve sistemik inflamasyonun baskılanmasının miyosit hasarlanmasının ve kaybının önüne geçebilmektedir. Bu nedenle immunsupresif tedavi altında olmayan veya yeni tanı almış Crohn hastalarında kardiyak MRG ile değerlendirme yapılması faydalı bilgiler sağlayacaktır.

Diğer bir sistemik inflamatuvar hastalık olan romatoid artrit (RA) hastalarında primer tutulum yeri olan sinoviyumun yanı sıra kardiyak komplikasyonların eşlik edebildiği bilinmektedir. RA'da perikardit, miyokardit, kapak hastalığı, iskemik kalp hastalığı ve kalp yetmezliği gibi komplikasyonlar bildirilmiştir. RA hastalarında da genel popülasyona göre artmış kardiyovasküler morbidite nedeniyle ortalama yaşam beklentisini azaltmaktadır (124). Bu durum sistemik inflamasyonun kardiyovasküler sistem üzerine etkilerine ikincil olduğunu desteklemektedir. RA hastalarında post-mortem çalışmalarda normal popülasyona göre yüksek oranda miyokardit prevalansı bildirilmiştir (125). Bunun yanı sıra RA hastalarında karotis intima-media kalınlığı ve koroner arter kalsifikasyonu gibi subklinik aterosklerotik değişikliklerin aynı yaştaki popülasyona göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. RA hastalarında koroner arter hastalığı normal popülasyona göre ortalama on yıl erken meydana gelme eğiliminde olup miyokard infarktüsü geçirme olasılıkları iki kat yüksek bulunmuştur (126). Aterosklerozun artık kronik inflamatuvar mekanizmalarla ilişkili olduğu ve RA, Crohn hastalığı gibi inflamasyonla karakterize hastalıklarda önemli morbidite ve mortalite nedeni olduğu düşünülmektedir (127). Kardiyak MRG kalbi içeren inflamatuvar süreçlerin değerlendirilmesi için ideal bir teknik olup miyokardit gibi miyokardiyal patolojileri erken dönemde tespit edebilmektedir (128). Erken evre miyokardiyal inflamasyon valığında, sol ventrikül fonksiyonlarında ekokardiyografide belirgin bir bozulma izlenmezken vakaların sadece %20' sinde kardiyak enzim değerlerinde artış saptandığı gösterilmiştir (128). Puntmann ve arkadaşları (129) 24 RA hastası ve 34 kontrol grubunu içeren MRG çalışmasında RA'lı hastalarda ejeksiyon fraksiyonunda azalma ve end-diastolik hacimlerde artış olduğunu bulmuşlar. Bu çalışmada RA'lı grupta yüksek titrede romatoid faktör ve anti-CCP gibi inflamatuvar markerlar tespit edilmiş ve serum CRP değerleri de kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p = 0,01$). Ayrıca bu çalışmada

miyokardiyal global T2 değerleri RA'lı hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş (p = 0,05). Bizim alışmamızda da Crohn hastalığı grubunda sedimentasyon değerleri ve miyokardiyal T2 zamanları, kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu. Bunun nedeni olarak Crohn hastalarında immunsupresif tedaviye rağmen devam eden inflamatuvar süreç olarak düşünülmüştür. Ayrıca Crohn hastalarında miyokardiyal T2 zamanı ile ½. Saat ve 1. saat sedimentasyon değerleri arasında anlamlı korelasyon bulundu (½. saat için r = 0.890, p = 0.001; 1. saat için r = 0.866, p = 0.003). Bu durum miyokardiyal etkilenimin nedeni olarak inflamasyon varlığını destekler niteliktedir. Çalışmamızda crohn hastalarında miyokardiyal ECV oranında anlamlı artış saptanmaması ve geç kontrastlı görüntülerde miyokardiyal fibrozisi düşündüren bulguların izlenmemesi miyokardiyal etkilenimin henüz irrevesibl safhada olmadığını miyokard dokusunda ödem varlığını düşündürmektedir. Ancak kronik safhada Crohn hastalarında miyokardiyal dokudaki etkilenimi saptayabilmek adına daha geniş hasta grupları ve daha uzun süreli inflamatuvar barsak hastalığı tanısı bulunan hastalar ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Aarestrup ve arkadaşları (130) yaptıkları çalışmada inflamatuvar barsak hastalıklı bireylerde artmış kardiyovasküler hastalık riskinin olası nedenini bulmaya çalışmışlardır. Bu çalışmada geniş hasta ve kontrol gruplarında kardiyovasküler hastalık etyolojisinde rol oynayan hiperlipidemi, hipertansiyon, obezite, sigara-alkol kullanımı gibi geleneksel risk faktörlerinin karşılaştırılmasında hastalar arasında bu risk faktörlerinde belirgin artış saptanmamış olup hasta grubunun genel popülasyondaki bireylere göre hastalık aktivitesinden bağımsız olarak yüksek inflamatuvar belirteçlere sahip olduğu bulunmuştur. Bu nedenle inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda artmış kardiyovasküler hastalık riski, geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden ziyade kronik sistemik inflamasyona nedeni olabileceğini bildirdiler (130).

