

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYODİAGNOSTİK
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Bilge ÇAKIR

**T2 AĞIRLIKLI GRADİENT EKO MANYETİK
REZONANS GÖRÜNTÜLEMEDE
SEREBRAL MİKROKANAMALAR**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Alptekin TOSUN

EDİRNE - 2006

TEŐEKKÜR

YetiŐmem ve bugünlere ulaŐmamda gecegündüz demeden yoğun istekle çalıŐarak ihtiyacım olan ilgi ve alakayı her zaman fazlasıyla gösteren, eğitimimde tarif edemeyeceğim kadar katkıları olan ve aynı zamanda tezimin hazırlanmasında yakın ilgi ve desteğini hiç esirgemeyip daima arkamda olan kıymetli hocam sayın Prof. Dr. Bilge ÇAKIR'a tüm içtenliğimle teŐekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
ÇEŞİTLİ SEREBROVASKÜLER PATOLOJİLERDE MRG BULGULARI..	3
GEREÇ VE YÖNTEM.....	12
BULGULAR.....	14
TARTIŞMA.....	28
SONUÇLAR.....	33
ÖZET.....	34
SUMMARY.....	36
KAYNAKLAR.....	38
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ADC	: Apparent Diffusion Coefficient (Görünürdeki Difüzyon Katsayısı)
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CADASIL	: Subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati görülen serebral otozomal dominant arteriyopati
FA	: Flip Angle (Sapma Açısı)
FLAIR	: Fluid Attenuated Inversion Recovery
FLASH	: Fast Low Angle Shot
FOV	: Field of View
GRE	: Gradient Eko
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
SE	: Spin Eko
T1A	: T1 Ağırlıklı
T2A	: T2 Ağırlıklı
T2*	: T2-Star
TE	: Time Eko
TR	: Time Repetition (tekrarlama zamanı)

GİRİŞ VE AMAÇ

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) serebrovasküler hastalıkların tanısında yaygın olarak kullanılan başlıca kesit görüntüleme yöntemleridir. Son yıllarda MRG yöntemi ile serebrovasküler hastalık grubunda tanımlanan mikrokanama insidansı, farklı infarkt tiplerinde mikrokanamaların sayı ve tekrarlayan infarkt olgularında dağılımı değerlendirilmektedir.

Mikrokanamalar sıklıkla serebral infarkt gibi patolojiler ve az miktarda da infarkt semptomu olmayan sağlıklı bireylerde gözlenir. İnfarkt hastalarında kanama eğilimli mikroanjiyopati, intraserebral hemoraji epizodu olan veya olmayan hipertansiyon hastalarının tedavisinde son derece önemli bir klinik belirteç olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle infarkt hastalarında mikrokanamaların önemini aydınlatmak için, çeşitli infarkt subtiplerindeki mikrokanama insidansı ve sayısını inceleyip, rekürren iskemik ve hemorajik strok ile birlikteliğinin araştırılması için T2 ağırlıklı (T2A) gradient eko MRG noninvaziv bir radyolojik metod olarak yaygın kullanım alanı bulmaktadır (1,2).

MRG'de T2A gradient eko sekansının sessiz mikrokanamayı simgeleyen küçük hipointens odakları saptamada duyarlı olduğu bilinmektedir. Hemosiderin depozitleri lokal manyetik alan inhomojenitesi nedeni ile T2-Star (T2*) etkisi oluşturmaktadır ve histopatolojik olarak da bu mikrokanama odaklarının T2* etkisi kanıtlanmıştır (3-9).

Çalışmamızın amacı; rutin kranyal MRG ile incelenen 129 hastada T2A gradient eko sekansı uygulayarak, mikrokanama odaklarının insidansının araştırılması, mikrokanama odaklarının sayısını, sıklık sırasına göre lokalizasyonunu ve semptomatik olgularda laküner infarkt sayısı ve periventriküler iskemi derecesi ile ilişkisinin irdelendirilmesidir.

GENEL BİLGİLER

ÇEŞİTLİ SEREBROVASKÜLER PATOLOJİLERDE MRG BULGULARI

Vasküler Demans

MRG, vasküler risk faktörlerinin ve yaşlanmanın beyin üzerindeki etkilerini klinik bulgular belirmeden ilgili morfolojik anomalileri göstererek, hastalık hakkında önemli bilgiler verir (1,2). Bu etkiler çoğunlukla beyaz cevher üzerindeki T2A kesitlerde hiperintens alanlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Beyaz cevher değişikliklerinin beyindeki küçük arter hastalıklarının sonucunda oluştuğu düşünülmektedir ve mikroanjyopati ile ilişkili beyin kanamasının bir çeşiti olarak tanımlanmaktadır. Son yıllarda yapılan araştırmalar, MRG ile saptanabilen zarar görmüş küçük damarlar arasındaki minimal kan sızıntısının bir başka tip subklinik beyin hasarı olduğunu ve mikroanjyopatik kanama riskini arttırabileceğini düşündürmektedir (3-6).

Bu tip minimal kan sızıntıları mikrokanama olarak adlandırılır ve MRG’de T2A gradient eko sekansı ile düzgün sınırlı, homojen, punktat, yuvarlak, 1 cm’den küçük çapta hipointens lezyonlar olarak saptanır. Mikrokanamalar ile küçük damar hastalıklarının birlikteliği serebral iskemik hasar geçiren hastalarda ve küçük bir oranda da yaşlı asemptomatik bireylerde gözlenir. Çeşitli infarkt subtiplerinde bildirilen mikrokanama sıklığı farklıdır. Laküner infarkt hastalarında mikrokanama sıklığı diğer tip iskemik infarkt hastalarından daha yüksektir. Laküner infarkt hastalarında sadece klinik bulgular değil, ayrıca mikrokanamaların etyoloji, sıklık ve dağılımı da tam olarak açıklanmış değildir (3).

MRG ile mikroanjyopati ilişkili serebral hasar, genellikle ak madde hiperintensitesi ve laküner lezyonlar gözlenen yaşlı hastalarda saptanmaktadır. Klinik olarak sessiz

mikroanjiyopati ile ilişkili serebral hasarın risk faktörlerinin saptanması, yüksek riskli serebrovasküler hastalık gruplarında gerekli önlemleri almamızda yarar sağlar. Etiyolojide ilerleyen yaş ile tutarlı ve güçlü birliktelik mevcuttur. Fakat kimi değişikliklerin değerlendirilmesinde daha aydınlanmamış risk faktörleri bulunmaktadır. Hipertansiyon önemli bir risk faktörü olmakla birlikte, ayrıca kardiyak hastalıklar, diyabet ve hiperkolesterolemi de etiyolojide düşünülmektedir. Yaş, obezite, hipertansiyon ile MRG sinyal anomalileri arasında yakın ilişki gözlenir (1).

Serebral gri ve ak maddede görülen küçük damar hastalıkları veya mikroanjiyopati, ilerlemiş yaşlarda kognitif bozukluk ve demansın sık nedenidir. En sık görülen subtipi olan vasküler kognitif bozukluk, günümüzde vasküler demans olarak adlandırılmaktadır ve vasküler beyin hasarı sonucunda oluşan tüm demans tipleri ve kognitif disturbansı içermektedir. Küçük damar hastalıkları laküner olmayan, geniş subkortikal infarkt saptanan subkortikal vasküler demanstan farklıdır ve artan oranla vasküler kognitif bozukluğun bir subtipi olarak tanımlanmaktadır. Patofizyolojisi, konumu ve klinik profilinden dolayı gelecekteki ilaç denemeleri için önemli bir hedef oluşturmaktadır. Küçük damar hastalıkları davranış ve psikolojik bozukluklara, somatik nörolojik semptomlara ve kognitif defisitlere neden olabilmektedir (3-10).

Dejeneratif aterosklerotik değişiklikler ve amiloid anjiyopati beyinde küçük kalibrasyonlu damar hasarı yapabilen nedenler arasındadır. En sık görülen aterosklerotik tipin patofizyolojisinde, kalınlaşmış damar duvarı, kan-beyin bariyerinin bozulması, perfüzyon oranının düşmesi, vazomotor düzensizlik, ödem, iskemi, demiyelinizasyon, akson kaybı ve gliosis görülmektedir. Küçük damar hastalıklarında subkortikal ve derin-periventriküler ak maddenin fokal veya difüz lezyonları ile bazal ganglionları içeren gri cevher lakünleri adı altında başlıca iki grup patolojik fenomen gözlenir. Ak madde (Binswanger tipi lezyonlar) ve gri cevher lezyonları ayrımında kognitif defisit, semptomlar, progresyon ve tedaviye yanıt dikkate alınır. Küçük damar hastalıklarında frontosubkortikal yolların kesilmesi kognitif bozukluğun bulgularını verir. Küçük damar hastalıklarında başlıca risk faktörleri yaş, hipertansiyon, genetik faktörler ve serebral perfüzyonun bozulmasından dolayı sık geçirilen ortostatik hipotansiyondur (1,10).

Vasküler demans en sık görülen ikinci demanstır. Subkortikal iskemik formu tüm vasküler demans formlarının büyük bölümünü oluşturur ve yaşlı insanlarda sıklıkla kognitif bozukluklara yol açar. Klinik olarak homojen olup, küçük damar hastalığı veya serebral mikroanjiyopati sonucunda oluşur. İki ana patofizyolojik yol tutulur. Birincisinde arteriyel lümen oklüzyonu sonucunda lakünler oluşur; ikincisi ise, multipl medüller arteriyollerin kritik

oklüzyonu ve hipoperfüzyonu ile derin (periventriküler) ak maddenin yaygın inkomplet infarktı sonucunda klinik olarak Binswanger hastalığı ile karakterize lökoaraiozise yol açar. Pratikte her iki yol çakışır ve değişik klinik semptomlar ve nörofizyolojik anomaliler ile belirir. Arteriyel hipertansiyon ve diyabet birbirini pekiştirerek serebral mikroanjiyopati gelişimine katkıda bulunan ana risk faktörleridir. Etiyolojik olarak serebral mikroanjiyopati, serebral mikrosirkülasyonun dejenerasyonu ile karakterizedir. Küçük penetran arterler ile arteriyol duvarları kalınlaşmış ve sıklıkla hiyalinizedir. Fibrozis, düz kas hücrelerinin kaybı ve internal elastik membranın fonksiyonunu kaybetmesi ile damar elastikiyeti azalarak vazomotor reaktivite azalır (11-18).

Son yüzyılın ilk yarısında çok az sayıda araştırma ile vasküler ve nörodejeneratif demansı ayırt edilmiştir. 1950'lerde ise sayılı araştırmada hafif strok ve sessiz infarkt tanımlanmıştır. Sonrasında toplumda artan ileri yaş nüfusu dolayısıyla vasküler demans görüşünde presenil ve senil grup ayırımı önem kazanmıştır. Yaklaşık 30 yıl önce vasküler demans, primer nöral ve beyin parankim involüsyonu nedeniyle oluşan dejeneratif demansa karşı adeta antitez olarak kabul görmüştür. O zamanlar oluşan bilgiler tekrarlanan serebral infarktlar nedeniyle nöral dokunun lokal kaybı ve kognitif ve integratif dairedaki kesilme üzerinedir. Tekrarlayan hafif stroklar multi-infarkt demans ile nörodejeneratif Alzheimer demans ayırımını sağlar. Bu yaklaşımla, vasküler demans sıklığı diğer tip demanslar arasında Japonya, Çin ve Rusya'da daha yüksek olmakla birlikte, batı ülkelerinde ise %15-50 oranları arasında olduğu kabul edilmektedir. Serebrovasküler hastalıklar hakkında bilgi birikiminin artmasıyla çeşitli derecelerdeki vasküler hasar ayırt edilmeye başlanarak tüm bu derecelerde mental fonksiyon üzerindeki etkisi değerlendirilmeye çalışılmaktadır (1,19).

Major İnfarktlar (Tekil İnfarkt Demansı)

Major infarkta yol açan büyük damar oklüzyonu lokalizasyon, kitle etkisi, tutulan hemisfere bağlı olarak %20'den fazla sıklıkla demans ile birliktelik gösterir. Serebral hemisferdeki hasar ve fonksiyonel dairenin dejenerasyonu BT ve MRG sonrası beklendiği gibi çoğu kez şiddetli fonksiyonel kayıpla sonlanır. İskemik hasar derecesi iskeminin hızına bağlıdır. Lokal perfüzyon kısıtlanma boyutu şiddetli ise hasar büyük, düşük ise yavaş gelişen atrofiye yol açmaktadır. Obstrüksiyonun terminal kan havuzuna olan uzaklığı lezyonun karakterine yön verir (1).

Küçük İnfarktlar ve Lakünler (Multi-infarkt Demans)

Orta kalibrasyonlu arterlerin iskemik hastalıkları laküner defektlerden sorumludur. Bu hadise Alzheimer ve Binswanger hastalığı olarak yaklaşık 50 yıl önce açıklanmıştır. Etiyolojide aterosklerotik beyin hasarı zemininde derin ak maddenin uzun damarlarının şiddetli sklerozu düşünülmüştür. Morfometrik ve histolojik çalışmalar, ilerleyen yaşla birlikte medüller arter duvarlarının elastikiyetini kaybederek, tortiyöz ve elonge hale geldiğini, böylece periferik sistolik-diastolik etkisiz deviri güzel bir şekilde demonstre etmiştir. Sonrasında arteriyosklerotik stenozun ve tromboembolinin derecesine göre, rijid ve tortiyöz arterler ile hemodinamik devam sağlanmaktadır. Yaşlanmayla birlikte bu arterlere olan akım azalmaktadır. Tortiyöz eğilim ve yavaşlamış akım başlıca distal beslenme alanlarında serebral perfüzyon bozukluğuna yol açmakta olup, serebral lakünlerin yerleşmesini sağlamaktadır (20-28).

Lakünlerin gelişimleri sırasındaki nöroradyolojik görünümünün hiçbir zaman keskin demarkasyon nekrozu göstermeyeceği akıldan çıkartılmamalıdır. Doku hasarının boyutu lokal azalmış kan akımının habercisidir. Hafif bir hasar kendisini difüzyon ağırlıklı MRG’de geçici değişikliklerle, daha şiddetli hasarlar ise sinaps, nöron ve glial hücre kaybına yol açan nekroz ile karakterize kalıcı difüzyon değişiklikleri ile kendini gösterir. MRG’de T2- ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme ile geçici iskemik atakta önemli bilgiler elde edilebilir, bu yüzden klinik olarak düzelme geri dönüşümsüz hasar olmadığını göstermez. İyonik hücre membran pompasının bozulmasını takiben 5-14 gün sonrasında difüzyon ağırlıklı görüntüleme ile artmış sinyal saptanır. Sonrasında ise, membran destrüksiyonu sonucunda artmış serbest difüzyondan dolayı sinyal normale döner.

