



T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**GLİAL TÜMÖRLERDE MANYETİK REZONANS
SPEKTROSKOPİ BULGULARININ HİSTOPATOLOJİ
SONUÇLARI İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. GÖZDE TOKATLI

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2019



T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**GLİAL TÜMÖRLERDE MANYETİK REZONANS
SPEKTROSKOPİ BULGULARININ HİSTOPATOLOJİ
SONUÇLARI İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. GÖZDE TOKATLI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI:

PROF. DR. EMEL ADA

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalanma olanağı tanıyan, tez çalışmamın hazırlanmasıyla yakından ilgilenen, değerli hocam Prof. Dr. Emel Ada'ya

İyi bir eğitim alabilmemiz için uygun ortamı sağlamada hoşgörü ve desteğini esirgemeyen, başta Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof. Dr. Handan GÜLERYÜZ olmak üzere tüm DEUTF Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Uzmanlık tez çalışmam boyunca tıbbi istatistik bilgisi ile bana her zaman destek olan arkadaşım ve meslektaşım Dr. Neslihan Cihan'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarım ve bölümümüz çalışanlarına,

Beni her zaman destekleyen, hayatımın en önemli dönemlerinde yanımda olan sevgili eşim Bilal Çamkerten'e,

Hayatımın her anında ve tüm eğitim sürecimde karşılıksız sevgi ve sabırlarını benden esirgemeyen, bütün başarılarımda en büyük katkıya sahip olan ve daima varlıkları ve sevgileriyle bana güç veren aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

DR. Gözde TOKATLI

Mayıs 2019

İÇİNDEKİLER

TABLO DİZİNİ.....	iii
ŞEKİL DİZİNİ	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Sinir Sisteminin Oluşumu	3
2.2. Sinir Sisteminin Histolojisi	3
2.3. Sinir Sistemi Anatomisi	4
2.4. Sinir Sistemi Tümörleri.....	5
2.4.1. Epidemiyoloji	5
2.4.2. Santral Sinir Sistemi Tümörlerinin Oluşumunda Risk Faktörleri.....	6
2.4.3. Klinik bulgular	7
2.4.4. Beyin Tümörlerinin Sınıflandırılması.....	8
2.4.5. Derecelendirme	11
2.4.6. Genetik	12
2.4.6.1. IDH Gen Mutasyonu.....	13
2.5. Beyin Tümörlerinin Görüntülenmesi	15
2.5.1. Manyetik Rezonans Spektroskopisi	16
2.5.1.1. Tanım ve Tarihçe	16
2.5.1.2. Temel Fizik Prensipleri.....	16
2.5.1.3. Kimyasal Kayma	18
2.5.1.4. J- Coupling (spin-spin coupling)	21
2.5.1.5. İnceleme teknikleri	22
2.5.1.5.1. Manyetik Alan Homojenitesi (shimming)	24
2.5.1.6. Suyun ve Yağın Baskılanması	24
2.5.1.7. Seçilen Parametrelerin Spektruma Etkileri	25
2.5.1.8. Metabolitler	25
2.5.1.9. MR spektroskopinin klinik kullanımı	28

2.6. Beyin Tümörlerinin Tedavisinde Başlıca Özellikler.....	30
2.6.1. Prognoz	30
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	32
3.1. Hasta seçimi, dışlama ve dahil edilme kriterleri	32
3.2. MRS Görüntüleme Protokolü	33
3. 2. 1. Ölçümler ve Hasta Grubunun Oluşturulması	33
3.3. İstatistiksel Analiz	34
3.4. Araştırmanın değişkenlerinin tanımlanması	34
3.4.1. Bağımlı değişkenler:	34
3.4.2. Bağımsız değişkenler:	35
4. BULGULAR	36
5. OLGU ÖRNEKLERİ	47
6. TARTIŞMA	55
7. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI.....	64
8. SONUÇ.....	65
9. KAYNAKLAR	67

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Santral Sinir Sistemi Tümörlerinin Oluşumunda Risk Faktörleri	7
Tablo 2: DSÖ(WHO) 2016'ya göre glial tümörler ve dereceleri.....	10
Tablo 3: Manyetik Rezonans Spektroskopide tanımlanan pikleri spektrumdaki ppm düzeyleri ve Hz değerleri	20
Tablo 4: Çalışmaya dahil edilen 49 olgunun histopatolojik tanıları	37
Tablo 5: Çalışmaya dahil edilen 49 glial tümörlü hastanın yüksek ve düşük derece özelliklerine göre gruplanması ve cinsiyete göre dağılımı	37
Tablo 6: IDH wild tip ve IDH mutant tip glial tümör tanılı hastaların cinsiyete göre dağılımı	38
Tablo 7: Glial tümör tanılı hastaların IDH wild tip / IDH mutant tip ve yüksek derece / düşük derece durumuna göre dağılımı.....	38
Tablo 8: Cho/Cr oranı için çizilen ROC eğrisinde seçilecek eşik değere göre sensitivite ve spesifite oranları.....	41
Tablo 9: Cho/NAA oranı için çizilen ROC eğrisine göre seçilecek eşik değere göre sensitivite ve spesifite oranları.....	42
Tablo 10: IDH wild ve mutant tip şeklinde gruplanan Cho/Cr oranı için çizilen ROCeğrisinde seçilecek eşik değere göre sensitivite ve spesifite oranları	44
Tablo 11: Yüksek dereceli ve düşük dereceli glial tümörlerde laktat piki tablosu	45
Tablo 12: IDH wild tip ve IDH mutant tip glial tümörlerde laktat piki tablosu	46

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Diffüz glial tümörlerde gen mutasyon durumuna göre gruplama	11
Şekil 2: Primer ve sekonder glioblastom genetik göstergeleri	12
Şekil 3: IDH 1/ IDH 2 enziminin yağ asidi matabolizmasındaki rolü.....	15
Şekil 4: Normal MRS spektrumu ve metabolit pikleri (1,5 T, TE:144 ms, SV)	20
Şekil 5: PRESS sekansı diyagramı	23
Şekil 6: STEAM sekansı diyagramı	23
Şekil 7: Çalışmaya dahil edilen 49 hastanın yaşlara göre dağılımı	36
Şekil 8: Yüksek ve düşük dereceli glial tümör tanılı hastaların cinsiyete göre dağılımı	39
Şekil 9: IDH wild tip ve IDH mutant tip glial tümör tanılı hastaların yaşa göre dağılımı	39
Şekil 10: YD ve DD şeklinde gruplanan glial tümörlü olgularda Cho/Cr oranı için çizilen ROC eğrisi	41
Şekil 11: YD ve DD şeklinde gruplanan glial tümörlü olgularda Cho/NAA oranı için çizilen ROC eğrisi	42
Şekil 12: IDH wild ve mutant tip şeklinde gruplanan glial tümörlü olgularda Cho/NAA oranı için çizilen ROC eğrisi	43
Şekil 13: Choi C. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada IDH mutasyonunun spektruma yansımaları	57

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADC: Apparent diffusion coefficient

Cho: Kolin

Cr(A): Creatin Alan

Cr(H): Yükseklik

Cr: Kreatin

Cr2: Kreatin 2

CSI: Chemical shift imaging

D: Tümör derecesi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DDG: Düşük dereceli gliom

FID: Free induction decay

H: Hidrojen

IDH: İzositrat dehidrogenaz

GBM: Glioblastom

KİBAS: Kafa içi basınç artışı sendromu

KT: Kemoterapi

MI: Myoinositol

MR: Manyetik Rezonans

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRS: Manyetik Reazonans Spektroskopi

MV: Multi voksel

NAA: N-Asetil Aspartat

NOS: Not Otherwise Specified

RT: Radyoterapi

rCBV: Rölatif olarak düşük serebral kan volümü

SNR: Sinyal gürültü oranı

SSS: Santral sinir sistemi

SV: Single voksel

TE: Time of Echo

TR: Time of Repetation

TSE: Turbo spin eko

VOI: Volume of Interest

YDG: Yüksek dereceli gliom (DSÖ III ve IV)

WHO: World Health Organization

2OH: 2-Hidroksigluterat

ÖZET

Glial Tümörlerde Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS) Bulgularının Histopatoloji Sonuçları İle İlişkisinin Değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç:

Çalışmamızda single voksel (SV) MRS incelemesinin glial tümörlerde düşük-yüksek derece ayrımı ve IDH mutasyon durumunu öngörmedeki etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem:

Ocak 2015-Mart 2019 tarihleri arasında beyin tümörü ön tanısıyla SV MRS inceleme yapılan erişkin hastalar retrospektif olarak değerlendirildi ve histopatolojik olarak glial tümör tanısı almış, IDH mutasyon durumu belirlenmiş 49 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar ‘düşük-yüksek dereceli’ ve ‘IDH mutant -IDH wild tip’ olarak gruplandırıldı. NAA/Cr, Cho/Cr, Cho/NAA, mI/Cr oranları ve laktat piki değerlendirildi.

Bulgular:

49 hastanın 34’ü (%69,4) erkek, 15’i (%30,6) kadındı. Hastaların yaşları 23 ile 79 arasında değişmekte olup ortalama yaş $55,8 \pm 14,7$ idi. 49 hastanın 12’si (%24,5) düşük dereceli, 37’si (%75,5) yüksek dereceli glial tümör tanısı aldı. Yüksek veya düşük derece ayrımı yapılmaksızın IDH wild-mutant tip özelliklerine göre gruplanan 49 hastanın ise 14’ü (%28,6) IDH mutant, 35’i (%71,4) IDH wild tip glial tümör olarak tanı aldı. Düşük-yüksek dereceli olarak gruplanan olgularda, Cho/Cr ve Cho/NAA oranları arasında anlamlı istatistiksel fark saptandı ($p < 0,001$, $p < 0,001$); yüksek dereceli glial tümürlü hastalarda Cho/Cr ve Cho/NAA oranları görece daha yüksek bulundu. ROC eğrisi çizildiğinde, eğri altında kalan alan Cho/Cr ve Cho/NAA için sırasıyla 0,914 [0,799-0,975] ve 0,846 [0,714-0,933] bulundu. mI/Cr oranı düşük dereceli glial tümörlerde, yüksek dereceli glial tümörlere kıyasla görece daha yüksek izlendi. Düşük-yüksek dereceli hasta grubu arasında, yüksek dereceli hasta grubu lehine laktat piki açısından anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$). IDH mutant-wild tip olarak gruplanan hastalarda ise yalnızca Cho/Cr değerleri arasında anlamlı

fark saptandı ($p=0,003$) IDH mutant-wild tip glial tümör ayrımında Cho/Cr oranı için ROC eğrisi çizildiğinde, eğri altında kalan alan 0,776 [0,634-0,882] bulundu.

Sonuç:

SV MRS glial tümörlerde düşük-yüksek derece ayrımında ve IDH mutasyon durumunu ön görmede kullanılabilecek değerli bir görüntüleme yöntemidir.

Anahtar kelimeler: MR Spektroskopi, glial tümör, derece, IDH mutasyonu



ABSTRACT

Evaluation of the Relationship of Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) Findings with Histopathological Results in Glial Tumors

Objective:

In this study, we aimed to evaluate the effectiveness of single voxel (SV) MRS in predicting low-high grade discrimination and IDH mutation status in glial tumors.

Materials and methods:

Adult patients who were referred to our department with suspected brain tumor and performed SV MRS between January 2015-March 2019 were evaluated retrospectively. Totally 49 patients who were diagnosed as glial tumor and whose IDH mutation status determined were included in the study. Patients were grouped as 'low-high grade' and 'IDH mutant-IDH wild type. NAA/Cr, Cho/Cr, Cho/NAA, mI/Cr ratios were measured and lactate peak was evaluated.

Results:

34 patients (69.4%) were male and 15 patients (30.6%) were female. The age of the patients ranged from 23 to 79 years and the mean age was 55.8 ± 14.7 . 12 patients (24.5%) were diagnosed as low-grade and 37 patients (75.5%) were diagnosed as high-grade glial tumors. Forty-nine patients grouped according to IDH wild-mutant type characteristics without distinction of high or low grade; 14 patients (28.6%) were identified IDH mutant type and 35 patients (71.4%) were identified IDH wild type glial tumor. Cho/Cr and Cho/NAA ratios were different between low-grade and high-grade tumors ($p < 0.001$). Area under the curve as calculated with ROC analysis was 0,914 [0,799-0,975] and 0,846 [0,714-0,933] for Cho/Cr and Cho/NAA respectively. The mI/Cr ratio was relatively high in low-grade glial tumors. There was a significant difference for lactate peak between the high-grade and the low-grade group ($p < 0.001$). Only Cho / Cr values were significantly different between IDH mutant and wild type ($p = 0.003$). When the ROC curve for the Cho / Cr ratio was plotted, the area under the curve was calculated 0.776 [0.634-0.882].

Conclusion:

SV MRS is a valuable non-invasive imaging modality that can be used to differentiate between low-high grade glial tumors and predict IDH mutation status.

Key words: MR spectroscopy, glial tumor, brain tumors, grade, IDH mutation.



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Primer ve sekonder merkezi sinir sistemi tümörlerinin yıllık insidansı, 100.000 kişide 10-17 arasındadır. Merkezi sinir sistemi tümörleri yetişkin popülasyonda, tüm kanserlerin %2'sini oluşturmaktadırlar(1). Bu tümörler pediatrik popülasyonda hematolojik malignitelerden sonra ikinci sırada gelmektedir (2,3). En sık rastlanılan primer beyin tümörleri, glial hücrelerden köken alan gliomlardır. Gliomların yaklaşık %60'ını astrositomlar oluşturmaktadır (2,3). Çocukluk çağında astrositoma ve medulloblastoma gibi infratentoriyal tümörler daha sık iken, erişkin yaş grubunda ise supratentoriyal glial tümörler daha sık gözlenirler (3).

Glial tümörün davranışı; tipini, derecesini ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflamasındaki yerini belirler. Tümör tipine ve derecesine WHO tarafından belirlenen histopatolojik kriterler ve immunogenetik incelemelerle karar verilmektedir. 2016 yılında revize edilmiş olan 4.edisyon WHO sınıflaması ise glial tümörlerin tanı ve prognozunda moleküler parametreleri ortaya koymuştur. Bu moleküler parametrelerden en önemlilerinden biri, bizim çalışmamızın da temelinde yer alan izositrat dehidrogenaz (IDH) gen mutasyonudur.

İntrakraniyal tümör tanı ve tedavisinde görüntülemenin yeri her geçen gün artmaktadır. Tanıda en sık kullanılan yöntem, yüksek yumuşak doku çözünürlüğüne sahip olması nedeniyle Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'dir. Son 15 yılda konvansiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'de kaydedilen büyük gelişmeler sayesinde non-invaziv olan MRG'nin glial tümörlerin tanısında ve derecelendirilmesinde etkinliği artmıştır. MRG'nin intrakraniyal tümörlerdeki başlıca rolü, tümörün tanısı, sınıflandırılması, tedavi planlaması ve tedavi sonrası izlemdir (1). MRS gibi son geliştirilen MR tekniklerinin serebral gliomları değerlendirmedeki avantajı hem lezyonun hem de komşu beyin dokusunun fizyolojisini ve metabolit değişimlerini göstermesidir. Bu teknik günümüzde glial tümör derecelendirilmesinde kullanılmaktadır (4).

MR Spektroskopi (MRS), beyin tümörleri de dahil olmak üzere birçok hastalıkta gelişen metabolik değişiklikleri saptayabilen non-invaziv bir tanı yöntemidir (4,5). 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 fayda sağlamaktadır (6,7,8). Glial tümörler derecelerine göre bazı spesifik metabolitlere sahiptir ve bu metabolitler tümör derecesi değişikçe yoğunluk (miktar)'larında farklılıklar göstermektedir (8,9,10).

Birçok merkezde güncel olarak kullanılmaya devam eden 1.5 Tesla MRG MRS ile yapılan çalışmaların çoğu, tümöre spesifik metabolitler (2- Hidroksi-dehidrogluterat gibi) 1.5 T magnet gücündeki MRS cihazlarında optimal olarak gösterilemediğinden MRS spektrumunda izlenen metabolitlerin oranlarındaki değişikliklerin veya metabolit miktarlarının glial tümör derecesi ile olan ilişkisini yorumlamaya yöneliktir. Magnet gücü ölçülebilir metabolit miktarını etkilemekle birlikte, oransal verilerde magnet gücünün anlamlı farka neden olmadığı literatürde gösterilmiştir (8), bu nedenle bizim çalışmamız ağırlıklı SV MRS ile elde olunan oransal veriler üzerine kurgulanmıştır.

Çalışmamızda histopatolojik olarak glial tümör tanısı alan olgulara ait, tümöral doku düzeyinden elde olunmuş single voksel (Tek voksel (SV)) 1.5 T MR Spektroskopi (MRS) bulguları değerlendirilerek, bulguların tümör dereceleri ve IDH gen mutasyon durumu ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen glial tümör tanılı olgular, tüm istatistiksel analizler için (ana çalışma grubu ve subgruplar da dahil olmak üzere) 'yüksek dereceli/düşük dereceli' ve 'IDH mutant tip/ IDH wild tip' olarak gruplandırılmıştır. SV MRS ile glial tümörleri derecelendirmede kullanılabilecek sayısal ve oransal verileri saptama ve eşik değer belirlenmesi üzerine çalışılmıştır. Ayrıca glial tümör derecelendirmesinde yeri giderek artan ve güncel literatürde çok önemli bir prognostik gösterge olarak kabul gören izositrat dehidrojenaz (IDH) gen mutasyonunun MRS spektrumunda izlenen metabolitlerde ve oransal verilerde yarattığı değişikliklerin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sinir Sisteminin Oluşumu

Sinir sistemi, intrauterin hayatın 3. haftasında orta dorsal bölgede, primitif çukurun önünde bulunan ektodermal kökenli nöral plak olarak belirir (11, 12). Nöral plağın kenarlarının yukarıya doğru kabarması ile nöral katlantılar ortaya çıkar, bu katlantıların orta çizgiye doğru yönelerek servikal bölgede birleşmeleri ve bu birleşimin kaudale doğru ilerlemesi sonucunda iki ucu açık bir tüp şeklinde olan nöral tüp meydana gelir. Nöral tüp açık olan kranial ucu embriyonik yaşamın 25. gününde, kaudal ucu ise 27. gününde kapanır (11). Bu katlanma ve kapanma sürecindeki hatalar nöral tüp defektlerini meydana getirir. Nöral tüpün kranial ucu beyni meydana getirir, beynin üç temel bölümü ön beyin (Poreensefalon), orta beyin (Mezensefalon) ve arka beyindir (Rombensefalon). Serebral hemisferler ve diensefalon ön beyinden köken alırken; pons, serebellum ve medulla oblongata arka beyinden köken alır. Embriyonik mezensefalon ise erişkin mezensefalonu oluşturur. Geriye kalan nöral tüp kesimleri medulla spinalisi meydana getirir. Nöral tüpün lümeni serebral ventriküller ve medulla spinalisin santral kanalına dönüşür (12). Nöral tüp duvarını oluşturan nöroepitelyal hücreler primitif sinir hücrelerini oluşturur. Bu primitif hücrelerden glioblastlar protoplazmik astrositler ile fibriller astrositleri, nöroblastlar ise nöronları oluşturur. Ayrıca oligodendrogliaların da glioblastlardan oluştuğu düşünülmektedir (11, 12).

2.2. Sinir Sisteminin Histolojisi

Nöral doku yapısal olarak 2 hücre tipinden oluşur, bu hücreler nöronlar ile nöroglial hücrelerdir (13). Nöronlar morfolojik olarak farklılık gösterebilen heterojen bir ailedir. Genel olarak perikaryon adını alan hücre gövdesi ile nöral iletilerin alınması ve iletilmesinden sorumlu olan akson ve dendritlerden oluşur. Temel fonksiyonları uyarıları almak, iletmek, nörotransmitterler ve diğer bilgisel molekülleri salgılamaktır.

Glial hücreler nöronların fonksiyon görebilecekleri ortamı oluşturan destek hücreleridir. Bu hücreler nöronları koruyan, destekleyen, santral sinir sisteminin immünolojik savunması ve nöronların nutrisyonunu sağlayan hücrelerdir. Bu grup içerisinde astrositler, oligodendrositler, schwann hücreleri, ependimal hücreler ve mikroglialar bulunur. Oligodendrositler santral sinir sistemindeki, schwann hücreleri ise periferik sinir sistemindeki myelin kılıf oluşumundan sorumludur. Ependimal hücreler ventriküller ile medulla spinalisin santral kanalının yüzeyini kaplar. Mikroglialar destek hücreleri arasında embriyolojik olarak farklı bir kökene sahip olup nöral tüpten değil kemik iliğindeki hematopoietik öncül hücrelerden köken alan, sinir sisteminde makrofajlara benzer görev yapan fagositik hücrelerdir. Astrositler, glial hücreler içerisinde sayısı en fazla olanlardır. Temel fonksiyonları sinir sisteminde yapısal desteğin sağlanması, onarım işlemleri, metabolik değişimler ve kan-beyin bariyerinin oluşumudur (13) .

2.3. Sinir Sistemi Anatomisi

Sinir sistemi santral ve periferik olarak iki bölümde incelenir. Santral sinir sistemi beyin ve medulla spinalisten oluşur, kranium ve vertebral kanal içerisinde yerleşir. Santral sinir sistemini çevreleyen bağ dokusundan oluşan membranlar mevcut olup, meninksler adını alırlar. Meninksler dıştan içe doğru üç tabakadan oluşur: Dura mater, araknoid mater ve pia mater. Dura ve araknoid mater arasında subdural mesafe, araknoid ve pia mater arasında ise subaraknoid mesafe bulunur. Beyin-omurilik sıvısı (BOS) subaraknoid mesafede bulunur. Bu mesafede yer yer izlenen genişlemeler sisternalar adını alır. Dura mater kranium kavitesine doğru iki uzantı gösterir: Tentorium serebelli ve falks serebri. Tentorium serebelli intrakranial boşluğu supratentorial ve infratentorial olarak ikiye böler. Supratentorial bölgede serebral hemisferler, infratentorial bölgede ise beyin sapı ve serebellum yer alır. İnfratentorial bölge aynı zamanda posterior fossa olarak da adlandırılmaktadır. Falks serebri ise serebral hemisferleri sağ ve sol olarak ikiye ayırır.

Her bir serebral hemisfer frontal, parietal, temporal ve oksipital loblardan oluşur. İki hemisfer arasında bağlantıyı sağlayan lif demetleri mevcut olup bunlardan

en önemlisi interhemisferik fissürün alt bölümünde yer alan korpus kallozumdur. Hemisferlerin en dıştaki ince tabakası korteks adını alır ve gri cevher (Substantia grisea) tarafından oluşturulur. Bölgesel varyasyonlar mevcut olmakla birlikte korteks 6 tabakadan oluşur. Korteksin derininde ise beyaz cevher (Substantia alba) bulunur. Diensefalon beyin sapının rostralinde, hemisferlerin derininde bulunur. Dört bölümden oluşur: Talamus, hipotalamus, epitalamus ve subtalamus. Beyin sapı mezensefalon, pons ve bulbustan oluşur. Serebellumun anteriorunda yer alır, superior, orta ve inferior olmak üzere üç çift serebellar pedinkül ile serebelluma bağlanır. Üçüncü ve dördüncü kranial sinirlerin nukleusları mezensefalonda, beş, altı, yedi ve sekizinci sinirlerin nukleusları ponsta ve dokuz, on, on bir ve on ikinci sinirlerin nukleusları ise bulbusta bulunur. Serebellum; ortada vermis ve iki yanda serebellar hemisferlerden oluşur. Serebral hemisferler içerisinde bulunan lateral ventriküller, talamuslar ile hipotalamus arasında bulunan üçüncü ventrikül ve beyin sapı ile serebellumun ortasında bulunan dördüncü ventrikül ile birlikte ventriküler sistemi oluştururlar. Lateral ventriküller foramen Monro ile üçüncü ventriküle, üçüncü ventrikül aquaduktus Sylvius ile dördüncü ventriküle açılır. Dördüncü ventrikül posteriorda foramen Magendie, laterallerde ise foramen Luschka ile subaraknoid mesafeye açılır. Ayrıca dördüncü ventrikül kaudalde spinal kordun santral kanalı ile bağlantılıdır (13, 14, 15).

Beynin arteriyel beslenmesi internal karotis ve vertebral arterlerin oluşturduğu Willis poligonundan sağlanır. Venöz drenaj ise venöz sinüsler yolu ile internal juguler vene doğrudur. Venöz sinüsler duranın periostal ve meningeal tabakalarının belli yerlerde birbirlerinden ayrılmasıyla oluşurlar (13, 15).

