

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**DÜŞÜK VE YÜKSEK DERECE GLİAL
TÜMÖRLERDE MR SPEKTROSKOPİDE
KREATİN DEĞİŞİKLİKLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

DR. NADİR MOUSTAFA

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2016

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**DÜŞÜK VE YÜKSEK DERECE GLİAL
TÜMÖRLERDE MR SPEKTROSKOPİDE
KREATİN DEĞİŞİKLİKLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. NADİR MOUSTAFA

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. EMEL ADA

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilimsel birikimlerini esirgemeyen, uzmanlık eğitimimde emeği geçen başta Radyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Handan GÜLERYÜZ olmak üzere Anabilim Dalımızın tüm öğretim üyelerine;

Tez çalışmamın başından sonuna kadar her aşamasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tez danışmanım Prof. Dr. Emel ADA'ya;

İstatistik konusunda bilgisine başvurduğum ve desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Ali BALCI'ya;

Asistanlık sürem boyunca birlikte çalıştığım, zor ve güzel günleri paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma;

Tez çalışmam süresince en yoğun zamanlarında bile beni kırmayıp MRS hastalarım için zaman ayıran başta Tekn. Nurcan ÖĞRETİR olmak üzere tüm MR teknisyeni arkadaşlarıma teşekkür ederim.

DR. NADİR MOUSTAFA

İÇİNDEKİLER

ŞEKİL LİSTESİ	III
TABLO LİSTESİ.....	IV
KISALTMALAR.....	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ (MRS)	2
2.1.1. Tarihçe ve Tanım.....	2
2.1.2. Temel Fizik Prensipler	2
2.1.2.1. Kimyasal Kayma	4
2.1.2.2. J-coupling (spin-spin coupling).....	6
2.1.2.3. MRS Lokalizasyon Teknikleri	7
2.1.2.4. Manyetik Alan Homojenitesi (shimming).....	9
2.1.2.5. Suyun Baskılanması	10
2.1.2.6. Yağın Baskılanması.....	10
2.1.2.7. Seçilen Parametrelerin Spektruma Etkileri	10
2.1.3. Metabolitler	11
2.1.4. Spektrumun Değerlendirilmesi.....	16
2.1.4.1. Yaşa ve Cinsiyete Bağlı Değişiklikler.....	17
2.1.4.2. İncelenen Bölgeye Bağlı Değişiklikler.....	18
2.1.4.3. Kontrast Madde Kullanımı Sonrası MRS.....	18
2.1.4.4. MR Spektroskopide dikkat edilmesi gereken durumlar	18
2.2 GLİAL TÜMÖRLER	19
2.2.1. Primer Beyin tümörlerinde ve gliomlarda epidemiyoloji.....	19
2.2.2. Gliomlarda Etyoloji	20
2.2.2.1. Genetik ve Ailevi yatkınlık	20
2.2.2.2. Çevresel Faktörler	20

2.2.3. Glial tümörlerin sınıflandırılması	20
2.2.4. Gliomlarda klinik bulgular	23
2.2.5. Gliomlarda görüntüleme bulguları	24
2.2.6. Gliomların MR Spektroskopik tanı ve derecelemesi.....	29
2.2.6.1. Derece I gliomlar	30
2.2.6.2. Derece II gliomlar.....	30
2.2.6.3. Derece III gliomlar	31
2.2.6.4. Derece IV gliomlar	31
2.2.7. Gliomların Histopatolojisi ve Patolojik tanısı	32
2.2.8. Gliomlarda Prognostik Moleküler ve İmmünohistokimyasal belirteçler	35
2.2.9. Tedavi.....	36
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	38
3.1. Hasta seçimi	38
3. 1. 1. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri	38
3. 1. 2. Çalışma Dışı Tutulma Kriterleri.....	39
3. 2. Görüntüleme Protokolü	39
3. 2. 1. MRS İncelemesinde Kullanılan Sekanslar	39
3. 2. 2. Ölçümler.....	39
3. 3. Ölçme ve Değerlendirme	40
3. 4. İstatistiksel Analiz	40
4. BULGULAR.....	41
5. OLGU ÖRNEKLERİ.....	48
6. TARTIŞMA	57
7. SONUÇ.....	60
8. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI	61
9. KAYNAKLAR.....	62

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Free induction decay (FID).

Şekil 2: Normal MRS spektrumu ve kimyasal kayma değerleri

Şekil 3: Etanol metabolitinde J couplingin etkisi

Şekil 4: STEAM sekansı diyagramı.

Şekil 5: PRESS sekansı diyagramı.

Şekil 6: Diffüz astrositom (DSÖ II) BT ve MR görüntüleri

Şekil 7: Anaplastik astrositom (DSÖ III) diffüzyon görüntüsü

Şekil 8: Anaplastik astrositom (DSÖ III) BT ve MR görüntüsü

Şekil 9: GBM (DSÖ IV) MR görüntüsü

Şekil 10: GBM (DSÖ IV) kontrastlı MR görüntüsü

Şekil 11: GBM (DSÖ IV) büyüme - infiltrasyon paterni ile histopatolojik görüntüleri

Şekil 12: Sağ frontal lobdan yapılan karşılaştırma amaçlı SV incelemesi

Şekil 13: Sol frontal lob yerleşimli DSÖ II tümörün SV incelemesi

Şekil 14: Sol frontoparietal alanda karşılaştırma amaçlı yapılan MV incelemesi

Şekil 15: Sağ frontoparietal alanda tümör dokusundan yapılan MV incelemesi

Şekil 16: Sağ oksipital lobdan yapılan karşılaştırma amaçlı MV incelemesi

Şekil 17: Sol oksipital lob yerleşimli DSÖ IV tümörün “en düşük Cr yükseklik (h)” içeren MV incelemesi

Şekil 18: Sol oksipital lob yerleşimli DSÖ IV tümörün “en yüksek Cr(h)” MV incelemesi

Şekil 19: Sol temporal lob anterior ve hipokampus yerleşimli lezyonun SV incelemesi

Şekil 20: Sağ frontoparietal yerleşimli kitlesel lezyonun SV incelemesi

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: MRS lokalizasyon teknikleri

Tablo 2: Proton MRS incelemesinde önemli metabolitler

Tablo 3: DSÖ'ye göre glial tümör derecelemesi ve histopatolojik bulguları

Tablo 4: SV ve MV incelemelerin demografik verileri

Tablo 5: SV incelemeye ait eşleştirilmiş T-testi tablosu

Tablo 6: Single voksel (SV) incelemede yapılan ölçümlerin tablosu

Tablo 7: MV incelemeye ait eşleştirilmiş T-testi tablosu

Tablo 8: Multi voksel (MV) incelemede yapılan ölçümlerin tablosu

Tablo 9: DSÖ II, DSÖ IV ve tüm tümör derecelerinin kendi aralarında karşılaştırması



KISALTMALAR

MR: Manyetik Rezonans

MRS: Manyetik Reazonans Spektroskopi

TE: Time of Echo

TR: Time of Repetation

BT: Bilgisayarlı Tomografi

NAA: N-Asetil Aspartat

Cr: Kreatin

Cho: Kolin

mIns: Myoinositol

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

KİBAS: Kafa içi basınç artışı sendromu

DDG: Düşük dereceli gliom (DSÖ I ve II)

YDG: Yüksek dereceli gliom (DSÖ III ve IV)

GBM: Glioblastom (DSÖ IV)

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme faktörü

SV: Single Voksel

MV: Multi voksel

RT: Radyoterapi

KT: Kemoterapi

SSS: Santral sinir sistemi

VOİ: Volume of İnterest

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

PNET: Primitif Nöroekodermal Tümör

CSI: Chemical shift imaging

TSE: Turbo spin eko

D: Tümör derecesi

Cr(a): Creatin Alan

Cr(h): Yükseklik

H: Hidrojen

ÖZET

DÜŞÜK VE YÜKSEK DERECE GLİAL TÜMÖRLERDE MR SPEKTROSKOPİDE KREATİN DEĞİŞİKLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Amaç: Çalışmamızda glial tümörü olan hastaların single voksel (SV) ve multi voksel (MV) MRS incelemesinde Cr miktarında değişiklik olup olmadığını ve eğer değişiklik varsa bu değişikliğin tümör derecesini belirlemedeki etkinliğini ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada Temmuz 2010 – Aralık 2015 yılları arasında patolojik olarak glial tümör tanısı alan 32 hastanın MRS görüntüleri geriye dönük olarak incelenmiştir. Toplam 32 hastanın 20'sine tümörden ve kontrol amaçlı karşı hemisfer simetrik sağlıklı beyin parankiminden (SV) ve aynı şekilde diğer 20 hastaya (8'i SV ile ortak) da (MV) incelemesi yapılmıştır. SV incelemede tümörde ölçülen Cr(a), Cr(h), (Cho+Cr)/NAA ve Cho/NAA, MV incelemede ise tümör dokusunda en yüksek ve en düşük "Cr(h)" değerinin ölçüldüğü iki voksel seçilmiş ve seçilen bu voksellerdeki Cr(h) ve Cho/NAA değerleri karşı taraf simetrik sağlıklı parankimdeki değerler ile karşılaştırılmıştır. Verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildikten sonra eşleştirilmiş T-testi ile karşı taraf verileri ile karşılaştırılmıştır. Ardından Pearson korelasyon testi ile veriler arasında korelasyonun olup olmadığını araştırılmıştır. Her iki testte de $p < 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda SV incelemede tüm tümör dereceleri bir arada değerlendirildiğinde tümör dokusunda Cr(a) değerleri ve Cr(h) değerlerinin ortalaması karşı taraf Cr(a) ve Cr(h) değerleri ile karşılaştırıldığında p değerleri sırasıyla 0,104 ve 0,553 bulunmuş ve anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır. Ancak SV incelemede (Cho+Cr)/NAA ve Cho/NAA değerleri tümör dokusu ile karşı sağlıklı beyin parankimi arasında anlamlı istatistiksel fark göstermiştir ($p < 0,05$).

MV incelemede tüm tümör dereceleri birarada değerlendirildiğinde tümör dokusundaki en düşük Cr(h) içeren voksellerin karşı taraf ortalama Cr(h) değeri ile kıyaslandığında anlamlı fark bulunmamıştır ($p < 0,131$). Tüm tümör derecelerinin en yüksek Cr(h) içeren voksellerinin

değerleri ile karşı taraf değerleri arasında ise anlamlı istatistiksel fark bulunmuştur ($p<0,003$). Tüm tümör dereceleri bir arada değerlendirildiğinde sağlıklı parankimdeki Cho/NAA oranı ile tümör dokusunda en düşük Cr(h) ve en yüksek Cr(h) değerindeki voksellerin Cho/NAA oranları arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmıştır ($p<0,000$). Ayrıca Pearson korelasyon testinde tümör dokusundaki “en düşük ve en yüksek Cr(h)” değerlerindeki Cho/NAA oranları arasında $p<0,001$ ile anlamlı korelasyon göstermiştir. Düşük Cr(h) içeren alanların yüksek Cho/NAA, yüksek Cr(h) içeren alanların ise düşük Cho/NAA oranı gösterdiği bulunmuştur.

Sonuç: Kreatinin hem SV hem de MV incelemede değişken olduğu, MV incelemede tümör dokusunda yüksek Cr(h) değerli alanların düşük tümör dereceli alanlar, düşük Cr(h) değerli alanların ise yüksek dereceli alanlar ile korelasyon gösterdiği görülmüş olup Cr değerlerinin ve Cho/NAA oranının tümör tanısında ve derecesinin belirlenmesinde yararlı olduğu bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: MR spektroskopi, Glial tümörler, DSÖ derecesi, Kreatin

ABSTRACT

INVESTIGATION OF CREATIN LEVELS IN LOW AND HIGH GRADE GLIAL TUMORS USING MR SPECTROSCOPY

Objective: To discriminate the creatine changes in single and multivoxel MR-Spectroscopy (MRS) in patients with glial tumor, and investigate the creatine level differences between high and low grade glial tumors.

Materials and methods: The patients with a glial tumor diagnosed between 07-2010 and 12-2015 were retrospectively evaluated in our study. Among 32 patients, 20 patients had single voxel MRS measurement from tumoral and contralateral sites, 20 patients had multivoxel measurements. In single voxel study, Cr(area) and Cr(height), (Cho+Cr)/NAA and Cho/NAA measurements from tumoral site were compared to contralateral normal site. In multivoxel study, the highest and lowest Cr(height) containing voxels in tumoral area were noted, Cr(h) and Cho/NAA values were noted and compared with symmetric contralateral healthy voxels. The distribution in dataset were evaluated using Kolmogorov-Smirnov test and compared using paired-samples t-test. Pearson correlation test were used to assess the correlation between values.

Results: When all the patients were included in study, no correlation between Cr(a) and Cr(h) measurements between tumoral and healthy sites were detected in single voxel measurements ($p=0.104$ and 0.553 respectively). The (Cho+Cr)/NAA and Cho/NAA measurements between tumoral and healthy sites using SV study showed statistically significant difference ($p=0$ and 0 respectively)

In multivoxel study the comparison of lowest Cr(h) values from tumoral and contralateral site showed no significant difference ($P=0.131$). But significant difference was noted when the highest Cr(h) values inside tumoral voxels were compared with the contralateral healthy values ($P=0.003$). Cho/NAA ratios were significantly different between healthy parenchyme, low Cr(h) containing and high Cr(h) containing groups ($p=0$). Among high Cr(h) and low Cr(h) containing voxels, the Cho/NAA ratios were significantly higher in low Cr(h) areas ($p=0$).

Conclusion: We observed the the creatin levels varied inside tumor tissue. In multivoxel study the areas with respectively low Cr(h) values, the Cho/NAA ratios were significantly higher, indicating a higher tumoral grade area.

Keywords: MR Spectoscopy, glial tumors, WHO grade, creatin



1. GİRİŞ VE AMAC

Tüm kanserlerin %2-5'ini oluşturan primer beyin tümörlerinin son yıllarda insidansı artmaktadır. Primer beyin tümörlerinin %30'unu glial tümörler, glial tümörlerin de yaklaşık %75'ini astrositomlar oluşturmaktadır. Tümörün davranışı onun tipini ve derecesini, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasındaki yerini belirler. Tümör tipine ve derecesine DSÖ'nün histopatolojik kriterlerine ve moleküler düzeydeki incelemelerle karar verilmektedir. DSÖ'ye göre glial tümörler 4 derece ile derecelendirilmiştir. Bu da tümörün tedavi şeklini ve hastalığın prognozunu belirlemektedir. Bu nedenle primer beyin tümürlü hastalarda histopatolojik olarak tanı konulabilmesi, tümörün derecesinin tayin edilmesi ve tedavi stratejisi açısından cerrahi rezeksiyon veya en azından stereotaktik biopsi ile doku örnekleme gerekmektedir (1). Ancak her cerrahi girişim mortalite ve morbidite riski taşımaktadır. Son 10 yılda konvansiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'de kaydedilen büyük gelişmeler sayesinde noninvaziv olan MRG'nin glial tümörlerin tanısında ve derecelendirilmesinde etkinliği artmıştır. Normal veya patolojik dokuların moleküler düzeyde kimyasal analizi için geliştirilen MRS, tümör hücrelerinin malign dönüşümü ile metabolizmalarındaki değişen metabolit yoğunluklarını saptayabilmekte ve bu yolla tümör tipini ve derecesini tahmin etmede faydalı olmaktadır (2,3). Çünkü glial tümörler derecelerine göre bazı spesifik metabolitlere sahiptir ve bu metabolitler tümör derecesi değişikçe yoğunluk (miktar)'larında farklılıklar göstermektedir.

MRS de elde edilen grafik dokunun hücrel enerji, hücre membran yıkımı, nöronal fonksiyon nörotransmitter aktivitesi, metabolitlerin sayısal analizi, metabolitlerin miktar ve çeşitlerindeki dinamik değişiklikler hakkında bilgi vermektedir.

MRS de glial tümör dokusunun enerji metabolizması hakkında bilgi veren "Kreatin (Cr)" in yapılan az sayıdaki çalışmada tümörün derecesine göre değişiklik gösterdiği bildirilmektedir (4,5). Bu bulgular kreatin metabolitinin sabit olduğu yönündeki genel bilgilerle çelişmektedir.

Biz çalışmamızda glial tümörü olan hastalarda tek vokselle (SV) incelemede "Cr alan (a)" ve "Cr yükseklik (h)" ölçümlerini karşı hemisfer sağlıklı parankimden yapılan ölçümlerle karşılaştırarak Cr miktarında değişiklik olup olmadığını, varsa tümör derecesini belirlemedeki etkinliğini ve multivokselle (MV) incelemede farklı voksellerden yapılan spektroskopik ölçümlerde kreatinin farklı voksellerdeki "en düşük ve en yüksek Cr(h)" değerlerini kolin/N-asetil aspartat (Cho/NAA) oranları ile karşılaştırarak Cr'in tümör derecesini belirlemedeki etkinliğini bulmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ (MRS)

2.1.1. Tarihçe ve Tanım

Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS) dokuların biyokimyasal yapısını ve metabolitlerini noninvaziv olarak ölçebilen ve bunu bir spektrumda gösteren tanı tekniğidir.

İlk olarak Pauli 1924 yılında elektronların yüksek hızda spin hareketi yaptığını ileri sürmüştür. Purcel ve Bloch 1946 yılında birbirinden bağımsız olarak MRG ve dolayısıyla MRS'nin fizik prensiplerini tanımladılar. Bu çalışmalarıyla 1952'de Nobel ödülünü aldılar. 1950'lerde kimyasal maddelerin analizinde kullanılmıştır. Canlılarda ilk spektroskopisi incelemeleri kırmızı kan hücreleri ve eksize edilmiş dokular gibi spektrometre sistemlerinin alabileceği kadar küçük dokularda yapılmıştır. Daha sonra küçük deney hayvanlarında kullanılmıştır. İn vivo MRS incelemeleri, 1980'lerde geliştirilen süperkondüktif magnetlerin daha homojen manyetik alan oluşturmaları nedeniyle yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. İlk çalışmalar fosfor çekirdeğine yönelik olarak gerçekleştirilmiştir (6,7).

2.1.2. Temel Fizik Prensipler

Atom çekirdeği proton ve nötrondan oluşur. Bu nükleer partiküller (nükleonlar) spin hareketi denilen kendi eksenleri etrafında devamlı bir dönüş hareketi gösterirler. Spin hareketi sayesinde pozitif yüklü olan protonlar çevrelerinde doğal bir manyetik alan oluşturur. Nötronlar, elektriksel olarak nötral olduğu halde içeriğindeki elektrik yükü homojen olarak dağılmadığından, spin hareketi yaptıklarında protondan daha az olmak üzere bir manyetik alan oluştururlar. Nükleer partiküllerin manyetik momenti rastgele olarak dağılmış olup çift sayıda proton ve nötronu olan atomlarda birbirlerini nötralize ederler. Buna karşın nukleusta tek sayıda nötron ve/veya proton olduğunda nükleer manyetizma oluşmaktadır. Rezonans fenomeni gösteren bu nukleuslar (^1H , ^{31}P , ^{23}Na , ^{13}C , ^{15}N , ^{17}O ve ^{19}F) in vivo spektroskopide kullanılır (6,7).

Rutin in vivo MRS'de insan vücudunda tüm dokularda yüksek yoğunlukta bulunan ve yüksek MR duyarlılığı sebebiyle Hidrojen (H) 'den gelen sinyaller kullanılır. Normalde dokular içinde rastlantısal olarak dağılmış olan ve birbirlerini nötralize etmeleri nedeniyle toplam manyetizasyonu sıfır olan H1 çekirdekleri, magnet gibi güçlü bir manyetik alan içine

yerleştirildiğinde manyetik alana paralel ve anti-paralel olarak dizilirler. Güçlü manyetik alana paralel olarak dizilen proton sayısı ana manyetik alana anti-paralel olarak dizilen proton sayısından fazla olduğu için dokunun net manyetik vektörü magnetin oluşturduğu ana manyetik alan vektörüne paralel olur. Paralel dizilen protonlar için düşük enerji seviyesinden; antiparalel dizilim gösterenler için ise yüksek enerji seviyesinden bahsedilir. Magnet gücü arttıkça paralel dizilen protonların oranı da artmaktadır.

Güçlü manyetik alana giren protonlar, spin hareketlerini sürdürürler ve aynı zamanda manyetik alan gücü ile orantılı olarak değişen topaç hareketine benzeyen salınım hareketi (precession) yapmaya başlarlar. Salınım hareketinin frekansı, yani protonun birim sürede kendi etrafındaki dönüş sayısı **Larmor frekansı**(ω) ile tanımlanmıştır. Larmor frekansını, magnetin gücü (B_0) ve her atom için farklı olan gyromanyetik sabite (γ) etkiler. Larmor frekansı arttıkça dış ortama verilen sinyal artar.

Larmor frekansını, **Larmor denklemi** ile hesaplayabiliriz:

$$\omega = \gamma \times B_0$$

ω : Larmor frekansı (MHz)

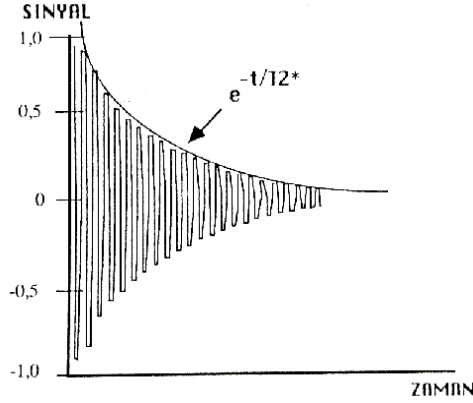
B_0 : Dış manyetik alan gücü (1 Tesla=10.000 gauss)

γ : Gyromanyetik sabite (Hertz/gauss, MHz T⁻¹)

Formülüze edilen bu değer hidrojen atomu (H1) için 1,5 T gücünde cihazda [42,58(γ)x1,58(B_0)= 63,85 MHz] olarak hesaplanabilir.

Manyetik alan içindeki net manyetik vektör B_0 a paraleldir. Manyetik alan paralel dizilmiş protonlardan sinyal almak mümkün değildir. Bunlardan sinyal elde edebilmek için ana manyetik alan gücünde ve Larmor frekansı eşitliğinde dışarıdan bir 90° radyofrekans (RF) pulsu vermek gereklidir. Böylece longitudinal manyetizasyon olarak ifade edilen vektöriyel ok manyetik alana dik düzleme yatırılmış olur (transvers manyetizasyon). RF pulsu kesildiğinde protonlar önceki düşük enerji seviyeli konumlarına geri dönmeye başlarlar ve transvers manyetizasyon azalırken longitudinal manyetizasyon artmaya başlar. Protonların transvers manyetizasyon sağlandığında gösterdikleri faz uyumu başlar. Bu olaylar birlikte ve birbirinden bağımsız devam ederken net vektöriyel büyüklük her an değişikliğe uğrar ve giderek küçülen halkalar şeklinde RF pulsu önceki durumuna döner. Bu değişime **free**

induction decay (FID) denilir ve rezonans gösteren protonlardan sinyal kaydı bu aşamada gerçekleşir (Şekil-1).



Şekil 1. Free induction decay (FID). Elde edilen sinyalin tepe noktası transvers manyetizasyon ucunun alıcı koile en yakın olduğu, en dip noktası ise alıcıdan en uzak olduğu konumu temsil etmektedir.

Spektroskopik incelemede örneklenen bilgi FID'dir. İyi bir sinyal-gürültü oranı (SNR) elde etmek için birçok kez ölçüm yapılır ve ortalaması alınır. Elde edilen sinyal farklı frekanslarda birçok FID sinyalinin üstüste gelmesiyle oluşur. FID'nin Fourier transformasyonu farklı amplitüd ve frekanstaki pikleri gösterir. Her pikin altındaki alan sinyal üreten spinlerin sayısı ve yoğunluğu ile doğru orantılıdır (6-9).

MRS incelemesinin sonuçları frekansa bağlı sinyal intensitesini spektrum şeklinde bir grafik ile gösterilir. Spektrumda baseline, gürültü ve çözünürülenemeyen metabolitlerce oluşturulur. Bir metabolitin çözünür hale gelebilmesi ve pikinin ayırt edilebilmesi için baseline gürültüsünden en az 5 kat fazla sinyal gücüne sahip olması gerekir.