Lakünler beyin omurilik sıvısı ile benzer sinyal özelliğinde olup, T2- ve proton ağırlıklı imajlarda parlak, “fluid attenuated inversion recovery” (FLAIR) sekansında düşük sinyal özelliğinde 1 cm’ye varan nekrotik bölgeler olarak fark edilirler. Ak madde lezyonları ise, uzun inversiyon zamanından dolayı FLAIR görüntülemeye parlak gözükürler. Özellikle yaşlı hastalarda ak madde hastalıkları ile Virchow-Robin spaceleri ve lakünlerin ayrımı klinik olarak büyük avantaj getirmektedir (29-31).

Lökoaraiozis, Mikrovasküler Ensefalopati (Non-infarkt Vasküler Demans)

Küçük damar hastalığına neden olan faktörler arasında en belirgin olanları hiyalinozis, fibrozis ve amiloid anjiyopatidir. Endotelial dejeneratif değişiklikler, lipid ve mineral depozisyonu, adventisyada denervasyon ve damar duvarı miyositlerinin sklerozu perfüzyon kaybı ve regülasyonda bozukluğa yol açmaktadır.

Serebral amiloid anjiyopati kortikal ve leptomeningeal damarlarda β -amiloid prekürsör proteinlerinden meydana gelen kongofilik madde depozisyonu ile karakterizedir. Beyindeki bu peptid birikimleri sıvı formda olup, Alzheimer demansında kognitif bozukluk ile korelasyon göstermektedir. Alzheimer demansında damar duvarlarındaki β -amiloid depozisyonu yüksek oranlarda görülmektedir. Hafif dereceli hastalıkta %26 ve orta veya şiddetli hastalıkta %28 oranında amiloid anjiyopati görülmektedir (32-37).

Difüz hipoperfüzyona maruz kalan serebral alanlar iskemik dezoryantasyona gitmektedirler. İlerleyen yaşla birlikte değişken serebral akım regulasyonu sonucunda MRG ile beyaz cevherde difüz, bazen yamasal veya fokal sinyal intensite değişimleri gözlenir ve lökoaraiosis veya Binswanger hastalığı olarak adlandırılır. Histolojisinde parsiyel demiyelinizasyon, reaktif astrositoz, akson fragmentasyonu ve glial debris ile dokudaki bu rarefaksiyona fagositik makrofajların invazyonu da eklenir. Bu histolojik karmaşayı takip eden ilerleyen evrelerde lezyon sadece T2A ve FLAIR görüntüleme ile demonstre edilir. T1 ağırlıklı MRG veya BT kesitlerinde ortaya çıkmasında artmış su içeriğinin önemli etkisi vardır.

Serebral kan akımı 20 ml/100 g doku/dk'ya düşerse iyonik pompa defektine dolayısıyla kronik hipoperfüze alanlara yol açar; 20 ml/100 g doku/dk'nın altına düşerse tamamen infarktojenik serebral kan akımına döner. İrreversibl iskemik hasar sonucunda dokuda artmış glutamat, hipoksantin ve laktat/pirüvat oranı saptanır. Aerobik ve anaerobik glikoliz döngüsünde adenosin trifosfat (ATP) tükenmesiyle intra- ve ekstraselüler volümde dengesizlik yaşanır. Normalde iyonları, transmitterleri, metabolitleri, peptidleri, nörohormonları ve ekstraselüler matriks proteinlerini içeren ekstraselüler alan serebral dokunun %20'sini oluşturmaktadır. Bu boşlukta oluşan ekstraselüler transmisyon difüzyon transmisyon olarak adlandırılır. İlerleyen yaşla birlikte ekstraselüler alan fraksiyonu azalır ve ekstraselüler matriks proteinleri konumlarını değiştirirler.

Akut iskemide ise bu olay daha dramatik gelişir. Perfüzyon bozukluğunu takiben "apparent diffusion coefficient" (ADC) aktif iyon transportunun durması ve ekstraselüler alan redüksiyonu ile paralel olarak azalır. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme çoğu zaman kullanışlı bir araçtır. ADC kontrol seviyesinin %77'sinin altına inmesi ATP'nin tükenmesini gösterir. Benzer şekilde korunmuş dokudaki 823×10^{-6} mm²/s ADC oranıyla karşılaştırıldığında, infarkt bölgesindeki geri dönüşümsüz doku hasarı ADC değerinin 748×10^{-6} mm²/s'nin altında olmasıyla birlikte dir. Nöronların, astrositlerin, oligodendrositlerin akibeti ve dokunun bütünlüğü serebral kan akım bozulma süresine, kan beyin bariyerinde neden olduğu hasarın şiddetine, intra- veya ekstraselüler ödeme ve oluşan reperfüzyon hasarına bağlıdır.

Eksperimental transient iskemide çalışmalarda oklüzyondan 2,5 saat sonra vazojenik ödemle birlikte kan beyin bariyerinin bozulduğu gösterilmiştir. Genel görüşe rağmen akut iskemik dokuda astrositler ve perivasküler alanların, endotelyal hücrelerin ve perisitlerin şişmesine rağmen nöronların su kaybettiğine dair deliller mevcuttur. Eğer genişleme için yeterli alan sağlanırsa klinik olarak transient iskemik atak olarak tanımlanır. Klinik bulgular tabanında oluşan etki sadece difüzyon sekansı ile değil, ayrıca metabolik dağılım için manyetik rezonans (MR) spektroskopisi ile de değerlendirme oldukça yararlıdır. Geçici iskemik atak sonrası 3 günde etkilenen hemisferin infarkt olmayan bölgelerinde *N*-asetilaspartat/kolin oranı azalmıştır. Ayrıca semptomatik hemisferde laktat/*N*-asetilaspartat oranında anlamlı artış gözlenir (1).

ADC değerlerinin normal ak madde ile lökoaraitik alanlarda karşılaştırılması, serebral difüzyon özelliklerinin ve iskemik strokun çeşitli evrelerinin değerlendirilmesi sonucu, akut strokta lökoaraitozis şiddetine bağlı olarak ADC'de normal ak maddeye oranla artış saptanır. Akut infarktındaki difüzyon bloku 7-10 gün sonra giderek normale döner ve doku yıkımına bağlı olarak serbest difüzyonda artış gözlenir ve zayıf mikroanjiyopatik alanlar olarak sonuçlanır. Deneysel iskemide nöronlardaki ultrastrüktürel değişiklikler infarkt alanı ve çevresindeki nöronlardaki protein agregatlarının saptanmasıyla gözlemlenebilir (1).

Kronik hipoperfüze beyin ak madde lezyonlarında total-parsiyel nekroz veya apoptoz oluşur. Ak maddede olan güçlü değişikliklerin etkisine rağmen T2A ve FLAIR sekansları ile kognitif performans ve nöropsikiyatrik performans korelasyonu fazla değildir. Alzheimer hastalarındaki demans şiddetinde atrofi bulguları ak madde hiperintensitelerine göre daha değerlidir. Sonuçta MRG ile ak madde lezyonlarının görüntülenmesi önemli olmakla birlikte, çoğu kez bu lezyonlar kognitif defisitlere eşlik etmez (36-41).

Serebral Hemoraji

Spontan intraserebral hemoraji primer olarak küçük-orta boy arterlerin rüptürü sonucu oluşmaktadır. Hipertansiyonun neden olduğu fibrohiyalinos, en sık damar duvar hasarı tipidir. Küçük damar duvarlarında ekstansif β -amiloid depozisyonu vasküler frajilite artışının diğer önemli nedenidir.

T2A gradient eko MRG'nin eski serebral hemorajileri saptamadaki üstünlüğü bilinmektedir. Hemosiderin gibi paramanyetik kan yıkım ürünlerinin varlığı, T2A gradient eko sekansı kesitlerinde belirgin hipointens alanlar olarak lokal manyetik alan inhomojenitesi yaratmaktadır. Manyetik alan gücü arttıkça T2* sinyal intensite kaybı daha belirginleşir.

Mikroanjiyopatik hemorajiler sıklıkla sistemik hipertansiyon, spontan beyin kanaması ve iskemik lezyonlar gibi hastalıklarda multifokal küçük sinyal kayıpları olarak belirirler. Histopatolojik confirmasyonu olan çalışmalarda, gradient eko görüntülerde belirlenen bu küçük ve genellikle asemptomatik hipointens lezyonların daha önceden olan intravasküler kan elemanlarının ekstrasvazasyonu sonucu oluştuğu kanıtlanmıştır (5). Bu lezyonların sağlıklı insan popülasyonunda görülmesi enderdir.

T2A gradient eko görüntülerde hipointens lezyon görülen hastaların spesimenlerinde çoğunlukla serebral amiloid anjiyopati ve hipertansif mikroanjiyopati bulunmuştur. Bundan dolayı bu lezyonların varlığı, kanama eğilimli küçük damar hastalıklarının direkt belirteci veya sistemik hipertansiyonun klinik bulgularından olan semptomatik hemoraji riskinin erken bulgusu olduğu hissini uyandırmaktadır. Sistemik hipertansiyon ile güçlü birlikteliği olan bu hipointens lezyonlar, beyin kanamasına yol açabilmektedir. Daha önceden hemorajik infarkt geçiren hastalardaki mikrokanama insidansı %30-80 arasında değişmektedir. Bu geniş spektrumun nedeni belki de seçilen hasta gruplarının yeterli olmaması ve hasta seçimindeki farklılıklardan dolayıdır (1,20).

Tüm infarkt hastalarının yaklaşık %20-40'ında semptomların başlamasından sonraki ilk hafta içerisinde hemorajik transformasyon beklenir. Tromboliz veya antikoagulan yönetiminde dikkatli olmak gereklidir. Serebral kanama risk faktörlerinin teşhisi, trombolitik tedavinin risk/fayda oranının düzenlenmesinde yardımcı olmaktadır. Hipertansiyon, embolik orijin, antikoagulan kullanımı, uzun süre azalmış serebral akım ve artmış infarkt riski serebral kanama olasılığını arttırmaktadır. 12 saat geçmeyen hiperakut hemorajilerin demonstrasyonunda T2A gradient eko sekansların kullanımıyla MRG yüksek duyarlılığa sahiptir. Dahası, T2A gradient eko sekanslar büyük oranda primer lobar hemorajili, daha az sıklıkla da iskemik infarkt hastalarında eski intrakranial kanamaları ortaya çıkarmaktadır. Bu mikrokanamalar mikroanjiyopatiyi düşündürmektedir; ayrıca amiloid anjiyopatinin işareti olduğu da diğer bir kanıdır. İskemik infarkt sonrası erken serebral kanama olasılığı riskli mikrovasküler sistem hastalarında yüksektir. Mikrokanamaların MRG ile demonstrasyonu, artmış erken serebral kanama riski olan hastaların ayırımında değerli bir klinik işaret olarak kabul görmektedir (42-46).

Diyabetik Hastalardaki Serebral Kan Akımı ve Mikroanjiyopati

Kardiyovasküler hastalıklarda diyabet major risk faktörüdür. Kardiyopulmoner by-pass ile koroner revaskülarizasyon diyabetik hastalarda sıklıkla gerekmektedir. Non-diyabetik bireyler kardiyopulmoner by-pass sırasında metabolik ve perfüzyon basınç mekanizmaları ile

serebral kan akımında otoregölasyon sağladıkları halde, diyabetik bireylerde zayıflamış otoregölasyon gözlenmekte olup, postoperatif nörofizyolojik disfonksiyona neden olmaktadır. Bu defektin mekanizması diyabetik olgularda, vasküler endotel ve düz kaslardaki morfolojik ve fonksiyonel değişiklikler sonucu oluşan bozulmuş endotel-bağımlı nedenlere sekonderdir. Diyabette oluşan morfolojik değişiklikler, endotelyal hücre hiperplazisi ve bazal membran kalınlaşması ile karakterize mikro- ve makroanjyopatileri içermektedir. Fonksiyonel bozukluklar ise, vasküler tonusun lokal kontrolü, endotel hücrelerinden sentez ve sekrete edilen vazoaaktif faktörlerdeki dengesizlik ve vasküler düz kaslarda gözlenen anormal reaktivitedir. Ayrıca non-diyabetik olgular ile karşılaştırıldığında kalsiyum bağımlı vazokonstrüksiyon yolu ve nitrik oksit bağımlı vazorelaksasyon yollarında belirgin farklılık saptanmaktadır.

Serebral mikroanjyopati MRG'de vasküler demansın eşlik ettiği laküner infarkt, derin ak madde lezyonları olarak fark edilirler; diğer bir deyişle laküner infarkt ve ak madde lezyonları morfolojik olarak serebral mikroanjyopati ile karakterize epifenomenlerdir (1,12,47,48).

Hiperhomosisteinemi

Homosistein serebral mikro- ve makroanjyopatileri kapsayan vasküler risk faktörüdür. Vasküler demans ve Alzheimer hastalığı gibi kognitif bozukluklar ile birliktelik gösterebilir. Kognitif bozukluklar, vitamin B12, vitamin B6 ve folatın azalmış alımı veya vitaminlerin beyine transport bozukluğu sonucunda konsantrasyonlarının azalmasının indirekt işareti olabilir. Başka bir olasılık ise, homosisteinin vasküler ve nörotoksik patofizyolojik mekanizmalar ile kognisyon üzerine zararlı etkisi gösterilebilir. Hiperhomosisteinemi potansiyel reversible risk faktörü olup, erken tanı konduğunda vitamin desteği ile homosistein seviyesini azaltarak kognitif bozukluk insidans ve progresyonu durdurulabilir (49-55).

Hipertansif Pontin Mikrohemoraji

MRG'de gradient eko sekansı ile tanımlanan milimetrik hemorajiler hipertansif mikroanjyopati, kafa travması, vasküler malformasyon, hemorajik neoplazmlar ve serebral amiloid anjyopati gibi durumlarda oluşmaktadır. Hipertansiyona eşlik eden mikroanjyopatilerin masif intrakranial hemorajilerden önce gözlendiğine dair çalışmalar mevcuttur. Hipertansif pontin mikroanjyopatilerin topografyası geniş primer pontin hemorajileri andırmaktadır (20-26).