Kıvrak ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılan iki boyutlu ekokardiyografi (speckle tracking echocardiography, STE) alışmasında Crohn hastalarında sol ventrikül fonksiyonları incelenmiştir (131). İncelenen hasta grubu bizim çalışmamızdaki gibi aktif kardiyak şikayeti bulunmayan Crohn hastalarından oluşturulmuştur. Elli Crohn hastası ve elli sağlıklı kontrol grubu ile yapılan çalışmada konvansiyonel ekokardiografik paternler (sol ventrikül fonksiyonları) her

iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hasta ve kontrol grubu arasında sol ventrikül fonksiyonlarında anlamlı farklılık saptanmadı. Kıvrak ve arkadaşları (130) hasta grubunda sol ventrikül global longitudinal strain değerinin Crohn hastalarında daha düşük olduğunu ($p = 0.014$) ve Crohn hastalığı şiddetiyle ters orantılı olduğunu göstermişlerdir ($r = -0.703$, $p < 0.001$) (131). Bizim çalışmamızda ise Crohn hastalarında miyokardiyal T2 zamanının, kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunması Crohn hastalarında subklinik miyokardiyal etkilenim varlığı ihtimalini güçlendirmektedir ($p = 0.018$). Hensel ve arkadaşları (132) inflamatuvar barsak hastalığı bulunan erken hastalık dönemindeki pediatrik hastalarda inflamatuvar barsak hastalığının sol ventrikül miyokardı üzerindeki etkilerini değerlendirmek için yaptıkları çalışmada sol ventrikül çevresel strain oranları hem istirahatte ($p = 0.001$) hem de egzersiz sırasında ($p = 0.022$) hasta grubunda azalmış olarak gözlenmiştir. Bu çalışma İBH'li çocuklarda sağlıklı kontrollere göre miyokardiyal performans parametrelerinde subklinik bozulmayı göstermektedirler. Bu bulgular inflamatuvar barsak hastalığı bulunan olgularda erken subklinik miyokardiyal etkilenimi destekler niteliktedir.

İnflamatuvar barsak hastalıklarında kardiyovasküler komplikasyonların genellikle immün sistem aracılı olduğu düşünülmekte olup miyokardiyal etkilenimin yanı sıra perikardit, endokardit, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, venöz ve arteriyel tromboemboli, aritmiler ve iletim bozuklukları, valvülopati eşlik edebilmektedir (60). Perikardit inflamatuvar barsak hastalıklarında en sık görülen kardiyovasküler komplikasyondur (tüm kardiyovasküler komplikasyonun yaklaşık %70'i). Crohn hastaları arasında prevalansı %0,19 oranında bildirilmiş olup miyokardiyal etkilenim ile birliktelik gösterebilmektedir (120). Bizim çalışmamızda olgu sayımız az olmakla birlikte kardiyak MRG incelemesinde belirgin perikardit bulgusu saptamadık. Bu durum hastaların immunsupresif tedavi altında olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. 2016 yılında yayınlanan geniş serili bir kohort çalışmasında venöz tromboemboli riskinde Crohn hastalarında normal popülasyona göre 3,4 kat artış olduğunu göstermiştir. Ayrıca bu çalışmada inflamatuvar barsak hastalığı bulunanlarda normal popülasyonla karşılaştırıldığında miyokard infarktüsü için 1,2 kat, mezenterik iskemi açısından 3,5 kat ve iskemik inme açısından 1,2 kat risk artışı mevcuttur (133). Bu nedenle Crohn hastalarında tromboembolik olaylar için dikkatli

olunmalıdır.

İnflamatuvar barsak hastalıklarının nadir bir komplikasyonu olarak amiloidoz ortaya çıkabilmektedir. Crohn hastalığı, kronik inflamatuvar artropati, kronik enfeksiyonlar ve periyodik ateş sendromlarından sonra sekonder amiloidozun dördüncü önde gelen nedenidir. Crohn hastalarının yaklaşık %1'inde amiloidoz geliştiği bildirilmiş olup literatürde crohn hastalığı başlangıcı ile amiloidoz gelişimi arasındaki sürenin 1 ile 20 yıl arasında olduğu gösterilmiştir (10). Amiloidoz primer ve sekonder olarak ikiye ayrılabilen ve olup primer amiloidoz immünglobulin hafif zincir üretimine bağlı olarak monoklonal gammopatiye ikincil olarak gelişen amiloidozu temsil eder. Sekonder amiloidoz ise kronik inflamatuvar veya infeksiyöz bir hastalıktan kaynaklanan serum amiloid A (SAA) proteininin artışına ikincil gelişebilmektedir. Sekonder amiloidozdaki öncü protein akut faz reaktanı olan serum amiloid A proteininin terminal parçasıdır. SAA, hepatositler tarafından sentezlenir ve sentezi gen transkripsiyonu, sitokinler, özellikle IL-1 ve IL-6 tarafından düzenlenir. Sağlıklı bireylerde SAA değeri 3 mg/l'dir ancak konsantrasyonu aktif inflamasyon sırasında 1.000 kat artabilir ve bu durum düzelinceye kadar yüksek kalabilir. Amiloidoz sistemik amiloidoz şeklinde gelişebilmekte olup nefropati, enteropati, kardiyomyopati, hepatosplenomegali, tiroid kitlesi şeklinde tutulum yapabilmektedir. Nefropati İBH ile ilişkili amiloidozun en yaygın mortal tezahürüdür ve progresif proteinürik böbrek fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir (10). Kardiyak amiloidoz ise miyosit hasarından bağımsız olarak interstisyel alanda amiloid proteininin birikimi sonucu ortaya çıkan durumdur. Miyosit patolojisinden bağımsız olarak ortaya çıkar ve organda işlev bozukluğuna neden olur. Bu süreçte miyokard dokusunda biriken amiloid ekstraselüler hacimde artışa neden olur; ancak miyokardiyal dokuda gelişen fibrozisten farklı olarak hücrel hasar başlangıçta eşlik etmez. Fibrozise bağlı ekstraselüler volüm artışı miyosit nekroz veya apoptozuna ikincil ortaya çıkarken amiloidoz gelişim sürecindeki ekstraselüler volüm artışı miyosit hasarından bağımsızdır. Ancak ekstraselüler alandaki bu birikim zamanla kardiyak fonksiyonları bozar. Yorgunluk, nefes darlığı, kilo kaybı, periferik ödem, kanama eğilimi, periferik nöropati veya otonomik disfonksiyon semptomları dahil semptomlar çoğunlukla spesifik değildir. Sistemik amiloidoz geliştiğinde kalbin tutulum oranı %60'lara çıkar ve kardiyak tutulum sağkalımı belirlemede en önemli