2.4. Sinir Sistemi Tümörleri

2.4.1. Epidemiyoloji

Çeşitli alt gruplara göre görülme sıklığı değişmekle birlikte SSS ve ilişkili yapıların tümörleri insanlarda görülen tümörlerin %10'unu teşkil etmektedir. Bu tümörler büyük oranda (%85) beyinden, %15'i ise medulla spinalisten kaynaklanır.

Değişik serilerde tümörlerin %60-80'i primer olup, metastazlar ise merkezi sinir sistemi (MSS) tümörlerinin %20-40'ını oluşturmaktadır. Beyin, metastazların oldukça sık gerçekleştiği bir organ olup tüm metastazların %15-25'ini içerdiği düşünülmektedir (16). Beyin tümörleri her yaşta görülebilir, ancak erişkinlerde 55-65 yaş arasında daha sık rastlanırlar. Çocuklarda beyin tümörleri erişkinlere göre daha sık olup, pediatrik grupta en sık görülen solid tümörler beyin tümörleridir(17). Tüm pediatrik tümörlerde ise löseminin ardından ikinci sıklıkta görülmektedirler. Lezyonların en sık olarak supratentorial yerleşim gösterdiği erişkin hastaların aksine çocuklarda tümörlerin büyük çoğunluğu posterior fossa kaynaklıdır. En sık görülen pediatrik tümörler pilositik astrositom ve medulloblastomdur. Erişkin hastalarda menenjiom ve nörinomlar kadınlarda, gliomlar ise erkeklerde daha sık görülür (16).

2.4.2. Santral Sinir Sistemi Tümörlerinin Oluşumunda Risk Faktörleri

SSS tümörlerinin oluşumu için bazı risk faktörlerinin varlığı bilinmektedir. Bu faktörlerden görece sık izlenenler Tablo 1'de özetlenmiştir. Günümüzde bu faktörlerin onkogenezi tetiklediği kabul edilmektedir. Kanserin oluşumunda tümör baskılayıcı genler, aktif kanser genleri ve DNA tamir genleri şeklinde üç gen sınıfının etkili olduğu bilinmektedir. Tümör baskılayıcı genlerden 17. kromozomda yer alan p53 geni karsinogenezi oldukça önemli rol oynamaktadır. Bu gen normal işlev gösterdiğinde glioblastoma hücre serilerini baskılayarak mutant p53 geni astrositlerin ölümsüzleşmesine neden olmaktadır (16).

Tablo 1: Santral Sinir Sistemi Tümörlerinin Oluşumunda Başlıca Risk Faktörleri

Ailesel hastalıklar	Çevresel faktörler
Nörofibromatozis Tuberoskleroz Von Hippel-Lindau hastalığı Li-Fraumeni sendromu	Bazı organik bileşenler (Nitrozaminler, nitrozüreler, hidrazinler, polisiklik hidrokarbonlar)
İmmünolojik faktörler	İyonizan radyasyon
Organ transplantasyonu	Kranial radyoterapi vb.
Wiskott-Aldrich Sendromu	Prenatal maruziyet
Ataksi-telenjiektazi	

2.4.3. Klinik bulgular

Beyin tümörlerinde klinik bulgular tümörün yer kaplayıcı etkisi ve BOS dolaşımını sekteye uğratması sonucunda artan kafa içi basınca bağlı genel belirtiler ve tümörün lokalizasyonuna göre ortaya çıkan fokal belirtiler olarak iki grupta ele alınır (16). Kafa içi basınç artışı erken klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olur. En sık karşılaşılan bulgular baş ağrısı, bulantı-kusma, papil ödem ve letarjidir (16, 17). Baş ağrısı meninkslerde ağrıya duyarlı sinir uçlarının lokal gerilimi ve iritasyonu sonucu olabileceği gibi artan kafa içi basınca bağlı da olabilir. Sıklıkla bölgeseldir ve tümör yerleşimi hakkında ipucu verebilir. İntrakranial basıncın artmaya devam etmesi ile görme kaybı ortaya çıkabilir. Artışın en korkulan komplikasyonu hastanın yaşamını tehdit edebilecek olan herniasyonlardır. Bir diğer önemli semptom nöbetlerdir. Nöbetler tümörün kortekse yakınlığı ile de ilişkili olup farklı tümör tiplerinde farklı sıklıkta ortaya çıkarlar: oligodendrogliomlarda nöbet sıklığı %75-95 olarak bildirilirken glioblastomlarda bu oran %37'ye düşmektedir (16, 17). Genel olarak beyin tümürlü olguların %30'unda ilk belirti nöbetlerdir. Fokal belirtiler arasında frontal lob tümörlerinde kişilik ve duygu-durum bozuklukları, anozmi, nöbetler, Broca afazisi; temporal tümörlerde Wernicke afazisi, kompleks parsiyel

nöbetler, bellek bozuklukları; parietal tümörlerde duyu bozuklukları, vücut şeması bozuklukları, Gerstman sendromu, oksipital tümörlerde görme alanı defektleri sık karşılaşılan fokal semptomlardır. Posterior fossa tümörlerinde erken kafa içi basınç artış bulguları, serebellar ve kranial sinir tutulumuna bağlı bulgular ile uzun traktus bulguları görülebilir (16, 18, 19). Serebellopontin köşe tümörleri fasial güçsüzlük, işitme kaybı ve sıklıkla unilateral serebellar bulgular şeklinde ortaya çıkabilirken sellar tümörlerde amenore, galaktore, akromegali gibi endokrin patolojiler ve hormonal değişiklikler sık rastlanan semptomlardır.

2.4.4. Beyin Tümörlerinin Sınıflandırılması

Santral sinir sistemi (SSS) tümörlerinin sınıflaması neredeyse tamamen patolojiye dayanmaktadır. Bu amaçla, tümörün köken aldığı hücre tipi, çoğunlukta olan neoplastik hücre tipi, farklılaşma derecesi ve tümörün lokalizasyonu kullanılır (20). İlk histopatolojik sınıflamayı 1926 yılında Bailey ve Cushing yapmıştır (11,14). Dünya Sağlık Örgütü'nün ilk defa 1979 yılında yayınladığı sınıflama yaygın kabul görmüş ve rutin olarak kullanılan sınıflama haline gelmiştir. Bu sınıflama 1979 (1. Edisyon), 1993 (2. Edisyon), 2000 (3. Edisyon), 2007 (4. Edisyon) yıllarında gözden geçirilerek yenilenmiş olup, 2019 itibariyle en güncel versiyonu 2016 yılında revize edilmiş olan 4.versiyonudur (21).

Beyin tümörleri sınıflaması şimdiye kadar ışık mikroskopi incelemesi altında hematoksilin-eozin kesitleri, immünohistokimyasal boyanma özellikleri ve elektron mikroskopik bulgularına göre, histolojik özelliklerine dayanarak yapılıyordu. 2007 WHO sınıflaması, yayınlandığı zaman, bulunan genetik özellikler neoplazmi tanımlamak için yeterli olmadığından, sadece histolojik özelliklerine göre sınıflamayı içermektedir. 2016 yılında revize edilmiş 4. edisyon WHO sınıflaması ise diffüz gliomlar sınıflamasında moleküler parametreleri ortaya koymuştur (21).

2016 WHO sınıflamasına göre glial tümörler, diffüz astrositik ve oligodendrogliyal tümörler, diğer astrositik tümörler, ependimal tümörler, diğer gliomlar olmak üzere 4 ana başlık altında toplanmıştır (Tablo 2), (21).

Diffüz astrositik ve oligodendroglial tümörler; diffüz astrositom, anaplastik astrositom, glioblastom, diffüz orta hat gliomu, oligodendrogliom, anaplastik oligodendrogliom, oligoastrositom ve anaplastik oligoastrositom olarak alt başlıklara ayrılmıştır (21).

Diffüz astrositomlar IDH mutant, IDH wild tip ve başka türlü sınıflandırılmayan (NOS) olmak üzere 3'e ayrılmış; 'gemistositik astrositom' diffüz astrositomun alt başlığı olarak belirtilmiştir (21). Aynı şekilde anaplastik astrositom ve glioblastom da IDH mutasyonuna göre sınıflandırılmıştır (Şekil 1).

Dev hücreli glioblastom, gliosarkom ve 2007 WHO sınıflamasında bulunmayan 'epiteloid glioblastom' glioblastomun alt tipleri olarak tanımlanmıştır (21).

Diffüz orta hat gliomu H3 K27M mutant olarak belirtilmiştir (21).

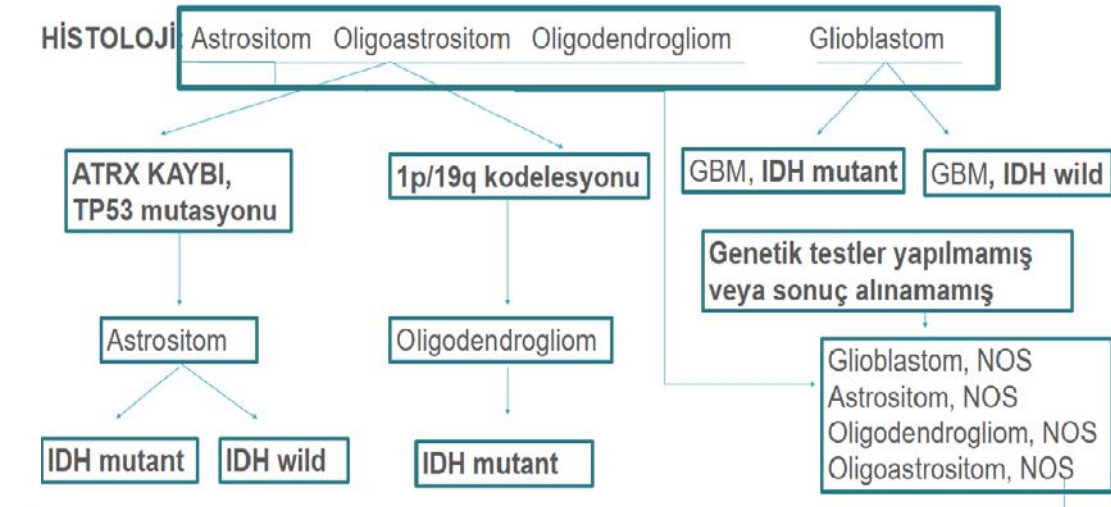
Oligodendrogliom ve anaplastik oligodendrogliomlar IDH mutant ve 1p/19q kodelesyonlu olarak ve NOS olarak 2 kategoriye ayrılmıştır (21). WHO 2007 sınıflamasında tanımlanan oligoastrositom ve anaplastik oligoastrositomlar immün belirteçlerin bakılmadığı grup içerisinde NOS olarak tanımlanmıştır (21), (Şekil 1).

Diğer astrositik tümörler pilositik astrositom, subependimal dev hücreli astrositom, pleomorfik ksantoastrositom ve 2007 WHO sınıflamasında bulunmayan anaplastik pleomorfik ksantoastrositom olmak üzere 4 alt gruba ayrılmıştır (21).

Ependimal tümörler subependimom, miksopapiller ependimom, ependimom, ependimom RELA füzyon pozitif ve anaplastik ependimom olmak üzere 5 gruba ayrılmıştır. Ependimom ise papiller, berrak hücreli ve tanisitik ependimom olarak 3 alt grupta tanımlanmış, WHO 2007 sınıflamasındaki 'sellüler tip' kaldırılmıştır (21,22).

Tablo 2: DSÖ(WHO) 2016’ya göre glial tümörler ve dereceleri

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ		DERECE
Diffüz astrositik ve oligodendrogliyal tümörler	Diffüz astrositom, IDH mutant	2
	-Gemisitositik astrositom, IDH mutant	2
	Diffüz astrositom, IDH mutant olmayan / NOS	2
	Anaplastik astrositom, IDH mutant / IDH mutant olmayan / NOS	3
	Glioblastom, IDH mutant olmayan	4
	-Dev hücreli glioblastom	4
	-Gliosarkom	4
	-Epiteloid glioblastom	4
	Glioblastom, IDH mutant / NOS	4
	Diffüz orta hat gliomu, H3 K27M mutant	4
	Oligodendrogliom, IDH mutant ve 1p19q kodelesyonlu / NOS	2
	Anaplastik oligodendrogliom, IDH mutant ve 1p19q kodelesyonlu / NOS	3
	Oligoastrositom, NOS	2
	Anaplastik oligoastrositom, NOS	3
Diğer astrositik tümörler	Pilositik astrositom	1
	Pilomiksoid astrositom	2
	Subependimal dev hücreli astrositom	1
	Pleomorfik ksantoastrositom	2
	Anaplastik pleomorfik ksantoastrositom	3
Diğer Gliomlar	Anjiyosentrik gliom	1
	3. ventrikülün kordoid gliomu	2



Şekil 1: Diffüz glial tümörlerde gen mutasyon durumuna göre gruplama

2.4.5. Derecelendirme

Neoplazinin biyolojik davranışını belirleyen histolojik derecelendirme, spesifik kemoterapi protokolü ve adjuvan radyasyon tedavilerinde anahtar role sahiptir (21,22).

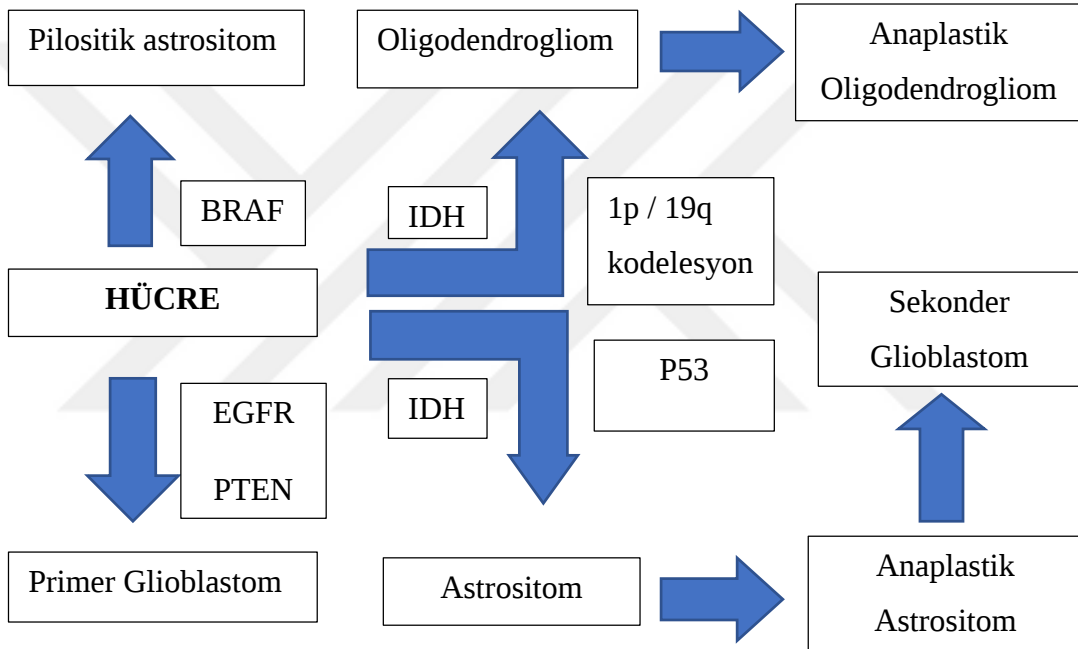
Derece I tümörler düşük proliferatif potansiyeli ve cerrahi rezeksiyon sonrası kür olasılığı olan tümörlerdir. Derece II tümörler infiltratiftir ve genellikle rekürrens gösterirler. Derece III tümörler nükleer atipi ve mitotik aktiviteyle karakterli aşikar malign tümörlerdir. Derece IV tümörler sitolojik malign, belirgin mitotik aktif ve nekroz içeren tümörlerdir (21).

2016 WHO santral sinir sistemi tümörleri sınıflandırma sisteminde; derece I ve derece II gliomlar düşük dereceli, derece III ve derece IV gliomlar ise yüksek dereceli tümörler olarak kabul edilirler (Tablo 2), (21).

Derece II düşük dereceli diffüz gliomlar, malign progresyon göstererek Grade III anaplastik gliomlara ve Grade IV glioblastoma dönüşebilirler (21).

2.4.6. Genetik

Gliomlar belirli genetik değişiklikler sonucu oluşurlar (21,23). Primer glioblastomlar ile sekonder glioblastomlar farklı genetik yapı sonucu oluşurlar. Primer glioblastomlarda EGFR (epidermal büyüme faktörü reseptörü) ve PTEN (fosfataz ve tensin homolog protein) mutasyonları sıklıkla bulunurken, sekonder glioblastomda IDH ve p53 mutasyonları sıklıkla saptanır (Şekil 2), (21,23,24).



Şekil 2: Primer ve sekonder glioblastom genetik göstergeleri

Derece II diffüz astrositom ve oligodendrogliomlar ile derece III anaplastik astrositom ve derece IV sekonder glioblastomlarda IDH1 ve IDH2 genlerinde mutasyon vardır (Şekil 2), (21,23,24). Diffüz astrositomlardaki p53 mutasyonu ile oligodendrogliomlardaki 1p/19q kodelesyonları bunlara ek görülen genetik değişikliklerdir (21,23,24).

Pratikte kullanılan moleküler parametreler prekürsör hücrelerde IDH 1/2 mutasyonlarıdır. Bununla birlikte oligodendrogliomlarda 1p/19q kodelasyonu (%75), TERT mutasyonu (%70), CIC mutasyonu (%40), FUBP1 mutasyonu (%15) izlenirken; diffüz astrositomlarda TP53 mutasyonu (> %65), ATRX mutasyonu (>%65) izlenmektedir. Sekonder glioblastomlarda LOH 19q (%50), LOH 10q (>%60), TERT mutasyonu (%30) görülmekte olup, primer glioblastomlarda TERT mutasyonu (%70), EGFR amplifikasyonu (%35), TP53 mutasyonu (%30), PTEN mutasyonu (%25) ile LOH 10p (%50) ve LOH 10q (%70) heterozigosite kayıpları görülmektedir. Piloitik astrositomlarda ise BRAF aberasyonları saptanmıştır (21,23).

İleri evre tümörlerde daha sık karşımıza çıkan EGFR etkinliğindeki artışın, rutinde kullanılsa da tanı ve prognozda yeri olduğu düşünülmektedir (21). Yapılan araştırmalarda glial tümörlerde PTEN gen 2 bölgesini içeren 10. kromozomun uzun kolu (10q) kaybının kötü prognoza sebep olduğu görülmüştür. PTEN geni glial hücrelerde tümöral proliferasyonu engeller. PTEN kaybı ve mutasyonlarının özellikle primer glioblastomlarda araştırılması tanı ve prognoz açısından değerlidir (21).

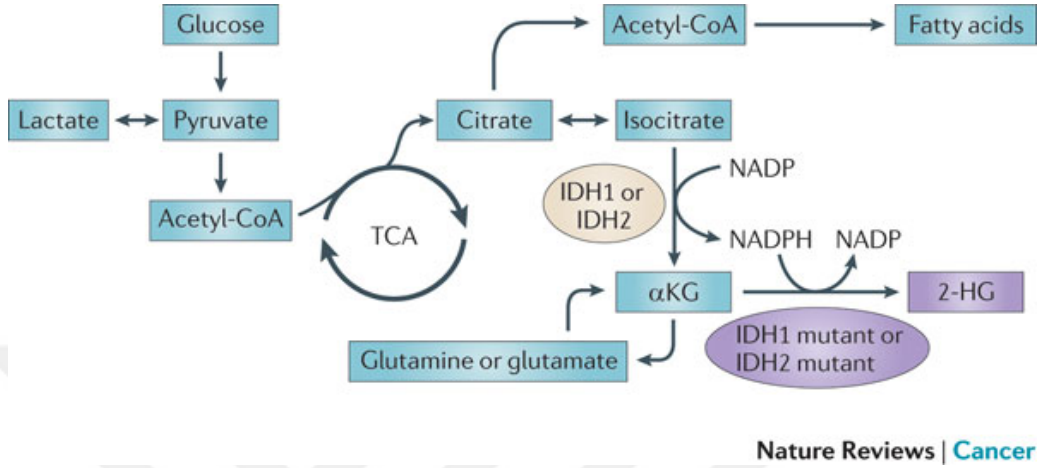
Oligodendrogliomlarda ve bazı glial tümörlerde IDH1 geninde (insan sitozolik NADPH bağımlı izositrat dehidrogenaz 1) 132. kodon nokta mutasyonları izlenmektedir. En sık görülen mutasyon R132H mutasyonlarıdır ve bu mutasyonun ürünü IDH1 proteini, immünohistokimyasal olarak derece II ve derece III glial tümörler ile Grade IV sekonder glioblastomlarda çoğunlukla pozitif reaksiyon verir (22).

2.4.6.1. IDH Gen Mutasyonu

Izositrat dehidrogenaz (IDH) mutasyonları ilk olarak 2008 yılında glioblastomların sistematik genom analizleri sırasında saptanmıştır (25). Bir hücresel ara metabolizma enzimi olan IDH, hücrede enerji üretiminden sorumlu olan Krebs siklusunun önemli ara parçalarından biridir. IDH konusunda yapılan çalışmalar,

mutasyonun enzimin yapısını değiştirdiği ve farklı bir reaksiyonu katalizlemesine yol açarak 2-hidroksiglutarat denen bir onkojenik ara ürünün birikmesine yol açtığı göstermiştir (şekil 3). Bu rn hücrede gen ekspresyonunun kontrolünde önemli bir işlem olan DNA metilasyonunu değiştirir ve gliom oluşumuna yol açar (25,26). Farklı araştırıcılar, bu ara ürünün ayrıca DNA katlanması sırasında uzak bölgelerin birbiri ile olan interaksiyonlarını değiştirerek onkogenlerin etkisini artırdığını göstermiştir (26). IDH mutasyonu taşıyan tümörler düşük dereceli glial tümör olarak bilinen tümör grubunun tüm prognostik özelliklerini taşırlar (25). IDH-mutant tümörler, WHO derece III ve derece IV tümörler arasında görülebilse de bunlar aynı derecede olan ve IDH mutasyonu taşımayan tümörlerden çok daha iyi prognozlu ve tüm tedavi yöntemlerine daha duyarlıdırlar (25,26). Buna karşılık, diffüz infiltratif glial tümörlerin tamamı ele alındığında (WHO derece II, III ve IV tümörler) IDH mutasyonu taşımayan tümörlerin çok büyük bir kısmı glioblastom genetik yapısını taşırlar. Bu genetik yapı dereceden bağımsızdır, yani glioblastom genetik yapısı taşıyan tümörler WHO derece II, III ya da IV morfolojisi ile görünebilirler. Bu klinik davranışla da koreledir. Glioblastom genetik yapısı taşıyan tümörler aynı histomorfolojik derecede olan IDH-mutant diffüz gliomlardan çok daha agresif bir klinik gidişe sahiptirler. Bu kurala uymayan küçük bir azınlığın da (IDH mutasyonu taşımayan, glioblastom genetik yapısı içermeyen) pilositik astrositomlar, glionöronal tümörler gibi tümörlerin araya karışması nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Talamik ve beyin sapı yerleşimli gliomların ve pediatrik yaş grubundaki diffüz infiltratif gliomların genetik olarak daha farklı oldukları gözlenmiştir ve bu tümörlerin genetik sınıflaması konusunda daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Sonuç olarak; IDH, diffüz gliomların klinik davranışlarının tahmin edilmesi konusunda çok değerli bir biyolojik belirteçtir. Pediatrik yaş grubundaki düşük gradeli gliomlar da erişkinlerdekinden belirgin şekilde farklıdır. Pediatrik düşük gradeli gliomlarda IDH mutasyonları nadirdir. Pediatrik hastalarda gözlenen oligodendrogliom histolojisindeki tümörlerde 1p/19q kodelesyonu çok nadir olarak görülür(25,26). Günümüzde moleküler biyolojik verilerin ışığında SSS tümörlerinin sınıflamasında WHO 2016 sınıflaması radikal bir değişikliğe neden olmuştur. Bu yeni moleküler sınıflandırma histopatolojik sınıflandırmadan daha güvenilirdir ve hastalık biyolojisi

konusunda daha net tahminler yapabilmemizi ve tedaviyi daha bilinçli şekilde yönlendirmemizi sağlayacaktır (21,25,26).



Şekil 3: IDH 1/ IDH 2 enziminin yağ asidi matabolizmasındaki rolü.