Serebral Amiloid Anjiyopati

Yetmiş yaş üzeri yaşlı hastalarda serebral amiloid anjiyopatiyi düşündüren kortikal serebral mikrokanama odaklarının saptanmasında, T2A gradient eko MRG sekanslarının kullanımı önem taşımaktadır. Rutin kranial MRG'ye gradient eko sekanslarının eklenmesi yaşlı hastalarda %15,5 oranında serebral amiloid anjiyopati ilişkili mikrokanama identifikasyonunu sağlamaktadır. Mikrokanama odağı bulunan hastaların çoğunda klinik olarak serebral amiloid anjiyopati düşünülmemektedir ve bu hastaların yaklaşık yarısında antikoagulan veya aspirin tedavisi uygulandığında rekürren intrakranial hemoraji ve infarkt riski arttırılmaktadır (5,32-37).

Primer Hiperaldosteronizm ile Görülen Multipl İntraserebral Mikrohemorajiler

MRG'de T2A gradient eko sekansında "dot-like" düşük intensitede eski mikrokanamalar, histolojik olarak lipohiyalinozis, amiloid anjiyopati ve intraserebellar hematom ile laküner infarktları kapsayan serebral küçük damar hastalıkları ile karakterizedir. Primer aldosteronizm hipertansiyon ile karakterizedir ve dolayısıyla serebrovasküler hastalık ile yakın ilişkilidir. Tedavi edilmeyen olgularda kademeli olarak demans, dizartri, gayta inkontinansı, şuur bulanıklığı ile hemiparezi gelişebilir. BT ve MRG ile multipl laküner infarkt saptanabilir. BT ile intraserebral hemoraji, T2A gradient eko MRG ile bazal ganglionlar, kortikal ve/veya subkortikal alanlarda "dot-like" hemosiderin depozitleri gözlenir. Primer aldosteronizm sonucu görülen hipertansiyon hastalarındaki intraserebral hemoraji insidansı esansiyel hipertansiyon hastalarından daha fazladır. Primer aldosteronizm sonucu görülen hipertansiyon hastalarındaki intraserebral hemoraji, laküner infarkt ve şiddetli mikroanjiyopatiye multipl 'dot-like' hemosiderin depozitleri eşlik edebilir (56-58).

CADASIL'de Serebral Mikrokanamalar

Subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati görülen serebral otozomal dominant arteriyopati (CADASIL), rekürren serebral infarkt ve demansa yol açan herediter arteriyopatidir. CADASIL'de etkilenen arterlerin kanamaya meyilli olmadığı dolayısıyla intraserebral hemorajinin CADASIL'de ara sıra görüldüğü öne sürülmektedir. CADASIL hastalarında serebral damarlar mikrokanamaya meyillidirler. Hastalar ve diğer aile üyeleri mikrokanamaları göstermede oldukça duyarlı T2A gradient eko sekansı ile araştırılmalıdır. İntraserebral hemoraji için bilinen risk faktörleri tüm olgular için hesaplanmalı, serebral

mikrokanamaların varlığı demografik çeşitlilik, vasküler risk faktörleri, hastalığın progresyonu, iskemik MRG lezyonları ve genotip ile korele edilmelidir.

Semptomatik CADASIL mutasyon taşıyıcılarında çoğunlukla talamusta olmak üzere serebral mikrokanamalar tespit edilir. CADASIL hastaları yaş ile artan intraserebral mikrokanama riskine sahiptirler (59-65).

GEREÇ VE YÖNTEM

Mart 2004 ve Mayıs 2006 tarihleri arasında, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı MRG ünitesine inme bulguları ve ön tanısıyla ayakta ya da yatarak kranyal tetkik talep edilen 79 hasta (42 kadın, 37 erkek) Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan gerekli onay alınarak çalışma kapsamına alındı (EK I). Ardışık MRG uygulanan baş ağrısı ya da baş dönmesi yakınması olan, nörolojik defisit saptanmamış ve anormal MRG bulgusu tespit edilmeyen, 46 yaş ve üzeri 50 hasta (27 kadın, 23 erkek) ise kontrol grubunu oluşturdu. Arşivlenen tetkikler retrospektif olarak deneyimli bir radyolog tarafından klinik bulgular ışığında değerlendirildi.

Olguların incelemesi 20 mT/m gradient gücü olan 1 Tesla magnet (Magnetom Impact Expert; Siemens, Erlangen, Almanya) ile standart kranyum sargısı kullanılarak yapıldı. Hastalardan tetkik öncesi en az iki saat aç kalmaları istendi. Tüm beyini içine alacak şekilde kesit kalınlığı 5 mm ve kesitler arası boşluk 1-2,5 mm olarak seçilerek her seansta 15-19 imaj elde edildi. Görüntüleme protokolünde aksiyal planda T1A [480/14/3 (TR/TE/akuzisyon)] spin eko, aksiyal ve koronal planda T2A [3500/16-98/1 (TR/TE/akuzisyon)] turbo spin eko yanı sıra, aksiyal planda T2A [720/26/1 (TR/TE/akuzisyon)]; sapma açısı (FA) 20° turbo flash (gradient eko) ve difüzyon ağırlıklı ekoplanar [6600/160/1 (TR/TE/akuzisyon; b=1000) sekansları uygulandı.

Laküner infarktlar çapı 2 cm'den küçük, T2A imajlarda yüksek ve T1A imajlarda düşük sinyal özelliğinde derin lezyonlar olarak tanımlandı. Difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde akut infarkt alanlarında kısıtlanmış difüzyonu yansıtan yüksek sinyal görüldü.

T2A gradient eko sekansında çapı 10 mm'den küçük hemosiderin birikimi ile uyumlu iyi sınırlı hipointens odaklar mikrokanama olarak tanımlandı. Mikrokanamalar serebral

bölgelere göre lobar lezyonlar (kortikal ve subkortikal ak madde yerleşimli) ve derin lezyonlar (lentiform nukleus, kaudat nukleus, talamus, serebellum veya beyin sapı yerleşimli) olarak gruplandırıldı. Düşük sinyal intensitesindeki bilinen semptomatik eski kanama odakları, kalsifikasyonlar, pial damarlara ait akım artefaktları ve bazal ganglionlarda tanımlanan simetrik hipointensite alanları değerlendirilmeye alınmadı.

Yetmişdokuz olguda T2A imajlarda periventriküler hiperintensite (PVH) skorlama sistemi kullanarak 4 derecede gruplandırıldı. Frontal hornları çevreleyen dar üçgen şeklinde odaklar dışında ak madde sinyal intensitesi normal olgular “Grade 0” olarak tanımlandı. “Grade 1” olgularda anterior ve posterior hornlar çevresinde yamalı tarzda ak madde lezyonları, “Grade 2” olgularda yaygın yamalı ak madde lezyonları ve “Grade 3” olgularda ise lateral ventriküleri çevreleyen diffüz sinyal değişimi belirlendi.

İstatistiksel değerlendirme Çeviri ve İstatistik Bürosunda bulunan STATISTICA AXA (Lisans No: AXA507C775506FAN3) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Ölçülebilen verilerde gruplar arası karşılaştırmalar için varyans analizi, sayımla belirtilenler için Kruskal Wallis Varyans analizi, niteliksel veriler için gruplar arası karşılaştırmalarda Pearson’s ki-kare analizi, ikili karşılaştırmalar için ölçülebilen veriler için Student’s t testi, sayımla belirtilenler için Mann Whitney U testi, Lakün sayısı ile mikrokanama sayı ve lokalizasyonu arasındaki ilişki için Spearman’s Rho korelasyon analizi uygulandı.

İstatistiksel hesaplamalarda; Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı’nın S 0064 MİNİTAB release, 13 (lisans no: WCP1331.00197) programı kullanıldı.

BULGULAR

Altmışdokuz kadın ve 60 erkek toplam 129 olgu çalışma kapsamına alındı. Olguların yaşları 46 ile 88 arasında değişmekte olup, yaş ortalamaları 65,51 ve standart sapmaları 10,98 idi (Tablo 1).

Tablo 1. Cinsiyete göre yaş dağılımı

Cinsiyet	Olgu sayısı	Minimum yaş	Maksimum yaş	Ortalama yaş	Standart sapma
Kadın	69	46	85	65,87	6,3
Erkek	60	46	88	65,10	10,7

Yüzyirmidokuz olguya ait klinik bilgi ve MRG bulguları Tablo 2-4'te özetlenmiştir. 129 olgunun 93'ünde anamnez bilgileri değerlendirildi. 41 hastada diyabet ya da hipertansiyon anamnezi yoktu. 29 hastada hipertansiyon, 5 hastada diyabet, 18 hastada hem hipertansiyon hem diyabet gözlemlendi. 93 hastanın 46'sında (%49,4) bir ya da birden fazla mikrokanama mevcuttu. Student's t testi ile yaş bakımından mikrokanama olan ve olmayan olgular arasında istatistiksel yönden anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). Cinsiyet, diyabet ve hipertansiyon bakımından mikrokanama düzeyleri karşılaştırıldığında yalnız hipertansiyon bakımından mikrokanama düzeyleri arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark mevcuttur ($p<0,05$).

Yüzyirmidokuz olgunun T1A, T2A ve difüzyon ağırlıklı sekanslar ile T2A gradient eko sekansı incelemeye alındı. 65 olguda (%50,3) mikrokanamayı simgeleyen hipointens odak saptanmadı. Kontrol grubunda (50 olgu) 4 hastada mikrokanama saptandı. 129 olgunun 64'ünde (%49,6) bir ya da birden fazla odak şeklinde mikrokanama tanımlandı. Mikrokanama saptanan 64 olgunun 9'unda (%14,1) 2 veya 2'den az hipointens odak mevcuttu.

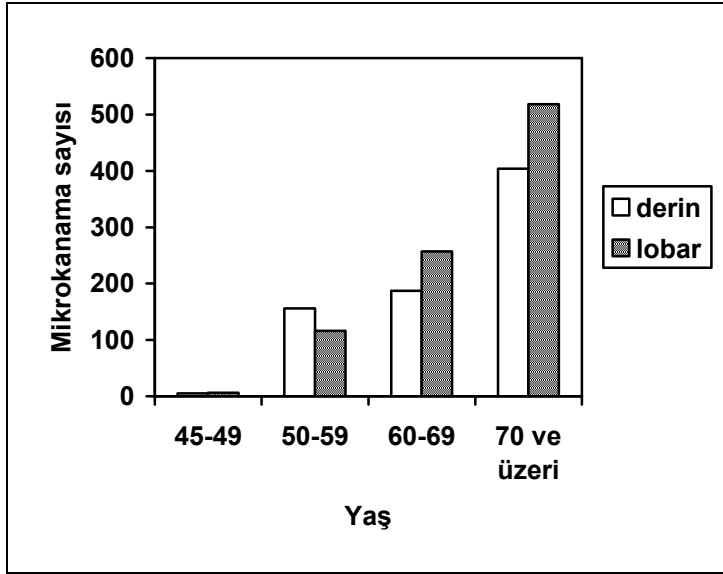
Yetmişdokuz olguda bir ya da birden fazla laküner infarkt mevcuttu. Mikrokanama saptanan grupta (60 olgu) laküner infarkt sayısı değerlendirildiğinde; 5 olguda 1-2 infarkt, 12 olguda 3-4 infarkt ve 43 olguda 5 ve daha fazla olarak saptandı. Mikrokanama saptanmayan grupta ise 8 olguda 1-2 infarkt, 7 olguda 3-4 infarkt ve 4 hastada ise 5 ve daha fazla sayıda infarkt mevcuttu.

Yetmişdokuz hastada periventriküler ak madde hiperintensitesi derecelendirildiğinde; 17 olguda (%21,5) grade 0, 24 olguda (%30,3) grade 1, 19 olguda (%24,1) grade 2 ve 19 olguda (%24,1) grade 3 iskemiyle uyumlu sinyal değişimi saptandı. İskemi derecesi grade 1-3 olan 62 hastanın 51'inde (%82,3) mikrokanama mevcuttu; 11'inde (%17,7) ise mikrokanama saptanmadı. Yetmişdokuz olguda periventriküler hiperintensite derecesi ortalama değeri 1,91 olarak bulundu.

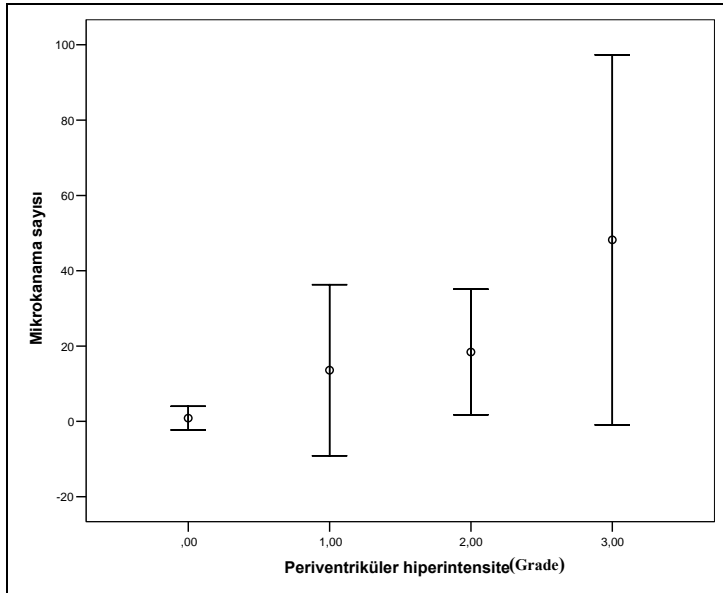
Laküner infarkt görülen 79 hastanın 60'ında (%75,9) mikrokanama saptandı ve sayıları 1'den 213'e kadar değişmekteydi (ortalama 27,3). Mikrokanama saptanan olgularda ağırlıklı olarak multipl lokalizasyon gözlemlendi. Mikrokanama saptanan 64 olgunun 4'ünde (%6,3) lobar, 10'unda (%15,6) derin ve 50'sinde (%78,1) hem lobar hem derin tutulum izlendi. Mikrokanama sayılarının lokalizasyon ve yaşa göre dağılımı Şekil 1'de tanımlandı. Derin ve lobar mikrokanamaların insidensi yaşla artan bir konfigürasyon gösterdi. 70 yaş ve üzeri olgularda heriki lokalizasyonda pik değer saptandı.