faktördür (134). Kardiyak MRG miyokardiyal doku karakterizasyonu yapabilmesi ile özellikle T1 ve T2 haritalama ile yapıldığında kardiyak amiloidoz tanısında önemli bilgiler sağlayabilir. Geç kontrastlı serilerde global subendokardiyal kontrast tutuluşu kardiyak amiloidozun teşhisine büyük oranda yardımcı olarak prognoz ile ilişkili olan kardiyak amiloidozun ayırt edici özelliklerinden birisidir. Ancak ileri derecede kalp tutulumunda bile kontrastlanma paterni atipik ve düzensiz olabilir. Miyokardiyal haritalama teknikleri miyokardiyal amiloidozun tanımlanmasında, miyokardiyal amiloid yükünün kantitatif değerlendirilmesinde çok daha değerli bir inceleme tekniğidir. Miyokardiyal T1 relaksasyon sürelerinin hesaplanması amiloidoza ikincil interstisyel genişlemenin saptanmasında faydalıdır. Miyokardiyal haritalama teknikleri ile yapılan ekstraselüler hacim hesaplanması amiloid birikiminin boyutu hakkında bilgi verebilmektedir. Çalışmamızda Crohn hastalarında miyokardiyal amiloidoz varlığını düşündürecek belirgin bulgu saptamadık. Crohn hastalarında miyokardiyal dokuda hesaplanan ekstraselüler hacim kontrol grubundan anlamlı derecede farklılık göstermemekteydi ($p = 0,643$). Ayrıca miyokardiyal T1 native değerlerinde her iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p = 0,822$). Bu durum Crohn hastalarında sistemik amiloidoz gelişme ihtimalinin oldukça düşük (%0,5-1) olmasından, hasta grubumuzdakilerin ortalama hastalık süresinin nispeten düşük olmasından veya hastalarımızın antiinflamatuvar tedavi alıyor olması ile ilgili olabileceğini düşünmekteyiz.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Hasta sayımızın az olması çalışmamızın en önemli kısıtlılığıdır. Ancak literatürde Crohn hastalarında olası etkilenimi kardiyak MRG ile inceleyen başka çalışma olmaması ve bu konudaki ilk çalışma olması, çalışmamızın güçlü yanlarıdır. Çalışmamızdaki bir diğer kısıtlılık ise crohn hastalarındaki tanı sonrası hastalık süresinin nispeten kısa olması ve tüm hastaların tedavi altında olmasıdır. Daha uzun hastalık süresinde ve tedavi altında olmayan hastalarda bulguların farklılık gösterebileceğini düşünüyoruz. Bu nedenle daha geniş hasta ve kontrol grupları ile yapılacak çalışmalar hem bulgularımızın desteklenmesi hem de Crohn hastalarında miyokardiyal etkilenime ışık tutabilmesi açısından faydalı olacaktır.

