



T.C.

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

HEMORAJİK BEYİN TÜMÖRLERİNDE VE BEYİN TÜMÖRÜ OPERASYONU GEÇİREN OLGULARIN TAKİP MR'LARINDA PERFÜZYON SEKANSİNİN YARARLILIĞI

UZMANLIK TEZİ

Dr. HAKAN MARAL

DANIŞMAN

Prof. Dr. Yelda ÖZSUNAR DAYANIR

AYDIN-2018

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**HEMORAJİK BEYİN TÜMÖRLERİNDE VE
BEYİN TÜMÖRÜ OPERASYONU GEÇİREN
OLGULARIN TAKİP MR'LARINDA
PERFÜZYON SEKANSİNİN YARARLILIĞI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. HAKAN MARAL

DANIŞMAN
Prof. Dr. Yelda ÖZSUNAR DAYANIR

AYDIN-2018

Bu araştırma Adnan Mendres Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından TPF-17036 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Uzmanlık öğrenimim süresince ve tezimin hazırlığında bana yol gösteren, desteğini, sabrını ve bilgisini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Yelda ÖZSUNAR DAYANIR başta olmak üzere Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof.Dr. Can Zafer KARAMAN ve Sayın hocalarım Prof. Dr. Ö. F. Kutsi KÖSEOĞLU, Prof. Dr. Alparslan ÜNSAL Prof. Dr. Füsun TAŞKIN, Doç. Dr. Özüm TUNÇYÜREK, Dr. Öğr. Üyesi Yasenin POLAT, Dr. Öğr. Üyesi Ersen ERTEKİN, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Burak ÇILDAĞ, Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Gök, Dr. Öğr. Üyesi Figen TUNALI TÜRKDOĞAN, Dr. Öğr. Üyesi Tuna ŞAHİN'e bilgi birikimlerini benimle paylaştıkları ve eğitimim boyunca her zaman yanımda oldukları için teşekkür ediyorum. Tez olgularımın temininde büyük katkı ve emekleri olan ve birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve Radyoloji Anabilim Dalında görev yapan diğer personele teşekkürlerimi sunarım

Hayatımın her döneminde desteklerini esirgemeyen aileme, sevgili eşim Gizem MARAL'a ve biricik kızım Aysima Maral'a ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	1
KISALTMALAR DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vii
GRAFİKLER DİZİNİ	viii
RESİMLER DİZİNİ	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Sinir Sisteminin Oluşumu.....	3
2.2. Sinir Sisteminin Histolojisi.....	4
2.3. Sinir Sistemi Anatomisi.....	5
2.4. Santral Sinir Sistemi Tümörleri.....	6
2.5. Beyin Tümörlerinin Sınıflandırılması	7
2.6. Beyin Tümörlerinin Evrelendirilmesi.....	8
2.6.1. Nöroepitelyal Doku Tümörleri	11
2.6.2. Ependimal Tümörler:.....	14
2.6.3. Koroid Pleksus Tümörleri:	15
2.6.4. Metastazlar	15
2.7. Beyin Tümörlerinin Radyolojik Değerlendirmesi	16
2.7.1. Radyolojik İnceleme Yöntemleri.....	16
2.7.1.1 Manyetik Rezonans Fiziği	18
2.7.1.1.1. Genel bakış	18
2.7.1.1.2. Longitudinal manyetizasyon ve Larmor frekansı	19
2.7.1.1.3. 90° uyarıcı RF darbesi	21
2.7.1.1.4. T1, T2 ve T2*	22
2.7.1.1.5. Steady-state.....	25
2.7.1.1.6. Uzaysal konum belirleme	25
2.7.1.1.7. k-space ve Fourier analizi.....	26
2.7.1.1.8. MRG'nin Avantajları:	27
2.7.1.1.9. MRG'nin Dezavantajları:	27
2.7.1.2. Perfüzyon Mr Görüntüleme (MRP).....	28

2.7.1.2.1 Dinamik kontrastlı duyarlılık ağırlıklı perfüzyon görüntüleme (“DSC: dynamic susceptibility contrast enhanced”).....	31
2.7.1.2.2. Dinamik kontrastlı perfüzyon görüntüleme (“DCE: dynamic contrast enhanced”)	34
2.7.1.2.3. Arteryel spin işaretleme (“ASL: arterial spin labeling”):	35
2.7.1.2.4. Perfüzyon Mrg Çekim Teknikleri.....	36
2.7.1.2.5. Perfüzyon Mrg’nin Klinik Uygulama Alanları	39
2.7.1.2.6. Perfüzyon MRG’de Teknik Sınırlamalar ve Yanlılıklar.....	42
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	44
4.BULGULAR	53
5.TARTIŞMA.....	64
SONUÇ.....	72
OLGU ÖRNEKLERİ	73
ÖZET	83
SUMMARY	85
KAYNAKLAR.....	87

KISALTMALAR DİZİNİ

A	Ağırlıklı
ADC	Apparent diffusion coefficient (görünen difüzyon katsayısı)
ASL	Arterial spin labelling (arteryel spin işaretleme)
BT	Bilgisayarlı tomografi
CBF	Cerebral blood flow (beyin kan akımı)
CBV	Cerebral blood volume (beyin kan volümü)
DAG	Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
DCE	Dynamic contrast enhanced (dinamik kontrastlı perfüzyon)
DDGT	Düşük dereceli glial tümör
DSC	Dynamic susceptibility contrast (dinamik suseptibilite kontrast)
DSÖ	Dünya sağlık örgütü
EPI	Ekoplanar görüntüleme
fbV	Fractional blood volume (fraksiyonel kan hacmi)
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
Gd	Gadolinyum
GBM	Glioblastoma multiforme
GRE	Gradient eko
IV	İntravenöz
KBB	Kan-beyin bariyeri
MR	Manyetik rezonans
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MRP	Manyetik rezonans perfüzyon
MTT	Mean transit time (ortalama geçiş zamanı)
NEX	Number of excitations (eksitasyon sayısı)
NSF	Nefrojenik sistemik fibrozis
PET	Pozitron emisyon tomografi
r	Rölatif
RF	Radyofrekans
RT	Radyoterapi
ROI	Region of interest (ilgi alanı)
SE	Spin eko

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Normal doku içerisindeki rastgele sıralanan protonların dizilimi.....	19
Şekil 2: Güçlü manyetik alana yerleştirilen dokulardaki protonların, manyetik alana paralel ve antiparalel dizilimleri.....	19
Şekil 3: Pozitif yüklü protonlar kendi eksenleri etrafında dönerler ve kendi manyetik alanlarını oluştururlar	20
Şekil 4: Normalde gelişigüzel dizilen protonların kuvvetli manyetik alanda bu alana paralel ya da antiparalel dizilimleri.....	20
Şekil 5: Kuvvetli bir manyetik alan içindeki protonlar kendi eksenleri etrafında dönerken bir yandan da manyetik alan eksen etrafında salınım hareketi yaparlar	21
Şekil 6: 90 derecelik RF darbesinin ardından longitudinal manyetizasyon kaybolur ve transvers manyetizasyon ortaya çıkar.....	22
Şekil 7: 90 derecelik RF darbesinden sonra protonlar eski durumlarına döner ve longitudinal manyetizasyon yeniden oluşur	23
Şekil 8: RF darbesi kapatıldıktan sonra protonlar defaze olur	23
Şekil 9: k-space.....	27
Şekil 10: Hemodinamik parametrelerin hesaplanması	34
Şekil 11: Tüm hastalarda ROC analiz eğrisi. Mavi çizgi ASLrrCBF , yeşil çizgi DSCrrCBF, Sarı çizgi DSCrrCBV'yi göstermektedir.....	61
Şekil 12: Grup 1'de ROC analiz eğrisi. Mavi çizgi ASLrrCBF , yeşil çizgi DSCrrCBF, Sarı çizgi DSCrrCBV'yi göstermektedir.	61
Şekil 13: Grup 2'de ROC analiz eğrisi. Mavi çizgi ASL perfüzyon MR, yeşil çizgi DSC perfüzyon MR'ı göstermektedir.	62

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo I: SSS tümörleri için risk faktörleri	7
Tablo II: WHO Evreleme Sistemi	8
Tablo III: SSS Tümörlerinin DSÖ 2016 Sınıflaması	9
Tablo IV: 1.5T Manyetik alan içerisinde beyin dokularının proton dansitesi (PD) ile T1 ve T2 relaksasyon zamanları.....	24
Tablo V: Değişik dokuların T1 ve T2 relaksasyon zamanlarının karşılaştırılması	24
Tablo VI: MR sinyalinin 3 tipi	25
Tablo VII: Seçilen kesit planına göre gradyanların fonksiyonları	26
Tablo VIII: Perfüzyon MRG tekniklerinin genel özellikleri.....	36
Tablo IX: Konvansiyonel Beyin MRG sekans özellikleri.....	45
Tablo X: Perfüzyon MRG Tekniklerinin sekans özellikleri;	46
Tablo XI: Benign ve malign beyin tümörlerinin takip tanıları ve histopatolojik tanılarının dağılımı	53
Tablo XII: Benign-malign tanılarına göre olguların kontrast tutulumu	54
Tablo XIII: Kitle içi kanama/kalsifikasyon özelliklerine ve postop olmasına göre hastaların dağılımı ve grup tayinleri	54
Tablo XIV: Olguların takip veya histopatolojik tanı almasına göre DSCrCBF, DSCrCBV ve ASLrCBF oranlarının ortalamaları	55
Tablo XV: Grup 1 ve Grup 2 de DSCrCBF, DSCrCBV ve ASLrCBF oranlarının ortalamaları	55
Tablo XVI: Patolojik tanılarına göre ortalama DSCrCBF, DSCrCBV ve ASLrCBF oranlarının ortalamaları	57
Tablo XVII: Tüm hastalarda, Grup 1 ve Grup 2 de ASL ve DSC perfüzyon kantitatif değerlendirmede rrCBF ve rrCBV ölçümlerine göre duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü ve doğruluk oranları	58
Tablo XVIII: ASLrrCBF, DSCrrCBF ve DSCrrCBV değerleri ROC eğrilerinin karşılaştırılması.....	60
Tablo XIX: Lezyonlardan yapılan ASL-DSC kantitatif ölçümleri için Spearman korelasyon analizi	63
Tablo XX: Beyin tümörlerinde ASL'nin kullanıldığı çalışmalar, sekans özellikleri, duyarlılık ve özgüllük değerleri	67

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Grup1 ve Grup2'deki ASL ve DSC rCBF ve rCBV ölçümlerine göre Box-Plot grafikleri	56
Grafik 2: ASL-DSC perfüzyon haritasından yapılan kantitatif rCBF ölçümlerin tanıya göre dağılımları. Benign lezyonlar her iki teknikte de malign lezyonlara kıyasla daha düşük değer almaktadır.	59
Grafik 3: ASL ve DSC perfüzyon görüntülemeye kantitatif ölçümler ile tanıların karşılaştırıldığı scatter plot grafikleri. Eşik değerler ASLrCBF için 1,4, DSCrCBF için 1,6 ve DSCrCBV için 2,1 alınmıştır	60

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1 : Santral sinir sisteminin embriyolojik gelişimi	3
Resim 2: Santral sinir sistemi hücre tipleri (18)	4
Resim 3: ASL Perfüzyon MRG inceleme planı	38
Resim 4: AIF tanımlaması manuel olarak sol MCA seçilmesi görülmekte. Elde edilen multipl sayıda grafiklerden en optimum olanları seçilerek perfüzyon haritaları elde edildi. Sağ üstte intensite-zaman eğrileri gösterilmektedir	46
Resim 5: ASL Perfüzyon haritaları. A) Çıkartma (substraksiyon) işlemi yapılmamış multifaz ASL Perfüzyon görüntüsü. B) Subtrakte (çıkartılmış) multifaz ASL’de aynı kesit farklı zaman noktalarında 300 ms aralıklarla tekrar taranmaktadır. Sütunlar farklı fazları, satırlar farklı kesitleri göstermektedir. C) Substraksiyon yapılmamış singlefaz ASL. D) Subtrakte single faz ASL görüntüleri. Her iki teknikte lezyondaki sinyal intensite artışı görülmekle birlikte görüntülerin kontrastı multifaza göre singlefazda daha düşük olması dikkat çekiyor.	47
Resim 6: 69 yaş, erkek hasta. Malign epitelyal tümör metastazı. A) Postkontrast T1A sekansta kontrastlanan kitle ve B) T2A sekansta çevresinde vazojenik ödem görülüyor. C) GRE sekansında ve D) BT’de kitle içerisindeki kanama odakları görülüyor	48
Resim 7: DSC Perfüzyon haritasında tümör ve karşı hemisfer beyaz cevhere yerleştirilmiş ROI ve yapılan ölçümler görülmektedir.....	50
Resim 8: A) Multifaz ASL de kitlede artmış sinyal intensitesi görülüyor. B) Tümör ve karşı hemisfer beyaz cevhere yerleştirilmiş ROI ve yapılan rSI(rCBF) ölçümleri görülmektedir. 51	51

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Beyin tümörleri radyolojik tanı ve takipleri açısından kompleks lezyonlardır. Konvansiyonel MRG'nin malign benign lezyon ayırımı, nüks veya rezidü neoplaziyi saptama duyarlılığı sınırlıdır (1,2). Son yıllarda rutin görüntüleme protokollerinin ayrılmaz bir parçası olan perfüzyon MRG gibi fonksiyonel görüntüleme yöntemleri giderek daha çok yaygınlaşmaktadır. Bu nedenle, intrakranial kitlesel lezyonların ayırıcı tanısında, tümör derecelendirilmesinde, takip ve tedaviye yanıt değerlendirmesinde, biyopsi yerini seçme ve prognozu belirlemede çok önemli ve yararlı rolleri olan perfüzyon MRG ile ilgili çalışma sayısı gün geçtikçe artmaktadır (1,3,4,5,6). Literatürde bu konu ile ilgili çalışmaların büyük kısmı ve rutin uygulamalar genellikle kontrastlı perfüzyon tekniğine (DSC) dayanmaktadır (1,5,7,). Bununla birlikte Gadolonium kullanımının gerekliliği son dönemlerde çokça tartışılan bir konudur. Gadolonium kullanımına dair giderek artan klinik kuşklar araştırmacıları ASL gibi kontrast madde kullanılmayan, noninvaziv tekniklere yöneltmektedir. Literatürde, beyin tümörlerinde tedavi öncesinde ve tedavi sonrası psödoprogresyon ve psödoyanıtı değerlendirmede ASL perfüzyon MRG' nin, DSC perfüzyon MRG gibi perfüzyon haritalarının oluşturulmasına olanak sağlayan, kontrast madde kullanılmayan, tekrarlanabilir, maliyeti düşük, noninvaziv MR perfüzyon tekniği olduğunu gösteren bir çok çalışma mevcuttur. Bununla birlikte, literatürde ve rutin uygulamalarda yaygın olarak kullanılan kontrastlı perfüzyon yöntemini daha az sıklıkta kullanılan ve henüz teknik açısından yeterince standardize edilmemiş ASL perfüzyon ile karşılaştıran çalışma sayısı sınırlıdır (3,8). Ayrıca yaygın kanı olarak kontrastlı perfüzyon yönteminin postoperatif, kalsifikasyonlu ve hemorajik artefaktların neden olduğu suseptibilite artefaktlarına ASL yöntemine oranla daha fazla neden olduğu bilinmekle birlikte, bu konuyu sistematik olarak araştıran ve bu klinik gözlemi geniş olgu serilerinde inceleyen klinik bir araştırma, bildiğimiz kadarı ile mevcut değildir (6, 9).

Beyin tümörleri sıklıkla heterojen lezyonlar olup oligodendrogliomlarda olduğu gibi kalsifikasyon, nekroz veya hemoraji içerebilmektedir. Ayrıca postoperatif hastalarda operasyon bölgesinde kanamalar ve hemosiderin gibi kanama artıkları sık olarak görülmektedir (5,10). Teorik olarak hem DSC hem de ASL perfüzyon görüntüleme yöntemleri teknik olarak suseptibilite ağırlıklı olduğundan manyetik alan homojenitesini

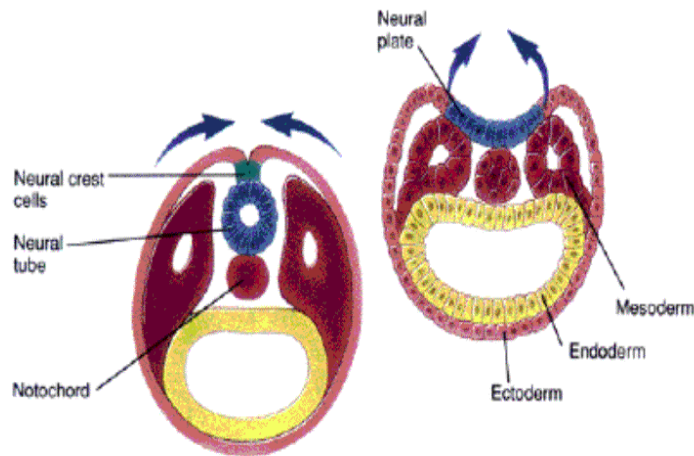
bozan kan ürünleri, kalsiyum, melanin ve metallerin varlığında, ayrıca beyin-kemik, kemik-hava arayüzlerine yakın yerleşimli lezyonlarda doğru bir değerlendirme yapmak güçleşmektedir.(11).

Bilindiği gibi ASL perfüzyon tekniği kontrastlı perfüzyon yöntemlerine göre sınırlı SNR değerine sahiptir. ASL tekniğinde de, multifaz, single faz, pulsed, continious veya pseudocontinious gibi farklı yöntemler mevcuttur. Bu tekniklerin hangisinin klinik olarak daha yararlı olduğuna dair yapılmış, geniş olgu sayısına dayalı çalışma, bildiğimiz kadarı ile mevcut değildir. Buna rağmen klinik gözlemlerimiz özellikle dinamik olarak çok sayıda görüntülemenin alındığı multifaz ASL tekniğinin singlefaz yöntemine oranla daha yüksek oranda doğru tanı olanağı verdiğini öngörmektedir (12,13). Yine multifaz ve single faz ASL yöntemini karşılaştıran geniş olgu sayılı çalışma mevcut değildir. Bilindiği gibi multifaz ASL de kanın etiketlenmesi sonrası birden çok zaman noktasında görüntülenmekte ve birden çok perfüzyon görüntüsü elde olunmaktadır. Ayrıca multifaz ASL ile kişiler arası hemodinamik değişikliklerin etkileride en aza indirildiği düşünülmektedir (12,13). Tüm bu nedenlerle çalışmamızda özellikle suseptibilite artefaktlarının daha yoğun gözlemlendiği postoperatif ve hemoraji veya kalsifikasyon içeren tümörlerde özellikle multifaz ASL duyarlılığının tek fazlı ASL ve kontrastlı DSC perfüzyon yöntemine oranla daha yüksek oranda doğru tanıya ulaştırabileceğini hipotez olarak aldık. İkincil amaç olarak da singlefaz ASL ile multifaz ASL yöntemlerini kendi içinde lezyon saptayabilme yetenekleri açısından karşılaştırdık. Bu motivasyonlarla kliniğimizde MR inceleme ile intrakranyal yer kaplayıcı lezyon saptanan intratümöral kanama veya kalsifikasyonlu olguların veya hemosiderin artıkları gibi kan ürünleri içeren postoperatif olguları, ASL tekniği ile elde olunan perfüzyon bulgularını benign-malign veya nüks veya rezidü ayrımı açısından DSC perfüzyon görüntüleme tekniği ile doğru tanı koyma özellikleri açısından karşılaştırdık.

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 (14,15). Nöral plağın kenarlarının yukarıya doğru kabarması ile nöral katlantılar ortaya çıkar, bu katlantıların orta çizgiye doğru yönelerek servikal bölgede birleşmeleri ve bu birleşimin sefalik ve 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 (14). Bu katlanma ve kapanma sürecindeki hatalar nöral tüp defektlerini meydana getirir. Nöral tüpün kranial ucu beyni meydana getirir, beynin üç temel bölümü ön beyin (Prozensefalon), orta beyin (Mezensefalon) ve arka beyindir (Rombensefalon). Serebral hemiferler 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 (16). 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 (15,16).

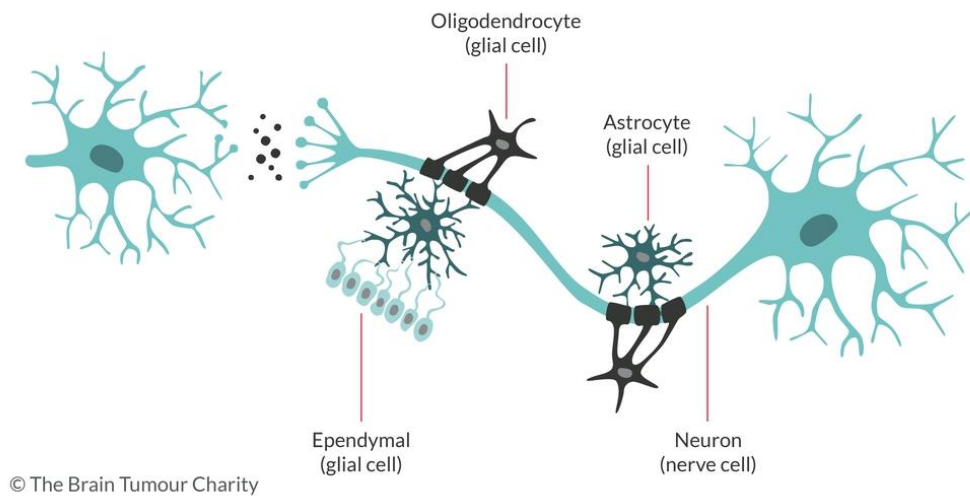


Resim 1 : Santral sinir sisteminin embriyolojik gelişimi

2.2. Sinir Sisteminin Histolojisi

Nöral doku yapısal olarak 2 hücre tipinden oluşur, bu hücreler nöronlar ile nöroglial hücrelerdir (17). 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. Gri madde içerisinde yer alan protoplazmik astrositler ve beyaz madde içerisinde yer alan fibriller astrositler olarak iki tipe ayrılırlar.



Resim 2: Santral sinir sistemi hücre tipleri (18)

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 dokundan 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 ayırır. 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 olacak şekilde ikiye ayırır.

Her bir serebral hemisfer frontal, parietal, temporal ve oksipital loblardan oluşur. İki hemisfer arasında bağlantıyı sağlayan lif demetleri de 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. Nöronların gövdeleri korteks içerisinde yer alırlar. Korteksin derininde ise beyaz cevher (Substantia alba) bulunur. Nöronların gövdeleri beyaz cevher içinde 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, birlikte ventriküler sistemi oluştururlar. Lateral ventriküller foramen Monro ile üçüncü ventriküle, üçüncü ventrikül aqueductus 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 (17,19,20). 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 (17,20).

2.4. Santral Sinir Sistemi Tümörleri

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. Tümörlerin %70-80'i primer olup, geri kalan %20-30'u metastatik lezyonlardır. Beyin, metastazların oldukça sık gerçekleştiği bir organ olup tüm metastazların %15-25'inin beyni kapsadığı düşünülmektedir (21). Beyin tümörleri her yaşta görülebilir, ancak erişkinlerde 55-65 yaş arasından daha sık rastlanırlar. Çocuklarda beyin tümörleri erişkinlere göre daha sık olup pediatrik grupta en sık görülen solid tümörler beyin tümörleridir. 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 ile medulloblastomdur. Erişkin hastalarda menenjiom ve nörinomlar kadınlarda, gliomlar ise erkeklerde daha sık görülür (21). SSS tümörlerinin oluşumu için bazı risk faktörlerinin varlığı bilinmektedir. Bu faktörler ve ilişkili oldukları tümörler Tablo I'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 karsinogenezde oldukça önemli rol oynamaktadır. Bu gen normal işlev gösterdiğinde glioblastoma hücre serilerini baskılayarak mutant p53 geni astrositlerin ölümsüzleşmesine neden olmaktadır (20,21).

Tablo I: SSS tümörleri için risk faktörleri

Ailesel hastalıklar	
Nörofibromatozis Tip I	Optik gliom, menenjiom
Tuberoskleroz	Ependimom, astrositom
Von Hippel-Lindau hastalığı	Hemanjioblastom
Li-Fraumeni sendromu	Artmış beyin tümör sıklığı
İyonizan radyasyon	
Kranial radyoterapi	2-24 yıl sonra ikincil SSS tümörü riski, hem menenjiom hem de glial tümörler için artmış risk
Prenatal maruziyet	Çocukluk çağında görülen SSS tümörleri ile ilişkili
İmmünolojik faktörler	
Organ transplantasyonu	Artmış SSS tümör riski
Wiskott-Aldrich	Lenfoma, sporadik SSS tümörleri
Ataksi-telenjiektazi	Lenfoma, sporadik SSS tümörleri
Çevresel faktörler	
Bazı organik bileşenler (Nitrozaminler, nitrozürelere, hidrazinler, polisiklik hidrokarbonlar)	Deney hayvanlarında SSS karsinojeni Prenatal ya da postnatal maruz kalanlarda SSS tümörleri sık
Travma	Menenjiom oluşumunda etkili olduğu görüşü mevcut

2.5. 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 (22). İlk histopatolojik sınıflamayı 1926 yılında Bailey ve Cushing yapmıştır (19). Dünya Sağlık Örgütü'nün ilk defa 1979 yılında yayınladığı sınıflama yaygın kabul görmüş ve rutin olarak kullanılan sınıflama haline gelmiştir. Bu sınıflama 1993, 2000, 2007 ve 2016 yıllarında gözden geçirilmiş olup, 2017 itibarıyla en güncel versiyonu 2016 yılında yayınlanmış olan beşinci versiyonudur (22,23,24,25).

Son güncellemede birçok tümör varlığı tanımlanırken ilk defa histolojik özelliklere ek olarak moleküler ve genetik parametrelerde kullanılmıştır (25). Yeni tanımlanan neoplazmlar eklenmiş ve tanısal ve/veya biyolojik açıdan önemi olmayan bazı özellikler, varyantlar ve kalıplar çıkartılmıştır (25).

2016 DSÖ Santral Sinir Sistemi Tümörlerinin sınıflandırmasında, özellikle en sık görülen tümörler olan gliomlarda oldukça önemli değişiklikler bulunmaktadır. Örneğin 2007 DSÖ sınıflamasında difüz astrositomlar ile oligodendrogliomlar ayrı başlık altında yer almaktaydı. 2016 DSÖ sınıflamasında ise astrositik tümörler ile oligodendrogliomlar genetik kökenleri açısından aynı oldukları, değişik mutasyonlar sonucu farklılaşarak geliştikleri gösterildiğinden aynı grup içine alınmıştır. Buna karşın difüz astrositomlar ile pilositik astrositomların daha histogenezin başlangıcından itibaren farklı tümörler oldukları kanıtlanmıştır ve lokalize astrositik tümörlerin difüz glial tümörlerden ayrı olarak sınıflamada yer almasına karar verilmiştir (26). Ancak SSS tümörlerinde DSÖ evrelendirmesi halen daha histolojik kriterler temel alınarak yapılmaktadır (25).

Tablo II: WHO Evreleme Sistemi

Evre	
Evre 1	Yavaş büyüyen hücreler Normale yakın mikroskopik görünüm Düşük malignite Survey genellikle uzun
Evre 2	Göreceli yavaş büyüyen hücreler Anormal mikroskopik bulgular Komşu normal dokuyu invaze edebilir Daha yüksek evreli olarak nüks edebilir
Evre 3	Aktif anormal hücre yapımı Belirgin anormal mikroskopik bulgular Komşu normal dokuda infiltrasyon Genellikle daha yüksek evreli olarak nüks etme eğilimi
Evre 4	Hızlı anormal hücre yapımı İleri derecede anormal mikroskopik bulgular Neovaskülarizasyon Santral kesimde nekroz

2.6. Beyin Tümörlerinin Evrelendirilmesi

Bir tümörün evresi malignite derecesini yansıtır ve tümörün biyolojik davranışlarını tahmin etmek için kullanılır (22,23). Klinik pratikte tümör evresi uygun tedavi seçimi, özellikle adjuvan radyoterapi ve kemoterapi protokollerinin belirlenmesinde oldukça

önemlidir. Santral sinir sistemi tümörlerinin evrenlenmesi histopatolojik değerlendirme ile yapılmaktadır, ancak WHO sınıflamasında bu evreleme katı bir histolojik evreleme sistemi olmaktan ziyade çok çeşitli neoplazileri içeren bir malignite skalası şeklindedir. Evreyi etkileyen parametreler sellülarite, nükleer atipi, mitotik indeks, tümörde kontrolsüz büyüme lehine bulguların, nekroz veya infiltrasyonun varlığı ile tümör vaskülaritesidir (22,23). WHO sınıflamasında santral sinir sistemi tümörleri evreleri 1-4 arasında olup, evrelerin özellikleri kısaca Tablo II de özetlenmiştir.

WHO tarafından 2016 yılında modifiye edilen sınıflamaya göre sık görülen bazı tümörler aşağıda gösterilmiştir (Tablo III).

Tablo III: SSS Tümörlerinin DSÖ 2016 Sınıflaması

Tümör	Derece
Diffüz astrositik ve oligodendrogliyal tümörler	
Difüz astrositom, IDH mutant	II
Anaplastik astrositom, IDH mutant	III
Glioblastom, IDH mutant olmayan	IV
<i>Dev hücreli glioblastom</i>	
<i>Gliosarkom</i>	
Glioblastom, IDH mutant	IV
Difüz orta hat gliomu, H3 K27M-mutant	IV
Oligodendrogliom, IDH mutant ve 1p/19q kayıplı	II
Anaplastik oligodendrogliom, IDH mutant ve 1p/19q kayıplı	III
Diğer astrositik tümörler	
Pilositik astrositom	I
Subependimal dev hücreli astrositom	I
Pleomorfik ksantroastrositom	II
Anaplastik pleomorfik ksantroastrositom	III
Ependimal tümörler	
Subependimom	I
Miksopapiller ependimom	I
Ependimom	II
Ependimom RELA füzyon gen pozitif	II-III

Tablo IV: SSS Tümörlerinin DSÖ 2016 Sınıflaması (Devamı)

Diğer gliomlar	
Anjiyosentrik gliom	I
Üçüncü ventrikül kaynaklı koroid gliomu	II
Koroid pleksus tümörleri	
Koroid pleksus papillomu	I
Atipik koroid pleksus papillomu	II
Koroid pleksus karsinomu	III
Nöronal ve mikst nöronal glial tümörler	
Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör	I
Gangliositom	I
Gangliogliom	I
Anaplastik gangliogliom	III
Serebellumun displastik gangliositomu	I
Desmoplastik infantil astrositom/gangliogliom	I
Papiller glionöronal tümörler	I
Rozet formasyonlu glionöronal tümör	I
Santral nörostiom	II
Ekstraventriküler nörostiom	II
Serebellar liponörositom	II
Pineal bölge tümörleri	
Pineositom	I
Orta derecede diferansiye pineal parankimal tümör	II/III
Pineoblastom	IV
Pineal bölgenin papiller tümörü	II/III
Embriyonal tümörler	
Medulloblastom (tüm subtipleri)	IV
Medulloepitelyoma	IV
SSS embriyonel tümörü, tanımlanmamış	IV
Atipik teratoid rabdoid tümör	IV
SSS nin rabdoid özellikler gösteren embriyonal tümörü	IV

Tablo V: SSS Tümörlerinin DSÖ 2016 Sınıflaması (Devamı)

Kraniyal ve paraspinal sinir tümörleri	
Schwannom	I
Nörofibrom	I
Perinörom	I
Malign periferel sinir kılıfı tümörleri	II,III veya IV
Menenjiomlar	
Menenjiom	I
Atipik menenjiom	II
Anaplastik(malign) menenjiom	III
Mezenkimal, non-meningotelial tümörler	
Soliter fibröz tümör/hemanjioperisitom	I,II veya III
Hemanjioblastom	I
Sellar bölge tümörleri	
Kraniofarenjiom	I
Granüler hücreli tümör	I
Pitüisitom	I
İgşi hücreli onkositom	I
Metastatik tümörler	
Lenfomalar	

2.6.1. Nöroepitelyal Doku Tümörleri

Nöroepitelyal doku tümörleri, nöroektodermden kaynaklanan ve orijinini aldığı nöroglial hücreye (astrosit, oligodendrosit ve endodimal hücre) veya hakim olan hücreye bağı olarak sınıflandırılan tümörlerdir (27). Gliyal hücreler serebral dokuda enfazla bulunan hücreler olup SSS hacminin yaklaşık olarak yarısını oluştururlar. Primer beyin tümörlerinin yaklaşık yarısını da gliyal hücrelerden gelişen tümörler oluşturmaktadır (28).

Difüz gliyal tümörler, tüm santral sinir sistemi (SSS) tümörlerinin %20'sini ve yüksek dereceli SSS tümörlerinin %80'ini oluşturmaktadır. Difüz gliomların geleneksel sınıflaması histolojik özelliklere dayanmakta, oligodendrogliom, astrositom ve oligoastrositom olarak sınıflanan tümörler daha sonra mitotik aktivite, endotelial proliferasyon ve/veya nekroz varlığına göre derecelendirilmektedir. Moleküler patoloji alanındaki gelişmeler, gerek tanıda gerek prognoz ve tedaviye yanıtın belirlenmesinde kullanılabilecek birçok moleküler teste

imkan sağlamaktadır. Difüz gliomlarda yaygın olarak bulunan moleküler değişiklikler farklı kombinasyonlarda bir araya getirilerek, morfolojinin ötesine geçen birçok alternatif sınıflama sistemi önerilmiştir (29,30). Bu sınıflama sistemlerinin hemen hepsi izositrat dehidrojenaz (IDH) gen mutasyonu ve 1p/19q kaybını içermektedir. Yaygın olarak kullanılan diğer moleküler değişiklikler arasında TP53 mutasyonu ve telomer uzunluğunu korumaya yönelik mekanizmalarından birisi bulunmaktadır. DSÖ'nün yeni sınıflaması morfoloji (histolojik tip ve derece) ve moleküler özelliklerin (IDH mutasyonu ve 1p/19q kaybı) bir arada kullanıldığı entegre bir sistem takip etmektedir (31,32).