2.5. Beyin Tümörlerinin Görüntülenmesi

Beyin tümörleri, tedavi yöntemlerinden en az yarar gören ve en az sağ kalım oranlarına sahip tümörlerdendir (27). Tümörlerin preoperatif olarak karakterizasyonu ve derecelendirilmesi tedavi şeklini belirlemede, operasyon planında, biyopsi yapılacak tümör segmentinin belirlenmesinde oldukça önemlidir. Beyin tümürlü olgularda sağ kalımı etkileyen en önemli unsurlarda biri doğru tanı ve evreleme ile uygun tedaviyi seçmektir. Erken tanı ve doğru derecelendirmede ise görüntüleme giderek önem kazanmaktadır (24). İ.V. kontrast madde kullanılması MRG'nin duyarlılık ve özgüllüğünü artırır, ancak inflamasyon, enfeksiyon veya enfarktılar da tümör ile benzer görünümde olabilir (27). Bu nedenle, yalnızca konvansiyonel MRG ile tümörü doğru biçimde evrelemek her zaman mümkün olmayabilir (24, 27). İleri MRG yöntemlerinin kullanımı tümör evresini daha doğru bir şekilde belirleyerek tedavinin daha iyi planlanmasını sağlar (28). Bu amaçla perfüzyon MRG ve MR Spektroskopi yaygın olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızın MR Spektroskopi

temelli olması nedeni ile alt başlıklar altında MRS çalışma prensibi ayrıntılı olarak açıklanacaktır.

2.5.1. Manyetik Rezonans Spektroskopisi

2.5.1.1. Tanım ve Tarihçe

Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) ilgilenilen alanın biyokimyasal yapısını belirleyebilmek için çeşitli metabolitlerin in vivo ölçümünü mümkün kılan ve bunu bir spektrum üzerinde gösteren noninvazif bir yöntemdir.

İlk olarak Pauli 1924 yılında elektronların yüksek hızda spin hareketi yaptığını ileri sürmüştür. Purcel ve Bloch 1946 yılında birbirinden bağımsız olarak MRG ve MRS'nin fizik prensiplerini tanımlamıştır. 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. İlk çalışmalar fosfor çekirdeğine yönelik olarak gerçekleştirilmiştir (29,30,31). İn vivo MRS incelemeleri, 1980'lerde geliştirilen süperkondüktif magnetlerin daha homojen manyetik alan oluşturmaları nedeniyle yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde bu yöntem birçok merkezde beyin tümörlerinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. MRS ^{31}P ya da ^{11}Na kullanılarak yapılması mümkün olsa da yüksek duyarlılığı, organik yapılarda bol miktarda bulunmaları ve ticari MRG cihazlarında kullanılmasındaki kolaylık nedeniyle ^1H (Proton) kullanımı tercih edilmektedir (32, 33, 34).

2.5.1.2. 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 nükleusta tek sayıda nötron ve/veya proton olduğunda nükleer manyetizma oluşmaktadır. Rezonans fenomeni gösteren bu nükleuslar (^1H , ^{31}P , ^{23}Na , ^{13}C , ^{15}N , ^{17}O ve ^{19}F) in vivo spektroskopide kullanılır (35,36).

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 H^1 çekirdekleri, 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; anti-paralel 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(37,38,39).

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)

Formül ze edilen bu değer hidrojen atomu (H1) için 1,5 T gücünde cihazda [42,58( )x1,58(Bo)= 63,85 MHz] olarak hesaplanabilir(37,38,39).

Manyetik alan içindeki net manyetik vektör Bo' a paraleldir. Manyetik alana 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 vektöryel ok manyetik alana dik düzleme yatırılmış olur (transvers manyetizasyon). Protonların transvers manyetizasyon sağlandığında gösterdikleri faz uyumu başlar. RF pulsu kesildiğinde protonlar önceki düşük enerji seviyeli konumlarına geri dönmeye başlarlar ve transvers manyetizasyon azalırken longitudinal manyetizasyon artmaya 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.

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'in Fourier transformasyonu farklı amplitüd ve frekanstaki pikleri gösterir. Her pikin altındaki alan sinyal üreten spinlerin sayısı ve yoğunluğu ile doğru orantılıdır (35,37,38,39). MRS incelemesinin sonuçları frekansa bağlı sinyal intensitesini spektrum şeklinde bir grafik ile gösterilir. Spektrumda baseline, gürültü ve netlikle görüntülenemeyen metabolitlerce oluşturulur. Bir metabolitin görünür hale gelebilmesi ve pikinin ayırt edilebilmesi için baseline gürültüsünden en az 5 kat fazla sinyal gücüne sahip olması gerekir(37,38,39).

2.5.1.3. Kimyasal Kayma

MRS'nin temeli kimyasal kayma fenomenidir. Atom  ekirdeği 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.

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

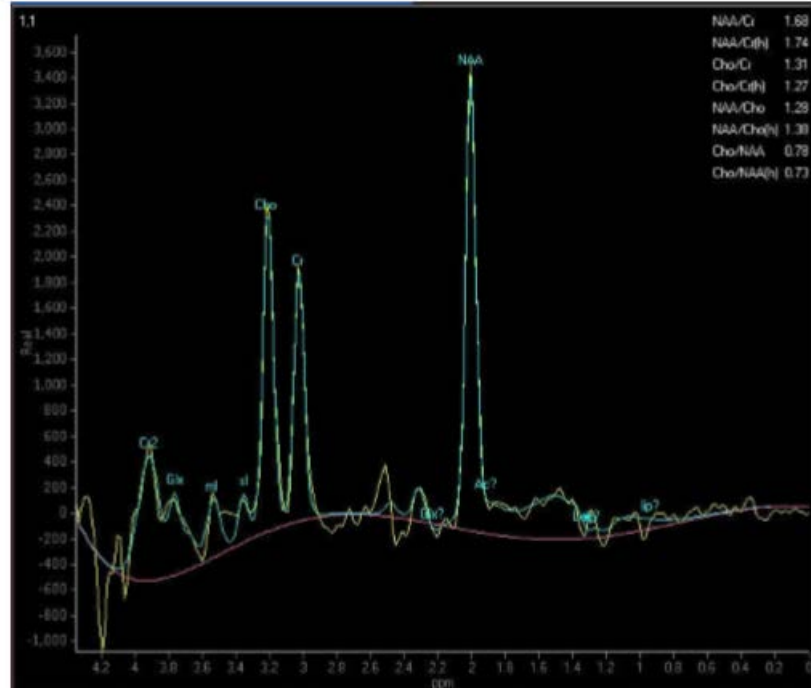
Kimyasal kayma; δ şeklinde hesaplanır (δ : ölçülebilen frekans kayması, ω : ölçülen frekans, ω_{stand} : referans maddenin Larmor frekansı, ω_0 :bağı olmayan atomların rezonans frekansı, δ ppm ile ifade edilir).

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 çekirdeği gösterir. Her bir pikin altındaki alan bu piki oluşturan çekirdek sayısı ile orantılıdır. Kimyasal kayma manyetik alan gücüne bağlıdır(37,38,39). .

Koilin topladığı veriler Fourier dönüşümü ile değişik Larmor frekanslarında spektral pikler olarak ortaya çıkarılır. Spektrumda X eksenini Larmor frekanslarındaki kimyasal kaymalar (Parts per million, ppm cinsinde), Y eksenini ise metabolitlerin rölatif sinyal amplitüdü oluşturur. MRS rezonans frekansları mutlak birimlerle (Hertz) ifade edilmez. Referans bir bileşiğin rezonans frekansıyla ilişkili göreceli birimler (parts per million, ppm) ile ifade edilir ve ppm manyetik alan gücünden bağımsızdır (Şekil 4). Bu pikin altında kalan alan temsil ettiği metabolitin o dokudaki miktarı ile doğru orantılıdır (36,40). 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 (Tablo-3).

Tablo 3: Manyetik Rezonans Spektroskopide tanımlanan pikleri spektrumdaki ppm düzeyleri ve Hz 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



Şekil 4: Normal MRS spektrumu ve metabolit pikleri (1,5 T, TE:144 ms, singel voksel)

2.5.1.4. 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 B_0 ile doğru orantılı olarak artar), j-coupling katsayısı manyetik alandan bağımsızdır. En güzel örneklerinden birisi j-coupling katsayısı 7 Hz olan ve 1.3 ppm’de ayrılmış iki pik olarak görülen (doublet) laktat pikidir(39,41-45).

Özetle MRS işlemi şu aşamalardan oluşur:

1. Çekirdeğin uyarılması
2. Free induction decay
3. Fourier transformasyonu
4. Spektrumun gösterilmesi (39,46).

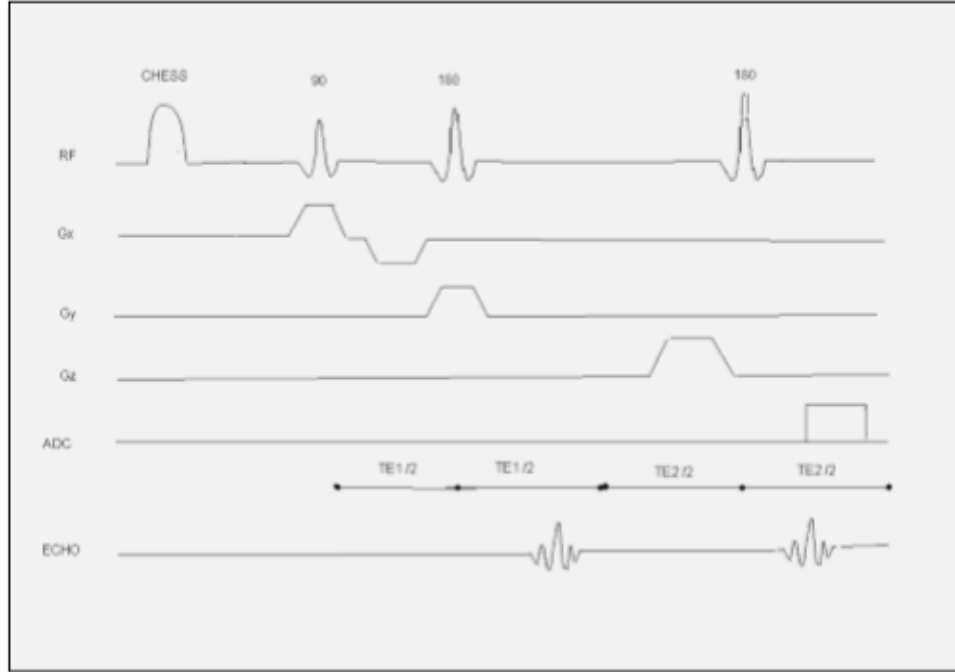
Proton MRS tek voksel veya multi-voksel teknikler kullanılarak uygulanabilir (40). Voksel örneklenecek hacim elemanı olup genişlik, uzunluk ve derinliği olan üç boyutlu bir yapıdır. Klinik kullanımda voksel büyüklüğü 2-27 cm³ arasında değişir (39,41). Tek voksel MRS’de veriler tanımlanan tek bir bölgeden elde edilir, bu nedenle çekim süresi kısadır, ancak inceleme yapılan alan genelde geniş olduğundan içerdiği doku sıklıkla heterojendir. Multi-voksel tetkiklerde ise bilgiler aynı anda çok sayıda bölgeden elde edilir. İncelenen vokseller daha küçük olduğundan doku içeriği genellikle daha homojendir, ancak çekim süresi tek voksel MRS’ye göre daha uzundur (39,40). Spektrum elde etmek için kısa ya da uzun TE değerleri kullanılabilmekte olup her iki yaklaşımın avantaj ve dezavantajları vardır. Uzun TE değerlerinde (135-270), uzun TE’ye sahip metabolitler izlenir ancak gürültü ve

sinyallerin üst üste binme oranı düşüktür. Kısa TE değerleri kullanıldığında ise (<30 ms) kısa relaksasyon zamanına sahip metabolitler de izlenebilir. Unutulmaması gereken bir nokta kısa TE'nin piklerin görünümü ile birlikte intensitelerini de etkilediğidir (39, 43). Beyin tümörlerinin değerlendirilme ve radyolojik olarak sınıflanmasında kısa ve uzun TE değerlerini karşılaştıran çalışmalar mevcut olup birlikte kısa TE değerlerinin genel olarak tümör sınıflamasında daha iyi sonuç verdiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (43). Ancak bu çalışmalar bile mümkün olduğu durumlarda hem uzun hem kısa TE değerleri ile çekim yapmanın diagnostik doğruluğunu arttırdığını bildirmektedir. MRS çekimlerinde önemli bir diğer konu da su ve yağ protonlarının konsantrasyonlarının incelenecek metabolitlere kıyasla çok daha yüksek olduğu gerçeğidir. Bu sebeple, su piki ve gerekli olduğu durumlarda yağ pikinin baskılanması diğer metabolitlerin spektrumda izlenebilmesi için şarttır. Bu amaçla iki temel yöntem kullanılmaktadır: CHESS (Chemical shift selective excitation) ve Fourier transformasyon tekniği. CHESS suyun baskılanmasında kullanılan esas yöntemdir, ancak yağın baskılanmasında da kullanılabilir (39).

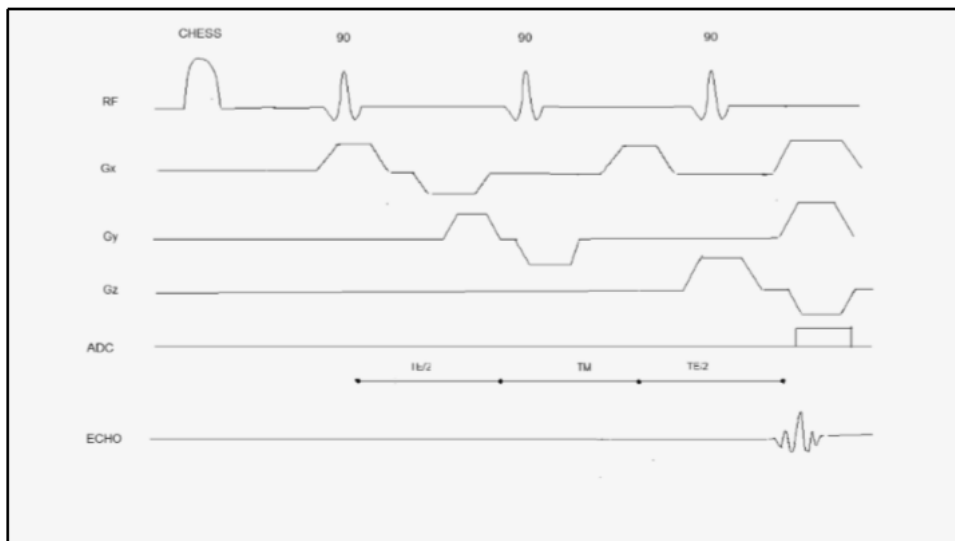
2.5.1.5. İnceleme teknikleri

Klinik MRS uygulamalarında DRESS (Depth resolved surface coil spectroscopy), PRESS (Point resolved surface coil spectroscopy), SPARS (Spatially resolved spectroscopy), STEAM (Stimulated echo acquisition method) gibi yöntemler mevcuttur. Bunlardan en çok STEAM ve PRESS kullanılmaktadır (Şekil 5 ve Şekil 6), (39). PRESS metodunda parametreler: TR 2000 ms, TE 135-270 ms şeklindedir. PRESS uzun eko zamanları için seçilmesi gereken volüm lokalizasyon metodudur (Şekil 5) . Bu yöntemde su baskılanmasında CHESS pulsları sadece volüm lokalizasyon işleminin başında uygulanabilir. STEAM metodu kısa T2 relaksasyon zamanına sahip olan metabolitlerin incelenmesinde kısa TE değerlerinin uygulanabilmesinden dolayı avantajlıdır (Şekil 6). Bu yöntemde su baskılanması, CHESS pulslarının başlangıçta veya volüm lokalizasyon frekanslarının hazırlık safhasında kullanılan eko zamanı ile ilişkisiz olarak sekans içerisinde kullanılabilmesinden dolayı daha etkili olarak yapılabilir. STEAM tekniğinin önemli dezavantajı harekete, çeşitli quantum etkilerine ve difüzyon işlemlerine ileri derecede

duyarlı olmasıdır. Genelde PRESS tekniği STEAM'e göre daha avantajlıdır. PRESS tekniğinde sinyal/gürültü oranı daha iyidir ve daha az sayıda uyarı yeterlidir. PRESS ile daha geniş dokulardan örnekleme sağlanabilir (3-27 cm³). STEAM'de uygun sinyal/gürültü oranı için daha fazla sayıda sinyal alınması gerekir. STEAM ile daha küçük alanlar örneklenebilir (2-3 cm³) (39).



Şekil 5 : PRESS sekansı diyagramı



Şekil 6 : STEAM sekansı diyagramı

2.5.1.5.1. Manyetik Alan Homojenitesi (shimming)

Proton MRS ile anlamlı bir spektrum elde edebilmek için incelenecek hacimde manyetik alan homojenitesinin sağlanmış olması gerekir. İnhomojenite 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. Manyetik alan homojenitesi shim koilleri ile sağlanır (39, 43). İyi bir shim daha dar metabolit pikleri, daha iyi spektral rezolüsyon ve artmış SNR sağlar (39).

2.5.1.6. Suyun ve Yağın Baskılanması

Proton MRS'de en büyük pik su protonlarının oluşturduğu piktir. Su yoğunluğu diğer metabolitlerin yoğunluğundan 10.000-100.000 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 (T_1) bağlıdır (39,43,46).

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 (43).

2.5.1.7. 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 tanıyamamızı sağlar (43).

TR: Uzun TR seçildiğinde MRG ile benzer şekilde SNR artar. Kısa TR (1500 ms) kullanılması spektrumda daha küçük pikler izlenmesine neden olur(43,46).

Number of acquisitions (NEX): Elde edilen sinyal MRG ile benzer şekilde kareköküyle doğru orantılıdır(47).

Voksel boyutu: Voksel boyutu SNR ile doğru orantılıdır. Voksel boyutu arttıkça SNR artar. SV MRS için yaklaşık 4-12 cm³ voksel boyutları kullanılır(47).

Manyetik alan gücü: Manyetik alan gücü arttıkça frekanslar ve frekansların ayrımı artar. Spektral rezolüsyonun yüksek olması için spektroskopik incelemelerin en az 1.5 T gücünde cihazlarla yapılması gerekir(39).

2.5.2.2. Metabolitler

N-asetil aspartat (NAA): Normal fonksiyona sahip nöronlarda bulunan nöronal ve aksonal kaynaklı olduğuna inanılan belirteçtir (36, 46). İnsan beyinde normal spektrumdaki en büyük piki NAA oluşturur. Rezonans yeri 2.0-2.02 ppm'dir (47). NAA pikindeki azalma normal nöronal dokunun kaybı, disfonksiyonu ya da yer

değiştirmesi olarak yorumlanır (48). Tümör dokusu, radyasyon nekrozu ve skar dokusu olan bölgelerde normal nöronların kaybına bağlı olarak NAA pikinde kayıp izlenir (36). Ayrıca beyin tümörlerinde NAA azalmasına ek olarak kolin miktarlarında da sıklıkla artış izlendiğinden Cho/NAA oranında artış beklenir (48).

Kreatin ve Fosfokreatin (Cr): 3.02 ppm'de (CH3'den kaynaklanan) izlenir. Total kreatin ve fosfokreatinin miktarını gösterir. 3.9 ppm'de CH2 grubundan kaynaklanan ikinci Cr piki bulunur (45, 49). 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 (50). 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 artar. Cr yalnızca intrasellüler olarak bulunur ve aynı zamanda hücresel yoğunluğun göstergesidir. Kreatin kinaz içermeyen tümörlerin beyin metastazlarında (beyin metastazlarının çoğunda) Cr izlenmez (8).Yapılan bir çalışmada düşük dereceli glial tümörlerde Cr miktarının yüksek olması tümörün progresyon süresini kısalttığı bulunmuştur (8).

Kolin (Cho): Kolin (Cho) sinyali aslında membran sentez ve degradasyonunda rol oynayan kolin içeren farklı bileşenlerin katkılarıyla oluşur (48). Cho piki spektrumda 3.22 ppm'de görülür. Beyin tümörlerindeki artışının artmış membran turnover'ına bağlı olduğu düşünülmekte olup in vitro çalışmalar tümörlerdeki artışın temel olarak artmış fosfokolin (PCho) seviyelerine bağlı olduğunu göstermektedir. Ayrıca kolin, tümörün hücre dansitesi ve  evre beyin dokularına infiltrasyonu ile korele olarak artar, bu nedenle Cho düzeylerinin tedavi planında tümör sınırlarını belirlemek için kullanılması öneren çalışmalar da mevcuttur (48, 51, 52).

Laktat (Lac): Laktat anaerobik metabolizmanın göstergesi olup artmış anaerobik glikoliz sonucunda artmaktadır (41,50). Normal beyin dokusunda genellikle saptanmamakla birlikte bazı tümörlerde, iskemiye yol açan yetersiz kan akımı durumlarında ya da nekrotik dokuda saptanabilir (41). Laktat “doublet” adını alan farklı piklere sahip olup spektrumda 1.30-1.33 ppm ve 4.1 ppm’de izlenir. Ancak ikinci pik suya çok yakın olduğundan genellikle baskılanır (49,50). TE değeri 144 ms olarak alınan spektrumda laktat piki tersine döner ve kolayca tanınır.

Lipid: Dokuda izlenen nekroz ve membran yıkımına bağlı olarak lipid piki gözlenebilir (47). Ayrıca tedaviye yanıt olarak gelişen nekrotik komponent nedeni ile saptanabilir (36, 45). Lipid pikleri 0.8, 0.9, 1.2, 1.3, 1.5 ve 1.6 ppm’de izlenir (45, 47).

Alanin (Ala): Alanin normal insan beyinde bulunmaz ancak 1.48 ppm’de çift pik olarak izlenir. Menenjiyom olgularında spektrumda alanin pikinin saptanması tipiktir (45).

Myoinositol (ml): Myoinozitol 3.56 ppm’de izlenir. ml seviyelerinin artmış glial hücre sayısını yansıttığı düşünülmekte olup özellikle grade II gliomalarda yüksek miktarda izlendiği bildirilmiştir (53). Ayrıca gliomatosis serebri hastalarında da artmış Cho değerleri izlenmediği durumlarda bile artmış myoinositol seviyeleri bulunabileceği bildirilmiştir (54). Myoinositol’ün; mani, diyabetik nöropati ve Alzheimer hastalıklarında azaldığı, gliomatozis serebride artış gösterebileceği bildirilmiştir (47).

Glutamat-Glutamin (Glx): Glutamat stimulator etkili bir nörotransmitter olup ayrıca mitokondri metabolizmasında rol oynar. Glutamin ise nörotransmitter aktivitenin düzenlenmesinde önemli bir metabolittir. Glutamat ve glutamin piki 2.0-2.1 ve 2.5 ppm arasındaki piklerin toplamı olarak değerlendirilir. Glutamatın Alzheimer hastalığında azaldığı, glutaminin Reye Sendromu ve hepatik ensefalopatide arttığı bildirilmiştir (47).

GABA: Glutamatın dekarboksilasyonu ile oluşur ve piki 3.0 ppm’de izlenir, GABA azalması ile epileptik nöbet sıklığı arasında ilişki bildirilmiştir (55).

2.5.1.9. MR spektroskopinin klinik kullanımı

Serebrovasküler hastalıklar: Serebral iskemi, serebral perfüzyonun azalmasına bağlı olarak gelişir. MRS çalışmalarında, akut iskemide ilk 24 saat içinde artan anaerobik metabolizmaya bağlı laktat pikinde artış gösterilmiştir (56). İskemi şiddetine göre NAA değerlerinde tama yakın kayıp izlenebilirken Cho/Cr oranı değişmez. Kronik dönemde ise NAA, Cho, Cr ve laktat oranları azalır (67). Enfarktın merkezinde NAA’da azalma izlenirken penumbra da laktatta artış ve normal NAA değerleri izlenir (56).