SONUÇLAR

- Bu çalışmada Crohn hastalarında erken kardiyak komplikasyonlara neden olabilecek olası subklinik miyokardiyal etkilenim kardiyak MRG ile araştırıldı.
- Crohn hastalarında, sağlıklı bireylere göre artmış erken kardiyak ölüm sıklığı bildirilmiş olup bu çalışma aktif kardiyak yakınması olmayan Crohn hastalarını kardiyak MRG ile değerlendiren ilk çalışmadır.
- Çalışmamızda kardiyak MRG’de haritalama teknikleri (T1, T2 haritalama) ile miyokardiyal doku değerlendirmesinin yanı sıra morfolojik ve fonksiyonel değerlendirme de yapıldı.
- Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet, yaş, boy, kilo, kalp atım hızı ve hematokrit değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).
- Sol ventrikül fonksiyonel parametreleri ve miyokardiyal kütle değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).
- Hasta grubunda kontrast madde öncesi (native), kontrast madde sonrası sol ventrikül miyokardiyal T1 değerleri ve ekstraselüller hacim (ECV) değerleri de her iki grup arasında anlamlı farklılık göstermedi ($p > 0.05$).
- Bulgular Crohn hastalarında T1 değerinde anlamlı artışa ve miyokardiyal dokuda ekstraselüller hacimde artışa neden olabilecek fibrozis veya birikimi düşündürmemekle birlikte daha uzun hastalık süresine sahip Crohn hastalarında yapılacak çalışmalarla bu bulgunun doğrulanması gerekmektedir.
- Crohn (hasta) grubunda miyokardiyal T2 zamanı, kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu ($p = 0.018$). Ayrıca hasta grubunda miyokardiyal T2 zamanı ile ½. saat ve 1. saat sedimentasyon değerleri arasında anlamlı korelasyon mevcut idi (½. saat için $r = 0.890$, $p = 0.001$; 1. saat için $r = 0.866$, $p = 0.003$).
- Hasta grubunda miyokard dokusunda T2 değerlerinde artış ön planda erken dönem hücresel boyuttaki ödematöz değişikliği düşündürmekte olup, bu değişikliklerin Crohn hastalarında devam eden inflamatuvar süreç veya tedaviye bağlı olabileceği düşünülmüştür.
- Bu çalışmada Crohn hastalığı bulunanlarda ortanca hastalık süresi 42 ay (aralık; 11-168 ay) olup kronik dönemdeki etkilenimler açısından çalışmamızın daha uzun süreli hastalığa sahip bireylerde ve daha çok hasta sayısına sahip çalışmalarla desteklenmesi faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Torres J, Mehandru S, Colombel J, Peyrin-Biroulet L. Crohn's Disease. *Lancet* 2017; 389:1741-55.
2. Levine JS, Burakoff R. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2011;7(4):235-41.
3. Isaacs KL. How prevalent are extraintestinal manifestations at the initial diagnosis of IBD? *Inflamm. Bowel Dis.* 2008;14:198-99.
4. Wilson PWF. Evidence of Systemic Inflammation and Estimation of Coronary Artery Disease Risk: A Population Perspective. *Am. J. Med.* 2008;121:15-20.
5. Dağlı N, Poyrazoğlu OK, Dağlı AF, Őahbaz F, Karaca I, Kobat AM, et al. Is inflammatory bowel disease a risk factor for early atherosclerosis? *Angiology* 2010;61(2): 198-204.
6. Isaacs KL, Lewis JD, Sandborn WJ, Sands BE, Targan SR. State of the art: IBD therapy and clinical trials in IBD. *Inflamm. Bowel Dis.* 2005;11:3-12.
7. Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K, et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N. Engl. J. Med.* 2004;351(25):2599-2610.
8. Feng W, Chen G, Cai D, Zhao S, Cheng J, Shen E. Inflammatory bowel disease and risk of ischemic heart disease: An updated meta-analysis of cohort studies. *Journal of the American Heart Association* 2017;6(8):1-9.
9. Rungoe C, Basit S, Ranthe MF, Wohlfahrt J, Langholz E, Jess T. Risk of ischaemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: A nationwide Danish cohort study. *Gut* 2013;62(5):689-94.
10. Greenstein AJ, Sachar DB, Panday AK, Dikman SH, Meyers S, Heimann T, et al. Amyloidosis and inflammatory bowel disease: A 50-year experience with 25 patients. *Medicine Baltimore* 1992;71(5): 261-70.
11. Wester AL, Vatn MH, Fausa O. Secondary amyloidosis in inflammatory bowel disease: A study of 18 patients admitted to Rikshospitalet University Hospital, Oslo, from 1962 to 1998. *Inflammatory Bowel Diseases* 2001;7(4):295-300.
12. Sarrouj BJ, Zampino DJ, Cilursu AM. Pericarditis as the initial manifestation

- of inflammatory bowel disease. *Chest* 1994;106(6):1911-12.
13. Sørensen HT, Fonager KM. Myocarditis and inflammatory bowel disease a 16-year danish nationwide cohort study. *Danish Medical Bulletin* 1997;44(4):442-44.
 14. Hensel KO, Schneyder FEA, Wilke L, Heusch A, Wirth S, Jenke AC. Speckle Tracking Stress Echocardiography Uncovers Early Subclinical Cardiac Involvement in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Scientific Reports* 2017;7:1-8.
 15. Gerche AL, Claessen G, Van de Bruaene A, Pattyn N, Van Cleemput J, Gewillig M, et al. Cardiac MRI: A new gold standard for ventricular volume quantification during high-intensity exercise. *Circ: Cardiovascular Imaging - AHA Journals* 2013;6(2):329-38.
 16. Xu RY, Zhu XF, Yang Y, Ye P. High-sensitive cardiac troponin T. *Journal of Geriatric Cardiology* 2013;10:102-9.
 17. León D, Martín M, Corros C, Santamarta E, Costilla S, Lambert JL. Usefulness of cardiac MRI in the early diagnosis of endomyocardial fibrosis. *Revista Portuguesa de Cardiologia* 2011;31(5):401-2.
 18. Weinhaus AJ, Roberts KP. Anatomy of the human heart. In: Iaizzo PA ed. *Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology and Devices*. 1st Ed. Humana Press 2005:51-79.
 19. Moore KL, Agur AM, eds. *Temel Klinik Anatomi*. Elhan A, Çev. Ed, 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2006:
 20. Broderick LS, Brooks GN, Kuhlman JE. Anatomic pitfalls of the heart and pericardium. *Radiographics* 2005; 25:441-53.
 21. Socratic Anatomy and Physiology. <https://socratic.org> Erişim tarihi:3 Ağustos 2020.
 22. Ho SY, Anderson RH, Sánchez-Quintana D. Atrial structure and fibres: Morphologic bases of atrial conduction. *Cardiovascular Research* 2002;54(2):325-6.
 23. Ho SY, Cabrera JA, Sanchez-Quintana D. Left atrial anatomy revisited. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2012;5:220-8.
 24. Dell'Italia LJ. Anatomy and Physiology of the Right Ventricle. *Cardiology*