Astrositik Tümörler: Astrositik tümörler, intrakranyal tümörlerin en sık görülenidir ve primer beyin tümörlerinin %60'dan fazlasını oluşturur. Histolojik evresi ne olursa olsun beyinde diffüz infiltrasyon gösterir. Malign progresyona eğilim mevcuttur (24). İyi diferansiye astrositomlar evre I, daha selüler ve anaplastik olanlar evre II, çok anaplastik olanlar evre III ve IV olarak kabul edilmiştir. Evre III ve IV arasındaki ayırıcı tanıda mitoz sayısı, malign astrositlerin yüzdesi, nekroz, vasküler proliferasyon ve pleomorfizm dereceleri gibi histopatolojik parametreler ölçüt alınmıştır (33).

Diffüz astrositom: WHO sınıflamasına göre evre II astrositomlarını belirtir. Genç erişkinlerde görülür. Anaplastik astrositom ve glioblastoma kadar ilerlemeye yatkınlıkları vardır (22). DSÖ 2016 da IDH mutasyon varlığına göre “difüz astrositom, IDH-mutant, difüz astrositom, IDH mutant olmayan” şeklinde alt sınıflama getirilmiştir. Antite tanımlayıcı moleküler özelliklerin test edilmediği, veya test sonuçlarının belirsiz olduğu vakalar bu dar gruplara dahil edilmemiş ve “difüz astrositom tanımlanmamış” şeklinde sınıflanmıştır (32).

Anaplastik astrositom: Diffüz astrositom ile glioblastom arası biyolojik davranışta bulunan, patolojik olarak WHO evre III tümörlerdir. Her yaşta görülmekle beraber en sık 5. dekada rastlanır (34). Makroskopik olarak, diffüz astrositomdan ayrılamaz. Belirgin doku harabiyetine neden olmadan infiltratif olarak yayılır ve komşu yapılarda genişlemeye yol açar (22,). Tümör içinde kanama odaklarına rastlanabilir. Genellikle tümörde çevresel özellikte düzensiz kontrastlanmalar saptanır (35). DSÖ 2016 da yine IDH mutasyonlarına göre “IDH mutant, IDH mutant olmayan, tanımlanmamış” şeklinde alt gruplarına ayrılmıştır.(32).

Glioblastom: Difüz glial tümörlerin en yüksek derecesini temsil eden bu antite tüm birincil beyin tümörleri içinde %15, kötü huylu beyin tümörleri içinde %45 oranında görülür.

Glioblastom yetişkinlerde çocukluk çağına oranla daha sık görülür ve 0-19 yaş grubunda tüm SSS tümörlerinin %3 kadarını oluşturur. SSS Tümörleri 2007 DSÖ sınıflandırmasında glioblastomlar derece IV tümörler olarak tanımlanmaktadır. DSÖ 2007 sınıflaması derece IV glioblastomu antite, dev hücreli glioblastom ve gliosarkomu da glioblastoma varyantları olarak kabul etmiştir. Yine bu yılda uzun yıllardır ‘glioblastoma multiforme’ olarak bilinen isim sadece glioblastom olarak değiştirilmiştir. DSÖ 2007 sınıflaması glioblastomlarda görülen genetik ve moleküler değişiklikleri tarif etmiş, ancak bu moleküler değişiklikleri tümör tip ve derecelendirmesinde kullanmamıştır. DSÖ 2016 da derece IV astrositolar “glioblastom, IDH-mutant” ve “glioblastoma, IDH-mutant olmayan” olarak iki ana gruba ayrılmıştır. Glioblastoma IDH-mutant olmayan grubun içinde Dev Hücreli glioblastom, Gliosarkom, ve Epiteloid glioblastom varyantları bulunmaktadır. IDH mutasyon analizinin yapılamadığı durumlarda tanı ‘Glioblastom, tanımlanmamış’ (glioblastoma, NOS) olarak belirlenmiştir (36). Korpus kallozum infiltrasyonu ile birlikte her iki hemisferin tutulması (butterfly pattern: kelebek gliyoma) glioblastom için tipik olup %7,5 multisentriktir (37). Gliomatozis serebri daha önceki DSÖ sınıflamalarında ayrı bir grup olarak sınıflanırken 2016 güncellemesinde sınıflamadan çıkartılmış ve herhangi bir astrositoma büyüme paterni olarak tanımlanmıştır (25).

Dev hücreli glioblastom: Glioblastomun histopatolojik bir varyantıdır. WHO sınıflamasına göre evre IV’tür. Sıklıkla subkortikal olarak temporal ve paryetal loblarda lokalizedir. Prognozu kötüdür (22). Histolojik olarak pleomorfik, çok hücreli dev hücrelerin yoğun olduğu bu glioblastom tipi sıklıkla beyinde yüzeysel yerleşimde ve iyi sınırlı bir tümör olarak gözlenir. İyi sınırlı ve yüzeysel yerleşimli olması nedeniyle total rezeksiyon olasılığının daha fazla olduğu bu tümörlerde sağkalım süresinin de tipik glioblastomlara oranla daha iyi olduğu bildirilmiştir. Dev hücreli glioblastomlar IDH mutasyon göstermeyen difüz gliom grubundadır (36).

Gliosarkom: Sıklıkla 50-60 yaşlarında görülür. Mikroskobik olarak gliosarkom, gliyal ve mezenkimal iki farklı komponentten oluşur (22). IDH mutasyonu göstermeyen glioblastomların bir varyantı olan bu tümör glial ve mezenkimal olarak iki farklı başkalaşım gösterir. Moleküler ve sitogenetik kanıtlar bu iki farklı bileşenin aynı kaynaktan çıktığını göstermiştir. Gliosarkomlar çocuklukta daha yüzeysel ve solid görünümlü olmalarına karşın primer sarkomlara benzer biçimde leptomeningeal ve perivasküler yayılma gösterirler.

Gliosarkomalar primer olarak ya da glioblastoma tedavisi sonrasında sekonder olarak gelişebilirler. Gliosarkomlar IDH mutasyonu içermezler (36).

Pilositik astrositom: Yavaş büyüyen, iyi sınırlı, sıklıkla 1. dekatta görülen, WHO sınıflamasına göre evre I tümörlerdir. Serebral astrositomların %10'u, serebellar astrositomların %80'i pilositik astrositomdur. Pilositik astrositomlar sıklıkla posteriyor fossa, optik kiyazma hipotalamus bölgesi ve beyin sapında (pons ve medulla) lokalize olur. Serebellar ve nadir görülse de serebral hemisfer yerleşimli pilositik astrositomlar, genellikle büyük kistik bir yapı içinde yoğun kontrastlanma gösteren küçük bir mural nodül içeren kitle lezyonu şeklindedir (22).

Pleomorfik ksantoastrositom: Genç erişkin ve çocuklarda görülen, serebral hemisferde yüzeysel yerleşimli, sıklıkla uzamış epilepsiye neden olan, iyi prognozlu astrositik tümörlerdir. Histolojik olarak WHO sınıflamasına göre evre II lezyonlardır. Tipik olarak iyi sınırlı, geniş kistik komponentlere ve kontrastlı serilerde yoğun kontrast tutulumu gösteren multipl dağınık mural nodüllere sahip tümörlerdir (22).

Subependimal dev hücreli astrositom: Benign, yavaş büyüyen, tipik olarak Foramen Monro civarına yerleşen, çoğunlukla tuberosklerozun bir parçası olarak görülen WHO evre I tümörlerdir. Tuberosklerozlu hastalarda görülen en sık SSS tümörüdür. Multilobule, iyi sınırlı, kalsifikasyon içeren kitle lezyonu şeklindedir (22).

Oligodendrogliyal Tümörler: 2016 DSÖ sınıflamasında astrositik tümörler ile oligodendrogliomlar genetik kökenleri açısından aynı oldukları, değişik mutasyonlar sonucu farklılaşarak geliştikleri gösterildiğinden aynı grup içine alınmıştır (26). Primer intrakranyal tümörlerin %2-5'ini, tüm gliyomların %5-10'unu oluştururlar (38). Düzgün sınırlı olmalarına rağmen diffüz infiltratif gelişim vardır. Beyaz cevherde lokalize olmakla beraber kortikal ve leptomeningeal uzanım gösteren tümörlerdir. Yaygın kalsifikasyonlar içermesi nedeniyle tümör son derece heterojen yapıdadır. Son sınıflamada ‘‘oligodendroglioma, derece II’’ ve ‘‘anaplastik oligodendroglioma, derece III’’ tanılarında IDH gen mutasyonu ve 1p/19q kodelasyonu bakılması ve buna göre tanımlama yapılması önerilmiştir (32).

2.6.2. Ependimal Tümörler:

Ependimom: Yaklaşık %60'ı posteriyor fossada (4. ventrikülde), %40 kadarı

supratentoryal lokalizasyonda yerleşirler. Çocuklarda posteriyor fossada 3. Sıklıkta görülen tümörlerdir. Yavaş seyirli, benign, kistik komponentler içeren lobule konturlu kitlelerdir. Tümör içi kalsifikasyonlar görülebilir (39).

Anaplastik endimom: Hücresel yoğunluk, pleomorfizm ve mitoz artmıştır; tümör damar proliferasyonları ve nekroz alanları gösterir.

Miksopapiller endimom: Tipik olarak spinal kordda konus medullaris veya filum terminalde görülen endimom varyantıdır.

Subependimom: Genellikle dördüncü ve lateral ventriküllere yerleşen küçük ve asemptomatik nodüllerdir. BOS dolaşımını tıkayarak semptomatik olabilir (39).

2.6.3. Koroid Pleksus Tümörleri:

Koroid pleksus papillomları: Çocuklarda lateral ventriküllerin trigonuna, erişkinlerde 4. ventriküle yerleşirler (40). MRG’de iyi sınırlı, lobule konturlu, yoğun kontrast tutulumu gösteren kitle lezyonları olarak tesbit edilirler (39).

Koroid pleksus karsinomları: En sık görülme yaşı 2 yaş grubu infantlardır. Çoğunlukla lateral ventriküller içine yerleşerek siddetli hidrosefaliye neden olurlar. MRG’de papillomlar ile aynı görünüm özelliklerine sahip olduklarından görüntüleme bulguları ile ayırt edilemezler (39).

2.6.4. Metastazlar

Metastazlar, tüm beyin tümörlerinin %40-50’sine yakınıni oluşturur (41). Otopsi çalışmalarında kanseri olan olguların %25’inde serebral metastazların varlığı gösterilmiştir (42,43). Serebral metastazlar, malignite hastalarında önemli bir mortalite nedenidir. Tedavileri için yerleşim ve sayılarına göre cerrahi, radyoterapi, stereotaktik radyocerrahi gibi yöntemlerden biri seçilir.

Bilinen primeri malignitesi bulunan hastalarda çok sayıda intrakranial lezyon varlığı öncelikle metastazı düşündürmelidir. Ancak, metastazların yarıya yakını soliter lezyonlar olduğundan ayırıcı tanı zaman zaman güçleşebilmektedir. Metastatik hücreler SSS’ye hematojen yolla ulaşp büyüdükçe neovaskülarizasyonu tetiklerler. Beyne en sık metastaz

yapan primer tümörler meme, akciğer, böbrek, gastrointestinal sistem tümörleri ile malign melanomdur. Lezyonların yerleşimi klasik olarak gri-beyaz cevher bileşkesidir, ancak beynin herhangi bir yerinde olabilirler (44).

Kontrast tutulumu sık olup punktat, nodüler, halkasal tarzda ve yoğun tutulum olabilir (45). Tümör çevresinde değişen derecelerde ödem bulunabilir, metastatik lezyonların neden olduğu ödem genellikle korteksi etkilemez ve korpus kallozumu kat ederek diğer hemisfere geçmez. Melanom, koriokarsinom, renal hücreli karsinom, bronş ve tiroid karsinomu metastazlarında intratümöral hemoraji izlenebilir (46). Metastazlar sıklıkla T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde ise hiperintens izlenirler. Hemorajik metastazlar T1 ağırlıklı görüntülerde hiperintens, müsinöz metastazlar ise T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens görülebilir (46).

Klinik bulgular kitlenin yeri ve ödemin miktarına bağlıdır. Baş ağrısı, nöbet, kusma, vertigo gibi semptomlar görülebilir (44).

2.7. Beyin Tümörlerinin Radyolojik Değerlendirmesi

Beyinde farklı bir alan görüldüğünde, önce bu alanın bir yer kaplayan lezyon (kitle) olup olmadığına karar verilir. Lezyon çevre yapılarda baskı ve yer değişikliği oluşturuyorsa kitledir. Bu etkiler sulkuslarda silinme, ventriküllerde bası, herniasyon ve hidrosefalidir. İkinci yapılması gereken iş, lezyonun yerleşimini belirlemektir. Beyin tümörleri beyin parenkimi içinde (intraaksiyel) ve dışında (ekstraaksiyel) olmak üzere ikiye ayrılırlar. İntraaksiyel yerleşimli lezyonlar beyaz cevherin giral uzantılarını genişletir ve gri-beyaz cevher ayrımını bulanıklaştırırlar. Ekstraaksiyel lezyonların komşu beyin parenkimini sıkıştırması karakteristiktir. Giral yapılar bir araya gelerek kalabalıklaşır; kortikomedüller bileşke ve beyaz cevher bükülür. Tüm intraaksiyel tümörler kapsülsüzdür ve mikroskopik sınırları görünen kitlenin uzağına kadar gider. Radyolojik olarak da tümörün sınırlarını belirleme olanağı tam olarak yoktur. Beyin tümörlerinin radyolojik görünümüne bakarak histopatolojik tanı koymak kaba bir tahminden öteye geçemez. Bununla birlikte BT ve MRG kesitlerindeki doku kontrastları, kontrast tutma özellikleri, yerleşimleri ve klinik bilgi ayırıcı tanı listesini kısaltır, bazı olgularda da kesin tanıya olanak verir (47).

2.7.1. Radyolojik İnceleme Yöntemleri

İntrakranial tümörler BT ve/veya MRG ile değerlendirilir. Eskiden temel yöntem olan BT günümüzde yerini MRG'ye bırakmıştır. Hastadan kaynaklanan nedenlerle MRG yapılamadığı durumlarda kesit görüntüleme BT ile yapılır. Kalsifikasyon varlığının tanı için önemli olduğu olgularda ve taze kanamanın saptanmasında da BT incelemeye başvurulur. MRG yüksek yumuşak doku kontrastı ile, BT ise kalsifik lezyonları daha iyi gösterme yeteneği ile öne çıkar. MRG 'de SE sekansları kullanılır. Kontrast madde uygulaması standarttır. Kesitsel görüntüleme bulguları; tümörün hücresel yoğunluğuna, kistik veya nekrotik alanlar içerip içermemesine, kanama ve kalsifikasyon olup olmamasına göre değişir. İntraaksiyel tümörler BT'de tipik olarak çevresinde ödem olan hipodens kitle şeklindedir. Çevredeki ödemin miktarı tümörün biyolojik davranışı ile kabaca ilişkilidir.

MRG' de primer ve metastatik tümörlerin çoğunun T1 ve T2 değerleri çevre dokuya göre uzundur. T1AG'de hafif hipointens, T2AG'de hafif hiperintens görülürler. Bu bulgular tümöre has değildir. MRG ile tümör dokusu çevredeki ödemden tam olarak ayrılamaz. Bu ayırım bir dereceye kadar kontrast madde kullanılarak yapılabilir. Ancak tümörün sınırları kontrast maddenin sınırları ile de tam uyumlu değildir.

Genel bir kural olarak hücre yoğunluğu fazla olan (hipersellüler) lenfoma, pineoblastom, nöroblastom, medülloblastom gibi küçük hücreli tümörler BT'de hiperdens görülür. Melanom, akciğer, kolon ve meme kanseri metastazları da hiperdensdir. Bu tip hücre yapısındaki tümörler T2AG'de hipointens görülür. Bunun nedeni muhtemelen nükleus-sitoplazma oranının artması sonucu sıvı içeriğinin azalması ve buna bağlı T2 değerinin kısılmasıdır.

Beyindeki intraaksiyel bir lezyonun kontrast tutması, normalde kontrastın beyin dokusuna geçmesini önleyen kan-beyin bariyerinin bozulması ile gerçekleşir. Bu bariyer merkezi sinir sistemindeki kapiller endotelyumun vücudun diğer kesimlerinden farklı olarak sadece küçük boyutlu moleküllerin geçişine izin vermesi sayesinde var olur. Normal şartlarda büyük yapıda olan kontrast madde molekülleri bu sınırı geçemez. Beyni tutan birçok hastalıkta bu bariyer yıkılır. Tümörlerin büyük bir bölümü kontrast tutar. Genel fakat zayıf bir kural olarak kontrast tutan tümörler yüksek gradeli kabul edilir. Bunun nedeni malignite derecesi yüksek tümörlerdeki kapillerlerin endotelinin, normal endotelden daha geçirgen

yapıda olmasıdır.

Tümörle birlikte bulunan ödem önemli bir tanı ölçütüdür. Tümörlerde kan-beyin bariyerinin yıkılmasına bağlı olarak kapiller endotel bozuktur. Sıvı ekstrasellüler alanda birikir. Bu ödem şekli vazojenik ödemdir. Beyaz cevher tutulur. Steroid tedavisi ile ödem geriler. Ödem en çok glioblastom ve metastazlarda görülür. Yavaş büyüyen intraserebral tümörlerde daha azdır.

BT ve MRG gibi kesit görüntü yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte kateter anjiyografi, tanıdaki yerini kaybetmiştir. Küçük boyutlu glomus jugulare ve timpanikum tümörlerinin gösterilmesi, anjiyografi endikasyonunun nadir örneklerindendir.

Beyin tümörlerinde FDG ile yapılan PET çalışmalarıyla tümör-ödem ve rekürrens-radyasyon nekrozu ayrımı yapılabildiği gibi histolojik gradelemeye de yardım edilir. Metabolik aktivitesi yüksek tümörlerin prognozu kötüdür. Radyasyon nekrozunda hiç metabolik aktivite görülmezken rekürrenste artar.

MR perfüzyon görüntüleme (MRP), mikroskobik düzeyde kan akımını görüntüleyen böylece konvansiyonel MR görüntülemeye değerlendirilemeyecek düzeydeki anjiogenezi noninvaziv olarak gösteren tanı yöntemidir. Perfüzyon MRG ile tüm tümör vaskülaritesini yansıtan haritalar çıkarılabilir ki, bu da tümör anjiogenezi indirekt olarak değerlendirmeye imkân verir (47).

MR görüntüleme; yumuşak doku kontrast çözümleme gücünün yüksekliği ve multiplanar kesit alma yeteneği nedeniyle beyin incelemelerinde temel tanı yöntemidir. Aksiyel kesitler standarttır. Beynin MR incelemelerinde kullanılan standart puls sekansları T1A ve T2A görüntülerdir. Kontrast madde kullanımı yöntemin tanı değerini artırır. Kontrast madde tutulumu lezyonun vaskülaritesi ve kan-beyin bariyerinin bozukluğu ile ilgilidir.

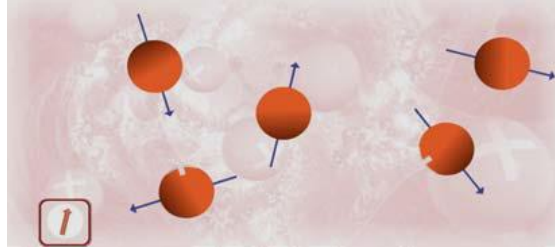
2.7.1.1 Manyetik Rezonans Fiziği

2.7.1.1.1. Genel bakış

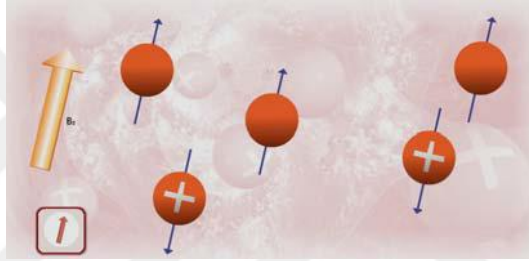
Bir MR görüntüsü oluşturulurken izlenen adımlar temel olarak şöyle sıralanabilir:

İncelenecek doku içerisinde normalde rastgele sıralanmış protonlar (Şekil 1), güçlü

bir manyetik alan içerisine yerleştirildiklerinde bir düzen içerisine girerler (Şekil 2). Protonların bir bölümü ana manyetik alana paralel, kalanlar ise antiparalel yerleşirler. Paralel yerleşmek daha az enerji gerektiren bir durum olduğundan, bu şekilde dizilen protonların sayısı antiparalel olanlara göre biraz daha fazladır.



Şekil 1: Normal doku içerisindeki rastgele sıralanan protonların dizilimi



Şekil 2: Güçlü manyetik alana yerleştirilen dokulardaki protonların, manyetik alana paralel ve antiparalel dizilimleri

Antiparalel ve paralel protonlar birbirlerinin manyetik alanlarını etkisizleştirirler. Ama paralel konumda olanlar sayıca biraz daha fazla oldukları için manyetik kuvvetleri etkisizleştirilemez. Böylece MR cihazının içine yerleştirilen hastanın, makinenin manyetik alanına longitudinal duran kendi manyetik alanı oluşur. Daha sonra bu manyetizasyon radyofrekans darbesi (RF darbesi) kullanılarak değiştirilir. Protonlar eski hallerine dönerlerken RF sinyalleri yayarlar. MRG'de dokular arasındaki kontrast farkı bu radyo sinyallerinin şiddetine bağlı olarak değişmektedir. Protonların bulundukları yerler gradyan adı verilen ek manyetik alanlar kullanılarak belirlenir. Bu şekilde sinyalin doku içerisinde nereden kaynaklandığı saptanmış olur. Sinyal, Fourier transformasyonu adı verilen bir matematik süreç ile bilgisayarlar tarafından analiz edilir. Uzaysal olarak konumlandırılır ve görüntüye ulaşılmış olur.

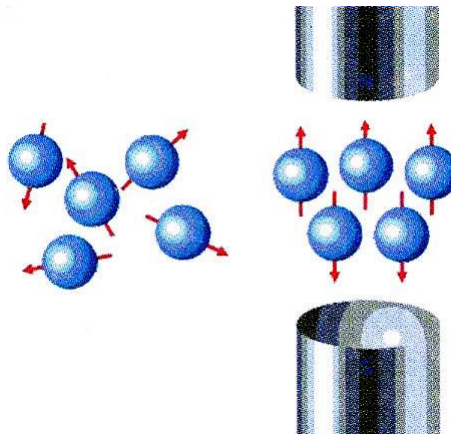
2.7.1.1.2. Longitudinal manyetizasyon ve Larmor frekansı

Protonlar kendi eksenleri etrafında devamlı olarak dönerler. Bu harekete "spin" adı verilir. Pozitif yüklü protonların bu hareketi bir anlamda elektrik akımıdır ve her elektrik akımı gibi kendi manyetik alanını meydana getirir (Şekil 3). Bu yüzden devamlı olarak hareket eden protonlar küçük çubuk mıknatıslara benzetilebilirler.



Şekil 3: Pozitif yüklü protonlar kendi eksenleri etrafında dönerler ve kendi manyetik alanlarını oluştururlar

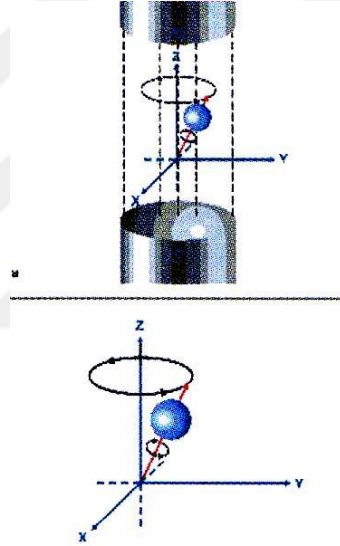
Bir hasta MR cihazının kuvvetli manyetik alanı içerisine yerleştirildiğinde küçük mıknatıslar olarak kabul edebileceğimiz protonlar, tıpkı dünyanın manyetik alanının etkisindeki pusula iğneleri gibi, eksternal manyetik alan içinde belli bir düzene göre sıralanırlar. Farklı olarak pusula iğneleri için tek bir sıralanış olasılığı varken protonlar iki türlü sıralanabilirler. Protonlar, güney ve kuzey kutupları ile eksternal manyetik alan yönünde sıralanabilirler, yani ona paralel dizilebilirler veya tamamen zıt yönde sıralanıp, antiparalel konum alabilirler. Antiparalel konum biraz daha fazla enerji gerektirir (Şekil 4).



Şekil 4: Normalde gelişigüzel dizilen protonların kuvvetli manyetik alanda bu alana paralel ya da antiparalel dizilimleri

Doğal olarak daha az enerji gerektiren durum daha çok tercih edilir. Sonuçta biraz daha fazla sayıda proton eksternal manyetik alana paralel sıralanır. Fakat paralel ve antiparalel protonların arasındaki sayı farkı oldukça azdır ve aslında bu sayılar manyetik alanın kuvvetine bağlıdır. Kabaca bir fikir vermek için, 10.000.003 tane paralel protona karşılık 10.000.000 tane kadar antiparalel proton olduğunu söyleyebilir, işte bu üç fazla proton dokunun net longitudinal manyetizasyonunu oluşturur. Ama doğrultusu dev eksternal manyetik alan ile aynı olduğundan ölçülmesi imkânsızdır.

Bu arada manyetik alan içerisindeki protonlar spin hareketinin yanı sıra, eksternal alanın eksenini etrafında ‘presesyon’ denen bir tür salınım da yapmaya başlarlar. Presesyon hareketinin frekansı eksternal manyetik alanın gücü ile doğru orantılıdır (Şekil 5).



Şekil 5: Kuvvetli bir manyetik alan içindeki protonlar kendi eksenleri etrafında dönerken bir yandan da manyetik alan eksenini etrafında salınım hareketi yaparlar

Presesyon frekansını Larmor denklemi adını verdiğimiz bir eşitliği kullanarak hesaplanabilir:

$$\omega_0 = \gamma \cdot B_0$$

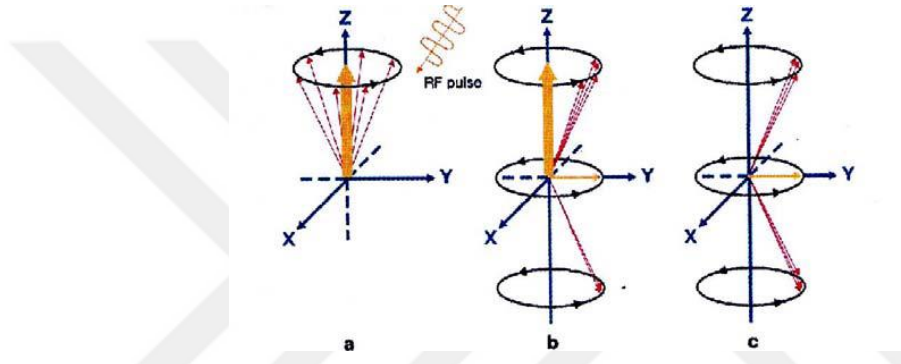
Bu eşitlikte ω_0 presesyon frekansıdır (Hz veya mHz); B_0 eksternal manyetik alanın gücüdür ve birimi Tesla (T)'dir. γ ise giromanyetik sabittir.

Protonların 1T gücündeki bir manyetik alan içerisinde presesyon frekansları yaklaşık

42 MHz'dir.

2.7.1.1.3. 90° uyarıcı RF darbesi

Bir sonraki basamakta bir RF dalgası yollanır. Bu RF darbesinin amacı protonlardan kaynaklanan ve ana manyetik alan ile aynı doğrultuda olduğundan ölçülemeyen longitudinal manyetizasyonu transvers düzleme yatırıp, ölçülebilir hale getirmektir (Şekil 6). Bunun için kullandığımız RF darbesinin frekansının protonların presesyon frekansı ile aynı olması gerekmektedir. Böyle bir RF darbesi uygulandığında protonlar bir miktar enerji emerler, bu fenomene rezonans denir.

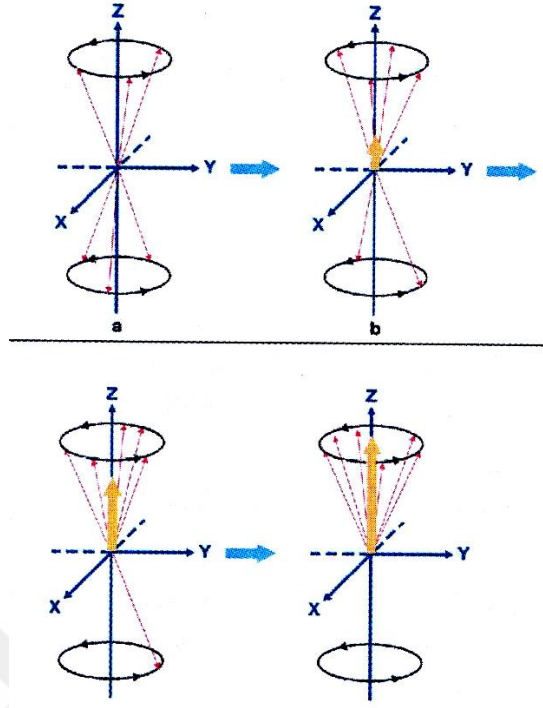


Şekil 6: 90 derecelik RF darbesinin ardından longitudinal manyetizasyon kaybolur ve transvers manyetizasyon ortaya çıkar

RF darbesinin protonlar üzerinde iki etkisi vardır: Protonların bir kısmı bu enerjiyi antiparalel duruma geçmek için kullanır (longitudinal manyetizasyon azalır) ve bu esnada tüm protonlar senkronize olarak aynı fazda presesyon yapmaya başlarlar. Vektörleri eksternal manyetik alana transvers bir doğrultuda toplanır ve transvers manyetizasyon ortaya çıkmış olur. Özetlersek, RF darbesi longitudinal manyetizasyonu azaltır ve yeni bir transvers manyetizasyon ortaya çıkmasına neden olur.

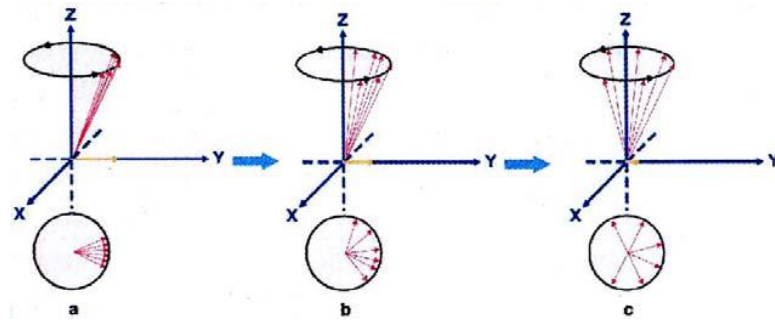
2.7.1.1.4. T1, T2 ve T2*

RF darbesi kapatıldıktan sonra ise; longitudinal manyetizasyon yeniden artmaya başlar; bu longitudinal relaksasyon, T1 zaman sabiti ile yani longitudinal relaksasyon zamanı ile tarif edilir (Şekil 7).



Şekil 7: 90 derecelik RF darbesinden sonra protonlar eski durumlarına döner ve longitudinal manyetizasyon yeniden oluşur

Transvers manyetizasyon azalır ve kaybolur (Şekil 8), ya da başka bir deyişle 90° RF darbesinin etkisi ile aynı fazda salınım yapmaya başlayan protonlar defaze olmaya başlarlar; bu transversal relaksasyon, T2 zaman sabiti ile yani transversal relaksasyon zamanı ile tarif edilir. Longitudinal ve transversal zaman sabitleri birbirlerinden farklı bağımsız süreçlerdir.



Şekil 8: RF darbesi kapatıldıktan sonra protonlar defaze olur

T1 zamanı T2 zamanından daha uzundur. T1 manyetik alan kuvvetine bağlı olarak değişir. Kuvvetli manyetik alanlarda daha uzundur. Suyun T1 zamanı uzundur, yağın T1 zamanı kısadır. Suyun T2 zamanı büyük moleküller içeren saf olmayan sıvıların T2

zamanından uzundur (Tablo IV ve V).

Tablo VI: 1.5T Manyetik alan içerisinde beyin dokularının proton dansitesi (PD) ile T1 ve T2 relaksasyon zamanları

	PD	T1 (msn)	T2 (msn)
Ak madde	0.61	510	67
Gri madde	0.69	760	77
Ödem	0.86	900	126
BOS	1.00	2650	180

Tablo VII: Değişik dokuların T1 ve T2 relaksasyon zamanlarının karşılaştırılması

	Kısa T1	Orta T1	Uzun T1
Kısa T2	Yağ, protein içeren çözeltiler, intraselüler methemoglobin, paramanyetik materyal		Hava, kemik korteks, Ca++, deoksihemoglobin, hemosiderin, fibrozis, tendonlar
Orta T2		Kas, gri madde, oksihemoglobin, akmadde	
Uzun T2	Ekstraselüler methemoglobin		Su, BOS, patoloji, ödem

Aslında protonlar T2 zamanı ile relakse olmaz. Bunun olması için manyetik alanın tam anlamı ile homojen olması ya da spin eko (SE) sekanstaki gibi bir 180° yeniden odaklayıcı RF darbesi kullanılması gerekmektedir. Böyle bir durumda transversal relaksasyon manyetik alanın genel ve yerel statik inhomojenitelerinden bağımsız bir şekilde yalnızca spin-spin etkileşimlerine bağlı olarak gerçekleşir. Çünkü statik inhomojeniteler sabit dephasing'e neden olduklarından etkileri 180° RF darbesi ile ortadan kaldırılabilir. Oysa spin-spin etkileşimleri sabit değildir. Protonlar birer küçük mıknatıs olarak ana manyetik alanı bazen kuvvetlendiren bazen de zayıflatan manyetik alanlar oluştururlar. Bu da presesyon frekanslarını etkiler ve kendi aralarındaki faz uyumunun bozulmasını hızlandırır.