Pearson ki-kare analizinde periventriküler iskemi derecesinin mikrokanama sayısı üzerine anlamlı bir etkisi olduğu saptandı ($p<0,01$). Spearman's korelasyon analizinde periventriküler iskemi derecesi ve mikrokanama lokalizasyonu üzerine etkisi araştırıldığında periventriküler hiperintensite derecesi ile lobar ($r=0,772$, $p<0,001$) ve derin ($r=0,727$, $p<0,001$) tutulum sayısı arasında güçlü ve ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki saptandı; iskemi derecesi ile toplam mikrokanama sayısı arasında güçlü ve ileri düzeyde anlamlı pozitif ilişki mevcuttu ($r=0,773$, $p<0,01$)(Şekil 2). Periventriküler iskemi derecesi ve lakün sayısı bakımından yapılan Mann Whitney U testine göre mikrokanama olan ve olmayan olgular arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark vardı ($p<0,001$). Kruskal Wallis varyans analizi ile lakün sayısı ve mikrokanama lokalizasyonu karşılaştırıldığında gruplar arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu ($p<0,001$).

Mikrokanama varlığı bakımından lakün sayıları arasında yapılan Mann-Whitney U testi ile anlamlı bir fark bulundu ($p<0,001$). Mikrokanama saptanan laküner infarktlı 60 olguda periventriküler hiperintensite derecesi ile lakün sayısı ve mikrokanama sayıları üzerine etkisi araştırıldığında; periventriküler hiperintensite grade'i ile lakün sayısı ve mikrokanama sayıları arasında güçlü bir birliktelik belirlendi ($p<0,01$), (Şekil 3-8).



Şekil 1. Mikrokanama lokalizasyonlarının yaşa göre dağılımı



Şekil 2. Periventriküler ak madde hiperintensite derecesiyle mikrokanama sayıları arasındaki korelasyon

Tablo 2. Laküner infarkt ve mikrokanama görülen hasta grubu

Olgu no	Protokol no	Ad / soyad	Yaş	Cinsiyet	Lakün sayısı	PVH (Grade)	Mikrokanama sayısı		Diyabet	HT
							Lobar	Derin		
1	193399	A.D.	76	K	3	2	3	7	-	+
2	201827	G.Ö.	80	K	5	3	2	7	+	+
3	201448	H.K.	80	E	3	0	1	4	-	-
4	179905	M.Y.	64	K	7	2	1	10	-	-
5	180052	Ş.K.	85	K	5	2	13	13	+	-
6	193630	L.L.	75	K	8	2	4	3	+	+
7	181881	S.C.	79	E	10	2	6	0	-	-
8	185740	M.A.	50	E	15	1	0	11	+	+
9	16670	K.K.	71	K	22	2	3	12	-	+
10	181363	S.Ç.	55	E	7	2	6	0	-	+
11	183932	H.E.	71	K	4	3	6	48	-	+
12	180191	H.G.	77	E	5	3	55	31	+	-
13	13464	M.K.	62	K	1	0	1	0	-	-
14	133256	C.A.	67	E	4	3	8	2	-	-
15	157468	H.G.	46	E	3	0	3	4	-	-
16	198453	H.E.	47	E	2	0	0	2	-	+
17	174748	S.G.	51	E	10	3	21	6	-	+
18	182053	B.S.	67	K	14	3	83	130	-	+
19	168203	A.Y.	72	E	9	3	10	18	-	+
20	163329	S.K.	77	K	2	1	35	1	+	+
21	9194	A.D.	66	K	9	3	19	37	-	+
22	203879	F.Y.	76	E	5	3	9	27	-	+
23	204684	A.T.	75	E	14	3	9	19	-	-
24	205347	H.H.	77	K	13	2	18	22	+	+
25	172340	H.S.	78	K	8	3	18	34	-	-
26	204932	R.Y.	71	K	9	3	18	17	-	+
27	201538	H.S.	73	K	3	0	0	5	-	-
28	196612	S.A.	70	E	13	1	5	26	-	+
29	142369	S.K.	83	K	9	1	3	5	-	-
30	193529	A.Ç.	72	E	10	3	11	25	+	-

PVH: Periventriküler hiperintensite; **HT:** Hipertansiyon; **+**: Pozitif; **-**: Negatif.

Tablo 2 (devam). Laküner infarkt ve mikrokanama görülen hasta grubu

Olgu no	Protokol no	Ad / soyad	Yaş	Cinsiyet	Lakün sayısı	PVH (Grade)	Mikrokanama sayısı		Diyabet	HT
							Lobar	Derin		
							31	42982		
32	166375	N.Ö.	82	K	11	3	6	27	-	-
33	31474	H.C.	59	E	8	0	0	2	+	+
34	191904	M.Ç.	58	E	8	1	3	4	-	-
35	184631	M.S.	53	K	12	1	5	7	+	+
36	184164	H.T.	70	K	9	2	28	25	+	+
37	185426	C.A.	78	K	5	1	1	7	+	+
38	19480	R.Y.	75	E	7	2	11	1	+	+
39	140810	K.Y.	52	K	4	1	9	7	-	+
40	196617	H.Ç.	85	K	6	1	10	15	-	-
41	111253	Ö.G.	59	E	7	2	6	14	-	+
42	199291	A.S.	66	E	6	1	59	49	-	+
43	206368	H.D.	51	E	9	1	19	7	+	+
44	201814	İ.D.	68	E	1	3	3	1	-	+
45	107915	A.D.	71	E	10	2	2	15	-	-
46	196035	M.A.	54	E	8	1	10	5	-	-
47	244199	S.Y.	63	K	5	1	6	3	*	*
48	245028	E.S.	80	E	4	2	32	4	*	*
49	253918	L.İ.	72	K	6	2	11	44	*	*
50	176781	S.K.	70	K	4	1	0	6	*	*
51	52751	N.K.	73	K	7	3	21	7	*	*
52	237732	K.B.	76	K	6	2	9	9	*	*
53	180459	H.G.	81	K	3	1	0	6	*	*
54	195969	S.Y.	67	E	3	0	1	1	*	*
55	69033	M.Ö.	65	K	5	1	0	2	*	*
56	184803	A.K.	75	E	12	3	31	4	*	*
57	197693	S.Z.	59	E	2	0	0	2	*	*
58	187840	H.B.	66	E	4	0	5	19	*	*
59	236220	V.Ş.	80	K	7	2	4	14	*	*
60	235756	H.B.	55	E	8	3	77	51	*	*

PVH: Periventriküler hiperintensite; **HT:** Hipertansiyon; **+**: Pozitif; **-**: Negatif;

*****: Anamnezi bilinmeyen hasta.

Tablo 3. Laküner infarktlı ve mikrokanama görülmeyen hasta grubu

Olgu no	Protokol no	Ad / soyad	Yaş	Cinsiyet	Lakün sayısı	PVH (Grade)	Diyabet	HT
1	201814	İ.D.	73	E	1	2	-	-
2	193229	H.M.	56	K	3	0	+	-
3	183623	E.Ş.	75	K	6	1	-	+
4	179768	F.V.	65	K	3	1	+	+
5	182447	N.Y.	61	K	2	1	-	-
6	184216	D.A.	68	K	3	0	-	-
7	179408	R.S.	68	K	6	1	+	-
8	176331	S.C.	76	E	3	1	*	*
9	199867	R.İ.	82	K	7	2	*	*
10	177927	M.K.	72	E	6	0	*	*
11	235757	N.A.	65	K	2	0	*	*
12	236986	S.A.	72	K	1	0	*	*
13	5484	M.Y.	84	K	3	1	*	*
14	183855	Ş.K.	59	E	1	0	*	*
15	235359	İ.K.	78	E	3	2	*	*
16	233469	A.A.	57	E	1	0	*	*
17	229308	T.S.	56	E	1	0	*	*
18	179002	M.H.	62	E	3	1	*	*
19	140539	B.A.	60	K	2	1	*	*

PVH: Periventriküler hiperintensite; **HT:** Hipertansiyon; +: Pozitif; -: Negatif;

*: Anamnezi bilinmeyen hasta.

Tablo 4. Laküner infarkt görülmeyen kontrol grubu

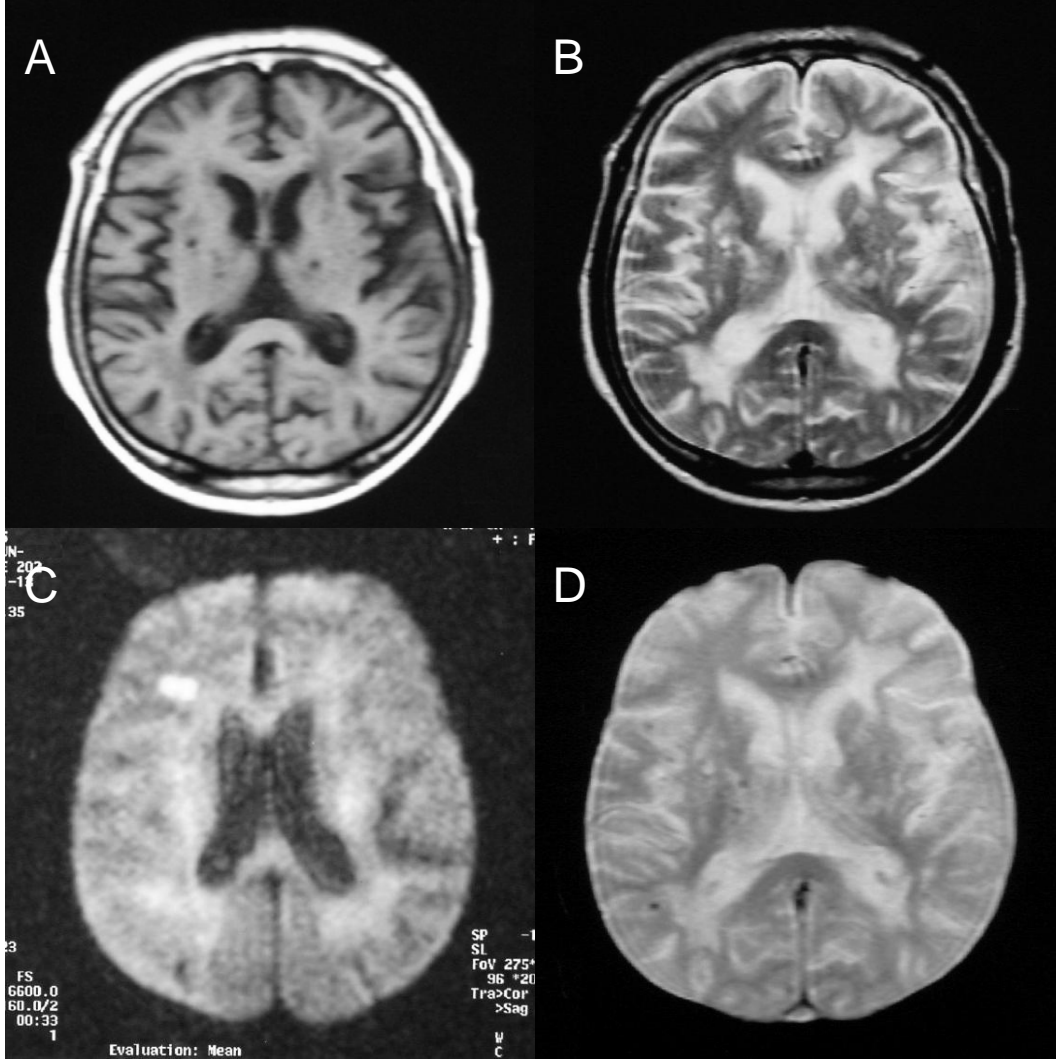
Olgu no	Protokol no	Ad / soyad	Yaş	Cinsiyet	Mikrokanama		Diyabet	HT
					sayısı			
					Lobar	Derin		
1	17388	Y.K.	47	K	-	-	-	-
2	65037	İ.Y.	72	E	-	-	-	-
3	181994	A.Y.	46	E	-	-	+	+
4	184262	İ.Ö.	54	E	-	-	-	-
5	175173	S.A.	47	K	-	-	-	-
6	107787	R.H.	54	K	-	-	-	+
7	1895	S.G.	52	K	-	-	-	-
8	58693	Ş.Ş.	51	K	-	-	+	+
9	187448	A.T.	67	K	-	-	+	+
10	193848	M.V.	51	E	-	-	-	-
11	197972	N.P.	51	K	-	-	-	-
12	150335	Z.Ö.	55	E	-	-	-	-
13	183754	F.Ö.	51	K	-	-	-	-
14	187618	R.Ç.	72	K	-	-	-	+
15	36677	F.Ş.	69	K	-	-	+	+
16	189750	M.Ö.	55	E	-	-	-	-
17	184730	G.K.	47	K	-	-	-	+
18	21305	D.U.	51	K	-	-	+	+
19	22463	Z.Y.	49	K	-	-	-	+
20	194663	A.A.	46	K	-	-	-	+
21	184044	A.A.	59	E	-	-	-	+
22	38951	A.D.	48	K	2	0	+	+
23	14079	S.A.	48	E	-	-	-	+
24	202061	S.T.	56	E	-	-	-	-
25	19774	H.P.	67	E	0	1	-	-
26	205687	H.Ü.	47	K	-	-	-	-
27	200800	D.E.	51	K	-	-	-	+
28	204499	Z.Y.	47	K	-	-	-	-
29	11264	N.K.	53	E	-	-	-	-
30	58347	A.Y.	72	E	-	-	-	-
31	128791	O.K.	72	E	-	-	-	+

HT: Hipertansiyon; **+**: Pozitif; **-**: Negatif.