- Clinics 2012;30(2):167–87.
25. Ho SY. Anatomy and myoarchitecture of the left ventricular wall in normal and in disease. *European Journal of Echocardiography* 2009;10(8):3-7.
 26. Kini S, Bis KG, Weaver L. Normal and variant coronary arterial and venous anatomy on high-resolution CT angiography. *American Journal of Roentgenology*. 2007;188: 1665-74.
 27. Ballesteros LE, Ramirez LM, Quintero ID. Right coronary artery anatomy: anatomical and morphometric analysis. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery* 2011;26(2):230-6.
 28. Sundaram B, Patel S, Bogot N, Kazerooni EA. Anatomy and terminology for the interpretation and reporting of cardiac MDCT: Part I, structured report, coronary calcium screening, and coronary artery anatomy. *American Journal of Roentgenology*. 2009;192: 574-583.
 29. Karaca M, Dinçkal MH, Öncel G. Koroner sinüs anatomisi ve klinik önemi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2007;35(7): 436-40.
 30. Park DS, Fishman GI. Development and Function of the Cardiac Conduction System in Health and Disease. *Journal of Cardiovascular Development and Disease* 2017;4(2);1-10.
 31. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus EV. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology* 2010;139(4):1147–55.
 32. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Gut* 2006;55:1-15.
 33. Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, Park R, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases* 2001;8(4):244–50.
 34. Loftus EV, Schoenfeld P, Sandborn WJ. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America: A systematic review. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2002;16:51–60
 35. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*

- 2004;126(6):1504–17.
36. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scandinavian journal of gastroenterology* 1989;170:2-6.
 37. Sands BE. From symptom to diagnosis: Clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2004;126(6):1518–32.
 38. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Management of Crohn's disease in adults. *The American Journal of Gastroenterology* 2009;104(2):465-83.
 39. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004;53(8):1-16.
 40. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-Month* 2018;64(2):20-57.
 41. Freeman HJ. Granuloma-positive Crohn's disease. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2007; 21(9): 583–87.
 42. Laurent PB, Loftus E, Colombel JF, Sandborn WJ. The natural history of fistulizing Crohn's disease: A population-based study. *Gastroenterology* 2000;105(2):289-97.
 43. Steinberg DM, Cooke WT, Williams JA. Abscess and fistulae in Crohn's disease. *Gut* 1973;14(11):865–69.
 44. Chang CW, Wong JM, Tung CC, Shih L, Wang HY, Wei SC. Intestinal Stricture in Crohn's Disease *Intestinal Research Journal* 2015;13: 19-26.
 45. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The Prevalence of Extraintestinal Diseases in Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study, *American Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2001;96(4):1116-22.
 46. De Vos M. Joint involvement associated with inflammatory bowel disease. *Digestive Diseases* 2009;27:511–15.
 47. Veloso FT. Review article: Skin complications associated with inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2004;20(4): 50–3.
 48. Thomas AS, Lin P. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Ophthalmology* 2016; 27(6):552-60.
 49. Palmela C, Peerani F, Castaneda D, Torres J, Itzkowitz SH. Inflammatory Bowel Disease and Primary Sclerosing Cholangitis: A Review of the

- Phenotype and Associated Specific Features. *Gut Liver* 2018; 12(1): 17–29.
50. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010;4:28-62.
 51. Ford AC, Kane SV, Khan KJ, Achkar JP, Talley NJ, Marshall JK, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Gastroenterology* 2011;106(4):617-29.
 52. Patel V, Wang Y, Macdonald JK, McDonald JWD, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;26(8):29-31.
 53. Buisson A, Chevaux JB, Allen PB, Bommelaer G, Peyrin-Biroulet L. Review article: The natural history of postoperative Crohn's disease recurrence. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2012;35(6):625–33.
 54. Schicho R, Marsche G, Storr M. Cardiovascular complications in inflammatory bowel disease. *Curr Drug Targets* 2015;16(3):181-88.
 55. Singh S, Singh H, Loftus EV Jr, Pardi S. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2014; 12(3):382-93.
 56. Wiedermann CJ, Kiechl S, Dunzendorfer S, Schratzberger P, Egger G, Oberhollenzer F et al. Association of endotoxemia with carotid atherosclerosis and cardiovascular disease: prospective results from the Bruneck Study. *Journal of the American College of Cardiology* 1999; 34(7):1975-81.
 57. De Simone M, Cioffi U, Contessini-Avesani E, Oreggia B, Paliotti R, Pierini A et al. Elevated serum procollagen type III peptide in splanchnic and peripheral circulation of patients with inflammatory bowel disease submitted to surgery. *BMC Gastroenterology* 2004;4:29.
 58. Hatoum OA, Binion DG, Otterson MF, Gutterman D. Acquired microvascular dysfunction in inflammatory bowel disease: loss of nitric oxide-mediated vasodilation. *Gastroenterology*. 2003;125(1):58–69.
 59. Waśko-Czopnik D, Paradowski L. The influence of deficiencies of essential