Manyetik alan homojen olmadığından odaklayıcı RF darbesi kullanılmayan durumlarda protonların defaze olmaları hızlanacaktır. Yani transversal relaksasyon zamanları sadece spin-spin etkileşimlerinin değil aynı zamanda manyetik alandaki statik inhomojenitelerin de etkisi altında kalıp kısalacaklardır. Bu daha kısa transversal relaksasyon

süresini 180° darbesinden sonraki T_2 'den ayırt etmek için T_2^* olarak adlandırılır. Onu doğuran etkiler de T_2^* etkileri olarak isimlendirilir. T_2 spin-spin etkileşimlerine bağlı relaksasyonu tarif ederken, T_2^* hem spin-spin etkileşimlerine hem de manyetik alanın statik inhomojenitelerine bağlı relaksasyonu tanımlar. T_2^* etkileri hızlı görüntüleme sekanslarında önemli rol oynarlar. Refocusing darbe kullanılmadığı durumlarda T_2^* relaksasyon etkileri ile amplitüdü gittikçe azalan sinyale FID (free induction decay) sinyali adı verilir. 180° RF darbesinin uygulanması durumunda TE kadar zaman sonra kaydedilmeye başlanan sinyale ise spin eko adı verilir (Tablo VI).

Tablo VIII: MR sinyalinin 3 tipi

MR sinyal tipi	Metodoloji
FID (free induction decay)	1 adet RF darbesi
Spin eko	2 adet RF darbesi ($90-180$ derece)
Gradyan eko	1 adet RF darbesi ve gradyanın terse çevrilmesi

2.7.1.1.5. Steady-state

Bir sekansta uygulanan RF darbeleri arasındaki zaman aralığı çok kısa tutulursa transvers manyetizasyon tam anlamı ile defaze olacak fırsatı bulamaz. Bu durumda longitudinal manyetizasyon ile transvers manyetizasyon arasında bir dinamik denge durumu oluşur; başka bir deyişle ortamda her an belirli miktar bir sabit longitudinal manyetizasyon ve belirli miktar sabit transvers manyetizasyon vardır. İşte bu durum steady state olarak adlandırılır ve MR görüntülemeye kullanılır.

2.7.1.1.6. Uzaysal konum belirleme

İncelemek istenilen kesit dış manyetik alanın üzerine süperpoze edilen bir gradyan alan yardımı ile seçilir. Bu alana maruz kalan protonlar birbirlerinden farklı manyetik alan kuvvetlerine maruz kaldıkları için farklı presesyon frekanslarına sahip olurlar. Farklı presesyon frekanslarına sahip olmaları ise incelemek istenilen kesit içinde bulunan protonların frekansında RF darbesi kullanarak, kesit belirlenmesini mümkün kılar. Kesit kalınlığı ise iki yolla belirlenir: RF dalgasının bant genişliğini değiştirerek veya gradyan alanın eğimini modifiye ederek. Kesit belirleme gradyanı (slice selecting gradient) yalnızca RF darbesi süresince çalıştırılır. Sinyalin seçtiğimiz kesit içerisinde tam olarak nereden kaynaklandığını belirlemek için iki ayrı gradyandan faydalanılır: Frekans kodlama (frequency encoding) ve faz

kodlama (phase encoding) gradyanları. Frekans kodlama gradyanı kesit belirleme gradyanından sonra ve y-ekseni doğrultusunda uygulanır. Sonuçta presesyon frekansları ve dolayısı ile sinyaller bu doğrultuda farklılaşırlar. Faz kodlama gradyanı RF darbesinin hemen ardından çok kısa bir süre için x-ekseni doğrultusunda çalıştırılır. Bu kısa süre boyunca protonlar x-ekseni doğrultusunda farklı frekanslarda presesyon yaparlar. Bu frekans kapatıldığı zaman protonlar her biri için aynı olan eski frekanslarına geri dönerler. Fakat artık ne kendileri ne de sinyalleri faz uyumu göstermezler ve bu farklılıkları konumlarının belirlenmesinde kullanılır (Tablo VII).

Fourier transformasyonu sayesinde bir bilgisayar aynı kesitten kaydedilen sinyal karışımının analizini yapıp, farklı frekans veya fazdaki sinyalleri birbirinden ayırabilir.

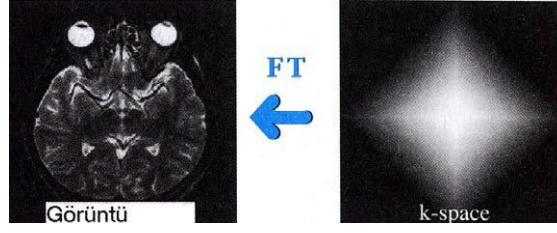
Tablo IX: Seçilen kesit planına göre gradyanların fonksiyonları

	Kesit seçici gradyent	Faz kodlayıcı gradyent	Frekans kodlayıcı gradyent
Aksiyal	Z	Y	X
Sagittal	X	Y	Z
Koronal	Y	X	Z

Böylece belirli bir frekansa ve faza sahip bir sinyalin, incelediğimiz kesitin neresinden kaynaklandığı tam olarak anlaşılabilir. Fourier dönüşümü sinyal intensitelerini verdiği için belirli bir sinyal intensitesini belirli bir lokalizasyona yerleştirip MR görüntüsü oluşturulabilir

2.7.1.1.7. k-space ve Fourier analizi

MR görüntülemeye FOV ve matris seçimlerimizle görüntülemek istenilen anatomik kesit voksellere ayrılır ama vokselden piksele geçişte bir ara basamak olarak k-space'i kullanılır. Bunun da nedeni ilgilendiğimiz kesiti slice-selecting (kesit seçici) gradyan kullanarak belirledikten sonra, her bir voksel ile ilgili sinyal kaydı yaparken aslında kesitin tümünden gelen karmaşık bir sinyal kaydediyor olmasıdır. Her bir vokselin karmaşık sinyali tüm kesit ile ilgili bilgi taşımakla birlikte faz kodlama ve frekans kodlamalar yüzünden birbirinden farklı farklıdır. Fourier transformasyonu ile bu karışık sinyali oluşturan tüm sinüs dalgaları (matematiksel olarak her dalga sinüs dalgalarının toplamı olarak ifade edilebilir) belirlenir ve bunlar doğru konumlara lokalize edilir, işte bu yüzden k-space'in her elemanı tüm k-space hakkında bilgi taşır (Şekil 9).



Şekil 9: k-space

Tüm elemanlar bir araya getirildiklerinde asıl istediğimiz görüntü ortaya çıkmış olur. k-space'in bu holografik yapısı half-Fourier adı verilen tekniği olanaklı kılmaktadır. Bu teknikte k-space'in sadece yarısından biraz fazlası gerçek anlamda doldurulmakta, geri kalan kısımlar simetri özelliğinden faydalanılarak hesaplanmaktadır. Bu da inceleme süresinin kısılması anlamına gelir.

2.7.1.1.8. MRG'nin Avantajları:

- İyonizan ışın kullanılmaması,
- Hastanın pozisyonu değiştirilmeden istenilen her düzlemde görüntü alınması,
- Yumuşak doku ayırt etme gücünün yüksek olması,
- Kemik sinyalsiz olduğundan, kemiğe komşu yapıların çok iyi incelenmesi (kafa tabanı, beyin sapı, spinal kord, eklemler),
- Kan akımının kontrastsız görüntülenebilmesi,
- Kontrast maddesinin, iyotlu kontrast maddelerden daha emniyetli olması,

2.7.1.1.9. MRG'nin Dezavantajları:

- Kalsiyumun ve akut dönemdeki subaraknoid kanamanın, rutin incelemelerde iyi görüntülenememesi,
- Akciğer parankim hastalıklarının görüntülenememesi
- Görüntüleme zamanının uzunluğu nedeniyle harekete çok duyarlı olması (teknolojik ilerleme görüntüleme süresini kısaltarak bu dezavantajı ortadan kaldırmaktadır),
- Harekete duyarlılık nedeniyle iletişim kurulamayan ve birçok aygıta bağlı hastaların aygıtı tüneli içine girememesi nedeniyle incelenememesi,

- Hasta güçlü manyetik alana yerleştirildiği için kardiyak “pacemaker” benzeri cihaz taşıyanların ve manyetik materyallerden yapılmış protez ve klip taşıyanların incelenememesi,
- Kloströfobili olguların (%2-5) incelenememesi (açık MR ile incelenebilirler),
- Kuruluş ve işletme giderlerinin, dolayısıyla inceleme fiyatının yüksek olmasıdır.

2.7.1.2. Perfüzyon MR Görüntüleme (MRP)

Serebral perfüzyon, kapiller düzeyde kan ile doku arasında oksijen ve metabolit alışverişinin gerçekleşmesini sağlayan, belli bir zamanda (dakika) belli bir miktardaki (100 gr) beyin dokusundan geçen kanın miktarıdır (ml). (CBF= serebral blood flow = beyin kan akımı) Perfüzyon görüntüleme parankimal bölgede dağılan kanın kararlı durumunu ölçer. Böylece perfüzyon yalnızca kan akımının hızına ya da hacmine bağlı değildir; dokunun kapiller yatağının yapısı da perfüzyonu etkiler (11). Büyük damarlardaki akımı gösteren MR anjiyodan farklı olarak perfüzyon incelemede mikroskobik düzeyde kan akımı görüntülenir (48). MRP’da özel paramanyetik kontrast maddeler kullanılarak dokudaki kan akımı ve dokunun vaskülarizasyonu belirlenir. Böylece; serebral dokuda oluşan hasarlar ve yer kaplayan lezyonların neden olduğu hemodinamik değişiklikler izlenebilir. Konvansiyonel MR’da edinilemeyen kan hacmi, kan akımı, kontrast maddenin maksimuma ulaşma zamanı, kontrast maddenin ortalama geçiş zamanı ve dolaylı olarak dokunun oksijen düzeyi hakkında bilgi edinilebilir.

Anjiogenez, tümör büyümesinde ve malign transformasyonda anahtar role sahip kompleks bir süreçtir. Tümör anjiogenezisi, çok sayıda kontrollü sinyal kaskadları ve yapısal değişiklikler içerir. Tümöral hücre büyümesi ve sinyal artışı genellikle hipoksiye, bu da faktör 1 α , “vascular endothelial growth factor” (VEGF) ve “stromal derived factor-1” (SDF-1) gibi anjiogenetik mediatörlerin artmasına yol açar. VEGF ve SDF-1, “microvascular cellular proliferation” (MVCP) ve proanjiogenik matriks proteinlerinin birikimine, plazma proteinlerinin ekstravazasyonuna yol açar. Neticede, lezyon bölgesinde matür olmayan ve sızdıran kan damarlarının oluşmasına neden olur (49). Tümöral vasküler yapıların endoteli defektiftir. Anjiogenetik bir faktör olan VEGF aynı zamanda güçlü bir geçirgenlik faktörüdür. VEGF, geniş endotelyal hücre boşlukları olan, eksik bazal membran ve düz kas hücrelerine sahip immatür, tortüöz, neoanjiogenetik damarların gelişmesine yol açar. Bu anormal tümör

damarları, tümörün grade'ni değerlendirmek için potansiyel belirteçler olarak kullanılabilir (50).

Tümörü besleyen yeni damar oluşumu olmadan, difüzyon ile enerji sağlayan bir tümör çap olarak en fazla 1-2 mm'ye ulaşabilir. Bu nedenle kanser tedavisinde yeni çalışmalar anti-anjiogenik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine odaklanmaktadır. Böyle tedavilerin takip edilmesi için vaskülarizasyonun in-vivo olarak kantitatif değerlendirilmesine olanak sağlayan tanısal yöntemlere ihtiyaç vardır (51). Perfüzyon MRG noninvaziv olarak dokuların kanlanma parametreleri hakkındaki bilgi edinmemizi sağlar (52,53). Perfüzyon MRG dışındaki geliştirilmiş diğer MRG teknikleri ile doku kan dinamiği hakkında bilgi edinilemez (54).

Perfüzyon, kanın dokudaki transportuyla ilişkili olduğundan beyin dokusuna ait perfüzyonun ölçülebilmesi için beyne giden kanın takip edilmesi esasına dayanan vasküler takipçi yani “vascular tracer” metotları kullanılmaktadır.

Takipçi ajanlar kullanılarak yapılan perfüzyon görüntülemeler:

Perfüzyon miktarını ölçebilmek için kan ile birlikte damar içinde transportu mümkün bir takipçiye ihtiyaç vardır. Bu amaçla kullanılan üç çeşit takipçi ajan mevcuttur (55,56,57).

- 1- Yayılabilir ajanlar (“diffusible”)
- 2- İntravasküler kompartmanda kalanlar
- 3- Mikrokürecikler

Yayılabilir ajanlar, vasküler ağ ile dokuya girerek venler yardımıyla dokuyu terk ederler. SPECT, Xenon BT perfüzyon görüntüleme ve bazı PET (pozitron emisyon tomografi) cihazlarında kullanılmaktadır. İntravasküler ajanlar ise dokuya girmeyip inceleme boyunca vasküler kompartmanda kalırlar. Kinematik model olarak da tanımlanan intravasküler ajan enjeksiyonu MRG ve BT perfüzyon incelemede kullanılmaktadır. Günlük pratikte bu model yani intravasküler ajan olarak intravasküler kompartmanda kalan Gadolinyum (Gd) kullanımı yaygındır (54,57).

Perfüzyon ölçümleri için klasik altın standart yöntem mikroküre metodu olarak

kabul edilir. İşaretli partiküller kapiller yatakları geçemeyecek kadar büyüktür. Arteriel bolus enjeksiyon sonrası mikrokürecikler belirli bir zaman içerisinde lokal beyin kan akımı ile orantılı olarak mikrovasküler ağa hapsolurlar. Mikrovasküler ağa hapsolan işaretli mikrokürelerin miktarı ölçülerek kantitatif perfüzyon değerlendirilmiş olur (58).

Perfüzyon MRG’de kanın işaretlenmesi metotları:

Damar içindeki kanın beyin dokusuna ulaşır orda yayılmasını ortaya koyan kanın işaretlenmesi iki ayrı yöntemle yapılabilmektedir (55,57).

1-Ekzojen takipçi (“Exogenous tracer”) metodu

2-Endojen takipçi (“Endogenous tracer”) metodu

Ekzojen takipçi metodu:

Kanın intravenöz kontrast madde ile işaretlenmesi, ekzojen takipçi metodu olarak bilinir. Ekzojen işaretleme ile uygulanan perfüzyon görüntüleme dinamik veya kararlı durum (“steady state”) formatında uygulanabilir. Dinamik inceleme en sık kullanılan teknik olup “bolus tracking” veya “dynamic susceptibility contrast MRI” (DSC) olarak da bilinir. Bu teknikle vasküler takipçi olarak kullanılan manyetik kontrast ajanın yani Gd bolus enjeksiyonu sırasında tekrarlayan görüntü alma işlemi uygulanır. Görüntüler T2 veya T2* ağırlıklıdır.

Kararlı durum yönteminde ise sabit infüzyon sonrası kontrastın belirli bir konsantrasyona ulaşmasını takiben görüntü alınır. Görüntüler T1 ağırlıklıdır (55,56,59). Gd’un perfüzyon inceleme için sahip olduğu başlıca özelliği metabolize veya absorbe olmamasıdır. Gd’un dokudan ilk geçişi sırasında yakalanması ve analiz edilmesi bu özellik sayesinde mümkün olmaktadır (56).

Endojen takipçi metodu (arteryel spin işaretleme “arterial spin labeling”; ASL):

Bu yöntemde ekzojen bir kontrast ajana gerek yoktur. Görüntüleme alanına girecek olan arterlerdeki spinlerin radyofrekans pulsarı ile saturasyonu söz konusu olup satüre spinlerin görüntü alanına girdikten sonra oluşturdıkları intensitesi kullanılır. Kanı işaretleme için ekzojen bir ajan kullanılmamakla birlikte bu yöntemin temeli yayılabilir

takipçi modeli ile eşdeğerdir. Yani manyetik olarak satüre edilmiş ya da başka bir deyişle işaretlenmiş kan, intravasküler kompartmandan doku içine dağılan ekzojen takipçi görevini üstlenmektedir (56).

İntravasküler kompartmandaki kan ekzojen olarak (yani intravenöz kontrast ajan verilerek) veya endojen olarak (yani manyetik saturasyon yoluyla) işaretlendikten sonra kanın hedef organa yani beyne ulaşp orada dağılması ortaya konabilir. Ayrıca hedef organda giderek artan ekzojen takipçi konsantrasyonunun aralıklı ölçümü ile beyindeki total kan volümü (“CBV: cerebral blood volume”), birim zamandaki kan akımı (“CBF: cerebral blood flow”) veya takipçi ajanın ortalama geçiş süresi (“MTT: mean transit time”) hesaplanabilir. Zamana bağlı birim olan MTT’nin pike ulaşma zamanı (“TTP: time to peak”) veya ortalama kontrastlanma zamanı (“MTE: mean time to enhance”) gibi eşdeğerleri de mevcuttur. Bütün bunlar beynin kanlanmasının kalifiye ve kantifiye edilebilmesini sağlar (54,55, 56).

Perfüzyon MR incelemelerine olanak sağlayan üç ana teknik vardır:

1. Dinamik kontrastlı duyarlılık ağırlıklı perfüzyon görüntüleme (“DSC: dynamic susceptibility contrast enhanced”)
2. Dinamik kontrastlı perfüzyon görüntüleme (“DCE: dynamic contrast enhanced”)
3. Arteryel spin işaretleme (“ASL: arterial spin labeling”)’dir.

2.7.1.2.1 Dinamik kontrastlı duyarlılık ağırlıklı perfüzyon görüntüleme (“DSC: dynamic susceptibility contrast enhanced”)

Tekniğin temelini IV olarak verilen paramanyetik kontrast maddenin beyinden ilk geçişinin dinamik olarak görüntülenmesi oluşturur. Genel olarak MR tetkikinde kullanılan paramanyetik kontrast maddeler dokuların T1 ve T2 relaksasyon sürelerinin kısılmasına neden olurlar. Bu etki sonucunda IV Gd, T1 ağırlıklı görüntülerde parlaklığa neden olurken T2 veya T2* ağırlıklı görüntülerde sinyal azalması ile sonuçlanır. Konvansiyonel MR tetkiklerinde rutin post kontrast incelemede T1 ağırlıklı sekanslar kullanılır ve patolojik dokuların kontrast madde ile parlaklaşması değerlendirilir. DSC MR perfüzyon tetkikinde ise Gd’un T1 süresini kısaltma etkisinden daha çok beyin

dokusunda oluşturduğu suseptibilite etkilerine bağlı T2 ya da T2* sinyal değişikliklerinden faydalanılır. Başka bir deyişle DSC MR tetkiki konvansiyonel MR incelemelerin aksine relaksivite etkilerine değil manyetik suseptibilite etkilerine bağlıdır. T2 Ağırlıklı Spin Eko (T2A SE) görüntüleri kontrast maddeye daha az duyarlıdır ve anlamlı bir sinyal değişikliği elde edebilmek için 2-4 kat kontrast madde vermek gerekir. Bu nedenle daha çok T2* etkilerinden faydalanılır. Bu görüntüleme yönteminde kontrast maddenin beyinden geçişi sırasında olabildiğince çok sayıda görüntüyü hızlı bir şekilde alabilmek önemlidir.

İntravenöz enjeksiyondan sonra paramanyetik kontrast maddelerin manyetik alan distorsiyon etkilerinin sonucu olarak spinlerde “dephasing” etkisi oluşturarak başka bir deyişle spinlerin senkronizasyonunda bozulmaya yol açarak T2 ve T2* sekanslarda sinyal kaybı meydana gelir. İstenilen manyetik suseptibilite etkisi IV Gd’un yüksek konsantrasyonlarında ortaya çıktığından ve damar yatağından ilk geçiş sonrası zamanla seyrelmesi sonucu ortadan kalktığından görüntülemelerde hızlı sekansların kullanılması zorunludur. Böylece, zamana bağımlı T2/T2* sinyal değişiklikleri ölçülebilir ve sinyal intensitesi-zaman eğrisi elde edilebilir. Buradaki sinyal intensitesinin kan içersindeki Gd konsantrasyonu ile ilişkili olduğu unutulmamalıdır. Yüksek temporal rezolüsyon sağlaması, konsantrasyon-zaman eğrisinin daha doğru bir şekilde elde edilmesi, çok kesitli görüntüleme kapasitesi ve kısa çekim süreleri gibi avantajları nedeniyle Ekoplanar görüntüleme (“echo planar imaging”) (EPI) sekansı tercih edilmektedir ve bu sayede çok kesitli perfüzyon MRG bilgilerinin toplanması kolaylaşır. Bu amaçla spin eko (“Spin echo” (SE)) EPI ya da Gradient eko (“Gradient echo”(GRE)) EPI sekansları kullanılır. Ancak genelde tercih edilen EPI SE sekanslarıdır. Çünkü bu sekans yalnızca kapiller yatak damarlarına yani mikrovasküler yapılara duyarlıdır. GRE sekansları ise bu alana daha az duyarlıdır. GRE sekansları ile hem kapiller yatak damarları hem de daha büyük kapasiteli damarlara ait sinyaller alındığından özellikle venöz yapıların kontaminasyonu beyin kan volümünün (“cerebral blood volume” (CBV)) gerçek değerinin üstünde hesaplanmasına neden olabilir. Ayrıca GRE sekansları manyetik suseptibilite artefaktlarına daha yatkındır. Bu teknikte IV paramanyetik kontrast ajan kilogram başına 0,1- 0,3 mmol olacak şekilde verilir. Tüm inceleme 1-2 dakika gibi kısa bir sürede gerçekleştirilir. Kontrast madde genellikle 3-5 ml/sn hızla verilir. Perfüzyon parametrelerinin ölçülebilmesi için IV kontrast öncesi, kontrastın uygulanması esnasında ve kontrast sonrası ardışık kesitler alınır. Saniyede 10 görüntü hızlı bir perfüzyon incelemesi için idealdir. İlk olarak kontrast madde

verilmeden önce bazal görüntüler elde olunur. 10- 15 sn sonra kontrast maddenin ilk geçiş görüntüleri ve daha sonra resirkülasyon imajları elde edilir (55, 56). Alınan kaynak görüntülerden her bir voksel için sinyal intensite-zaman eğrileri çıkarılır ve bu daha sonra konsantrasyon zaman eğrisine dönüştürülür

MR Perfüzyon Parametreleri

TTP(Time to peak, pik zamanı) : Kontrast maddenin verilmesinden maksimum konsantrasyon pikine ulaşmaya kadar geçen zamandır. Böylece kanın hangi bölgeye hangi zaman farkıyla ulaştığı, gecikmeli olarak gelip gelmediği izlenir.

CBV (serebral blood volume, beyin kan hacmi) : Herhangi bir zamanda belirli bir bölgedeki kan hacmini gösterir.

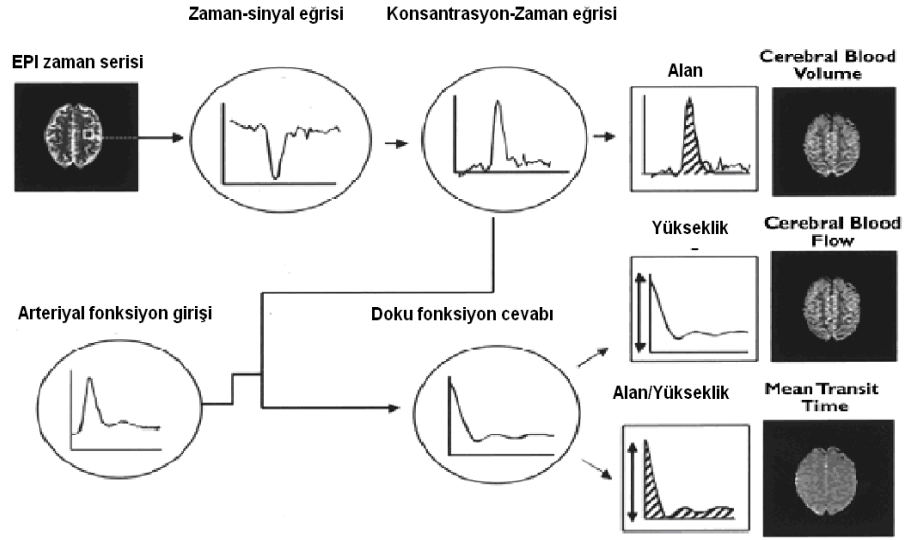
CBF (serebral blood flow, beyin kan akımı) : Belirli bir bölgenin birim zamanda geçen kan miktarıdır. Bu parametre; dokudaki kapiller akım ve bölgesel beyin metabolizması hakkında bilgi verir. (50-60ml/100gr/dk)

Normal CBF bir dakikada yaklaşık 50 – 60 mililitreden daha büyüktür. CBF'nin 10– 12 ml. altına inmesinin hücre membranında yetmezliğe ve hücre ölümüne sebep olduğuna inanılmaktadır (54).

MTT(mean transit time, ortalama geçiş zamanı) : Kontrast maddenin arterden girişi ile venden çıkışı için gerekli süreyi gösterir. Matematiksel olarak ortalama geçiş zamanı hem CBV hem de CBF ile ilişkilidir.

Bu ilişki şu şekilde formülize edilir (56): **$MTT = CBV / CBF$**

Bu parametreler kantitatif analize imkan veriyor gibi gözükse de kontrast miktarı, verilmiş hızı, hastanın total kan volümü ve kardiyak output gibi pek çok değişkenden etkilendiklerinden aslında göreceli rakamlardır ve bu nedenle “relative” kelimesinin “r” harfi ile ifade edilirler (rCBV, rCBF, rMTT gibi).



Şekil 10: Hemodinamik parametrelerin hesaplanması

Sonuç olarak ölçüm yapılan belirli bir bölgedeki kan akımının gerçek sayısal değerlerini tespit etmek mümkün değildir. Bu nedenle elde edilen sayısal değerleri, simetrik taraf ile karşılaştırarak değerlendirme yapılmalıdır. Simetrik tarafın normal olmadığı hallerde de kantitatif değerlendirme hatalı sonuç vereceğinden, kontrast maddenin verilmiş hızı ve miktarı sabit tutularak standardizasyon sağlanmaya çalışılır (55,56,60).

2.7.1.2.2. Dinamik kontrastlı perfüzyon görüntüleme (“DCE: dynamic contrast enhanced”)

Bu perfüzyon tekniğinde amaç, doku ya da lezyon içerisindeki endotelial permeabilitenin ölçülmesidir. T1A görüntüler kullanılarak yapılır. Kan beyin bariyerinin sağlam olduğu normal şartlarda IV olarak verilen Gd kapillerlerden geçerken bile intravasküler alanda kalmaktadır. Kan beyin bariyerinin bozulduğu patolojilerde Gd ekstravaze olarak doku ve interstisyum içine geçiş göstermekte, güçlü dipol-dipol etkileşimi oluşturarak T1 relaksasyon süresinin kışalmasına ve T1A görüntülerde sinyal yükselmesine neden olmaktadır. Lezyonun ilk boyanma anı fBV (“fractional blood volume”) değerini vermektedir. Ancak ilk anda halen intravasküler kompartmanda Gd varlığı söz konusudur ve lezyon içerisine ekstravazasyon devam etmektedir. Böylece arka arkaya alınan görüntülerde lezyon içerisinde progresif bir kontrastlanma artışı olduğu

görülebilecektir. Gd defalarca geçtikten sonra denge konumuna ulaşır. Bu teknikte 0,1 mmol/kg hatta 0,02 mmol/kg gibi daha düşük doz Gd, daha düşük oranda (2ml/sn) kullanılır. Gd dokuya geçtikten sonra daha uzun aralıklarla, her 15-20 sn. de bir tekrarlayan görüntüler alınır. Bu nedenle inceleme süresi daha uzundur. Sonuç olarak, Gd'un lezyon içerisine geçiş miktarını gösteren K trans değeri ölçülebilmektedir. Bu geçiş miktarı beyin dokusunda kan beyin bariyerinin (KBB) ne kadar bozulduğuna işaret etmektedir (55,56).

2.7.1.2.3. Arteriyel spin işaretleme (“ASL: arterial spin labeling”):

Endojen takipçi metodu olarak bilinir. Bu yöntemde kontrast ajana gerek yoktur ve noninvazivdir. Arteriyel kan içinde akan suyun hidrojen atomu spinlerinin oluşturduğu manyetik alanın kullanılması esasına dayanır. Kan içerisindeki su molekülleri inceleme alanına girmeden önce gönderilen Radyofrekans pulsarı (RF) ile manyetik olarak işaretlenir.

Bu işaretleme iki şekilde yapılabilir. Birinci işaretleme yöntemi kısa bir RF uygulandıktan sonra belli bir bekleme süresi sonrası distalde incelenecek kesitin görüntülenmesine dayanır (“pulsed ASL”- PASL). İkinci yöntem ise RF pulsunun proksimaldeki arterler içerisindeki suya devamlı olarak uygulanması esasına dayanır (“continuous ASL”- CASL). CASL’de potansiyel olarak SNR (Sinyal gürültü oranı) yüksektir. PASL basit uygulaması ve akış hızı göz önüne alındığında yüksek ve istikrarlı etiketleme verimliliği ilginçtir. Buna karşılık, CASL PASL’ye göre daha uzun ve daha iyi zamansal etiketleme yapar. Potansiyel olarak PASL ve CASL tekniklerinin avantajlarını kombine etmek için geliştirilmiş Pseudocontinuous ASL (pCASL) tekniği uzun, istikrarlı işaretleme ve yüksek SNR sağlar (24). Manyetik olarak işaretlenmiş protonların kesite girmesinden önce alınan görüntüler ile işaretli protonlar kesite girdikten sonra alınan görüntüler birbirinden çıkarılarak beyin perfüzyonu konusunda bilgi elde edilebilir.

Burada işaretlenen kandaki su molekülleri, DSC perfüzyon tekniğinde kullanılan kontrast maddenin (Gd) aksine sadece intravasküler alanda kalmamakta, beyin parankimine de yayılabilir ajanlar gibi difüzyon göstermektedir.

ASL perfüzyon tekniği, Gd temeline dayanan diğer perfüzyon teknikleri ile karşılaştırıldığında uzun görüntüleme zamanı ve azalan uzaysal (geometrik)

rezolüsyona sahiptir. Ayrıca DSC perfüzyon tekniğinde ölçülen parametrelerden yalnızca CBF değeri ASL perfüzyonda ölçülebilmektedir. Kontrast madde kullanılmaması (kontrast maddeden kaynaklanan yan etkilerin ve sınırlamaların olmaması, maliyetin düşük olması, invaziv girişime gereksinim olmaması), perfüzyon hakkında gerçek ölçülebilir değerleri vermesi, büyük vasküler yapılardan kaynaklanan artefaktlardan daha az etkilenmesi, tekrarlanabilir olması, kan beyin bariyerinden etkilenmemesi (ekstravaze olan kontrast DSC perfüzyon kalitesini bozabilir) temel avantajlarıdır.

Kontrast madde (Gd) verilmeyen ya da verilmesi sakıncalı hastalarda; perfüzyon MRG yöntemi olarak ASL alternatif olabilir. Kontrast madde (Gd) içerenler; Gd'a karşı bilinen anaflaktik reaksiyon olan hastalarda, gebelerde ve laktasyon döneminde kullanılmamalıdır. Ayrıca son yıllarda Nefrojenik Sistemik Fibrozis (NSF) hastalığının gadolinyum bileşikleriyle ilişkisi kanıtlanmıştır. NSF riski açısından böbrek yetmezliği durumunda kontrast madde kullanımı kontrendikedir. Glomerül filtrasyon hızı (GFR) 30 ml/dk ve altında olduğu durumlarda kontrast madde verilmesinden kaçınılmalıdır.

Tablo X: Perfüzyon MRG tekniklerinin genel özellikleri

	ASL	DSC	DCE
Kullanılan sekans	T1A	T2/T2*A	T1A
Kontrast madde kullanımı	YOK	VAR	VAR
Uzaysal rezolüsyonu	DÜŞÜK	YÜKSEK	YÜKSEK

2.7.1.2.4. Perfüzyon MRG Çekim Teknikleri

Kontrastlı DSC Perfüzyon MRG

MR görüntülemeye başarılı perfüzyon haritaları yaratmak için yeterli kontrast madde verilmesi gerekir. Uygulama için 18-20 gauge IV (intravenöz) kateter yeterli olmaktadır. Kontrast maddenin aynı formda gönderilmesini sağlayacak güçlü bir enjektör, veri analizini yapan yazılım programı başarılı perfüzyon incelemesi için gereken diğer temel şartlardır (61). Hasta hareketinin sebep olduğu artefaktların olmaması gerekir. 0,1-0,3 mmol/kg paramanyetik kontrast ajan (gadolinyum (Gd)), geniş bir kateter (18- 20 gauge) aracılığıyla, otomatik enjektörle ve saniyede en az 5 ml hızla iv verilir. Damar yolunun durumuna göre bu miktar birkaç ml azaltılabilir. Dozun iki katına çıkarılması (0,2 mmol/kg) sinyal/gürültü

oranını artırır. Kontrast madde sonrasında serum fizyolojik enjekte edilir. İncelenen alanı içine alan 15-20 kesit seçilir. Perfüzyon parametrelerinin ölçülebilmesi için IV kontrast öncesi, kontrastın uygulanması esnasında ve kontrast sonrası ardışık kesitler alınmalıdır. Kanın kapiller yataktaki seyri esnasında ardışık görüntüler arasındaki zaman aralığı en az 1-2 saniye olmalıdır. Çekim süresi 1-2dk olarak ayarlanıp kontrast uygulaması esnasında ve sonrasında en az 60 dinamik görüntü alınır. Saniyede 10 görüntü hızlı bir perfüzyon incelemesi için idealdir (9). Ham görüntüler zaman-sinyal intensite eğrisini yaratmak için kullanılır ve bu daha sonra, $DR2 = -\ln[S(t)/S_0] / \text{echo time}$, şeklinde formülize edilen zaman-konsantrasyon eğrisine (DR2) dönüştürülür. S(t) ve S₀, belli bir t anındaki ve baseline anındaki sinyal intensiteleridir. DR2 eğrileri analiz edilir ve her piksel için CBF, CBV, MTT ve "time to peak" (TTP) perfüzyon haritaları elde edilir. Kesitler arasındaki intervaller arttırılıp temporal rezolüsyon düşürülebilir. Ancak bu durumda zaman-sinyal eğrisi daha az kesinlikle elde edilir. CBF haritalarının yorumlanması da ayrıca arteriyel girdi fonksiyonu gibi uygun voksellerin uygulayıcı tarafından seçilmesini gerektirir (9). rCBV ve rCBF'yi hesaplarırken kullanılan ROI hacmi değişkendir. Düşük ROI ile yapılan ölçümün gürültü, büyük ROI ile yapılan ölçümün ise parsiyel volüm etkisi nedeniyle doğruluk değeri azalır. Bu nedenle ROI değerini lezyon hacmine göre ayarlamak gerekir. En doğru ölçümü yapmak için lezyon alanından yapılan multipl ölçümlerle en yüksek rCBV değeri saptanmalı ve değerlendirmelerde bu dikkate alınmalıdır (62). MRP haritaları serebral dolaşım hakkında kalitatif bilgiler sağlar. "r" bu haritaların niteliksel (kalitatif) olduğunu ifade etmek için kullanılır (rCBV ve rCBF).