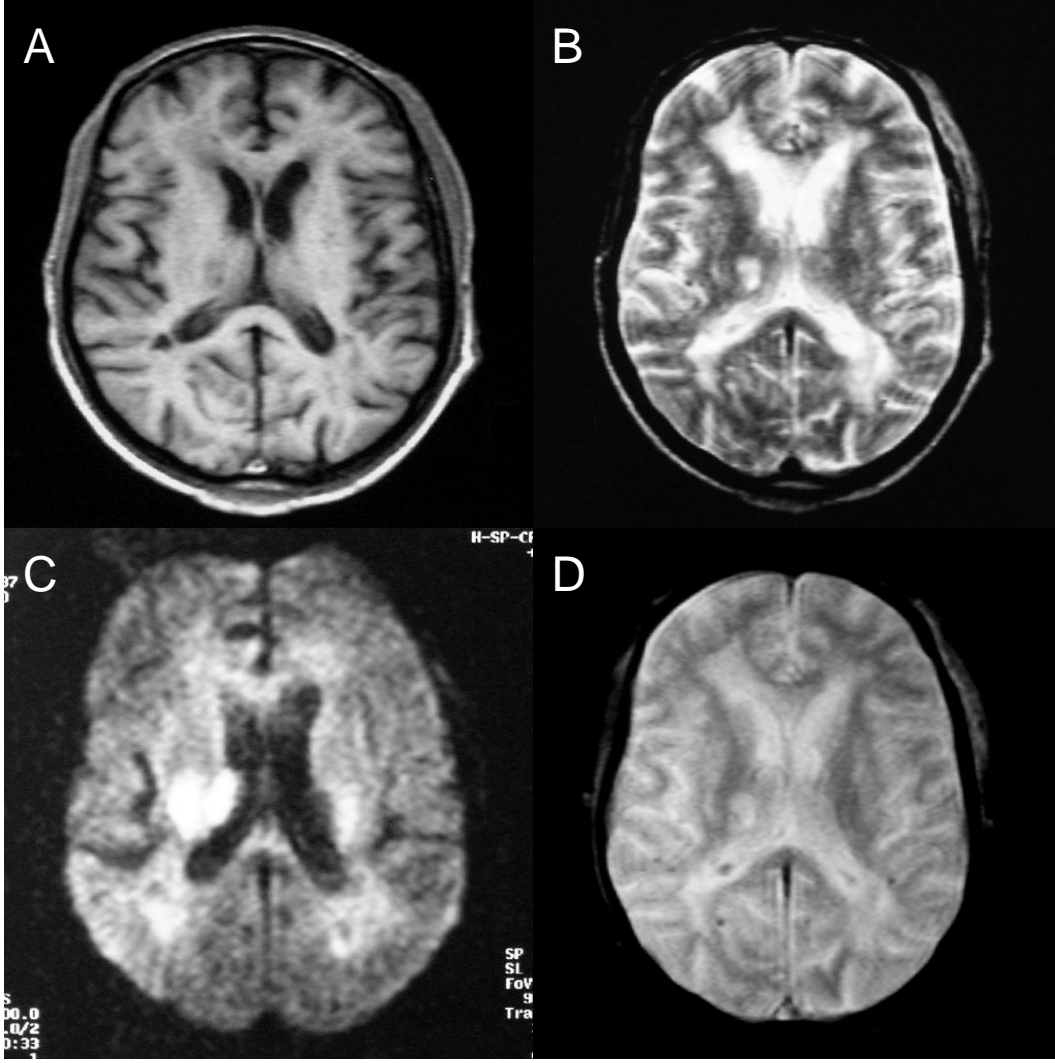
Tablo 4 (devam). Laküner infarkt görülmeyen kontrol grubu

Olgu no	Protokol no	Ad / soyad	Yaş	Cinsiyet	Mikrokanama sayısı		Diyabet	HT
					Lobar	Derin		
32	18393	E.Y.	60	K	-	-	-	+
33	197017	S.Y.	62	E	-	-	-	-
34	8955	F.K.	72	K	-	-	-	-
35	204190	H.S.	77	E	-	-	-	-
36	198051	A.C.	67	E	-	-	-	-
37	187369	F.D.	72	E	-	-	-	-
38	203384	F.A.	55	K	-	-	-	-
39	187501	A.V.	69	E	-	-	-	+
40	196974	N.Y.	60	K	-	-	-	-
41	180387	S.K.	62	K	1	2	*	*
42	95914	N.O.	70	K	-	-	*	*
43	180733	B.G.	75	E	-	-	*	*
44	6010	S.C.	70	K	-	-	*	*
45	2128	Z.Ö.	70	K	-	-	*	*
46	48381	H.S.	72	E	-	-	*	*
47	16241	N.C.	88	E	-	-	*	*
48	84330	G.P.	72	K	-	-	*	*
49	36726	A.S.	74	E	-	-	*	*
50	248512	H.K.	79	E	0	1	*	*

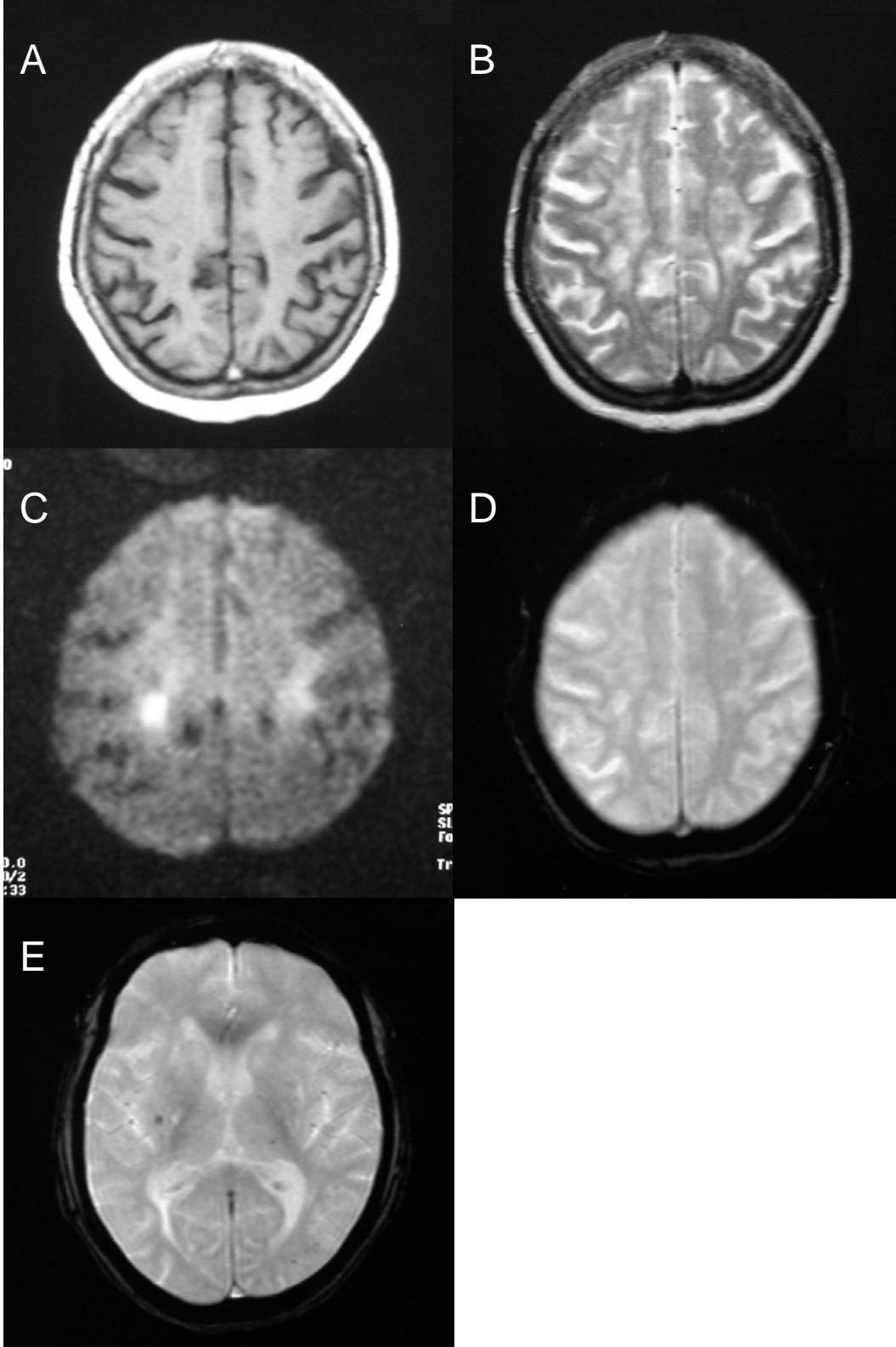
HT: Hipertansiyon; **+**: Pozitif; **-**: Negatif; *****: Anamnezi bilinmeyen hasta.



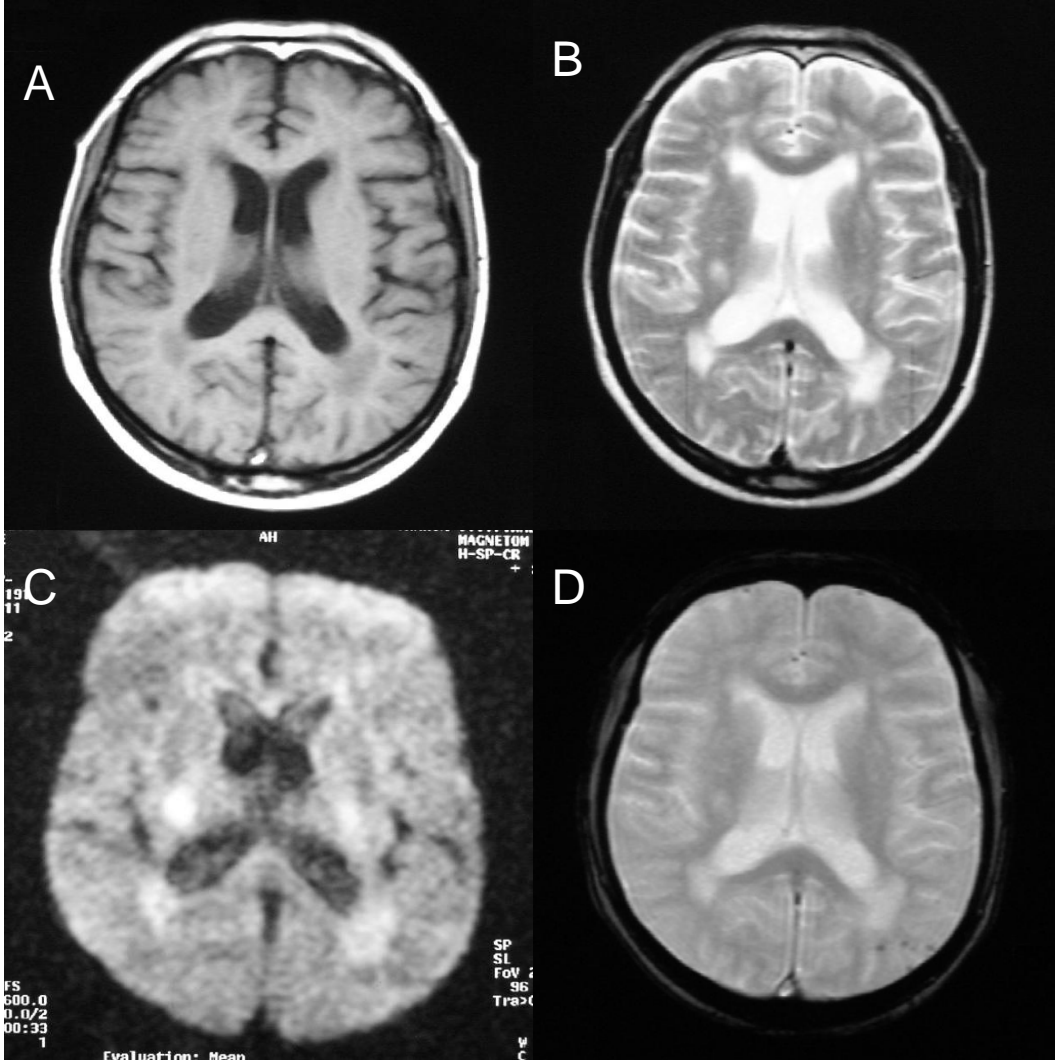
Şekil 3. (Olgu 23: A.T 75Y/E) A-T1A spin eko, B-T2A spin eko, C-difüzyon ağırlıklı görüntüleme, D-T2A gradient eko imajlarda sağ frontal lob derin ak maddede laküner infarkt, Grade 3 PVH ve multipl mikrokanaama



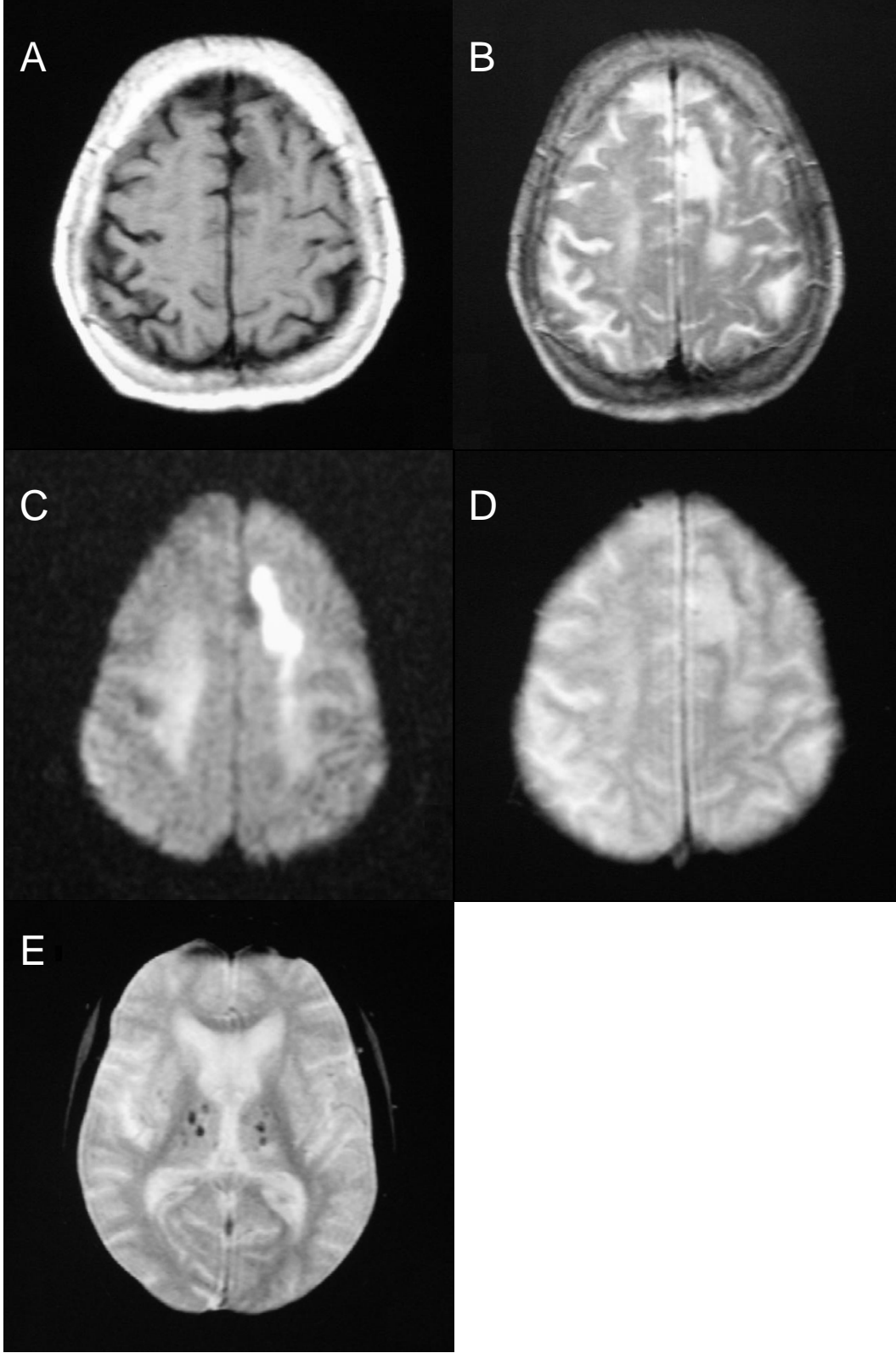
Şekil 4. (Olgu 43: H.D 51Y/E) A-T1A spin eko, B-T2A spin eko, C-difüzyon ağırlıklı görüntüleme, D-T2A gradient eko imajlarda sağ korona radiatada laküner infarkt, Grade 1 PVH ve multipl mikrokanama