- trace elements and vitamins on the course of Crohn's disease. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2012;21(1):5–11.
60. Vizzardi E, Sciatti E, Bonadei I. Subclinical cardiac involvement in Crohn's disease and ulcerative colitis: an echocardiographic case-control study. *Panminerva Medica*. 2016;58(2):115–120.
 61. Katsanos KH, Tsianos EV. The heart in inflammatory bowel disease. *Annals of Gastroenterology*. 2002;15(2):124–133.
 62. Möllenhoff K, Oros-Peusquens AM, Shah NJ. Introduction to the Basics of Magnetic Resonance Imaging. *NeuroMethods* 2011;71:75-98.
 63. Berger A. Magnetic resonance imaging. *British Medical Journal* 2002;324(7328): 35.
 64. Currie S, Hoggard, Craven IJ, Hadjivassiliou M, Wilkinson ID. Understanding MRI: Basic MR physics for physicians. *Postgraduate Medical Journal* 2013;89:209–223.
 65. Tuncel E. *Klinik Radyoloji 2*. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2011:106-22.
 66. Pooley RA. Fundamental physics of MR imaging. *Radiographics* 2005;25(4): 1087–99.
 67. Bitar R, Leung G, Perng R, Tadros S, Moody AR, Sarrazin J et al. MR pulse sequences: What every radiologist wants to know but is afraid to ask. *Radiographics* 2006;26(2):513–37.
 68. Tseng WYI, Su MYM, Tseng YHE. Introduction to cardiovascular magnetic resonance. Technical principles and clinical applications. *Acta Cardiologica Sinica* 2016;32(2):129–44.
 69. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus panel report. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2004;6(4):727–765.
 70. Nacif MS, Zavodni A, Kawel N, Choi EY, Lima JAC, Bluemke DA. Cardiac magnetic resonance imaging and its electrocardiographs (ECG): tips and tricks. *The International Journal of Cardiovascular Imaging* 2012;28(6):1465–75.

71. Ginat DT, Fong MW, Tuttle DJ, Hobbs SK, Vyas RC. Cardiac imaging: Part 1, MR pulse sequences, imaging planes, and basic anatomy. *American Journal of Roentgenology* 2011;197(4):808–15.
72. Taylor AM, Bogaert J. Cardiovascular MR Imaging Planes and Segmentation. In: Baert AL, Reiser MF, Hricak H, and Knauth M, eds. *Clinical Cardiac MRI*. First Ed. Berlin: Springer International Publishing, 2012, pp. 93–108.
73. Boxt LM. Cardiac MR imaging: a guide for the beginner. *Radiographics* 1999;19(4):1009-25.
74. Pierson AD. Essentials of cardiac MRI in clinical practice. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2016;18:T10.
75. Simonetti OP, Finn JP, White RD, Laub G, Henry DA. Black blood T2-weighted inversion-recovery MR imaging of the heart. *Radiology* 1996;199:49–57.
76. Ridgway JP. Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part I. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2010; 12:1-28.
77. Saeed M, Van TA, Krug R, Hetts SW, Wilson MW. Cardiac MR imaging: current status and future direction. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy* 2015;5(4):290–310.
78. Carr JC, Simonetti O, Bundy J, Li D, Pereles S, Finn JP. Cine MR angiography of the heart with segmented true fast imaging with steady-state precession. *Radiology* 2001;219(3):828–34.
79. Chavhan GB, Babyn PS, Jankharia BG, Cheng HLM, Shroff MM. Steady-state MR imaging sequences: Physics, classification, and clinical applications,” *Radiographics* 2008;28(4):1147–60.
80. Thiele H, Nagel E, Paetsch I, Schnackenburg B, Bornstedt A, Kouwenhoven M. Functional cardiac MR imaging with steady-state free precession (SSFP) significantly improves endocardial border delineation without contrast agents. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2001;14(4):362–67.
81. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O. Relationship of MRI Delayed Contrast Enhancement to Irreversible Injury, Infarct Age, and Contractile Function. *Circulation* 1999;100(19):1992–2002.
82. Arheden H, Saeed M, Higgins CB, Gao DW, Bremerich J, Wytenbach R.