Tümörler: Beyin tümörlerinin tanısında ve takibinde MR spektroskopi, konvansiyonel MRG bulgularına önemli katkı sağlamaktadır. Glial tümörlerde yüksek selülarite ve hücre turnover’ına bağlı olarak Cho pikinde artış, normal nöronların hasarına bağlı olarak da NAA’da azalma izlenir (56). Anaerobik metabolizmadaki artışa bağlı olarak laktat pikinde, hücre yıkımı ve nekroza bağlı olarak da lipidlerde artış izlenebilir (56). Laktat, yüksek evreli gliomlarda daha fazla izlenir, fakat varlığı malignitenin güvenilir bir göstergesi değildir (56). Myoinositol seviyelerinin glial hücre sayısındaki artışı yansıttığı düşünülmektedir. Özellikle derece II gliomlarda artmış mI değerleri bildirilmiştir (48, 53). Gliomatozis serebri olgularında zaman zaman Cho değerlerinde artış olmasa bile MI düzeyinde artış izlenebileceği bilinmektedir (54). Menenjiyom olgularında alanin pikinin saptanması tipiktir (45). Cho sinyalleri yüksek evreli gliomlarda daha yüksek olma eğilimindedir. Cho piki tümöral hücre dansitesi ve çevre normal dokulara infiltrasyonu ile koreledir, bu nedenle Cho pikinin bir diğer olası kullanımı tümör sınırlarının belirlenmesidir (48, 51, 52). Metastazlarda çeşitli oranlarda artmış Cho, belirgin lipid ile azalmış Cr ve NAA pikleri beklenir (57). Lipid/Cr oranı metastaz ve yüksek grade glial tümör ayırımında en önemli parametredir (58, 59, 60). Primer santral sinir sistemi lenfomasında Cho/Cr oranında artış ile NAA/Cr ve NAA/Cho oranlarında azalma beklenir. Bu tümörlerde izlenen belirgin lipid piki ile Cho piki,

bu tümörleri glial tümörlerden ayırt etmede faydalıdır (61, 62). Tedavi sonrası, tedaviye yanıtı bağı olarak tümör hücrelerinin yerini nekroz alabilir. Bu durumda Cho'da azalma, lipid veya laktatta artış izlenebilir. Tümör progresyonu durumunda ise Cho/Cr oranındaki değişiklikler uyarıcı olup bu değişimler konvansiyonel MRG'de kontrast tutulumu görülmeden önce izlenir (63). Çeşitli çalışmalarda tedavi sonrası değerlendirmelerde artmış Cho pikinin progresyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (64). MRS, ölçüm yapılan bölge saf tümöral dokudan oluşuyorsa ayırıcı tanıda oldukça güvenilirdir. Ancak hem tümöral doku hem de nekroz mevcutsa, bu güvenilirlik azalır. Nüks ya da rezidü tümörlerde Cho/Cr ve Cho/NAA oranları normal beyaz cevhere göre artmıştır (65). Radyasyon nekrozunda ise NAA, Cr ve Cho piklerinde azalma ve 0-2.0 ppm arasında doku nekrozu ile ilişkili geniş lipid pikleri izlenir (66).

Demyelinizan hastalıklar: Multipl skleroz hastalarında yapılan MRS incelemelerinde ise akut plaklarda enflamasyonun derecesine göre değişen miktarlarda laktat piki izlenir. Akut myelin yıkımına bağı Cho ve lipid piklerinde artış olabilir (67). NAA, akut dönemde normal sınırlarda olabilir, ancak kronik plaklarda NAA pikince azalma izlenir. MI pikinde ise hem akut hem kronik dönemde artış mevcuttur (68).

Epilepsi: Epilepsi hastalarında yapılan MRS incelemelerinde nöbete odağında laktat artışı izlenebilir ve nöbetten sonraki birkaç saat boyunca bu artış sebat edebilir. Bu nedenle, bu belirteç nöbet aktivitesini göstermek amacıyla kullanılabilir (69). Temporal lob epilepsisinde NAA pikinde azalma izlenir, atrofik hipokampusta ise NAA/Cho ve NAA/Cr oranları azalır (70). Ayrıca GABA azalması ile epileptik nöbet sıklığında arasında ilişki bildirilmiştir (55).

Beyin abseleri: Beyin abselerinde nöral dokuda görmeyi beklediğimiz NAA, Cho, Cr gibi karakteristik pikler izlenmez ya da azalmıştır (71). Asetat, alanin, laktat, aminoasit, lipid, süksinat piklerinin izlenmesi ise olasıdır (72, 73).

2.6. Glial Tümörlerin Tedavisinde Başlıca Özellikler

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 (74). Çıkarılan tümör dokusunun oranı arttıkça nöbet kontrolü sağlanmakta, tümörün patolojisine bağlı farklılıklar göstermekle birlikte tümörün nüks etme olasılığı azalmakta, nüks etmesi için geçecek olan 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 ya da en azından geciktirilmesi için radyoterapi (RT) ve kemoterapi uygulanmaktadır (75,76).

2.6.1. Prognoz

Pilositik astrositomlar yavaş büyüyen ve düşük dereceli (derece 1) tümörler olup sadece cerrahi ile tedavi edildiklerinde bile 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım oranları %95'ten yüksektir. Bazı pilositik astrositomların kendiliğinden regrese oldukları bilinmektedir. Çok nadir olgularda, özellikle radyoterapi ile tedavi uygulananlarda, değişken bir aralıktan sonra, anaplastik özelliklerin gelişmesi ile malign transformasyon görülebilmektedir(76). Diffüz astrositik tümörler içerisinde derece II astrositomların prognozu IDH mutasyon varlığına göre değişkenlik göstermektedir. IDH mutasyonun bilinmediği dönemlerde bu tümörlerin medyan sağkalım süreleri 6 – 8 yıl olarak bildirilmekteydi. Ancak son 2 dekatta yapılan

Çalışmaların sonucunda IDH mutasyonu bulunan olguların medyan sağkalım sürelerinin daha uzun olduğu (10,9 yıl) gösterilmiştir. Derece II astrositomlar içerisinde gemisitositik morfoloji gösteren olguların daha erken dönemde progresyon geliştirdiği ve prognozlarının diğer morfolojik tiplere kıyasla daha kötü olduğu bildirilmektedir. Benzer şekilde derece III anaplastik astrositomların prognozunu belirlemede de IDH mutasyon durumunun önemi büyüktür. IDH mutasyon öncesi dönemde bu tümörlerin medyan sağkalım süreleri 3-5 yıl olarak bildirilmekteydi. Ancak yakın zamanda yapılan çalışmalarda, IDH mutasyonu olan olguların medyan sağkalım sürelerinin 9,3 yıl olduğu bildirilmektedir. Glioblastom tüm tümörler içerisinde en kötü prognozlu tümörlerden biridir. Olguların büyük bir kısmı ilk tanı tarihinden sonraki 15 – 18 ay içerisinde kaybedilir. 5 yıllık sağkalım oranı %5’ten düşüktür. Glioblastom alt tipleri içerisinde dev hücreli glioblastom ve düşük dereceli glial bir tümörden malign transformasyon ile gelişen sekonder glioblastomların prognozunun diğer alt tiplere kıyasla nispeten daha iyi olduğu bildirilmektedir. Dev hücreli glioblastomların 5 yıllık sağkalım oranı %10’dan yüksektir. 2016 DSÖ yeni sınıflaması ile eklenen epitelioid glioblastomların prognozu ise diğer alt tiplere kıyasla daha kötü olup medyan sağkalım süresi 6,3 aydır. Oligodendrogliomların medyan sağkalım süreleri 11,6 yıl, oligoastrositomların medyan sağkalım süreleri 6,6 yıldır. 10 yıllık sağkalım oranları ise sırasıyla %51 ve %49’dur. 1p19q kodelesyonunun oligodendrogliomlarda sağkalım üzerindeki etkisini belirlemek için yapılan çalışmaların sonuçları çelişkili bulunmuştur. Anaplastik oligodendrogliomların medyan sağkalım süreleri 1 yıl ile 3,9 yıl arasında, 5 yıllık ve 10 yıllık sağkalım oranları ise sırasıyla %52,2 ve %39,9 olarak bildirilmekteydi. Ancak yapılan son çalışmalarda, 1p19q kodelesyonu bulunan olguların medyan sağkalım süreleri 8,5 yıl; kodelesyon bulunmayan olguların ise medyan sağkalımı 3,7 yıl olarak saptanmıştır (21,23,77).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Radyoloji Anabilim Dalı Akademik Kurulundan ve DEÜ Tıp Fakültesi Başhekimliğinden ve DEÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulundan çalışma öncesinde izin alınmıştır (DEÜTF Etik kurulu onay tarihi: 08.05.2019, Karar no: 2019/12_47) (EK-1).

3.1. Hasta seçimi, dışlama ve dahil edilme kriterleri

Araştırmada Ocak 2015 / Mart 2019 yılları arasında, beyin tümörü nedeni ile DEÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroşirürji Anabilim Dalı'na başvuran olgulara ait, Radyoloji Anabilim Dalında, pre-operatif dönemde intrakranial kitlesel lezyona ve/veya post-operatif dönemde olup rezidü intrakranial kitlesel lezyona yönelik elde olunmuş single voksel MR Spektroskopi incelemesi bulunan 203 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Dünya Sağlık Örgütü tarafından belirlenen kriterler ölçüsünde cerrahi işlem sonrası histopatolojik olarak glial tümör tanısı kesinleşmiş, kadın ve erkek olmak üzere erişkin yaş grubundan, IDH mutasyon durumu resmi patoloji sonucunda belirtilen 49 hastaya ait iki ayrı 1,5 T MRG cihazı ile elde olunan single voksel MR Spektroskopi verileri çalışmaya dahil edildi.

Single voksel incelemede artefaktlar (hasta veya cihaz kaynaklı) nedeni ile yeterli veri elde edilemeyen, tümör dokusunun hemorajik, kistik-nekrotik alanlarından dolayı solid komponentine yönelik spektrumun elde edilememesi sonucu MRS spektrumu yeterli kalitede olmayan, glial tümör dışı tanı alan, kitlesel lezyon yerleşimi ve/veya başka bir nedenle histopatolojik tanı elde edilemeyen, MRS incelemenin elde olunduğu pre-operatif ve/veya post-operatif dönemde radyoterapi ve/veya kemoterapi tedavisi almış olan, rezidü kitlesel lezyon uzun aksı 15 mm'den küçük olan, glial tümör dışı histopatolojik tanı alan, IDH mutasyon durumu resmi patoloji sonucunda belirtilmeyen ve hastane bilgi sisteminde resmi histopatoloji sonucu bulunmayan 154 hasta çalışma dışında bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen 49 olgunun; 33'ü pre-operatif dönemde elde olunan single voksel MRS incelemesi, çalışmaya dahil olma kriterlerine uyan şekilde rezidü kitlesi bulunan 16 olgunun ise post-operatif dönemde elde olunan single voksel MRS incelemesi değerlendirildi.

3.2. MRS Görüntüleme Protokolü

Çalışmaya alınan hastalara DEÜ Hastanesi Radyoloji bölümü MRG ünitesinde Philips Achieva 1,5 T (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) ve Philips Intera 1,5 T (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) olmak üzere iki ayrı MRG cihazı ile single voksel MR Spektroskopi incelemeleri yapılmıştır.

MR Spektroskopi inceleme protokolünde öncelikle aksial-sagittal-koronal planlarda 5 mm kesit kalınlığı ile TSE T2A görüntüler (TR:6000 msn, TE:120 msn) elde edildi. T2 ağırlıklı görüntüler elde edildikten sonra saptanan lezyonlar iki boyutlu (2D) single voksel (TE:144 ms) MR Spektroskopi inceleme ile değerlendirildi. Spektroskopik inceleme İ.V. kontrast madde enjeksiyonu öncesinde yapıldı. MR Spektroskopi tetkiki PRESS tekniği kullanılarak TR 1500 ms, TE 144 ms değerleri ile yapıldı. Su baskılama ve shimming ayarları cihaz tarafından otomatik olarak gerçekleştirildi.

3. 2. 1. Ölçümler ve Hasta Grubunun Oluşturulması

Lezyonun boyutuna göre ortalama 4-8 cm³ voksel boyutu seçildi. Single voksel incelemede VOI seçimi öncesi alınan aksial, koronal ve sagittal TSE T2 görüntülerde tümör hücrelerinin yoğun olarak izlendiği düzey belirlendi. VOI; mümkün olduğunca tümöral bölgenin solid bölümüne, tamamıyla patolojiyi içerecek şekilde yerleştirildi. İncelenecek bölge belirlenirken kalvaryal kemik doku, BOS ve sinüs kavitelerinden mümkün olduğunca uzak lokalizasyondan ölçüm yapıldı. Karşılaştırma amaçlı karşı hemisfere yerleştirilen VOI'nin ile patolojik düzeye yerleştirilen VOI ile eşit hacimde ve simetrik lokalizasyonda olmasına dikkat edildi. Elde edilen metabolit rezonans lokalizasyonları Cho 3.22 ppm, Cr 3.02 ppm, Cr2

3.94 ppm, NAA 2.02 ppm, Myoinozitol 3.56 ppm, Laktat 1,3 ppm olarak belirlendi. Elde edilen spektrumdan maksimum alan(A) ve yükseklik(H) verisi olarak NAA/Cr, NAA/Cho, Cho/NAA, Cho/Cr ve mI/Cr oranları hesaplandı. Simetrik normal dokudan elde edilen optimal MRS spektrumu bulunan hastalar için yapılan subgrup analizinde laktat piki değerlendirmesi amacı ile simetrik normal dokudan elde edilen SV MRS ve tümör dokusundan elde edilen SV MRS spektrumu karşılaştırıldı. Yapılan diğer bir subgrup analizinde ise glial tümörü olan hastalarda yalnızca Philips Achieva 1,5 T (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) cihazında aynı spektral parametreler ile elde olunan SV MRS incelemede cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanan “Cr alan (A)” ,“Cr yükseklik (H)” , “Cr2 alan (A)” ,“Cr2 yükseklik (H)” ölçümleri ile kreatin metabolit miktarlarındaki değişiklikler değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen glial tümör tanılı olgular yapılan tüm istatistiksel analizler için (ana çalışma grubu ve subgruplarda dahil olmak üzere) ‘yüksek dereceli/düşük dereceli’ ve ‘IDH mutant tip/ IDH wild tip’ olarak ayrı ayrı gruplandırıldı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences for Windows) istatistik paket programı ile değerlendirildi. Shapiro Wilk testinde iki grup karşılaştırmalarında parametrik dağılım gösteren değişkenler için Student t testi, non-parametrik dağılım gösteren değişkenler için Mann Whitney U Testi kullanıldı. İki nitel değişkenin karşılaştırılmasında Ki-kare testinin exact yöntemi kullanıldı. Medcalc programında Cho/NAA ve Cho/Cr oranları için ROC eğrileri çizilerek eğri altında kalan alan ve eşik değerler hesaplandı. Tüm istatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

3.4. Araştırmanın değişkenlerinin tanımlanması

3.4.1. Bağımlı değişkenler:

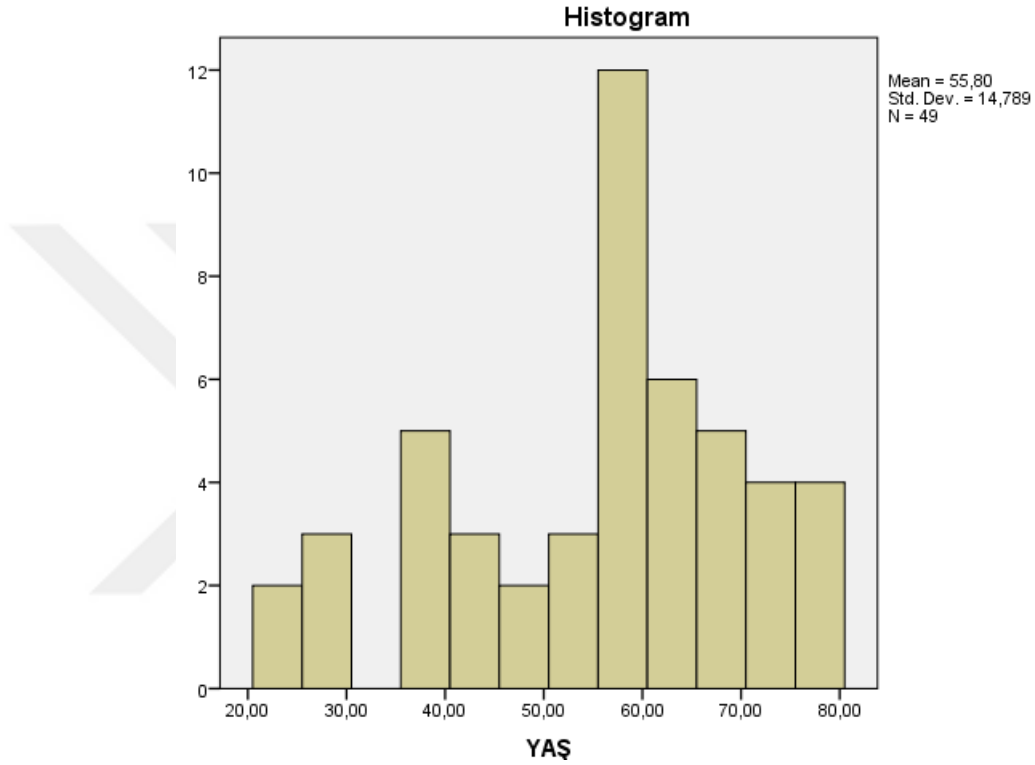
İncelemenin yapıldığı MRS cihazı; çalışmaya alınan hastalara DEÜ Hastanesi Radyoloji bölümü MRG ünitesinde Philips Achieva 1,5 T (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) ve Philips Intera 1,5 T (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) gücünde iki ayrı MRG cihazı ile aynı çekim protokolünde single voksel MRS incelemeleri yapılmıştır. Yapılan çalışmalar ışığında MRG tesla değeri; yani gücü arttıkça spektrumda izlenen metabolitlerin gösterilebilirliği ve miktarının arttığı ancak oransal verilerde anlamlı farklılık olmadığı kabul edilmektedir. İncelemenin yapıldığı Çalışmada PRESS sekansı kullanılarak elde edilen single voksel (TE:144 ms) MRS ölçümleri yapılmıştır. Seçilen TE parametrelerine göre spektrumda izlenen metabolit değişiklik gösterebilmektedir. VOI boyutu (en küçüğü 4 cm³, en büyüğü ise 8 cm³) ve MRS inceleme ile elde edilen metabolitlerin kantitatif ve oransal verileri (MRG cihazında otomatik olarak hesaplanan sayısal veriler) çalışmanın bağımlı değişkenlerini oluşturmaktadır.

3.4.2. Bağımsız değişkenler:

Hasta popülasyonu, hasta yaşı, cinsiyet, kronik veya ek hastalık varlığı, histopatolojik inceleme sonuçları olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

49 hastanın 34'ü (%69,4) erkek, 15'i (%30,6) kadındı. Hastaların yaşları 23 ile 79 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması $55,8 \pm 14,7$ olarak hesaplandı.



Şekil 7 : Çalışmaya dahil edilen 49 hastanın yaşlara göre dağılımı

Tüm hastalara kitlesel lezyona yönelik cerrahi operasyon uygulandı ve histopatoloji incelemeleri yapıldı. Doku tanıları; 29 olgu (%59,1) glioblastom, 4 olgu (%8,1) anaplastik astrositom, 4 olgu (%8,1) anaplastik oligodendrogliom, 7 olgu (%14,5) diffüz astrositom, 4 olgu (%8,1) oligodendrogliom ve 1 olgu (%2,1) pilositik astrositom şeklinde tanı aldı (Tablo 4).

Tablo 4: Çalışmaya dahil edilen 49 olgunun histopatolojik tanıları

HİSTOPATOLOJİK TANI	OLGU SAYISI	OLGU YÜZDESİ	E	K	IDH WILD	IDH MUTANT
Glioblastom	29	%59,1	22	7	28	1
Anaplastik Astrositom	4	%8,1	3	1	3	1
Anaplastik Oligodendrogliom	4	%8,1	2	2	0	4
Diffüz Astrositom	7	%14,5	4	3	3	4
Oligodendrogliom	4	%8,1	2	2	0	4
Pilositik Astrositom	1	%2,1	1	0	1	0
Toplam	49	%100	34	15	35	14

Olgular ‘yüksek dereceli glial tümör (derece 3 ve 4) ve düşük dereceli (derece 1 ve 2) glial tümör olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Diğer tarafta ise aynı hasta grubu tümör derecelerine bakılmaksızın immunohistokimya sonuçları ile ‘IDH wild tip ve IDH mutant tip’ olmak üzere iki gruba ayrıldı.

49 hastanın 12’si (%24,5) düşük dereceli glial tümör, 37’si (%75,5) yüksek dereceli glial tümör tanısı aldı. Düşük ve yüksek dereceli glial tümörlü hastaların cinsiyete göre dağılımı Tablo 5’te verilmiştir.

Tablo 5 : Çalışmaya dahil edilen 49 glial tümörlü hastanın yüksek ve düşük derece özelliklerine göre gruplanması ve cinsiyete göre dağılımı

WHO Sınıflaması(2016)	Erkek	Kadın	Toplam
Yüksek derece	27	10	37
Düşük derece	7	5	12
Toplam	34	15	49

Yüksek veya düşük derece ayrımı yapılmaksızın IDH wild tip ve mutant tip özelliklerine göre gruplanan 49 hastanın ise 14'ü (%28,6) IDH mutant tip, 35'i (%71,4) IDH wild tip olarak tanı aldı. IDH wild ve IDH mutant durumunun cinsiyetlere göre dağılımı Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6: IDH wild tip ve IDH mutant tip glial tümör tanılı hastaların cinsiyete göre dağılımı

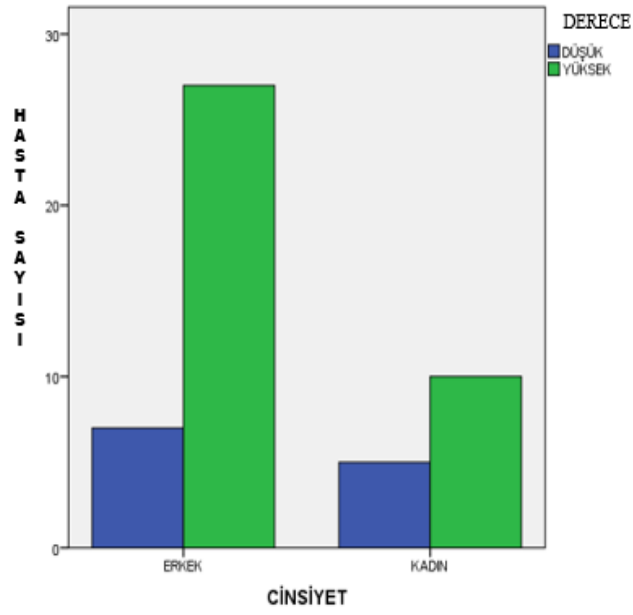
İmmünohistokimya Sonuçları	Erkek	Kadın	Toplam
IDH wild tip	27	8	35
IDH mutant tip	7	7	14
Toplam	34	15	49

Tablo 7: Glial tümör tanılı hastaların IDH wild tip / IDH mutant tip ve yüksek derece / düşük derece durumuna göre dağılımı

	Yüksek derece	Düşük derece	Toplam
IDH wild tip	31	4	35
IDH mutant tip	6	8	14
Toplam	37	12	49

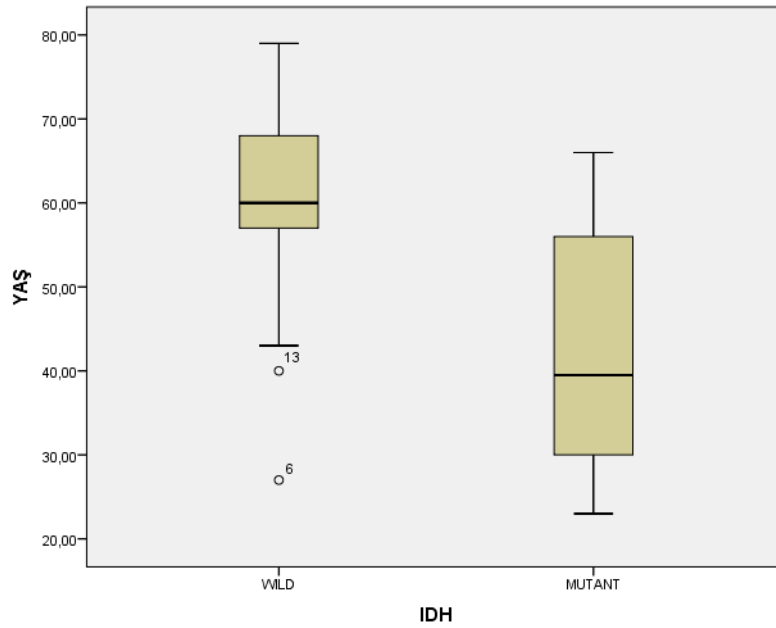
Şekil 7'de histogram grafiğinde de görüldüğü üzere non-parametrik dağılım gösteren hasta yaşları için Mann Whitney U testi, cinsiyet verileri için ise Ki Kare testi uygulandı.

Çalışmaya dahil olan 49 glial tümörlü hastada düşük ve yüksek derece ayrımında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p değeri yaş için 0,124, cinsiyet için 0,473).



Şekil 8 : Yüksek ve düşük dereceli glial tümör tanılı hastaların cinsiyete göre dağılımı

IDH wild ve IDH mutant tip ayrımında cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmazken yaş açısından anlamlı farklılık mevcuttu (p değeri cinsiyet için 0,69, yaş için <0.001). IDH wild tip grupta ortalama yaş 61 ($\pm 11,2$), IDH mutant grupta ortalama yaş 42,6 ($\pm 13,6$) bulundu.