Arterial Spin Labelling (ASL) Perfüzyon MRG

ASL Perfüzyon MRG inceleme kontrol ve etiketleme olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. Perfüzyon görüntüleri, kontrol görüntülerin etiketli görüntülerden çıkarılması sonucu elde edilmektedir. Perfüzyon tahminleri sinyal değişikliklerine dayanmaktadır (1% - 2%).

Ek olarak perfüzyonun birden çok zaman noktasında ölçülebilmesi mümkündür. Bu yöntem multifaz ASL olarak adlandırılmaktadır. Bu durumda ilgili alan, etiketleme sonrası birden çok zaman noktasında görüntülenmekte ve birden çok perfüzyon görüntüsü elde olunmaktadır. ASL Perfüzyon MRG inceleme basamakları;

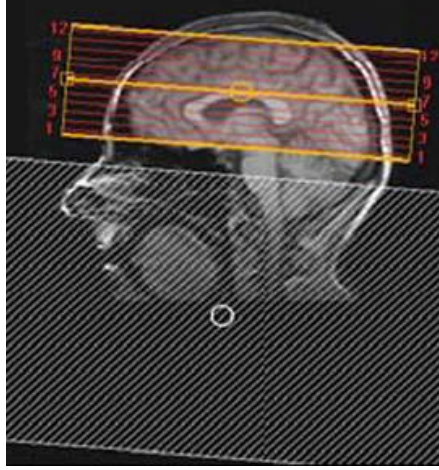
- 1- İlgili görüntüleme alanının sature edilmesi (pre-postsaturation)
- 2- Etiketleme / kontrol (inverting spins)
- 3- Okuma
- 4- Tekrarlama (SNR kazanmak için 1–3. Basamakların tekrarı) repeating steps 1–3 to gain SNR)

Saturasyon

Sinyalin inceleme alanındaki statik dokudan elimine edilmesi amacıyla, bu alan sature edilir. 4 RF puls serisinden oluşan saturasyon tekniği uygulanmaktadır.

Etiketleme

Etiketleme esnasında spinler tek hiperbolik sekant RF pulsusu tarafından ters çevrilmektedir. Kontrol sırasında ise; toplam güçleri işaretlemeye kullanılan RF pulsunun gücüne eş iki RF pulsusu kullanılmaktadır. Etiketleme sonrasında ilgili alan tek basit RF pulsusu ile yeniden sature edilebilmektedir. İnceleme esnasında etiketleme alanı ekran üzerinde beyaz plaka şeklinde görünmektedir.



Resim 3: ASL Perfüzyon MRG inceleme planı

Okuma

Etiketli spinlerin beyin dokusunda perfüze olabileceği kadar geçen gecikme süresi sonrasında herhangi bir inceleme tekniği kullanılabilir. Gecikme zamanı sağlıklı erişkinde ortalama 1100-1200 msn olarak belirlenmektedir. Genellikle single-shot EPI gibi hızlı

incelemeler alınır. Aynı teknikle faz sayıları ve faz intervalleri belirlenerek bu aşama birden çok kez tekrarlanabilir (multifaz inceleme).

Tekrarlama

ASL Perfüzyon tekniği çok düşük SNR değerine sahiptir. Bu değer taramaların dinamik olarak tekrarı ile yükseltilebilir.

2.7.1.2.5. Perfüzyon MRG'nin Klinik Uygulama Alanları

Günümüzde perfüzyon MR kullanımı için birçok endikasyon bulunmaktadır. Bunların başında serebrovasküler hastalıklar (iskemi ve infarkt), tümör, nörodejeneratif hastalıklar (Alzheimer hastalığı), migren, epilepsi, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, psikiyatrik bozukluklar yer alır (1,52).

Tümörler

Beyin tümörlerinin tanısında ve takibinde perfüzyon MRG, konvansiyonel MRG'ye önemli katkı sağlar. Glial tümörlerin derecelendirilmesinde kullanılmaktadır. Yüksek dereceli glial tümörler (YDGT) düşük dereceli glial tümörlere (DDGT) oranla daha yüksek perfüzyon göstermektedir. Hatta bazı çalışmalarda grade 3 ile grade 4 tümörler arasında bile istatistiksel belirgin perfüzyon farklılıkları olduğu bildirilmektedir.

Perfüzyon MR, tümör dokusunun derece ile doğru orantılı vaskülaritesini ortaya koyduğundan değerlidir. Tümör derecelendirilmesi yanı sıra konvansiyonel incelemede normal dokudan sınırları net ayırlamayan tümörlerin cerrahisinde veya biyopsi planlandığında stereotaktik uygulamaya kılavuzluk edebilir. Postoperatif dönemde rekürren tümör ve radyasyon nekrozunun ayırt edilmesinde yardımcıdır. MR perfüzyon ile YDGT cerrahisi sonrası rezidü hiperperfüze tümör dokusu gösterilebilir. Ancak unutulmaması gereken, tüm bunların ayrımının yapılabilmesi için tümör dokusunun hiperperfüze olması şartıdır. İzo veya hipoperfüze tümörlerde ayırım zordur. Bu nedenle postoperatif nüks, rezidü ve radyasyon nekrozu açısından tetkik edilecek tümörün preoperatif davranış özelliklerinin perfüzyon ile değerlendirilmiş olması gerekir (63).

Serebrovasküler hastalıklar

Serebral iskemi, serebral perfüzyonun azalması sonucu gelişen patolojidir. Perfüzyonun azalma derecesi iskemi sonucunda gelişecek değişiklikler ile koreledir. Bu nedenle perfüzyon miktarındaki azalma derecesinin gösterilebilmesi hastanın tedavi ve prognozu açısından önemlidir.

Akut iskemik inme, CBF değerinin belli bir eşik değerinin altına inmesi ve hücrel aktivitenin kaybolması ile ortaya çıkar. Ayrıca inme gelişmesi için CBF değerinin bu eşik değeri altında belli bir süre kalması gerekir. CBF 'in eşik değeri 15-18ml/100 gr beyin dokusu/dakikadır. Bu değer birkaç saat devamı iskemi ile sonlanmaktadır. 10ml'nin altına inmişse inme dakikalar içinde gelişir.

Besleyici bir arterin akut tıkanması sonucunda o bölgede MTT uzar. Eğer kollateral açıldıysa, kollateraller ile beslenmeye başladıysa MTT uzaması yine devam eder. Bu nedenle tek başına MTT ile doku iskemisi hakkında yorum yapmak yanlıştır. İlk iskemi sırasında beynin o bölgesinde otoregülasyon mekanizmaları nedeniyle vazodilatasyon gelişir ki bu da CBV değerinde artışa neden olur. Zaman içerisinde otoregülasyon yetersiz kalırsa CBV değeri azalmaya başlar. Sonuçta o bölgede infarkt gelişimi kaçınılmaz olur. Sonuç olarak infarkt sahasının görüntülenmesinde en güvenilir kriter CBV'dir. CBV değerinin otoregülasyon döneminden sonra düşük kaldığı alanlar sonuç infarkt alanına uymaktadır.

Genel olarak iskemilerde geri dönüşsüz iskemik alanı ifade eden santral infarkt alanı bir de bunun çevresinde infarkt için risk taşıyan düşük perfüzyonu olan alan (penumbra) mevcuttur. Bu alan infarkt için risklidir. Penumbra (hala kurtarılabilir doku) varlığının gösterilmesi tedavi açısından çok önemli olup perfüzyon MRG burada hayati öneme sahiptir. Perfüzyon MRG, özellikle Difüzyon MR ile birlikte uygulandığında iskemik dokunun ve varsa iskemi açısından risk altındaki dokunun ortaya konmasında oldukça etkili bir yöntemdir. Difüzyon MRG görüntülemeye izlenen patolojik sinyallerin geri dönüşsüz infarktı ifade ettiği düşünüldüğünde, perfüzyon görüntülemeye bu alandan daha geniş bir defisit var ise difüzyon-perfüzyon uyumsuzluğundan bahsedilir ("mismatch"). Bu da çevrede difüzyon normal ancak perfüzyonu bozulmuş dokuların infarkt yönünden halen riskte ya da halen kurtarılabilir olduğuna işaret etmektedir. Eğer halen kurtarılabilir bir

alan var ise tedavi buna göre yönlendirilmelidir.

Radyasyon nekrozu ve rekürren tümör ayrımı

Radyoterapi uygulandıktan sonra radyonekrozun görülme insidansı %3-24 olarak bildirilmektedir (64,65,66,67,68). Adjuvan kemoterapi eklendiğinde insidans üç kat artabilmektedir (54,69). Primer beyin tümörlerine uygulanan radyoterapinin etkisi olan radyasyon nekrozu ilk defa 1930 yılında Fischer ve Holferder tarafından tarif edilmiştir (70).

Beyinde radyoterapinin erken ve geç olmak üzere iki tip etkisi gözlenir. Erken etkiler glial hücre hasar ile birlikte. Semptomlar vazojenik ödem ve demyelinizasyona sekonder gelişir. Radyoterapi uygulandıktan sonra 1 hafta ile 3 ay içerisinde gözlenir ve kortikosteroidler ile kolaylıkla kontrol altına alınabilir. Radyoterapinin geç etkileri klinik olarak çok daha dramatik seyreder. Radyoterapi uygulandıktan sonra birkaç ay ile çok uzun yıllara uzayabilen bir gizli dönemin ardından görülür (71).

Radyasyon nekrozunun patogenezi halen tartışmalı olmakla birlikte kabul edilen üç hipotez vardır. Vasküler hipoteze göre radyasyonun ana hasarı beyinde küçük ve orta çaplı kan damarlarına olur ve iskemi sonucu gelişen doku nekrozu görülür (71,72). Radyasyon uygulamalarının ardından görülen vasküler daralmanın mekanizması bilinmemektedir. Zemmann 1962'de öne sürdüğü glial hipoteze göre radyasyon ana hasarın beyinde glial hücrelerde ve özellikle oligodendrositlerde göstererek demyelinizasyona ve beyaz madde kavitasyonuna yol açmaktadır (73). Lambertin öne sürdüğü immünolojik cevap hipotezinde radyasyon nekrozunda ortaya çıkan patolojik değişiklikleri hasara uğramış glial hücrelerden açığa çıkan antijenlere karşı allerjik cevaba bağlanmıştır (74). Dördüncü bir hipotezde, nekrozun radyasyon tedavisinin ardından açığa çıkan serbest radikallerin yaptığı oksidatif hasar sonucu ortaya çıktığı belirtilmektedir (71).

Radyasyon nekrozu ve rekürren tümör ayrımı tedavide çok önemlidir (54,75). Rekürren tümörler kemoterapi ya da hedefe yönelik yüksek dozda radyasyon terapi ile kombine cerrahiden fayda görürken, radyasyon nekrozu konservatif olarak steroidlerle tedavi edilir.

Ancak her iki proses de benzer semptomlara neden olmakta ve BT ve MRG' lerde kontrast ile boyanma gösterdiğinden ayırmak genellikle zor olmaktadır. PET-BT bu iki

antitenin ayırımında yardımcı olmakta, ancak özgülüğünün düşük olduğu bildirilmektedir (75). Talyum veya methoxy-isobutyl-izonitrile (MIBI) SPECT ve PET ile beyin tümörlerinin aktivitesi araştırılarak bu yolla hipermetabolik rekürrens tümörler hipometabolik radyonekrozdan ayrılabilir (72,76,77). İlk yapılan çalışmaların çoğu PET için yüksek sensitivite ve spesifite bildirirse de en son çalışmalarda %50'ye kadar düşen spesifite oranları bildirilmiştir (78). Görüntüleme teknikleri radyonekrozu kuvvetle düşündürse de, kesin tanı için doku örneğinin patolojik incelemesi gereklidir.

Radyasyon nekrozu, rekürren tümörden klinik ve radyolojik olarak ayrılamamaktadır. Klinik olarak her iki antite progresif fokal nörolojik defisit ve artmış intrakranial basınçla kendini göstermektedir. Görüntülemelerde her ikisi de çevresel ödem alanın eşlik ettiği lezyon olarak görülür. Her iki hastalıkta da değişen derecelerde kan beyin bariyeri bozulur ve kontrastlanmaya neden olur. Bu nedenle konvansiyonel MRG bulguları ile rekürren tümör- radyasyon nekrozu ayırımı neredeyse imkansızdır.

Perfüzyon MRG; radyasyon nekrozu ve rekürren tümör arasındaki vaskülarite farklılıklarını ortaya koyarak, ayırıcı tanıya yardımcı olabilmektedir. Rekürren tümörlerde yüksek rCBV ve rCBF değerlerinin bulunması, nekrozda ise vasküler hasar nedeniyle oldukça düşük rCBV ve rCBF değerlerinin elde edilmesi, ayırıcıda perfüzyon MRG'nin önemini ortaya koymaktadır (79).

Biyopsiye kılavuzluk

Biyopsi tümörün tipi ve derecesinin belirlenmesinde kesin metottur. İdeal derecelendirme tümörün en malign yerinden alınan örneğin değerlendirilmesi ile yapılmalıdır. Ancak bu bölümün saptanması çok zordur. Biyopsiler kontrastlı, yağ baskılamalı T1A MRG görüntülerine göre ya da BT görüntülerine göre yapılır. Bu görüntülerde kan-beyin bariyerinin bozulduğu noktalar esas alınmaktadır. Ancak bu alanlar her zaman tümörün en malign bölümünü göstermeyebilir. Perfüzyon haritaları hem kontrastlanan, hem de kontrastlanmayan tümörlerde, biyopsi alanlarının belirlenmesi için kullanılır. Perfüzyon görüntüleme, direkt tümörün vaskülarizasyonunu gösterdiğinden hem en doğru yerden biyopsi yapılmasına kılavuzluk eder hem de derecesinin doğru saptanmasını sağlar. Böylece tanısal olmayan biyopsi sayısı azaltılmaya çalışılır

2.7.1.2.6. Perfüzyon MRG’de Teknik Sınırlamalar ve Yanlılıklar

1. Gerekli bilgisayar donanımının maliyeti yüksektir. Çünkü perfüzyon MR görüntülemesinde yüksek performanslı gradientler ve çok hızlı ekoplanar görüntüleme sekansları kullanılmaktadır.

2. Teknik duyarlılık ağırlıklı olduğundan manyetik alan inhomojinitisini bozan kan ürünleri, kalsiyum, melanin ve metallerin varlığında, ayrıca beyin-kemik, kemik-hava ara yüzlerine yakın lezyonlarda doğru bir değerlendirme yapmak güçleşmektedir. İnhomojenite ve suseptibilite artefaktlarını azaltmanın yolu kesit kalınlığını azaltmaktır. Ancak aynı zamanda sinyal/gürültü oranını azaltır ve kapsamını azaltır. Eğer kesit kapsamı yetersizse ve tümörü tümüyle içermiyorsa kesitler arası gap arttırılabilir. Fakat kalın kesitlerde küçük alanlar volüm ortalamasına bağlı olarak gözden kaçabilir.

3. Kan-beyin bariyerinin ciddi bozulduğu patolojilerde (glioblastom, menenjiom vb.) damar içi aralıktan olan kontrast sızıntısı hatalı sonuçlar verebilir.

4. Kalp fonksiyonlarındaki kişiler arası farklılıklar, vasküler ya da kollateral dolaşımdaki varyasyonlar perfüzyon haritalarının yorumlanmasını zorlaştırabilir.

5. Ana arter oklüzyonu kollateral dolaşımdan dolayı zaman-konsantrasyon eğrisinin genişlemesine sebep olabilir. Bu durumlarda CBV ve CBF değerlerinin gerçek değerinin altında hesaplanmasına yol açabilir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında Ocak 2011- Şubat 2017 tarihleri arasında tetkiklerinde intrakranial kitle saptanan tüm hastalar geriye dönük olarak tarandı. Primer ya da metastatik beyin tümörü tanısı almış hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmamız için Adnan Menderes Üniversitesi bünyesindeki etik kuruldan onay alındı.

Belirlenen tarihler arasında tümör protokolü ile taranmış, hareket artefaktları olmayan tetkik kalitesi yeterli olan 145 hastanın görüntüleri değerlendirildi. Ekstraaksiyel kitlesi olan hastalar, tanısı doğrulanmamış hastalar, ASL ve DSC perfüzyon MRG tetkiklerinden biri eksik veya hiç çekilmemiş hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ekstraaksiyel kitlesi olan 7 hasta, görüntülerinde yoğun hareket artefaktları olan 8 hasta, ASL ve DSC perfüzyon tetkiklerinin ikisinde olmayan 4 hasta, benign ön tanısıyla takip önerildiği halde takipten çıkan 8 hasta, tümör dışı sebeplerde takipte ex olan 5 hasta ve histopatolojik tanısı dekümente edilemeyen 25 hasta olmak üzere toplamda 57 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterine uyan toplam 88 hasta çalışmaya dahil edildi. Yedi hastanın ikişer tane tetkiki değerlendirildi. Seksen sekiz hastada toplam 95 tetkik değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların görüntüleri PACS sisteminden post-processing işlemi için iş istasyonuna aktarıldı. Tanı histopatolojik olarak ya da en az 6 aylık takip MRG ile değerlendirildi. İzlem sonucunda lezyonda boyut, görünüm ve kontrastlanma açısından farklılık olmaması veya gerileme olması durumunda lezyon benign olarak kabul edildi.

Hastalara ait kontrastsız-kontrastlı konvansiyonel beyin MRG, kontrastlı Perfüzyon MRG (DSC) ve ASL Perfüzyon MRG görüntüleri PACS sisteminden değerlendirildi. MRG incelemeleri 1,5 Tesla MR cihazı (Philips Achieva, Philips Medical Systems Nederland B.V.) ile yapıldı. Beyin tümörü tanısı ile takipli ya da konvansiyonel beyin MRG sırasında beyinde kitle saptanan hastalar tümör perfüzyon protokolü ile tarandı. Hastalara damar yolu antekübital venlerden ya da elde olunamayanlarda el sırtı venlerinden 20 G İV kanül kullanılarak açıldı. Öncelikle kontrast madde verilmeden sırası ile konvansiyonel beyin MRG, diffüzyon MRG ve kontrastsız ASL perfüzyon MRG incelemeleri elde olundu. Konvansiyonel beyin MRG incelemede T1A aksiyel, T2A aksiyel, FLAIR aksiyel, T2A sagittal MRG sekansları alındı.

Kanama ya da vasküler lezyon ayrımı için T2* sekansı alındı. MRG incelemesinde T2* sekansında intratümöral kanaması saptanan olguların MRG tarihinden 1 hafta öncesinde ya da sonrasında BT incelemesi var ise kanama BT ile de korele edildi.

Konvansiyonel beyin MRG sekansının parametreleri matriks= T1A:212 × 168, T2A: 232 × 168, FOV:210 mm, TR= T1A: 460 ms, T2A: 5700 ms, eko zamanı (TE) = T1A: 10 ms, T2A: 110 ms, flip angle (FA) = T1A: 69, T2A: 90, kesit kalınlığı = 5 mm, kesitler arası aralık:1 mm, kesit sayısı = 23 ve toplam süresi 90 saniye.

Perfüzyon MRG sekanslarının parametreleri matriks= ASL: 68 x 68, DSC: 88 x 88, FOV= ASL: 240 mm, DSC: 224 mm, (TR) = mfASL: 250 ms, DSC: 1800 ms, eko zamanı (TE) = mfASL: 20 ms, DSC: 40 ms, flip angle (FA) = mfASL: 35, DSC: 75, kesit kalınlığı = ASL: 6 mm, DSC: 5 mm. Multifaz ASL için puls gecikme süreleri her görüntü grubu için 300 ms, etiketleme kalınlığı 130 mm ve etiketleme aralığı 20 mm.

Tablo XI: Konvansiyonel Beyin MRG sekans özellikleri

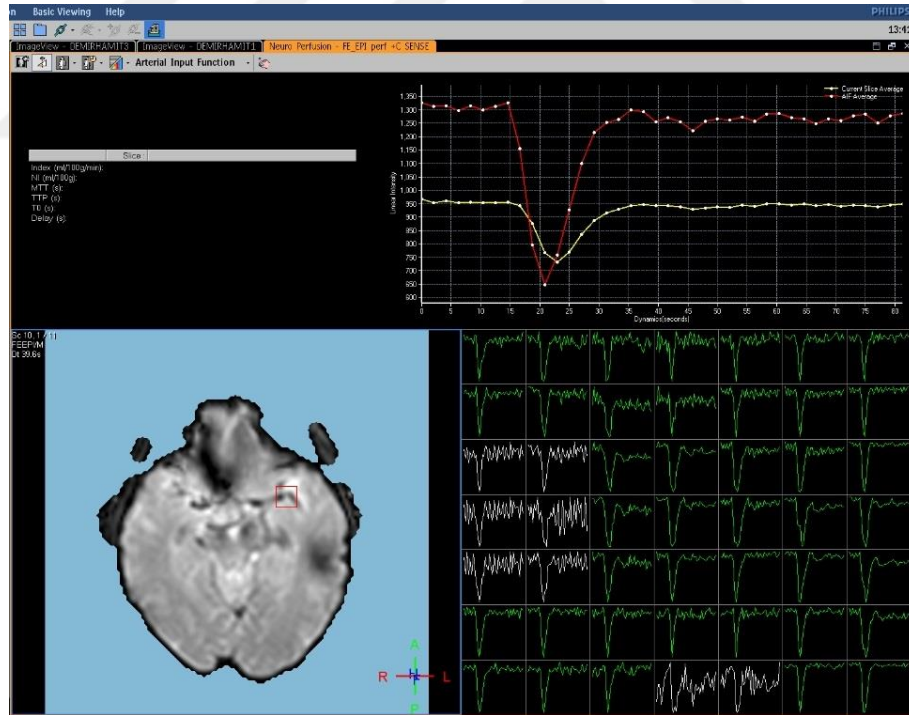
	T 1A TSE	T2A TSE	FLAIR	T2A FFE	DTI
FOV	210X210	210X210	210X210	210X210	210X210
FA	69	90	90	18	90
TR	460	5700	6000	616	2900
TE	10	110	140	18	84
Kesit kalınlığı	5	5	5	5	5
Matriks	212X168	232X168	232X185	244X195	104X80

ASL Perfüzyon MRG için; kontrast madde uygulanmadan ASL perfüzyon sekansı alındı. Ardından otomatik enjektör yardımıyla bolus kontrast enjeksiyonu (0,1mmol/kg) ile DSC perfüzyon görüntüleri alındı. İntravenöz kontrastlı inceleme için; kontrast madde 10 ml/sn hızla otomatik enjektör (Medrad, Inc., A.B.D.) kullanılarak verildi. Opak madde olarak nonspesifik gadolinyum şelatları içeren ajanlar kullanıldı. (Gadobutrol (Gadovist), Gadopentetate-dimeglumin (Magnevist), Gadoterate-meglumin (Dotarem), Gadodiamide (Omniscan), Gadoversetamide (OptiMARK)). Hastalara verilecek kontrast madde dozları, hastanın vücut ağırlığına göre hesaplandı. Standart doz 0,1mmol/kg (1mmol=0,5cc) olacak şekilde intravenöz yoldan verildi.

Tablo XII: Perfüzyon MRG Tekniklerinin sekans özellikleri;

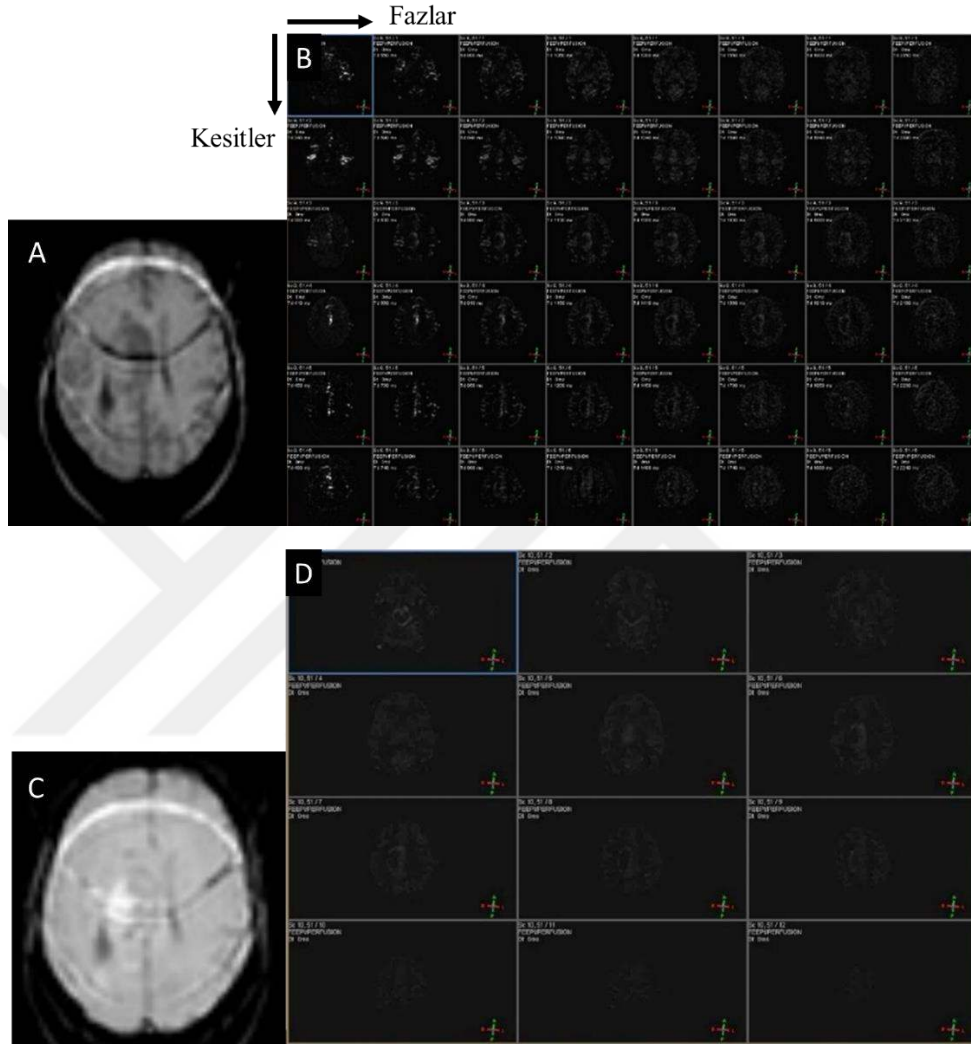
	ASL PERFÜZYON multifaz	ASL PERFÜZYON singlefaz	DSCE PERFÜZYON
FOV	240x240	240x240	224x224
FA	35	70	75
TR	250	4000	1800
TE	20	25	40
Kesit kalınlığı	6	6	5
Matriks	68x68	68x68	88x88
Gecikme zamanı	1200 ms	300 ms	

Elde edilen imajlardan DSC ve ASL perfüzyon haritalarını hazırlamak için iş istasyonunda Extended MR WorkSpace Ver. 2.6.3.5 (Philips Medical Systems Nederland B.V.) yazılım programı kullanıldı. DSC perfüzyon haritaları oluşturulmak üzere anterior serebral arter ya da orta serebral arterden arteriyal input fonksiyonu tanımlanarak (“Arterial Input Function - AIF”) sinyal intensite zaman eğrilerinde kontrast platoları işaretlenip renkli haritalar (CBV, CBF ve MTT) oluşturuldu. Leaking artefaktlarını önlemek için cihazın software yazılımından ve correction algoritm’lerinden yararlanıldı.



Resim 4: AIF tanımlaması manuel olarak sol MCA seçilmesi görülmekte. Elde edilen multipl sayıda grafiklerden en optimum olanları seçilerek perfüzyon haritaları elde edildi. Sağ üstte intensite-zaman eğrileri gösterilmektedir

ASL Perfüzyon haritaları oluşturulmak üzere işlenmemiş ASL görüntüleri üzerinde çıkarma işlemi için iş istasyonundaki yazılım kullanıldı. Multifaz ve singlefaz perfüzyon haritalarının her ikisi ayrı ayrı oluşturuldu.

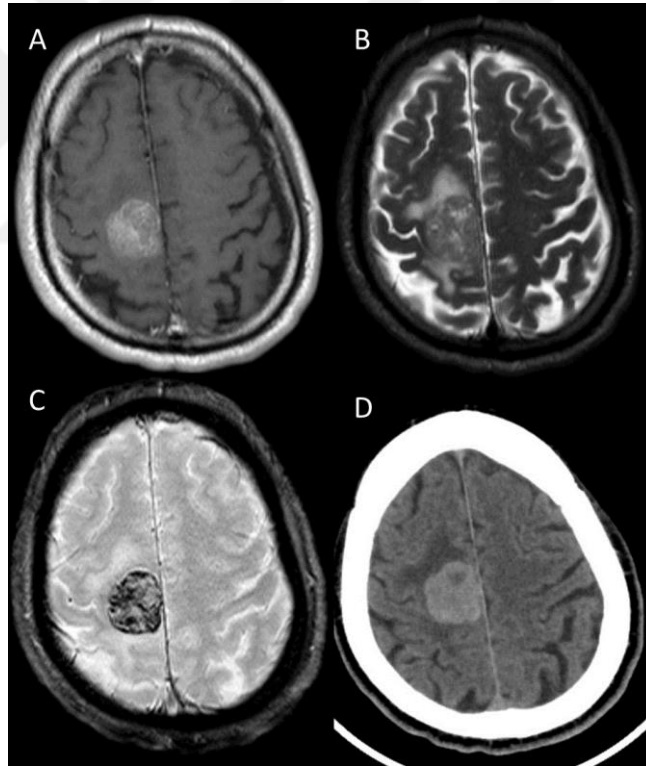


Resim 5: ASL Perfüzyon haritaları. A) Çıkartma (substraksiyon) işlemi yapılmamış multifaz ASL Perfüzyon görüntüsü. B) Subtrakte (çıkartılmış) multifaz ASL’de aynı kesit farklı zaman noktalarında 300 ms aralıklarla tekrar taranmaktadır. Sütunlar farklı fazları, satırlar farklı kesitleri göstermektedir. C) Substraksiyon yapılmamış singlefaz ASL. D) Subtrakte single faz ASL görüntüleri. Her iki teknikte lezyondaki sinyal intensite artışı görülmekle birlikte görüntülerin kontrastı multifaza göre singlefazda daha düşük olması dikkat çekiyor.

Görüntü Analizi

Tüm değerlendirmeler iki radyolog tarafından (4 ve 20 yıllık tecrübeli) konsensus ile yapıldı. Perfüzyon haritalarının değerlendirilmesinden önce lezyonların saptanması, lokalize edilmesi, kontrastlanma, kitle etkisi, ödem, kistik komponent varlığı, heterojenite, hemoraji ve kalsifikasyon değerlendirmesi için konvansiyonel MRG kesitleri değerlendirildi. Kitle içi kanama ya da kalsifikasyon saptanan olgularda MRG tetkikinden 1 hafta önce veya sonrasında BT tetkiki var ise kanama veya kalsifikasyon BT ile korele edildi.

Daha önce opere olmamış ve kitle içerisinde kanama veya kalsifikasyon saptanmayan hastalar nativ tümör grubu yani Grup 1 olarak, daha önce opere olmuş veya kitle içerisinde kanama veya kalsifikasyon saptanan olgular ise Grup 2 (suseptibilite artefaktlı) olarak sınıflandırıldı.



Resim 6: 69 yaş, erkek hasta. Malign epitelyal tümör metastazı. A) Postkontrast T1A sekansta kontrastlanan kitle ve B) T2A sekansta çevresinde vazojenik ödem görülüyor. C) GRE sekansında ve D) BT’de kitle içerisindeki kanama odakları görülüyor

Konvansiyonel MRG sekanslarında izlenen lezyon iş istasyonunda DSC ve ASL perfüzyon haritalarında bulundu. DSC ve ASL Perfüzyon haritaları iki araştırmacı tarafından

kantitatif olarak değerlendirildi. ASL Perfüzyon MRG tekniği ile pratikte sadece CBF parametresi ölçülebilir ve CBF haritaları oluşturulabilir. Bu yüzden yaptığımız karşılaştırma çalışmasında ASL ve DSC perfüzyon ile elde edilen rCBF parametreleri karşılaştırıldı. Ayrıca DSC perfüzyon incelemesinde rCBV parametresi de çıkartılarak DSCrrCBF ve DSCrrCBV değerlerinin korelasyonuna bakıldı.