- Measurement of the distribution volume of gadopentetate dimeglumine at echo-planar MR imaging to quantify myocardial infarction: Comparison with ^{99m}Tc-DTPA autoradiography in rats. *Radiology* 1999; 211(3):698–708.
83. Kellman P, Arai AE. Cardiac imaging techniques for physicians: Late enhancement. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2012;36(3) 529–42.
 84. Kim RJ, Shah DJ, Judd RM. How we perform delayed enhancement imaging. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2003;5(3):505–14.
 85. Detsky JS, Graham JJ, Vijayaraghavan R, Biswas L, Stainsby JA, Guttman MA. Free-breathing, nongated real-time delayed enhancement MRI of myocardial infarcts: A comparison with conventional delayed enhancement. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2008;28(3):621–25.
 86. Hunold P, Schlosser T, Vogt FM, Eggebrecht H, Schmermund A, Bruder O. Myocardial Late Enhancement in Contrast-Enhanced Cardiac MRI: Distinction Between Infarction Scar and Non-Infarction-Related Disease. *American Journal of Roentgenology* 2005;184(5):1420–26.
 87. Messroghli DR, Greiser A, Fröhlich M, Dietz R, Schulz-Menger J. Optimization and validation of a fully-integrated pulse sequence for modified look-locker inversion-recovery (MOLLI) T1 mapping of the heart. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2007;26, no. 4, pp. 1081–86.
 88. Kellman P, Arai AE, McVeigh ER, Aletras AH. Phase-sensitive inversion recovery for detecting myocardial infarction using gadolinium-delayed hyperenhancement. *Magnetic Resonance in Medicine* 2002;47(2):372–83.
 89. Salerno M, Kramer CM. Advances in parametric mapping with CMR imaging. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2013;6(7):806-22.
 90. Germain P, Ghannudi SE, Jeung MY, Ohlmann P, Epailly E, Roy C, et al. Native T1 Mapping of the Heart – A Pictorial Review. *Clinical Medicine Insights: Cardiology* 2014; 8:1–11.
 91. Piechnik SK, Ferreira VM, Dall'Armellina E, Cochlin LE, Greiser A, Neubauer S, et al. Shortened Modified Look-Locker Inversion recovery (ShMOLLI) for clinical myocardial T1-mapping at 1.5 and 3 T within a 9 heartbeat breathhold. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2010 Nov 19;12(1):69.

92. Chow K, Flewitt JA, Green JD, Pagano JJ, Friedrich MG, Thompson RB. Saturation recovery single-shot acquisition (SASHA) for myocardial T 1 mapping. *Magnetic Resonance in Medicine* 2014;71(6):2082–95.
93. Lurz JA, Luecke C, Lang D, Besler C, Rommel KP, Klingel K, et al. CMR–Derived Extracellular Volume Fraction as a Marker for Myocardial Fibrosis: The Importance of Coexisting Myocardial Inflammation. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2018;11:38-45.
94. Haaf P, Garg P, Messroghli DR, Broadbent DA, Greenwood JP, Plein S. Cardiac T1 Mapping and Extracellular Volume (ECV) in clinical practice: A comprehensive review. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2016;18:89.
95. Parsai C, Ohanlon R, Prasad SK, Mohiaddin RH. Diagnostic and prognostic value of cardiovascular magnetic resonance in non-ischaeamic cardiomyopathies. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2012 2;14(1):54.
96. Sado DM, Flett AS, Banyersad SM, White SK, Maestrini V, Quarta G, et al. Cardiovascular magnetic resonance measurement of myocardial extracellular volume in health and disease. *Heart* 2012;98(19):1436-41.
97. White SK, Sado DM, Fontana M, Banyersad SM, Maestrini V, Flett AS, et al. T1 mapping for myocardial extracellular volume measurement by CMR: Bolus only versus primed infusion technique. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2013;6(9):955-62.
98. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, Grosse-Wortmann L, He T, Kellman P, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2 and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2017;19:1-24.
99. Thavendiranathan P, Walls P, Giri S, Verhaert D, Rajagopalan S, Moore S, et al. Improved detection of myocardial involvement in acute inflammatory cardiomyopathie using T2 mapping. *Circulation: Cardiovascular Imaging* 2012;5(1):102-10.

100. Triadyaksa P, Oudkerk M, Sijens PE. Cardiac T₂* mapping: Techniques and clinical applications. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2019.
101. Modell B, Khan M, Darlison M, Westwood MA, Ingram D, Pennell DJ. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T₂* cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2008 25;10(1):42.
102. Koochi F, Kazemi T, Miri-Moghaddam E. Cardiac complications and iron overload in beta thalassemia major patients—a systematic review and meta-analysis. *Annals of Hematology* 2019;98(6):1323-31.
103. Pennell DJ. T₂* magnetic resonance and myocardial iron in thalassemia. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2005;1054,:373–78.
104. Kramer CM, Barkhausen J, FlammSD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance (CMR) protocols 2013 update. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2013;15(1):91.
105. Menger JS, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, et al. Standardized image interpretation and post-processing in cardiovascular magnetic resonance - 2020 update. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2020; 19:1-22.
106. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jakobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002; 105(4):539-42.
107. Maron MS. Clinical utility of cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2012;14:13.
108. Close H, Mason JM, Wilson DW, Hungin APS, Jones R, Greg R. Risk of Ischaemic Heart Disease in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Cohort Study Using the General Practice Research Database. *Plos one* 2015; 10:1-15.
109. Maradit-Kremers H, Crowson C.S. Nicola PJ, Ballman KV, Roger VL, Jacobsen SJ, et al. Increased Unrecognized Coronary Heart Disease and Sudden Deaths in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and*