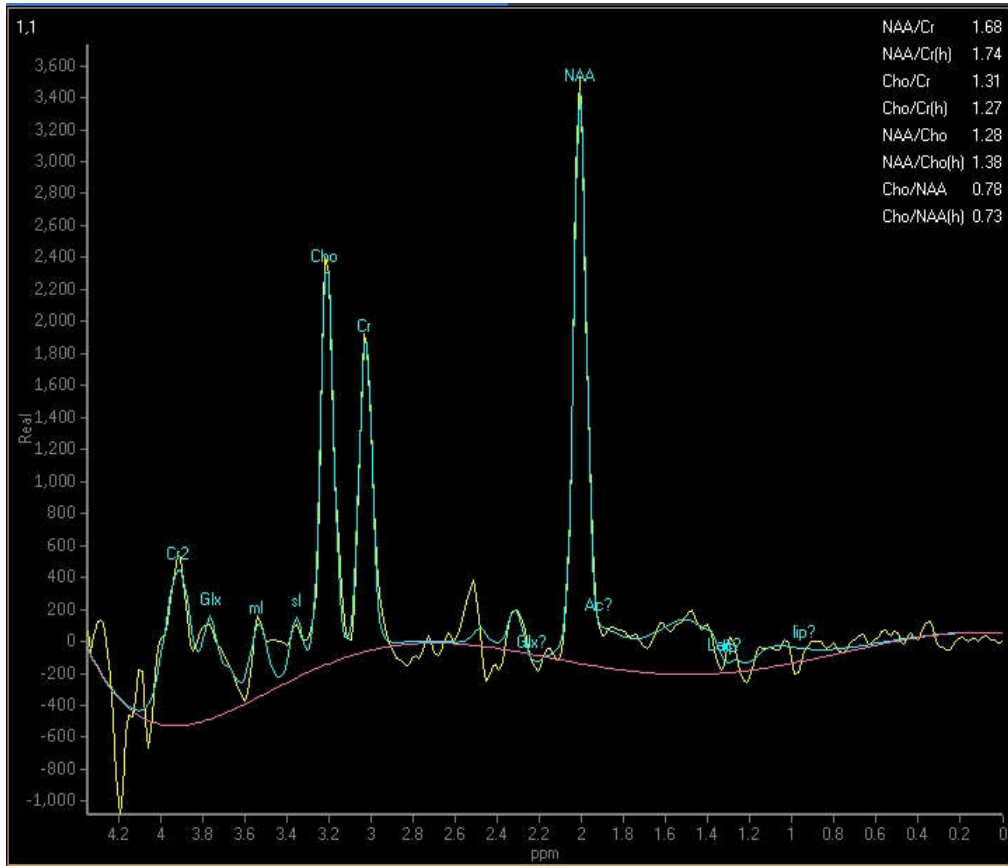
2.1.2.1. Kimyasal Kayma

MRS temeli kimyasal kayma fenomeni'dir. Atom çekirdeği elektron bulutu ve diğer atomların çekirdekleriyle çevrelenmiş durumdadır. Eksternal bir manyetik alana maruz kaldıklarında bu elektron bulutunda da salınım hareketi ve sonuç olarak küçük bir manyetik alan oluşur. Elektron bulutu tarafından oluşturulan bu manyetik alanın çekirdek üzerine etkisi nedeniyle lokal manyetik alanda hafif bir değişiklik olur ve çekirdek farklı bir frekansta salınır. Bu frekans farkı kimyasal kayma (shift) olarak tanımlanır. Kimyasal kayma;

$$\delta = \frac{\omega - \omega^{\text{stand}}}{\omega_0}$$

şeklinde hesaplanır (δ : ölçülebilen frekans kayması, ω : ölçülen frekans, ω^{stand} :referans maddenin Larmor frekansı, ω_0 :bağlı olmayan atomların rezonans frekansı, δ ppm ile ifade edilir).

Kimyasal kayma çekirdeğin elektrokimyasal çevresi tarafından belirlenir ve belirli bir bileşik içindeki belirli bir atoma karakteristiktir. MRS incelemesinden elde edilen RF sinyali aralarında çok az fark bulunan frekanslar içerir. Sinyalin Fourier transformasyonu ile time domain sinyal, frekans domaine dönüşür. Ortaya konan spektrum, tüm nükleer rezonansları frekanslarının fonksiyonu olarak gösterir. Spektrumdaki her bir pik belirli bir bileşikteki atomik çekirdeğini gösterir. Her bir pikin altındaki alan bu piki oluşturan çekirdek sayısı ile orantılıdır. Kimyasal kayma manyetik alan gücüne bağlıdır. MRS rezonans frekansları mutlak birimlerle (Hertz) ifade edilmez. Referans bir bileşiğin rezonans frekansı ile ilişkili göreceli birimler (parts per million, ppm) ile ifade edilir ve ppm manyetik alan gücünden bağımsızdır (Şekil-3). Böylece farklı manyetik alan gücüyle elde edilmiş incelemeler birbirleriyle karşılaştırılabilir. Ppm terimi x aksisindeki spektral piklerin pozisyonunu tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Her metabolitin kimyasal kayma değerlerine bağlı karakteristik sinyali olduğundan spektrumda belli bir ppm'de yer alır (6, 8, 9).



Şekil 2. Normal MRS spektrumu ve kimyasal kayma değerleri

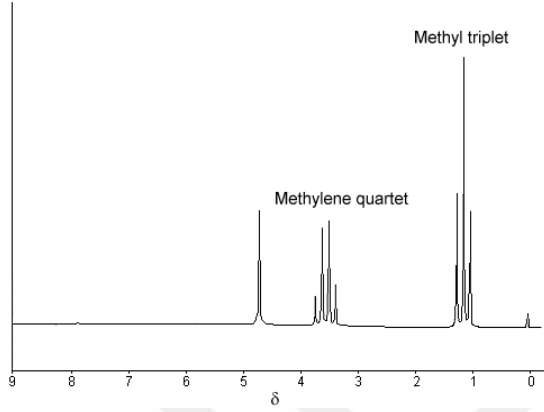
Metabolitler	ppm	Hz
Su	4.7	0
Glx	3.75, 2.5-2.1	61,141-166
Myo-inositol	3.5	77
Choline	3.2	96
Creatin	3.0, 3.9	109, 51
NAA	2.0	172
Alanin	1.4 (7 Hz Doublet)	211
Lactate	1.3 (7 Hz Doublet)	217
Lipid	1.2, 0.9	224, 243

2.1.2.2. J- Coupling (spin-spin coupling)

Spektroskopik görüntüyü etkileyen diğer bir fenomen aynı moleküldeki diğer çekirdeklerin incelediğimiz çekirdeğe olan etkisidir. Buna j-coupling veya spin-spin coupling denir. Eğer coupling olmazsa rezonans tek pik olarak (singlet) temsil edilir. Eğer proton sadece birkaç kimyasal bağ ötedeki diğer protonlardan etkileniyorsa coupling rezonansa bölünmeler (splitting) oluşturacaktır. Bunlar doublet, triplet veya daha kompleks şekillerde

olabilir. Kimyasal kaymadan farklı olarak (Hertz ile ölçüldüğünde Bo ile doğru orantılı olarak artar), j-coupling katsayısı manyetik alandan bağımsızdır (6, 8, 9).

En güzel örnekler j-coupling katsayısı 7 Hz olan ve 1.3 ppm’de ayrılmış iki pik olarak görülen (doublet) laktat ile multipleret olarak görülen etanoldür (Şekil-3).

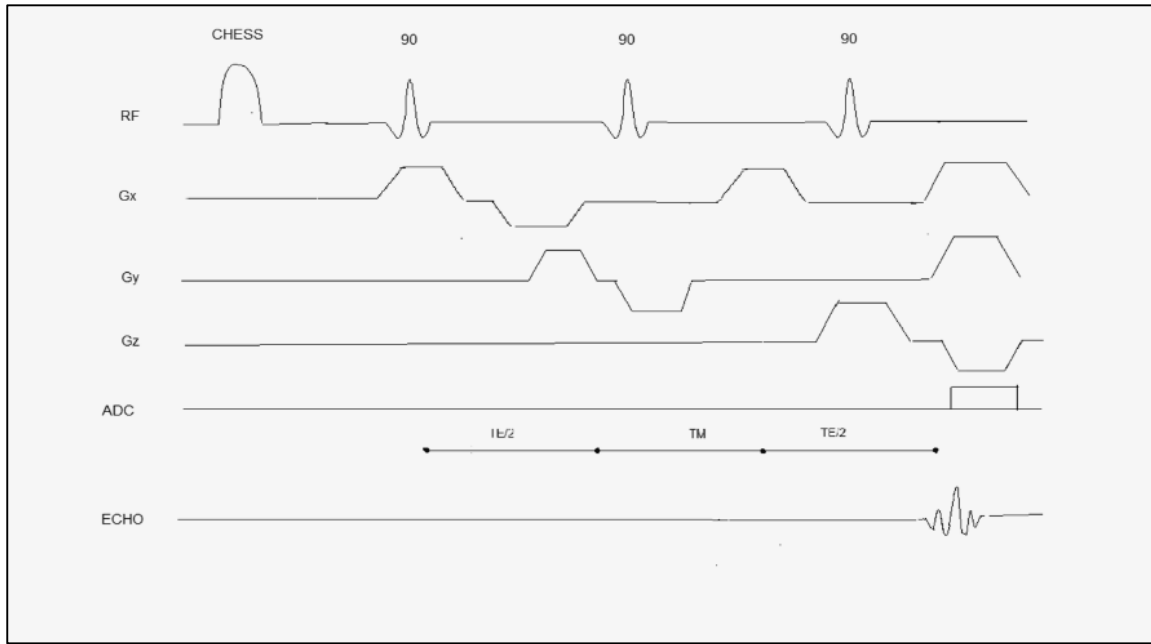


Şekil 3. Etanolde ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$), metil grubu(CH_3) triplet ve metilen grubu(CH_2) kuartetlere bölünmüş pikler içerir. Metil tripletlerinin arasındaki mesafe ile metilen kuartetlerini arasındaki mesafe eşittir. Bu mesafe Hertz ile ölçülür ve *coupling sabiti* (J) denir.

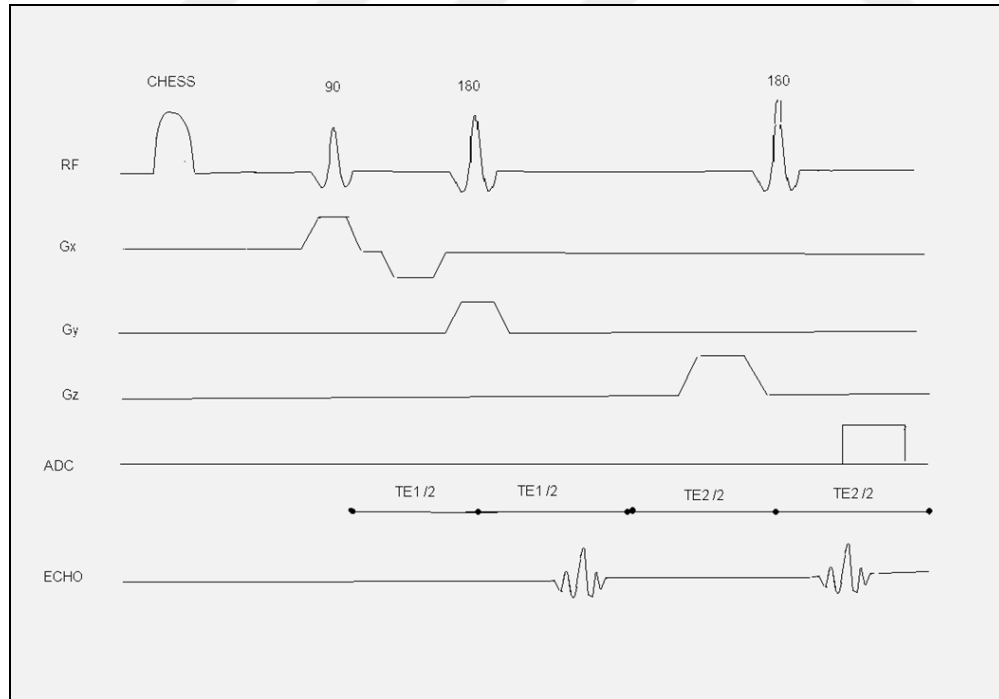
2.1.2.3. MRS Lokalizasyon Teknikleri

İncelenen alan üzerine yüzeyel koil yerleştirilmesi basit bir tekniktir. Daha çok proton MRS dışı incelemelerde kullanılır. Koile olan mesafe arttıkça SNR azalır. Yüzeyel koiller yüzeyel dokuların incelenmesinde yararlı olduğundan daha çok kas iskelet kası fosfor MRS incelemelerinde kullanılır. Günümüzde pek kullanılmamaktadır (8).

Tek voksel spektroskopisi ile üç ortogonal planla belirlenen küçük bir doku hacmi incelenir. Hacim belirlenmesi için iki yaklaşım kullanılır. Stimulated echo acquisition mode (STEAM) ve point resolved spektroskopisi (PRESS), yalnızca incelen hacmi (VOI) uyaran üç kesit selektif RF pulsu serisi içerir. İkinci yaklaşım olan imaj selektif in vivo spektroskopisi (ISIS), uyarma ve daha sonra istenmeyen sinyallerin çıkarılmasını içerir. STEAM (Şekil-4) ve PRESS (Şekil-5) sapma açısı, sekans zamanlaması, spoiling gradient pulslarının yerleştirilmesi farklıdır. STEAM sekansında 180° RF puls yerine 90° RF puls kullanılır. Benzer total eko zamanında (TE) PRESS’den elde edilen sinyal, STEAM’e göre iki kat fazladır. PRESS harekete daha az duyarlıdır. Dış alan baskılanması STEAM’de daha iyidir. STEAM’in en büyük avantajı, kısa TE inceleme yapılabilmesi ve böylece bazı klinik olarak önemli kısa TE’ye sahip metabolitleri saptayabilmemizdir (8, 9, 10).



Şekil 4. STEAM sekansı diyagramı.



Şekil 5. PRESS sekansı diyagramı. Başlangıçta kimyasal kayma selektif saturasyon (CHESS) pulsları su sinyalini baskılar.

Kimyasal kayma görüntüleme (CSI) veya diğer adıyla spektroskopik inceleme (MRSI) çoklu voksel görüntüleme tekniğidir. Kullanılan RF pulsu ve gradientler MR görüntülemeye benzer ancak temel farklılık frekans kodlama gradienti kullanılmaz. Eş zamanlı olarak daha geniş doku hacimleri SV'e göre boyutu küçük çok sayıda vokseller ile spektrumlar elde edilerek incelenen dokunun metabolit değerleri gösterilebilmektedir. Spesifik metabolit değerleri MR imajları üzerine süperpoze edilerek metabolik haritalamaya olanak verir (8-10).

Tablo 1. MRS lokalizasyon teknikleri (8).

Lokalizasyon tekniği	Lokalizasyon yöntemi	Tanım
<i>Yüzeyel koil</i>	Anatomiye göre koil ve yerleştirme	Koile uzaklık arttıkça sinyal azalacağından sadece yüzeyel dokulardan sinyal ölçer
<i>Point resolved spektroskopi (PRESS)</i>	Bo kesit belirleme	Tek voksel spektroskopi, tek küçük vokselde sinyal ölçer
<i>Stimulated echo acquisition mode (STEAM)</i>	Bo kesit belirleme	Tek voksel spektroskopi, tek küçük vokselde sinyal ölçer
<i>İmaj selektif in vivo spektroskopi (ISIS)</i>	Bo kesit belirleme ve inversiyon RF pulsları	1D bir kesitten 2D bir kolondan 3D tek küçük vokselde sinyal ölçer
<i>Kimyasal kayma görüntüleme (CSI)</i>	Bo faz kodlama ve Bo kesit belirleme gradientleri kullanılarak hacim veya kesit eksitasyonu	1D bir kesitten 2D bir kolondan 3D tek küçük vokselde sinyal ölçer

2.1.2.3. Manyetik Alan Homojenitesi (shimming)

Proton MRS ile anlamlı bir spektrum elde edebilmek için incelenecek hacimde manyetik alan homojenitesinin sağlanmış olması gerekir. İnhojenite incelenen hacmin değişik bölümlerinde bulunan aynı moleküllerin Larmor frekansını değiştirir. Bu rezonans piklerinde genişlemeye yol açar. SNR azalır ve birbirine komşu iki ayrı metabolite ait piklerin ayrımı yapılamaz. İyi bir shim daha dar metabolit pikleri, daha iyi spektral rezolüsyon ve artmış SNR sağlar (8-10). Manyetik alan homojenitesi incelenen hacimdeki su protonlarına dayanılarak yapılır. Su protonu pikinin maksimum yüksekliğinin yarısında olan genişliği (full

width at half height; FWHM), ppm cinsinden ortalama manyetik alan uniformitesini gösterir. Manyetik alan homojenitesi shim koilleri ile sağlanır (8).

2.1.2.4. Suyun Baskılanması

Proton MRS’de en büyük pik su protonlarının oluşturduğu piktir. Su yoğunluğu diğer metabolitlerin yoğunluktan 10.000 ile 100.000 kez fazladır. Diğer piklerin görülebilmesi için suyun baskılanması gerekir. Suyun baskılanması için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. In vivo çalışmalarda en yaygın kullanılan, üç adet frekans selektif 90° puls uygulamasını takiben dephasing gradient pulslarının uygulandığı, kimyasal kayma selektif saturasyon (CHESS) yöntemidir. Tek bir CHESS pulsu ile 100, selektif pulsların ve dephasing gradientlerin çok sayıda tekrarlanmasıyla çok daha iyi (1000-10.000) baskılama faktörlerine ulaşılabilir. STEAM tekniği ile su sinyalinde ileri derecede azalmayı sağlayan multipl puls tekniği DRYSTEAM olarak adlandırılır. CHESS pulsu ile su baskılamanın etkinliği, manyetik alan homojenitesi ile suyun longitudinal relaksasyon zamanına (T1) bağlıdır (8, 9, 10).

2.1.2.5. Yağın Baskılanması

Proton MRS incelemesinde, özellikle kısa TE sekanslarda, solda 0 ile 1 ppm arasında izlenen pikler, incelenen hacim içinde bulunan yağ veya diğer kimyasallara ya da incelenen hacim dışındaki yağlardan kaynaklanan istenmeyen sinyallere bağlı olabilir. Yağ supresyonu değişik yöntemler ile sağlanabilir. Yöntemlerden biri yağ içeren bölgelerin (orbita, kafatası) lokalizasyon dışında tutulması ve yine kontaminasyonun önlenmesi için inceleme boyunca hareketsizliğin sağlanmasıdır. Yağ supresyon teknikleri ve saturasyon bantları yerleştirilmesi diğer yöntemlerdir. Ayrıca uzun TE sekanslar ve işlem sonrası birtakım matematiksel algoritmalarla lipid sinyallerinin çıkarılması kullanılabilir (6,8).

2.1.2.6. Seçilen Parametrelerin Spektruma Etkileri

TE: Uzun TE seçildiğinde MRG ile benzer şekilde SNR azalır. Uzun TE incelemelerde, kısa T2 zamanı olan nörokimyasal bileşikler kaybolurken uzun T2 zamanlı olanlar belirgin olarak izlenir. Kısa TE incelemelerde, daha çok metabolit değerlendirilebilmesine karşın su ve yağın baskılanması daha zordur ve daha çok artefakt görülür. Laktat pikinin 144 ms TE ile coupling özellikleri nedeniyle ters dönmesi, sıklıkla lipid ve diğer makromoleküllerle süperpoze olan bu bileşiği tanınamamızı sağlar (6, 8, 10).

TR: Uzun TR seçildiğinde MRG ile benzer şekilde SNR artar. Kısa TR (1500 ms) kullanılması spektrumda daha küçük pikler izlenmesine neden olur.

Number of acquisitions (NEX): Elde edilen sinyal MRG ile benzer şekilde kareköküyle doğru orantılıdır

Voksel boyutu: Voksel boyutu SNR ile doğru orantılıdır. Voksel boyutu arttıkça SNR artar. Proton MRS için yaklaşık 4-12 ml voksel boyutları kullanılırken fosfor MRS için yaklaşık 24-63 ml gibi daha büyük voksel boyutları gerekir

Manyetik alan gücü: Manyetik alan gücü arttıkça frekanslar ve frekansların ayrımı artar. Spektral rezolüsyonun yüksek olması için spektroskopik incelemelerin en az 1.5 T cihazlarla yapılması gerekir.

2.1.3. Metabolitler

İnsan beyni kompleks yapısından dolayı çok sayıda metabolit içermektedir. Ancak bu metabolitlerden GABA, Aspartat, Glisin, glukoz, Alanin, Fenilalanin ve Histidin genellikle güvenilir bir şekilde tespit edilemez ve ölçümleri için spesifik cihaz ayarlarına gerek duyulmaktadır. Rutin klinik proton MRS ile ancak küçük, mobil, saptanabilir miktardaki klinik öneme sahip, gliomların derecelendirilmesinde kullanılan N-Asetil aspartat (NAA), Kolin (Cho), Kreatin (Cr), Myoinositol (MIns), Laktat (Lac) ve Lipid metabolitlerinin ölçümü yapılmaktadır.

N-asetil aspartat (NAA): Yetişkin insan beyinde MR spektrumunda 2.02 ppm'de total N-asetil içeren bileşiklerden oluşan ancak bunların büyük kısmını NAA'nin oluşturduğu ve bu nedenle NAA piki olarak bilinen spektrumun en yüksek piki mevcuttur. Bu pikin çok küçük bir kısmını N-asetil aspartil glutamat oluşturur (NAAG). NAA nöronların mitokondrisinde üretilen aspartik asit türevidir ve nöronal sitoplazma içine ve aksonlar boyunca transfer edilir. Hem gri hem beyaz cevherde santral sinir sisteminde yüksek yoğunlukta, diğer dokularda eser miktardadır. Nöronlarda sentez edilmiş ve depolanmış olması nedeniyle nöronal canlılığı gösteren nöronal belirteç olarak adlandırılmaktadır. NAA'nin nöronal mitokondride enerji metabolizmasını kolaylaştırma, oligodendrositlerde myelin lipid, steroid ve yağ asidi sentezi için asetat kaynağı oluşturma, nöronal osmoregülasyon ve akson-glia hücre sinyalizasyonunu sağlama görevleri vardır. Demans, hipoksi, multipl skleroz, artmış hacimli tümöral lezyonlarda nöronların kaybı sonucu NAA

yoğunlukları azalır. NAA yoğunlukunda azalma ile gliom derecesindeki artış arasında ilişki bulunması nöron kaybını göstermekte olup gliomların tanısında NAA'nin esas tanısal metabolit olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Böylece NAA'nin yüksek seviyede olması beyin tümörlerinin prognozunun iyi olması ile ilişkilidir (11).

NAA ayrıca metastaz ve diğer non-nöronal tümörlerin primer beyin tümörlerinden ayrımının yapılmasında yararlı bir belirteçdir. Metastaz ve non-nöronal tümörlerin MR spektrumunda NAA yok denecek kadar çok düşük seviyelerde izlenir. Primer beyin tümörlerinden GBM'de de NAA çok düşük yoğunluklarda izlenmektedir (12).

Kreatin ve Fosfokreatin (Cr): 3.02 ppm'de (CH_3 'den kaynaklanan) izlenir. Total kreatin ve fosfokreatinin miktarını gösterir. 3.9 ppm'de CH_2 grubundan kaynaklanan ikinci Cr piki bulunur. İntakt beyin enerji metabolizmasının güvenilir bir göstergesidir. Çoğu hastalık durumunda total kreatin havuzu nispeten sabit kalır ve bu nedenle kreatin diğer metabolit oranlarının hesaplanmasında referans değer olarak kullanılmaktadır. Ancak patolojik durumlarda kreatin her zaman sabit kalmaz ve bu nedenle oranlamak yanlış sonuçlar verebilir. Kreatin karaciğer, böbrek ve pankreasda sentezlenip kan dolaşımına geçerek beyine ulaşır. Sistemik hastalıklar bu nedenle Cr miktarını etkileyebilir. Buna en güzel örnek, nadir görülen, çocukta böbrekte metabolik defekt sonucu Cr pikinin tamamen izlenmemesidir. Glialarda Cr miktarının göreceli olarak yüksek olması nedeniyle glioziste Cr(a)rtar. Cr yalnızca intrasellüler olarak bulunur ve aynı zamanda hücresel yoğunluğun göstergesidir. Kreatin kinaz içermeyen tümörlerin beyin metastazlarında (beyin metastazlarının çoğunda) Cr izlenmez (4).Yapılan bir çalışmada düşük dereceli glial tümörlerde Cr miktarının yüksek olması tümörün progresyon süresini kısalttığı bulunmuştur (4).

Kolin (Cho): Spektrumda 3.22 ppm'de izlenir. Hücre membran bütünlüğünün metabolik markeri olarak adlandırılır. MR Spektroskopinin total kolin olarak tespit ettiği kolin içeren bileşiklere fosfokolin (PCho), gliserofosfokolin (GPCho) ve serbest kolin (fCho) dahildir. Pkin %5'ten azını serbest kolin yapar. Cho, acetylcholine ve phosphatidylcholine prekürsörü olup, hücre membranındaki fosfolipid metabolizmasının bir parçasıdır ve membran "yapım-yıkım"ını yansıtır. Ancak hücre membran sentezinde sadece PCho kullanılmaktadır. PCho hücrelerin onkojenik ve malign dönüşümü ile ilişkilidir. Çünkü malign hücrelerde sentezlenen "kolin kinaz" enzimi kolini PCho'ne dönüştürmekte ve kanser hücrelerinin çoğalmasında etkili olmaktadır. fCho ise membran yıkımını göstermekte olup membran sentezi için tekrar kullanılabilir.