Şekil 9: IDH wild tip ve IDH mutant tip glial tümör tanılı hastaların yaşa göre dağılımı

Her iki grup için Shapiro Wilk testinde parametrik dağılım gösteren Cho/Cr-H verileri için Student T testi, non-parametrik dağılım gösteren NAA/Cr, NAA/Cr-H, Cho/Cr, NAA/Cho, NAA/Cho-H, Cho/NAA, Cho/NAA-H verileri için ise Mann Whitney U testi uygulandı.

Düşük dereceli ve yüksek dereceli olarak gruplanan olgularda;

NAA/Cr değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı($p=0.825$). NAA/Cr-H (yükseklik) değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.280$).

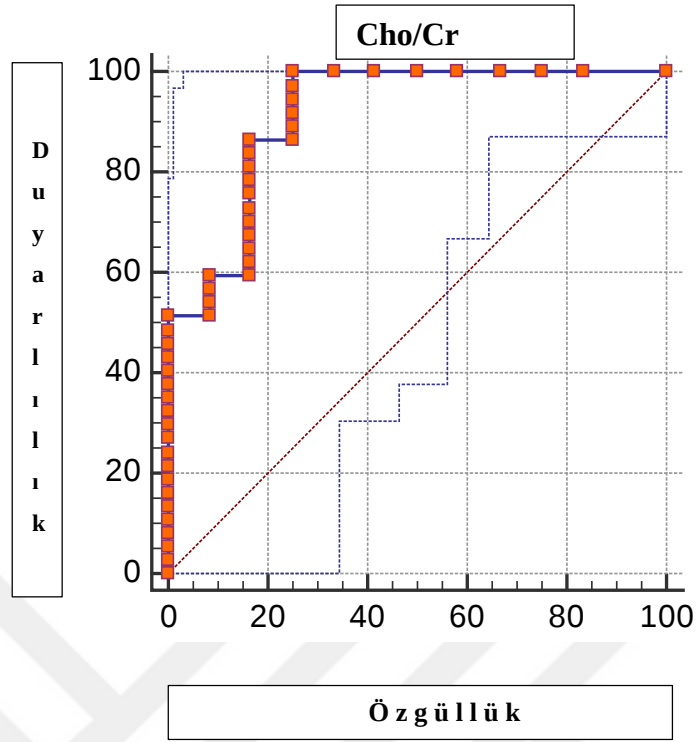
Cho/Cr değerleri arasında anlamlı fark saptandı($p<0,001$). Cho/Cr-H (yükseklik) değerleri arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).

NAA/Cho değerleri arasında anlamlı fark saptandı($p<0,001$). NAA/Cho-H (yükseklik) değerleri arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,001$).

Cho/NAA değerleri arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Cho/NAA-H (yükseklik) değerleri arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,001$).

Cho/Cr ortalaması yüksek dereceli grupta $3,84 \pm 1,7$, düşük dereceli grupta $1,57 \pm 0,86$ bulundu. Cho/NAA yüksek dereceli grupta ortalama $6,05 \pm 2,7$, düşük dereceli grupta ortalama $1,91 \pm 1,1$ bulundu.

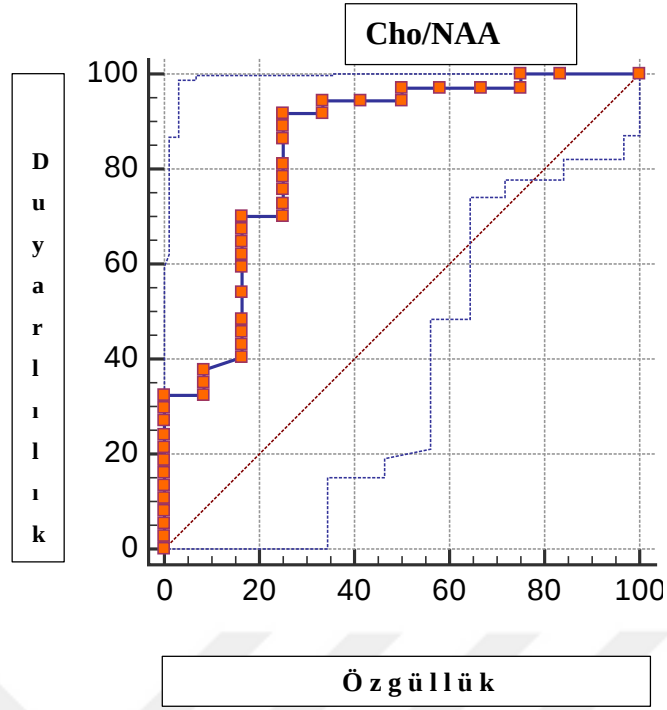
Düşük grade-yüksek dereceli glial tümör ayrımı için ROC eğrisi çizildiğinde eğri altında kalan alanlar Cho/Cr ve Cho/NAA için sırasıyla $0,914 [0,799-0,975]$ ve $0,846 [0,714-0,933]$ bulundu (Şekil 10, Şekil 11). Eşik değerler Cho/Cr oranı için 2,39 olarak seçildiğinde duyarlılık %86,5, özgüllük %83,4; Cho/NAA oranı için 2,03 seçildiğinde duyarlılık %91,9, özgüllük %75 olarak bulundu.



Şekil 10: YD ve DD şeklinde gruplanan olgularda Cho/Cr oranı için çizilen ROC eğrisinde eğri altında kalan alan 0,914 [0,799-0,975] ölçüldü.

Tablo 8: YD ve DD şeklinde gruplanan olgularda Cho/Cr oranı için çizilen ROC eğrisinde seçilecek eşik değere göre sensitivite ve spesifite oranları

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	95% CI	-LR	95% CI
≥0.51	100.00	90.5 - 100.0	0.00	0.0 - 26.5	1.00	1.0 - 1.0		
>1.7	100.00	90.5 - 100.0	75.00	42.8 - 94.5	4.00	1.5 - 10.7	0.00	
>2.17	86.49	71.2 - 95.5	75.00	42.8 - 94.5	3.46	1.3 - 9.3	0.18	0.07 - 0.4
>2.39	86.49	71.2 - 95.5	83.33	51.6 - 97.9	5.19	1.5 - 18.5	0.16	0.07 - 0.4
>2.96	59.46	42.1 - 75.2	83.33	51.6 - 97.9	3.57	1.0 - 13.0	0.49	0.3 - 0.8
>3.01	59.46	42.1 - 75.2	91.67	61.5 - 99.8	7.14	1.1 - 47.5	0.44	0.3 - 0.7
>3.19	51.35	34.4 - 68.1	91.67	61.5 - 99.8	6.16	0.9 - 41.3	0.53	0.4 - 0.8
>3.24	51.35	34.4 - 68.1	100.00	73.5 - 100.0			0.49	0.3 - 0.7
>8.89	0.00	0.0 - 9.5	100.00	73.5 - 100.0			1.00	1.0 - 1.0



Şekil 11: YD ve DD şeklinde gruplanan olgularda Cho/NAA oranı için çizilen ROC eğrisinde, eğri altında kalan alan 0,846 [0,714-0,933] bulundu.

Tablo 9: YD ve DD şeklinde gruplanan olgularda Cho/NAA oranı için çizilen ROC eğrisine göre seçilecek eşik değere göre sensitivite ve spesifite oranları

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	95% CI	-LR	95% CI
≥0.58	100.00	90.5 - 100.0	0.00	0.0 - 26.5	1.00	1.0 - 1.0		
>0.92	100.00	90.5 - 100.0	25.00	5.5 - 57.2	1.33	1.0 - 1.8	0.00	
>1.34	97.30	85.8 - 99.9	25.00	5.5 - 57.2	1.30	0.9 - 1.8	0.11	0.01 - 0.9
>1.51	97.30	85.8 - 99.9	50.00	21.1 - 78.9	1.95	1.1 - 3.4	0.054	0.007 - 0.4
>1.59	94.59	81.8 - 99.3	50.00	21.1 - 78.9	1.89	1.1 - 3.3	0.11	0.03 - 0.5
>1.67	94.59	81.8 - 99.3	66.67	34.9 - 90.1	2.84	1.3 - 6.3	0.081	0.02 - 0.3
>1.84	91.89	78.1 - 98.3	66.67	34.9 - 90.1	2.76	1.2 - 6.2	0.12	0.04 - 0.4
>2.03	91.89	78.1 - 98.3	75.00	42.8 - 94.5	3.68	1.4 - 9.8	0.11	0.03 - 0.3
>2.79	70.27	53.0 - 84.1	75.00	42.8 - 94.5	2.81	1.0 - 7.7	0.40	0.2 - 0.7
>2.8	70.27	53.0 - 84.1	83.33	51.6 - 97.9	4.22	1.2 - 15.2	0.36	0.2 - 0.6
>3.82	40.54	24.8 - 57.9	83.33	51.6 - 97.9	2.43	0.6 - 9.1	0.71	0.5 - 1.0
>3.96	37.84	22.5 - 55.2	91.67	61.5 - 99.8	4.54	0.7 - 31.0	0.68	0.5 - 0.9
>4.39	32.43	18.0 - 49.8	91.67	61.5 - 99.8	3.89	0.6 - 26.9	0.74	0.6 - 1.0

IDH mutant tip ve IDH wild tip olarak gruplanan glial tümörlü olgularda;

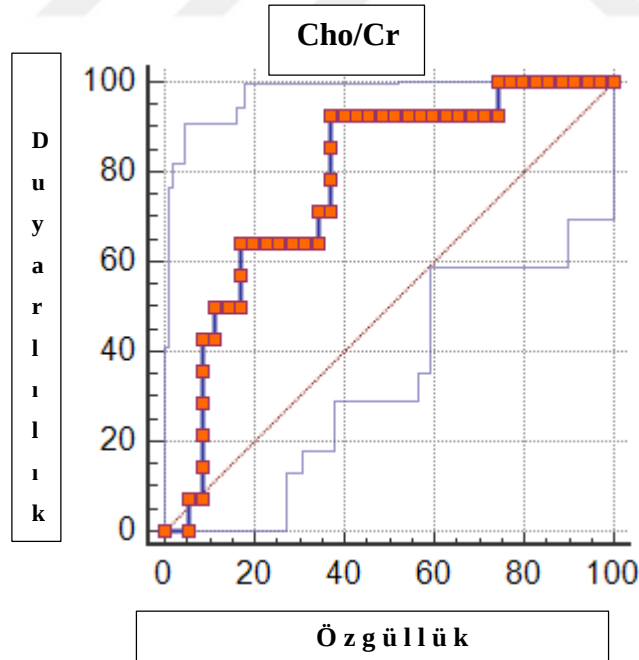
NAA/Cr ve NAA/Cr-H değerleri ve arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,543$, $p=0,535$).

NAA/Cho ve NAA/Cho-H değerleri arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,191$, $p=0,101$).

Cho/NAA ve Cho/NAA-H değerleri arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,118$, $p=0,101$).

Cho/Cr ve Cho/Cr-H oranları arasında anlamlı istatistiksel fark saptandı ($p=0,003$, $p=0,014$).

Cho/Cr IDH wild grupta ortalama $3,7 \pm 1,9$, IDH mutant grupta ortalama $2,2 \pm 0,94$ bulundu. IDH wild ve mutant tip glial tümör ayrımı için Cho/Cr ve Cho/Cr-H oranı için ROC eğrisi çizildiğinde eğri altında kalan alanlar sırasıyla $0,776$ [$0,634-0,882$] ve $0,738$ [$0,592-0,853$] bulundu (Şekil 10, Şekil 11). Cho/Cr oranı için eşik değer $3,01$ seçildiğinde duyarlılık %92,9, özgüllük %62,9; Cho/Cr-H oranı için eşik değer $2,6$ seçildiğinde duyarlılık %92,9, özgüllük %60 bulundu.



Şekil 12: IDH wild ve mutant tip şeklinde gruplanan olgularda Cho/Cr oranı için çizilen ROC eğrisinde, eğri altında kalan alan $0,776$ [$0,634-0,882$] bulundu.

Tablo 10: IDH wild ve mutant tip şeklinde gruplanan Cho/Cr oranı için çizilen ROC eğrisinde seçilecek eşik değere göre sensitivite ve spesifite oranları

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+LR	95% CI	-LR	95% CI
<0.59	0.00	0.0 - 23.2	100.00	90.0 - 100.0			1.00	1.0 - 1.0
≤0.59	7.14	0.2 - 33.9	100.00	90.0 - 100.0			0.93	0.8 - 1.1
≤1.23	7.14	0.2 - 33.9	91.43	76.9 - 98.2	0.83	0.09 - 7.3	1.02	0.9 - 1.2
≤1.69	42.86	17.7 - 71.1	91.43	76.9 - 98.2	5.00	1.4 - 17.3	0.63	0.4 - 1.0
≤2.08	42.86	17.7 - 71.1	77.14	59.9 - 89.6	1.88	0.8 - 4.4	0.74	0.5 - 1.2
≤2.19	57.14	28.9 - 82.3	77.14	59.9 - 89.6	2.50	1.2 - 5.3	0.56	0.3 - 1.0
≤2.36	57.14	28.9 - 82.3	65.71	47.8 - 80.9	1.67	0.9 - 3.2	0.65	0.3 - 1.2
≤2.44	64.29	35.1 - 87.2	65.71	47.8 - 80.9	1.88	1.0 - 3.4	0.54	0.3 - 1.1
≤2.45	64.29	35.1 - 87.2	62.86	44.9 - 78.5	1.73	1.0 - 3.1	0.57	0.3 - 1.2
≤2.5	71.43	41.9 - 91.6	60.00	42.1 - 76.1	1.79	1.1 - 3.0	0.48	0.2 - 1.1
≤2.6	92.86	66.1 - 99.8	60.00	42.1 - 76.1	2.32	1.5 - 3.6	0.12	0.02 - 0.8
≤3.59	92.86	66.1 - 99.8	14.29	4.8 - 30.3	1.08	0.9 - 1.3	0.50	0.06 - 3.9
≤3.7	100.00	76.8 - 100.0	14.29	4.8 - 30.3	1.17	1.0 - 1.3	0.00	
≤5.22	100.00	76.8 - 100.0	0.00	0.0 - 10.0	1.00	1.0 - 1.0		

4 anaplastik oligodendrogliom ve 4 oligodendrogliom hastasının tümünde 1p/19q kodelesyonu saptandı (%100).

Çalışmaya dahil edilen glial tümörlü 49 olgunun 40'ında (mI/Cr)H ve (mI/Cr)A verilerine ulaşıldı. Bu 40 hasta 'düşük dereceli ve yüksek dereceli' ve 'IDH mutant tip ve IDH wild tip' şeklinde iki ayrı alt gruba ayrıldı.

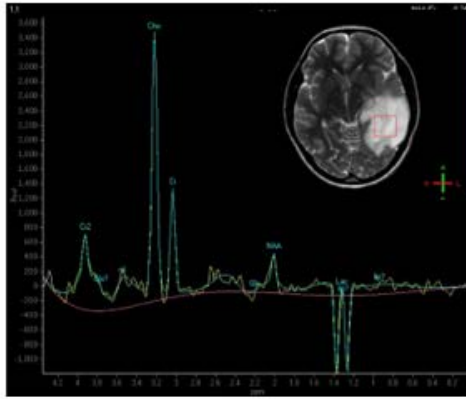
Shapiro Wilk testinde non-parametrik dağılım gösteren (mI/Cr)H ve (mI/Cr)A verileri için Mann Whitney U testi uygulandı.

Düşük dereceli ve yüksek dereceli hasta grubu ile (mI/Cr)H ve (mI/Cr)A değerleri arasında anlamlı istatistiksel fark saptandı (sırasıyla $p=0.017$, $p=0.026$). mI/Cr oranı düşük dereceli glial tümörlerde, yüksek dereceli glial tümörlere kıyasla görece daha yüksek izlendi.

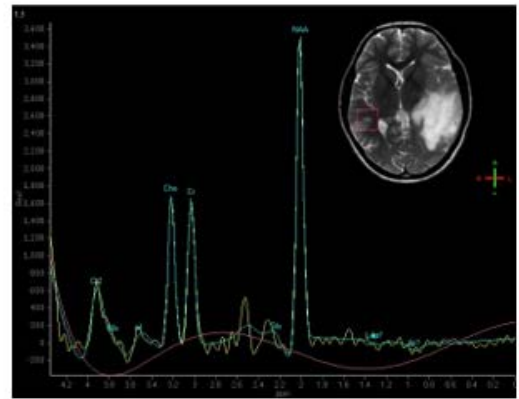
IDH mutant tip ve IDH wild tip şeklinde gruplanan olgularda (mI/Cr)H ve (mI/Cr)A değerleri arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.105$, $p=0.55$).

Çalışmaya dahil edilen 49 olgunun 40'ında simetrik normal hemisferden elde olunan SV MRS spektrumu ve tümör düzeyinden elde olunan SV MRS spektrumu ile karşılaştırmalı yapılan değerlendirmede; hastalar 'laktat piki var' ve 'laktat piki yok' şeklinde gruplandırıldı. 9 hasta optimal simetrik normal hemisfer MRS spektrumuna ulaşılamaması nedeni ile analiz dışında bırakıldı.

Örnek olgu:



Laktat piki: var



Laktat piki: yok

Düşük dereceli grubu oluşturan 11 hastanın 1'inde (%0,1), (derece 1- pilositik astrositom) laktat piki izlenirken, yüksek dereceli grubu oluşturan 29 hastanın 20'sinde (%69) laktat piki saptandı. Düşük dereceli ve yüksek dereceli hasta grubu arasında, yüksek dereceli hasta grubu lehine laktat piki açısından anlamlı istatistiksel fark saptandı (Ki kare testi, $p < 0,001$).

Tablo 11: Düşük ve yüksek dereceli glial tümörlerde laktat piki.

		LAKTAT PİKİ		TOPLAM
		VAR	YOK	
IDH	WILD	18	11	29
	MUTANT	3	8	11
TOPLAM		21	19	40

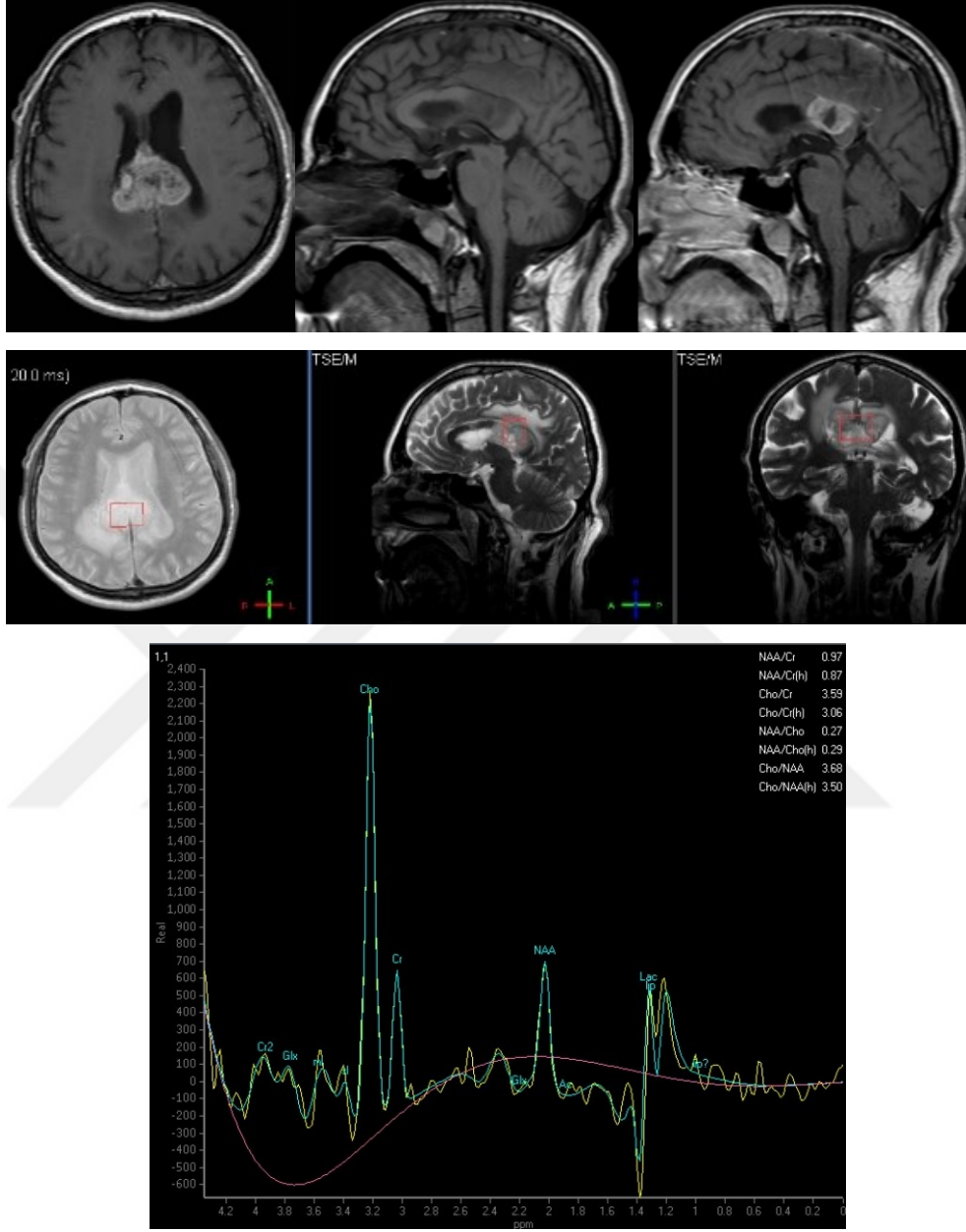
49 hasta içerisinde aynı MRG cihazında, aynı spektral parametreler ile kantitatif veri olarak elde olunan 27 hastanın Cr-A (A:alan), Cr-H (H: yükseklik), Cr2-A (A:alan) , Cr2-H (H: yükseklik) verileri subgrup olarak değerlendirildi. Shapiro Wilk testinde non-parametrik dağılım gösteren Cr-A, Cr-H, Cr2-A ve Cr2-H kantitatif verileri için Mann Whitney U testi uygulandı.

Düşük dereceli ve yüksek dereceli hasta grubu arasında, Cr-A, Cr-H, Cr2-A ve Cr2-H değerleri açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,376$, $p=0,439$, $p=0,698$, $p=0,472$).

IDH mutant tip ve IDH wild tip hasta grubu için Cr-A, Cr-H, Cr2-A ve Cr2-H değerleri arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,265$, $p=0,288$, $p=0,184$, $p=0,832$).