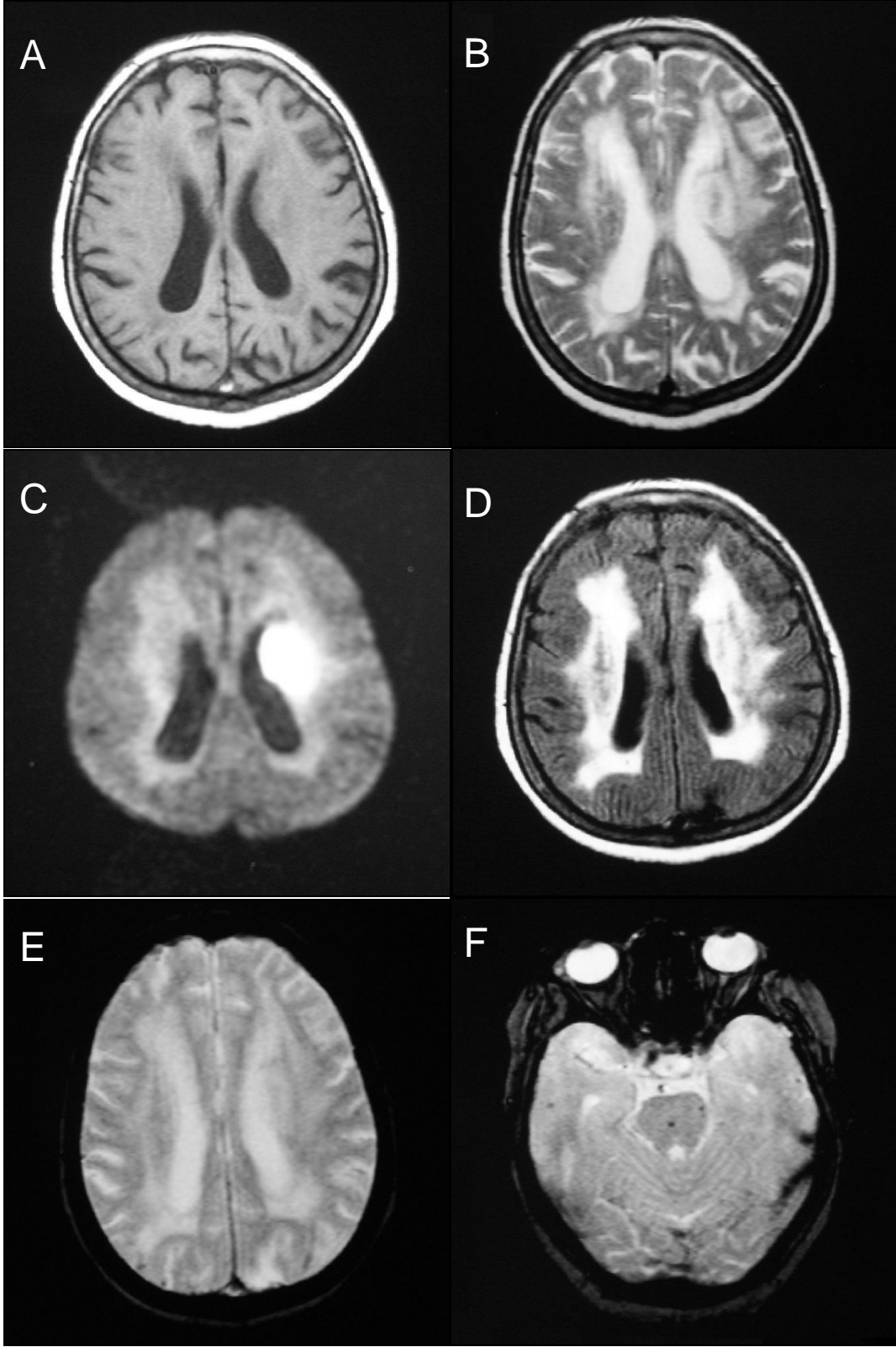
Şekil 5. (Olgu 47: S.Y 63Y/K) A-T1A spin eko, B-T2A spin eko, C-difüzyon ağırlıklı görüntüleme, D ve E-T2A gradient eko imajlarda laküner infarktlar, Grade 1 PVH ve multipl mikrokanama



Şekil 6. (Olgu 48: E.S 80Y/E) A-T1A spin eko, B-T2A spin eko, C-difüzyon ağırlıklı görüntüleme, D-T2A gradient eko imajlarda sağ sentrum semiovalede laküner infarkt, Grade 2 PVH ve multipl mikrokanama



Şekil 7. (Olgu 49: L.İ 72Y/K) A-T1A spin eko, B-T2A spin eko, C-difüzyon ağırlıklı görüntüleme, D ve E T2A gradient eko imajlarda sol frontal lob derin ak maddede laküner infarkt, Grade 2 PVH ve multipl mikrokanama



Şekil 8. (Olgu 51: N.K 73Y/K) A-T1A spin eko, B-T2A spin eko, C-difüzyon ağırlıklı görüntüleme, D-FLAIR, E ve F-T2A gradient eko imajlarda sol korona radiatada laküner infarkt, Grade 3 PVH ve multipl mikrokanama

TARTIŞMA

Hipertansif hastalarda mikroanevrizma rüptürü sonucu gelişen multipl peteşiyal mikrokanama bildirilmektedir. Serebral kanama patojenezinde diğer bir önemli faktör normotansif hastalarda amiloid anjiyopatidir. Ciddi amiloid anjiyopati olgularında sadece mikroanevrizma değil, aynı zamanda odaklar şeklinde eritrosit ve/veya hemosiderin ile uyumlu paravasküler kaçak saptanmaktadır. Dejeneratif vasküler değişiklikler de hipertansiyon ve yaşlanma ile ortaya çıkmaktadır; hipertansif hastalarda dejeneratif damarlar çevresinde hemosideroz beklenen bulgudur ve bu damarların yırtılması sonucunda intraserebral kanamalar oluşmaktadır (20-26).

T2 ağırlıklı gradient eko MRG'nin eski serebral hemorajileri saptamadaki üstünlüğü bilinmektedir. Manyetik alan etkileşimi sonucunda hemosiderin gibi paramanyetik kan yıkım ürünleri, gradient eko görüntülerde belirgin hipointens alanlar olarak lokal manyetik alan inhomojenitesi yaratmaktadır. Manyetik alan gücü arttıkça T2* sinyal intensite kaybı daha belirginleşir. Mikroanjiyopatik kanamalar sıklıkla sistemik hipertansiyon, spontan beyin kanaması ve iskemik lezyonlar gibi hastalıklarda multifokal küçük sinyal kayıpları olarak belirirler. Histopatolojik konfirmasyonu olan çalışmalarda gradient eko görüntülerde belirlenen bu küçük ve genellikle asemptomatik hipointens lezyonların daha önceden olan intravasküler kan elemanlarının ekstrasvazyonu sonucu oluştuğu kanıtlanmıştır. Bu lezyonların sağlıklı insan popülasyonunda görülmesi enderdir (1,5).

T2 ağırlıklı gradient eko MRG'de hipointens lezyon görülen hastaların spesimenlerinde çoğunlukla serebral amiloid anjiyopati ve hipertansif mikroanjiyopati bulunmuştur. Bundan dolayı bu lezyonların varlığı, kanama eğilimli küçük damar

hastalıklarında bir direkt bulgusu veya sistemik hipertansiyonun klinik bulgularından olan semptomatik hemoraji riskinin erken belirteci olduğu hissini uyandırmaktadır. Sistemik hipertansiyon ile güçlü birlikteliği olan bu hipointens lezyonlar, beyin kanamasına yol açabilmektedir. Daha önceden hemorajik infarkt geçiren hastalardaki mikrokanama insidansı %30-80 arasında değişmektedir. Bu geniş spektrumun nedeni belki de seçilen hasta gruplarının yeterli olmaması ve hasta seçimindeki farklılıklardan dolayıdır (1,20).

MRG'de gradient eko sekansı ile tanımlanan milimetrik hemorajiler hipertansif mikroanjiyopati, kafa travması, vasküler malformasyon, hemorajik neoplazmlar ve serebral amiloid anjiyopati gibi durumlarda oluşmaktadır. Hipertansiyona eşlik eden mikrokanamaların masif intrakranial hemorajilerden önce gözleendiğine dair çalışmalar mevcuttur. Hipertansif pontin mikroanjiyopatilerin topografyası geniş primer pontin hemorajileri andırmaktadır (20).

Subkortikal infarkt ve lökoensefalopati görülen serebral otozomal dominant arteriyopati NOTCH3 geninde mutasyon sonucu oluşan bir arteriyopatidir. Arteryel ağaçta tipik mikrovasküler değişiklikler görülmesine rağmen hastalık santral sinir sistemi bulguları ile karşımıza çıkar. Yürütölmekte olan bir ön çalışmada, 50 yaş altı elektrokardiyogram anomalileri görülen erken akut miyokardiyal infarkt geçiren hastalar saptanıp, bulguların NOTCH3 mutasyonu ile birlikteliği araştırılmaktadır. 15 genetik olarak verifiye CADASIL ailesinde mutasyon olan (n=41) ve mutasyon olmayan (n=22) olgunun EKG'leri kaydedilip, kardiyolojik geçmiş, kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ile CADASIL miyokardiyal doku ultrastrüktürel ve immünohistokimyasal mikroanjiyopati varlığı incelenmiştir. Mutasyon taşıyıcılarının %25'inde miyokardiyal infarkt gözlenmesine karşın, mutasyon olmayan olgularda infarkt görülmemiştir. Miyokardiyal dokunun patolojik incelenmesi, koroner mikrovaskülaritede tipik CADASIL ile uyumlu arteriyopatik değişiklikleri kanıtlamıştır (59).

T2A gradient eko sekansında düşük intensitede beliren eski mikrokanamalar, histolojik olarak lipohiyalinozis, amiloid anjiyopati ve intraserebral hematoma ile laküner infarktları kapsayan serebral küçük damar hastalıkları ile karakterizedir. Primer aldosteronizm hipertansiyon ile karakterize, dolayısıyla serebrovasküler hastalık ile yakın ilişkilidir. BT ve MRG ile multipl laküner infarkt saptanabilir. BT ile intraserebral hemoraji, T2 ağırlıklı gradient eko sekansı ile bazal ganglionlar, kortikal ve subkortikal alanlarda hemosiderin depozitleri gözlenir (56-58).

Mikrokanama gelişimi oral antikoagulanların uzun dönem komplikasyonuna işaret etmektedir. Multipl mikrokanama görülen hastalarda uzun dönem oral antikoagulan kullanımı tesbit edilmiş ve yaklaşık %0,2-0,6 oranında olduğu bildirilmiştir. Mikrokanamaların

varlığının trombolizis veya uzun dönem antikoagulan tedavisi gören hastalarda intraserebral hemoraji için yüksek risk kabul etmek için daha geniş skalada çalışmalara ihtiyaç vardır (44).

Tsushima ve ark. (46) T2A gradient eko sekansında multifokal küçük, düşük sinyal intensitesindeki lezyonların sıklıkla rapor edildiği düşüncesi ile yaptıkları çalışmada, bir yıl süre ile tüm erişkin hastalara araştırmamızda da olduğu gibi gradient eko sekansı uygulanmıştır. 191 hastada genel prevalans %15,2 olarak tespit edilmiştir ve serebral ak madde ile bazal ganglionlar en sık yerleşim yeri olarak tesbit edilmiştir. Semptomatik beyin kanamalı hastalarda %52,2 oranında, semptomatik infarkt olgularında % 20,7 oranında ve infarkt bulgusu olmayan olgularda ise %4,5 oranında mikrokanama odağı saptanmıştır; aynı çalışma sonucunda, multifokal düşük sinyalli lezyonların semptomatik beyin kanaması ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterdiği tesbit edilmiştir ve odakların subklinik mikrokanamayı simgeleyebileceği vurgulanmıştır (46).

Fazekas ve ark. (5) intrakranyal kanamalı olguların postmortem MRG ve histopatolojik incelemesi sonucunda, gradient eko sekansında tanımlanan hipointens odakların kanın ekstrasvazasyonu ile uyumlu bulmuşlardır.