Gliomlu hastalarda hücre proliferasyonu için marker ve tümörün malignitesi ile korele olan Ki-67 proteini ile Cho seviyeleri arasındaki korelasyon yapılan çalışmalarda kanıtlanmış ve yüksek dereceli gliomlarda artmış hücresel proliferasyon ile yüksek Cho seviyelerinin ilişkili olduğu saptanmıştır (13). Ancak artmış Cho seviyeleri tümörler için spesifik değildir. Çocuklarda beyin gelişimi, enfektif ve non enfektif benign intrakranial lezyonlarda, myelinizasyon, demyelinizasyon, enflamasyon, tümör gibi artmış membran dönüşümünde Cho seviyesi yükselir.

Myo-inozitol (mIns): Spektrumda 3.56 ppm'de izlenir. 4.06 ppm'de H₂-CH grubundan kaynaklanan ikinci mIns piki bulunur. Bu ikinci pik gürültüye oranla sinyalinin küçük olması ve rezidüel su sinyali nedeniyle her zaman izlenmez. Basit bir şeker türevi olan Myo-inositol astrositlerden sentezlenmesi nedeni ile glial hücre markeri olarak bilinir. Önemli bir görevi de osmoregülasyon olduğundan aynı zamanda osmolit marker olarak da tanımlanabilir. Beyin dokusunda yara iyileşmesi sonucu oluşan glioziste mIns seviyesi yükselir. DDG'lerde yüksek mIns seviyesi tümörün iyi prognozlu olacağını gösterir. YDG'lerde ise tümörün enerji metabolizmasında artış nedeni ile mIns seviyesinde yüksek laktat seviyeleri ile birlikte mIns'de progresif azalma izlenir. Bu nedenle mIns seviyesi gliomları derecelendirmede kullanılabilir (4).

Glutamat ve Glutamin(Glx): NAA'den hemen sonra, 2.05 ppm ile 2.5 ppm arasında glutamat ve glutamin (β,γ -Glx), j-coupling nedeniyle multipl pikler şeklinde izlenir. 3.65 ppm ile 3.8 ppm arasında yine j-coupling nedeniyle iki veya üç pik şeklinde izlenen ikinci glutamat ve glutamin (α -Glx) piki bulunur. 1.5 T cihazlarda birbirinden ayıramayan ve Glx olarak gösterilen bu metabolitler, 3-4 T gibi yüksek spektral rezonansların sağlandığı cihazlarda birbirinden ayırt edilebilir. Glutamin mI gibi, glial markerdir. Glutamat en önemli eksitator nörotransmitter olmakla birlikte bunun dekarboksilasyonundan oluşan GABA en önemli inhibitör nörotransmitterdir. Presinaptik nöronda glutamin, glutaminaz ile glutamata çevrilir. Glutamat, glutamik asit dekarboksilaz ile GABA'ya çevrilir ve sinaptik yarığa salınır. Glutamat salındıktan sonra, glutamin sentetaz ile glutamine dönüştürüldüğü astrosit tarafından alınır ve oluşan glutamin presinaptik nörona döner. Glutamat Krebs siklusunda önemli bir komponenttir. Glutamat yoğunluğu nörotransmisyon için gereken miktarı aşarsa nörotoksin olarak davranır. Hipoksik, iskemik durumlarda Glx artar. Ancak bu laktat gibi bir prognostik faktör değildir. Glx artışı aslında, glutamatın toksik birikiminin göreceli olarak az zararlı glutamine dönüşümünü yani astrositin koruyucu görevini yansıtır (14).

Lipid (Lip) ve Laktat (Lac): Spektrumda 0.9 ppm ile 1.4 ppm'de izlenen büyük, geniş tabanlı pikler belirgin olduğu zaman patolojiktir. Yenidoğanda daha fazla olmak üzere beyinin kuru ağırlığının %20'si membran yapısında olan (myelin, fosfolipd sfingomyelin ve lesitin) lipidlerdir. Bu makromoleküller, enfeksiyon, enflamasyon, tümör nekrozu ve stroke gibi patolojik olayların MR ile saptanabilir trigliserid ve uzun zincirli yağ asitlerini serbestleştirmeden görünmezler. Laktat piki ise 1,33 ppm'de aralarında 7 Hz bulunan iki pik (doublet) şeklinde izlenir. 135-144 ms TE'de ters dönerek baz hattının altında izlenmesi ile bu alanda bulunan diğer piklerden ayrılabilir. Normalde beyinde saptanabilir değerlerin altındadır (<0.7mM). Ancak BOS'ta laktat ve glukoz mevcuttur ve atrofi, araknoid kist gibi patolojilerde yanlış olarak artmış olarak değerlendirilebilir. Laktat enerji metabolizmasında önemli bir yer tutar. Krebs döngüsü kesintiye uğradığında (mitokondriyal hasar), pirüvat dehidrogenaz yokluğunda veya inhibisyonunda, anaerobik glikoliz artışında (tümör ve hipoksik dokular) laktat artar. Makrofajlarda enerji üretimi anaerobik glikoliz ile olduğundan, aktif demyelinizasyon ve doku nekrozu gibi makrofaj infiltrasyonu gösteren durumlarda laktat artış gösterir. Sağlıklı beyin dokusunda laktat piki izlenmez. Laktat piki gliomların derecesi ile direk korelasyon göstermektedir. Gliomların derecesi ile birlikte artmış hücresel proliferasyon tümör dokusunun iskemik kalmasına ve anaerobik glikoliz sonucu spektrumda laktat pikinde yükselmeye neden olur. İskeminin ilerleyici bir şekilde artması ise spektrumda lipid pikinde yükselmeye neden olan doku nekrozu ve hücre membranının yıkımı sonucu açığa çıkan fosfotidilkolin, myelin ve lesitin gibi lipid moleküllerinin açığa çıkmasıdır. Böylece MRS spektrumunda lipid ve laktat piklerinin yüksekliği doku hasarı ve nekrozunun şiddetini göstermektedir (4). Artmış lipid ve laktat pikleri iskemi ile birlikte beyin absesinde de yükselme gösterir.

Alanin (Ala): Laktat artışı ikincil olarak alanin artışına sebep olur. 1.47 ppm'de laktata yakın olarak izlenir. Laktat gibi aralarında 7 Hz bulunan iki pik (doublet) şeklinde ve 135-144 ms TE'de ters dönerek baz hattının altında izlenir. Menejiomlarda görülmesi karakteristiktir (14.)

Tablo 2. Proton MRS incelemesinde önemli metabolitler(10).

Metabolit (normal serebral yoğunluk)	Artan durumlar↑	Azalan durumlar↓
<i>N-asetil aspartat (NAA)</i> (8-9 mM)	(Nadir) Canavan Hastalığı Aksonal iyileşme, örneğin MELAS, MS İnfan gelişimi Hiperosmolar durumlar Kafa travması sonrası(hiperosmolar yanıt)	Gelişme geriliği İnfanil dönem Hipoksi, anoksi, iskemi, stroke Demans, Alzheimer Hastalığı İntrakranial kanama Boğulma Aleksander Hastalığı Epilepsi Tümör MS Diabetes mellitus Kapalı kafa travması Toxo,Kryptokok, HSV2 Lenfoma PML Hiponatremi SIADH
Metabolit (normal serebral yoğunluk)	Artan durumlar↑	Azalan durumlar↓
<i>Total kreatin (Cr)</i> (8 mM)	Travma(hiperosmolar yanıt) Hiperosmolar durumlar Yaşın artmasıyla	Hipoksi, stroke Tümör İnfan Travma Toxo,Kryptokok Lenfoma PML Hiponatremi SIADH

<i>Kolin (Cho)</i> (1.5 mM)	Travma Diabetes mellitus Yenidoğan Karaciğer transplantasyonu sonrası Tümör Kronik hipoksi Hiperosmolar durumlar Stroke Yaşın artmasıyla PML	Asemptomatik karaciğer hastalığı Hepatik ensefalopati Stroke Nonspesifik demans Toxo,Kryptokok Hiponatremi SIADH
<i>Myo-inositol (mI)</i> (5mM)	Yenidoğan Alzheimer Hastalığı	Kronik hepatik ensefalopati Stroke

	Renal yetmezlik Diabetes mellitus Hiperosmolar durumlar PML	Tümör Toxo,Kryptokok Lenfoma Düşük derece tümör
Glutamat ve Glutamin (Glx)(Glu=10, Gln= 5 mM)	Akut ve kronik hepatik ensefalopati Hipoksi Boğulma	Hiponatremi Travma sonrası SIADH
Laktat (Lac) (<0.7 mM, izlenmez)	Hipoksi, anoksi, iskemi,stroke Boğulma İntrakranial kanama Canavan Hastalığı Aleksander Hastalığı Hidrocefali Lenfoma(Lac+Lipid) Toxo(Lac+Lipid, 15-20 kat artış) PML(Lac+Lipid, hafif artış)	Bilinmiyor
Lipid	Kontaminasyon (VOI dışı) Toxo,Kryptokok Lenfoma, PML Çocuklarda hipoksi eşlik eden beyin zedelenmesi Aktif büyüyen tümör ve enflamatuvar hastalıklar	saptanamaz

2.1.4. Spektrumun Değerlendirilmesi:

Spektrumun değerlendirilmesinde önemli olan görsel olarak sağdan sola doğru piklerin varlığını, yüksekliğini ve olası artefaktları değerlendirmedir. Tüm metabolitlere ait alan ve yükseklik ölçümleri bilgisayar tarafından hesaplanır ve metabolit oranlarında yoğunluğu sabit olarak kabul edilen ve internal referans olarak kullanılan kreatin metabolitine göre oranlanır. Ancak belirli patolojilerde kreatin değeri değişebileceğinden yanlış sonuçlar elde edilebilir. Kreatin de dahil tüm metabolitlerin ayrı ayrı kantitatif (sayısal) olarak mutlak yoğunlukları belirli düzeltmelerle hesaplanabilir. Bazı çalışmalarda yazılım programları kullanılarak (LCModel gibi) phantomlar içine referans solüsyon konulup (20 mmol/L NAA) metabolitlerin sinyal intensiteleri karşılaştırılarak sayısal metabolit yoğunluklarının ölçümü yapılabilmektedir. Ancak bu ölçümler de TR ve TE zamanlarına, manyetik alan homojenitesine, manyetik alan gücüne ve VOİ büyüklüğüne hassastır (8, 10, 15).

2.1.4.1. Yaşa ve Cinsiyete Bağlı Değişiklikler

Bireyler arasında yaygın biyolojik değişkenliğin olması farklı hastaların aynı beyin bölgelerinde metabolit yoğunluklarında farklılık görülmesine neden olmaktadır. Ayrıca beyin dokusu farklı fonksiyonları ve farklı yapıları ile değişik alanlardan oluşan heterojen bir organdır. Bu nedenle sağlıklı normal insan beyninin farklı bölgelerinde değişen yaş gruplarına göre metabolit yoğunluk farklılık göstermektedir (16). Proton MRS metabolitleri major gelişimsel değişiklikler gösterir (Şekil-7). Yenidoğanda, özellikle pretermelerde, Cho ve mIns pikleri dominantken erişkinlerde NAA piki en büyüktür. Çocuklarda NAA/Cr oranları erişkinlere göre yaklaşık %10-20 daha fazladır (pik değerler 10-14 yaş). Yaşlılarda ise NAA/Cr oranları erişkinlere göre yaklaşık %10-20 daha az olup ortalama Cho/Cr oranı %10 daha fazladır (8, 9, 10).

NAA doğumda düşüktür. NAA/Cr oranı ve mutlak NAA değerleri doğumdan sonra artar. En hızlı değişim ilk yılda gözlenir, çocukluk döneminde yavaş bir artış izlenir, 10 yaş civarında final değerine ulaşır. NAA artışı nöronal maturasyon sürecine (akson, dentrit, sinaptik bağlantı sayısında artış) bağlanır.

Cr miktarı doğumun hemen öncesinde hızlı bir artış gösterir ve birkaç ay sonra final değerine ulaşır. Erişkin değerleriyle aradaki fark küçük ama önemlidir.

Cho yenidoğanda yüksektir ve daha sonra azalır. Cho/Cr oranı ve mutlak Cho değerleri beyin gelişimi ile birlikte azalır ve 3-5 yıl sonra final değerine ulaşır. Gelişimin erken dönemlerinde izlenen Cho yüksekliği, özellikle myelinizasyon süreci ile ilişkili yüksek membran sentez ve yıkım hızına bağlıdır.

Myo-inositol yoğunluğu doğumda yüksektir ve daha sonra hızla azalır. Final değerlere ilk yıl içinde erişilir. Gelişimin erken dönemlerinde izlenen mIns yüksekliğinin nedeni bilinmemektedir.

Glutamin ve glutamatın oluşturduğu pikler belirgin değişiklik göstermezler. Taurin doğumda yüksektir ve daha sonra yavaş olarak azalır.

Kadın ve erkekte tüm beyinde olmamakla birlikte metabolit oranlarında farklılık vardır. NAA/Cho ve Cho/Cr oranı erkeklerde daha yüksektir. Bu durum olasılıkla yaşla birlikte her iki cinsten NAA azalırken kadınlarda Cho yoğunluğunda azalmanın da buna eşlik etmesine bağlıdır (17).

2.1.4.2. İncelenen Bölgeye Bağlı Değişiklikler:

NAA, Cr, mI, glutamat ve glutamin gri cevher spektrumunda daha yüksek buna karşın Cho beyaz cevher spektrumunda daha yüksek izlenir. Beyinde loblar arasında spektrumda farklılıklar izlenebilir. Beyin sapı, serebellum ve bazal ganglia normal spektroskopik bulguları farklıdır. Her iki serebral hemisferde benzer lokalizasyonlar arasında metabolit yoğunluklarında farklılık yoktur. Bu durum fokal hastalıklarda karşı taraf normal beyin dokusunu referans olarak kullanmamıza olanak sağlar (8).

2.1.4.3. Kontrast Madde Kullanımı Sonrası MRS

Kontrast madde metabolitlerin T1 relaksasyon zamanlarını kısaltarak kısa TR incelemelerde sinyallerini artırır. Lokal doku duyarlılığını azaltabilir, T2* azalır. Yapılan bir çalışmada, CSI (TR/TE 1500/135 ms double-spin echo), kontrastlı serilerde Cho pikinde %15 azalma izlenmiştir (18). Cho sinyalindeki bu azalma metabolitin T2* zamanının azalmasına bağlanmıştır. Postkontrast MRS, özellikle tümörlerde patolojiyi göstererek daha iyi voksel lokalizasyonuna olanak tanır.

2.1.4.4. MR Spektroskopide Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar

MR Spektroskopi glial tümörlerin heterojen nitelikte olması nedeni ile spesifik metabolitlerin lokal ortalama yoğunluklarının ölçümünde değişik faktörlerden etkilenebilmektedir. MRS'de ölçüm yapılacak doku hacminin seçiminde lezyonun kistik-nekrotik alanları, lezyon içindeki kanama ürünleri ve kalsifikasyon, lezyonun komşuluğundaki yağ, vasküler yapı, kemik, ventriküller, postoperatif lezyonlarda lezyona yakın metalik materyallere dikkat etmek gerekmektedir. Bu değişikliklerin tümü manyetik alan homojenitesini bozmakta, spektrumda metabolit piklerinin ayrımını etkileyerek spektral rezolüsyonun düşmesine neden olmaktadır. Lezyon üzerinde yapılan ölçümlerin beynin karşı hemisfer, sağlıklı, simetrik beyin parankiminden yapılan ölçümlerle karşılaştırılması metabolit değerlerinin ne şekilde ve ne ölçüde değiştiğini değerlendirmek açısından büyük önem taşımaktadır. SV ölçümlerde lezyon üzerinde incelenen doku hacmi metabolit yoğunluklarının ve oranlarının standart bir şekilde hesaplanabilmesi için karşı hemisfer, sağlıklı, simetrik beyin parankimindeki doku hacmi ile eşit büyüklükte olmalıdır.

2.2 GLİAL TÜMÖRLER

2.2.1. Primer Beyin Tümörlerinde ve Gliomlarda Epidemiyoloji

Santral sinir sistemi tümörleri yeni tanı konulan tüm malignitelerin %2'sini oluştururken çocukluk çağı malinitelerinin ise %20'sini oluşturmaktadır. Malign beyin tümörleri adolesan ve genç yetişkin (15-39) yaş grubunda kanser ilişkili ölümlerin önemli bir sebebidir.

Primer beyin tümörleri yaş dağılımı incelendiğinde çocukluk çağında pik yaptığı gözlenir. Yirmi yaşlarından 70 yaşına kadar giderek artan bir sıklık göstererek 70 yaşından sonra tekrar sıklığında azalma saptanır. Primer beyin tümörlerinin ortalama tanı konma yaşı 59'dur. ABD'de yaklaşık 700000 primer beyin ve SSS tümörlü hastanın olduğu tahmin edilmektedir. Her yıl 17000 hasta primer SSS tümörü nedeniyle hayatını kaybetmektedir (19).

ABD'de her yıl 66000'den fazla primer beyin tümörü tanısı konulmakta olup bunların yaklaşık %30'unu (22000) gliomlar oluşturmaktadır. Tüm malign primer santral sinir sistemi tümörlerinin %80'ini gliomlar, gliomların ise %75 kadarını glioblastom dahil astrositomlar oluşturmaktadır. Ependimom, oligodendrogliom ve diğer alt gruplar ise %25'lik kısmı meydana getirirler. Glioblastomlar tüm primer santral sinir sistemi tümörlerinin %15'ini, gliomların ise yaklaşık %55'ini oluşturur (20). Gliomların yıllık insidansı 6/100000'dir. Tüm yaş gruplarında görülme sıklığı açısından erkek/kadın oranı 6/4 ile erkeklerde daha fazladır. Ayrıca beyaz ırkta siyah ırka göre 2 kat daha fazla görülmektedir. Derece I (D I) gliomlar (pilositik astrositom) sıklıkla 18 yaş altı ve infratentoryal yerleşimli iken D II tümörler ise en sık 20-35 yaş arasında görülür. D I ve D II tümörler düşük dereceli gliomlar (DDG) şeklinde adlandırılırken D III ve Glioblastom (DSÖ IV) ise yüksek dereceli gliomlar (YDG) olarak adlandırılır. Primer SSS tümörlerinin %36'nı menenjiomlar, %15'ini hipofizer tümörler, %8'ini sinir kılıfı tümörleri, %2'ini lenfoma, %2'ini oligodendroglioma ve %1'ini de medulloblastom ve PNET'ler oluşturmaktadır.

İnsidans çalışmaları yıllar içinde santral sinir sistemi tümörlerinin sıklığında hafif bir artış olduğunu göstermektedir. Bunun oluşumunda çevresel etkenlerin derecesinin ne olduğu tartışmalı olmakla beraber BT ve MR incelemelerin yaygın olarak kullanılmaya başlanması tanıyı kolaylaştırması açısından bu durumu açıklayabileceği düşünülmektedir.

2.2.2. Gliomlarda Etiyoloji

2.2.2.1. Genetik ve Ailevi Yatkınlık

Her yıl ABD’de gliom tanısı alan hastaların yalnızca %1-%5’inin genetik geçişli olduğu bunun dışında kalan büyük çoğunluğun ise etyolojisi aydınlatılamamakta olup sporadik olarak görülmektedir (21).

Primer SSS tümörleri en çok otozomal dominant geçiş gösteren, optik gliom ve astrositom gelişimine neden olabilen Nörofibromatozis Tip 1 ile ilişkilidir. Bazı genetik mutasyonların gliom gelişim riski ile ilişkili olabileceği tanımlanmıştır. Nörofibromatozis Tip 1 ve 2’de görülen NF 1 ve NF2 mutasyonu, Tuberosklerozda TSC1 ve TSC2 mutasyonu, Li-Fraumeni sendromunda TP53 mutasyonu, Turcot, MEN tip 1 ve von-Hippel Lindau sendromunda APC, PMS2, hMLH1 ve hMLH2 mutasyonlarının gliomların gelişmesinde etkili olabileceği öngörülmektedir (22).

2.2.2.2. Çevresel Faktörler

Literatürde çok sayıda çevresel ajanlarla SSS tümörleri sıklığı arasında ilişki kuran yayınlar mevcuttur. Çevresel faktörler içinde etkisi kanıtlanan tek faktör ise radyasyondur. İn utero dönemde, çocukluk çağında ya da erişkin çağda radyasyona tedavi veya tanısal amaç ile maruz kalma, artmış SSS tümörleri sıklığı ile birliktedir (23).

Erişkinlerde yüksek doz radyasyon ile özellikle meningiom sıklığında artış gösterilmiştir. Hayvan deneylerinde yüksek doz radyasyon ile Glioblastom gelişimi sağlanmıştır (24). Etkisi kanıtlanmayan faktörler arasında ise alkol kullanımı, kimyasal ajanlar (pestisidler, saç boyaları, trafikten kaynaklanan kirli tozlar), kafa travması, enfeksiyonlar (Tokso plazma Gondii, in utero İnfluenza, varicella), Nitrozamine, Nitrozamide, nitrit, nitrat, aspartam tüketimi, sigara, düşük frekanslı manyetik alan yer almaktadır (25).

2.2.3. Glial Tümörlerin Sınıflandırılması

Santral sinir sistemi tümörlerinin belirgin çeşitlilik (heterojenite) göstermesi nedeni ile herkes tarafından kabul görmüş bir sınıflama gerçekleştirmek zordur. Günümüzde sınıflama hemen hemen tamamen patolojiye dayanmaktadır.

Beyin tümörleri ilk olarak 1829'da Cruveilhier tarafından makroskopik olarak tanımlanmış, 1836'da ise Bressler tarafından makroskopik olarak sınıflandırılmışlardır. Ancak beyin tümörlerinin bugünkü sınıflamasının temelini Virchow atmıştır. 1860'da beyin hücrelerarası matriksinde nöronları destekleyici görevi olan nörogliayı tariflemiştir. Yine Virchow tarafından tümörlerin makroskopik ve mikroskopik özellikleri arasında bağlantı kurulmasını sağlamış ve “ glioma ” tarifini de ilk kez yapmıştır.

Bailey ve Cushing 1926 yılında gliomaların bir sınıflamasını yaptılar (26). Yapmış oldukları şema tam 14 tümör tipini içermekte idi. Ancak sınıflama karmaşıklığı dolayısı ile geniş bir kabul görmedi. Yirminci yüzyılın ortasında Kernohan yeni ve basit bir sınıflama geliştirdi (27). Daha önce tanımlanmış olan karmaşık histogenetik sınıflama basit 5 glial tümör kategorisine indirgendi. Astrositoma, Ependimoma, Nöroastrositoma, medulloblastoma ve oligodendroglioma. Ancak daha önemlisi, glial tümörleri 4 derece şeklinde kendi içinde gruplandırma sistemini geliştirdi. Bu sistem artan anaplazi ve mitoz sayısını göstermekte idi. Ancak D I ve D II arasında, D III ve IV arasında bir benzerlik olmasına karşılık, bu iki grup arasında belirgin bir biyolojik davranış farkı mevcut değildi. Bu nedenler ile Ringertz 1950'de üç dereceli bir sistem ortaya koydu (28). Yine 1980'lerde Doumas ve Duport şimdi St Anne-Mayo diye anılan hücrelerin morfolojik özelliklerine dayanan 4 basamaklı derece sistemini ileri sürdü (29). 1993'de DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tümörlerin sınıflandırmasını yayınlamış ve derece I-IV arasında tümörler benign'den malign'e doğru sınıflanmıştır (30). Bu sınıflama histopatolojik özellikler kadar yaşam süresi verilerine de dayanmakta idi.

Bugün için en sık kullanılan sistem ise 2011 yılında yeniden gözden geçirilerek düzenlemeler yapılan 2007'deki DSÖ sınıflandırmasıdır (31).