- Rheumatism 2005; 52(2): 402–11.
110. Strober W, Fuss IJ. İnflamatuvar barsak hastalığı patogenezinde proinflamatuvar sitokinler. *Gastroenteroloji* 2011; 140: 1756–67.
 111. Kjeldsen J, Schaffalitzky de Muckadell OB, Junker P. Seromarkers of collagen I and III metabolism in active Crohn's disease. Relation to disease activity and response to therapy. *Gut*. 1995;37:805–10.
 112. Kjeldsen J, Rasmussen M. Schaffalitzky de Muckadell, O. B., Kronborg, O. & Junker, P. Collagen metabolites in the peripheral and splanchnic circulation of patients with Crohn disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2001;36:1193–97.
 113. Tsai M- S, Lin C- L, Chen H- P, Lee P- H, Sung F- C, Kao C- H. Long-term risk of acute coronary syndrome in patients with inflammatory bowel disease: a 13- year nationwide cohort study in an Asian population. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20:502–07.
 114. Yarur AJ, Deshpande AR, Pechman DM, Tamariz L, Abreu MT, Sussman DA. Inflammatory bowel disease is associated with an increased incidence of cardiovascular events. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:741–47.
 115. Kristensen SL, Ahlehoff O, Lindhardsen J, Erichsen R, Jensen GV, Torp-Pedersen C, Nielsen OH, Gislason GH, Hansen PR. Disease activity in inflammatory bowel disease is associated with increased risk of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death—a Danish nationwide cohort study. *PLoS ONE.* 2013;8:e56944.
 116. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of subsequent coronary heart disease in patients hospitalized for immune- mediated diseases: a nationwide follow- up study from Sweden. *PLoS ONE.* 2012;7:e33442.
 117. Osterman MT, Yang YX, Brensinger C, Forde KA, Lichtenstein GR, Lewis JD. No increased risk of myocardial infarction among patients with ulcerative colitis or Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:875–80.
 118. McAuliffe ME, Lanes S, Leach T, Parikh A, Faich G, Porter J, Holick C, Esposito D, Zhao Y, Fox I. Occurrence of adverse events among patients with inflammatory bowel disease in the healthcore integrated research database. *Curr Med Res Opin.* 2015;31:1655–64.
 119. Dregan A, Charlton J, Chowienczyk P, Gulliford MC. Chronic inflammatory

- disorders and risk of type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease, and stroke: a population- based cohort study. *Circulation*. 2014;130:837–44.
120. Asadi J, Bhandari S, Ahmed N. Mesalazine-induced myopericarditis in a patient with ulcerative colitis. *Echo Research and Practice*. 2017;5(1):K1–K5.
 121. Bracamonte-Baran W, Cihakova D. Cardiac Autoimmunity: Myocarditis. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 1003: 187–221.
 122. Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, Gimeno-Blanes J, Felix SB et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal* 2013. 34 2636–48.
 123. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, Holmvang G, Alakija P, Cooper LT et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC white paper. *JACC* 2009. 53 1475–87.
 124. Kitas GD, Erb N. Tackling ischaemic heart disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*2003;42(5):607–13.
 125. Lebowitz WB. The heart in rheumatoid arthritis (rheumatoid disease): a clinical and pathological study of sixty-two cases. *Ann Intern Med* 1963;58:102–23.
 126. Solomon DH, Goodson NJ, Katz JN, Weinblatt ME, Avorn J, Setoguchi S, et al. Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65(12):1608–12.
 127. del Rincon IM, O'Leary DH, Haas RW, Escalante A. Effect of glucocorticoids on the arteries in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;50:3813–22.
 128. Abdel-Aty H, Boye P, Zagrosek A, Wassmuth R, Kumar A, Messroghli D et al. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1815–22.
 129. Puntmann VO, Taylo PC, Barr A, Schnackenburg B, Jahnke C, Paetsch I. Towards understanding the phenotypes of myocardial involvement in the presence of self-limiting and sustained systemic inflammation: a magnetic resonance imaging study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49(3): 528–35.

130. Aarestrup J, Jess T, Kobylecki CJ, Nordestgaard BG, Allin KH. Cardiovascular Risk Profile Among Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Population-based Study of More Than 100 000 Individuals. *J Crohns Colitis*. 2019; 13(3): 319-23.
131. Kivrak T, Sunbul M, Cincin A, Kani T, Durmus E, Banzragch M et al. Two-dimensional speckle tracking echocardiography is useful in early detection of left ventricular impairment in patients with Crohn's disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016 Jul; 20(15) : 3249-54.
132. Hensel OK, Schneyder FEA, Wilke L, Heusch A, Wirth S, Jenke AC. Speckle Tracking Stress Echocardiography Uncovers Early Subclinical Cardiac Involvement in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Sci Rep*. 2017; 7: 2966.
133. Zezos P, Kouklakis G, Saibil F. Inflammatory bowel disease and thromboembolism. *World Journal of Gastroenterology*. 2014; 20(38): 13863-878.
134. Fontana M, Ćorović A, Scully P, Moon JC. Myocardial Amyloidosis: The Exemplar Interstitial Disease. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging*. 2019; 12: 2345–56.