Kan-yıkım ürünlerini saptamada yüksek derecede duyarlı MRG sekanslarının gelişmesi, çeşitli popülasyonlarda mikrokanama varlığını karakterize eden çalışmalarda giderek artışa neden olmuştur. Mikrokanamalar primer intrakranial hemoraji, iskemik strok ve kısmende asemptomatik bireylerde gözlenmektedir. Roob ve ark. (8) araştırmasında 280 sağlıklı bireyin (ortalama yaş 60) 18'inde (%6,4) 1'den 5'e kadar mikrokanama saptanmıştır. Kato ve ark. (16) çalışmasında ise, 65 sağlıklı bireyin (ortalama yaş 72) 5'inde 1 veya 2 adet mikrokanama belirlenmiştir. Wardlaw ve ark. (15) çalışmasında, 308 olgunun (67 sağlıklı, 241 infarkt hastası) sağlıklı ve yaşlı bireylerinin %9'unda mikrokanama saptanmıştır. Bizim çalışmamızdaysa 50 sağlıklı bireyin (ortalama yaş 60) 4'ünde (%8) 1'den 3'e kadar mikrokanama görülmektedir.

Fan ve ark. (3) çalışmasında, laküner infarkt hastalarının %27'sinde ($p=0,004$) mikrokanama bulunmuştur. Kato ve ark. (16) yaptığı çalışmada, laküner infarkt hasta gruplarında T2A gradient eko sekansıyla yüksek insidansta (%62, $p<0,001$) mikrokanamalar belirtilmiştir. Wardlaw ve ark. (15) 308 hastayı kapsayan incelemesinde (67 sağlıklı ve yaşlı birey, 241 infarkt hastası); periventriküler ak madde iskemi derecesi artışıyla birlikte ($p<0,0001$) laküner infarkta kortikal infarkta göre iki kat daha sık (%26) mikrokanama gözlenmiştir. Bizim çalışmamızdaysa, laküner infarkt hastalarının %75,9'unda değişik sayılarda mikrokanama odağı saptanmıştır.

T2 ağırlıklı gradient eko sekanslarda beliren serebral mikrokanamalarla laküner infarkt ve periventriküler ak madde iskemisi arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik vardır (34). Laküner infarkt ve periventriküler ak madde değişikliklerinin mikrokanama sayılarının artışıyla korele olduğu gösterilmiştir. Kato ve ark. (16) çalışmalarında, 213 olguda periventriküler ak madde hiperintensite derecesiyle mikrokanama sayıları arasında istatistiksel korelasyon saptamışlardır. Fan ve ark. (3) periventriküler ak madde iskemi derecesiyle mikrokanama sayısı arasında anlamlı birliktelik belirtmişlerdir ($p<0,0001$). Bizim çalışmamızda da, laküner infarkt ve periventriküler ak madde iskemi derecesinde artışa paralel olarak mikrokanama sayısında artış görülmüştür. Mikrokanama varlığı bakımından lakün sayıları arasında yapılan Mann-Whitney U testi ile anlamlı bir fark bulundu ($p<0,001$). Mikrokanama saptanan laküner infarktlı 60 olguda periventriküler hiperintensite derecesiyle lakün sayısı ve mikrokanama sayıları arasında güçlü bir birliktelik belirlendi ($p<0,01$).

Mikrokanama saptanan olgularda ağırlıklı olarak multipl lokalizasyon gözlenmektedir. Fan ve ark. (3) çalışmasında, mikrokanama lokalizasyonu irdelendiğinde, 14 hastada kortiko-subkortikal bölgede (%64), 15 hastada (%68) bazal ganglionlar ve talamusta, 7 hastada (%32) serebellum ve 9 hastada (%41) beyin sapında mikrokanama bildirilmiştir. Aynı çalışmada, 64 adet mikrokanama kortikosubkortikal bölgede, 55 adet mikrokanama bazal ganglionlar ve talamusta, 13 adet mikrokanama serebellum ve beyin sapında saptanmıştır (3). Kato ve ark. (16) çalışmasında, 31 hastanın mikrokanama lokalizasyonu araştırıldığında, 10 ve üzeri mikrokanama odağının (toplam 743) %31,8'i subkortikal ak maddede, %24,8'i talamusta, %19,8 bazal ganglionlar, %12'si pons ağırlıklı olmak üzere bazal ganglionlar ve %11,7'si dentat nukleus çoğunlukta olmak üzere serebellar lokalizasyondaydı. Tsushima ve ark. (46) çalışmasında, mikrokanama saptanan 197 olgunun 60'unda (%30,5) hem derin hem de lobar tutulum gözlenmiştir. Mikrokanama sayısında yaşla beraber artış görülmüştür; derin lokalizasyonlu mikrokanamaların yaşla arttığı, lobar lokalizasyon mikrokanamalarınsa 60 yaş üzeri hastalarda plato çizdiği saptanmıştır (46). Bizim çalışmamızda mikrokanama saptanan 64 olgunun 4'ünde (%6,3) lobar, 10'unda (%15,6) derin ve 50'sinde (%78,1) hem lobar hem derin tutulum izlenmişti ve literatür verileriyle uyumlu bulundu. Yaşla birlikte mikrokanama sayısında artış görülmektedir ancak derin veya lobar mikrokanama lokalizasyonu araştırıldığında heriki lokalizasyonda yaşla birlikte artış belirlendi. Mikrokanama sayısının 70 yaş ve üzerinde pik değerlere ulaştığı gözlemlendi.

Çeşitli çalışmalarda periventriküler ak madde sinyal değişimlerinin intraserebral kanamada yüksek risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Mikrokanama hastalarında da artmış intraserebral kanama risk söz konusudur. İskemik infarkt hastalarında mikrokanama varlığının

aspirin veya antikoagulan tedaviden bağımsız olarak belirgin risk faktörü olduğu bilinmektedir.

Gradient eko sekansında saptanan serebral hemosiderin odakları ile lakünler dahil tüm ak madde lezyonları arasında güçlü ilişki bildirilmiştir. Ulaşılan sonuçlar, çalışmamızda da olduğu gibi, sürpriz değildir ve kronik hipertansiyonun serebral infarkt ve kanamanın en önemli nedeni olduğunu göstermektedir (16,20-26,57).

Tsushima ve ark. (46) olgu grubunda olduğu gibi, çalışmamızda bazı kısıtlamalar vardır. Öncelikle T2A gradient eko sekansında düşük sinyal kanamaya özgün değildir ve kalsifikasyon, fizyolojik ferritin, sinus ve mastoid selüllerdeki hava ya da bazı paramanyetik kontrast maddeler benzer görünüm oluşturabilir. Hava-beyin yüzeyinde oluşan diamagnetik susseptibilite artefaktı subfrontal ve inferior temporal bölgenin değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Ayrıca kavernoöz anjiyomlar da gradient eko sekansında hipointens hemosiderin yapısını yansıtmakla birlikte, spin eko sekansları ile ayırım sağlanabilmektedir. Olgu grubumuzda homojenizasyonun sağlanamaması, kardiyovasküler hastalıklar, hiperlipidemi, renal hastalık, sigara öyküsü, alkol alımı, aspirin kullanım süresi ve miktarı bilinmeyenleri oluşturmaktadır; ancak yukarıda sayılan birçok antitenin risk faktörü oluşturmadığı da bilinmektedir (46,56).

Sonuç olarak, rutin kranyal MRG uygulanan hastalarda, konvansiyonel multiplanar görüntülemeye ek olarak, özellikle orta ve ileri yaş gruplarında T2A gradient eko sekanslarının elde edilmesi ve varsa mikrokanama odaklarının belirtilmesi gerektiği kanısındayız.

SONUÇLAR

Manyetik rezonans görüntüleme T2A gradient eko sekansı kullanılarak laküner infarktli hastalarda mikrokanama odaklarının sayısı ve dağılımı yanı sıra, periventriküler iskemi derecesi ile ilişkisi araştırıldı ve aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

1. Olgu grubumuzda %49,6 oranında bir ya da birden fazla mikrokanama odağı saptandı.
2. Mikrokanama tanımlanan olguların %93,7'sinde laküner infarkt tanımlandı.
3. Pearson ki-kare analizinde periventriküler iskemi derecesinin mikrokanama sayısı üzerine anlamlı bir etkisi olduğu görüldü ($p<0,01$).
4. Spearman's korelasyon analizi ile laküner infarkt sayısı ve mikrokanama sayısı arasında ($r=0,429$; $p<0,01$), laküner infarkt sayısı ve periventriküler hiperintensite derecesi arasında ($r=0,400$; $p<0,01$) ve periventriküler hiperintensite derecesi ile mikrokanama sayısı arasında ($r=0,773$; $p<0,01$) anlamlı pozitif ilişki belirlendi.
5. Periventriküler iskemi derecesi ve lakün sayısı bakımından yapılan Mann Whitney U testine göre mikrokanama olanlarla olmayanlar arasında istatistiksel yönden anlamlı fark bulundu ($p<0,001$).
6. Rutin kranyal MRG uygulanan hastalarda, konvansiyonel multiplanar görüntülemeye ek olarak, özellikle orta ve ileri yaş gruplarında T2A gradient eko sekansları elde edilmeli ve varsa mikrokanama odakları belirtilmelidir. Klinisyene yol göstermesi, tedavi planlaması ve takibinde risk faktörü taşıyan olgularda sekansın mutlaka uygulanması yanısıra konu randomize çalışmalar ile incelenerek desteklenmelidir.

ÖZET

İnfarkt hastalarında kanama eğilimli mikroanjiyopati, intraserebral hemoraji epizodu olan ya da olmayan hipertansiyon hastalarının tedavisinde son derece önemli bir klinik belirteç olarak kabul edilmektedir.

Çalışmamızın amacı, manyetik rezonans görüntülemeye T2A gradient eko sekansı kullanılarak laküner infarktlı hastalarda mikrokanama odaklarının sayısı ve dağılımı yanı sıra, periventriküler iskemi derecesi ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

İnme bulguları ve ön tanısıyla rutin MRG tetkikine ek olarak T2A gradient eko sekansı uygulanan 79 hasta ve nörolojik defisit saptanmamış 50 hasta kontrol grubu olarak çalışma kapsamına alındı. Laküner infarktlar çapı 2 cm'den küçük, T2A imajlarda yüksek ve T1A imajlarda düşük sinyal özelliğinde derin lezyonlar olarak, T2A gradient eko sekansında çapı 10 mm'den küçük hemosiderin birikimi ile uyumlu iyi sınırlı hipointens odaklar ise mikrokanama olarak tanımlandı. Periventriküler hiperintensite (PVH) skorumlama sistemi kullanarak 4 derecede gruplandırıldı.

Olgu grubumuzda %49,6 oranında bir ya da birden fazla mikrokanama odağı saptandı. Mikrokanama tanımlanan olguların %93,7'sinde laküner infarkt tanımlandı. Pearson ki-kare analizinde periventriküler iskemi derecesinin mikrokanama sayısı üzerine anlamlı bir etkisi olduğu görüldü ($p<0,01$). Spearman's korelasyon analizi ile laküner infarkt sayısı ve mikrokanama sayısı arasında ($r=0,429$; $p<0,01$), laküner infarkt sayısı ve periventriküler hiperintensite derecesi arasında ($r=0,400$; $p<0,01$) ve periventriküler hiperintensite derecesi ile mikrokanama sayısı arasında ($r=0,773$; $p<0,01$) anlamlı pozitif ilişki belirlendi.

Sonuç olarak, alışmamızda T2A gradient eko sekansında saptanan hipointens odakların laküner infarkt ve periventriküler ak madde iskemisi ile birlikteliği vurgulandı. Sekansın, orta ve ileri yaş grubunda, özellikle serebrovasküler patoloji ön tanılı hastalarda uygulanmasının tanıya ışık tutacağı ve tedavi planlamasında rol oynayacağı kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Mikroanjyopati, Mikrokanama, T2 ağırlıklı gradient eko, Serebrovasküler lezyon, Demans

CEREBRAL MICROBLEEDINGS ON T2 WEIGHTED GRADIENT ECHO MAGNETIC RESONANCE IMAGING

SUMMARY

Hemorrhage tendency microangiopathy in infarct patients accepted as a very important clinical sign on treatment of hypertension patients who had or had not had any intracerebral hemorrhage episodes.

The purpose of our study is to research the relationship between the number and distribution of microbleeding focuses and degrees of periventricular ischemia on magnetic resonance imaging by using T2W gradient echo sequence in lacunar infarct patients.

The study group which had findings and preliminary diagnosis of stroke contains 79 patients that had not had any neurological deficit and 50 patients in control group examined on MRI by using T2W gradient echo sequence. Lacunar infarcts were deep lesions had a diameter less than 2 cm and had a high signal on T2W images and low signal on T1W images; although microbleedings defined as a well bordered small hemosiderin deposits that were hypointense on T2W gradient echo sequence. Periventricular hyperintensity (PVH) grouped on 4 degrees by using scoring system.

One or more microbleeding focus with 49.6% rate had found on T2 weighted gradient echo sequence in study group. 93.7% of microbleeding defined patients lacunar infarct had found. Pearson chi-square analysis revealed a significant relation with periventricular ischemia severity and the number of microbleedings ($p < 0,01$). Spearman's correlation analysis showed an advanced positive relationship between number of lacunar infarcts and

number of microbleedings ($r=0,429$; $p<0,01$), number of lacunar infarcts and severity of periventricular hyperintensity ($r=0,400$; $p<0,01$) and severity of periventricular hyperintensity and number of microbleedings ($r=0,773$; $p<0,01$).

In conclusion, our study revealed the relationship between lacunar infarct, periventricular white matter ischemia and hypointens focuses on T2 weighted gradient echo sequence. The sequence has a role that shining lights on diagnosis and planning of treatment in many pathologies especially cerebrovascular diseases in middle and advanced ages.

Key words: Microangiopathy, T2 weighted graident echo, cerebrovascular lesion, dementia

KAYNAKLAR

1. Vincent PM, Warren DW, Bryan RN. Cerebral ischemia and infarction. In: Atlas SW, Lavi E (Eds). Magnetic resonance imaging of the brain and spine. 2nd. Ed. Philadelphia: Lippincot-Raven Publ, 1996; ch 13, 557-606.
2. Tuncel E. Klinik radyoloji. 1. Baskı. Bursa: Güneş & Nobel Tıp Kitabevleri, 1994: 571-706.
3. Fan YH, Mok VCT, Lam WWM, Hui AC, Wong KS. Cerebral microbleeds and white matter changes in patients hospitalized with lacunar infarcts. J Neurol 2004;251:537-41.
4. Schroeter ML, Bücheler MM, Preul C, Scheid R, Schmiedel O, Guthke T, et al. Spontaneous slow hemodynamic oscillations are impaired in cerebral microangiopathy. J Cereb Blood Flow Metab 2005;1-10.
5. Fazekas F, Kleinert R, Roob G, Kleinert G, Kapeller P, Schmidt R, et al. Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds. AJNR 1999;20:637-42.
6. Lee SH, Bae HJ, Kwon SJ, Kim H, Kim YH, Yoon BW, et al. Cerebral microbleeds are regionally associated with intracerebral hemorrhage. Neurology 2004;13:72-6.
7. Kidwell CS, Saver JL, Villablanca JP, Duckwiler G, Fredieu A, Gough K, et al. Magnetic resonance imaging detection of microbleeds before thrombolysis: an emerging application. Stroke 2002;33:95-8.
8. Roob G, Schmidt R, Kapeller P, Lechner A, Hartung HP, Fazekas F. MRI evidence of past cerebral microbleeds in a healthy elderly population. Neurology 1999;52:991-4.
9. Koennecke HC. Cerebral microbleeds on MRI: prevalence, associations and potential clinical implications. Neurology 2006;66:165-71.