1. Nöroepitelyal Doku Tümörleri

1.1. Astrositik Tümörler (Astrositomlar, beyin tümörü tipi)

- 1.1.1. Pilositik astrositom (DSÖ derece I)
 - 1.1.1a Pilomiksoid astrositom (DSÖ derece II)
- 1.1.2 Subependimal dev hücreli tümör(DSÖ derece I)
- 1.1.3 Pleomorfik Ksantoastrositom (DSÖ derece II)
- 1.1.4 Diffüz Astrositom (DSÖ derece II)
- 1.1.5 Anaplastik astrositom (DSÖ derece III)
- 1.1.6. Glioblastom (DSÖ derece IV)
 - 1.1.6a Dev hücreli glioblastom (DSÖ derece IV)
 - 1.1.6b Gliosarkom (DSÖ derece IV)
- 1.1.7 Gliomatozis serebri (DSÖ derece III)

1.2. Oligodendrogial tümörler

- 1.2.1 Oligodendrogliom (DSÖ derece II)
- 1.2.2 Anaplastik oligodendrogliom (DSÖ derece III)

1.3. Oligoastrositik tümörler

- 1.3.1 Oligoastrositom (DSÖ derece II)
- 1.3.2 Anaplastik oligoastrositom (DSÖ derece III)

1.4. Ependimal tümörler

- 1.4.1 Subependimom (DSÖ derece I)
- 1.4.2 Miksopapiller ependimom (DSÖ derece I)
- 1.4.3 Ependimom (DSÖ derece II)
- 1.4.4 Anaplastik ependimom (DSÖ derece III)

1.5. Koroid pleksus tümörleri

- 1.5.1 Koroid pleksus papillomu (DSÖ derece I)
- 1.5.2 Atipik koroid pleksus papillomu (DSÖ derece II)
- 1.5.3 Koroid pleksus karsinomu (DSÖ derece III)

1.6. Diğer nöroepitelyal tümörler

- 1.6.1 Astroblastom (DSÖ derece I)
- 1.6.2 Üçüncü ventrikül Kordoid gliomu (DSÖ derece II)
- 1.6.3 Anjiosentrik glioma (DSÖ derece I)

1.7. Nöronal ve miks nöroglial tümörler

- 1.7.1 Serebellumun displastik gangliositomu (Lhermitte-Duclos)
- 1.7.2 Desmoplastik infantil astrositom/gangliogliom (DSÖ derece I)
- 1.7.3 Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör (DSÖ derece I)
- 1.7.4 Gangliositom (DSÖ derece I)
- 1.7.5 Gangliogliom (DSÖ derece I)
- 1.7.6 Anaplastik gangliogliom (DSÖ derece III)
- 1.7.7 Santral nörositom (DSÖ derece II)
- 1.7.8 Ekstraventriküler nörositom (DSÖ derece II)
- 1.7.9 Serebellar liponörositom (DSÖ derece II)
- 1.7.10 Papiller glionöronal tümör (DSÖ derece I)
- 1.7.11 Dördüncü ventrikülün roset formlu glionöronal tümörü (DSÖ derece I)
- 1.7.12 Paragangliom (DSÖ derece I)

1.8. Pineal bölge tümörleri

- 1.8.1 Pineositom (DSÖ derece I)
- 1.8.2 Orta diferansiye pineal parankimal tümör (DSÖ derece II, III)
- 1.8.3 Pineoblastom (DSÖ derece IV)
- 1.8.4 Pinal bölgenin papiller tümörü (DSÖ derece II, III)

1.9. Embriyonel tümörler

- 1.9.1 Medulloblastom (DSÖ derece IV)
 - 1.9.1b Geniş nodüllü medulloblastom (DSÖ derece IV)
 - 1.9.1c Anaplastik Medulloblastom (DSÖ derece IV)
- 1.9.2. SSS Primitif Nöroektodermal Tümör (DSÖ derece IV)
 - 1.9.2a SSS Nöroblastom (DSÖ derece IV)
- 1.9.3 Atipik teratoid/rabdoid tümör (DSÖ derece IV)

2.2.4. Gliomlarda Klinik Bulgular

Gliomlu hastaların şikayetleri ve belirtileri lezyonun yerleşimine göre yaygın veya fokal olabilmektedir. Düşük dereceli gliomlarda hastalığın başlangıç evresinde en sık semptom nöbet (%80)'tir. Nöbetin tipi ve eşlik eden nörolojik belirtiler tümörün lokalizasyonu ile değişiklik göstermektedir. Nöbet öncesi aura ve nöbet sonrası postiktal dönem olabilir. Yaygın belirtiler genel olarak tümör boyutunun artması ile ilişkilidir. Yaygın belirtilere baş ağrısı, bulantı-kusma ve kişilik değişiklikleri örnek olarak verilebilir. Yüksek dereceli gliomlu hastalarda yapılan geniş kapsamlı iki çalışmada en sık görülen başlangıç belirtisinin baş ağrısı olduğu saptanmıştır. Çalışmaya dahil olan hastaların yaklaşık %50'si son 6 aydan daha uzun süreli geçmeyen, kronik baş ağrılarının olduğunu belirtmişlerdir (32,33). Baş ağrısına sıklıkla nöbet (%50), görsel kayıp (%40) ve bulantı-kusma (%38) eşlik etmektedir. Glioblastomlu hastalarda yapılan iki çalışmada da hastaların %18'inde nöbet ilk başvuru sebebi olarak bulunmuştur (32).

Beyin tümörlü hastalarda bilişsel fonksiyonlarda (hafıza değişiklikleri, dikkat ve oryantasyonda bozulma, kişilik ve uyku değişiklikleri, konuşmada bozulma ve apatik görünüm) kayıp hastalığın başlangıç bulguları olabilmektedir. Bu semptomlar tümörün kendisine bağlı olabileceği gibi tümör ilişkili epilepsi, tümörün cerrahi tedavisi sonrası, KT, RT ve kullanılan antiepileptiklere bağlı da görülebilir. Ayrıca bu semptomların düşük dereceli gliomlarda daha uzun sağkalım süresi ve sağkalım süresi boyunca uygulanan kümülatif tedavilerin etkileri sonucu görülme olasılığı daha yüksektir.

Baskın olan hemisferden köken alan beyin tümörlerinde bilişsel fonksiyonlarda bozulma riski baskın olmayan hemisferden gelişen tümörlere kıyasla daha yüksektir. Gliomlu hastaların kliniğinde ani gelişen bilinç kaybı, dezoryantasyon, bulantı-kusma ve koma gibi bulgular lezyonda hızlı bir büyüme ve lezyon içine kanama sonucu KİBAS'ı veya herniasyonu düşündürmelidir.

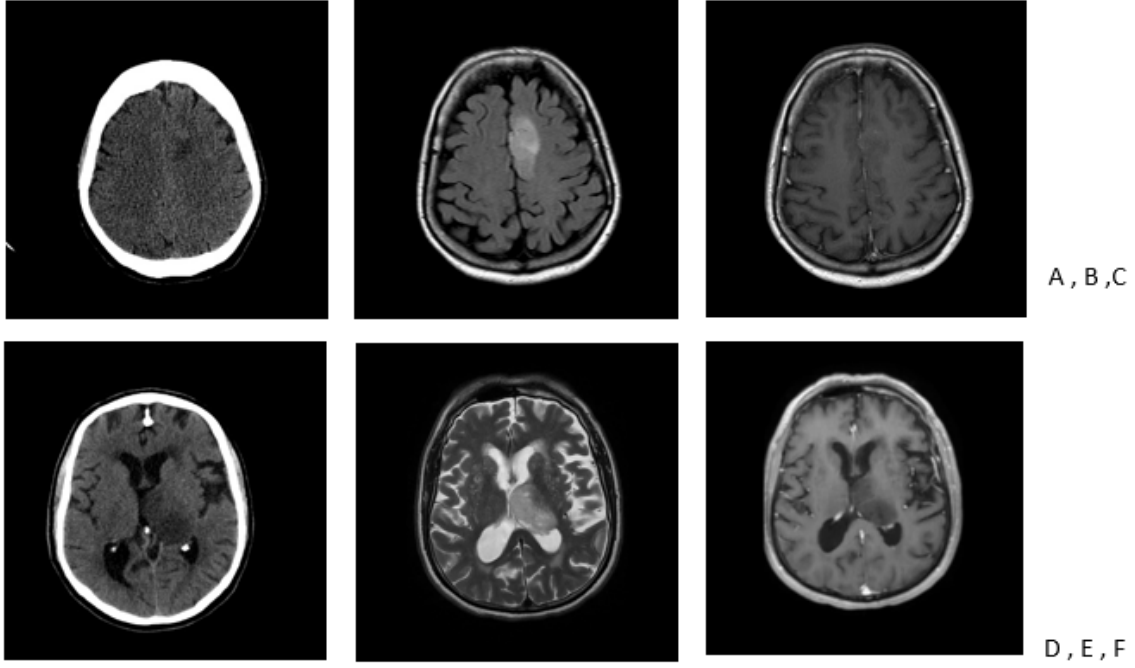
Sonuç olarak herhangi bir hastada kronik geçmeyen baş ağrısı, baş ağrısı ile ilişkili kusma, bulantı, nöbet, son zamanlarda baş ağrısının paterninde değişiklik, yeni gelişen kranial sinir paralizileri, görme kaybı, güç kaybı, afazi gibi değişiklikler klinisyende beyin tümörü açısından şüphe uyandırmalıdır.

2.2.5. Gliomlarda Görüntüleme Bulguları

Primer beyin tümörünü düşündürecek klinik bulguları olan hastalarda öncelikle yapılması gereken BT ve ardından çekilecek olan kontrastlı konvansiyonel MRG incelemesidir. Klinik bulgularıyla tümörleri taklit edebilen serebral hemoraji, iskemi, menenjit, ensefalit, tümefaktif MS, lenfoma ve epidural-subdural kanamalar gibi tümörün ayırıcı tanısında yer alan patolojilerin dışlanması gerekir. Tanısal görüntüleme yöntemleri primer beyin tümörlerinin tipi (glial-nonglial) , yerleşimi (intra-ekstra aksial mi, hangi lobda olduğu, hangi yapılardan köken aldığı), tümörün içyapısı (kistik-nekrotik, tümör içi kanama, kan beyin bariyerinin bozulduğunu gösteren kontrastlanma artışı), çevre beyin dokusuna yayılımı, boyutları, tümörün derecesi ve diğer beyin yapıları ile ilişkisi hakkında yararlı bilgiler vermektedir. İntraaksial lezyonların ayırıcı tanısında metastaz mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Eğer lezyon glial kökenli bir tümörü düşündürüyor ise BT ve MR özellikleri ile tümörün derecesi hakkında fikir veren özellikler araştırılır. Glial tümörlerin görüntülenmesinde yüksek çözünürlük ve duyarlılık, multiplanar görüntüleme, yumuşak doku kontrastının iyi olması ve tümör uzanımını iyi göstermesinden dolayı MRG tercih edilmektedir. BT’de oligodendrogliyal tümörlerin %20’sinde kalsifikasyon izlenmektedir.

Düşük dereceli glial tümörler BT’de düşük atenüasyonlu, MRG’de T1’de hipointens, FLAIR ve T2’de hiperintens olarak izlenen, belirgin kitle etkisi ve vazojenik ödem göstermeyen, postkontrast görüntülerde kontrastlanmayan lezyonlar şeklindedir. Düşük dereceli gliomların T2’de sınırları izlenebilmesine rağmen hücrelerinin metabolik olarak aktif olduğu ve lezyonların infiltratif özelliğinden dolayı lezyon sınırlarının 2 cm ötesine kadarki beyin parankiminde tümör hücrelerinin var olduğu saptanmıştır (34).

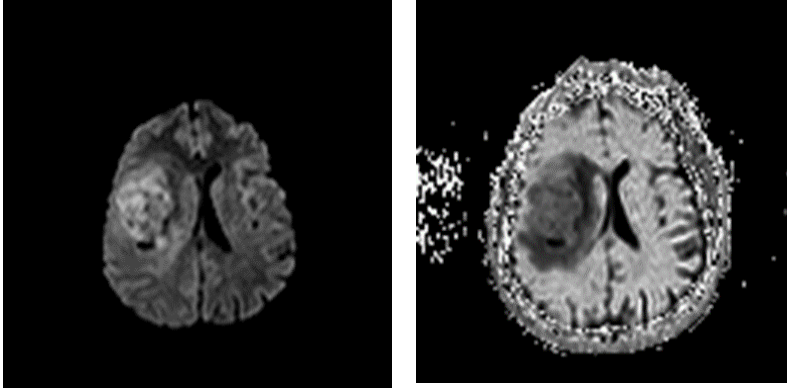
DDG’lerde kontrastlı T1 görüntülerde kontrast tutulumu beklenmez. Eğer kontrast tutulumu görülürse kontrast tutan bu heterojen alanların yüksek dereceli olduğu, bu alanlarda perfüzyon incelemede serebral kan hacimünde artış, diffüzyon incelemede ise hipersellülariteye bağlı diffüzyon kısıtlılığı izlenmektedir (35). Lezyonun kontrast tutması neoanjiogenezi ve prognozun kötü olacağını düşündürür. Ayrıca tümörlerin kontrast tutmaması lezyonun her zaman DDG olduğunu göstermez. Yapılan bir çalışmada kontrast tutmayan lezyonların 1/3’ünün YDG olduğu saptanmıştır (36).



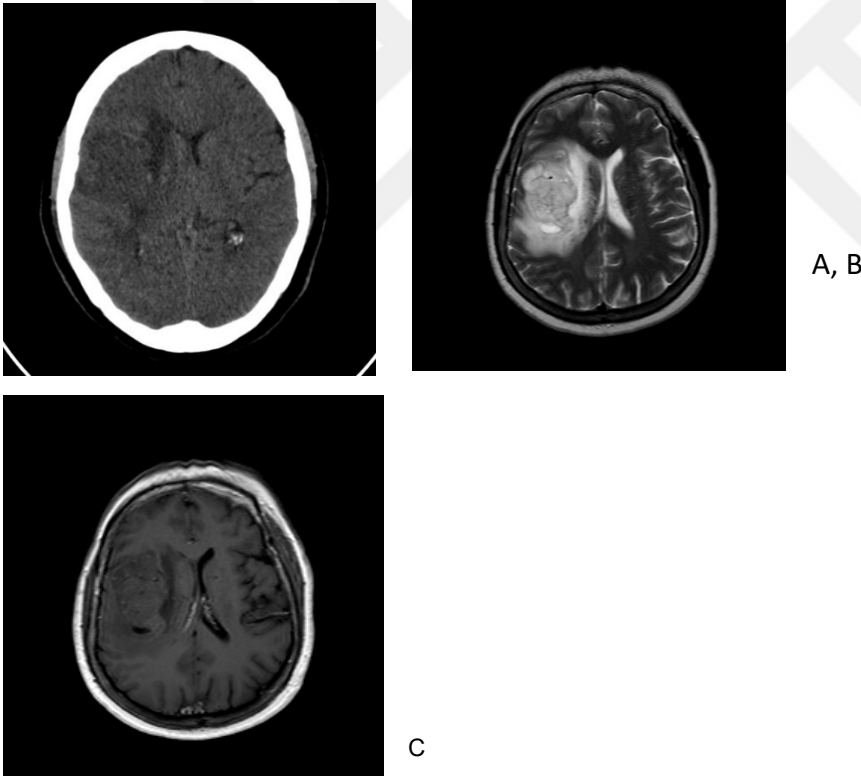
Şekil 6: A) 67 yaşında nöbet şikayeti olan bayan hastanın BT incelemesinde sol singulat girus düzeyinde nonspesifik hipodens alan, B) T2 aksial Flair görüntüsünde düzgün sınırlı hiperintens lezyon izlenmektedir. C) Kontrastlı T1 görüntüsünde kontrastlanma saptanmamıştır (Histopatolojik olarak DSÖ II diffüz astrositom tanısı almıştır). D) 71 yaşında sağ tarafında güçsüzlük şikayeti olan erkek hastanın BT incelemesinde sol talamus yerleşimli kitlesel lezyon-iskemi ayrımı yapılamayan nonspesifik hipodens alan izlenmektedir. E) Aynı lezyonun T2 aksial görüntüsünde izo-hipointens düzgün sınırlı lezyon. F) Kontrastlı T1 görüntüsünde ise kontrast tutulumu göstermeyen ve histopatolojik olarak DSÖ 2 diffüz astrositom tanısı alan lezyon izlenmektedir.

Yüksek dereceli gliomlarda BT’de lezyon çevresinde düşük atenüasyonlu vazojenik ödem alanlarının ve kitle etkisinin izlendiği, MRG’de T1’de hipointens, T2 ve FLAIR incelemede hiperintens olarak izlenen, postkontrast görüntülerde kan-beyin bariyerinin bozulmasına bağlı heterojen kontrast tutulumunun izlendiği, GBM’lerde ise santrali kistik-nekrotik, kontrastlı incelemede halkasal kontrastlanan, lezyon çevresinde yaygın vazojenik ödem alanın eşlik ettiği ve kitle etkisinin bulunduğu lezyon olarak izlenirler. Diffüzyon ağırlıklı görüntülerde hızlı proliferen olan hipersellüler tümörler diffüzyon kısıtlılığı gösterir. MRG incelemede tümör içinde kist-nekroz, tümör içine kanama, postkontrast görüntülerde tümörde kontrastlanma ve yaygın vazojenik ödemin olması lezyonun yüksek dereceli olduğunu düşündüren bulgulardır.

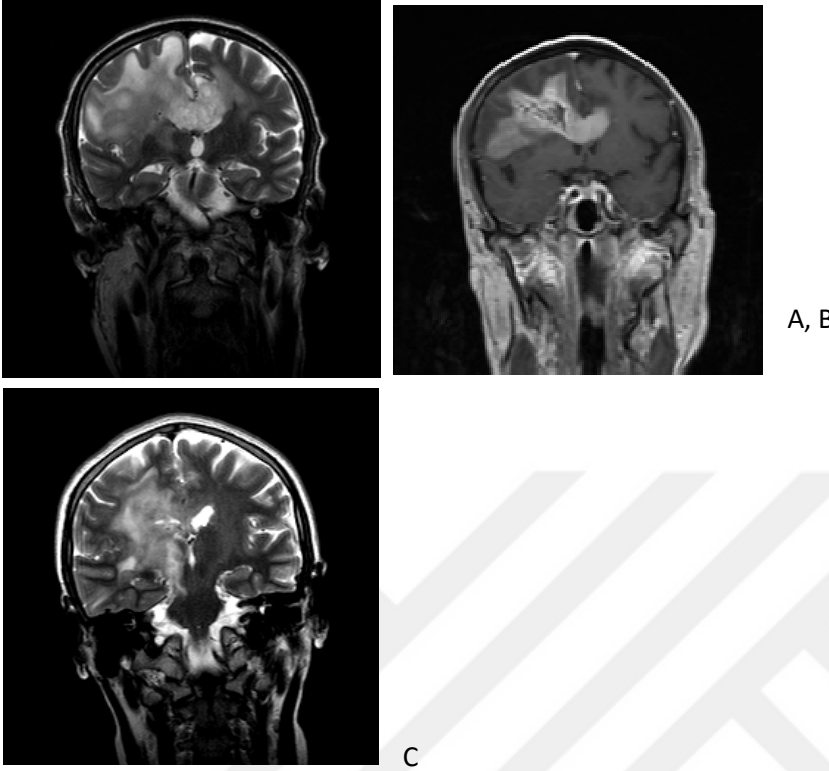
Frontal lob yerleşimli GBM’lerde sözü edilen “butterfly glioma” terimi korpus kallozum vasıtası ile karşı frontal loba geçen GBM için kullanılmaktadır. Ayrıcı tanısında lenfoma, metastaz ve tümefaktif MS lezyonları düşünülmelidir.



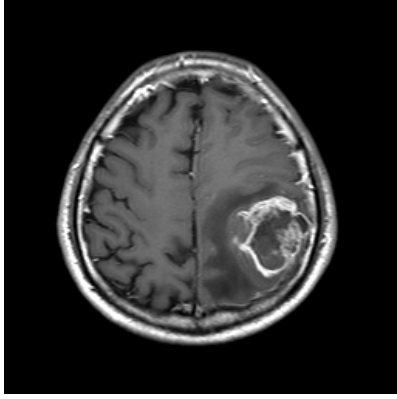
Şekil 7: 48 yaşında uzun süreli baş ağrısı şikayeti olan erkek hastanın diffüzyon ağırlıklı görüntüleri A) Trace görüntüsünde lezyon içerisinde hipersellülariteye bağlı diffüzyon kısıtlılıkları izlenmektedir. B) ADC görüntüde diffüzyon kısıtlılığını kanıtlayan hipointens görünüm mevcuttur.



Şekil 8: A) Şekil 7'deki lezyonun BT görüntüsünde sağ frontoparietal yerleşimli hipodens lezyon çevresinde vazojenik ödem alanı ve kitle etkisine bağlı sağ ventrikülde kollabe görünüm izlenmektedir. B) T2 aksial görüntüde sınırları seçilen , çevresel vazojenik ödem alanının eşlik ettiği ancak kistik-nekrotik ve kanama alanları içermeyen kitlesel lezyon saptanmıştır..C).Aynı lezyonun T1 kontrastlı aksial görüntüsünde kontrast tutulumu göstermeyen histopatolojik olarak anaplastik astrositom (DSÖ III) tanısı alan kitlesel lezyon izlenmektedir.



Şekil 9 : A) 24 yaşında baş ağrısı ve güçsüzlük şikayeti ile hastaneye başvuran erkek hastanın T2A koronal görüntüsünde sağ frontal lobda ve korpus kallozum infiltrasyonunu ile karşı frontal loba uzanan, içerisinde kistik-nekrotik alanların izlendiği ,yaygın vazojenik ödemin eşlik ettiği “butterfly glioma” olarak adlandırılan GBM. B) A’deki lezyonun T1 kontrastlı koronal görüntüsü.Sağ frontal lobda lezyon içerisindeki nekrotik alanda periferik , korpus kallozumda ise diffüz kontrastlanma izlenmektedir. C) T2A koronal görüntüde ventrikül çevresinde yerleşen , histopatolojik olarak GBM tanısı alan lezyonun traktuslar boyunca ponsa dek uzanımı ve korpus kallozumda infiltrasyonu düşündüren sinyal artışı izlenmektedir.



Şekil 10 : 54 yaşında uzun süreli baş ağrısı şikayeti olan kadın hastanın T1 kontrastlı aksial görüntüde sol frontoparietal bölgede izlenen kistik-nekrotik paterndeki GBM'ın tipik periferik tarzda kontrastlanma paterni. Lezyon çevresinde yaygın vazojenik ödem , sulkuslarda silinme izlenmektedir.

Klinik ve tanısal görüntüleme bulgularının varlığında stereotaktik biopsi veya cerrahi rezeksiyon ile elde edilen doku spesimenleri mikroskopi altında incelenerek lezyonun histopatolojik tanısı ve derecesi belirlenir. Derin yerleşimli ve cerrahi rezeksiyon açısından riskli bölgelerdeki lezyonlar, radyolojik ve klinik bulguların çelişkili olduğu, önceden tanı alan ve tedavi edilen tümörün görünümünde değişikliklik olması, multipl veya diffüz lezyon varlığında, lenfoma ayrımının yapılamadığı, hastanın klinik olarak stabil olmaması ve kraniyotomiye tolere edemeyeceği durumlarda stereotaktik biopsi işlemi uygulanmaktadır. Stereotaktik biopsi işlemi hasta uyanık halde iken önceden lezyonun koordinatlarının BT ve MR ile hesaplanmasıyla kafatasında burrhole açılarak çeşitli küçük doku biopsilerinin alınması işlemidir. Ancak gliomların heterojen yapıda olmaları sebebi ile stereotaktik biopsi heterojen lezyonun daha yüksek dereceli bileşenlerinden parça alamayarak örnekleme ve tanısal hataya neden olabilir (37,38).

Stereotaktik biopsinin tanı koymada doğruluk oranı %51-83 arasında değişmektedir. Stereotaktik biopsilerde örnekleme hatalarını gidermek tanısal doğruluk oranını arttırmak için biopsi öncesi perfüzyon görüntüleme ile saptanan artmış kan akımının olduğu lezyon bölgelerinden biopsi yapılabilir. Kraniyotominin ise tek bir operasyonda lezyonun rezeksiyonu ile tanısal açıdan tüm dokunun değerlendirilmesine olanak sağlaması ve tümörün mümkün olan en geniş rezeksiyonu ile kitle etkisinin giderilmesi gibi avantajları vardır. Stereotaktik biopsiye oranla tanısal doğruluk oranları daha yüksek olması nedeni ile daha çok tercih edilmektedir. Derin yerleşimli ve kritik lokalizasyondaki (Örn. Beyin sapı) lezyonların doku

tanısı mümkün olmamaktadır. Ancak her iki yönteminde invaziv oluşu ve kraniyotomide %6-21, stereotaktik biopsi ise %4 oranında görülen komplikasyonların olması yeni tanısal yöntemlerin gelişmesine neden olmuştur.