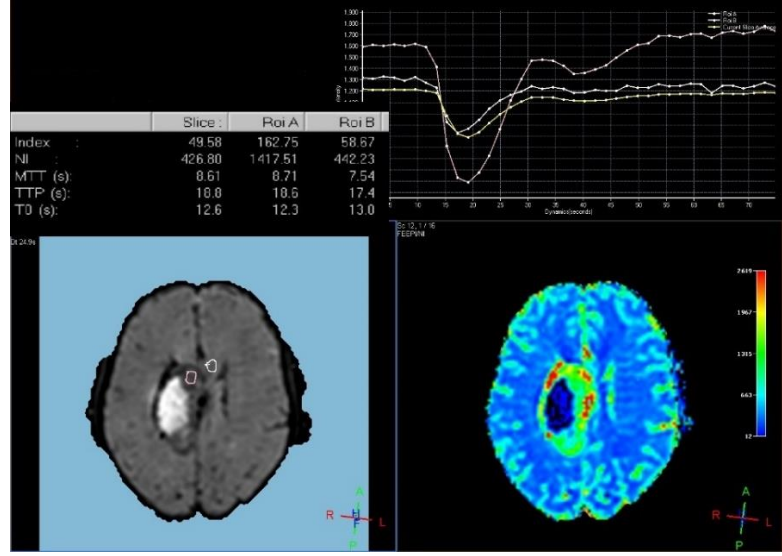
Dinamik Kontrastlı DSC Perfüzyon;

Renkli DSC perfüzyon haritasında lezyon tespit edilerek lezyon lokalizasyonundan ölçüm yapabilmek için ROI yerleştirildi. Ölçümler aksiyel planda, serbest el (free hand) tekniği ile ROI çizilerek yapıldı. Lezyonlara, en yüksek perfüzyon gösteren yerden ve lezyonun boyutuna ve yerleşimine göre mümkün olan en büyük alan çizilerek ROI yerleştirildi. rCBF ölçümü yapılırken serebral arter ve venlerin ölçüme dahil edilmemesi için konvansiyonel MRG' de ve perfüzyon haritalarında bu yapılar dikkatle incelendi ve ilgili alandan (ROI) ölçümü yapılırken vasküler yapılar ölçüm dışı bırakıldı. Ayrıca tümörün nekrotik komponentinden, postoperatif dönemde ise operasyon kavitesinden ve gliosis alanlarından ölçüm yapılmamasına dikkat edildi. Ventriküllere yakın yerleşimli lezyonlarda da ventrikül içerisine yerleştirilmemesine dikkat edildi. Lezyonun boyutuna göre ortalama 3 ROI konuldu ve en yüksek rCBF ve rCBV değerleri seçildi. Elde edilen değerlerin normalize edilebilmesi için tümör lokalizasyonunun ayna eş değeri olan karşı hemisfer beyaz cevhere eş boyutta ROI çizildi. Lezyon lokalizasyonundaki serebral kan akımı ve volümü değeri için karşı taraf derin beyaz cevher standart referans olarak kullanıldı. Değerler birbirine oranlanarak

Relatif relatif Serebral Kan Akımı = $\max \text{rCBF}(\text{tümör}) / \text{rCBF}(\text{normal})$ ve

Relatif relatif Serebral Kan Volümü = $\max \text{rCBV}(\text{tümör}) / \text{rCBV}(\text{normal})$

elde edildi. İstatistiksel analizlerde elde olunan rrCBF ("relative relative Cerebral Blood Flow": rölatif rölatif beyin kan akımı) ve rrCBV ("relative relative Cerebral Blood Volume": rölatif rölatif beyin kan v o l ü m ü) değerleri kullanıldı.



Resim 7: DSC Perfüzyon haritasında tümör ve karşı hemisfer beyaz cevhere yerleştirilmiş ROI ve yapılan ölçümler görülmektedir.

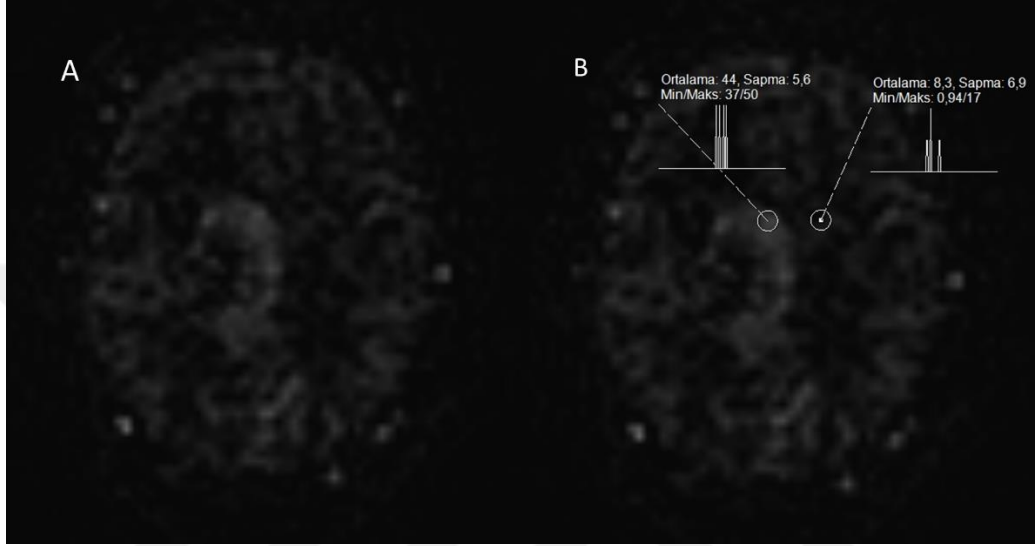
ASL Perfüzyon;

ASL Perfüzyon MRG inceleme kontrol ve etiketleme olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. Perfüzyon görüntüleri, kontrol görüntülerin etiketli görüntülerden çıkarılması sonucu elde edilmektedir. Perfüzyon tahminleri sinyal değişikliklerine dayanmaktadır. (1% - 2%). Ek olarak perfüzyonun birden çok zaman noktasında ölçülebilmesi mümkündür. Bu yöntem multifaz ASL olarak adlandırılmaktadır. Singlefaz ASL’de ise farklı kesitler tek fazda taranmaktadır. Tek fazlı puls ASL yönteminin, geçiş zamanına çok hassas olması nedeniyle perfüzyonun belirlenmesinde önemli hatalar oluşabilmektedir. Aterosklerotik hastalıklarda olduğu gibi geçiş zamanı dağılımı geniş ise hatalı sonuçlar elde edilme ihtimalinin arttığı öngörülmektedir (80,81). Bu nedenle çalışmamızda ASL’nin kantitatif değerlendirmesinde rutin çekimlerde kullandığımız multifaz ASL’yi kullandık. Lezyonun en iyi görüldüğü kesitlerden ROI ölçümünü yaptık.

Multifaz ve singlefaz ASL haritasının ikisinde bulunan hastalarda bu iki yöntemi kalitatif olarak değerlendirip lezyon saptayabilme yetenekleri açısından kendi aralarında ayrıca karşılaştırdık.

ASL perfüzyon haritasında lezyon lokalizasyonundan ölçüm yapabilmek için DSC haritasında olduğu gibi aksiyel planda, free hand (serbest el) tekniği ile mümkün olan en

büyük alan çizilerek birden çok sayıda ROI yerleştirildi. İş istasyonunda mevcut yazılım kullanılarak ilgili alandan rSI (rölatif sinyal intensitesi) yani rCBF ölçümü yapıldı. Elde edilen değer, karşı hemisfer normal beyaz cevherden yapılan ölçüm ile oranlandı. **Relatif relatif Serebral Kan Akımı = max rCBF(tümör) / rCBF(normal)**. İstatistiksel analizlerde elde olunan bu değerler kullanıldı.



Resim 8: A) Multifaz ASL de kitlenin artmış sinyal intensitesi görülüyor. B) Tümör ve karşı hemisfer beyaz cevhere yerleştirilmiş ROI ve yapılan rSI(rCBF) ölçümleri görülmektedir.

Histopatolojik Sınıflandırma

Tümörlerin evrelemesi DSÖ 2016 kriterleri esas alınarak yapıldı (Evre I, II, III, IV). Evre I ve II olanlar düşük evreli (Benign), evre III ve IV olanlar yüksek evreli (Malign) kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 23. Sürüm yazılımı kullanıldı. Düşük ve yüksek evreli tümör grubunu tanımlayabilmek amacıyla ASLrrCBF, DSCrrCBF ve DSCrrCBV eşik değerlerini belirleyebilmek için ROC (receiver operating characteristic) analizi yapıldı. ROC analizinde eğri altında kalan alanların karşılaştırılması MedCalc programı ile yapıldı. DSC ve ASL Perfüzyon MRG haritalarından elde edilen rrCBF değerleri, iki teknik arası karşılaştırma ve gruplar arası farklılıklar yönünden özgüllük, duyarlılık ve tanı doğruluğu değerlendirildi. Sürekli verilerin dağılımını belirlemek için normallik testleri kullanıldı(Kolmogrov-

Simirnov). Veriler normal dağılmadığı için non-parametrik testler kullanıldı. DSC ve ASL perfüzyon MRG de elde edilen rrCBF ve rrCBV değerleri arasında Spearman korelasyonu bakıldı. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık için $p<0,05$ değeri kabul edildi.



4.BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 88 hastanın 95 tetkiki değerlendirildi. 7 hastanın takip görüntülemeleri ile birlikte ikişer tetkiki değerlendirildi. Aynı hastanın değerlendirilen iki tetkiki arasında en az 6 ay süre vardı. Hastaların 55(%57,9) tanesi erkek, 40(%42,1) tanesi kadındı. Hastaların yaşları 1-92 yıl arasında bulundu(Ortalama 48,4 yıl). Olguların 47'si (%49,5) histopatolojik olarak , 48'i (%50,5) ise takip sonucu tanı aldı. Takip süresi 6-60 ay arasında bulundu (Ortalama 18,3 ay). Sekiz hastanın yaşı 18'in altında idi.

Tablo XIII: Benign ve malign beyin tümörlerinin takip tanıları ve histopatolojik tanıların dağılımı

	TANI		Toplam
	Benign	Malign	
Takiple tanı alanlar	32 (%33,7)	16 (%16,8)	48 (%50,5)
Histopatolojik tanı alanlar	17 (%17,9)	30 (31,6)	47 (%49,5)
Toplam	49 (%51,6)	46 (%48,4)	95 (%100)

Histopatolojik olarak tanı alan 47 hastanın 17'si benign, 30'u malign tanı aldı. Histopatolojik tanı alan hastaların 14'ü glioblastom, 7'si diffüz astrositom, 7'si anaplastik astrositom, 4'ü metastaz, 2'si GR II oligodendrogliom, 2'si anaplastik oligodendrogliom, 2'si gliosarkom, 2'si disembryoplastik nöroepitelyal tümör, 2'si apse, 1'i serebellar astrositom, 1'i gangliogliom, 1'i nonhodgin lenfoma, 1'i kronik enflamasyon ve hemoraji, 1'i ise kist-ensefalit sekeli tanısı aldı.

Kalan 48 hasta takip görüntüleme ve klinik bulgularla değerlendirildi. Takip süresi ortalama 18,3 aydı(6-60 ay). Bu hastaların 32'si benign, 16'sı malign tanı aldı. Malign hastaların 6'sı primer malignite varlığı nedeniyle metastaz, 6 hasta ise takip radyolojik incelemelerle malign olarak değerlendirildi. Tanı konulamadan kitle nedeniyle hayatını kaybeden 4 hasta ise lezyonların radyolojik görünümü ve klinik bulgular nedeniyle malign kabul edildi.

Histopatolojik tanı konan tüm olgulara cerrahi yaklaşım ya da stereotaktik biopsi ile tanı konuldu. Malign tanılı 46 olgunun 7'sinde kontrast tutulumu yok iken benign tanılı 49 olgunun 16'sında kontrast tutulumu vardı.

Tablo XIV: Benign-malign tanılarına göre olguların kontrast tutulumu

	TANI		Toplam
	Benign	Malign	
Kontrast tutulumu var	16 (%16,8)	39 (%41,1)	55 (%57,9)
Kontrast tutulumu yok	33 (%34,8)	7 (%7,3)	40 (%42,1)
Toplam	49 (%51,6)	46 (%48,4)	95 (%100)

Preoperatif (native) ve hemoraji ve kalsifikasyon içermeyen olgu sayısı 44'dü. Bu olgulardan bir grup (Grup 1) oluşturuldu. Hastaların 24 tanesi daha önce kitle nedeniyle opere olmuş kontrol görüntüsü çekilen hastalardı. Ayrıca konvansiyonel MRG incelemesinde 27 hastanın kitlesinde kanama veya kalsifikasyon tesbit edildi. Bunlardan 6 hastanın kanama veya kalsifikasyonu BT ile korele edilebildi. Kitle içi kanaması ve kalsifikasyonu saptanan veya daha önce beyin tümörü nedeniyle opere olmuş toplam 51 olgudan başka bir grup (Grup 2) oluşturuldu. Daha önce opere olmuş hastaların önceki tanıları malign glial tümör (9 olgu), benign glial tümör (9 olgu), medulloblastom (2 olgu), DNET (1 olgu), metastaz (3 olgu) şeklindeydi. Bu olguların 11'i takiple benign, 3'ü ise malign tanı aldı. Kalan 10 olgu ise patolojik olarak nüks-rezidü malign tümör tanısı aldı. Nüks-rezidü malign tümör tanısı alan olgulardan 3'ünün ilk operasyon sonrası patolojik tanıları benigni.

Tablo XV: Kitle içi kanama/kalsifikasyon özelliklerine ve postop olmasına göre hastaların dağılımı ve grup tayinleri

Hasta özellikleri	n ^a	n ^a	Hasta grubu
Nativ kitlesi olanlar	44 (%46,3)	44 (%46,3)	Grup 1 (Native grup)
Kitle içi kanama/kalsifikasyon olanlar	27 (%28,4)	51 (%53,7)	Grup 2 (Suseptibilite artefaklı grup)
Postop hastalar	24 (%25,3)		
Toplam	95 (%100)		

^aHasta sayısı

Tüm hastalarda ortalama DSCrrCBF ve ASLrrCBF değerleri malign grupta sırasıyla 2,96 (SD 1,63) ve 2,79 (SD 1,41); benign grupta ise 1,15 (SD 0,68) ve 1,16 (SD 0,58) hesaplandı. Ortalama değerler malign hastalarda benignlere kıyasla yaklaşık 2,5

kat yüksekti. Hem teknikler arasında hem de hasta grupları arasında benzer değerler dikkat çekmekteydi. Mann Whitney U test analizi sonucunda her iki teknikte saptanan ölçümler, benign malign ayrımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (ASL için $p < 0.001$, DSC için $p < 0.001$). Grup1 de DSCrrCBF ve ASLrrCBF ortalaması malign hastalarda 3,19 ve 2,96, benign hastalarda 1,26 ve 1,20 hesaplandı. Grup2 de ise DSCrrCBF ve ASLrrCBF ortalaması malign hastalarda 2,76 ve 2,64, benign hastalarda 1,05 ve 1,13 hesaplandı. Genel olarak rrCBF ortalamaları Grup 1’de Grup 2’den yüksekti.

Tablo XVI: Olguların takip veya histopatolojik tanı almasına göre DSCrCBF, DSCrCBV ve

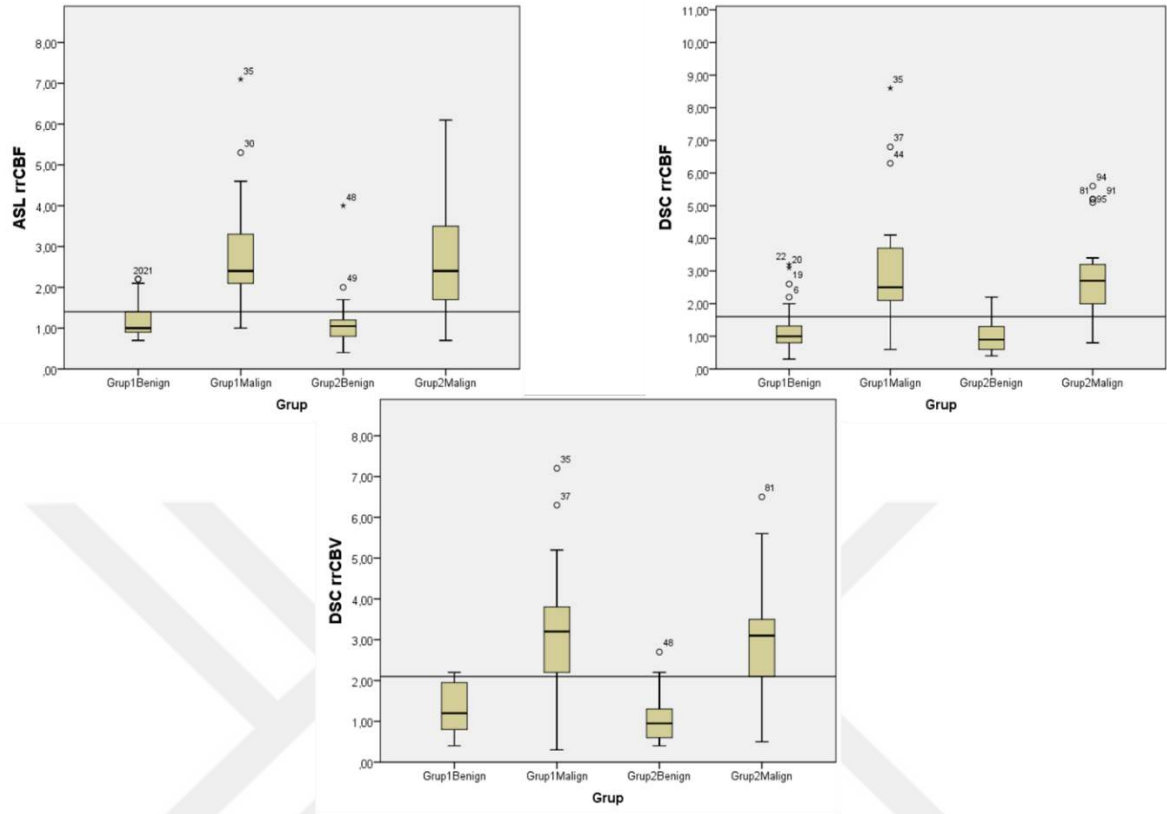
		n	ort. DSCrrCBF (SD)	ort. DSCrrCBV (SD)	ort. ASLrrCBF (SD)
Takip tanısı olanlar	Benign	32	1,16 (0,70)	1,13 (0,52)	1,08 (0,42)
	Malign	16	3,40 (1,50)	3,23 (1,27)	2,73 (1,02)
Histopatolojik tanısı olanlar	Benign	17	1,13 (0,65)	1,27 (0,76)	1,32 (0,78)
	Malign	30	2,73 (1,67)	3,10 (1,68)	2,82 (1,59)
Toplam	Benign	49	1,15 (0,68)	1,18 (0,61)	1,16 (0,58)
	Malign	46	2,96 (1,63)	3,15 (1,54)	2,79 (1,41)

ASLrCBF oranlarının ortalamaları

Tablo XVII: Grup 1 ve Grup 2 de DSCrCBF, DSCrCBV ve ASLrCBF oranlarının ortalamaları

		n ^b	ort. DSCrrCBF (SD)	p ^a	ort. DSCrrCBV (SD)	p ^a	ort. ASLrrCBF (SD)	p ^a
Grup 1	Benign	23	1,26 (0,80)	< 0.001	1,30 (0,63)	< 0.001	1,20 (0,45)	< 0.001
	Malign	21	3,19 (1,93)		3,23 (1,63)		2,96 (1,44)	
Grup 2	Benign	26	1,05 (0,55)	< 0.001	1,07 (0,58)	< 0.001	1,13 (0,68)	< 0.001
	Malign	25	2,76 (1,33)		3,08 (1,49)		2,64 (1,34)	
Toplam	Benign	49	1,15 (0,68)	< 0.001	1,18 (0,61)	< 0.001	1,16 (0,58)	< 0.001
	Malign	46	2,96 (1,63)		3,15 (1,54)		2,79 (1,41)	

^a Mann-Whitney U Testi , ^b Hasta sayısı



Grafik 1: Grup1 ve Grup2'deki ASL ve DSC rCBF ve rCBV ölçümlerine göre Box-Plot grafikleri

Tablo XVIII: Patolojik tanılarına göre ortalama DSCrCBF, DSCrCBV ve ASLrCBF oranlarının ortalamaları

	n	Ort. DSCrCBV (SD)	Ort. DSCrCBF (SD)	Ort.ASLrCBF (SD)
Diffüz astrositom	7	1,31 (0,98)	1,12 (0,76)	1,52 (1,14)
GR II oligodendrogliom	2	1,50 (0,42)	1,70 (0,56)	1,45 (0,35)
DNET	2	2,10 (0,14)	1,65 (0,77)	1,55 (0,63)
Apse	2	1,30 (0,14)	1,10 (0,49)	1,00 (0)
Serebellar astrositom	1	0,40	0,80	1,40
Gangliogliom	1	0,90	1,10	1,00
Kronik enflamasyon ve hamoraji	1	0,40	0,50	0,50
Kist-ensefalit sekeli	1	0,90	0,80	0,90
Glioblastom	14	3,17 (1,79)	3,62 (1,92)	3,66 (1,71)
Anaplastik astrositom	7	2,80 (1,40)	2,11 (0,90)	2,55 (1,05)
Metastaz	4	4,60 (1,58)	3,85 (1,98)	2,72 (0,92)
Anaplastik oligodendrogliom	2	1,90 (0,28)	2,00 (0)	2,55 (0,91)
Gliosarkom	2	3,30 (0,28)	2,15 (0,21)	1,25 (0,77)
Nonhodgin lenfoma	1	0,30	0,80	1,40
Toplam	47			

Her iki perfüzyon haritasından elde edilen rrCBF, ve rrSI değerleri göz önünde bulunduruldu. Her iki incelemeden elde olunan değerler için eşik değerler belirlendi. ASL perfüzyon MRG'den elde olunan rrCBF değeri için 1,4 eşik değer kabul edildiğinde duyarlılık %84,8 özgüllük ise %85,7 saptandı. Kontrastlı perfüzyon MRG tetkikinde ise rr CBF değeri için eşik değer 1,6 kabul edildiğinde duyarlılık %82,6 özgüllük ise %81,6 idi. Grup1 ve Grup2 için duyarlılık ve özgüllük değerleri ayrıca hesaplandı. ASL perfüzyon MRG'de rr CBF için eşik değer 1,4 alındığında Grup 1'de duyarlılık %90,5 özgüllük %82,6 , Grup 2'de duyarlılık %80 özgüllük ise %88,5 saptandı. Kontrastlı perfüzyon MRG tetkikinde rCBF için eşik değer 1,6 alındığında, Grup 1'de duyarlılık %85,7 özgüllük %78,3, Grup 2'de duyarlılık %80 özgüllük ise %84,6 saptandı.

ROC eğrileri çıkarıldığında ASL ve kontrastlı perfüzyon inceleme için eğri altında kalan alanlar rrCBF değerleri için sırası ile 0,882 ve 0,885 olarak hesaplandı. %95 Güven aralıkları ise sırası ile 0,807 - 0,956 ve 0,818 to 0,952 arasında değişmekteydi. ROC eğrileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,918).

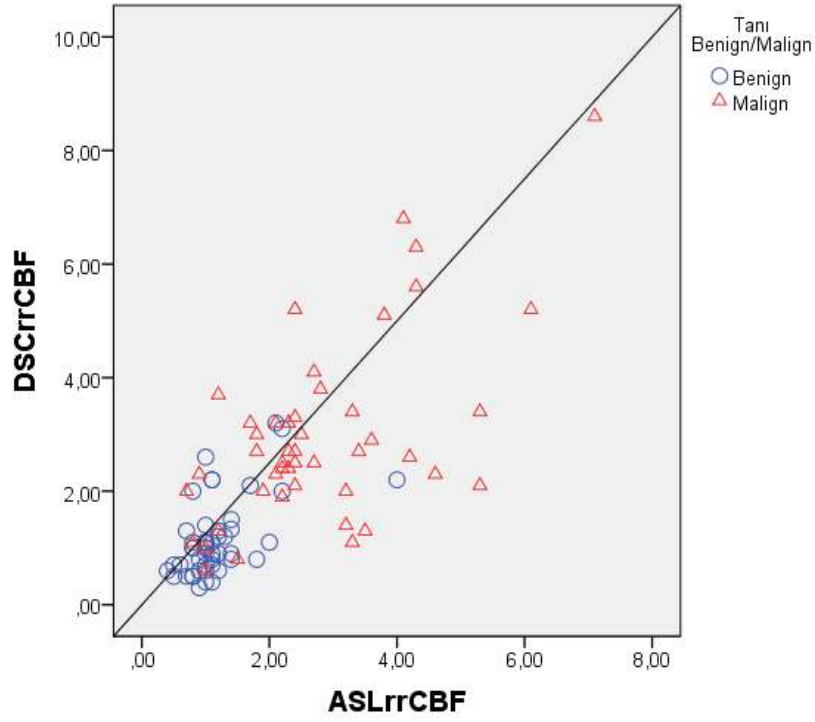
Tablo XIX: Tüm hastalarda, Grup 1 ve Grup 2 de ASL ve DSC perfüzyon kantitatif değerlendirmede rrCBF ve rrCBV ölçümlerine göre duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü ve doğruluk oranları

Tüm hasta grubunda(n:95)					
	Duyarlılık	Özgüllük	PPD ^a	NPD ^b	Doğruluk
ASLrrCBF ^c	%84,8	%85,7	%84,8	%85,7	%85
DSCrrCBF ^d	%82,6	%81,6	%80,9	%83,3	%82
DSCrrCBV ^e	%73,9	%91,8	%89,5	%78,9	%83
Grup 1(n:44)(Native)					
	Duyarlılık	Özgüllük	PPD ^a	NPD ^b	Doğruluk
ASLrrCBF ^c	%90,5	%82,6	%82,6	%90,5	%86
DSCrrCBF ^d	%85,7	%78,3	%78,3	%85,7	%81
DSCrrCBV ^e	%76,2	%91,3	%88,9	%80,8	%84
Grup 2(n:51)(Kanamalı veya postop)					
	Duyarlılık	Özgüllük	PPD ^a	NPD ^b	Doğruluk
ASLrrCBF ^c	%80	%88,5	%87	%82,1	%84
DSCrrCBF ^d	%80	%84,6	%83,3	%81,5	%82
DSCrrCBV ^e	%72	%92,3	%90	%77,4	%82

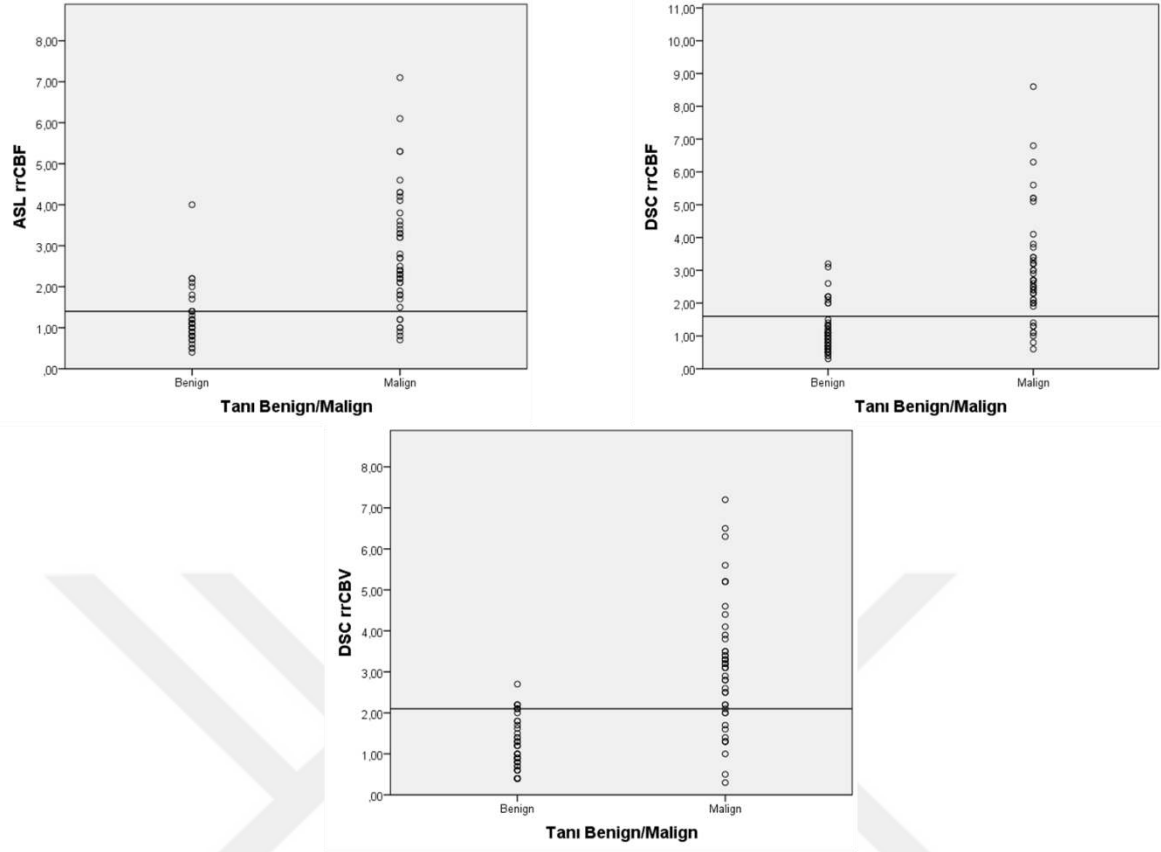
^a Pozitif prediktif değer, ^b Negatif prediktif değer, ^c Eşik değer 1,4, ^d Eşik değer 1,6, ^e Eşik değer 2,1

DSC Perfüzyon MRG inceleme için lezyonlardan rrCBV ölçümleri ayrıca değerlendirildi. Malign tanıli lezyonlarda ortalama rrCBV ortalaması 3,15 (SD 1,54), benign lezyonlarda ise 1,18 (SD 0,61) olarak bulundu. Malign lezyonların ortalaması benignlere göre ortalama 2,6 kat yüksketi. Mann Whitney U testi ile benign-malign gruplar arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p < 0.001$). ROC eğri analizine göre eşik değeri 2,1 alındığında duyarlılık %73,9, özgüllük %91,8 , pozitif prediktif değeri %89,5 , negatif prediktif değeri %78,9 ve doğruluk değeri %83 bulundu. Grup1 de rrCBV ortalamaları benign ve malign hastalarda sırasıyla 1,30 ve 3,23 Grup2 de rrCBV ortalamaları 1,07 ve 3,08 bulundu. Beyin kan akımı (CBF) ölçümlerinde olduğu gibi rrCBV ortalamaları da Grup 1 de Grup 2 den yüksek bulundu.

Lezyonlardan DSC haritası ile elde edilen rrCBF ve rrCBV ölçüm oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak ölçümler çok güçlü korelasyon göstermekteydi.($r:0.906$, $p < 0.001$).



Grafik 2: ASL-DSC perfüzyon haritasından yapılan kantitatif rCBF ölçümlerin tanıya göre dağılımları. Benign lezyonlar her iki teknikte de malign lezyonlara kıyasla daha düşük değer almaktadır.