10. Hund-Georgiadis M, Ballaschke O, Scheid R, Norris DG, von Cramon DY. Characterization of cerebral microangiopathy using 3 Tesla MRI: correlation with neurological impairment and vascular risk factors. *J Magn Reson Imaging* 2002;15:1-7.
11. Sabri O, Hellwig D, Schreckenberger M, Cremerius U, Schneider R, Kaiser HJ, et al. Correlation of neuropsychological and functional (regional cerebral blood flow and glucose utilization) findings in cerebral microangiopathy. *J Nucl Med* 1998;39:147-54.
12. Schmidt R, Schmidt H, Fazekas F. Vascular risk factors in dementia. *J Neurol* 2000;247:81-7.
13. Patankar TF, Mitra D, Varma A, Snowden J, Neary D, Jackson A. Dilatation of the Virchow-Robin space is a sensitive indicator of cerebral microvascular disease: study in elderly patients with dementia. *AJNR* 2005;26:1512-20.
14. Eker E. Alzheimer hastalığı ve diğer demanslar. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri* 2005;1:3-16
15. Wardlaw JM, Lewis SC, Keir SL, Dennis MS, Shenkin S. Cerebral microbleeds are associated with lacunar stroke defined clinically and radiologically, independently of white matter lesions. *Stroke* 2006; (baskıda)
16. Kato H, Izumiyama M, Izumiyama K, Takahashi A, Itoyama Y. Silent cerebral microbleeds on T2*-weighted MRI correlation with stroke subtype, stroke recurrence, and leukoaraiosis. *Stroke* 2002;33:1536-40.
17. Hanyu H, Tanaka Y, Shimizu S, Takasaki M, Fujita H, Kaneko N, et al. Cerebral microbleeds in Binswanger's disease: a gradient-echo T2*-weighted magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett* 2003;340:213-6.
18. Streifler JY, Eliasziw M, Benavente OR, Alamowitch S, Fox AJ, Hachinski VC, et al. Prognostic importance of leukoaraiosis in patients with symptomatic internal carotid artery stenosis. *Stroke* 2002;33:1651-5.
19. Schmidt R, Fazekas F, Hayn M, Schmidt H, Kapeller P, Roob G, et al. Risk factors for microangiopathy-related cerebral damage in the Austrian stroke prevention study. *J Neurol Sci* 1997;152:15-21.
20. Jeong JH, Yoon SJ, Kang SJ, Choi KG, Na DL. Hypertensive pontine microhemorrhage. *Stroke* 2002;33:925-9.
21. Lee SH, Kwon SJ, Kim KS, Yoon BW, Roh JK. Cerebral microbleeds in patients with hypertensive stroke. Topographical distribution in the supratentorial area. *J Neurol* 2004;251:1183-9.
22. Chamarro R, Ponz A, Alonso MD, Gil R, Lainez JM. Arterial hypertension and intracerebral hemorrhage. *Neurologia* 2003;18:731-9.

23. Murata Y, Takeuchi S, Ue H, Mizobuchi H, Shimizu K, Yoshida S. Microbleeding in the head of caudate nuclei of a patient with hypertension. *Intern Med* 2004;43:1089-90.
24. Chan S, Kartha K, Yoon SS, Desmond DW, Hilal SK. Multifocal hypointense cerebral lesions on gradient-echo MR are associated with chronic hypertension. *AJNR* 1996;17:1821-7.
25. Nakajima K. Clinicopathologic study of pontine hemorrhage. *Stroke* 1983;14:485-93.
26. Nakajima K, Ito Z, Hen R, Suzuki A, Fukasawa H. Clinicopathologic study of pontine hemorrhage, II: pathological aspects. *No To Shinkei* 1977;29:1157-65.
27. Terborg C, Gora F, Weiller C, Röther J. Reduced vasomotor reactivity in cerebral microangiopathy: A study with near-infrared spectroscopy and transcranial doppler sonography. *Stroke* 2000;31:924-9.
28. Wong JH, Awad IA, Kim JH. Ultrastructural pathological features of cerebrovascular malformations: a preliminary report. *Neurosurgery* 2000;46:1454-9.
29. Fan YH, Zhang L, Lam WWM, Mok VCT, Wong KS. Cerebral microbleeds as a risk factor for subsequent intracerebral hemorrhages among patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2003;34:2459-62.
30. Chalela JA, Kang DW, Warach S. Multiple cerebral microbleeds: MRI marker of a diffuse hemorrhage-prone state. *J Neuroimaging* 2004;14:54-7.
31. Nighoghossian N, Hermier M, Adaleine P, Blanc-Lasserre K, Derex L, Honnorat J, et al. Old microbleeds are a potential risk factor for cerebral bleeding after ischemic stroke a gradient-echo T2*-weighted brain MRI study. *Stroke* 2002;33:735-42.
32. Kalvach P, Gregova D. Cerebral microangiopathy in the mosaic of new discoveries. *J Neurol Sci* 2005;230:7-12.
33. Rosand J, Hylek EM, O'Donnell H, Greenberg SM. Warfarin-associated hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy: a genetic and pathologic study. *Neurology* 2000;55:947-51.
34. Perlmutter LS, Chui HC, Saperia D, Athanikar J. Microangiopathy and the colocalization of heparan sulfate proteoglycan with amyloid in senile plaques of Alzheimer's disease. *Brain Res* 1990;29:13-9.
35. Van den Boom R, Bornebroek M, Behloul F, van den Berg-Huysmans AA, Haan J, van Buchem MA. Microbleeds in hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis-Dutch type. *Neurology* 2005;12:1288-9.
36. Walker DA, Broderick DF, Kotsenas AL, Rubino FA. Routine use of gradient-echo MRI to screen for cerebral amyloid angiopathy in elderly patients. *AJR* 2004;182:1547-50.

37. Racke MM, Boone LI, Hepburn DL, Parsadainian M, Bryan MT, Ness DK, et al. Exacerbation of cerebral amyloid angiopathy-associated microhemorrhage in amyloid precursor protein transgenic mice by immunotherapy is dependent on antibody recognition of deposited forms of amyloid beta. *J Neurosci* 2005;19:629-36.
38. Preul C, Lohmann G, Hund-Georgiadis M, Guthke T, von Cramon DY. Morphometry demonstrates loss of cortical thickness in cerebral microangiopathy. *J Neurol* 2005;252:441-7.
39. Novak V, Abduljalil A, Kangarlu A, Slivka A, Bourekas E, Novak P, et al. Intracranial ossifications and microangiopathy at 8 Tesla MRI. *Magn Reson Imaging* 2001;19:1133-7.
40. Krapf H, Widder B, Skalej M. Small rosarylike infarctions in the centrum ovale suggest hemodynamic failure. *AJNR* 1998;19:1479-1484.
41. Schmidtke K, Hüll M. Cerebral small vessel disease: how does it progress? *J Neurol Sci* 2005;230:13-20.
42. Imaizumi T, Horita Y, Chiba M, Hashimoto Y, Honma T, Niwa J. Dot-like hemosiderin spots on gradient echo T2*-weighted magnetic resonance imaging are associated with past history of small vessel disease in patients with intracerebral hemorrhage. *J Neuroimaging* 2004;14:251-7.
43. Imaizumi T, Horita Y, Hashimoto Y, Niwa J. Dotlike hemosiderin spots on T2*-weighted magnetic resonance imaging as a predictor of stroke recurrence: a prospective study. *J Neurosurg* 2004;101:915-20.
44. Scheid R, Preul C, Gruber O, Wiggins C, von Cramon Y. Diffuse axonal injury associated with chronic traumatic brain injury: Evidence from T2*-weighted gradient-echo imaging at 3 T. *AJNR* 2003;24:1049-56.
45. Ay H, Şahin G, Saatci I, Söylemezoğlu F, Sarıbaş O. Primary angiitis of the central nervous system and silent cortical hemorrhages. *AJNR* 2002;23:1561-3.
46. Tsushima Y, Aoki J, Endo K. Brain microhemorrhages detected on T2*-weighted gradient-echo MR images. *AJNR* 2003;24:88-96.
47. Inzitari D. Leukoaraiosis: an independent risk factor for stroke? *Stroke* 2003;34:2067-71.
48. Hund-Georgiadis M, Zysset S, Naganawa S, Norris DG, von Cramon DY. Determination of cerebrovascular reactivity by means of fMRI signal changes in cerebral microangiopathy: a correlation with morphological abnormalities. *Cerebrovasc Dis* 2003;16:158-65.
49. Madonna P, de Stefano V, Coppola A, Cirillo F, Cerbone AM, Orefice G, et al. Hyperhomocysteinemia and other inherited prothrombotic conditions in young adults with a history of ischemic stroke. *Stroke* 2002;33:51-6.

50. Kelly PJ, Rosand J, Kistler JP, Shih VE, Silveira S, Plomaritoglou A, Furie KL. Homocysteine, MTHFR 677C-->T polymorphism, and risk of ischemic stroke: results of a meta-analysis. *Neurology* 2002;59:529-36.
51. Kelly PJ, Barron M, Furie KL. Hyperhomocysteinemia, MTHFR 677C-->T polymorphism, and stroke. *Stroke* 2002;33:1452-3.
52. Hankey GJ, Eitelboom JW. Homocysteine and stroke. *Curr Opin Neurol* 2001;14:95-102.
53. Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, D'Agostino RB, Wilson PW, Belanger AJ, et al. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 1995;332:286-91.
54. Eikelboom JW, Hankey GJ, Anand SS, Lofthouse E, Staples N, Baker RI. Association between high homocyst(e)ine and ischemic stroke due to large- and small-artery disease but not other etiologic subtypes of ischemic stroke. *Stroke* 2000;31:1069-75.
55. Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PWF, Rosenberg IH. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med* 1999;340:1449-54.
56. Tsushima Y, Tamura T, Unno Y, Kusano S, Endo K. Multifocal low-signal brain lesions on T2*-weighted gradient-echo imaging. *Neuroradiology* 2000;42:499-504.
57. Roob G, Lechner A, Schmidt R, Flooh E, Hartung HP, Fazekas F. Frequency and location of microbleeds in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2000;31:2665-9.
58. Miyata K, Imaizumi T, Horita Y, Hashimoto Y, Tanno K, Koide A, et al. Multiple intracerebral microhemorrhages associated with primary aldosteronism: a case report. *No Shinkei Geka* 2003;31:1223-7.
59. Oberstein SL, van den Boom R, van Buchem MA, van Houwelingen HC, Bakker E, Vollebregt E, et al. Cerebral microbleeds in CADASIL. *Neurology* 2001;57:1066-70.
60. Oberstein SL, Jukema JW, Van Duinen SG, Macfarlane PW, van Houwelingen HC, Breuning MH, et al. Myocardial infarction in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Medicine* 2003;82:251-6.
61. Tomimoto H, Ohtani R, Wakita H, Lin JX, Miki Y, Mizuno T. Distribution of ischemic leukoaraiosis in MRI: a difference from white matter lesions in CADASIL. *No To Shinkei* 2005;57:125-30.
62. Roine S, Poyhonen M, Timonen S, Tuisku S, Marttila R, Sulkava R, et al. Neurologic symptoms are common during gestation and puerperium in CADASIL. *Neurology* 2005;64:1441-3.

63. Ringelstein EB, Nabavi DG. Cerebral small vessel diseases: cerebral microangiopathies. *Curr Opin Neurol* 2005;18:179-88.
64. Leyhe T, Wiendl H, Buchkremer G, Wormstall H. CADASIL: underdiagnosed in psychiatric patients? *Acta Psychiatr Scand* 2005;111:392-6.
65. Singhal S, Markus HS. Cerebrovascular reactivity and dynamic autoregulation in nondemented patients with CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy). *J Neurol* 2005;252:163-7.

EKLER

EK I



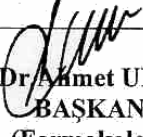
T.C
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ETİK KURUL KARARLARI

Oturum Sayısı : 06

Karar Tarihi : 05.05.2005

9- Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 05.05.2005 tarihinde "İntraserebral Hematom ve İnfarktlarda Serebral Mikro Kanama Odağı Sıklık ve Dağılımı" adlı TÜTFEK-2005/57 protokol no.lu Araş.Gör.Dr.Alptekin TOSUN'un tez çalışmasını incelemek üzere toplandı.

Yapılan inceleme sonucunda çalışmanın Fakültemiz Radyodiagnostik Anabilim Dalında yapılacağı ve sorumlusunun Prof.Dr.Bilge ÇAKIR olduğu; araştırma protokolünün amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler ile gönüllü bilgilendirme metni dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Helsinki Deklerasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına ve yapılabileceğine mevcudun oybirliği ile karar verildi.


Prof.Dr.Ahmet ULUGÖL
BAŞKAN
(Farmakolog)

Prof.Dr.Ahmet TEZEL
Klinisyen Üye
İç Hastalıkları Uzmanı

Yrd.Doç.Dr.Ümit N. BAŞARAN
Klinisyen Üye
Çocuk Cerrahisi Uzmanı

Doç. Dr. Cengiz TUĞLU
Klinisyen Üye
Psikiyatri Uzmanı

Yrd. Doç. Dr. Ufuk ÜSTA
Üye
Patalog

Yrd.Doç.Dr.Sevgi ESKİOCAK
Biyokimya Uzmanı

Ecz.İmran OĞUZ
Üye
Eczacı

Posta Adresi :
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Güllapoğlu Yerleşkesi
22030 EDİRNE

Tel (0-284) 235 76 41 (9 Hat) Fax: (0-284)2357652