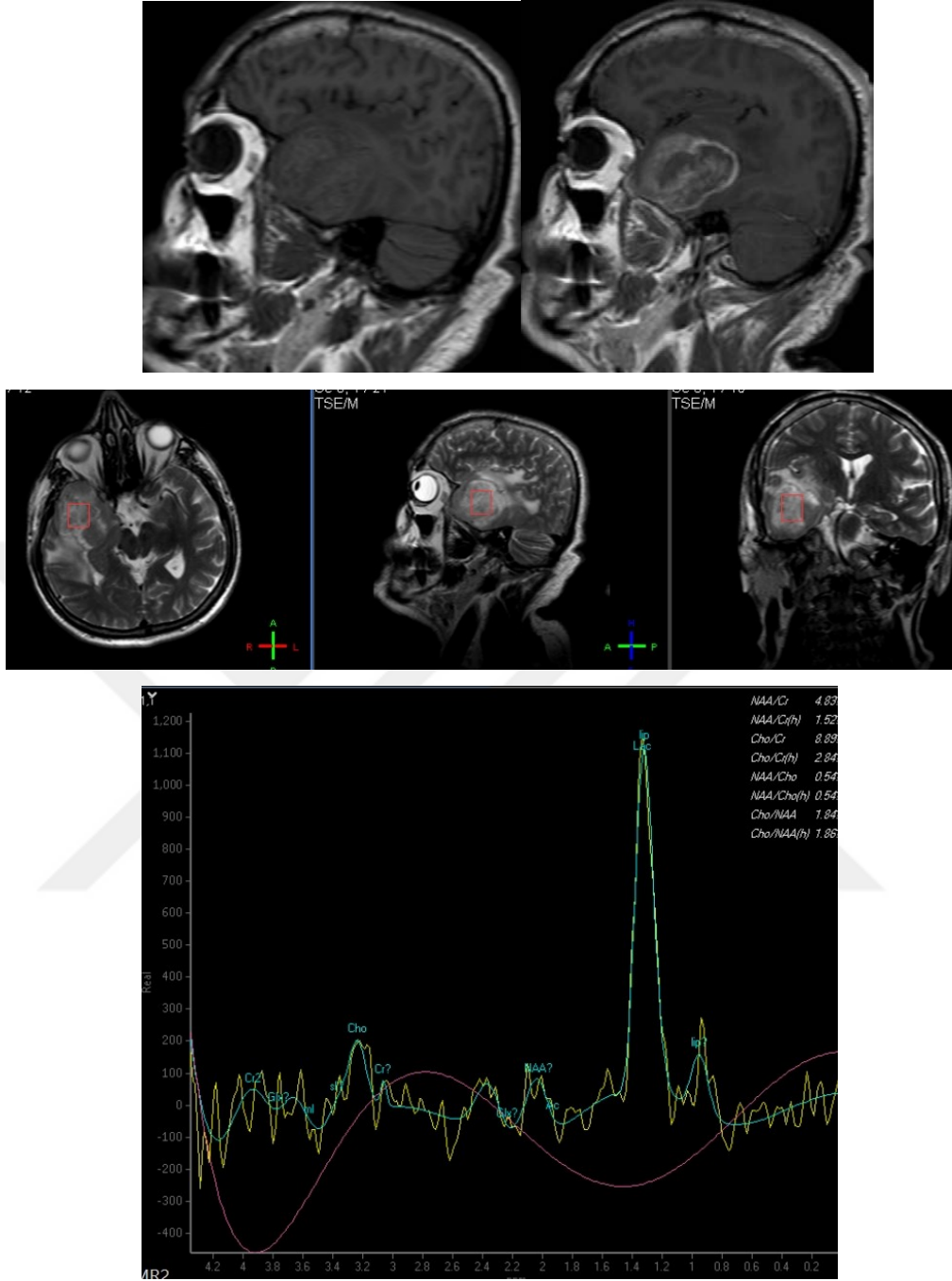
Alan ve yükseklik verileri için çalışmaya dahil edilen tüm parametrelerde benzer istatistiksel sonuçlara ulaşıldı.

5.OLGU ÖRNEKLERİ



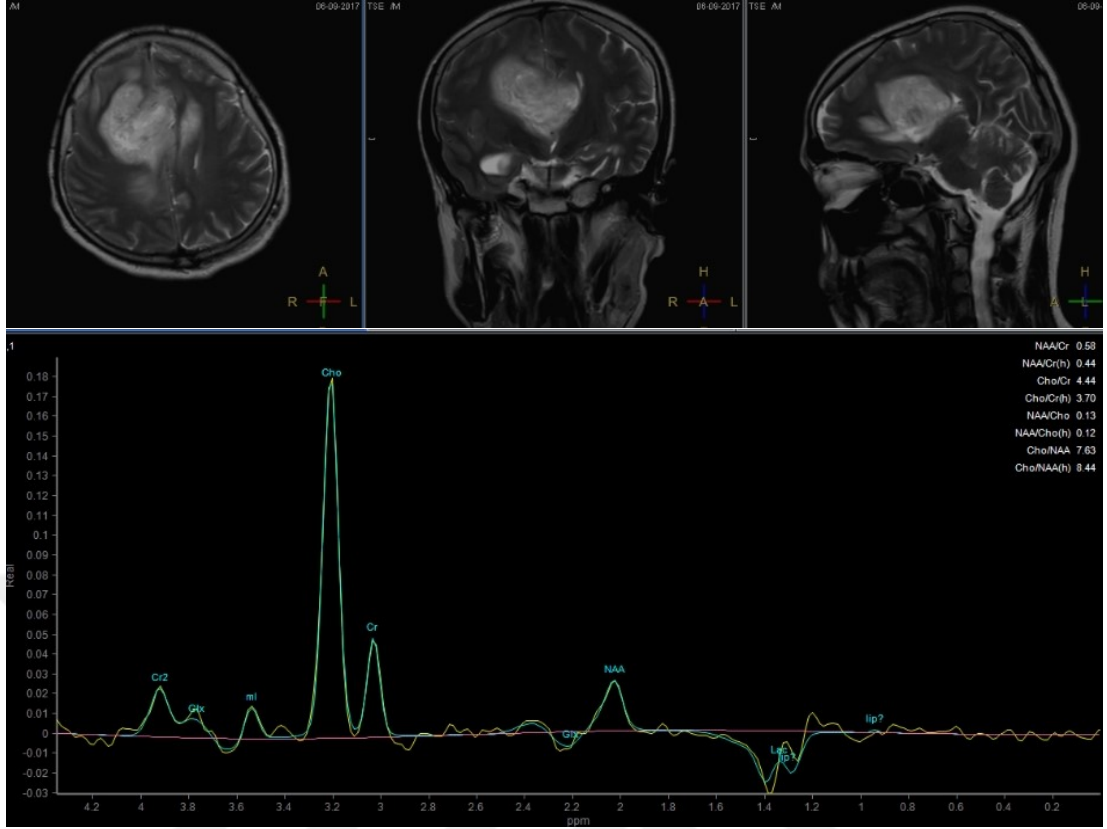
OLGU 1: 74 yaşında, erkek hasta; korpus kallozumda, orta hatta lokalize heterojen kitlesel lezyon. Sırasıyla T1 A kontrastlı aksiyel, T1 A kontrastsız sagittal, T1 A kontrastlı sagittal, SV'in yerleştirildiği T2 A aksiyel, sagittal, koronal görüntüler ve SV MRS spektrumu

TANI: GLİOBLASTOM (DERECE 4) , IDH WILD TİP



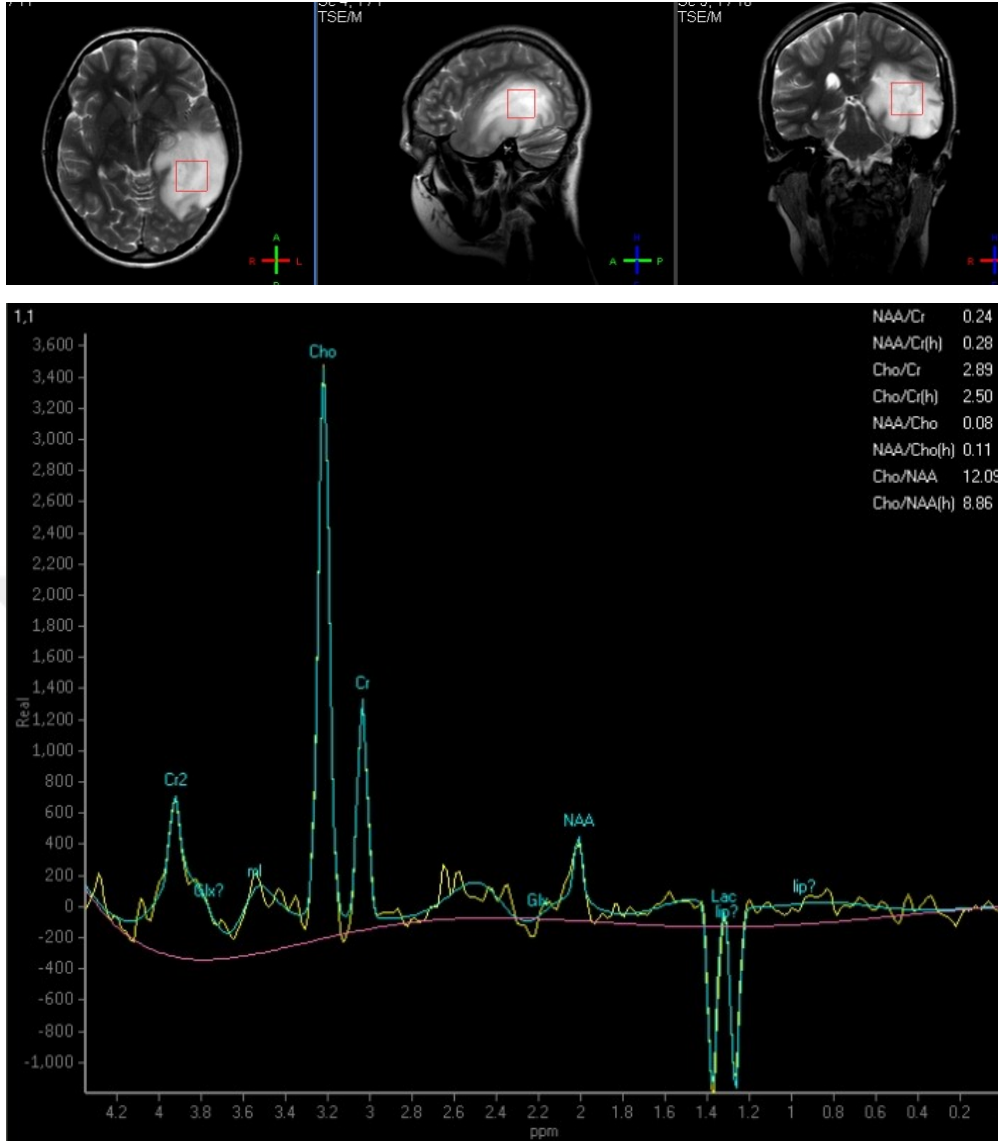
OLGU 2: 54 yaşında, erkek hasta; sağ temporal lobda kistik-nekrotik yapıda heterojen kitlesel lezyon. Sırasıyla T1 A kontrastsız sagital, T1 A kontrastlı sagital, SV'in yerleştirildiği T2 A aksiyel, sagital, koronal görüntüler ve SV MRS spektrumu: Spektrumda belirgin laktat piki izleniyor.

TANI: GLİOBLASTOM (DERECE 4) , IDH WILD TİP



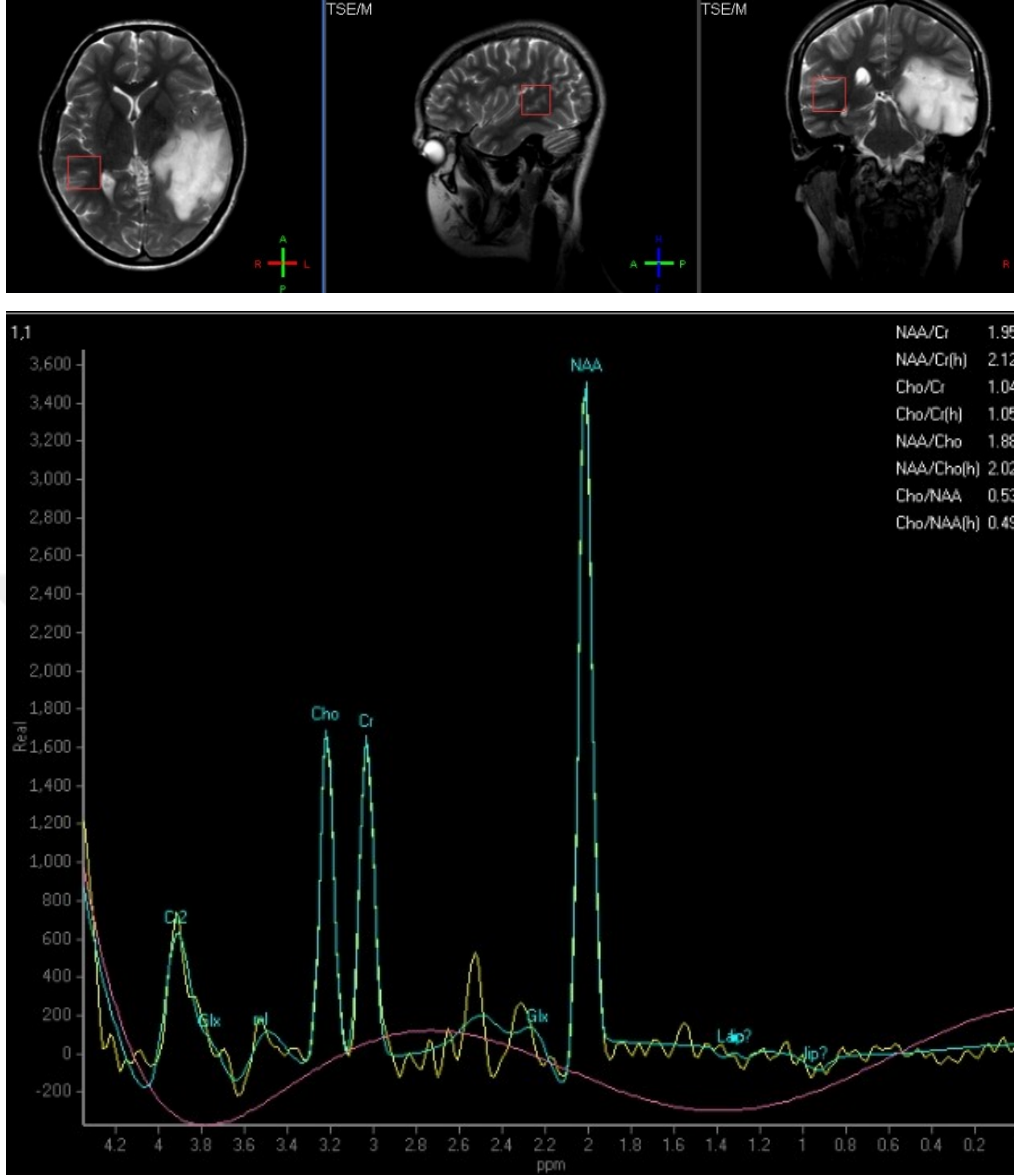
OLGU 3: 37 yaşında, erkek hasta; sağ frontal lobda orta hattı geçen kitlesel lezyon. SV'in yerleştirildiği T2 A aksiyel, sagittal, koronal görüntüler ve SV MRS spektrumu: Spektrumda belirgin Cho piki ve laktat piki izleniyor.

TANI: GLİOBLASTOM (DERECE 4) , IDH MUTANT TİP

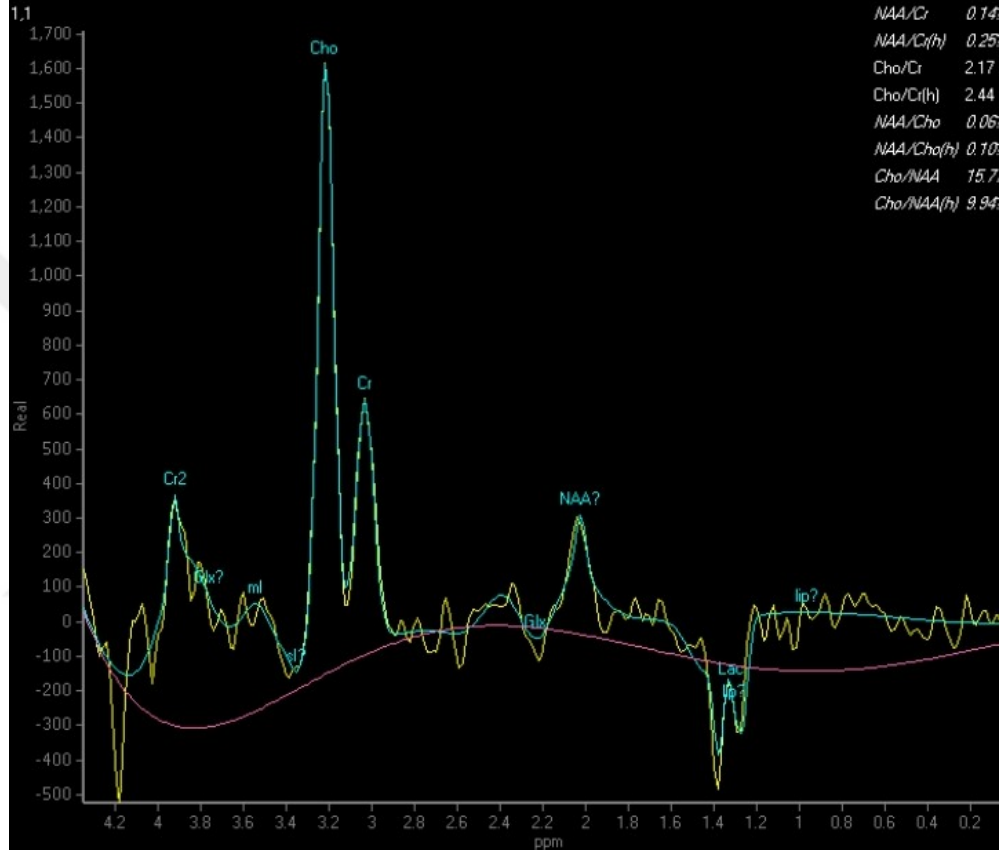
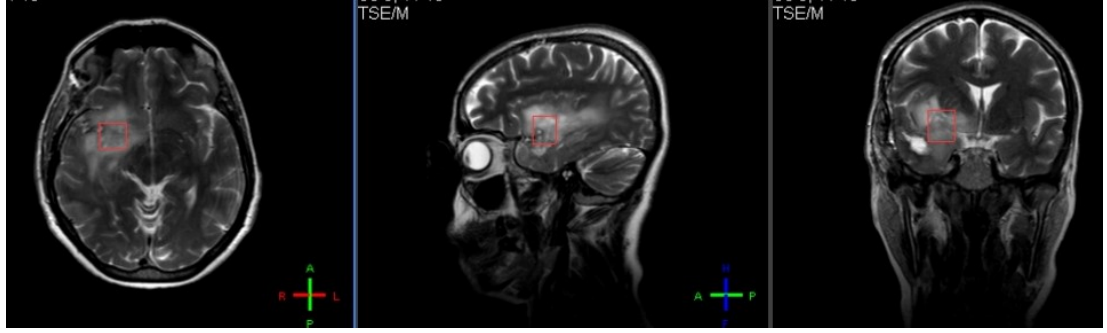


OLGU 4.1: 24 yaşında, kadın hasta; sol parieto-temporal lob yerleşimli kitlesel lezyon. SV'in yerleştirildiği T2 A aksiyel, sagittal, koronal görüntüler ve SV MRS spektrumu: Spektrumda belirgin Cho piki ve (J-coupling etkisi) lipid-laktat piki izleniyor.

**TANI: ANAPLASTİK OLİGODENDROGLİOM (DERECE 3) ,
IDH MUTANT, 1P/19Q KODELESYONU MEVCUT**

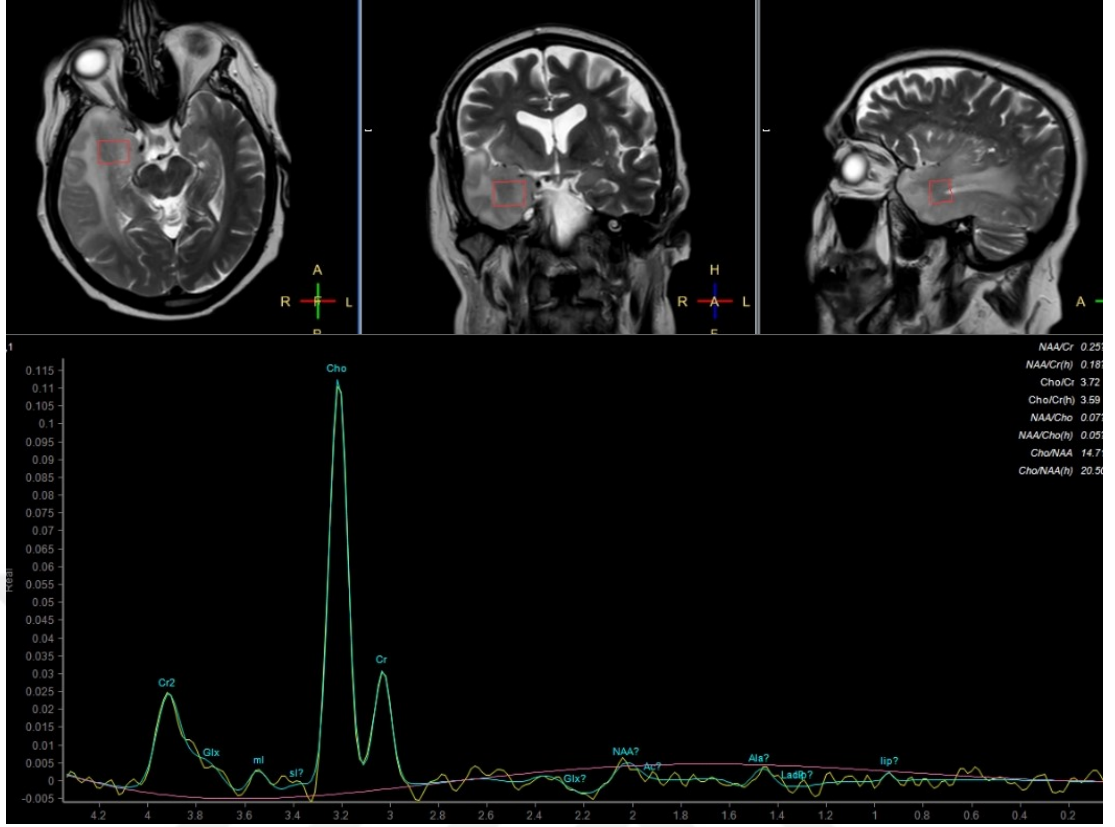


OLGU 4.2.: 24 yaşında, anaplastik oligodendrogliom tanılı kadın hasta; sağ parietal lobda simetrik normal beyin parankimi yerleşimli SV inceleme. Sırasıyla T2 A aksiyel, sagital, koronal görüntüler ve normal beyin parankimi SV MRS spektrumu.



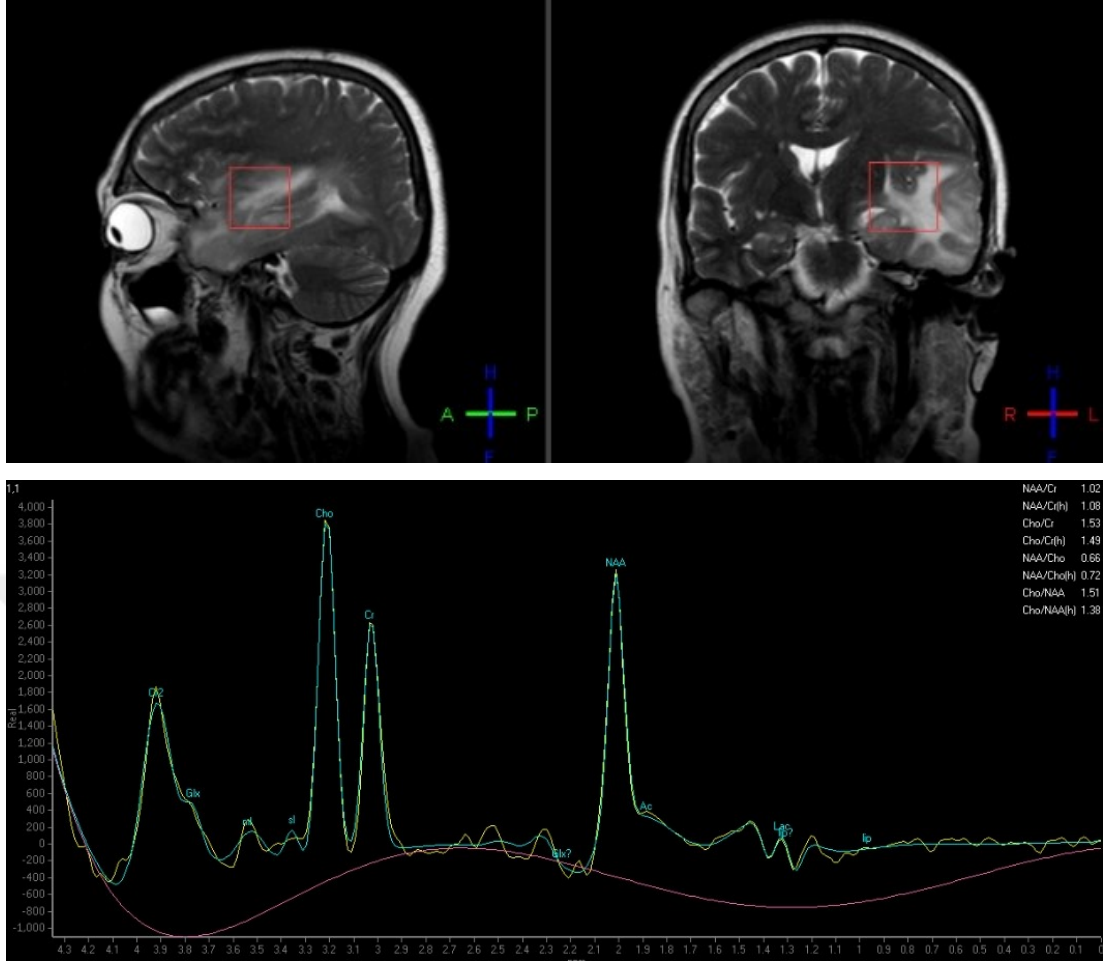
OLGU 5: Post-operatif dönemde, rezidü kitlesi bulunan 44 yaşında kadın hasta; sağ fronto-temporal lob yerleşimli rezidü kitlesel lezyon SV'in yerleştirildiği T2 A aksiyel, sagittal, koronal görüntüler ve SV MRS spektrumu: Spektrumda belirgin Cho piki, NAA'da azalma, laktat piki izleniyor.