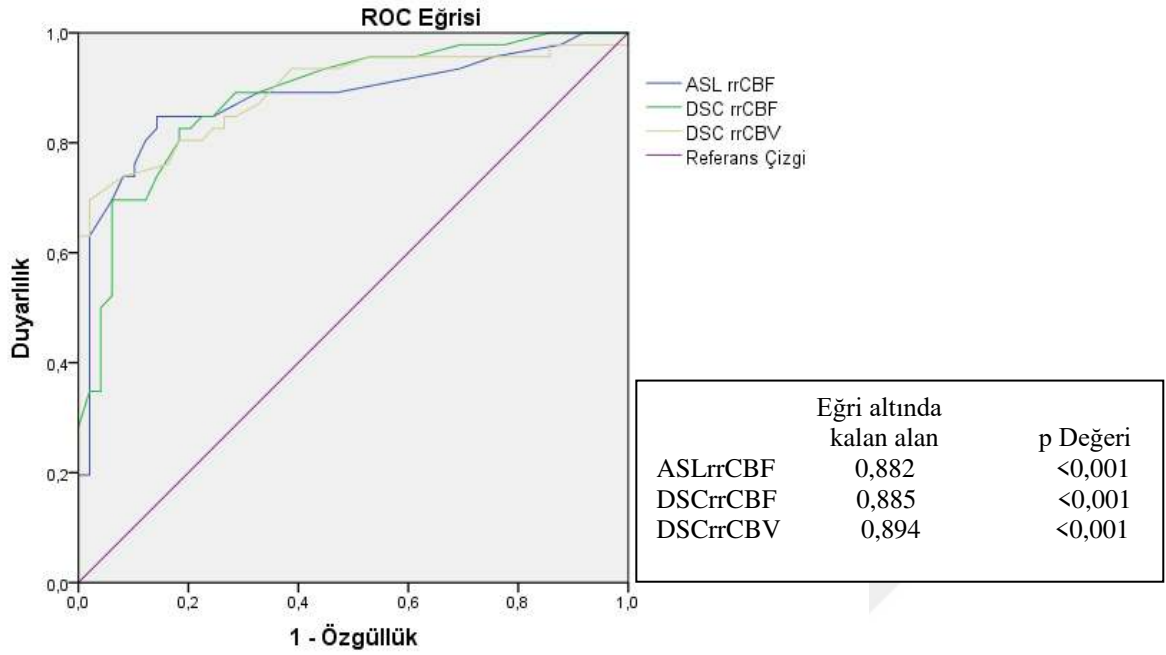


Grafik 3: ASL ve DSC perfüzyon görüntülemeye kantitatif ölçümler ile tanıların karşılaştırıldığı scatter plot grafikleri. Eşik değerler ASLrCBF için 1,4, DSCrCBF için 1,6 ve DSCrCBV için 2,1 alınmıştır

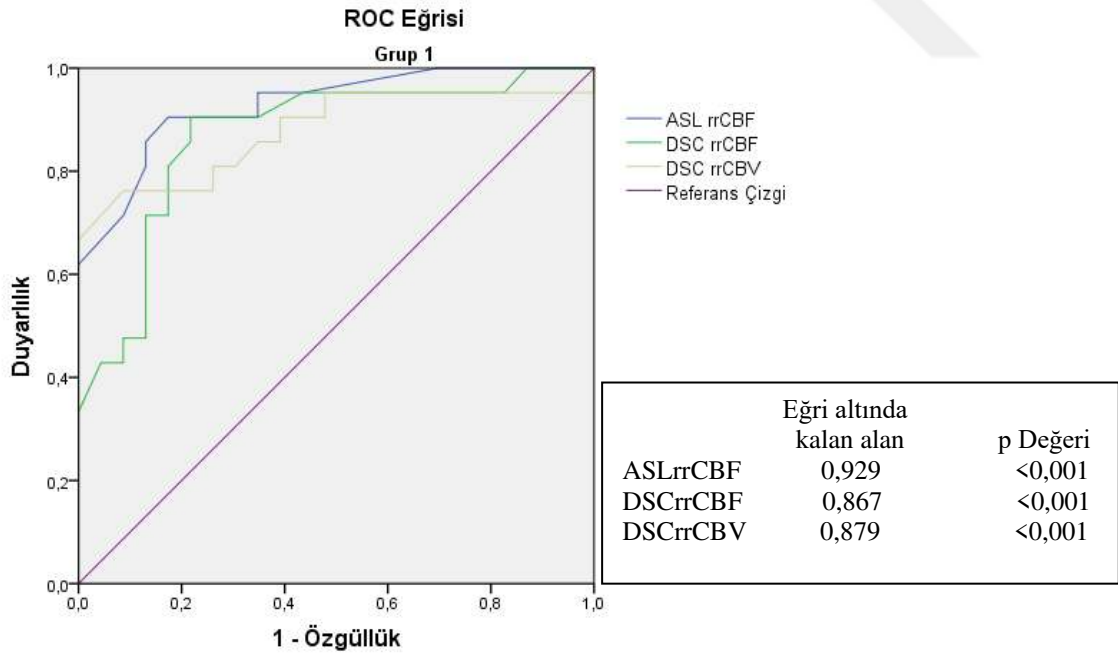
Tüm hastalarda, Grup 1 ve Grup 2 de ASL ve DSC rCBF oranları ve DSC rCBV oranlarının ROC eğrilerinin karşılaştırılmasında hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo XX: ASLrCBF, DSCrCBF ve DSCrCBV değerleri ROC eğrilerinin karşılaştırılması.

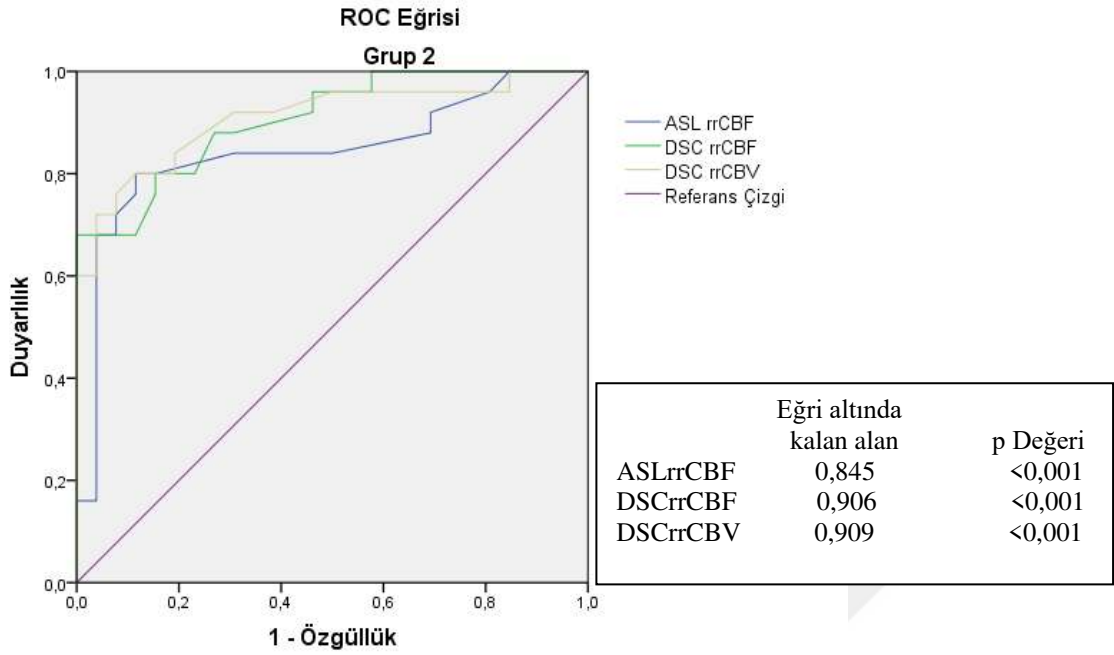
	Tüm hastalarda (p)	Grup 1 (p)	Grup 2 (p)
ASLrCBF~ DSCrCBF	0,918	0,174	0,257
ASLrCBF~ DSCrCBV	0,745	0,293	0,288
DSCrCBF~ DSCrCBV	0,646	0,759	0,882



Şekil 11: Tüm hastalarda ROC analiz eğrisi. Mavi çizgi ASLrrCBF , yeşil çizgi DSCrrCBF, Sarı çizgi DSCrrCBV'yi göstermektedir.



Şekil 12: Grup 1'de ROC analiz eğrisi. Mavi çizgi ASLrrCBF , yeşil çizgi DSCrrCBF, Sarı çizgi DSCrrCBV'yi göstermektedir.



Şekil 13: Grup 2’de ROC analiz eğrisi. Mavi çizgi ASL perfüzyon MR, yeşil çizgi DSC perfüzyon MR’ı göstermektedir.

ASL ve DSC perfüzyon MR tekniklerinden elde edilen kantitatif ölçümlerde ASLrrCBF, DSCrrCBF ve DSCrrCBV değerleri Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. ASLrrCBF ile DSCrrCBF ve DSCrrCBV arasında güçlü korelasyon saptandı.(değerler sırasıyla r:737 ve r:701, $p < 0.001$). DSCrrCBF ile DSCrrCBV arasında ise çok güçlü korelasyon saptandı. (r:906, $p < 0.001$).

Tablo XXI: Lezyonlardan yapılan ASL-DSC kantitatif ölçümleri için Spearman korelasyon analizi

			ASL rrCBF	DSC rrCBF	DSC rrCBV
Spearman's rho	ASL rrCBF	Korelasyon Katsayısı	1,000	,737**	,701**
		Sig. (2-tailed)	.	,000	,000
		n	95	95	95
	DSC rrCBF	Korelasyon Katsayısı	,737**	1,000	,906**
		Sig. (2-tailed)	,000	.	,000
		n	95	95	95
	DSC rrCBV	Korelasyon Katsayısı	,701**	,906**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,000	,000	.
		n	95	95	95
**. Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlı (2-tailed).					

5.TARTIŞMA

Beyin tümörlerinin neovaskülarizasyonunu göstermede, preoperatif gradelemede, cerrahi, kemoradyoterapi sonrası tedaviye bağlı değişiklikler ve nüks-rezidü ayrımında perfüzyon MRG'nin yararlılığı uzun yıllardır bilinmektedir (1,7,82,83). Neovaskülarizasyonu gösteren perfüzyon yöntemleri arasında MRG'de en sık kullanılan yöntem kontrastlı DSC perfüzyon görüntülemesidir. Bu yöntemlerden biri olan egzogen kontrastın kullanılmadığı ASL perfüzyon MRG yöntemine duyulan ilgi, özellikle gadolonium kullanılan kontrast maddelerin yan etkileri nedeniyle giderek artmıştır. Bununla birlikte bu yöntemin tanı duyarlılığını altın standart ve oturmuş yöntemlerle karşılaştıran makale sayısı sınırlıdır. Literatürde şimdiye kadarki çalışmalarda beyin tümörlerinde benign malign ayrımında ve tedavi sonrası takiplerde nüks-rezidü ve tedaviye bağlı değişikliklerin değerlendirilmesinde en değerli perfüzyon parametresinin rCBV kabul edilmiştir (1,7). Bu çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak kontrastsız ASL ve kontrastlı DSC perfüzyon yöntemlerinin gradelemede ve tedaviye bağlı değişiklikler ile nüks-rezidü ayrımında oldukça faydalı olduğunu gösterdik. Bu bilgiye ek olarak DSC ve ASL rCBF oranlarının rCBV ye göre daha yüksek duyarlılığa sahip olduğunu gösterdik. Yine çalışmamızda suseptibilite artefaktlarının tanı duyarlılığına olan etkisini de inceledik. Bilindiği gibi kontrastlı DSC perfüzyon yönteminin ASL yöntemine oranla postoperatif, kalsifikasyonlu ve hemorajik tümörlü hastalarda suseptibilite artefaktlarına daha fazla neden olduğu kanısı yaygındır (6,9,84,85). Ancak bu konu sistematik olarak şu ana kadar incelenmemiştir. Biz çalışmamızda suseptibilite artefaktlarının daha çok gözlemlendiği postoperatif hastalar ile hemoraji veya kalsifikasyon içeren tümörlerde ayrı gruplar olarak DSC ve ASL perfüzyon yöntemlerinin duyarlılıklarını karşılaştırdık. Sonucunda suseptibilite artefaktlarının kontrastlı DSC ve kontrastsız multifaz ASL yöntemlerinin ikisinde de tanı duyarlılığını benzer oranlarda düşürdüğünü gösterdik. Buna ek olarak çalışmamızda yine daha az kullanılan multifaz ASL yönteminin tek fazlı ASL ye oranla daha yüksek tanı duyarlılığı olduğunu ortaya koyduk.

Konvansiyel MRG'de kontrast tutulumu; normal parankimal vasküler yapıların harabiyetinin ya da yeni tümör vasküler yapılarının oluşmasının sonucu olarak ortaya çıkan bozulmuş kan beyin bariyerini gösterir (86). Kontrast tutulumu gösteren her glial tümör yüksek dereceli (grade), kontrast tutulumu göstermeyen glial tümörler de düşük dereceli (grade) olmayabilir. Tümörün kontrastlanma özelliği ile tümörün evresi arasında her zaman

tam bir korelasyon yoktur (87). Kontrast tutulumu esas olarak kan-beyin bariyerinin bozulması ile ilgilidir. Ya normal parankimal vasküler yapıların harabiyetinin ya da tümöre ait yeni vasküler yapılarının oluşmasının (anjiogenez) sonucu ortaya çıkan bozulmuş kan beyin bariyerini gösterir. Gliomlarda kan-beyin bariyerinin sağlam olması ya da bozulmuş olması malignite derecesini tam olarak yansıtmamaktadır (87). Bazen YDGT'ler, kan-beyin bariyerini yıkmadan yayılım gösterebilirken, düşük evreli tümörler ise kontrastlanabilirler. Bu durumda sadece konvansiyonel MRG ile tümörün derecesi doğru olarak saptanamaz. Oysa tümörün derecesinin saptanması, doğru tedavinin planlanması açısından oldukça önemlidir (87).

Bizim çalışmamızda malign tanılı 46 olgunun 7'sinde kontrast tutulumu yok iken benign tanılı 49 olgunun 16 sında kontrast tutulumu vardı. Kontrast tutan benign 16 hastanın yaklaşık 7 si postoperatif hasta idi. Daha önce opere olmuş benign tanılı 14 hastanın 7'si kontrast tutmaktaydı. Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, artmış vaskülaritesi olan 17 yüksek gradeli gliomun 5'inin kontrast tutulumu göstermediğini saptamışlardır (88). Aynı şekilde Yang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 17 yüksek evreli gliomun 3'ünde kontrast tutulumunun belirgin olmadığı saptanmışlardır (89). Bizim çalışmamızdaki benign lezyonlardaki kontrast tutulumunun fazla olmasına postoperatif hastaların görece çokluğu etki etmiş olabilir. Bizim bulgularımızda kontrast madde ile boyanmanın benign-malign ayrımında güvenilir bir kriter olmadığını desteklemektedir.

Çalışmamızda ROC analizine göre rCBV oranı için duyarlılığı %73,9 bulduk (eşik değer 2,1). ASLrrCBF ve DSCrrCBF duyarlılıklarını ise %84,8 ve %82,6 saptadık (eşik değerler 1,4 ve 1,6)(Tablo XVII). Literatürde beyin tümörlerinde çoğunlukla rCBV parametresi üzerinde çalışılmış ve en değerlisinin şimdiye kadar rCBV ye dayalı bulgular olduğu gösterilmiştir (1,7,83). Ancak çalışmamızda hem DSC hem de ASL perfüzyon yöntemlerindeki rCBF parametrelerinin duyarlılığının rCBV den de daha yüksek olarak bulunması dikkat çekici bulgulardan bir tanesidir. Law ve ark. 2003 yılında yaptıkları glioma evrelendirmesindeki 160 hastalık geniş serili çalışmada konvansiyonel MR ile DSC perfüzyon MR ve MR spektroskopi yöntemleri karşılaştırmışlar ve ileri MR görüntüleme tekniklerinden en değerli parametrenin rCBV olduğunu raporlanmışlar (1). Ancak çalışmalarında ASL ile karşılaştırma yapmamışlardır.

Çalışmamızda ASLrrCBF ile DSCrrCBF ve DSCrrCBV arasında güçlü korelasyon

(sırasıyla $r:0,737$ ve $r:0,701$, $p < 0,001$) ve DSCrrCBF ile DSCrrCBV arasında ise çok güçlü korelasyon saptadık ($r:0,906$, $p < 0,001$). Kontrast maddeye (Gd) karşı bilinen anaflaktik reaksiyon olan hastalarda, gebelerde ve laktasyon döneminde Gd kullanılamaması ve son yıllarda Nefrojenik Sistemik Fibrozis (NSF) hastalığının gadolinyum bileşikleriyle ilişkisinin kanıtlanmış olması nedeniyle araştırmacıları ASL gibi kontrast madde kullanılmayan tekniklere yöneltmektedir. Ayrıca gadolonyum kullanımının gerekliliği de son dönemlerde çokça sorgulanan bir konudur. Son yıllarda rutinde en çok kullanılan perfüzyon MRG yöntemi olan kontrastlı DSC yöntemine alternatif olarak kontrastsız ASL perfüzyon görüntüleme ile ilgili çalışmalar artmıştır.

Cebeci ve ark. 33 glial tümör (20 HG, 13 LG gliom) hastasında yaptıkları çalışmada multifaz ASL ile DSC perfüzyonu karşılaştırmışlar. Rölatif CBV ve ASLrCBF değerleri arasında güçlü korelasyon ve DSCrCBF ve ASLrCBF değerleri arasında ise daha zayıf korelasyon bulmuşlardır ($r:0,81$, $r:0,64$) (3). Warmuth ve ark. da single faz ASL ile yaptıkları çalışmada düşük ve yüksek evre tümörlerde ASL ve DSC perfüzyon haritaları arasında güçlü korelasyon bulmuşlardır ($r:0,83$) (51). Jiang ve ark. kanıtlanmış beyin tümörü olan 28 hastada 3D ASL ile konvansiyonel DSC perfüzyon tekniklerinde karşılaştırmalı analizlerinde tümörlerdeki CBF değerleri ile CBV değerlerinin çok güçlü korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır ($r:0,96$) (8). Ayrıca tümörlerdeki ASL perfüzyon değerleri ile DSC CBF perfüzyon değerlerinin güçlü korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır ($r:0,72$). Bu bulgular bizim çalışmamızdaki verileri desteklemektedir. Ma ve ark. preoperatif gliom evrelemesinde 50 hastada (27 LGG ve 23 HGG) üç boyutlu ASL yöntemi ile DSC perfüzyon yöntemlerini karşılaştırmışlar ASL-rCBF ile DSC-rCBF ve DSC-rCBV arasında önemli derecede pozitif korelasyon bulmuşlardır ($r:0,58$, $r:0,43$) (90). Ayrıca ASLrCBF'in eğri altında kalan alanını ve patolojik grade ile korelasyonunu DSC perfüzyon parametrelerinden daha yüksek bulmuşlardır. Kullanıkları ASL yöntemleri bizim çalışmamızdan farklı olmakla birlikte bizim bulgularımızı desteklemektedir.

Bizim çalışmamızda her iki yöntemde de saptanan rCBF ve rCBV oranları, benign ve malign ayrımı açısından istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). Ma ve ark. preoperatif gliom evrelemesinde 50 hastada (27 LGG ve 23 HGG) üç boyutlu ASL yöntemi ile DSC perfüzyon yöntemlerini karşılaştırmışlar, düşük ve yüksek evreli gliomlarda rCBF ve rCBV oranlarını yüksek evreli tümörlerde istatistiksel olarak daha yüksek saptamışlardır (90).

Warmuth ve ark. da single faz ASL ile yaptıkları çalışmada ASL ve DSC perfüzyon CBF değerlerinde düşük ve yüksek evre tümörler arasında anlamlı farklılık olduğunu göstermişlerdir (51). Bulgularımız literatürdeki bu verileri desteklemektedir.

Tablo XXII: Beyin tümörlerinde ASL'nin kullanıldığı çalışmalar, sekans özellikleri, duyarlılık ve özgüllük değerleri

Çalışma	ASL Detayları	Olgu sayısı, Tümör tipi	Parametre	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
Bizim çalışmamız	Pulse, Multifaz,	95, Spesifik değil (Düşük-yüksek grade, metastaz)	ASL	84,8	85,7
			DSCrCBF	82,6	81,6
Cebeci ve ark. 2014	Pulse, Multifaz,	33, Yüksek ve düşük grade gliom	ASL	100	92,3
			DSCrCBF	100	76,9
Choi ve ark. 2013	Pulse, Single faz	62, GBM	ASL	79,4	64,3
			DSCrCBV	82,4	67,9
Ozsunar ve ark. 2010	Pulse, Single faz	30, Glial tümör	ASL	94	50
Seeger ve ark. 2013	Pulse, Single faz	40, Yüksek grade gliom	ASL	53,9	84,6
			DSCrCBF	77,3	84,6
Ma ve ark. 2017	Pseudocontinuous, Singlefaz	50, Yüksek ve düşük grade gliom	ASL	83,2	77,7
			DSCrCBF	91,3	63,9

Genel olarak literatürde rCBV duyarlılığı multifaz ASL'nin kullanılmadığı çalışmalarda daha yüksek iken multifaz ASL'nin kullanıldığı çalışmalarda ASL'nin doğruluğu rCBV'yi geçmiştir (Tablo XX). Choi ve ark., Seeger ve ark. ve Ma ve ark. larının beyin tümörlerinde benign-malign ayırımında singlefaz ASL ve DSC perfüzyonu karşılaştırdıkları çalışmalarda DSC perfüzyonun duyarlılığını daha yüksek bulmuşlardır (82,83,90) (Tablo XX). Ozsunar ve ark. yaptığı çalışmada tümör rekürrensini radyasyon nekrozundan ayırmada pulse singlefaz ASL ile DSC perfüzyonu karşılaştırdıkları çalışmada ASL nin yüksek duyarlılık (%94) ancak düşük özgüllük (%50) oranları gösterdiğini bulmuşlardır (91). Cebeci ve ark. bizim çalışmamıza benzer şekilde pulse multifaz ASL tekniğini DSC perfüzyon ile karşılaştırmışlardır (3). Bu çalışmada ASL ve DSC ile malign hastaların tamamını doğru tanımlar ancak ASL'nin özgüllüğünü DSC perfüzyondan daha yüksek bulmuşlardır (%92,3-76,9).

Bazı yazarlar ASL perfüzyon görüntülemenin suseptibilite artefaktlarına DSC yöntemine göre daha az duyarlı olduğunu belirtmişlerdir (84,85,92). Ancak bu konudaki çalışmalar sistematik olmayıp oldukça küçük çaplı ve sınırlı sayıdadır. Beyin tümörleri sıklıkla heterojen lezyonlar olup oligodendrogliomlarda olduğu gibi kalsifikasyon, nekroz ve hemoraji içerebilmekte ve postoperatif hastalarda operasyon bölgesinde eski kanamalar ve hemosiderin gibi kanama artıkları da sıklıkla görülmektedir (5,10). Çalışmamızda nativ olgularla (Grup1) suseptibilite artefaktlarının daha çok görüldüğü olguları (Grup2) iki ayrı grup olarak değerlendirdik. Nativ grupta ASL ve DSC rCBF oranlarının duyarlılıklarını artefaktlı gruba göre daha yüksek bulduk (ASL ve DSC için Grup1 de sırasıyla %90,5, %85,7, Grup2 de iki yöntem içinde %80). Özgüllük değerlerini ise artefaktlı grupta daha yüksek olarak bulduk (ASL ve DSC için Grup1 de sırasıyla %82,6, %78,3, Grup2 de %88,5, %84,6). Operasyon ve radyoterapiye sekonder görülen hipoperfüzyon, mikrohemorajiler ve eski kanama artıklarından kaynaklı sinyal kayıpları Grup 2'deki yalancı pozitiflik değerlerinin daha düşük çıkmasını açıklayabilir. Ayrıca suseptibilite artefaktlarının ASL perfüzyon MR görüntülemesinde bu bölgelerin hipoperfüze görünmesine neden olabileceği bazı yazarlar tarafından bildirilmiştir (93) Her iki grupta ASL ve DSC yöntemlerinin eğri altında kalan alanları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (Grup 1 için $p=0,174$, Grup 2 için $p=0,257$).

Cerrahi sonrası suseptibilite artefaktları gösterebilecek hastalarla yapılan çalışmalarda ise farklı sonuçlar mevcuttur. Choi YJ ve ark. 2013 yılında yaptıkları cerrahi ve kemoradyoterapi sonrası psödoprogresyonu araştırdıkları 62 hastalık çalışmada ASL perfüzyonun duyarlılık ve özgüllüğünü (%79,4, %64,3) ve DSC perfüzyona (%82,4, %67,9) yakın bulmuşlardır (82). Aynı çalışmada DSC perfüzyonun yanına ASL perfüzyonunda eklenmesiyle yapılan değerlendirmelerde ise ek olarak 8 hastada daha doğru tanıya ulaşılmış ve duyarlılık ve özgüllük değerleri artmıştır (%94,1, %82,1). Bu bulgularla çelişkili olarak Seeger A. ve ark. tekrarlayan yüksek dereceli gliomaların stabil hastalıktan ayırt edilmesinde 40 hastada tek fazlı ASL, DSC ve DCE MR perfüzyon tekniğini ve MR spektroskopiyi karşılaştırmışlar ve DSC perfüzyon tekniğinin en iyi tanısal performansı gösterdiğini bulmuşlardır (83) (DSC rCBV ve rCBF duyarlılıkları %81 ve %77,3 iken ASL rCBF duyarlılığı %53,9). Bununla birlikte bu çalışma tek fazlı ASL tekniğine dayanmaktadır.

Xu Q ve ark. ameliyat olmuş ve kemoradyoterapi almış 29 gliomlu hastada yaptıkları çalışmada 3D ASL'nin DSC perfüzyondan daha az suseptibilite artefaktı gösterdiğini bulmuşlar ve gliomlarda tedaviye bağlı değişiklikler ve tümör rekürrensi ayırımında alternatif noninvaziv bir yöntem olabileceği sonucuna varmışlardır (94). Üç boyutlu pseudokontinuous ASL geleneksel ASL yöntemlerinden daha iyi SNR oranlarına sahiptir (95, 96). Ancak yeni bir teknoloji olması ve güncel yazılımlar gerektirmesi, ulaşılabilirliği ve maliyeti 3D ASL kullanımını zorlaştırmaktadır. Biz ise çalışmamızda 1,5 teslada pulse multifaz ve singlefaz ASL yöntemlerini kullandık. Lev ve ark. DSC perfüzyon MRG ile yaptıkları çalışmada yüksek dereceli gliomların kategorize edilmesinde düşük dereceli oligodendrogliomların dahil edilmesinin suseptibilite artefaktları nedeni ile rCBV değerlerinde hatalı sonuçlar verebileceğini ve özgüllüğü düşürdüğünü göstermişlerdir (6). Kalsifikasyon içeren olgular dışlandığında DSCrCBV duyarlılığı yükselerek ASL' ye yakın duyarlılık değerlerine ulaşmıştır. Suseptibilite artefaktlarına sıklıkla neden olabilecek geniş bir hasta grubunda hangi yöntemin daha doğru tanı verebileceğini göstermesi açısından çalışmamızın oldukça önemli olduğunu düşünüyoruz.

Kontrastsız ASL tekniğinde singlefaz ve multifaz, pulse, continius veya pseudocontinius gibi bir çok alternatif mevcuttur. Literatürde bu yöntemlerin klinik kullanışlılığı ve tanı duyarlılığı açısından henüz fikir birliği mevcut değildir (Tablo XX). Bununla birlikte 3D continuous veya pseudocontinuous yöntemi daha çok önerilmektedir (96). Bilindiği gibi ASL Perfüzyon tekniği kontrastlı perfüzyon yöntemlerine göre daha düşük SNR değerine sahiptir. Multifaz ASL de kanın etiketlenmesi sonrası birden çok zaman noktasında görüntülenmekte ve birden çok perfüzyon görüntüsü elde olunmaktadır. Ayrıca multifaz ASL ile kişiler arası hemodinamik değişikliklerin etkileride en aza indirilmektedir.

Çalışmamızda multifaz ve singlefaz ASL tetkiki olan 64 hastanın 10 (%15,6)'unda kalitatif değerlendirmede lezyon multifaz ASL de seçilebiliyorken singlefaz ASL perfüzyon haritasında ayırt edilememiştir. Beyin tümörlü hastalarda bu iki ASL yöntemini karşılaştıran çalışma bildiğimiz kadarıyla mevcut değildir. Ancak multifaz ASL nin daha iyi SNR ve daha doğru CBF değerleri verebileceği sağlıklı kişilerde bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Fazlollahi ve ark. sağlıklı gençlerde multifaz ASL nin SNR değerlerinin single faza göre %23 daha iyi olduğunu göstermişlerdir (97). Wu B ve ark. sağlıklı gönüllülerde işaretleme sonrası görüntülemenin (pseudokontinuous) pCASL yönteminde multipl olarak alınmasının insan

beyninde CBF değerlendirmesinde daha iyi olabileceğini göstermişlerdir (95). Bizim bulgularımız ve literatürdeki veriler nedeniyle intrakranial tümör hastalarının değerlendirilmesinde tanı güvenilirliği açısından multifaz ASL nin kullanılmasının daha uygun olacağı sonucuna vardık.

ASL tekniği tanı duyarlılığına olan katkılarının yanı sıra şu avantajları da sunmaktadır. DSC tekniğinde kontrast maddenin ilk geçiş etkisinden yararlanılarak DSC perfüzyonu oluşturulduğu için tekrarlanması yeniden bolus kontrast madde verilmeden mümkün değildir. ASL perfüzyon ise kontrast kullanılmadığı için tekrarlanabilir bir tekniktir. Bu teknikde kanda kontrast maddenin etkileyebileceği fiziksel, kimyasal ve fizyolojik özellikler olmayacaktır. Buna bağlı olarak ASL özellikle renal disfonksiyon bulunan tümör hastalarında daha değerlidir. ASL'nin özellikle yararlı olduğu diğer populasyon ise kontrastlı perfüzyon incelemesi için gerekten olan geniş damaryolunun açılmasının güç olduğu çocuklardır (80). ASL'nin diğer önemli avantajı perfüzyonun mutlak kuantifikasyonuna olanak sağlamasıdır.

Birçok çalışmada ASL perfüzyon haritalarının kan beyin bariyerinin bozulmasından ve manyetik alan homojenitesini bozan nedenlerden DSC perfüzyona kıyasla çok daha az etkilendiği vurgulanmıştır (84,85). Ancak biz çalışmamızda suseptibilite artefaktlarından her iki yönteminde benzer şekilde etkilendiğini saptadık. Kan beyin bariyerinin ciddi bozulduğu patolojilerde (GBM, menenjiomlar gibi) kontrast maddenin ekstrasvasküler alana sızıntısı DSC perfüzyon haritalarında hatalı hesaplama nedenleri arasındadır. Kan-beyin bariyeri bozulması nedeniyle ekstrasvaze olan kontrast madde (Gd) T2/T2* ağırlıklı sekanslarda rezidüel etki ile kalıcı sinyal kaybına neden olur. Kalıcı sinyal kaybı ilk geçiş görüntüleri ve daha sonra resirkülasyon imajları etkiler (98).

ASL'nin en büyük dezavantajı ise SNR'nin düşük olmasıdır. SNR'nin artırılarak uygun kalitede görüntü alınabilmesi için gerekli olan tekrarlar nedeniyle inceleme süresi uzamaktadır. Bu problem 3D pseudocontinuous yöntemi ile aşılmaya çalışılmaktadır. Yüksek manyetik alan gücüyle yapılan incelemelerde bu sorun daha azdır. ASL perfüzyon tekniğinde sadece CBF haritalarının oluşturulup CBF değerinin ölçülebilmesi bu tekniğin diğer bir limitasyonudur. DSC perfüzyon ile serebral kan hacmi (CBV) başta olmak üzere diğer parametreler de elde edilebilir. ASL tekniğiyle CBV ölçümü için sürdürülen hayvan deneyleri bulunmaktadır. Ancak, henüz klinik uygulamada ASL ile CBV haritaları

kullanılmamaktadır (80).

Çalışmamızın sınırlılıkları arasında başta retrospektif olması ve tüm hastaların histopatolojik tanılarının olmaması gelmektedir. Ayrıca histopatolojik tanıları olan hastaların dağılımı oldukça geniş ve glial tümör dışı lezyonlarda vardı (Metastaz, NH lenfoma, apse gibi). Glial tümörler ile diğer diğer olguların ayrımı için hasta sayımız yeterli değildi. Çalışmamızda ASL nin pulse işaretleme yöntemi kullanılmış olup yeni geliştirilen yöntemlerden olan psödokontinius yöntemini içermemektedir. Çalışmamızın 1,5 Tesla cihazda olması da duyarlılığı olumsuz etkilemiş olabilir. Suseptibilite artefaktlarının daha çok gözlendiği sadece postoperatif hastaları veya sadece opere olmamış kanamalı hastaları hasta sayısı yeterli olmadığı için ayrı gruplar halinde değerlendiremedik. Buna ek olarak başka çalışmalarda zaten çalışıldığı için inter ve intraobserver kalitatif değerlendirme farklılıklarını da araştırmadık. Sadece postoperatif ve sadece suseptibilite artefaktı içeren opere olmamış olguların olduğu geniş çalışma grupları ile ASL ve DSC perfüzyon MRG tekniklerinin duyarlılık ve doğruluğunu karşılaştıran çalışmalar daha faydalı olabilir.

SONUÇ

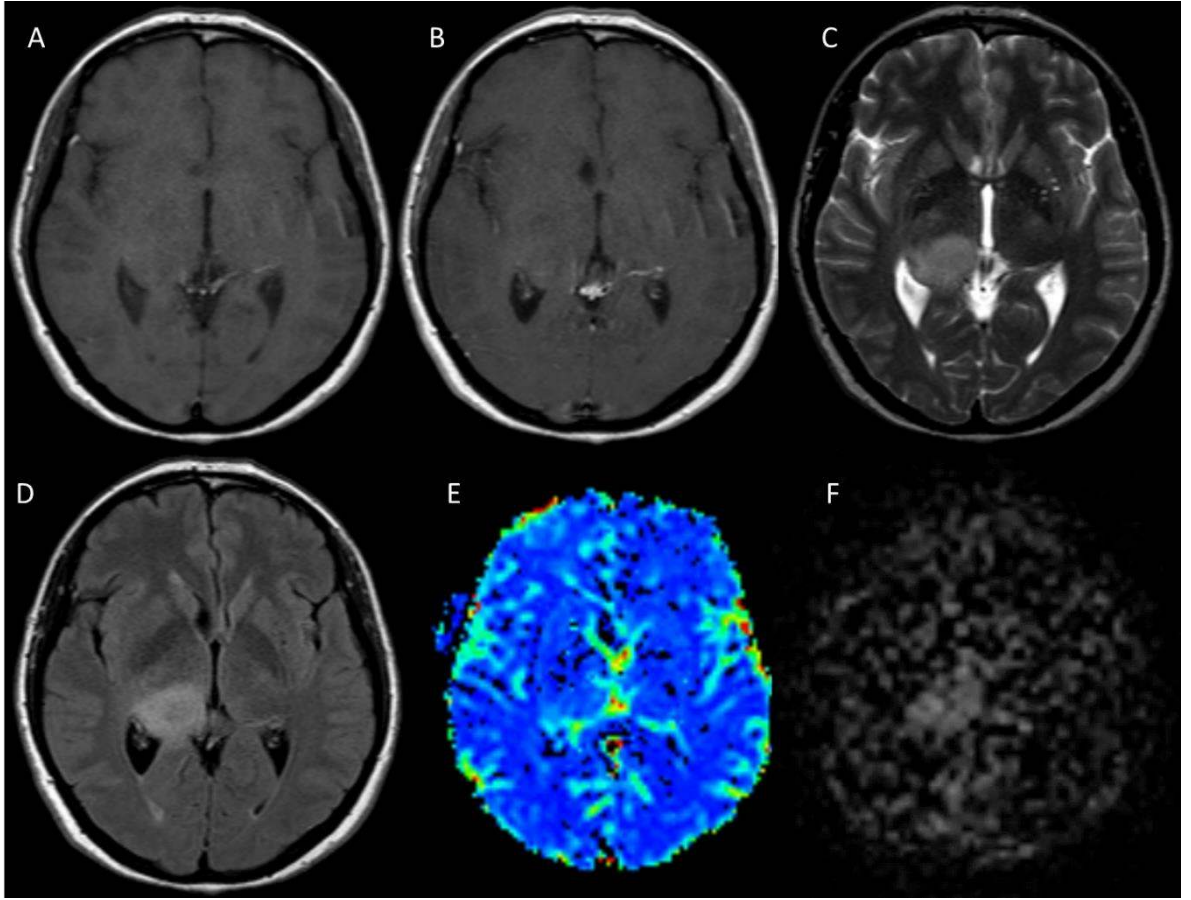
Çalışmamızın sonucunda;

- 1- Beyin tümörlü hastalarda rCBF değerinin duyarlılığının rCBV ye oranla daha yüksek olduğunu saptadık.
- 2- Tüm hastalar için multifaz ASL tekniğinin duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü, negatif öngörü ve doğruluk değerlerini kontrastlı DSC perfüzyon tekniğine göre daha yüksek bulduk. Kanama içermeyen nativ grupta multifaz ASL nin bu üstünlüğü daha da belirgindi.
- 3- Suseptibilite artefaktları içeren postop-post RT hastalarda, kitle içerisinde kanama veya kalsifikasyon barındıran olgularda ASL ve DSC perfüzyon MRG yöntemlerinin her ikisinde de duyarlılık benzer şekilde düşmektedir. Ancak noninvaziv, tekrarlanabilir ve maliyetinin düşük olması nedeniyle ASL perfüzyon MRG görüntüleme daha ön plana çıkmaktadır.
- 4- Ayrıca ASL perfüzyon MRG yöntemlerinden multifaz ASL'nin singlefaz ASL ye göre daha fazla olguda tanı koydurucu olduğunu saptadık.