Son yıllarda glial neoplazilerin fizyopatolojisinin anlaşılması, hücrelerin malign dönüşümü ile dokuların metabolizmasında oluşan değişiklikler ve buna bağlı tümör dokusundaki metabolit yoğunluklarının değişiminin öğrenilmesi ile birlikte MR teknolojisindeki gelişmeler sayesinde ileri MR görüntüleme teknikleri geliştirilmiştir. Bu amaçla geliştirilen MR spektroskopi tümör dokusunun biokimyasal ve biyolojik doğası hakkında bilgi veren, tümör dokusundaki metabolit değişikliklerini saptayabilen ve bu sayede tümörün tipi ve derecesi hakkında yararlı bilgiler sunan noninvaziv ve güvenli bir tanısal görüntüleme yöntemidir. Son 10 yılda ileri MR görüntüleme yöntemlerindeki yeni gelişmeler sonucu MRS'ın gliom tanı ve derecelendirmesindeki etkinliği artmış ve sensitivitesi %55'den %83'e çıkmıştır (39). Cerrahi açısından kontrendike hastalar, lokalizasyonu nedeni ile ulaşılması güç olan tümörlerde ve çeşitli komorbiditesi olan hastalarda öncelikli olarak tercih edilmektedir.

2.2.6. Gliomların MR Spektroskopik Tanı ve Derecelemesi

Glial tümörlerin heterojen nitelikte olması, hipersellülarite, mikronekroz alanları ve çevresindeki parankime infiltrasyon göstermesi kendi içinde farklı derecelere sahip bileşenlerinin olduğunu göstermektedir. Bu özellikler ve tümörün metabolizması hakkında konvansiyonel MR tek başına güvenilir bilgiler veremez. Gliomların cerrahi operasyon öncesi derecelendirilmesi ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesi glial tümörlerin bu özellikleri hakkında yararlı bilgiler veren ve konvansiyonel MR'a kıyasla glial tümörlerin derecelendirilmesinde MRS önemli bir yer tutmaktadır.

MRS ile preoperatif ve postoperatif kitlesel lezyonlarda patolojik tanı öncesi glial tümörlerin tanısı, rezidü ve nüks tümörün saptanabilmesi, tümörün DSÖ'ye göre derecelendirilmesi, prognozu ve tedavisinin belirlenmesi amaçlanmaktadır. Metabolit miktarlarının spektral yöntemle hesaplanması manyetik alan gücü, manyetik alan homojenitesi, vokselle lokalizasyon tekniklerinin değişik olması ve VOİ büyüklüğünün tümör-sağlıklı parankimde eşit olmamasından dolayı tanısal değeri düşüktür. Bu nedenle çoğu vakada metabolit miktarı ölçümü yerine MRS'nin sensitivitesini ve spesifitesini artıran karşılaştırılabilir metabolit oranları kullanılmaktadır (40). Bu nedenle metabolit oranlarının

karşılaştırılması daha faydalı bilgiler vermektedir. Glial tümörlerde MRS ile yapılan çoğu çalışmada Cr sabit ve değişmez metabolit olarak kabul edildiğinden metabolitlerin oransal değerlendirmesinde Cr değerine göre oranlama yapılmaktadır. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar Cr metabolitinin dokularda sabit olmadığını, tümörün değişen metabolizması ile birlikte Cr değerlerinin de değişiklik gösterdiği belirtilmektedir (5).

2.2.6.1. Derece I Gliomlar

D I gliomlar düzgün sınırlı düşük proliferatif potansiyeli olan ve cerrahi rezeksiyon ile tam kür sağlanabilen lezyonlardır. D I olan pilositik astrositomun solid kesimlerinden yapılan MRS spektrumunda Cho/NAA ve Cho/Cr oranlarında artış gösterilmiştir. Supra ve infratentorial pilositik astrositomların spektrumlarında Cr seviyesi düşük bulunmuş ve aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır (41). DDG'lerde tümör hücrelerinin infiltratif büyümelerine reaksiyon olarak glial hücrelerde Cr seviyesinde artış saptanmıştır (5). Bu nedenle pilositik astrositom düzgün sınırlı ve infiltratif büyüme paterni göstermediğinden dolayı D II tümörlerle kıyaslandığında neden Cr seviyesinin düşük olduğu anlaşılmaktadır. Myoinositol seviyesinin daha yüksek olması D I tümörlerin diğer bir özelliğidir (42). D I tümörlerin benign histolojisine ve nekroz içermemesine rağmen bazı çalışmalarda laktat piki saptanabilmektedir.

2.2.6.2. Derece II Gliomlar:

D II gliomlar genellikle düşük dereceli olarak kabul edilir ancak infiltratif özellikleri nedeniyle yüksek dereceli gliomlara dönüşme eğilimleri olduğu için D I gliomlardan ayrılırlar. Düşük proliferatif aktivitelerine rağmen çevresindeki beyin dokusunu infiltre ettiklerinden dolayı cerrahi rezeksiyon ile kür sağlanamaz. Yapılan çalışmalarda D II gliomların yaklaşık %70'i tanı konulduktan sonra 5-10 yıl içinde D III-IV'e progrese oldukları görülmüştür (43).

Gliomların karakteristik büyüme şekli olan beyaz cevher traktusları, kan damarlarının bazal membranları ve diğer bazal membrana benzer yapılar aracılığıyla beyin parankimini infiltrasyonu, nöron ve nöronların traktuslar içindeki aksonlarında yer değiştirmeye, itilmeye ve zedelenmeye yol açar. Böylece MRS spektrumunda nöronal bileşenlerin bütünlüğünü gösteren NAA pikinde azalmaya neden olur. NAA pikinde azalma D II tümörün D I'den ayrımını sağlar.

D II gliomlarda tümör hücrelerinin proliferasyonundan dolayı artmış hücresel döngüye sekonder MRS spektrumunda Cholin pikinde artış görülür. MR görüntülerinde kontrast tutulumu göstermeyen D II gliomlar sağlıklı beyin parankimi ile karşılaştırıldığında Cho pikinde ve Cho/Cr oranında artış göstermeyebilir. Bu özellikte spektruma sahip gliomlarda belirgin yüksek olarak izlenen myoinositol piki görülür (44).

Ki-67 proliferasyon indeksi ile MRS'deki Cho ve NAA piklerinin korele olduğu tümör alanları gliomun agresif büyüme gösteren ve biopsi için uygun alanlarını göstermektedir. D II gliomlar için MRS'deki Cr metabolitinin yoğunluğu gliomun tümör progresyonu ve malign tümör dönüşümü için anlamlı prognostik faktördür. Yapılan bir çalışmada azalmış Cr yoğunluğu olan gliomların normal ya da artmış Cr yoğunluğu içeren gliomlara göre daha uzun progresyon zamanına sahip olduğu bulunmuştur (5).

2.2.6.3. Derece III Gliomlar:

D III gliomlar diğerlerinden hipersellülariteleri (mitoz sayısında artış) ve nükleer atipileri sayesinde ayrılır. Hücre dansitesi (döngüsü) derece II gliomlara göre daha fazla olması sebebiyle MRS'de derece II gliomlara kıyasla daha yüksek Cho pikleri görülür. İnfiltratif büyümeleri sonucu tümör periferine doğru gidildikçe gittikçe azalan ve invaziv tümör hücrelerini içeren bir penumbra oluşmasına neden olur (45). Bu histopatolojik özelliklerinden dolayı tümör çevresinden tümör santrale doğru gidildikçe MRS'de NAA seviyelerinde kademeli azalma izlenir.

DDG'ler ile karşılaştırıldığında anaplastik astrositomlarda mIns seviyelerinde azalma saptanmıştır. D III gliomlarda Cr seviyesi derece II gliomlardaki gibi tek bağımsız prognostik faktördür. Lipid ve laktat tümörün malignite derecesi için anlamlı belirteçlerdir. Malign dönüşüme uğrayan tümörlerde yetersiz kan akımı sonucu hızlı bölünen hücrelerin hipoksik strese girmeleri nedeniyle MRS'de artmış lipid-laktat seviyeleri nekroza giden malign dönüşümün erken bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. D IV gliomlarda histopatolojik olarak izlenen nekroz varlığı ile MRS'de lipid-laktat pikindeki yükselme koreledir. D III gliomlarda da hipoksik stres sonucu bazı tümör hücrelerinin nekroza uğraması sonucu MRS'de lipid pikinde yükselme saptanmıştır (46).

2.2.6.4. Derece IV Gliomlar

GBM'ler kontrol edilemeyen hücresel çoğalma ve yaygın infiltrasyon ile en malign D IV gliom türüdür. Belirgin mikrovasküler proliferasyona rağmen artan tümör hacmi ve

mikrotrombozlar nedeni ile kan akımı kısıtlanır. Böylece GBM'in D II-III gliomlardan ayrımını sağlayan tümör santralinde nekroz ve nekrozu çevreleyen hipersellüler bölge oluşmasına yol açar (47).

Tümör hücreleri hipoksik strese anaerobik glikoliz ve anjiogenez gibi adaptasyon mekanizmaları ile yanıt vermekte ya da apoptoz ve nekroza gitmektedirler. Hücre ölümü ve membran yıkımı sonucu MRS'de lipid artışı görülürken aynı zamanda hipoksik tümör metabolizmasına bağlı anaerobik glikoliz ile artan laktat artışı meydana gelir. Böylece GBM'in tipik MRS özelliği olan lipid-laktat piki oluşur. GBM'lerde tümör dokusunun %80'ne ulaşabilen nekroz varlığı canlı tümör dokusunun hacminde ciddi bir azalmaya neden olur. Böylece MRS'de canlı hücrelerin göstergesi olan Cho ve diğer metabolitlerin miktarında azalma meydana gelir (48).

Yaygın olarak kullanılan Cho/NAA ve Cho/Cr oranlarında azalma tümörde derece III'ten derece IV'e malign dönüşümün göstergesidir. Gliomlarda genel olarak MRS'de Cho/NAA oranının >2 olması ve lipid-laktat pikinde yükselme durumunda kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (49).

mIns seviyelerinde azalma gliom derecesinin progresyonu ile ilişkilidir ve GBM'lerde mIns en düşük seviyelerdedir. GBM'nin karşı hemisfer normal görünümlü beyaz cevherinde artmış myoinositol seviyeleri GBM'nin karşı hemisfere erken infiltrasyonu açısından şüphe uyandırmalıdır (50). Yapılan bir çalışmada gliomların derecesi arasında en iyi ayrım sağlayan metabolit oranının (Cho+Cr)/NAA olduğu saptanmıştır (51).

2.2.7. Gliomların Histopatolojisi ve Patolojik Tanısı

Beyin hücrelerinin neoplastik dönüşümü hücrelerde enerji metabolizması, protein sentezi, reseptör ve antijen sentezi gibi çok sayıda biokimyasal değişikliğe sebep olmaktadır. Tümör büyümesi kan akımında, hücre membran taşıyıcı ve iletilerinde değişikliklere sebep olmaktadır. SSS tümörleri köken aldıkları hücre orjinine göre gruplandırılır ve standart histopatolojik özelliklerine göre derecelendirilir. Gliomlar nöronlar arasında destekleyici görevi bulunan glial hücrelerden köken alan nöroektodermal tümörlerin heterojen grubunu oluştururlar. Astrositler, oligodendrositler ve ependimal hücreler glial hücre tiplerini oluşturmakta olup bu hücrelerin malign dönüşümü sonucu astrositom, oligodendrogliom ve

ependimomlar meydana gelmektedir. Histopatolojik kesitlerde bu hücrelerin birlikte görüldüğü ve net olarak ayırım yapılamadığı tümörler ise mikst oligoastroitomlar olarak adlandırılmaktadır.

Tümör tipi ve derecesi spesifik glial tümörün davranışı ile korele olduğundan tümörün DSÖ sınıflaması prognozu öngörmede ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde büyük önem taşımaktadır. Tanısal görüntüleme yöntemleri primer beyin tümörlerinin tipi, yerleşimi, tümörün iç yapısı, çevre beyin dokusuna yayılımı, boyutları ve tümörün derecesi hakkında yararlı bilgiler vermesine rağmen halen tümörün tanısında, sınıflandırılmasında ve derecelendirilmesinde histopatolojik değerlendirme altın standarttır.

DSÖ'ye göre beyin tümörleri için en yaygın kabul gören sınıflama ve dereceleme şekli Hematoksilen Eozin ile boyalı histolojik preparatlarda artmış hücresel dansite, nükleer atipi, mitoz, mikrovasküler proliferasyon ve nekroz varlığı gibi kriterlerin araştırılmasına dayanmaktadır (Tablo-3) (52). Bu özelliklerden yalnızca nükleer pleomorfizm kriterini karşılayanlar D II, nükleer atipi ve mitoz kriterlerini içerenler D III, nükleer atipi, mitoz, nekroz veya mikrovasküler proliferasyon kriterlerinden 3'ünü karşılayanlar ise D IV olarak sınıflandırılır (31).

Tablo 3 : DSÖ'ye göre glial tümör derecelemesi ve histopatolojik bulguları (53).

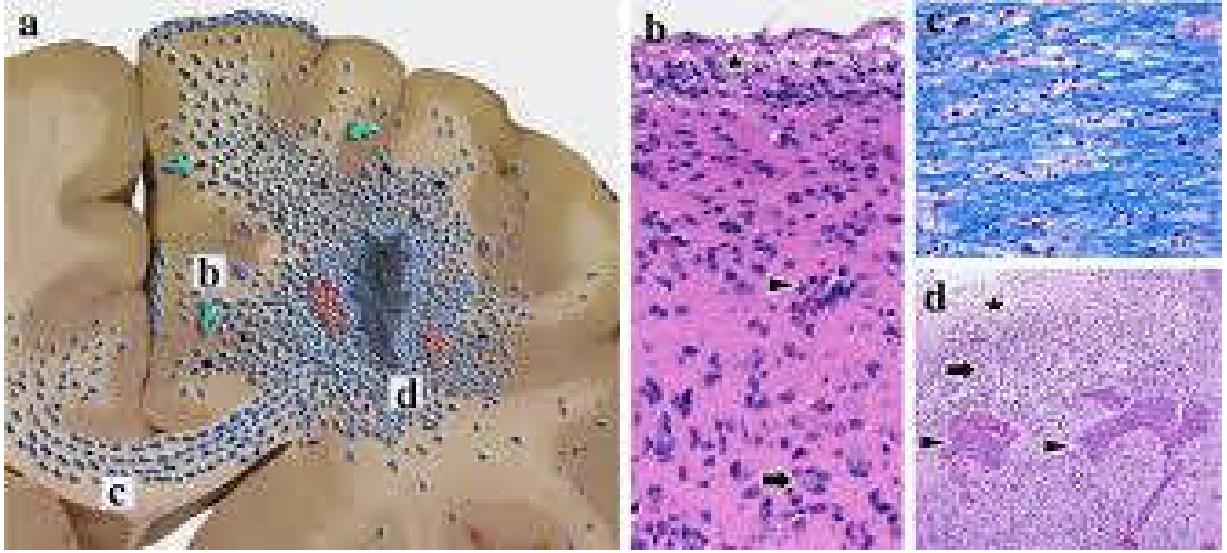
Tümörün DSÖ Tanımlaması	DSÖ Derecesi	Ayrt edici histolojik kriterler
Pilositik Astrositom	I	
Diffüz Astrositom	II	1 kriter; genellikle nükleer atipi
Anaplastik Astrositom	III	2 kriter; genellikle nükleer atipi ve mitoz
Glioblastom	IV	3 kriter; nükleer atipi, mitoz, MVP veya nekroz

DSÖ: Dünya sağlık örgütü

MVP: Mikrovasküler

proliferasyon

DSÖ'ne göre D II tümörler (astrositom) yüksek derecede hücresel farklılaşma, yavaş büyüme ve komşu beyin parankimine diffüz infiltrasyon göstermektedir. Bu lezyon sıklıkla genç yetişkinlerde görülmekle birlikte zamanla D III ve en sonunda GBM'e ilerleme göstermektedir. Tümör hücrelerinin histopatolojik olarak traktuslar ile yayılımı, vasküler yapıların çevresinde birikmesi, nöronların çevresinde toplanma (satellitosis) ve subpial akümüasyonu glial neoplazmların infiltratif doğasını ve tümör çevresindeki normal beyin parankimine yayılımını göstermektedir. GBM'lerde nekroz çevresinde psödopalizatik şekilde yerleşim gösteren tümör hücrelerinin hızlı çoğalması ve mikrotrombozlar nedeni ile hipoksik kalan neoplastik hücreler VEGF ekspresyonu yaparak angiogenezi uyarmaktadır. Angiogenez ile artan kan akımı sayesinde tümör hücreleri migrasyon göstererek tümörün agresif hale gelmesini ve tedaviye karşı dirençli olmasını sağlamaktadır (Şekil 11).



Şekil 11: GBM'nin büyüme paterninin şematik gösterimi. **A)** **b'** ile gösterilen alanda tümör hücrelerinin perivasküler birikimi (kırmızı alanlar vasküler yapı, çevresindeki mavi hücreler ise tümör hücreleridir), perinöronal büyüme (nöronun "yeşil" çevresinde tümör hücreleri) ve subpial büyüme, **c'** de korpus kallozumda intrafasiküler büyüme, siyah noktalar mitozu göstermektedir. **d'** de ise GBM'de sıklıkla görülen nekroz (koyu gri alan) ve bunu çevreleyen psödopalizatik tümör hücreleri ile bu hücrelerin hemen bitişiğindeki mikrovasküler proliferasyon (kırmızı alanlar) görülmektedir. Sağda gösterilen ise bu özelliklerin histolojik görünümüdür. **B)** "asteriks" tümör hücrelerinin subpial büyümeyi, "ok ucu" perivasküler birikimi, "ok" ise perinöronal büyümeyi gösterir. **C)** tümör hücrelerinin artmış proliferasyonu ile korpus kallozumdaki intrafasiküler infiltrasyonunu göstermektedir. **D)** "asteriks" nekroz alanını, "ok" perinekrotik psödopalizatik tümör hücrelerini, "ok ucu" ise mikrovasküler proliferasyonu göstermektedir. b, d: H&E staining, c: combined Luxol Fast Blue and H&E staining; original magnification *200 (b, c) and *100 (d) (54).

2.2.8. Gliomlarda Prognostik Moleküler ve İmmünohistokimyasal Belirteçler

Yalnızca morfolojik kriterlere dayanarak yapılan tanısal değerlendirmelerde yaşanan karmaşa nedeni ile son on yılda gliomların alt gruplara ayrılmasında, oligodendrogliomların derecelendirilmesinde, gliomların prognozlarını ve KT'ye verecekleri yanıtı belirlemede spesifik genetik moleküler ve immünohistokimyasal belirteçler kullanılmaktadır. Bu amaçla kullanılan markerlar 1p 19q kromozomlarında delesyon, isocytate dehydrogenase 1 ve 2 (IDH 1 ve 2) gen mutasyonu, TP53 mutasyonu, O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT), epidermal growth factor receptor (EGFR) over ekspresyonu ve Ki-67 proliferasyon indeksi'dir.

Tümörlerin glial kökenli olduğunu belirleme amacıyla öncelikle immünohistokimyasal olarak glial fibriler asidik protein (GFAP) ekspresyonu gösterilmelidir. Hem düşük derece hem de anaplastik tiplerinde oligodendrogliomlar 1p ve 19q kromozomlarında %50-70 oranında heterozigotluk kaybı göstermektedir (55). Anaplastik oligodendrogliomlu hastalarda 1p ya da hem 1p hemde 19q'da heterozigotluk kaybı daha uzun sağkalım ve KT'ye duyarlılığı gösterir (56).

Smith ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada oligodendrogliomlu hastalarda tümör derecesinden bağımsız olarak 1p ve 19q kromozomlarında birlikte heterozigotluk kaybının istatistiksel olarak da sağkalımı uzattığı kanıtlanmıştır. Ancak aynı çalışmada 1p-19q kodelesyonu oligodendrogliomlu hastalarda uzun sağkalımla ilişkili olmasına rağmen astrositomlu ya da oligoastrositomlu hastalarda sağkalıma etkisinin olmadığı gösterilmiştir (57).

Glial neoplastik hücrelerin mitotik aktivitesini değerlendirmede nükleer proliferasyon ilişkili nonhiston protein olan Ki-67 kullanılır. Bu protein proliferatif hücrelerin aktif fazında (G1, G, G2, M) eksprese olur. Hücrelerin dinlenme fazında eksprese olmadığından büyüyüp çoğalan hücreleri büyüyüp çoğalmayan hücrelerden ayırt etmeyi sağlar. Hazırlanan preparatlarda Ki-67 indeksi hesaplanır. Yapılan çok sayıda çalışmada Ki-67 indeksi tümör lokalizasyonu ve histopatolojik derecesinden bağımsız olarak prognostik bilgi sağlamaktadır. DDG'lerde genellikle düşük olarak bulunan Ki-67 indeksi anaplastik astrositomlarda >%10, GBM'lerde %15-20 oranında izlenirken diffüz astrositomlarda %4 oligodendrogliomlarda ise %3-%5 arasında bulunur. DDG'de daha yüksek oranların bulunması tümörün agresifliği ile ilişkilidir.

IDH 1 ve 2 gen mutasyonları DDG'larda rapor edilmiştir. IDH 1 mutasyonu DSÖ II ve III astrositom ve oligodendrogliomlarda %70 oranında bulunmuştur. Çalışmalarda sekonder gelişen GBM'lerin IDH 1 mutasyonu pozitif olan DDG'li tümörlerden geliştiği görülmüştür (58). IDH 2 mutasyonu ise nadir olup DDG'larda %6 oranında görülmektedir. IDH 1 ve 2 gen mutasyonları uzun sağkalım süresi ve KT'ye iyi yanıt ile ilişkili bulunmuştur (59).

DNA tamir proteini MGMT tümör hücrelerinin alkilleyici kemoterapötik ilaçlara (temozolomid) karşı direncinden sorumludur. Proteinin metilasyonu ile inaktif hale gelmesi sonucu tümör hücrelerinin KT'ye duyarlılığı artar ve sağ kalım süresi uzamaktadır.

DDG'li diffüz astrositomlu hastalarda >%60 oranında TP53 mutasyonu mevcuttur. GBM'li hastalarda TP53 mutasyonu sağ kalım için kötü prognostik faktördür. Ayrıca GBM'li hastalarda MGMT ekspresyonu yaparak temozolomide olan duyarlılığı düşürür (60).

Düşük dereceli astrositom ile gliosis ayrımının yapılamadığı durumlarda immünohistokimyasal yöntemlerle TP53 ve IDH 1 ekspresyonu araştırılarak tümör tanısı konulabilir. IDH mutasyonu ve MGMT metilasyonun birlikteliği ile sağ kalım süresi 2 kat artarken bu ikisine TP53 mutasyonunun eklenmesi malign dönüşüm riskini artırmakta ve sağ kalımı azaltmaktadır (61). GBM'li hastalarda yaklaşık %50 oranında görülen ve kemoterapötik ilaçlara dirençten sorumlu EGFR gen amplifikasyonu görülür.

Pignatti ve arkadaşları ile Pouratian ve arkadaşlarının DDG'li hastalarda yaptığı çalışmalarda araştırmacılar kötü prognostik faktör olarak 5 kriter belirlemişler. > 40 yaş, astrositik tümör tipi, > 6 cm tümör boyutu, orta hattın karşısına geçen tümör, cerrahi rezeksiyondan önce tanı sırasında nörolojik defisit olması kötü prognostik kriterler olarak belirlenip hastaların sahip olduğu kriter sayısına göre skorelama yapılmış. Her bir kriterin 1 puan olduğu çalışmada 0-2 puan alanlar düşük riskli hasta grubunu oluşturmakta ve sağ kalım süreleri ortalama 7,7 yıl, 3-5 puan arasında olanlar ise yüksek riskli hasta grubunu oluşturmakta ve ortalama sağ kalım süreleri 3,2 yıl olarak bulunmuştur (62,63).

2.2.9. Tedavi

Cerrahi tedavinin amacı hastada işlevsel kayıp yaratmadan ya da işlevsel kayıp oluşması kaçınılmaz ise olabilecek en az kaybı yaratarak mümkün olan en fazla tümör dokusunu çıkartmaktır (64). Çıkarılan tümör dokusunun oranı arttıkça nöbet kontrolü sağlanmakta, tümörün patolojisine bağlı farklılıklar göstermekle birlikte tümörün nüks etme olasılığı

azalmakta, nüks etmesi için gereken süre ve sağkalım süresi uzamaktadır. Cerrahi rezeksiyon esnasında bazı özel teknikler tümörün daha etkin olarak ve daha az işlevsel kayıp oluşturarak çıkartılmasına yardımcı olabilmektedir. Kullanılabilecek teknikler arasında hasta uyanık halde iken yapılan beyin ameliyatı ve beyin haritalama yöntemleri, intraoperatif MR görüntüleme, nöronavigasyon sistemleri ve nöromonitorizasyon sayılabilir.

Tümörün çıkartılmasının yerleşim yeri yada büyüklüğü itibariyle mümkün olmadığı durumlarda (broca veya presantral girus yerleşimli tümörler gibi), tümörün bir bölümünün önemli işlevleri yerine getiren bölgelere komşu yada bu bölgelerin içinde olduğu durumlarda bu bölgedeki tümörün rezidü olarak bırakılması tercih edilebilmekte ve rezidü olarak bırakılan bu tümörün tekrar büyümesinin önlenmesi yada en azından geciktirilmesi için radyoterapi ve kemoterapi uygulanmaktadır. Bu durumlarda cerrahi rezeksiyon sonrası RT alanlar ile sadece progresyon sırasında RT alanlar arasında yapılan çalışmada sağkalım sürelerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır (65).