TANI: ANAPLASTİK ASTROSİTOM(DERECE 3), IDH MUTANT TİP



OLGU 6: 65 yaşında erkek hasta; sağ temporal lob yerleşimli rezidü kitlesel lezyon, SV'in yerleştirildiği T2 A aksiyel, sagittal, koronal görüntüler ve SV MRS spektrumu: Spektrumda belirgin Cho piki, NAA'da azalma izleniyor. Laktat piki mevcut değil.

TANI: ANAPLASTİK ASTROSİTOM (DERECE 3), IDH WILD TİP



OLGU 7: 46 yaşında kadın hasta; Sol temporal lob yerleşimli rezidü kitlesel lezyon SV'in yerleştirildiği T2 A sagittal, koronal görüntüler ve SV MRS spektrumu: Spektrumda ılımlı Cho piki izleniyor.

TANI: DİFFÜZ ASTROSİTOM (DERECE 2), IDH MUTANT TİP

6.TARTIŞMA

En sık görülen primer beyin tümörleri olan gliomlar değişik derecelerde hücrel ve nükleer pleomorfizm, mitotik aktivite, vasküler proliferasyon ve nekrotik komponentler barındıran heterojen vasıfta lezyonlardır (21). Tümörlerin preoperatif olarak karakterizasyonu ve derecelendirilmesi, tedavi şeklini belirlemede, operasyon planında, opere edilemeyecek lokalizasyonda yerleşim gösteren tümörler için ise biyopsi yapılacak tümör segmentinin belirlenmesinde oldukça önemlidir. Beyin tümörlü olgularda sağkalımı etkileyen en önemli unsurlardan biri doğru tanı ve evreleme ile uygun tedaviyi seçmektir, erken tanı ve doğru evrelemede görüntüleme giderek önem kazanmaktadır (24,25).

Glial tümörlerin görüntüleme yöntemleri ile derecelendirilmesinde konvansiyonel MRG'nin doğruluk oranları %55-83 arasında değişmektedir (1,2). Konvansiyonel MRG'de yapılan değerlendirmede, derecelendirme için heterojenite, kontrast tutulumu, nekroz, çevresel ödem, ve kistik içerik gibi parametreler kullanılır; ancak literatürde güncel çalışmalarda tümör evresinin her zaman bu parametrelerle korele olmadığı gösterilmiştir (2). Glial tümör derecesi her zaman uniform değildir, heterojen yapıdaki tümörlerde görece daha düşük ve yüksek dereceli alanlar bir arada bulunabilir (4,21). Bu nedenle yapılan biyopsilerde tümörler gerçekte olduğundan daha düşük dereceli olarak tanı alabilir, ancak görüntüleme yöntemleri tüm lezyonu değerlendirir. Ayrıca lezyonun konumu nedeniyle cerrahi ya da biyopsinin riskli olduğu hastalarda, radyolojik görüntüleme, derecelendirme için tek seçenek olabilir (8).

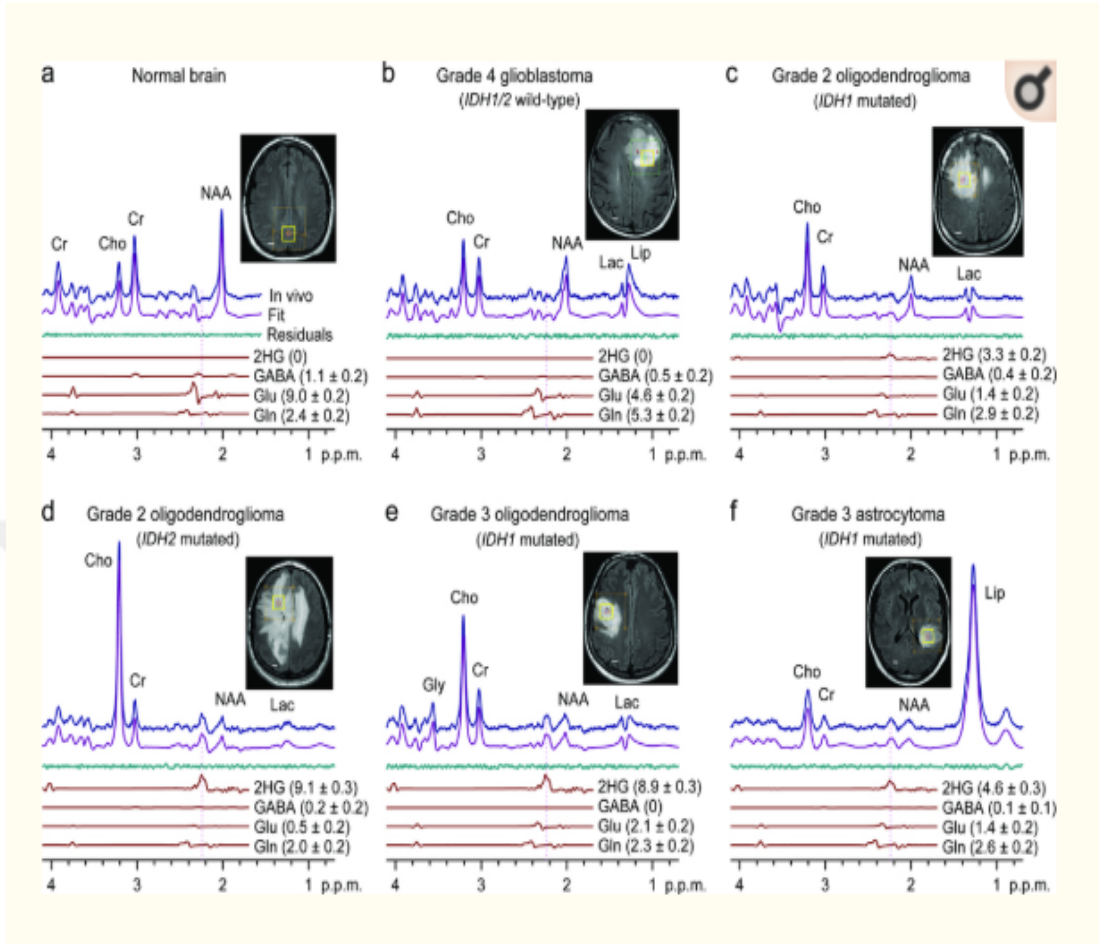
Konvansiyonel MRG ile tümörün hücrel aktivitesi tam olarak karakterize edilememektedir. Bu nedenle lezyonun biyokimya ve metabolizmasını değerlendirmeyi mümkün kılan MR spektroskopi radyolojik olarak tümör derecelendirilmesinde önemli rol oynar.

MRS'nin glial tümör derecelendirilmesindeki rolü çok sayıda çalışma ile araştırılmıştır. Güncel literatürde, glial tümörlere spesifik metabolitlerin yüksek teslalı MRG cihazlarında elde olunan MRS spektrumunda gösterilmesine yönelik birçok çalışma yapılmaktadır.

2018 yılında Crisi G. ve arkadaşlarının 82 hasta ile 3T MRG cihazında kısa TE(30 ms) MRS parametreleri ile yaptığı çalışmada, glial tümörlerde ilk defa 2009 yılında saptanan IDH mutasyon durumunun MRS spektrumunda gösterilebilen biomarkeri olarak kullanılan 2HG(hidroksiglutarat)'ın derece 2 ve 3 glial tümörlerde %100 spesifite ve %75 sensitivite ile spektrumunda gösterildiği bildirilmiştir (77).

2017 yılında yayınlanan, Tietze A. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada prognostik ve hatta diagnostik olarak kabul gören IDH mutasyon durumunun 2-HG metabolit pikinin 3T MRS yöntemi ile gösterilmesine yönelik 30 glial tümör tanısı almış hasta ile yapılan çalışmada MRS incelemede 2HG piki IDH mutant tanısı almış glial tümörlü hastaların % 88.6 sında gösterilmiş; sensitivitesi %89.5, spesifitesi ise %81.3 olarak belirtilmiştir (78).

2018 yılında glial tümör tanısı almış hastalarda IDH mutasyonunun görüntüleme yöntemleri ile tahminine yönelik yapılan ve 28 orijinal makale ve 2146 hastayı içeren meta-analizde IDH mutant gliomların frontal lob dominansı gösterdiği, IDH wild tipe kıyasla; görece daha az kontrastlanma, daha iyi sınır özelliği, görece daha yüksek ADC değerleri ve rölatif olarak düşük serebral kan volümü (rCBV) gösterdiği belirtilmiştir. Bu meta-analiz dahilinde incelenen subgroup analizinde ise MRS (3T ve üzeri) 2-HG metabolit pikinin MRS incelemede %96 sensitivite ile gösterilebildiğini ve bu yöntemin IDH mutasyon durumunun belirlenmesinde tüm görüntüleme yöntemlerinden daha üstün olduğu gösterilmiştir (79)



Şekil 13: In vivo single voksel (Voksel boyutu $2 \times 2 \times 2 \text{ cm}^3$) MRS 3T PRESS sekansı ile LC Model programda Choi C. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada (80) IDH mutasyonunun spektruma yansması (IDH mutant tip tümörlerde 2.25 p.p.m.'de 2-HG multiyeti görülmekte); Normal beyin dokusu (a) ve tümöral doku (b-f)

2019 yılında yayınlanan, Branzoli F. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 1p/19q kodelesyonu gösteren glial tümörlerde (oligodendrogliom) MRS incelemede saptanan 'sistationin' metabolitinin kodelesyonu ön görmede bir belirteç olarak kullanılabileceğinden bahsedilmiştir (81).

Birçok merkezde güncel olarak kullanılmaya devam eden 1.5 Tesla MRG MRS ile yapılan çalışmaların çoğu ise yukarıda bahsi geçen spesifik metabolitler 1.5

T magnet gücündeki MRS cihazlarında optimal olarak gösterilemediğinden MRS spektrumunda izlenen metabolitlerin oranlarındaki değişikliklerin veya metabolit miktarlarının glial tümör derecesi ile olan ilişkisini yorumlamaya yöneliktir. Magnet gücü ölçülebilir metabolit miktarını etkilemekle birlikte, oransal verilerde magnet gücünün anlamlı farka neden olmadığı literatürde gösterilmiştir (82,83); bu nedenle bizim çalışmamız ağırlıkla MRS ile elde olunan oransal veriler üzerine kurgulanmıştır.

Düşük dereceli glial tümörlerin yaş ortalaması literatürde değişkenlik göstermekle birlikte ortalama 35-40 iken yüksek dereceli glial tümörler 60-70 yaşlarında daha sık görülmektedir (21,23,24,25). Bizim çalışmamızda, çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları 23 ile 79 arasında (ortalama yaş $55,8 \pm 14,7$) değişmekte olup düşük dereceli ($49 \pm 12,1$) hasta grubu yaş ortalaması yüksek dereceli ($59 \pm 12,8$) gruba kıyasla görece daha düşük ($59 \pm 12,8$) olmak ile birlikte düşük-yüksek dereceli glial tümör grubunda yaş açısından anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı.

Literatürde, özellikle yüksek dereceli tümörlerin erkeklerde daha sık görüldüğü belirtilse de, birçok çalışmada istatistiksel olarak anlamlı fark bildirilmemektedir. Bizim çalışmamızda da yüksek dereceli glial tümör tanılı 37 hastanın (%73) 27'si erkek, 10'u kadın, düşük dereceli glial tümör tanılı 12 hastanın (%58,3) 7'si erkek, 5'i kadın, olmakla birlikte düşük ve yüksek dereceli glial tümörü bulunan hasta grubu arasında cinsiyet açısından anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı. E/K:2,3 olarak bulundu.

Literatürde bazı çalışmalarda IDH wild tip glial tümör tanısı alan hastaların, IDH mutant tipe kıyasla daha ileri yaşta olduğu belirtilmiştir (66). Ohgaki H. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sekonder glioblastomlu olguların median yaşı 45, primer glioblastomlu olguların median yaşı ise 60 olarak belirtilmiş olup, sekonder glioblastomların görece daha erken yaşta görüldüğü ve tüm glioblastomların yaklaşık % 5'ini oluşturduğundan bahsedilmektedir (84). Bizim çalışmamızda yüksek veya düşük derece ayrımı yapılmaksızın IDH wild tip ve mutant tip özelliklerine göre

gruplanan glial tümörlü hastalarda yaş açısından anlamlı istatistiksel farklılık saptandı ($p<0.001$) ve IDH wild tip hastaların daha ileri yaşta olduğu gösterildi (Şekil 7). Bunun nedeninin IDH wild tip glial tümörlerin sıklıkla primer glioblastom olarak karşımıza çıkması ve birçok seride olduğu gibi bizim çalışmamızda da primer glioblastomların yüksek dereceli glial tümörlü hasta grubunun çoğunluğunu oluşturmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Bizim çalışmamızda IDH mutant glioblastom tanısı alan 1 hasta vardı ve 37 yaşındaydı.

IDH mutant tip glial tümör tanılı 14 hastanın 7'si erkek(%50), 10'u kadın(%50), IDH wild tip glial tümör tanılı 35 hastanın 27'si erkek(%77), 8'i kadın(%23), olmakla birlikte düşük ve yüksek dereceli glial tümörü bulunan hasta grubu arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

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 (60,61). Ayrıca yapılan çalışmalarda hücre membran döngüsünü gösteren Cho pikinin mitotik - proliferatif aktivite ve tümörün malignite derecesi ile korele olduğu rapor edilmiştir. Tümör dokusunda normal nöronların kaybına bağlı olarak NAA pikinde kayıp izlenir. Ayrıca beyin tümörlerinde NAA azalmasına ek olarak kolin miktarlarında da sıklıkla artış izlendiğinden Cho/NAA oranında artış beklenir (70). Bununla ilgili Herminghaus ve arkadaşları (52,59,71) ise nöroepitelyal beyin tümörlerinin proliferatif ve mitotik aktivitesinin Cho düzeyi ile belirlenebileceğini; Shimizu ve arkadaşları yüksek dereceli glial tümörlerin yüksek Cho ve düşük NAA ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (72).

Wang ve arkadaşlarının 2015 yılında, 30 çalışma ve 1228 hastayı içeren (426 düşük dereceli glial tümör ve 802 yüksek dereceli glial tümör) 1,5 T ve 3 T gücüne sahip cihazları içeren meta-analizde; yüksek ve dereceli glial tümör ayırımında Cho/Cr, Cho/NAA ve NAA/Cr oranları arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada yapılan subgrup analizlerinde oransal veriler

açısından 1,5 T - 3 T arasında ve single vokal - multi vokal inceleme arasında anlamlı istatistiksel farklılık gözlenmemiştir (83)

Çalışmamızda da yüksek ve düşük dereceli glial tümörler arasında, single vokal MRS inceleme ile belirlenen Cho/Cr, Cho/Cr-H(yükseklik), Cho/NAA, Cho/NAA-H(yükseklik), NAA/Cho ve NAA/Cho-H(yükseklik) değerleri arasında literatür ile uyumlu şekilde anlamlı istatistiksel fark saptandı ($p<0,001$) ve yüksek dereceli glial tümörlerde Cho/Cr ve Cho/NAA oranının görece daha fazla arttığı gösterildi. Yükseklik ve alan verileri arasında tüm gruplar için istatistiksel olarak benzer sonuçlara ulaşıldı.

Wang ve arkadaşlarının yaptığı bu meta-analizde (83) Cho/Cr oranı için ROC eğrisi çizildiğinde eğrinin altında kalan 0.83 bulunmuş olup bizim çalışmamızda çizilen ROC eğrisinde, eğrinin altında kalan alan 0,93 olarak ölçüldü. Cho/NAA oranı için ise eğrinin altında kalan alan bu meta-analizde 0.87, bizim çalışmamızda 0,846 olarak bulundu. Bu meta-analizde NAA/Cr oranı için ROC eğrisinin altında kalan alan 0.78 olarak saptanmış olup bizim alışmamızda NAA/Cr oranı açısından anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı.

Çalışmamızda, yüksek ve düşük derece ayırımında eşik değerler Cho/Cr oranı için 2,39 seçildiğinde duyarlılık %86.5, özgülük %83.4; Cho/NAA oranı için 2,03 seçildiğinde duyarlılık %91.9, özgülük %75 olarak bulundu.

Ek olarak literatürdeki birçok çalışmayı bir araya toplayarak değerlendiren bu meta-analizde (83) yüksek ve düşük dereceli glial tümör ayırımında Cho/NAA oranının Cho/Cr oranına kıyasla görece daha yüksek duyarlılık ve özgülüğe sahip olduğu belirtilmiştir. Ancak bizim alışmamızda Cho/Cr oranı için eğrinin altında kalan oranın görece daha fazla olması nedeni ile çalışmamız Cho/Cr oranının görece daha yüksek tanısal doğruluk oranına sahip olduğunu destekleyen çalışmalara örnek oluşturmuştur.

Yüksek ve düşük dereceli glial tümörlü hasta grubunda NAA/Cr ve NAA/Cr-H değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.825$, $p=0.280$). Anlamlı istatistiksel fark oluşmamasının sebebinin çalışmaya dahil edilen bazı lezyonların kısmi kistik- nekrotik iç yapısı nedeni ile belirgin laktat-lipit piki göstermesi; bu nedenle NAA gibi glial tümörlerde normale kıyasla azalmakta olan metabolit miktarlarının görece daha da az gösterilmesine neden olması ve bu durumun spektrumda oluşturduğu heterojenite nedeni ile olabileceği düşünülmüştür.

Düşük dereceli ve yüksek dereceli glial tümörlü hasta grubu arasında, yüksek dereceli hasta grubu lehine laktat piki açısından anlamlı fark saptandı (Ki kare testi, $p<0,001$). 2017 yılında Nakamura H. Ve arkadaşlarının yaptığı, 55 glial tümörlü hastayı kapsayan 1,5 T SV (TE 144 ms) MRS verileri ile yapılan retrospektif çalışmada (3 hasta derece 1, 11 hasta derece 2, 15 hasta derece 3 ve 26 hasta derece 4) , laktat piki, derece 4 tanılı glial tümörlerin %69’unda, derece 3 tanılı glial tümörlerin ise %80 inde, derece 2 tanılı glial tümörlerin ise % 9’unda gösterilmiş ve bizim çalışmamız ile benzer şekilde derece 2 tümörler ile, derece 3 ve 4 (yüksek dereceli) tümörler arasında laktat piki açısından anlamlı fark saptanmış, laktat pikinin yüksek dereceli tümörlerde daha sık olduğu belirtilmiştir (85).

Literatürde yapılan birçok çalışmada düşük dereceli glial tümörlerde myoinozitol pikinin görece daha belirgin olduğu tanımlanmıştır (8,86). Mauricio Castillo ve arkadaşlarının 34 hasta (14 düşük dereceli astrositom, 10 anaplastik astrositom ve 10 glioblastom ve 5 normal hasta kontrol grubu) ile yaptığı çalışmada mI/Cr oranı tümör dereceleri ile karşılaştırılmış ve düşük dereceli tümörlerde mI/Cr oranının hem normal hasta grubu hem de derece 3 ve 4 glial tümörlere kıyasla daha yüksek olduğu belirtilmiştir (53) Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu şekilde düşük ve yüksek dereceli glial tümörlü grup arasında sırasıyla yükseklik ve alan verisi şeklinde ölçülen $_H(Cr/mI)$ ve $A(Cr/mI)$ değerlerinde anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0,017$ ve $p=0,026$). mI/Cr oranı düşük dereceli glial tümörlerde, yüksek dereceli glial tümörlere kıyasla görece daha yüksek izlendi.

Çalışmamızda aynı MRG cihazında ve kantitatif veri olarak elde olunan 27 hastanın Cr-A (A:alan), Cr-H (H: yükseklik), Cr2-A (A:alan) , Cr2-H (H: yükseklik) verilerinin subgrup olarak değerlendirilmesi sonucu düşük dereceli ve yüksek dereceli hasta grubu arasında, Cr-A, Cr-H, Cr2-A ve Cr2-H değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı; ancak literatürde Cr değerlerinin değişiklik gösterdiği, düşük dereceli tümörlerde yüksek Cr değerlerinin hızlı progresyon ve malign dönüşümü gösterebileceği yönünde çalışmalar bulunmaktadır (5,67). Glial tümörlerin heterojen iç yapıda olması nedeni ile SV MRS inceleme ile tek düzeyden yapılan ölçümlere ek olarak multivoksel MRS inceleme ile bir arada yapılan değerlendirmenin kreatin gibi kantitatif metabolit değerlendirmesinde daha etkin değerlendirme yapılabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda yüksek - düşük derece ayrımı yapılmaksızın IDH mutant ve IDH wild tip durumuna göre oluşturulan iki grup arasında, single voksel MRS inceleme ile ölçülen Cho/NAA, Cho/NAA-H(yükseklik), NAA/Cho ve NAA/Cho-H(yükseklik) değerleri arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. Ancak iki grup arasında Cho/Cr değerleri arasında ($p=0,003$) ve Cho/Cr-H (yükseklik) değerleri arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,014$). IDH wild tip glial tümörlerde Cho/Cr oranının IDH mutant tip glial tümörlere kıyasla görece daha fazla arttığı gösterildi.

Cho/Cr oranı için çizilen ROC eğrisinde eğrinin altında kalan alan 0,776 bulundu. Cho/Cr oranındaki bu anlamlı farkın sebebinin, wild tip glial tümörlerin genellikle daha yüksek dereceli olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. IDH wild tip tümörlerde hücre membran döngüsünü gösteren Cho'deki artışın mitotik - proliferatif aktivite ve tümörün malignite derecesi ile korele olması nedeni ile daha fazla, bazı in vivo MRS çalışmalarında tanımlanan (5) ve literatürde güncel olarak kabul gören yüksek dereceli glial tümörlerde Cr metabolit miktarının düşük dereceli tümörlere kıyasla rölatif olarak daha düşük olması nedeni ile oransal farkın düşük ve yüksek derece arasında belirginleştiği düşünüldü. Çalışmamızın bu yönüyle özgün olması, literatürde hastaları benzer şekilde gruplayarak Cho/Cr oranını karşılaştıran bir çalışma bulunmaması nedeni ile literatür karşılaştırılması yapılamadı.

IDH mutant tip ve IDH wild tip şeklinde gruplanan glial tümörlü olgularda ise laktat piki açısından anlamlı fark saptanmadı. Laktat pikinin varlığı ve yokluğunun IDH mutasyon durumunu ön görmede kullanılabilecek bir değer olarak kullanılamayacağı fikrine varıldı.

IDH mutant tip ve IDH wild tip şeklinde gruplanan glial tümörlü olgularda ise H(Cr/ml) ve A(Cr/ml) değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.105$, $p=0.55$). Bu istatistiki analizden myoinozitol değerindeki değişikliklerin IDH mutasyon durumunda ön görü sağlamayacağı sonucuna ulaşıldı. Çalışmamızın bu yönüyle özgün olması, literatürde hastaları benzer şekilde gruplayarak H(Cr/ml) ve A(Cr/ml) oranını karşılaştıran benzer bir çalışma bulunmaması nedeni ile literatür karşılaştırılması yapılamadı.

IDH mutant tip ve IDH wild tip glial tümörlü hasta grubu için Cr-A, Cr-H, Cr2-A ve Cr2-H değerleri arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. Sonuçlar SV MRS incelemede IDH mutasyon durumunu saptamada kreatin metabolitinin kantitatif olarak değerlendirilmesinin tanıya katkı sağlamayacağını destekler niteliktedir.

7. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

- Hasta sayımız, incelenen hasta grubu nedeni ile literatürde tanımlanan tek merkezli birçok çalışma ile benzerlik göstermektedir. Ancak daha yüksek hasta sayıları ile yapılacak çalışmalar, tanısal doğruluğu arttıracaktır.
- Post-operatif dönemde olan hastaların da çalışmaya dahil edilmiş olması,
- Çalışmanın retrospektif olarak yapılmış olması,
- Çalışmada 1,5 Tesla MR cihazı kullanılması nedeni ile spektral rezolüsyonun görece düşük olması,
- SV MRS ölçümlerinin 1.5 Tesla magnet gücünde ve aynı sekans parametreleri ile yapılmasına rağmen iki farklı MRG cihazında yapılmış olması,
- Çalışmamızda yalnızca single voksel orta TE (144 ms) değerinde ölçümler yapılmış olması,
- Voksel boyutlarının tümör boyutu eşitsizliği nedeni ile aynı olmaması,
- Çalışmanın yapıldığı merkezde metabolit miktarlarını kantitatif olarak hesaplayan software programı olmaması (LC Model vb.) ,
- Çalışmamızda 2018 ve 2019 yılında elde olunan MRS incelemelerin hastaların yaklaşık yarısını oluşturması nedeni ile prognoza yönelik değerlendirme yapılamaması,
- Çalışmamızda tümör derecelerinin olgu sayısı olarak homojen dağılım göstermemiş olması çalışmanın kısıtlılıkları arasında sayılabilir.