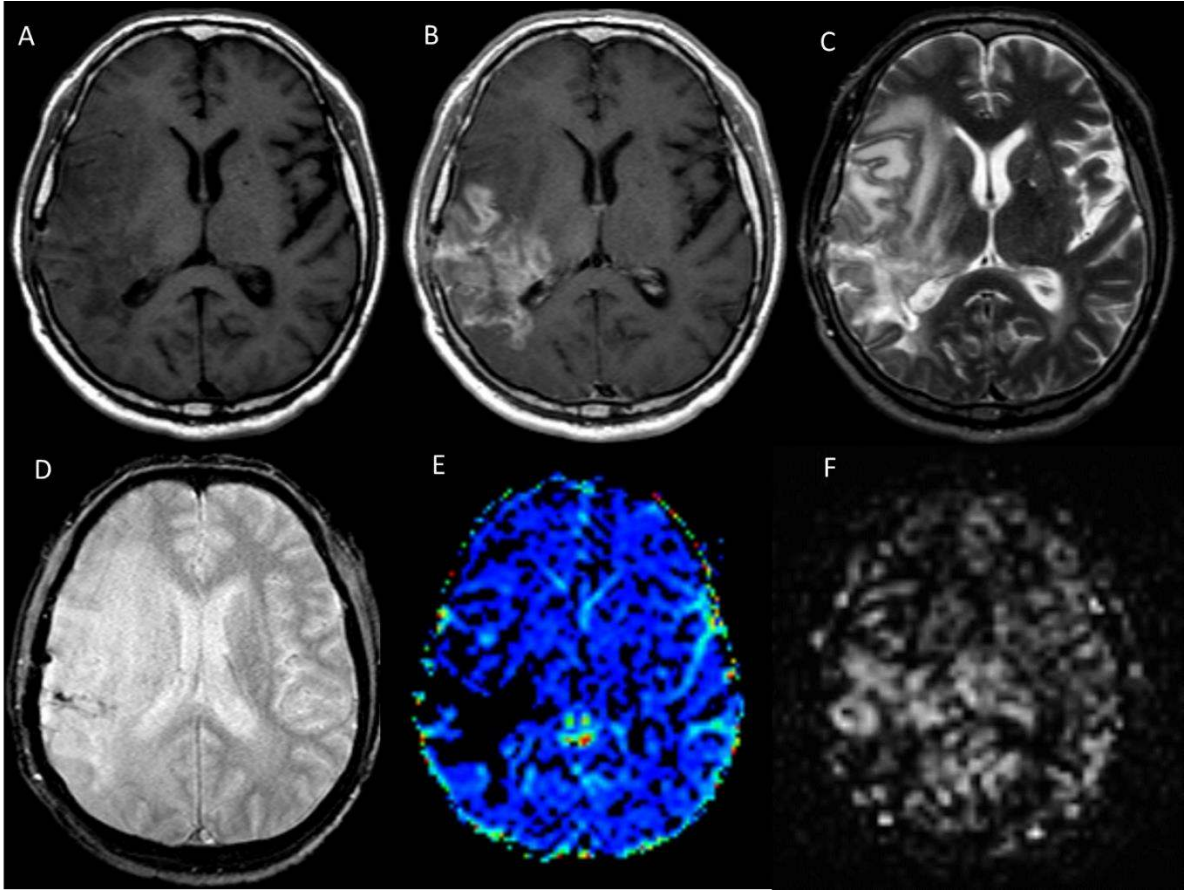
Bu nedenle multifaz ASL'nin intrakranial kitlesel lezyonların ayırıcı tanısında, tümör derecelendirilmesinde, takip ve tedaviye yanıt değerlendirmesinde ve biyopsi yerini seçmede daha yaygın olarak kullanılması gerektiğini düşünmekteyiz.

OLGU ÖRNEKLERİ

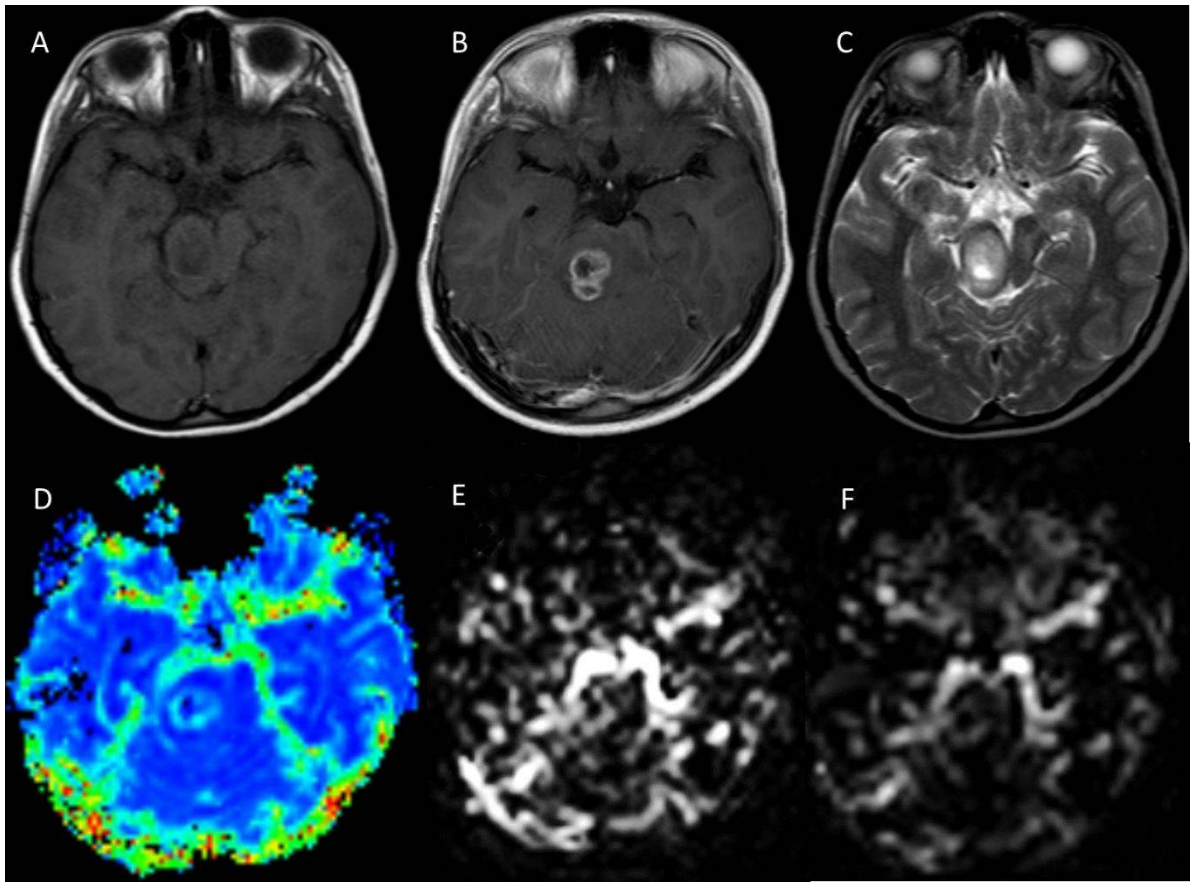
Olgu 1: 44 yaşında, bayan hasta, sağ talamusta ekspansiyonun eşlik ettiği kitle görülüyor. A) Prekontrast T1A da kitle seçilemiyor ve B) postkontrast T1 seride opaklaşma izlenmiyor. T2A (C) ve FLAIR (D) sekanslarında talamusta hafif ekspansiyonun eşlik ettiği siyal artışı görülüyor. E) DSC perfüzyon renkli haritasında kitle lokalizasyonunda karşı beyaz cevherle karşılaştırıldığında belirgin perfüzyon artışı görülmüyor. F) Multifaz ASL perfüzyon haritasında kitle lokalizasyonundaki perfüzyon artışı belirgin bir şekilde görülebiliyor. Stereotaktik biyopsi sonrası olgu anaplastik astrositom tanısı aldı.



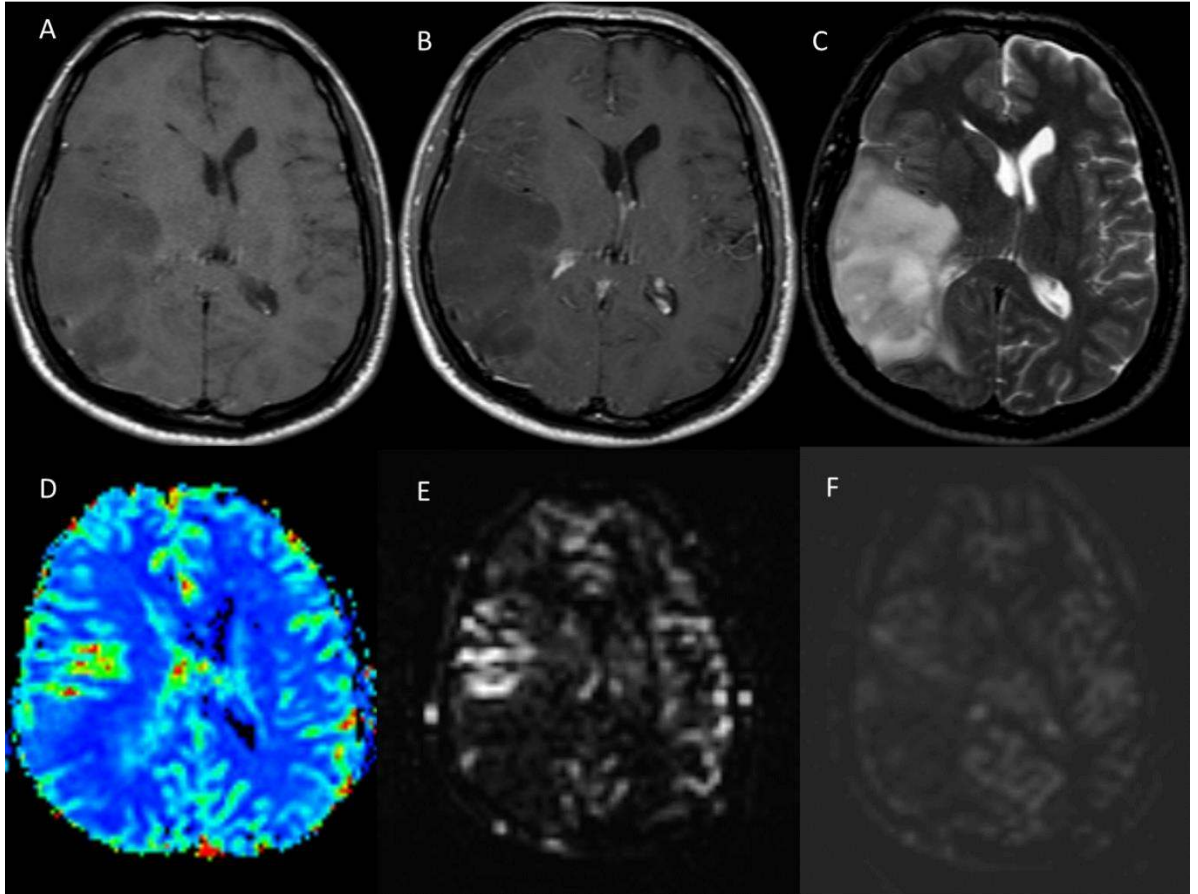
Olgu 2: 49 yaşında erkek, 1 yıl önce glioblastom nedeniyle temporoparietal bölgeden opere olarak kemoradyoterapi almış hasta. A) operasyon bölgesinde prekontrast T1A sekansında da sinyalsiz ve hiperintense odaklar görülüyor B) postkontrast seride operasyon alanında geniş çaplı kontrastlanma izlenmekte. C) T2A da kontrastlanan alanlarda hafif ekspansiyon ve çevre beyaz cevherde yaygın sinyal artışı izleniyor. D) GRE sekansında eski kanama artıklarına sekonder hipointensiteler izlenmekte. E) DSC renkli perfüzyon haritasında kontrastlanan alanlarda leakage artefaktlarından kaynaklanan geniş perfüzyon sinyal kaybı izleniyor. F) Multifaz ASL perfüzyon haritasında operasyon bölgesindeki kontrastlanan alanlarda karşı beyaz cevhere oranla belirgin perfüzyon artışı dikkat çekmekte. Olgu operasyon sonrası nüks glioblastom tanısı aldı.



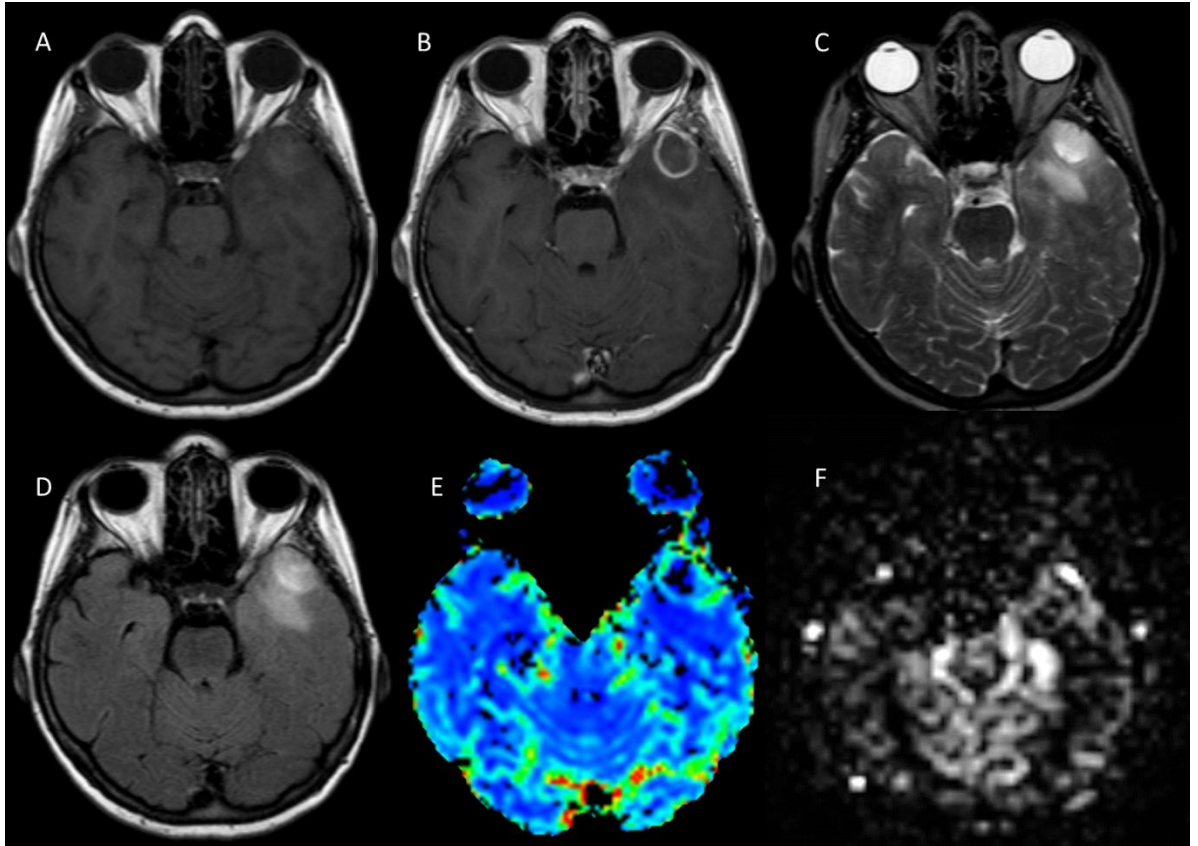
Olgu 3: 11 yaş erkek hasta mezensefalon-pons yerleşimli kitle lezyonu A,B) pre-postkontrast T1A seride kitle hafif hipointens çevresel kontrast tutulumu mevcut C) T2A seride kitle santralinde kistik alanlar ve çevresinde ödem bulguları mevcut. D) DSC perfüzyon haritasında kitlede periferik yeşil ile kodlanmış artmış perfüzyon bulguları izleniyor E) multifaz ASL haritasında aynı bölgede periferik artmış perfüzyon ile uyumlu hiperintens olarak izleniyor F) single faz ASL haritasında görüntü kontrastı daha az olmakla birlikte kitle çevresi hiperintens olarak izleniyor. Hasta cerrahi sonrası glioblastom tanısı aldı.



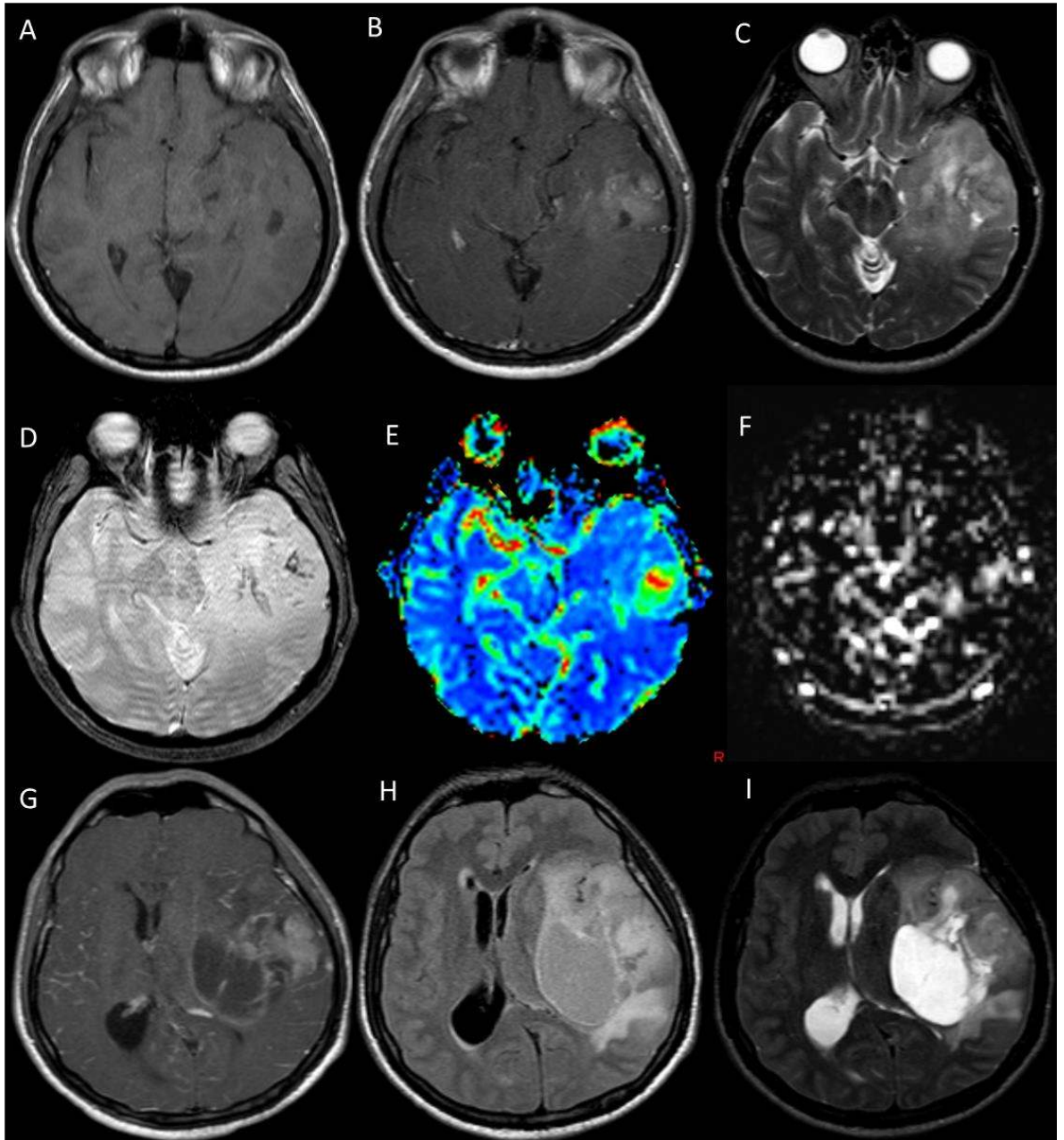
Olgu 4: 41 yaşında erkek hasta sağ temporoparietal bölgede kitle. A) T1A da hipointens B) postkontrast seride opaklaşmayan C) T2A da hiperintens görünümde kitle izleniyor. Difüzyon kısıtlanması göstermiyordu (burda gösterilmemiş). D) DSC perfüzyon renkli haritada kitle içerisinde belirgin hiperperfüze alanlar görülüyor E) multifaz ASL haritasında aynı lokalizasyonda perfüzyon artışı izleniyor. F) Single faz ASL haritasında perfüzyon artışı görülmüyor. Ayrıca singlefaz ASL nin sinyal gürültü oranının multifaza göre daha düşük olduğu dikkat çekiyor. Hasta cerrahi sonrası anaplastik astrositom tanısı aldı.



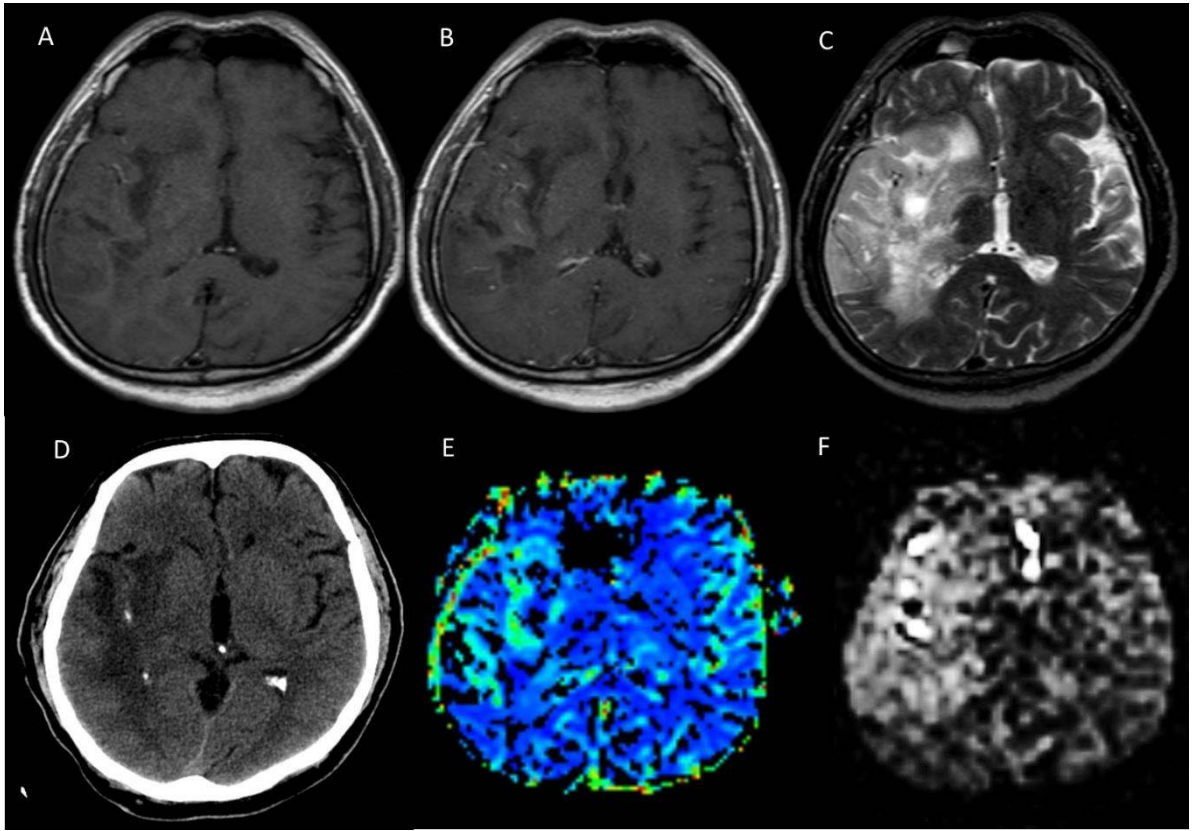
Olgu 5: 66 yaş kadın hasta sol temporal lob anterior yerleşimli kitle lezyonu A) T1A seride kitle zorlıkla seçilebiliyor B) postkontrast T1A seride, çevresel kontrast tutulumu mevcut C,D) T2A ve FLAIR serilerde kitle santralinde kistik alan ve çevresinde ödem bulguları mevcut. E) DSC perfüzyon haritasında kitlede periferik yeşil ile kodlanmış artmış perfüzyon bulguları izleniyor F) multifaz ASL haritasında aynı bölgede periferik artmış perfüzyon ile uyumlu hafif hiperintens olarak izleniyor. Hasta cerrahi sonrası glioblastom tanısı aldı.



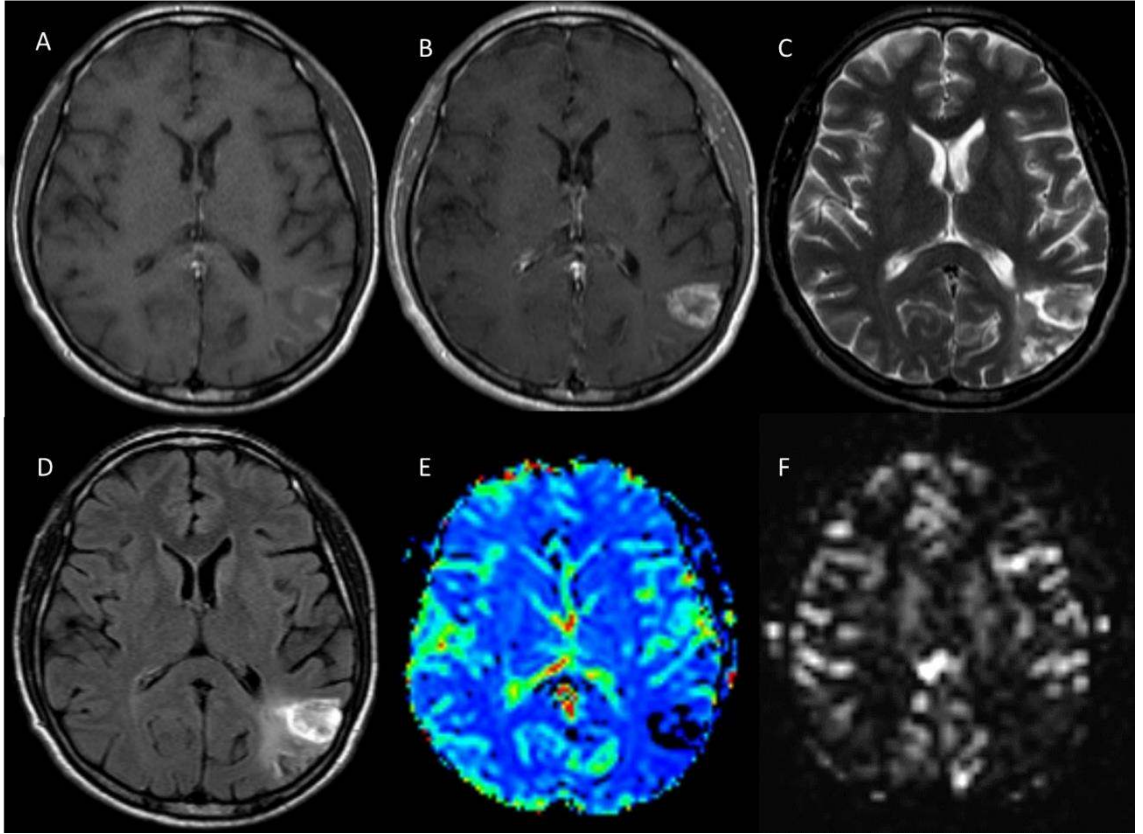
Olgu 6: 49 yaşında erkek hasta. A,B,C) Sol temporal bölgede post kontrast serilerde opaklaşan ve içerisinde kistik alan barındıran kitle görülüyor. D) kitle içerisinde kalsifikasyon ile uyumlu GRE sekansında lineer hipointensiteler görülüyor. E) DSC renkli perfüzyon haritasında kitle içerisinde belirgin perfüzyon artışı izleniyor. F) Benzer şekilde multifaz ASL perfüzyon haritasında da perfüzyon artışı izlenmekte. Olgu grade 3 glial tümör olarak değerlendirilmiş hasta operasyonu kabul etmemiş. G,H,I) 18 ay sonra kontrol MRG’de kitlerde ve kistik komponentde belirgin progresyon görülmekte. Olgu takiple malign kabul edildi.



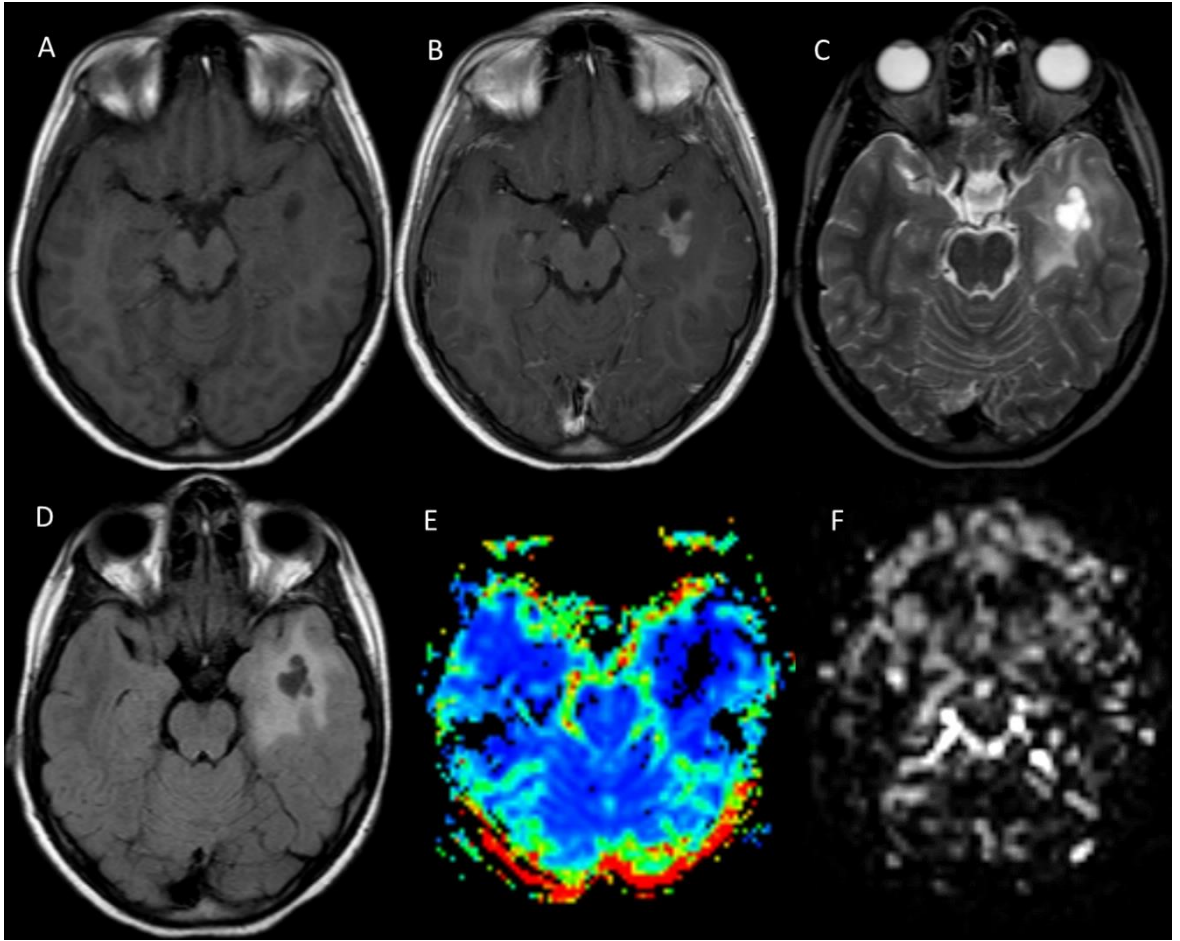
Olgu 7: 61 yaşında erkek hasta, sağ temporal bölge yerleşimli kitle lezyonu A,B) pre-postkontrast T1A seride kitle hafif hipointens ve belirgin kontrast tutulumu mevcut değil C)T2A seride kitle heterojen hiperintens ve çevresinde ödem bulguları mevcut D) BT’de kitle içerisinde birkaç kalsifik odak ve kitleye eşlik eden ödem bulguları izleniyor. E) DSC perfüzyon haritasında kitlede yeşil ile kodlanmış artmış perfüzyon bulguları mevcut F) multifaz ASL haritasında aynı bölge artmış perfüzyon ile uyumlu hiperintens olarak izleniyor. ASL haritasındaki perfüzyon artışının T2 deki lezyon genişliğine benzer ve daha geniş olduğuna dikkat ediniz. Hasta cerrahi sonrası anaplastik oligodendrogliom tanısı aldı.



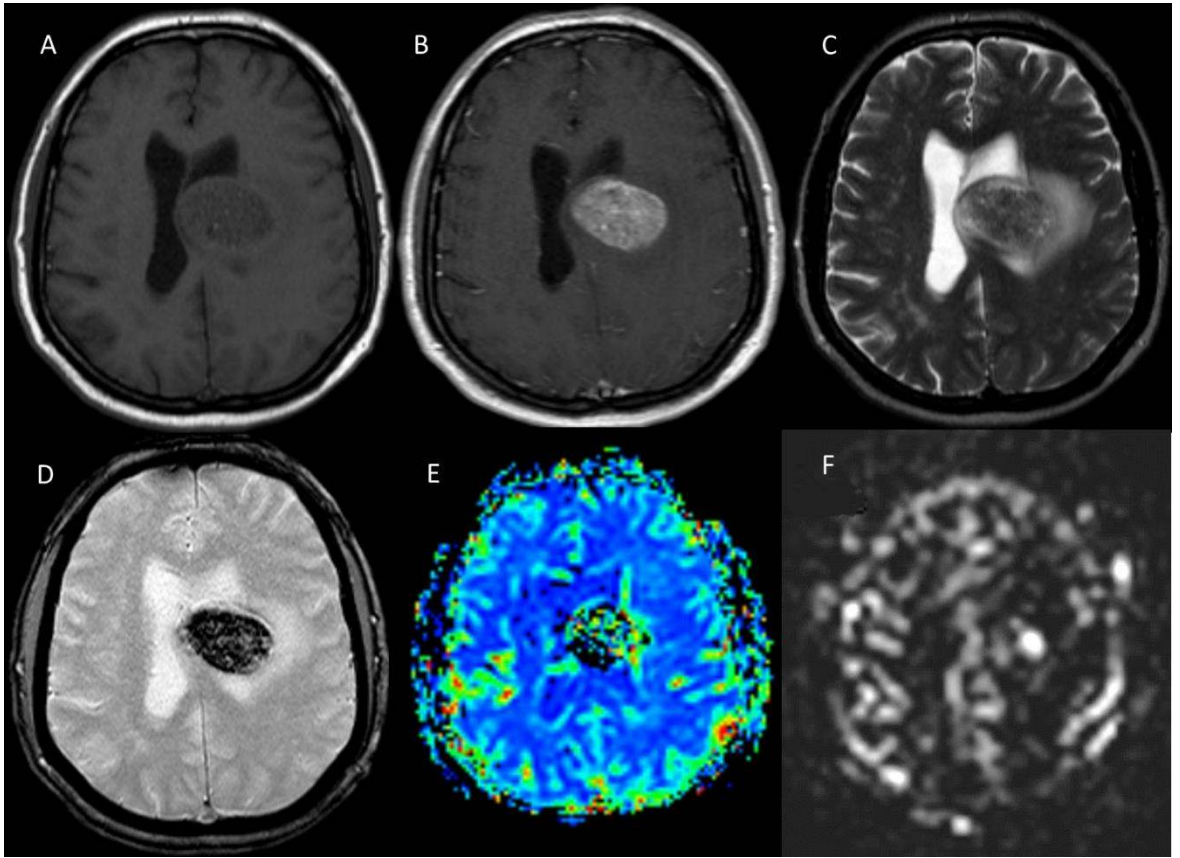
Olgu 8: 48 yaşında erkek hasta sol temporoparietal bölgede kitlesel lezyon. A) T1A'da hipointens görünümde, çevresi hafif hiperintens izleniyor B) postkontrast seride büyük oranda periferik opaklaşıyor. C,D) T2A ve FLAIR da lezyon belirgin hiperintens izleniyor ve çevresinde hafif vazojenik ödem bulguları mevcut. E) DSC perfüzyon haritasında azalmış perfüzyon görülüyor. E) multifazASL perfüzyon haritasında da karşı beyaz cevherle karşılaştırıldığında azalmış perfüzyon görülüyor. Kontrol görüntülemelerinde lezyonun gerilemesiyle takipte benign tanı aldı.



Olgu 9: 13 yaş kız hasta sol temporalde kitle. A) T1A'da kitlenin kistik alanı hipointens olarak seçilebiliyor B) postkontrast seride kitlede noduler opaklaşma izlenmekte. C,D) T2A ve FLAIR sekanslarında kistik komponenti ve çevre parankimdeki vazojenik ödem bulguları görülüyor. E) DSC perfüzyon haritasında kistik komponentde perfüzyon defekti izlenmekte ve kontrastlanan alanlarda ve çevre parankimde perfüzyon artışı görülmüyor. F) MultifazASL perfüzyon haritasında kitlede perfüzyon artışı izlenmiyor. Olgu cerrahi sonrası düşük grade astrositom tanısı aldı.



Olgu 10: 53 yaşında erkek hasta, sol frontal bölgede periventriküler beyaz cevherde kitle. A) T1A’da hipointens görünümde lateral ventrikülü basılayan kitle görülüyor. B) Kitle postkontrast diffüz opaklaşıyor. C) T2A da heterojen izo-hiperintens olarak görülüyor ve çevre parankimdevazojenik ödem bulguları izleniyor. D) GRE sekansında kitle içerisinde sinyal kaybına yol açan yoğun hemorajik odaklar görülüyor. E) DSC perfüzyon haritasında kitle içerisinde artmış perfüzyon odakları dikkat çekmekte. F) Multifaz ASL perfüzyon haritasında kitle lokalizasyonunda artmış perfüzyon görülüyor. Yapılan taramalar sonucu akciğer adenokanser tanısı alan olguda beyindeki kitle metastaz kabul edildi.



ÖZET

Hemorajik Beyin Tümörlerinde ve Beyin Tümörü Operasyonu Geçiren Olguların Takip MR'larında Perfüzyon Sekansının Yararlılığı

Giriş ve Amaç: Çalışmanın amacı beyin tümörlü hastalarda hemorajik ve postoperatif değişikliklerin multifaz ve single faz Arterial Spin Labelling (ASL) perfüzyon MRG ve Dinamik Kontrastlı Perfüzyon MRG (DSC) tanı duyarlılığına olan etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya histopatolojik olarak ya da klinik ve radyolojik takip sonucu kesin tanı almış, primer veya metastatik beyin tümörü olan 95 olgu alındı. Tüm tetkikler 1,5 Tesla konvansiyonel kontrastsız ve kontrastlı MRG, kontrastsız multifaz ve singlefaz ASL Perfüzyon MRG ve DSC Perfüzyon MRG ile aynı seansta incelendi. Preoperatif (native), hemoraji veya kalsifikasyon içermeyen olgulardan bir grup (Grup 1) oluşturuldu. Kitle içi kanama veya kalsifikasyonu saptanan veya daha önce beyin tümörü nedeniyle opere olmuş ve buna bağlı hemoraji veya artefaktlar içeren olgular belirlenip bu olgulardan da başka bir grup (Grup 2) oluşturuldu. İş istasyonunda ASL ve DSC perfüzyon haritaları çıkarıldı. Haritalar kantitatif ve kalitatif olarak değerlendirildi. Kantitatif değerlendirmede tümör lokalizasyonundan elde edilen rölatif ASL ve DSC rCBF değerleri ile karşı hemisfer normal beyaz cevherden elde edilen ROI ölçümlerinin oranları hesaplandı. Bu oranlar, tüm hastalarda, Grup 1 ve Grup 2 de her iki tekniğin tanı duyarlılığı ve özgüllüğünü araştırmak üzere istatistiksel olarak ayrı ayrı analiz edildi. Ayrıca multifaz ve singlefaz ASL haritaları lezyonları tanıyabilme açısından kendi aralarında karşılaştırıldı.

Bulgular: Grup 1'deki olgu sayısı 44; Grup 2'deki 51'di. Her iki yöntem için en yüksek tanı duyarlılığı sağlayan eşik değerler ROC analiz sonucuna göre belirlendi. ASL perfüzyon MRG'den elde olunan ROI ölçümleri için malignite kriteri 1,4 nin üzerinde eşik değer olarak kabul edildiğinde tüm hastalarda duyarlılık, özgüllük ve doğruluk sırasıyla %84,8, %85,7 ve %85, Grup 1'de %90,5, %82,6, %86, Grup 2'de ise %80, %88,5 ve %84 saptandı. Kontrastlı perfüzyon MRG tetkikinde rCBF değeri için eşik değer 1,6 kabul edildiğinde tüm hastalarda duyarlılık, özgüllük ve doğruluk sırasıyla %82,6, %81,6, %82, Grup 1'de %85,7, %78,3, %81, Grup 2'de ise %80, %84,6 ve %82 saptandı. Hem multifaz hem singlefaz ASL haritası alınan 64 hastanın 10 (%15,6)'unda lezyon multifaz haritada

seçilebiliyorken single faz haritada ayırt edilemedi.

Sonuç: Çalışmanın sonucunda beyin tümörlü hastalarda rCBF değerinin duyarlılığının rCBV'ye oranla daha yüksek olduğunu saptadık. Tüm hastalar için ASL tekniğinin duyarlılık, özgüllük, pozitif öngörü değeri ve negatif öngörü değerlerini kontrastlı DSC perfüzyon tekniğine göre daha yüksek bulduk. Kanama içermeyen nativ grupta ASL nin bu üstünlüğü daha belirgindi. Suseptibilite artefaktları içeren olgularda ASL ve DSC perfüzyon MRG yöntemlerinin her ikisinde de duyarlılık benzer oranlarda düşmektedir. Ayrıca multifaz ASL single faz ASL ye göre daha fazla olguda tanı koydurucudur.

Anahtar Kelimeler: Beyin tümörü, Dinamik Kontrastlı Perfüzyon MRG (DSCE), Arteriyal Spin Labelling Perfüzyon MRG (ASL), Kanamalı beyin tümörü, Postoperatif değişiklikler

İletişim Adresi: Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı, Efeler/AYDIN

SUMMARY

Utility Of Perfusion MRI Sequence In Hemorrhagic Brain Tumors And Follow-Up Of Cases With Brain Tumor Operation

Introduction and Purpose: We aimed to investigate the effects of hemorrhagic and postoperative changes on multiphase and single-phase Arterial Spin Labelling (ASL) perfusion MRI and Dynamic Contrast Enhanced (DSC) Perfusion MRI diagnostic sensitivity and accuracy in brain tumor patients.

Material and Method: A total of 95 patients with primary or metastatic brain tumors who histopathologically diagnosed or clinical and radiological follow-up were included in the study. All examinations were performed in the same session with 1.5 Tesla conventional unenhanced and contrast-enhanced MRI, unenhanced multiphase and single-phase ASL Perfusion MRI and DSC Perfusion MRI. A group (Group 1) was formed from preoperative (native) and nonhemorrhagic cases . Another group (Group 2) was formed from the cases of hemorrhagic tumor or the cases of the postoperative patients with the brain tumor who have hemorrhagic changes or artifacts. Postprocessed on workstation and prepared ASL and DSC perfusion maps. Maps were quantitatively and qualitatively assessed. In order to be able to measure quantitatively, ROI were placed on the lesion and white matter of the contralateral hemisphere on the perfusion maps and relative ASL and DSC rCBF ratios were calculated. These ratios were statistically analyzed separately in all patients and in Group 1 and Group 2 to investigate the diagnostic sensitivity, specificity and accuracy of both techniques. In addition, multiphase and single-phase ASL maps were compared among themselves in terms of recognizing the lesions.

Results: The number of cases in Group 1 and Group 2 was 44 and 51, respectively. ROC analysis was used to determine the cut-off value providing the highest diagnostic sensitivity for both methods. When 1.4 was considered for malignancy criteria as the cut-off value for ROI measurements from ASL perfusion MRI, in all patients sensitivity, specificity and accuracy was 84,8% , 85,7% and 85%, respectively, in Group 1 was 90,5% , 82,6% and 86%, in Group 2 was 80%, 88,5% and 84%. When 1.6 was considered as the cut-off value for rCBF in contrast-enhanced DSC perfusion MRI, sensitivity, specificity and accuracy 82,6%, 81,6% and 82%, in Group 1 85,7%, 78,3% and 81%, in Group 2 80%, 84,6% and 82%,

respectively. 64 cases had both multiphase and single-phase ASL maps. Ten (15.6%) of these cases could not be distinguished on a single-phase map, although undefined lesions could be selected on a multiphase map.

Conclusion: As a result of the study, we found that the sensitivity of rCBF value was higher than that of rCBV in brain tumors. Sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy of ASL technique found higher than contrast-enhanced DSC perfusion technique in all patients. ASL technique was more efficient in the nonhemorrhagic native group. Sensitivity falls in similar proportions in both ASL and DSC perfusion MRI methods in which cases involving susceptibility artifacts. In addition, multiphase ASL had more diagnostic value than single-phase ASL.

Keywords: Brain tumors, perfusion, arterial spin-labeled (ASL) MRI, dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging (DSCE), hemorrhagic brain tumors, postoperative changes

Contact Address: Adnan Menderes University Hospital Radiology Department, Efeler/AYDIN

KAYNAKLAR

1. Law M, Yang S, Wang H, Babb JS, Johnson G, Cha S, Knopp EA, Zagzag D, Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003 Nov-Dec;24(10):1989-98.
2. Covarrubias DJ, Rosen BR, Lev MH. Dynamic magnetic resonance perfusion imaging of brain tumors. *Oncologist*. 2004;9(5):528-37.
3. Cebeci H, Aydin O, Ozturk-Isik E, Gumus C, Inecikli F, Bekar A, Kocaeli H, Hakyemez B, Assesment of perfusion in glial tumors with arterial spin labeling; comparison with dynamic susceptibility contrast method. *Eur J Radiol*. 2014 Oct;83(10):1914-9.
4. Goyal P, Kumar Y, Gupta N, Malhotra A, Gupta S, Gupta S, Mangla M, Mangla R, Usefulness of enhancement-perfusion mismatch in differentiation of CNS lymphomas from other enhancing malignant tumors of the brain., *Quant Imaging Med Surg*. 2017 Oct;7(5):511-519.
5. Young Jin Heo, Ho Sung Kim, Ji Eun Park, Choong-Gon Choi, and Sang Joon Kim Uninterpretable Dynamic Susceptibility Contrast-Enhanced Perfusion MR Images in Patients with Post-Treatment Glioblastomas: Cross-Validation of Alternative Imaging Options. *PLoS One*. 2015; 10(8): e0136380.
6. Lev MH, Ozsunar Y, Henson JW, Rasheed AA, Barest GD, Harsh GR 4th, Fitzek MM, Chiocca EA, Rabinov JD, Csavoy AN, Rosen BR, Hochberg FH, Schaefer PW, Gonzalez RG, Glial tumor grading and outcome prediction using dynamic spin-echo MR susceptibility mapping compared with conventional contrast-enhanced MR: confounding effect of elevated rCBV of oligodendrogliomas [corrected]. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004 Feb;25(2):214-21.
7. Knopp E, Cha S, Johnson G, et al. Glial neoplasms: dynamic contrast-enhanced T2*-weighted MR imaging. *Radiology* 1999;211:791-798.
8. Jingjing Jiang, Lingyun Zhao, Yan Zhang, Shun Zhang, Yihao Yao, Yuanyuan Qin, Cong-Yi Wang, Wenzhen Zhu, Comparative analysis of arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast perfusion imaging for quantitative perfusion measurements of brain tumors. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014; 7(6): 2790–2799.

9. Ozsunar Y, Lev, MH; Barest, GD; et al. Differentiation of proton beam radiation necrosis from glioma recurrence: Comparison of ASL rCBV and FDG-PET imaging, *Radiology* 221, 296-296, (2001)
10. Hu LS, Baxter LC, Smith KA, Feuerstein BG, Karis JP, Eschbacher JM, Coons SW, Nakaji P, Yeh RF, Debbins J, Heiserman JE. Relative cerebral blood volume values to differentiate high-grade glioma recurrence from posttreatment radiation effect: direct correlation between image-guided tissue histopathology and localized dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging measurements. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009 Mar;30(3):552-8
11. Aksoy FG, Yerli H. Dinamik kontrastlı beyin perfüzyon görüntüleme: teknik prensipler, tuzak ve sorunlar. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji.* (2003) 9:309-314
12. Wu WC, Fernández-Seara M, Detre JA, Wehrli FW, Wang J. A theoretical and experimental investigation of the tagging efficiency of pseudocontinuous arterial spin labeling. *Magn Reson Med.* 2007 Nov;58(5):1020-7.
13. Sugimori H, Fujima N, Suzuki Y, Hamaguchi H, Sakata M, Kudo K. Evaluation of cerebral blood flow using multi-phase pseudo continuous arterial spin labeling at 3-tesla. *Magn Reson Imaging.* 2015 Dec;33(10):1338-1344.
14. Fitoz S. Beyin gelişimi. "Türk Manyetik Rezonans Derneği, Nöroradyoloji Manyetik Rezonans Uygulamaları, Mayıs 2006, Ankara". Sempozyum Bildiri Kitabı (Editör: Erden İ); 1-9.
15. Junqueira, LC, Carneiro J. Temel Histoloji, (Çeviri Editörleri: Aytekin Y, Solakoglu S), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2006; 512.
16. Moore KL, Persaud TVN. Klinik Yönleri İle İnsan Embriyolojisi, (Çeviri Editörleri: Yıldırım M, Okar İ, Dalçık H), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2002; 560.
17. Taner D. Fonksiyonel Nöroanatomi, Ankara ODTÜ Yayıncılık 2007; 326.
18. The Brain Tumour Charity, <https://www.thebraintumourcharity.org/understanding-brain-tumours/symptoms-and-information/brain-cells/> 28.05.2018
19. Oğul E. Temel ve Klinik Nöroloji, Uludağ Üniversitesi Basımevi, Bursa 2006; 381.
20. Öge AE. Nöroloji, İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları,

- Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul 2004; 730.
21. Oğul E. Klinik Nöroloji, Nobel&Güneş Tıp Kitabevleri, Bursa 1996; 466.
22. Kleihues P, Cavenee WK. WHO classification of tumors. Pathology & Genetics Tumors of the Nervous Systems. IARC Pres, Lyon 2000.
23. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD. The 2007 WHO classification of Tumors of the Central Nervous System. Acta Neuropathol 2007; 114: 97-
24. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. WHO International Histological Classification of Tumors. In: Histological typing of tumours of the central Nervous System (2nd ed) Springer-Verlag, New York 1993; 255–368.
25. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW, The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Acta Neuropathol. 2016 Jun;131(6):803-20
26. Öz B., Sayı Editöründen, Türkiye Klinikleri Tıbbi Patoloji Özel Dergisi, 2016, Cilt 1, Sayı 2
27. Yılmaz F, Uzunlar AK, Kemaloğlu S. ve ark. Daumas-Duport ve DSO'ya göre 57 astrositom olgusunun derecelendirilmesi. Türk Nöroşirürji Dergisi 1999;9:1-6.
28. McLendon RE, Provenzale J. Glioneuronal tumors of the central nervous system. Brain Tumor Pathol. 2002;19:51-8.
29. Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, Walsh KM, Decker PA, Sicotte H, et al. Glioma Groups based on 1p/19q, IDH, and TERT promoter mutations in tumors. N Engl J Med 2015;372:2499-508.
30. Weller M, Weber RG, Willscher E, Riehmer V, Hentschel B, Kreuz M, et al. Molecular classification of diffuse cerebral WHO grade II/III gliomas using genome- and transcriptomewide profiling improves stratification of prognostically distinct patient groups. Acta Neuropathol 2015;129:679-93.
31. Louis DO, Wiestler OD, Cavenee WK, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours of Central Nervous System. Revised 4th ed. Lyon: IARC; 2016.

32. Pekmezci M, Söylemezoğlu F, Öngörü Ö, Öz B, Tihan T, Erişkinde Dünya Sağlık Örgütü Derece II ve III Difüz Glial Tümörler, Türkiye Klinikleri J Med Pathol-Special Topics 2016;1(2)
33. Louis DN, Holland EC, Cairncross JG: Glioma classification, a molecular reappraisal. Am J Pathol. 2001;159:779-86.
34. Haney SM, Thompson PM, Cloughesy TF, et al. Tracking tumor growth rates in patients with malignant gliomas: a test of two algorithms. AJNR Am J Neuroradiol. 2001;22:73-82.
35. Okamoto K, Ito J, Takahashi N, et al. MRI of high-grade astrocytic tumors: early appearance and evolution. Neuroradiology. 2002;44:395-402.
36. Öngörü Ö, Söylemezoğlu F, Pekmezci M, Öz B, Tihan T, Glioblastom: Teori ve Pratik. Türkiye Klinikleri J Med Pathol-Special Topics 2016;1(2):10-2
37. Puschel JK. Integrative tumor board: glioblastoma multiforme. Neurooncology Integr Cancer Ther. 2004;3:151-2.
38. Ashby LS, Shapiro WR. Low-grade glioma: Supratentorial astrocytoma, oligodendroglioma, and oligoastrocytoma in adults. Curr Neurol Neurosci Rep. 2004;4:211-7.
39. Diren HB. Manyetik rezonans görüntüleme: Kranyum IV, İntrakranyal kitleler, intrakranyal enfeksiyonlar. Sevgi Hastanesi Yayınları, Samsun, 2005.
40. Dağcınar A, Özek MM, Karabağlı H, et al. Tumors of the choroid plexus. Turkish Neurosurgery. 2002;12:26-32.
41. Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. J Neurooncol. 2005; 75: 5-14.
42. Pentheroudakis G, Golfopoulos V, Pavlidis N. Switching benchmarks in cancer of unknown primary: from autopsy to microarray. Eur J Cancer 2007; 43: 2026-36.
43. Posner JB, Chernik NL. Intracranial metastases from systemic cancer. Adv Neurol 1978; 19: 579-92.
44. Russel DS, Rubinstein LJ. Pathology of tumours of the nervous system. 5th ed. Baltimore; Williams & Wilkins 1989; 167-89.
45. Mills SJ, Thompson G, Jackson A. Advanced magnetic resonance imaging biomarkers of

- cerebral metastases. *Cancer Imaging* 2012; 12: 245-52.
46. Yünter N. İntraaksiyel beyin tümörleri. *Nöroradyoloji, Manyetik Rezonans Uygulamaları* 2005; 12: 96-109.
47. Ercan Tuncel, *Klinik Radyoloji Kitabı*, 2002; 908-910
48. Manka C., Träber F, Gieseke J, et al. Three-dimensional Dynamic Susceptibility-weighted Perfusion MR Imaging at 3.0 T: Feasibility and Contrast Agent Dose *Radiology* 2005;234:869-877.
49. Folkman J. The role of angiogenesis in tumor growth. *Semin Cancer Biol.* 1992;3:65-71.
50. Provenzale JM, Mukundan S, Dewhirst M. The role of blood-brain barrier permeability in brain tumor imaging and therapeutics. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;185:763-7.
51. Warmuth C, Gunther M, Zimmer C. Quantification of blood flow in brain tumors: comparison of arterial spin labeling and dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MR imaging. *Radiology.* 2003 Aug;228(2):523-32. Epub 2003 Jun 20.
52. Lev M, Rosen B. Clinical applications of intracranial perfusion MR imaging. *Neuroimaging Clin North Am* 1999; 9(2):309-331.
53. Nambu K, Suzuki R, Hirakawa K. Cerebral blood flow: measurement with xenon enhanced dynamic helical CT. *Radiology* 1995; 195:53-57.
54. Barbier EL, Lamelle L, Decorps M. Methodology of brain perfusion imaging. *J MagnReson Imaging* 2001;13: 496–520.
55. Aksoy FG, Lev MH. Dynamic contrast enhanced brain perfusion imaging: technique and clinical applications. *Semin Ultrasound CT MR* 2000;21: 462–477.
56. Petrella JR, Provenzale JM. MR perfusion imaging of the brain: techniques and applications. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175: 207–219
57. Atlas SW. *Magnetic resonance imaging of the brain and spine.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins 2002; 215238.
58. Richard B. Buxton Quantifying CBF With Arterial Spin Labeling, PhD* *journal of magnetic resonance imaging* 22: 723–726 (2005)
59. Oyar O. *Tıbbi Görüntüleme Fiziği* Ankara 2003

60. Calamante F, Gadian DG, Connely A. Quantification of perfusion using bolus tracking magnetic resonance imaging in stroke: assumptions, limitation and potential implications for clinical use. *Stroke* 2002;33: 1146-51.
61. Rosen BR, Belliveau JW, Vevea JM, Brady TJ. Perfusion imaging with NMR contrast agents. *Magn Reson Med* 1999; 14:249-265.
62. Wetzel SG, Cha S, Johnson G, Lee P, Law M, Pieterse SD, Xue X. Relative cerebral blood volume measurements in intracranial mass lesions: Interobserver and intraobserver reproducibility study. *Radiology* 2002; 224:797-803.
63. Cem Çallı. Perfüzyon MR görüntüleme. *Nöroradyoloji, MR Uygulamaları*. 222- 228.
64. Holdhoff M, Grossman SA. Controversies in the Adjuvant Therapy of High-Grade Gliomas *The Oncologist* 2011;16: 351–358.
65. Siu A, Wind JJ, Iorgulescu JB, Chan TA, Yamada Y, Sherman JH. Radiation necrosis following treatment of high grade glioma-a review of the literature and current understanding. Springer-Verlag 2011
66. Brandsma D, Stalpers L, Taal W, Sminia P, vandenBent MJ (2008) Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol* 9: 453–461.
67. Kumar AJ, Leeds NE, Fuller GN, Van Tassel P, Maor MH, Sawaya RE, Levin VA (2000) Malignant gliomas: MR imaging Spectrum of radiation therapy and chemotherapy induced necrosis of the brain after treatment. *Radiology* 217:377–384.
68. Ruben JD, Dally M, Bailey M, Smith R, McLean CA, Fedele P (2006) Cerebral radiation necrosis: incidence, outcomes, and risk Factors with emphasis on radiation parameters and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65: 499–508.
69. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, Blatt V, Pession A, Talini G, Bertorelle R, Bartolini S, Calbucci F, Andreoli A, Frezza G, Leonardi M, Spagnoli F, Ermani M (2008) MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. *J Clin Oncol* 26:2192–2197.
70. Fischer AW, Holfelder H. *Dtsch Z Chir* 227: 475-483, 1930

71. Chamberlain MC, Glantz MJ, Chalmers L, Van Horn A, Sloan AE (2007) Early necrosis following concurrent Temodar and radiotherapy in patients with glioblastoma. *J Neurooncol* 82: 81–83.
72. Buchpiguel CA, Alavi JB , Alavi A, Kengo LC: PET versus SPECT in distinguishing radiation necrosis from tumor recurrence in the brain. *J Nucl Med* 36: 159-164, 1995
73. Glass PJ, Hwang TL, Leavens ME, Libshitz HI: Cerebral radiation necrosis following treatment of extracranial malignancies. *Cancer* 54: 1966-1972, 1984
74. Walker MD: Chemotherapy; adjuvant to surgery and radiation therapy. *Semin Oncol* 2:69-72,1975.
75. Wong JC, Provenzale JM, Petrella JR. Perfusion MR imaging of brain neoplasms. *AJR*2000;174:1147-1157.
76. Doyle WK, Budinger TF, Valk PE, Levin VA, Gutin PH: Differentiation of cerebral radiation necrosis from tumor recurrence by 18f FDG and 82Rb positron emission tomography. *J Comput Assist Tomogr* 11: 563-570, 1987
77. Tashima T, Morioka T, Nishio S, Hachisuga S, Fukvi M, Sasaki M: Delayed cerebral radionecrosis with a high uptake of C-Methionine on positron emission tomography and T1 choride on single photon emission computed tomography. *Neuroradiology* 40: 435-438, 1998
78. Thompson TP, Lunsford LD, Kondziolka D. Distinguishing recurrent tumor and radiation necrosis with positron emission tomography versus stereotactic biopsy. *Stereotact Funct Neurosurg* 73: 9-14, 1999.
79. Soonmee Cha, MD Edmond A. Knopp, MD Glyn Johnson, PhD Stephan G. Wetzel, Dr med Andrew W. Litt, MD David Zagzag, MD, PhD. Intracranial Mass Lesions: Dynamic Contrastenhanced Susceptibility-weighted Echoplanar Perfusion MR Imaging. *Radiology* 2002; 223: 11–29.
80. Hirai T, Kitajima M, Nakamura H, et al. Quantitative blood flow measurements in gliomas using arterial spin-labeling at 3T: intermodality agreement and inter- and intraobserver reproducibility study. *Am J Neuroradiol.* 2011;32:2073-9.

81. Petersen ET, Lim T, Golay X. Model-free arterial spin labeling quantification approach for perfusion MRI. *Magn Reson Med*. 2006;55:219-32.
82. Choi YJ, Kim HS, Jahng GH, Kim SJ, Suh DC, Pseudoprogession in patients with glioblastoma: added value of arterial spin labeling to dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging. *Acta Radiol*. 2013 May;54(4):448-54.
83. Seeger A, Braun C, Skardelly M, Paulsen F, Schittenhelm J, Ernemann U, Bisdas S, Comparison of three different MR perfusion techniques and MR spectroscopy for multiparametric assessment in distinguishing recurrent high-grade gliomas from stable disease. *Acad Radiol*. 2013 Dec;20(12):1557-65.
84. Deibler AR, Pollock JM, Kraft RA, et al. Arterial spin-labeling in routine clinical practice, part 1: technique and artifacts. *Am J Neuroradiol* 2008;29:1228 – 34
85. Detre JA, Zhang W, Roberts DA, et al. Tissue specific perfusion imaging using arterial spin labeling. *NMR Biomed* 1994;7:75 –82
86. Spampinato MW, Smith JK, Kwock L, Ewend M, Grimme JD, camacho DL, Castillo M. Cerebral blood volume measurements and proton MR spectroscopy in grading of oligodendroglial tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2007 Jan;188(1):204-212.
87. Chawla S, Wang S, Wolf RL, Woo JH, Wang J, O'Rourke DM, Judy KD, Grady MS, Melhem ER, Poptani H. Arterial spin-labeling and MR spectroscopy in the differentiation of gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007 Oct;28(9):1683-1689.
88. Lee SJ, Kim JH, Kim YM, Wog K. Perfusion MR imagig in gliomas: comparison with histologic tumour grade. *Korean J Radiol* 2001; 2:1-7.
89. Yang D, Korogi Y, Sugahara T, Kitajima M, Shigematsu Y, Liang L, Ushio Y, Takahashi M. Cerebral gliomas: prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging proton MR spectroscopy, echoplanar perfusion and diffusion-weightedMRI.*Neuroradiology* 2002 Aug;44(8):656-666.
90. Ma H, Wang Z, Xu K, Shao Z, Yang C, Xu P, Liu X, Hu C, Lu X, Rong Y. Three-dimensional arterial spin labeling imaging and dynamic susceptibility contrast perfusion-weighted imaging value in diagnosing glioma grade prior to surgery. *Exp Ther Med*. 2017 Jun;13(6):2691-2698.

91. Ozsunar Y, Mullins ME, Kwong K, Hochberg FH, Ament C, Schaefer PW, Gonzalez RG, Lev MH. Glioma recurrence versus radiation necrosis? A pilot comparison of arterial spin-labeled, dynamic susceptibility contrast enhanced MRI, and FDG-PET imaging. *Acad Radiol*. 2010 Mar;17(3):282-90.
92. H. Järnum, E.G. Steffensen, L. Knutsson, E.T. Fründ, C.W. Simonsen, S. Lundbye-Christensen, et al., Perfusion MRI of brain tumours: a comparative study of pseudo-continuous arterial spin labelling and dynamic susceptibility contrast imaging, *Neuroradiology* 52 (2010) 307–317.
93. MD., Jeffrey M. Pollock, MD, Huan Tan, Robert A. Kraft, PhD, Christopher T. Whitlow, MD PhD, Jonathan H. Burdette, MD, and Joseph A. Maldjian, MD, Arterial Spin Labeled MRI Perfusion Imaging: Clinical Applications. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2009 May; 17(2): 315–338.
94. Xu Q, Liu Q, Ge H, Ge X, Wu J, Qu J, Xu K, Tumor recurrence versus treatment effects in glioma: A comparative study of three dimensional pseudo-continuous arterial spin labeling and dynamic susceptibility contrast imaging. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Dec;96(50):e9332.
95. Wu B, Lou X, Wu X, Ma L, Intra- and interscanner reliability and reproducibility of 3D whole-brain pseudo-continuous arterial spin-labeling MR perfusion at 3T. *J Magn Reson Imaging*. 2014 Feb;39(2):402-9.
96. Arterial spin labelling Initiative in Dementia (AID) Final Achievement Report, Version 2015-06-12
97. Fazlollahi A, Bourgeat P, Liang X, Meriaudeau F, Connelly A, Salvado O, Calamante F, Reproducibility of multiphase pseudo-continuous arterial spin labeling and the effect of post-processing analysis methods. *Neuroimage*. 2015 Aug 15;117:191-201.
98. Boxerman JL, Schmainda KM, Weisskoff RM, Relative cerebral blood volume maps corrected for contrast agent extravasation significantly correlate with glioma tumor grade, whereas uncorrected maps do not., *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006 Apr;27(4):859-67.