Radyoterapiye bağlı aylar-yıllar içinde gelişen lökoensefalopati nedeniyle hastalarda ilerleyici dezoryantasyon, kişilikte bozulma, yürüme ve dengede kayıp üriner inkontinans gelişebilmektedir. Bu nedenle DDG'li hastalarda radyasyon lökoensefalopatisini önleme amacıyla cerrahi sonrası tümör progresif sürece girene kadar RT ertelenmelidir. YDG'li tümörlerde ise cerrahi tedavi sonrası genellikle tedaviye RT ve alkileyici kemoterapötik ilaçlar eklenmektedir (65).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi radyoloji arşivi (RIS, iSite)'nde bulunan MRS görüntüleri üzerinden retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışma öncesinde anabilim dalı akademik kurulundan ve fakülte etik kurulundan izin alınmıştır.

3.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışmamıza Temmuz 2010 - Aralık 2015 yılları arasında primer beyin tümörü ön tanısı ile veya cerrahi tedavi sonrası takip incelemelerinde MRS incelemesi yapılan, opere olmuş ve patolojik tanısı glial tümör olan 32 hasta (15 kadın, 17 erkek) dahil edilmiştir. Hastaların 20'sine single voksel (SV), 20 sine multivoksel (MV) ve bu iki hasta grubundaki 8 hastaya ise hem MV hem de SV incelemesi yapılmıştır. Hastaların yaşı, cinsiyeti ve patolojik tanıları ve dereceleri hastanemizin bilgi sisteminden (HBS) elde edilmiştir.

Çalışmamızda MV inceleme grubu 10 kadın, 10 erkek, SV inceleme grubu ise 9 kadın, 11 erkek hastadan oluşmaktadır. Her iki hasta grubunun yaşları en düşük 25 ile en yüksek 80 arasında değişmektedir. Tüm hastalar değerlendirildiğinde ortalama yaş 54,08 olarak bulunmuştur. SV MRS hastaları D II (n=5), D III (n=5) ve D IV (n=10), MV MRS hastaları D II (n=6), D III (n=2) ve D IV (n=12) glial tümörlü hasta gruplarından oluşmaktadır. SV inceleme 5 hastada, MV inceleme 8 hastada postoperatif dönemde yapılmış ve rezidü-nüks tümör dokusunun varlığı kesinleşmiştir. MV hastalarının sekizinin, SV hastalarının ikisinin patolojik incelemeleri dış merkezlerde yapılmıştır. Bir hastanın ise tümörünün sağ talamus bölgesinde derin yerleşimli olması nedeni ile patolojik tanısı olmadan RT'e yönlendirilmiştir. Bu hasta MR görüntülerinde kistik-nekrotik alanlar içermesi nedeni ile yüksek dereceli (D IV) olarak kabul edilmiştir. Diğer tüm hastalar DEÜTF patoloji anabilim dalı tarafından tanı konulmuş hastalardır.

3. 1. 1. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

Çalışmaya glial tümör olduğu histopatolojik tanı ile kesinleşmiş, tümöral lezyon ve lezyona simetrik karşı taraf sağlıklı beyin dokusundan optimal MR spektroskopik ölçümleri yapılmış olan hastalar dahil edilmiştir.

3. 1. 2. Çalışma Dışı Tutulma Kriterleri

Tümörün simetriğindeki karşı taraf sağlıklı beyin parankiminden MRS spektrumlarının bulunmaması, optimum kalitede spektrumun elde edilememiş olması ve tümör dokusunun kesin histopatolojik tanısının bulunmadığı hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3. 2. GÖRÜNTÜLEME PROTOKOLÜ

Çalışmaya alınan hastalara DEÜ Hastanesi Radyoloji bölümü MR ünitesinde Philips Achieva 1,5 T (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) MR görüntüleme cihazı ile MRS incelemeleri yapılmıştır.

3. 2. 1. MRS İncelemesinde Kullanılan Sekanslar

Öncelikle aksial-sagittal-koronal planlarda 5 mm kesit kalınlığı ile TSE T2A görüntüler (TR:6000 ms, TE:120 ms) elde edilmiştir. Ardından PRESS sekansı kullanılarak elde edilen tek vokselle (TE:144 ms) ve 2 cm kalınlığında tek kesit multivokselle (TE:288 ms) MRS ölçümleri yapılmıştır. Tek vokselle (en küçüğü 2 cm³, en büyüğü ise 9 cm³) MRS’de tümör ve simetrik sağlıklı beyin dokusunu, multivokselle spektroskopik görüntülemelerde ise tümör ve karşı hemisferi içine alacak şekilde vokseller yerleştirilmiştir.

3. 2. 2. Ölçümler

MR spektroskopik ölçümler spektral rezolüsyonun etkilenmemesi amacıyla kontrast verimi öncesinde yapılmıştır. SV incelemede VOİ seçimi öncesi alınan aksial, koronal ve sagittal TSE T2 görüntülerde tümör hücrelerinin yoğun olarak izlendiğini düşündüğümüz tümörün solid kesimlerini içeren koyu gri alanların VOİ’ye dahil olduğu incelemeler çalışmaya dahil edilmiştir. Tümör dokusunun hemorajik, kistik-nekrotik alanlarından dolayı solid komponentine yönelik spektrumun elde edilememesi sonucu spektrumu optimum kalitede olmayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. VOİ’nin manyetik alan homojenitesinin etkilenmemesi için ventrikül, vasküler yapı, kemik, metalik materyallerden uzak bir alana yerleştirilmesine özen gösterilmiş ve karşılaştırma amaçlı karşı hemisfere yerleştirilen VOİ ile eşit hacimde olmasına dikkat edilmiştir. MV incelemede ise VOİ’ye tüm tümör dokusu ve peritümöral alanın, ayrıca karşılaştırma amaçlı karşı sağlıklı parankim dokusunun da dahil olduğu incelemeler çalışmaya katılmıştır.

3. 3. ÖLÇME VE DEĞERLENDİRME

SV incelemede önceden MR bilgisayar ünitesi tarafından otomatik olarak hesaplanan ve PDF olarak kaydedilen Cr(a), Cr(h), (Cho+Cr)/NAA ve Cho/NAA değerleri karşı hemisfer sağlıklı taraftaki aynı değerler ile karşılaştırılmıştır. MV incelemede ise tümör dokusunda ve çevre dokuya infiltrasyon gösterdiği alanlarda Cr metabolitinin “en yüksek Cr(h)” ve “en düşük Cr(h)” değerlerinin ölçüldüğü iki voksel seçilmiş ve karşı hemisfer sağlıklı parankimdeki referans “Cr(h)” değerleriyle karşılaştırılmıştır. Ayrıca tümör derecesi ile en iyi korelasyon gösteren Cho/NAA oranı kullanılarak, tümör dokusunda seçilen “en düşük Cr(h)” ve “en yüksek Cr(h)” içeren voksellerdeki ortalama Cho/NAA oranı karşı sağlıklı taraf Cho/NAA ile karşılaştırılarak tümör dokusundaki farklı “Cr(h)” değerlerinin tümör derecesi ile değişiklik gösterip göstermediği belirlenmeye çalışılmıştır.

DEÜ hastanesinde tanı alan tüm hastalara kraniotomi ile sağ kalıma büyük ölçüde katkısı olan mümkün olan en geniş rezeksiyon uygulanarak lezyonların kitle etkisi ortadan kaldırılmaya çalışılmış ve böylece çıkarılan tümör dokusunun tüm alanlarının değerlendirilebilmesi ile en doğru patolojik tanının konulması sağlanmıştır. Böylece stereotaktik biopsinin patolojik tanı koymadaki düşük duyarlılığı giderilmiş ve patolojik olarak daha güvenilir sonuçlar elde edilmiştir.

3. 4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel hesaplamalar için SPSS programı (SPSS for Windows; version 15.0) kullanılmıştır. Verilerin dağılımını saptamak için Kolmogorov-Smirnov testi, verilerin karşı taraf sağlıklı beyin parankimindeki değerler ile karşılaştırılmasında eşleştirilmiş T-testi ve verilerin korelasyon analizi için Pearson testi kullanılmıştır. Verilerin dağılımı için $p>0,05$, eşleştirilmiş T- testinde ve Pearson korelasyon testinde ise $p<0,05$ altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR:

Hastalara ait demografik ve patolojik tanılarına ilişkin veriler Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Hastalara ait demografik veriler

	Cinsiyet (Kadın)	Cinsiyet (Erkek)	Ortalama yaş $\pm$ SD	Toplam (n)	Preop (n)	Postop (n)	D II	D III	D IV
Single Voksel (SV)	9	11	54,08 $\pm$ 14,21	20	15	5	5	5	10
Multi Voksel (MV)	10	10		20	12	8	6	2	12

SV incelemede tüm tümör dereceleri bir arada değerlendirildiğinde tümör dokusunda Cr(a) ve Cr(h) değerleri sırasıyla 98,51 ve 1152,1 bulunmuştur. Sağlıklı beyin parankimindeki Cr(a) ve Cr(h) değerleri 122,33 ve 1236,44 olup eşleştirilmiş T-testinde bu değişkenlerin p değerleri sırasıyla 0,104 ve 0,553 bulunmuş ve anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır (Tablo 5).

Beş D II hastasından üçünde Cr(a) ve Cr(h) değerlerinin birlikte arttığını, ikisinde ise bu değerlerin birlikte azaldığını, beş D III hastasından dördünde Cr(a) ve Cr(h) değerlerinin birlikte azaldığını, sadece birinde birlikte arttığı görülmüştür. On D IV hastasının yalnızca ikisinde Cr(a) değerinin arttığını sekizinde ise azaldığını saptadık. Dört D IV hastasında ise Cr(h) değeri artarken altısında azaldığını gördük. D IV hastalarında Cr(a) ve Cr(h) değerlerinin birbiri ile aralarında korelasyon göstermediğini ve ayrıca bunların tüm tümör derecelerinde değişken değerlere sahip olduğunu saptadık (Tablo 6).

Ayrıca çalışmamızda SV incelemede tüm tümör dereceleri dahil edildiğinde (Cho+Cr)/NAA oranı tümör dokusundan yapılan ölçümlerde ortalama 5,79, sağlıklı karşı taraftan yapılan ölçümde ise 1,40, tümör dokusunda Cho/NAA oranı ortalama 4,23 iken aynı oran sağlıklı simetrik karşı hemisferden yapılan ölçümde 0,79 bulunmuştur. Bu iki oran arasında $p < 0,000$ ile anlamlı istatistiksel fark saptanmıştır (Tablo 5). SV incelemede on D IV, beş D III ve beş D II hastada (Cho+Cr)/NAA ve Cho/NAA oranlarının değerlerini tümör

dokusunda ve karşı sağlıklı parankim dokusunda karşılaştırdık. Toplam on D IV hastasında tümör dokusunda (Cho+Cr)/NAA değerinin ortalaması 6,82, beş D III hastasında 5,71, beş D II hastasında ise 3,82 olarak saptanmıştır. (Cho+Cr)/NAA oranı karşı sağlıklı parankimde ise D IV hastalarda ortalama 1,41, D III hastalarda 1,53, D II hastalarda ise 1,24 olarak bulduk. D IV hastaların tümör tarafında ortalama Cho/NAA değerini 5,21, D III hastalarında 4,07, D II hastalarında ise 2,45 bulduk. Aynı hastalarda karşı sağlıklı parankim dokusunda ortalama Cho/NAA oranını D IV hastalarda 0,80, D III hastalarda 0,84, D II hastalarda ise 0,72 olarak saptadık. Böylece hem (Cho+Cr)/NAA hem de Cho/NAA oranlarının tümör dokusunda karşı sağlıklı parankime kıyasla tümörün derecesi ile korele şekilde arttığını saptadık (Tablo 6).

Tablo 5. Singlevoksel (SV) incelemede tüm tümör dereceleri birarada değerlendirildiğinde uygulanan Eşleştirilmiş T-testi (Anlamlı istatistiksel farklılık $p<0,005$).

Metabolit değerleri ve Oranları	Ortalama	Standart Sapma	P değeri
SV Cr(a) (TM)	98,51	67,46	0,104
SV Cr(a) (N)	122,33	67,46	
SV Cr(h) (TM)	1152,1	736,19	0,553
SV Cr(h) (N)	1236,44	570,4	
SV (Cho+Cr)/NAA (TM)	5,79	4,47	0,000
SV (Cho+Cr)/NAA (N)	1,40	0,45	
SV Cho/NAA (TM)	4,23	3,54	0,000
SV Cho/NAA (N)	0,79	0,28	

Tablo 6. Single vokselle (SV) incelemede yapılan ölçümlerin tablosu. (N: normal sağlıklı parankim dokusundan yapılan ölçümler, T: Tümör dokusundan yapılan ölçümler, D: Tümör Derecesi, Cr: Kreatin, Cho: Kolin, NAA: N-asetil aspartat).

No	Yaş	Sex	SV Cr(a)lan (N)-(T)	SV Cr Yüks. (N) - (T)	SV (Cho+Cr)/NAA (N) - (T)	SV Cho/NAA (N) - (T)	D
1	67	K	154 / 214	1983 / 3022	1,37 / 5,82	0,78 / 3,34	2
2	76	E	40 / 55	407 / 598	0,98 / 1,72	0,62 / 0,58	2
3	28	K	78 / 58	1137 / 736	1,06 / 1,9	0,51 / 1,17	2
4	29	K	118 / 67	1484 / 823	1,47 / 3,71	0,86 / 2,67	2
5	65	E	53 / 61	596 / 857	1,34 / 5,97	0,84 / 4,49	2
6	55	E	263 / 122	2839 / 1868	1,41 / 2,85	0,8 / 2,04	3
7	44	K	283 / 207	1400 / 1378	1,58 / 17,02	0,79 / 12,48	3
8	40	E	84 / 50	1041 / 567	1,2 / 3,5	0,68 / 2,74	3
9	40	E	188 / 45	1700 / 516	0,97 / 1,54	0,51 / 1,06	3
10	57	K	140 / 237	981 / 1920	2,5 / 3,68	1,42 / 2,03	3
11	25	E	155 / 115	2040 / 2095	1,58 / 10,87	0,9 / 9,32	4
12	68	K	80 / 60	1257 / 909	0,72 / 5,31	0,34 / 4	4
13	71	E	57 / 35	805 / 591	0,93 / 2,67	0,52 / 2,37	4
14	59	E	56 / 72	767 / 649	0,69 / 5,1	0,34 / 3,63	4
15	50	K	75 / 66	861 / 626	1,62 / 5,43	0,87 / 3,87	4
16	59	E	109 / 75	706 / 860	1,91 / 7,82	1,18 / 5,77	4
17	68	K	94 / 163	1367 / 2173	1,22 / 4,5	0,66 / 2,6	4
18	58	E	183 / 76	1151 / 674	2,08 / 3,71	1,14 / 2,82	4
19	60	E	82 / 42	1140 / 355	1,73 / 17,45	1,07 / 13,48	4
20	46	K	142 / 139	1059 / 1817	1,67 / 5,41	1,06 / 4,25	4

MV incelemede tüm tümör dereceleri birarada değerlendirildiğinde tümör dokusundaki en düşük Cr(h) nin olduğu vokseller 1349 ile sağlıklı karşı parankim dokusunun 1667 kıyaslandığında eşleştirilmiş T-testinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p<0,131$). Tüm tümör derecelerinin en yüksek Cr(h) değeri 2412 ile karşı taraf sağlıklı parankim değeri olan 1667 arasında ise eşleştirilmiş T-testinde ise $p<0,003$ ile anlamlı istatistiksel fark ve korelasyon bulunmuştur (Tablo 7). Böylece tüm tümör derecelerinde tümörün farklı alanlarında vokseller incelendiğinde en yüksek Cr(h) içeren voksellerin karşı sağlıklı parankime göre yüksek çıktığı için anlamlı istatistiksel fark saptanmıştır. En düşük

Cr(h) içeren voksellerin ise karşı tarafa göre yüksek çıkabileceği ve bu nedenle istatistiksel anlamlı fark oluşturmadığı görülmüştür.

Tüm tümör dereceleri bir arada değerlendirildiğinde sağlıklı beyin parankimindeki Cho/NAA oranı 0,29, tümör dokusunda en düşük Cr(h) içeren voksellerdeki Cho/NAA oranı 3,24, en yüksek Cr(h) değerindeki voksellerin Cho/NAA oranı ise 2,5 saptanmıştır. Bu değerler arasında eşleştirilmiş T-testinde $p<0,000$ ile anlamlı istatistiksel fark saptanmıştır (Tablo 7). Pearson korelasyon testinde tümör dokusundaki en düşük ve en yüksek Cr(h) değerlerindeki Cho/NAA oranları arasında $p<0,001$ ile anlamlı korelasyon bulunmuştur. Böylece tümör dokusunda hem en düşük Cr(h) hem de en yüksek Cr(h) değerlerinde Cho/NAA oranının arttığı saptanmış ve düşük Cr(h) değerlerinin yüksek dereceli alanları, yüksek Cr(h) değerleri ise düşük dereceli alanları gösterdiği bulunmuştur.

Tablo 7. Multivoksel (MV) incelemede tüm tümör dereceleri birarada değerlendirildiğinde uygulanan Eşleştirilmiş T-testi (Anlamlı istatistiksel farklılık $p<0,005$).

Metabolit değerleri ve oranları	Ortalama	Standat Sapma	P değeri
MV Cr(h) (N)	1667	722	0,131
MV en düşük Cr(h) (TM)	1349	788	
MV Cr(h) (N)	1667	722	0,003
MV en yüksek Cr(h) (TM)	2412	1095	
MV Cho/NAA (N)	0,29	0,17	0,000
MV “en düşük Cr(h)” Cho/NAA (TM)	3,24	2,44	
MV Cho/NAA (N)	0,29	0,17	0,000
MV “en yüksek Cr(h)” Cho/NAA (TM)	2,5	1,96	

Tablo 8. Multivoksel (MV) incelemede yapılan ölçümlerin tablosu. (N: Normal karşı parankimden yapılan ölçümler, TM: Tümör dokusundan yapılan ölçümler, Cr: Kreatin, Cho: Kolin, NAA: Nasetil aspartat, D: Tümör Derecesi)

No	Yaş	Sex	Cr (N)	Cho/NAA (N)	En düşük Cr (TM)	En düşük Cr Cho/NAA (TM)	En yüksek Cr (TM)	En yüksek Cr Cho/NAA (TM)	D
1	67	K	2161	0,25	3062	0,72	4083	1,51	2
2	29	K	2355	0,13	1679	3,1	2924	0,99	2
3	65	E	1710	0,39	2210	1,65	3643	3,43	2
4	47	K	1010	0,29	730	3,65	2230	0,55	2
5	60	E	2008	0,14	650	0,84	2040	0,34	2
6	34	E	2880	0,25	2430	2,12	4742	2,46	2
7	60	E	386	0,42	301	2,73	738	2,07	3
8	66	K	1382	0,37	476	2,14	674	0,66	3
9	25	E	2530	0,48	2330	3,34	4224	4,42	4
10	68	K	1350	0,05	670	2,97	1059	0,93	4
11	71	E	2320	0,28	1156	4,08	2174	0,85	4
12	59	E	2360	0,46	1520	1,92	1983	1,43	4
13	68	K	957	0,13	2010	1,55	2400	1,66	4
14	61	K	1360	0,86	1018	1,69	2195	3,43	4
15	52	E	1384	0,39	1312	3,35	2478	5,77	4
16	43	K	520	0,14	1792	3,14	2943	5,31	4
17	53	K	903	0,17	1240	2,6	1840	1,38	4
18	37	E	1165	0,25	1600	9,95	2290	7,4	4
19	43	E	2130	0,32	260	3,59	2040	0,34	4
20	80	K	2480	0,22	550	9,79	1613	3,66	4

Altı D II tümör kendi aralarında değerlendirildiğinde sağlıklı taraf Cr(h) değeri ortalaması 2020, tümör dokusundaki en yüksek Cr(h) değeri ortalaması 3277, en düşük Cr(h) içeren voksellerin ortalaması ise 1793 olarak saptanmıştır. Altı D II tümörde en düşük Cr(h) değerlerinden ikisi sağlıklı taraf ortalamasına göre yüksek, diğer dördü ise düşük bulunmuştur. Ayrıca D II tümörlerin normal taraf Cho/NAA ortalaması 0,24 iken tümör dokusunda en yüksek Cr(h) değeri olan voksellerde ortalama Cho/NAA değeri 1,54, en düşük Cr(h) değerlerinin olduğu voksellerden yapılan Cho/NAA ortalaması ise 2,01 bulunmuştur

(Tablo 9). Tüm tümör derecelerinin ortak sonuçları ile karşılaştırıldığında D II tümörlerde karşı sağlıklı parankime kıyasla hem en düşük hem de en yüksek Cr(h) ortalama değerlerinde artış, Cho/NAA değerlerinde ise azalma izlenmiştir. Ayrıca yüksek Cr(h) değerlerine sahip voksellerde Cho/NAA oranında azalma, düşük Cr(h) değerlerine sahip voksellerin Cho/NAA oranlarında ise artış dikkati çekmiştir.

On iki D IV tümör kendi arasında değerlendirildiğinde sağlıklı parankim dokusunda ortalama Cr(h) değeri 1621, tümör dokusunda en düşük Cr(h) değerine sahip voksellerin ortalaması 1288, en yüksek Cr(h) değerine sahip voksellerin ortalaması ise 2269 bulunmuştur (Tablo 9). Bu sonuçlar tüm tümör derecelerinin ortalama sonuçları ile karşılaştırıldığında D IV tümörlerin en düşük ve en yüksek Cr(h) içeren voksellerinin ortalaması ile benzer sonuçlar vermiştir. Ancak D IV tümörlerin kendi içerisinde tümör dokusundaki en yüksek Cr(h) içeren voksellerin ortalama değerlerinden yedisi sağlıklı taraftaki ortalama değerine göre yüksek, diğer beşi ise düşük bulunmuştur. Tümör dokusundaki en düşük Cr(h) değerleri karşı taraftan yapılan Cr(h) değerine göre sekizi düşük diğer dördü ise yüksek bulunmuştur. Bu nedenle D IV tümörlerde tümör dokusundaki en düşük ve en yüksek Cr(h) değerleri karşı sağlıklı hemisfer Cr değerleri ile korelasyon göstermemiştir.

D IV tümörlerin kendi içinde sağlıklı karşı taraf parankiminden yapılan ölçümlerinde Cho/NAA oranı ortalama 0,31, tümör dokusunda en yüksek Cr(h) değerindeki ortalama Cho/NAA oranı 3,04, en düşük Cr(h) değerindeki voksellerin ortalama Cho/NAA oranı ise 3,99 bulunmuştur (Tablo 9). D IV tümörlerin hem en düşük hem de en yüksek Cr(h) voksellerindeki Cho/NAA oranı hem kendi içinde hem de tüm tümör derecelerine göre belirgin yüksek bulunmuştur. Ayrıca D II tümörlerde olduğu gibi D IV tümörlerde de yüksek Cr(h) değerlerine sahip voksellerde Cho/NAA oranında azalma, düşük Cr(h) değerlerine sahip voksellerin Cho/NAA oranlarında ise artış saptanmıştır (Tablo 8).

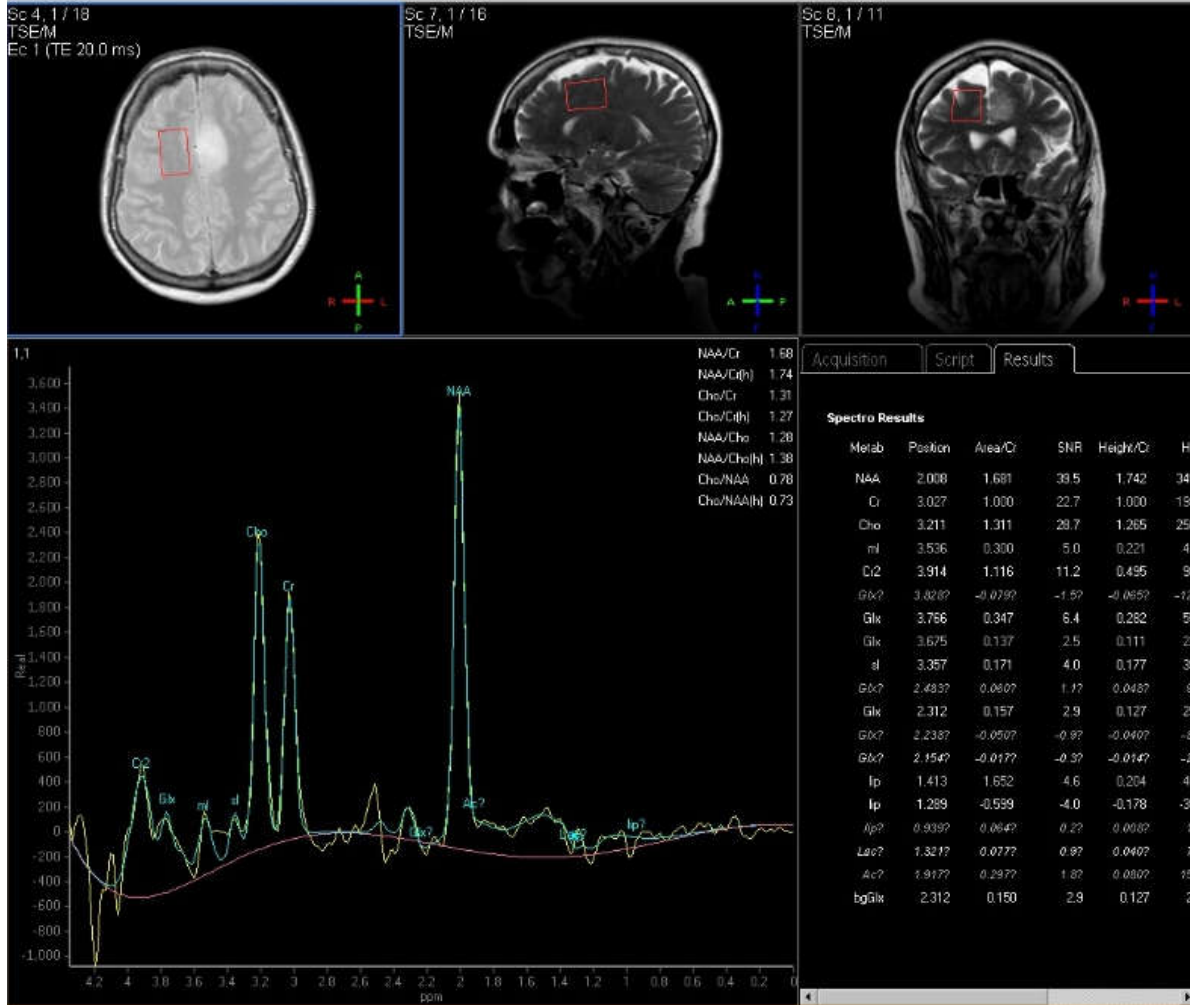
Tablo 9. Multivoksel (MV) incelemede D II ve D IV tümörlerin kendi aralarında ve tüm tümör dereceleri ile yapılan karşılaştırılması (*Ort:* Ortalama, *Cr:* Kreatin, *Cho:* Kolin, *NAA:* N-Asetil Aspartat, *h:*Yükseklik, *N:* Normal, *TM:* Tümör, *D:* Tümör Derecesi *n:* Hasta sayısı).

	Ort. Cr(h) (N)	Ort. En yüksek Cr(h) (TM)	Ort. En düşük Cr(h) (TM)	Ort. Cho/NAA (N)	Ort. En yüksek Cr(h) Cho/NAA (TM)	Ort. En düşük Cr(h) Cho/NAA (TM)
Tüm tümör dereceleri (n: 20)	1667	2412	1349	0,29	2,5	3,24
D II tümörler (n: 6)	2020	3277	1793	0,24	1,54	2,01
D IV tümörler (n:12)	1621	2269	1288	0,31	3,04	3,99

MV incelemede yalnızca iki D III hastanın olması sebebi ile D III tümörlere yönelik değerlendirme yapılmamıştır. SV incelemeye ait ayrıntılı bilgiler Tablo 6, MV incelemeye ait ayrıntılı bilgiler ise Tablo 8’de gösterilmektedir.

5. OLGU ÖRNEKLERİ

OLGU 1: 67 yaşında kadın hastada sol frontal lobda falks komşuluğunda izlenen lezyonun (Şekil 13) ve karşılaştırma amaçlı sağlıklı, karşı frontal lobdan (Şekil 12) yapılan SV incelemesi



Şekil 12: Preoperatif karşılaştırma amaçlı karşı hemisfer sağlıklı beyin parankiminden elde edilen SV (144 msn) spektrumu normal metabolit oranlarını göstermektedir. MRS spektrumunda Cr(a):154, Cr(h):1983, (Cho+Cr)/NAA:1,37, Cho/NAA:0,78 ölçülmüştür.



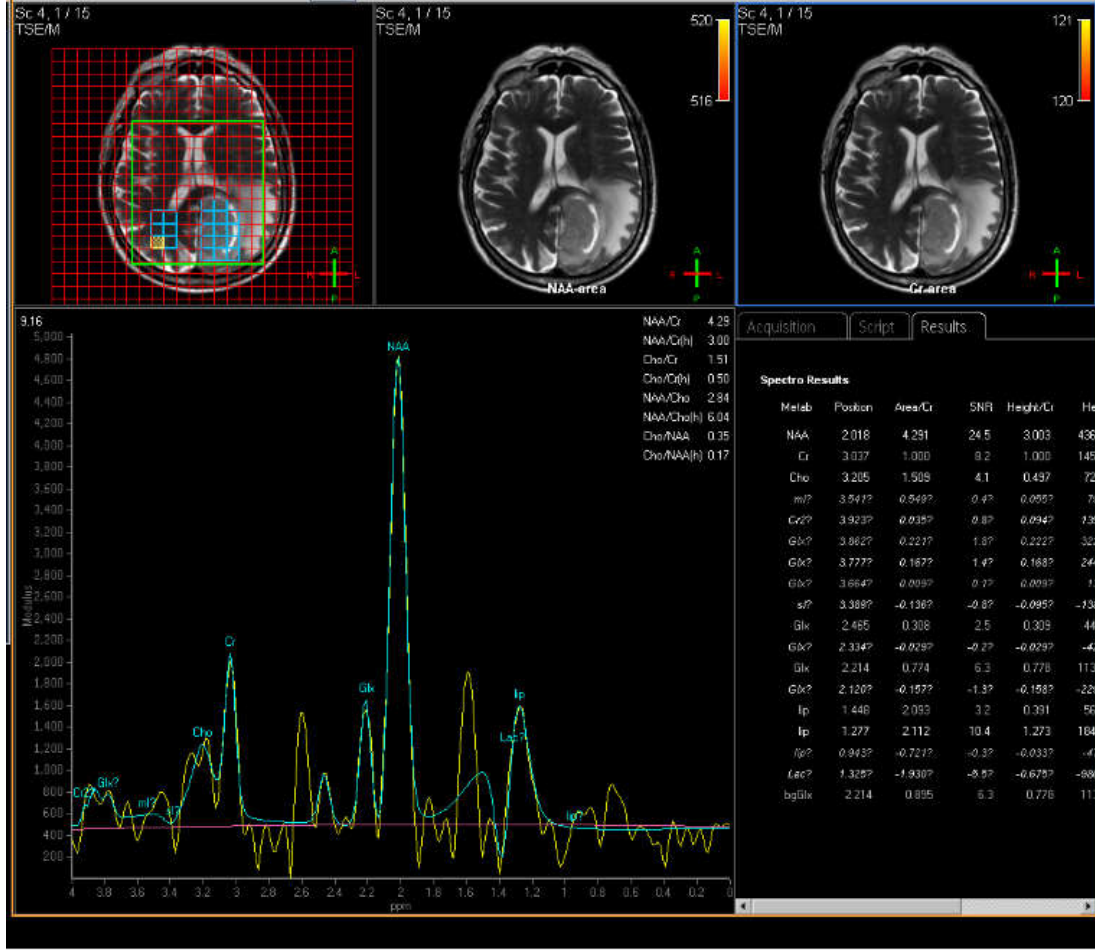
Şekil 13: Aynı hastanın sol frontal lob yerleşimli tümör dokusuna yönelik yapılan SV incelemesi. MRS spektrumunda Cr(a): 214, Cr(h): 3022, (Cho+Cr)/NAA: 5,82, Cho/NAA: 3,34 ölçülmüştür. Bu hastada (Cho+Cr)/NAA değeri sağlıklı taraf değeri olan 1,37'nin üzerinde, Cho/NAA ise 0,78 olan sağlıklı tarafa göre yüksek bulunmuştur. Cr(a) ve Cr(h)'leri ise karşı tarafın çok üzerindedir. Bu sonuçlar DDG'lerde NAA'in hala bir miktar yüksek olduğunu, Cho'nin YDG'lerdeki kadar artmadığını, ancak karşı tarafa göre ve tüm hastaların tümör değeri ortalamasına göre Cr'nin belirgin arttığını, lipid ve laktat pikinin ise değişmediğini göstermektedir. Lezyon cerrahi sonrasında patolojik olarak diffüz astrositom (DSÖ II) tanısı almıştır.

OLGU 2: 52 yaşında sağ frontoparietal bölgede yerleşim gösteren lezyona yönelik yapılan MV incelemede tümör dokusundan (Şekil 15) ve tümör dokusu ile karşılaştırma amaçlı simetrik, sağlıklı beyin parankiminden (Şekil 14) yapılan metabolit ölçümleri

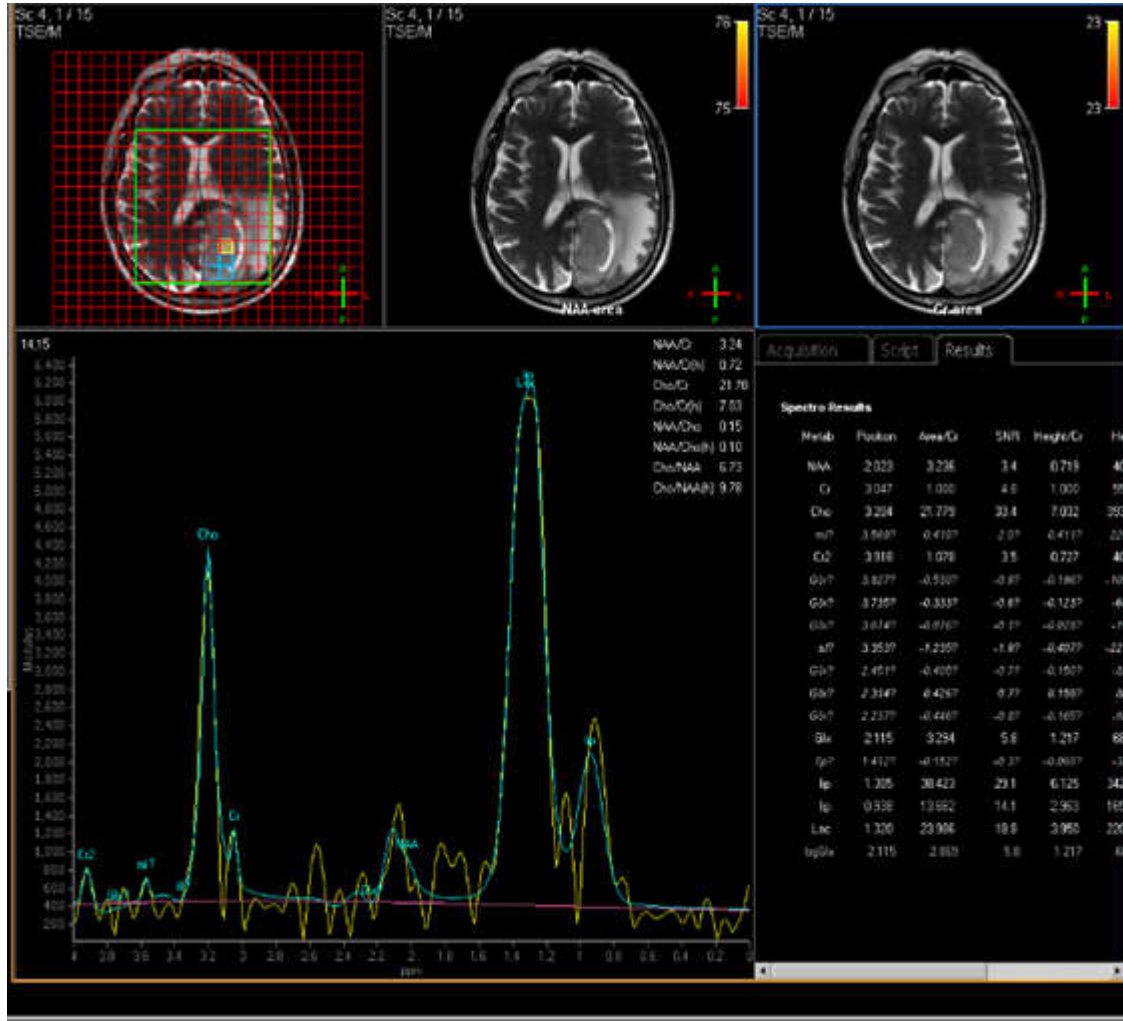


Şekil 14: Sağ frontoparietal yerleşimli kitlesel lezyonun karşılaştırma amaçlı karşı hemisfer, simetrik sağlıklı beyin parankiminde yer alan vokseldeki spektrum normal metabolit oranlarını göstermektedir. MRS spektrumunda Cr(h):1074, Cho/NAA oranı ise 0,27 ölçülmüştür.

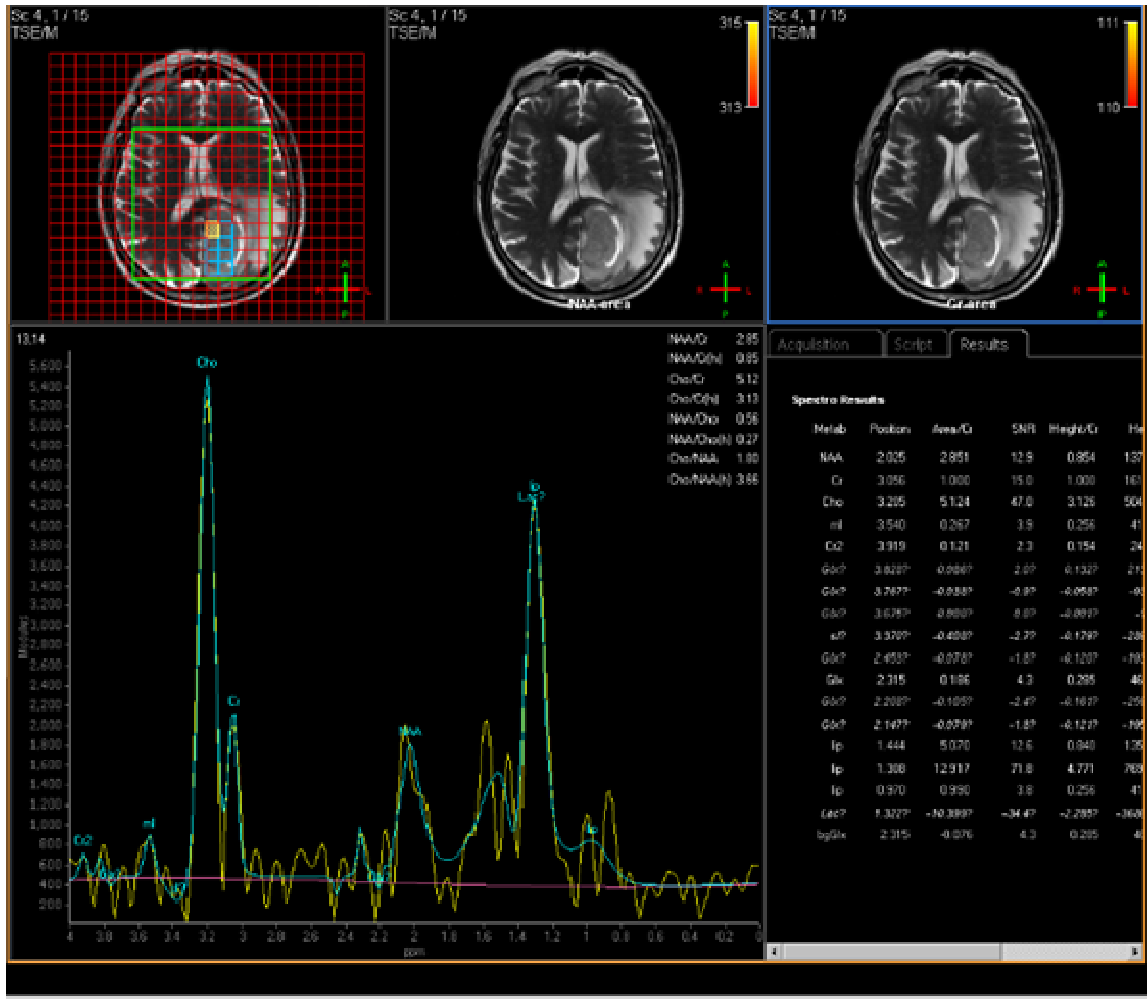
OLGU 3: 80 yaşında kadın hastada çevresinde vazojenik ödem alanı izlenen sol oksipital lobdaki kitlesel lezyondan (Şekil 17 ve 18) ve karşılaştırma amaçlı karşı oksipital lobdan (Şekil 16) yapılan MV incelemeleri



Şekil 16: Sol oksipital lobdaki kitlesel lezyonun karşılaştırma amaçlı, simetrik karşı sağlıklı parankimden yapılan MV incelemesinde Cr(h) değeri 1458, Cho/NAA oranı ise 0,17 olarak bulunmuştur.



Şekil 17: Olgu 3'teki hastanın tümör lokalizasyonundan yapılan ölçümlerde en düşük Cr yükseklik değeri 550 , Cho/NAA değeri ise 9,78 olarak ölçülmüştür. Cr metabolitinin belirgin olarak azaldığı düzeyde Cho/NAA artışının belirgin olarak arttığı izlenmiştir. Ayrıca DSÖ IV tümörler için spesifik olan lipid-laktat artışı izlenmiştir.



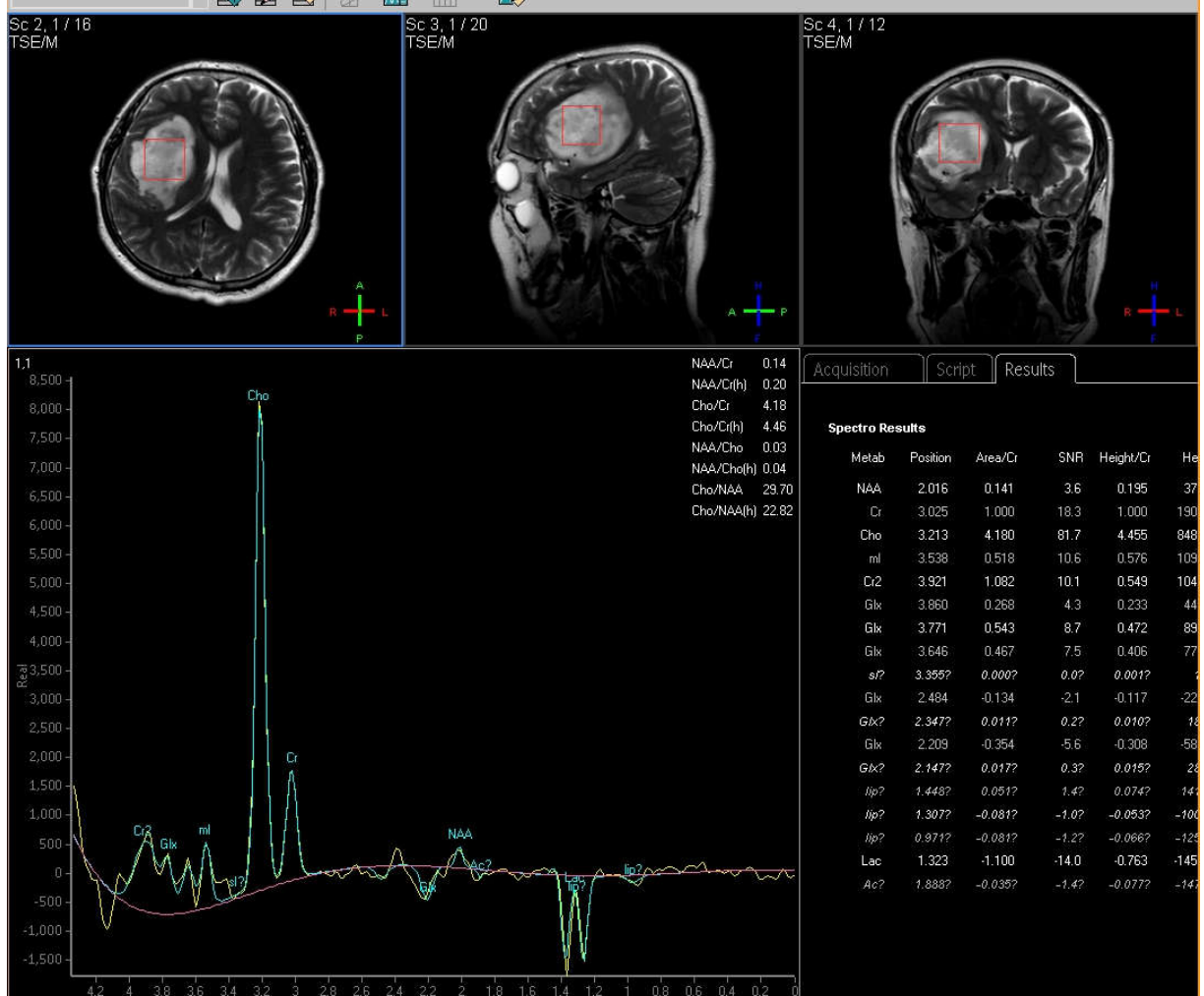
Şekil 18: Aynı lezyonun tümör düzeyinden yapılan ölçümlerde en yüksek Cr(h) değeri 1614, bu vokseldeki Cho/NAA oranı ise 3,66 olarak ölçülmüştür. Cr(h) değeri karşı sağlıklı parankime kıyasla yüksek ancak Cho/NAA oranı en düşük Cr(h) değerine göre belirgin düşük bulunmuştur. Bu da Cr metabolitinin daha düşük dereceli alanlarda yüksek değerlerde ölçüldüğünü göstermektedir. Cerrahi rezeksiyon sonrası lezyon DSÖ IV GBM tanısı almıştır.

OLGU 4: 66 yaşında erkek hastada sol temporal lob anteriorunda ve hipokampuste yerleşim gösteren lezyonun SV incelemesi



Şekil 19: Sol temporal lob yerleşimli, histopatolojik olarak GBM tanısı alan lezyona yönelik yapılan SV incelemede, VOİ içinde belirgin hipointens kanama ürünleri olması sebebiyle optimal manyetik alan homojenitesi sağlanamadığından optimum spektrum elde edilememiştir. Hasta bu sebeple çalışmaya dahil edilememiştir.

OLGU 5: 43 yaşında sağ frontoparietal yerleşimli kitlesel lezyona yönelik yapılan SV incelemesi



Şekil 20: Lezyona yönelik yapılan SV incelemede hücre proliferasyonuna bağlı belirgin artmış Cho piki, Cr değerinde karşı sağlıklı parankime kıyasla azalma, nöronal hasara bağlı NAA pikinde yükseklik kaybı izlenmektedir. Lipid-laktat piki izlenmektedir. Cho/NAA:22,02, Cr(h) ise 1908 ölçülmüştür.

6. TARTIŞMA

MRS ile yapılan çalışmaların çoğu glial tümörlere yönelik spesifik metabolit olmadığından spektrumda izlenen metabolitlerin oranlarındaki değişikliklerin veya metabolit miktarlarının glial tümörlerin derecesi ile olan ilişkisini yorumlamaya yöneliktir. Yapılan çalışmalar in vivo MRS'nin Cho/Cr ve NAA/Cr oranlarındaki farklılıkları göstererek solid beyin tümörlerinin varlığını veya yokluğunu ve tümörün derecesini belirlemede yardımcı olabileceğini göstermiştir (66-68). Ayrıca yapılan çalışmalarda hücre membran döngüsünü gösteren Cho pikinin mitotik - proliferatif aktivite ve tümörün malignite derecesi ile korele olduğu rapor edilmiştir. Bununla ilgili Shimizu ve arkadaşları yüksek dereceli glial tümörlerin yüksek Cho ve düşük NAA ile ilişkili olduğunu, Herminghaus ve arkadaşları ise nöroepitelyal beyin tümörlerinin proliferatif ve mitotik aktivitesinin Cho düzeyi ile belirlenebileceğini saptamışlardır (69, 70). Krouweret ve arkadaşlarının çalışmasında ise Cho pikinin reaktif gliozise sekonder yüksek olabileceği belirtilmiş (71).

Tadeshi ve ark. Cho pikinin tümör progresyonu ile uyumlu olarak arttığını, gliomlu hastalarda %45 ve üstü Cho artışı progresyon (D II'den D IV'e), % 35 veya daha az yükselme ise stabil hastalık ile ilişkili olduğunu bulmuşlar (72).

Gliomlar gibi infiltratif özelliğe sahip tümörlerde, tümör infiltrasyonu ile normal doku arasında sınır ayrımı yapabilmek konvansiyonel MR ile zordur. Mcknight ve arkadaşlarının çalışmasında MRS'nin glial tümör ile tümörün çevresindeki normal parankimi, ödemi, nekrozu ve gliotik dokuyu Cho/NAA oranını kullanarak %90 sensitivite ve %86 spesifisite ile ayırt etmede faydalı olduğunu bulmuşlar (73). Derece II ve derece III gliomlar arasında yapılan bir çalışmada tümör santralinde Cho/NAA oranının 0,8 olarak tespit edilen eşik değeri $p < 0,001$ ile anlamlı istatistiksel fark göstermiş ve $< 0,8$ altında ölçülen değerlerin düşük dereceli tümörleri temsil ettiği saptanmıştır (74).

Derece III ve IV'te tümör hücrelerinin infiltrasyonu sonucu nöronların daha şiddetli hasar görmesi NAA metabolitinin değerlerinde ciddi azalmaya neden olduğu bilinmektedir. Tümörlerin MRS spekturumlarında NAA metabolitinin görülmesi infiltratif tümör hücrelerinin arasında canlı nöron varlığının göstergesi olarak kabul edilmektedir. Bir çalışmada literatür ile uyumlu olarak D II tümör grubunda NAA/Cr oranının, D IV tümör grubunda ise Cho/Cr oranının yüksek olduğu bulunmuştur (75). Bazı çalışmalarda Cho/Cr oranı glial tümörlerin tedavi takibinde kullanılmıştır.

Bazı in vivo MRS çalışmaları yüksek dereceli glial tümörlerde Cr metabolit miktarının düşük olduğu saptanmıştır (76). Diğer yapılan çalışmalar ise Cr miktarının tümör hücrelerinin infiltratif büyümesine karşı reaksiyon olarak astroglial hücrelerden sentezinin arttığını göstermektedir (77). Hattingen ve ark. DDG’lerde tümör dokusunda phantom yöntemi ve yazılım programı kullanarak fosfokreatin ve kreatin toplam yoğunluğunu hesaplayıp karşı sağlıklı parankimdeki total yoğunluğuna bölerek tümör progresyonunu ve malign dönüşümü ile olan ilişkisini bulmuşlardır. Bu çalışmaya göre *total tümör Cr / total normal Cr* <1 ise uzun progresyon süresi, >1 ise kısa progresyon süresi ve malign dönüşüm ile ilişkili bulunmuş (5). Xiaojuan ve ark.’larının yaptığı çalışmada aynı lezyonun farklı bölgelerinde Cr düzeyinin değiştiğini, tümörün bazı bölgelerinde azalırken bazı bölgelerinde arttığını bulmuşlar (78).

Çalışmamızda Cho/Cr ve NAA/Cr gibi oranlarda sabit değer olarak kullanılan Cr’nin tümör dokusunda ve sağlıklı beyin parankiminde özellikle MV incelemede farklı voksellerde miktarında değişiklikler gösterdiği görülmüştür. D II tümörlerde Cr(h) değerlerinin hem en düşük hem de en yüksek Cr(h) içeren voksellerde diğer tümör dereceleri ile karşılaştırıldığında daha yüksek olma eğiliminde olduğu saptanmıştır. Bu Hattingen ve ark. larının yaptığı çalışmanın sonucuyla paraleldir (5). Onların yaptığı çalışmada tümörlerde Cr değerlerinin değişiklik gösterdiği, düşük dereceli tümörlerde yüksek Cr değerleri hızlı progresyon ve malign dönüşümü, normalden daha düşük değerler de yavaş progresyonu göstermektedir. Ancak çalışmamızda D II hastaların çeşitli nedenlerle az sayıda olmasından dolayı prognoza yönelik değerlendirme yapılamamıştır. Bununla birlikte bizim çalışmamızda yüksek dereceli tümör grubunda en yüksek Cr değeri olan alanlardan yapılan ölçümlerde düşük dereceli alanların (düşük Cho/NAA) olması malign dönüşüm olduğunu düşündürebilir. Aynı şekilde D II ve III glial tümörlerle yapılan başka bir çalışmada da düşük dereceli tümörlerde Cho/NAA oranının 0.8 in altında olması bizim çalışmamızdaki bulgularla uyumludur (74). Bizim çalışmamızda da en düşük Cr(h) değerlerinde D II ve III tümörlerde Cho/ NAA ortalaması D IV tümörlere göre oldukça düşük bulunmuştur (2,01 vs 3,99). Çalışmamızda tümör dokusunda en düşük ve en yüksek Cr(h) değerleri gösteren voksellerin Cho/NAA oranları normal tarafla karşılaştırıldığında Cho/NAA oranlarında anlamlı korelasyon olduğu görülmüştür ($p<0,00$). Bunun sonucunda tümör dokusunda “en düşük Cr(h)” değerlerinin yüksek dereceli alanları, “en yüksek Cr(h)” değerlerinin ise tümörün daha düşük dereceli alanlarını gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca bu sonuçlar tümör dokusunda

Cho/NAA değeriinde artış olmadan ve tümör derecesi artmadan önce Cr'in arttığını göstermektedir.

Çalışmamızda SV incelemede yapılan ölçümlerde ise Cr(a) ve Cr(h) değerlerinin karşı tarafla korelasyon göstermediği, değişken olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda Cr değerleri düşük ve yüksek dereceli tümörlerde farklılıklar göstermektedir. Yüksek dereceli, heterojen alanları olan glial tümörlerde MV MRS incelemesinin faydalı olacağı, SV MRS'nin ise bu tümörlerde yanlış değerler verebileceği sonucuna varılmıştır. MV incelemede tümörün santrali, infiltrasyon alanları ve vazojenik ödem alanlarının tümünden ölçümler yapılarak metabolit değerlerindeki değişiklikler daha net bir şekilde görülebilmektedir. Bu nedenle özellikle yüksek dereceli glial tümörlere yönelik MV inceleme yapılması daha fazla bilgi vermesi açısından önerilmektedir (79).

Hsu ve ark'larının yaptığı bir çalışmada diğer metabolit oranları arasında (Cho+Cr)/NAA oranının diğer metabolitlere göre farklı dereceli glial tümörlerin ayırımında en anlamlı öngörü değerine sahip oran olduğu saptanmıştır (51). Ayrıca bir metaanaliz çalışmasında YDG ile DDG ayırımında Cho/Cr ve Cho/NAA oranlarında anlamlı istatistiksel fark saptanmış. YDG için ortalama Cho/Cr oranı 3,27, ortalama Cho/NAA oranı ise 4,71 bulunmuştur. Aynı çalışmada DDG için ortalama Cho/Cr oranı 1,70, ortalama Cho/NAA ise 2,36 saptanmış (80). Bu iki çalışma da bizim bulgularımızı desteklemektedir.

Çalışmamızda SV incelemede (Cho+Cr)/NAA ve Cho/NAA değerlerinin tümörün derecesi ile birlikte korele şekilde arttığını saptadık. Bunun nedeni tümör hücre proliferasyonuna bağlı hücre membran turnoverinin artması sonucu yükselen Cho ve tümör hücrelerinin nöronal yapıları itmesi, yer değiştirmesine sebep olması ve nöronlara zarar vermesi nedeniyle azalan NAA değerlerine bağlı gözükmektedir.

Hücre enerji metabolizmasını gösteren Cr metabolitinin ise diğer metabolitlere kıyasla daha az değişiklik göstermesi özellikle (Cho+Cr)/NAA değerini çok fazla etkilememektedir. Ancak bizim çalışmamızda homojen DSÖ gruplarının sayısının az olması nedeni ile istatistiksel olarak da bu oranların ne oranda değişiklik gösterdiğini saptayabilmek açısından eşit sayıda DSÖ derecesine sahip hasta gruplarıyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. SONUÇ:

Çalışmamızda Cr metabolitinin hem SV hem de MV incelemede sabit bir değeri olmadığı ve özellikle MV incelemede farklı voksellerde Cr değerinin düşük ve yüksek değerler gösterdiği bulunmuştur. MV inceleme ile tümör dokusunda en düşük ve en yüksek Cr(h) değerlerinde Cho/NAA oranının arttığı ve yüksek Cr(h) değerlerinde tümörün düşük dereceli (Cho/NAA daha küçük), düşük Cr(h) değerlerinde ise tümörün yüksek dereceli (Cho/NAA daha büyük) alanlarını temsil ettiği görülmüştür. Böylece yüksek dereceli, heterojen alanları olan glial tümörlerde MV incelemenin daha faydalı olacağı, SV incelemenin ise bu tür tümörlerde vokselin yanlış yerleştirilmesi nedeniyle düşük dereceli olarak değerlendirilebileceği düşünülmüştür. SV incelemede daha önceki çalışmalarda bildirilen (Cho+Cr)/NAA ve Cho/NAA oranlarının tümörün derecesini belirlemede yararlı ve güvenilir olduğu bulunmuştur.

Düşük dereceli tümörlerdeki yüksek Cr miktarlarının istatistiksel olarak da desteklenmesi ve yüksek Cr miktarları ile tümör progresyonu arasındaki ilişkinin belirlenebilmesi için daha geniş hasta gruplarında D II, III ve IV tümör grubuyla yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

- Hasta sayımızın az olması
- Bölümümüzde metabolit miktarlarının kantitatif olarak hesaplayan software olmaması
- 1,5 Tesla MR cihazı ile çalışmamız spektral rezolüsyonun düşük olması
- Çalışmanın retrospektif olması, bazı MRS incelemelerinin standart protokole göre yapılmaması.



9. KAYNAKLAR

1. Nelson SJ, McKnight TR, Henry RG. Characterization of untreated gliomas by magnetic resonance spectroscopic imaging. *Neuroimag Clin N Am* 2002;599-613
2. Currie S, Hadjivassiliou M, Craven IJ, Wilkinson ID, Paul D Griffiths, Nigel Haggard. Magnetic resonance spectroscopy of the brain. *Postgrad Med J* 2013;94-106
3. Gujar SK, Maheshwari S, Burtscher IB, Sundgren PC. Magnetic resonance spectroscopy. *J Neuro-Ophthalmol* 2005;25:217–26
4. Bulik M, Jancalek R, Vanicek J, Skoch A, Mechl M. Potential of MR spectroscopy for assessment of glioma grading. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2013;115:146-53
5. Hattingen E, Raab P, Franz K, Lanfermann H, Setzer M, Gerlach R, Zanella FE, Pilatus U. Prognostic value of choline and creatin in WHO grade II gliomas. *Diagnostic Neuroradiology* 2008;50:759-67
6. Edelman R, Zlatkin MB, Hesselink JR. Clinical magnetic resonance imaging. 2nd edition. Philadelphia: WB Saunders Company 1996:3-379
7. Lee SH, Rao K, Zimmerman RA. Cranial MRI and CT, in physics and instrumentation magnetic resonance imaging. Villafana T, The McGraw-Hill Companies USA, 1999;4th edition:45-75:
8. Salibi N, Brown MA. Clinical MR Spectroscopy first principles. Canada: Wiley-Liss, 1998.
9. Van der Knaap MS, Valk J. Magnetic resonance of myelin, myelination and myelin disorders. 3rd edition
10. Danielsen ER, Ross B. Magnetic resonance spectroscopy diagnosis of neurological diseases. New York: Mackel Dekker, 1999
11. Warren KE, Frank JA, Black JL, Hill RS, Duyn JH, Aikin AA, et al. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in children with recurrent primary brain tumors. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of Clinical Oncology* 2000;18:1020–60.
12. Young GS. Advanced MRI of adult brain tumors. *Neurologic Clinics*, 2007;25:947–73.
13. Shimizu H, Kumabe T, Shirane R, Yoshimoto T. Correlation between choline level measured by proton MR spectroscopy and Ki-67 labeling index in gliomas. *AJNR: American Journal of Neuroradiology* 2000;21:659–65.
14. Sibtain NA, Howe FA, saunders DE. The clinical value of proton magnetic resonance spectroscopy in adult brain tumours. *Clin Radiol* 2007;62:109-19.

15. Michaelis T, Merboldt K, Bruhn H, Hänicke W, Frahm J. Absolute concentrations of metabolites in the adult human brain in vivo: quantification of localized proton MR spectra. *Radiology* 1993; 187:219–227
16. Komoroski RA, Heimberg C, Cardwell D, Karson CN. Effects of gender and region on proton MRS of normal human brain. *Magnetic Resonance Imaging* 1999;17:427–33
17. Sijens PE, den Heijer T, Origgi D, Vermeer SE, Breteler MM, Hofman A, Oudkerk M. Brain changes with aging: MR spectroscopy at supraventricular plane shows differences between women and men. *Radiology* 2003 Mar;226:889-96
18. Sijens PE, van den Bent MJ, Nowak PJ, van Dijk P, Oudkerk M. 1H chemical shift imaging reveals loss of brain tumor choline signal after administration of Gd-contrast. *Magn Reson Med* 1997;37:222-5
19. <http://www.abta.org/about-us/news/brain-tumor-statistics/>
20. Central Brain Tumor Registry of the United States. Statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the united states in 2004-2008 (March 23, 2012 Revision). Hinsdale, IL: CBTRUS, 2012.
21. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK: WHO classification of tumours of the central nervous system. Lyon, IARC 2007
22. Schwartzbaum JA, Fisher JL, Aldape KD et al. Epidemiology and molecular pathology of glioma. *Nat Clin Pract Neurol* 2006;2:494–503
23. Salvati M, Artico M, Caruso R, Rocchi G, Orlando ER, Nucci F. A report on radiation-induced gliomas. *Cancer* 1991;67:392-7.
24. Krupp JH. Nine-year mortality experience in proton-exposed *Macaca mulatta*. *Radiat Res* 1976;67:244-51
25. Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M, Berger MS. Evaluation of epidemiologic evidence for primary adult brain tumor risk factors using evidence-based medicine. *Prog Neurol Surg* 2006;19:54-79
26. Bailey P, Cushing H. A classification of tumors of the glioma group on a histogenetic basis. Philadelphia: JB Lippincott, 146-167.
27. Kernohan JW, Mabon RF, Svien HJ. A simplified classification of gliomas. *Proc staff meetings, Mayo Clinic* 1949;24: 71-74
28. Ringertz N. Grading of gliomas. *Acta Pathol Microbiol Scand*, 1950;27:51-64
29. Daumas-Duport C, Scheithauer B, O'Fallon J, Kelly P. Grading of astrocytomas, a simple and reproducible method. *Cancer* 1988;62:2152-65

30. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. WHO international histological classification of tumors. in: histological typing of tumours of the central nervous system. Springer-Verlag 1993;2nd edn.
31. Kleihues P, Burger PC, Aldape KD, et al. WHO classification of tumours of the central nervous system. International Agency for Research on Cancer 2007;4th ed. Lyon, France
32. Frankel SA, German WJ. Glioblastom; review of 219 cases with regard to natural history, pathology, diagnostic methods, and treatment. *J Neurosurg*, 1958;15:489-503
33. Roth JG, Elvidge AR. Glioblastom: a clinical survey. *J Neurosurg* 1960;17:736-750
34. Pirzkall A, Nelson SJ, McKnight TR et al. Metabolic imaging of low grade gliomas with three-dimensional magnetic resonance spectroscopy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1254–1264.
35. Fan GG, Deng QL, Wu ZH et al. Usefulness of diffusion/perfusion-weighted MRI in patients with non-enhancing supratentorial brain gliomas: A valuable tool top redict tumour grading. *Br J Radiol* 2006;79:652–658
36. Henson JW, Gaviani P, Gonzalez RG. MRI in treatment of adult gliomas. *Lancet Oncol* 2005;6:167–175
37. McKnight TR, Bussche MH, Vigneron DB et al. Histopathological validation of a three-dimensional magnetic resonance spectroscopy index as a predictor of tumor presence. *J Neurosurg* 2002;97:794–802
38. Nuutinen J, Sonninen P, Lehtikainen P et al. Radiotherapy treatment planning and long-term follow-up with [(11)C]methionine PET in patients with low-derece astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48: 43–52
39. Horská A, Barker PB. Imaging of brain tumors: MR spectroscopy and metabolic imaging. *Neuroimaging Clin N Am* 2010;20:293-310
40. Li BS, Wang H, Gonen O. Metabolite ratios to assumed stable creatine level may confound the quantification of proton brain MR spectroscopy. *Magnetic Resonance Imaging* 2003;21:923–8
41. Porto L, Kieslich M, Franz K, Lehrbecher T, Vlaho S, Pilatus U, et al. Spectroscopy of untreated pilocytic astrocytomas: do children and adults share some metabolic features in addition to their morphologic similarities child's nervous system. *ChNS: Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 2010;26:801-6.
42. Harris LM, Davies NP, Macpherson L, Lateef S, Natarajan K, Brundler MA, et al. Magnetic resonance spectroscopy in the assessment of pilocytic astrocytomas. *European Journal of Cancer* 2008;44:2640–7
43. Furnari FB, Fenton T, Bachoo RM, Mukasa A, Stommel JM, Stegh A, et al. Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment. *Genes & Development* 2007;21:2683–710.

44. Londono A, Castillo M, Armao D, Kwock L, Suzuki K. Unusual MR spectroscopic imaging pattern of an astrocytoma: lack of elevated choline and high myo-inositol and glycine levels. *AJNR: American Journal of Neuroradiology* 2003;24:942–5
45. Giese A, Bjerkvig R, Berens ME, Westphal M. Cost of migration: invasion of malignant gliomas and implications for treatment. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2003;21:1624–36
46. Howe FA, Barton SJ, Cudlip SA, Stubbs M, Saunders DE, Murphy M et al. Metabolic profiles of human brain tumors using quantitative in vivo ¹H magnetic resonance spectroscopy. *Magnetic Resonance in medicine: Official Journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine/Society of Magnetic Resonance in Medicine* 2003;49:223–32.
47. Brat DJ, Van Meir EG. Vaso-occlusive and prothrombotic mechanisms associated with tumor hypoxia, necrosis, and accelerated growth in glioblastoma. *Laboratory Investigation; A Journal of Technical Methods and Pathology* 2004;84:397–405.
48. Kleihues P, Cavenee WK. Pathology and genetics of tumours of the nervous system. World Health Organization classification of tumors. Lyon: IARC Press 2000
49. Saraswathy S, Crawford FW, Lamborn KR, Pirzkall A, Chang S, Cha S et al. Evaluation of MR markers that predict survival in patients with newly diagnosed GBM prior to adjuvant therapy. *Journal of Neuro-oncology* 2009;91:69–81
50. Kallenberg K, Bock HC, Helms G, Jung K, Wrede A, Buhk JH et al. Untreated glioblastoma: increased myo-inositol and glutamine levels in the contralateral cerebral hemisphere at proton MR spectroscopy. *Journal of Neuro-Oncology* 2009;253:805–12
51. Hsu YY, Chang CN, Wie KJ, Lim KE, Hsu WC, Jung SM. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging of cerebral gliomas: correlation of metabolite ratios with histopathologic grading. *Chang Gung Med J* 2004;27:399-407
52. Grier JT, Batchelor T. Low grade gliomas in adults. *The Oncologist* June 2006; 11:681-693
53. Kros JM. Grading of gliomas: the road from eminence to evidence. *J Neuropathol Exp Neurol* 2011;70:101-109
54. Claes A, Idema AJ, Wesseling P. Diffuse glioma growth: a guerilla war, *Acta Neuropathol* 2007;114:443–458
55. Reifenberger J, Reifenberger G, Liu L et al. Molecular genetic analysis of oligodendroglial tumors shows preferential allelic deletions on 19q and 1p. *Am J Pathol* 1994;145:1175–1190
56. Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC et al. Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1473–1479

57. Smith JS, Perry A, Borell TJ et al. Alterations of chromosome arms 1p and 19q as predictors of survival in oligodendrogliomas, astrocytomas, and mixed oligoastrocytomas. *J Clin Oncol* 2000;18:636–645
58. Yan H, Parsons DW, Jin G et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 2009;360: 765–773
59. Houillier C, Wang X, Kaloshi G et al. IDH1 or IDH2 mutations predict longer survival and response to temozolomide in low-grade gliomas. *Neurology* 2010;75:1560–1566
60. Wang X, Chen JX, Liu JP, You C, Liu YH, Mao Q. Gain of function of mutant TP53 in glioblastoma: prognosis and response to temozolomide. *Ann Surg Oncol* 2014;21:1337–44
61. Leu S, von Felten S, Frank S et al. IDH/MGMT driven molecular classification of low-grade glioma is a strong predictor for long-term survival. *Neurooncol* 2013;15:469–479
62. Pignatti F, van den Bent M, Curran D et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J Clin Oncol* 2002;20:2076–2084
63. Pouratian N, Mut M, Jagannathan J et al. Low-grade gliomas in older patients: a retrospective analysis of prognostic factors. *J Neurooncol* 2008;90:341–350
64. Hess KR. Extent of resection as a prognostic variable in the treatment of gliomas. *J Neurooncol*, 1999;42:227–231.
65. Bent MJ, Afra D, Witte O et al. Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet* 2005;366:985–990
66. Fountas KN, Kapsalaki EZ, Gotsis SD, Kapsalakis JZ, Smisson HF, Johnston KW, Robinson JS, Papadakis N. In vivo proton magnetic resonance spectroscopy of brain tumors. *Stereotact. Funct. Neurosurg* 2000;74:83–94
67. Möller-Hartmann W, Herminghaus S, Marquardt G, Labisch C, Lanfermann H, Zanella FE. Differentiation of focal brain lesion by proton magnetic resonance spectroscopy. *Neuroradiology* 1998;53 24th Congress ESNR, in Lissabon.
68. Tamiya T, Kinoshita K, Ono Y, Matsumoto K, Furuta T, Ohmoto T. Proton magnetic resonance spectroscopy reflects cellular proliferative activity in astrocytomas. *Neuroradiology* 2000;42:333–338
69. Shimizu H, Kumabe T, Tominaga T, Kayama T, Hara K, Ono Y, Sato K, Arai N, Fujiwara S, Yoshimoto T. Noninvasive evaluation of malignancy of brain tumours with proton MR spectroscopy. *AJNR Am. J. Neuroradiol* 1996;17:737–747
70. Herminghaus S, Pilatus U, Möller-Hartmann W, Raab P, Lanfermann H, Schlote W, Zanella FE. Increased choline levels coincide with enhanced proliferative activity of human neuroepithelial brain tumours. *NMR Biomed* 2002;15:385—392
71. Krouwer GH, Kim TA, Rand SD, Prost RW, Haughton VM, Ho KC, Jaradeh SS, Meyer GA, Blindauer KA, Cusick JF, Morris GL, Walsh PR. Single-voxel proton MR spectroscopy

of non-neoplastic brain lesions suggestive of neoplasm. *AJNR Am. J. Neuroradiol* 1998;19:1695—1703

72. Tadeshi G, Lundborn N, Raman R, Bonavita S, Duyn JH, Alger JR, Di Chiro G. Increased choline signal coinciding with malignant degeneration of cerebral gliomas: a serial proton magnetic resonance spectroscopy study. *J. Neurosurg* 1997;87:516-524

73. McKnight T, Buscche BS, Daniel B, Vigneron Histopathological validation of a three-dimensional magnetic resonance spectroscopy index as a predictor of tumor presence. *J Neurosurg* 2002;97:794–802

74. Martinez MC. Proton magnetic resonance spectroscopy imaging in the study of human brain cancer. *Q J Nucl med mol imaging* 2009;53:618-30

75. Likavčanová K, Dobrota D, Liptaj T, Prónayová N, Mlynárik V et al. In vitro study of astrocytic tumour metabolism by proton magnetic resonance spectroscopy. *Gen. Physiol. Biophys* 2005;24:327—335

76. Kinoshita Y, Kajiwarw H, Yokota A, Koga Y. Proton magnetic resonance spectroscopy of astrocytic tumors: an in vitro study. *Neurol. Med. Chir* 1993;33:350-359

77. Hattingen E, Raab P, Franz K, Zanella FE, Lanfermann H, Pilatus U. Myo-inositol: a marker of reactive astrogliosis in glial tumors. *NMR Biomed* 2008;21:233–241.

78. Xiaojuan L, Ying L, Pirzkall A, McKnight T, Nelson SJ. Analysis of the spatial characteristics of metabolic abnormalities in newly diagnosed glioma patients. *Journal of magnetic resonance imaging* 2002;16:229–237

79. Yerli H, Ağildere AH, Özen Ö, Geyik E, Atalay B, Elhan AH. Evaluation of cerebral glioma grade by using normal side creatine as an internal reference in multi-voxel 1H-MR spectroscopy. *Diagn Interv Radiol* 2007;13:3-9

80. Usinskiene J, Ulyte A, Bjørnerud A, Venius J, Katsaros VK et al. Optimal differentiation of high- and low-grade glioma and metastasis: a meta-analysis of perfusion, diffusion, and spectroscopy metrics. *Neuroradiology* 2016;58:339–350