8. SONUÇ

- Single voksel MR spektroskopi yüksek ve düşük dereceli glial tümör ayırımında kullanılabilecek non-invaziv bir yöntemdir.
- Çalışmamızda yüksek dereceli glial tümörlerde Cho/Cr ve Cho/NAA oranının, düşük dereceli glial tümörlere kıyasla görece daha fazla arttığı gösterildi. Cho/Cr and Cho/NAA oranları için çizilen ROC eğrisinde, eğrinin altında kalan alan Cho/Cr oranı için görece daha yüksek bulunsada iki değer arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı. Bu nedenle iki oransal verinin de glial tümörlerde yüksek/düşük derece ayırımında değerlendirilmesi önerilir.
- Düşük dereceli ve yüksek dereceli glial tümörlü hasta grubu arasında, laktat pikinin yüksek dereceli tümörlerde oldukça sık olduğu ve laktat piki varlığının yüksek derece glial tümörü desteklediği sonucuna varıldı.
- Çalışmamızda literatür ile uyumlu şekilde düşük ve yüksek dereceli glial tümörlü grup arasında mI/Cr oranının düşük dereceli glial tümörlerde görece daha yüksek olduğu gösterildi.
- Yüksek veya düşük derece ayırımı yapılmaksızın IDH wild tip ve mutant tip özelliklerine göre gruplanan glial tümörlü hastalarda, IDH wild tip hastaların daha ileri yaşta olduğu gösterildi.
- Çalışmamızda yüksek/düşük derece ayırımı yapılmaksızın IDH mutant ve IDH wild tip durumuna göre oluşturulan iki grup arasında, single voksel MRS incelemede Cho/Cr oranı için anlamlı istatistiksel farklılık saptandı ve Cho/Cr oranının yüksek dereceli glial tümörlerde görece daha fazla arttığı belirlendi. Cho/Cr oranının IDH mutasyonunu ön görmede bir kriter olabileceği sonucuna varılmakla birlikte literatürde benzer çalışmaya rastlanmadı. Yapılacak başka çalışmalarla bu bulgunun desteklenmesi gerekmektedir.
- IDH mutant tip ve IDH wild tip şeklinde gruplanan glial tümörlü olgularda ise mI/Cr değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ve buradan myoinozitol değerindeki değişikliklerin IDH mutasyon durumunun belirlenmesinde ön görü sağlamayacağı sonucuna varıldı.
- IDH mutant tip ve IDH wild tip şeklinde gruplanan glial tümörlü olgularda ise laktat piki açısından anlamlı fark saptanmadı. Laktat pikinin varlığı veya yokluğunun IDH mutasyon durumunu ön görmede kullanılabilecek bir kriter olamayacağı düşünüldü.

- Tüm istatistiksel analizlerde yükseklik ve alan verileri için benzer sonuçlara ulaşıldı; bu nedenle çalışmalarda iki verinin de doğrulukla kullanılabileceği sonucuna varıldı.



9. KAYNAKLAR

- 1.Okaili RN, Krejza J, Wang S, Woo JH, Melhem ER. Advanced MR imaging techniques in the diagnosis of intraaxial brain tumors in adults. *Radiographics* 2006; 26: 173-89.
- 2.Brunetti A, Alfano B, Soricelli A. Functional characterization of brain tumors: an overview of the potential clinical value. *Nucl Med Biol* 1996; 23: 699-715.
- 3.Giles GG, Gonzales MF. In: Kaye HA, Laws ER (Eds). *Brain tumors* (2nd ed.) Churchill Livingstone, London 2001; 51-70.
- 4.Law M, Yang S, Wang H. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *Am J Neuroradiol* 2003; 24: 1989-98.
- 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;50:759-6.
- 6.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.
- 7.Gujar SK, Maheshwari S, Burtscher IB, Sundgren PC. Magnetic resonance spectroscopy. *J Neuro-Ophthalmol* 2005;25:217–26.
- 8.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.

9. Therese A. Dolecek, Jennifer M. Propp, Nancy E. Stroup, and Carol Kruchko
CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors
Diagnosed in the United States in 2005–2009 Neuro Oncol. 2012 Nov; 14(Suppl 5):
v1–v49.doi: 10.1093/neuonc/nos218.

10. Fitoz S. Beyin Gelişimi. “Türk Manyetik Rezonans Derneği, Nöroradyoloji
Manyetik Rezonans Uygulamaları, Mayıs 2006, Ankara”. Sempozyum Bildiri Kitabı
(Editör: Erden İ); 1-9.

11. Junqueira, LC, Carneiro J. Temel Histoloji, (Çeviri Editörleri: Aytekin Y,
Solakoglu S), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2006; 512.

12. Moore KL, Persaud TVN. Klinik Yönleri İle İnsan Embriyolojisi, (Çeviri
Editörleri: Yıldırım M, Okar İ, Dalçık H), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2002; 560.

13. Taner D. Fonksiyonel Nöroanatomi, Ankara ODTÜ Yayıncılık 2007; 326.

14. Oğul E. Temel ve Klinik Nöroloji, Uludağ Üniversitesi Basımevi, Bursa 2006;
381.

15. Öge AE. Nöroloji, İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders
Kitapları, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2004; 730.

16. Louis Burt Nabors, MD, Mario Ammirati, MD, MBA, Philip J. Bierman,
MD, Henry Brem, MD, Nicholas Butowski, MD, Marc C. Chamberlain, MD, Lisa
M. DeAngelis, MD, Robert A. Fenstermaker, MD, Allan Friedman, MD, Mark R.
Gilbert, MD, Deneen Hesser, MSHSA, RN, OCN, Matthias Holdhoff, MD,
PhD, Larry Junck, MD, Ronald Lawson, MD, Jay S. Loeffler, MD, Moshe H. Maor,
MD, Paul L. Moots, MD, Tara Morrison, MD, Maciej M. Mrugala, MD, PhD,
MPH, Herbert B. Newton, MD, Jana Portnow, MD, Jeffrey J. Raizer, MD, Lawrence
Recht, MD, Dennis C. Shrieve, MD, PhD, Allen K. Sills, Jr, MD, David Tran, MD,
PhD, Nam Tran, MD, PhD, Frank D. Vrontos, MD, MPH, PhD, Patrick Y. Wen,
MD, Nicole McMillan, MS, and Maria Ho, PhD Central Nervous System Cancers

Clinical Practice Guidelines in Oncology J Natl Compr Canc Netw. 2013 Sep 1; 11(9): 1114–1151.

17.Demirkaya M, Sevinir BB. Çocukluk Çağı Beyin Tümörleri Güncel Pediatri 2005; 4: 118-21.

18.Misulis, Karl E; Bradley, W G (Walter George).Review manual for neurology in clinical practice, fourth edition 2nd ed. Philadelphia, Pa. : Elsevier Butterworth-Heinemann, c2004.

19.Victor M, Ropper AH. Principles of Neurology 7th Edit. McGraw Hill 2001; 684.

20.Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD. The 2007 WHO classification of Tumors of the Central Nervous System. Acta Neuropathol 2007; 114: 97109.

21.Louis, David N. et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Acta Neuropathologica June 2016, Volume 131, Issue 6, pp 803–820

22.Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, World Health Organization (WHO) classification of tumours of the central nervous system, 3rd edition, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2007 syf:10.

23.Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. J Neuropathol Exp Neurol. 2005; 64: 479-489.

24.Trojanowski T, Peszynski J, Turowski K. Quality of survival of patients with brain gliomas treated with postoperative CCNU and radiation therapy. J.Neurosurg 1989; 70: 18-23.

25.Ozduman K, Pamir N, Düşük Molecular Biology of Low Grade Gliomas 2017 Mart, norosirurji.dergisi.org/pdf.php&id=1272, Review.

- 26.**Flavahan WA, Drier Y, Liau BB, Gillespie SM, Venteicher AS, Stemmer-Rachamimov AO, Suvà ML, Bernstein BE: Insulator dysfunction and oncogene activation in IDH mutant gliomas. *Nature* 529: 110-114, 2016.
- 27.**Thomas L, Di Stefano AL, Ducray F: Predictive biomarkers in adult gliomas: The present and the future. *Curr Opin Oncol* 25: 689-694.
- 28.**Majós C, Julià-Sapé M, Alonso J, Serrallonga M, Aguilera C, Acebes JJ, Arús C, Gili J. Brain tumor classification by proton MR spectroscopy: comparison of diagnostic accuracy at short and long TE. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25(10): 1696-704.
- 29.**Bottomley PA, Edelstein WA, Foster TH. In vivo solvent-suppressed localized hydrogen nuclear magnetic resonance spectroscopy: a window to metabolism? *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82(7): 2148-52.
- 30.**Frahm J, Bruhn H, Gyngell ML. Localized high-resolution proton NMR spectroscopy using stimulated echoes: initial applications to human brain in vivo. *Magn Reson Med* 1989; 9(1): 79-93.
- 31.**Yaman A, Erden İ, Keyik B, Akyar S. Beyin tümörlerinin MR spektroskopi ile değerlendirilmesi. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 2000; 6: 275-82.
- 32.**Barker PB, Glickson JD, Bryan RN. In vivo magnetic resonance spectroscopy of human brain tumors. *Top Magn Reson Imaging* 1993; 5(1): 32-45.
- 33.**Ouwerkerk R, Bleich KB, Gillen JS. Tissue sodium concentration in human brain tumors as measured with ²³Na MR imaging. *Radiology* 2003; 227(2): 529-37.
- 34.**Erden İ. Kraniospinal manyetik rezonans. In Ağildere M: Proton manyetik rezonans spektroskopi. *Manyetik Rezonans Derneği* 2003, 165-73.

- 35.** Ouwerkerk R, Bleich KB, Gillen JS. Tissue sodium concentration in human brain tumors as measured with ^{23}Na MR imaging. *Radiology* 2003; 227(2): 529–37.
- 36.** Edelman R, Zlatkin MB, Hesselink JR. Clinical magnetic resonance imaging. 2nd edition. Philadelphia: WB Saunders Company 1996:3-379.
- 37.** 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.
- 38.** Salibi N, Brown MA. Clinical MR Spectroscopy first principles. Canada: Wiley-Liss, 1998.
- 39.** Ada E. Temel Radyoloji Fiziği ‘MR Spektroskopi’, (Editörler: Balcı P, Pabuşçu Y) Türk Radyoloji Derneği İzmir Şubesi 2008:177-185.
- 40.** Gülin Öz, Jeffry R. Alger, Peter B. Barker, Robert Bartha, Alberto Bizzi, Chris Boesch, Patrick J. Bolan, Kevin M. Brindle, Cristina Cudalbu, Alp Dinçer, Ulrike Dydak, Uzay E. Emir, Jens Frahm, Ramón Gilberto González, Stephan Gruber, Rolf Gruetter, Rakesh K. Gupta, Arend Heerschap, Anke Henning, Hoby P. Hetherington, Franklyn A. Howe, Petra S. Hüppi, Ralph E. Hurd, Kejal Kantarci, Dennis W. J. Klomp, Roland Kreis, Marijn J. Kruiskamp, Martin O. Leach, Alexander P. Lin, Peter R. Luijten, Małgorzata Marjańska, Andrew A. Maudsley, Dieter J. Meyerhoff, Carolyn E. Mountford, Sarah J. Nelson, M. Necmettin Pamir, Jullie W. Pan, Andrew C. Peet, Harish Poptani, Stefan Posse, Petra J. W. Pouwels, Eva-Maria Ratai, Brian D. Ross, Tom W. J. Scheenen, Christian Schuster, Ian C. P. Smith, Brian J. Soher, Ivan Tkáč, Daniel B. Vigneron, Risto A. Kauppinen Clinical Proton MR Spectroscopy in Central Nervous System Disorders *Radiology*. March 2014; 270(3): 658–679. Published online 2014 Mar. doi: 10.1148/radiol.13130531
- 41.** Riemenschneider MJ, Jeuken JW, Wesseling P, Reifenberger G. Molecular diagnostics of gliomas: state of the art. *Acta Neuropathol*. 2010; 120(5): 567-584.

- 42.**Castillo M. History and evolution of brain tumor imaging: insights through radiology. *Radiology*. 2014 Nov;273(2 Suppl):S111-25. doi: 10.1148/radiol.14140130. Review.
- 43.**Majós C, Julià-Sapé M, Alonso J, Serrallonga M, Aguilera C, Acebes JJ, Arús C, Gili J. Brain tumor classification by proton MR spectroscopy: comparison of diagnostic accuracy at short and long TE. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25(10): 1696-704.
- 44.**Changho Choi, Sandeep K. Ganji, Ralph J. DeBerardinis, Kimmo J. Hatanpää, Dinesh Rakheja, Zoltan Kovacs, Xiao-Li Yang, Tomoyuki Mashimo, Jack M. Raisanen, Isaac Marin-Valencia, Juan M. Pascual, Christopher J. Madden, Bruce E. Mickey, Craig M. Malloy, Robert Bachoo, and Elizabeth A. Maher. 2-Magnetic resonance spectroscopy in IDH-mutated glioma patients *Nat Med*. 2012 Apr; 18(4): 624–629.
- 45.**Houkin K, Kamada K, Sawamura Y, Iwasaki Y, Abe H, Kashiwaba T. Proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) for the evaluation of treatment of brain tumours. *Neuroradiology* 1995; 37(2): 99-103.
- 46.**Kinoshita Y, Kajiwarra H, Yokota A, Koga Y. Proton magnetic resonance spectroscopy of brain tumors: an in vitro study. *Neurosurgery* 1994; 35(4): 606-13.
- 47.**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 *AJNR Am J Neuroradiol* 19:1695–1703, October 1998.
- 48.**Barker PB. N-acetyl aspartate--a neuronal marker? *Ann Neurol* 2001; 49(4): 423–4.

- 49.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.
- 50.Horská A, Barker PB. Imaging of brain tumors: MR spectroscopy and metabolic imaging. *Neuroimaging Clin N Am* 2010; 20(3): 293 .
- 51.Gupta RK, Cloughesy TF, Sinha U. Relationships between choline magnetic resonance spectroscopy, apparent diffusion coefficient and quantitative histopathology in human glioma. *J Neurooncol* 2000; 50(3): 215–26.
- 52.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.
- 53.Castillo M, Smith JK, Kwok L. Correlation of myo-inositol levels and grading of cerebral astrocytomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21(9): 1645–9.
- 54.Lenting K, Khurshed M, Peeters TH, van den Heuvel CNAM, van Lith SAM, de Bitter T, Hendriks W, Span PN, Molenaar RJ, Botman D, Verrijp K, Heerschap A Ter Laan M Kusters B van Ewijk A, Huynen MA van Noorden CJF, Leenders WPJ Isocitrate dehydrogenase 1-mutated human gliomas depend on lactate and glutamate to alleviate metabolic stress *FASEB J.* 2019 Jan;33(1):557-571. doi: 10.1096/fj.201800907RR. Epub 2018 Jul 12.
- 55.Burtscher IM, Holtas S. Proton MR spectroscopy in clinical routine. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13: 560-7.
- 56.Salman M., İntrakranial tümörlerin tanı ve evrelemesinde MR Spektroskopi ve MR Perfüzyonun Yeri. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik AD Uzmanlık Tezi 2015.

57. Bonavita S, Di Salle F, Tedeschi G. Proton MRS in neurological disorders. *Eur J Radiol* 1999; 30: 125-31.
58. 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.
59. 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 Lisbon.
60. Castillo M, Kwok L. Clinical applications of proton MR spectroscopy in the evaluation of common intracranial tumors. *Top Magn Reson Imaging* 1999;10:104-13.
61. Poptani H, Gupta RK, Roy R, Pandey R, Jain VK, Chhabra DK. Characterization of intracranial mass lesions with in vivo Proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16: 1593-603.
62. Zonari P, Baraldi P, Crisi G. Multimodal MRI in the characterization of glial neoplasms: the combined role of single-voxel MR spectroscopy, diffusion imaging and echo-planar perfusion imaging. *Neuroradiology* 2007; 49(10): 795-803.
63. Castillo M. History and evolution of brain tumor imaging: insights through radiology. *Radiology*. 2014 Nov;273(2 Suppl):S111-25. doi: 10.1148/radiol.14140130.
64. Ott D, Hennig J, Ernst T. Human brain tumors: assessment with in vivo proton MR spectroscopy. *Radiology* 1993; 186: 745-52.
65. Howe FA, Opstad KS. 1H MR spectroscopy of brain tumors and masses. *NMR Biomed* 2003; 16: 123-31.

- 66.**Abudumijit Aibaidula,' Aden Ka-Yin Chan,' Zhifeng Shi, Yanxi Li, Ruiqi Zhang, Rui Yang,Kay Ka-Wai Li,Nellie Yuk-Fei Chung, Yu Yao,Liangfu Zhou, Jinsong Wu, Hong Chen, Adult IDH wild-type lower-grade gliomas should be further stratified Neuro Oncol. 2017 Oct 1;19(10):1327-1337.
- 67.**Moustafa N. 'Düşük ve Yüksek Dereceli Glial Tümörlerde MR Spektroskopide Kreatin Değişikliklerinin Araştırılması' DEU Tıp Fakültesi Radyodiagnostik ABD Uzmanlık Tezi 2016.
- 68.**Review. Harting I, Hartmann M, Jost G. Differentiating primary central nervous system lymphoma from glioma in humans using localised proton MR spectroscopy. Neurosci Lett 2003; 342: 163-6.
- 69.**Castillo M, Kwock L, Mukherji SK. Clinical application of MR spectroscopy. AJNR Am J Neuroradiol 1996; 17: 1-15.
- 70.**De Simone M, Brogna B, Sessa G, Oliva G, Guida B, Magliulo M.Valuable contribution of magnetic resonance spectroscopy in differentiation of brain abscess from glioma. 2017 Nov – Dec;49(11-12):871-873. Doi: 10.1080/23744235.2017.1331464. Epub 2017 Jun 2.
- 71.**Moller-Hartmann W, Herminghaus S, Krings T. Clinical application of Proton MR spectroscopy in the diagnosis of intracranial mass lesions. Neuroradiology 2002; 44: 371-81.
- 72.**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 tumors with proton MR spectroscopy. AJNR Am J Neuroradiol. 1996 Apr;17(4):737-47.
- 73.**Croteau D, Scarpace L, Hearshen D. Correlation between magnetic resonance spectroscopy imaging and image-guided biopsies: semiquantitative and qualitative

histopathological analyses of patients with untreated glioma. *Neurosurgery* 2001; 49(4): 823–9.

74. Miller JJ, Shih HA, Andronesi OC, Cahill DP. Isocitrate dehydrogenase-mutant glioma: Evolving clinical and therapeutic implications. *Dec 1*;123(23):4535-4546. doi: 10.1002/cncr.31039. Epub 2017 Oct 5.

75. Pace A, Dirven L, Koekkoek JAF, Golla H, Fleming J, Rudà R, Marosi C, Le Rhun E, Grant R, Oliver K, Oberg I, Bulbeck HJ, Rooney AG, Henriksson R, Pasmán HRW, Oberndorfer S, Weller M, Taphoorn MJB; European Association of Neuro-Oncology palliative care task force. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guidelines for palliative care in adults with glioma. *Lancet Oncol.* 2017 Jun;18(6):e330-e340. Doi: 10.1016/S1470-2045(17)30345-5.

76. Weybright P, Sundgren PC, Maly P. Differentiation brain tumor recurrence and radiation injury using MR spectroscopy. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185: 1471-6.

77. Crisi G, Filice S, Michiara M, Crafa P, Lana S. 2-Hydroxyglutarate Detection by Short Echo Time Magnetic Resonance Spectroscopy in Routine Imaging Study of Brain Glioma at 3.0 T. *J Comput Assist Tomogr.* 2018 May/Jun;42(3):469-474. doi: 10.1097/RCT.0000000000000705.

78. Tietze A, Choi C, Mickey B, Maher EA, Parm U, Ulhøi B, Sangill , Lassen-Ramshad Y, Lukacova S, Østergaard L, von Oettingen G. Noninvasive assessment of isocitrate dehydrogenase mutation status in cerebral gliomas by magnetic resonance spectroscopy in a clinical setting. *Neuro Oncol.* 2016 Nov;18(11):1559-1568. Epub 2016 May 5.

79. Suh CH, Kim HS, Jung SC, Choi CG, Kim SJ. *Eur Radiol.* Imaging prediction of isocitrate dehydrogenase (IDH) mutation in patients with glioma: a systemic review and meta-analysis. 2019 Feb;29(2):745-758. doi: 10.1007/s00330-018-5608-7. Epub 2018 Jul 12.

80.Choi C, Ganji SK, DeBerardinis RJ, Hatanpaa KJ, Rakheja D, Kovacs Z, Yang XL, Mashimo T, Raisanen JM, Marin-Valencia I, Pascual JM, Madden CJ, Mickey BE, Malloy CR, Bachoo RM, Maher EA. Nat Med.2-hydroxyglutarate detection by magnetic resonance spectroscopy in IDH-mutated patients with gliomas. 2012 Jan 26;18(4):624-9. doi: 10.1038/nm.2682.

81.Branzoli F, Pontoizeau C, Tchara L, Di Stefano AL, Kamoun A, Deelchand DK, Valabrègue R, Lehericy S, Sanson M, Ottolenghi C, Marjanska M Cystathionine as a marker for 1p/19q codeleted gliomas by in vivo magnetic resonance spectroscopy. Neuro Oncol. 2019 Feb 6. doi: 10.1093/neuonc/noz031.

82.Ji-hoon Kim, MD1 Kee-Hyun Chang, MD2-4 Dong Gyu Na, MD2 In Chan Song, PhD2,3 Seung Ja Kim, MD2 Bae Ju Kwon, MD2 Moon Hee Han, MD2-Comparison of 1.5T and 3T 1 H MR Spectroscopy for Human Brain Tumors 4 Korean J Radiol 2006;7:156-161.

83.Wang Q, Zhang H, Zhang J, Wu C, Zhu W, Li F, ChenX, XuB The diagnostic performance of magnetic resonance spectroscopy in differentiating high-from low-grade gliomas: A systematic review and meta-analysis. Eur Radiol. 2016 Aug;26(8):2670-84. doi: 10.1007/s00330-015-4046-z. Epub 2015 Oct 15.

84.Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, et al. Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. Cancer Res. 2004;64(19):6892–9.

85.Hisao Nakamura, Masatomo Doi, Takuya Suzuki, Yasuyuki Yoshida, Masahiro Hoshikawa, Masashi Uchida, Yuichiro Tanaka, Masayuki Takagi, Yasuo Nakajima The Significance of Lactate and Lipid Peaks for Predicting Primary Neuroepithelial Tumor Grade with Proton MR Spectroscopy <https://doi.org/10.2463/mrms.mp.2017-0042>.

86.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.

87.Nagashima H, Tanaka K, Sasayama T, Irino Y, Sato N, Takeuchi Y, Kyotani K, Mukasa A, Mizukawa K, Sakata J, Yamamoto Y, Hosoda K, Itoh T, Sasaki R, Kohmura E. Diagnostic value of glutamate with 2-hydroxyglutarate in magnetic resonance spectroscopy for IDH1 mutant glioma. *Neuro Oncol.* 2016 Nov;18(11):1559-1568. Epub 2016 May 5.



EK-1:

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2019/12-47	Tarih:08.05.2019				
Prof. Dr. Emel Ada'nın sorumlusu olduğu "Glial Tümörlerde Manyetik Rezonans Spektroskopik Bulgularının Histopatoloji Sonuçları ile İlişkisinin Değerlendirilmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.						
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Sadık Kıvanç METİN (Başkan)	Kalp ve Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Serkan YENER (Başkan Yardımcısı)	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Arzu GENÇ	Nörolojik Fizyoterapi - Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Sermin ÖZKAL	Tıbbi Patoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Pınar TUNCEL	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Nil Hocaoglu AKSAY	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Tufan ÇANKAYA	Tıbbi Genetik	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Ayfer DAYI	Davranış Fizyolojisi	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Koçcan DEMİR	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Mahmut Cem ERGON	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç YUKSEL	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E ☐	H ☒	
Av.Esra FIRTINA	Avukat	DEU Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	Kadın	E ☐	H ☒	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒	