

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**YÜKSEK MANYETİK ALANDAKİ MANYETİK
REZONANS SPEKTROSKOPİ VERİLERİNİN
AMARES TEKNİĞİ İLE ANALİZİ**

ÖZER ORUÇ
MEDİKAL FİZİK ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

İZMİR - 2019

TEZ KODU: DEU.HSI.MSc-2012970051

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

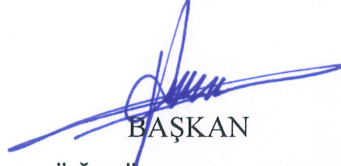
**YÜKSEK MANYETİK ALANDAKİ MANYETİK
REZONANS SPEKTROSKOPİ VERİLERİNİN
AMARES TEKNİĞİ İLE ANALİZİ**

ÖZER ORUÇ
MEDİKAL FİZİK ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI :DR.ÖĞR.ÜYESİ AYŞEGÜL YURT
II. TEZ DANIŞMANI :Doç. Dr. ALESSANDRA TONCELLİ

TEZ KODU: DEU.HSI.MSc-2012970051

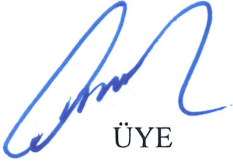
Dokuz Eylül Üniversitesi Medikal Fizik Anabilim Dalı, Medikal Fizik **Yüksek Lisans** Programı öğrencisi Özer ORUÇ 'un, **Yüksek Manyetik Alandaki Manyetik Rezonans Spektroskopisi Verilerinin AMARES Tekniği İle Analizi**" konulu Yüksek Lisans tezini başarılı olarak 01.07.2019 tarihinde başarılı olarak tamamlamıştır.



BAŞKAN

Dr.Öğr. Üyesi Ayşegül YURT

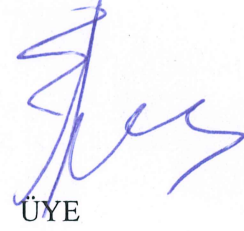
(DEU Sağlık Meslek Hizmetleri Yüksek Okulu)



ÜYE

Prof. Dr. Emel ADA

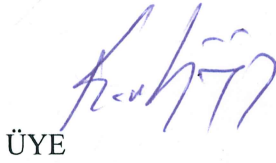
(DEU TIP FAKÜLTESİ Radyoloji Anabilim Dalı)



ÜYE

Prof. Dr. Türkan ERTAY

(DEU TIP FAKÜLTESİ Nükleer Tıp Anabilim Dalı)



ÜYE

Dr.Öğr.Üyesi Kadir AKGÜNGÖR

(DEU FEN FAKÜLTESİ Fizik Bölümü)



ÜYE

Dr.Öğr.Üyesi Duygu BİLGE

(EGE Ü. FEN FAKÜLTESİ Fizik Bölümü)

YEDEK ÜYELER

ÜYE

Dr.Öğr.Üyesi Hakan EPİK

(DEU FEN FAKÜLTESİ Fizik Bölümü)

ÜYE

Dr.Öğr.Üyesi Özgür MASALCI

(EGE Ü. FEN FAKÜLTESİ Fizik Bölümü)

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
ŞEKİL DİZİNİ.....	iii
KISALTMALAR	v
ÖNSÖZ (TEŞEKKÜR)	vi
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS)	7
2.2 Kimyasal Kaymalar	8
2.3 Spin-Spin Eşleşmesi	9
2.4 Relaksasyon Zamanları.....	10
2.5 Fourier Dönüştürümlü Spektroskopi.....	11
2.6 Spektroskopi için Puls Sekansları.....	13
2.6.1. Tek Voksel Teknikleri.....	13
2.6.2. Çoklu Voksel (Spektroskopik Görüntüleme) Teknikleri	15
2.7 Ultra Yüksek Alan Manyetik Rezonans Spektroskopi	16
2.8 Manyetik Rezonans Spektroskopi Sinyalleri	18
2.8.1. Zaman ve Frekans alanı sinyalleri.....	18
2.8.2 In vitro sinyaller	18
2.9 MRS Sinyallerinin Ön İşlemi	18
2.9.1 Faz (Safhalama) ve Frekans Hizalama.....	18
2.9.2 Eddy akımı düzeltmeleri	20
2.9.3 Hat şekli düzeltmesi	21
2.9.4 Artık Suyun Filtrelenmesi(Su Pikinin Baskılanması)	22
2.9.5 Referans Değeri Düzeltmesi/Hesaplanması	23
2.10 Metabolit Miktarlarının Belirlenmesi	25
2.11 Araştırmada kullanılan Fantomlardaki Metabolitler	25
2.11.1 N-Asetil Aspartat (NAA).....	25

2.11.2 Kreatin (CR).....	26
2.11.3 Kolin (Cho).....	26
2.11.4 Laktat.....	27
2.11.5 Glutamat (Glu).....	27
2.12 Analiz Teknikleri	28
2.12.1 Advanced Method for Accurate, Robust ve Efficient Spectral fitting (AMARES)	28
2.12.2 Quantitation based on Quantum Estimation (QUEST).....	29
2.12.3 Automated Quantification of Short echo time MRS signals (AQSES)	30
2.12.4 LC MODEL.....	31
3.GEREÇ ve YÖNTEM	34
3.1 7 Tesla in vitro MR sinyallerinin ön işlemleri	34
3.1.1. Kesme.....	34
3.1.2 Frekans Hizalama.....	36
3.1.3 Faz Düzeltme ve Referans Değeri Düzeltme	39
3.1.4 Artık Suyun Filtrelenmesi	42
3.2 Araştırmanın Tipi.....	45
3.5 Çalışma Materyali.....	45
3.6 Araştırmanın Değişkenleri.....	45
3.7 Veri Toplama Araçları	46
3.7.1 Yüksek Manyetik Alanlı Manyetik Resonans Görüntüleme (MRG) Cihazı	46
3.7.2 JMRUI Manyetik Resonans Spektroskopi Analiz Programı.....	46
3.8 Araştırma Planı	47
3.9 Verilerin Değerlendirilmesi	48
3.10 Araştırmanın Sınırlılıkları.....	48
4. BULGULAR	49
4.1. Kantifikasyon.....	49
4.1.1 AMARES Tekniği Kullandıktan Sonra Oluşturulan Spektrumlar.....	49
4.2 STEAM Sekans Prosedürü İle Elde Edilen Spektrumlar.....	51
4.3 PRESS Sekans Prosedürü İle Elde Edilen Spektrumlar	53
5. TARTIŞMA.....	56
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	58
8.EKLER	62

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1 Kimyasal kaymanın kaynağı (12).	9
Şekil 2 Skaler eşleşmeye dahil olan spin-spin etkileşimleri(12).	10
Şekil 3 Su (A, B) ve metabolitler/makromoleküller (C, D) için boylamsal relaksasyon zamanı sabiti T ₁ (A, C) ve transvers relaksasyon zaman sabiti T ₂ (B, D) manyetik alan bağımlılığı. Eğriler, 4.0, 9.4 ve 11.7 T’de ölçülen değerlerden elde edilmiştir(12).	11
Şekil 4 Fourier Dönüşümü (11).	12
Şekil 5 Tek-voksel lokalizasyon teknikleri için yaygın puls sekansları(11).	14
Şekil 6 STEAM puls sekansı kullanılarak kaydedilmiş eko zamanları ve farklı alan güçlerinde normal insan beyni beyaz maddesinin tek voksel proton MRS’si (2 x 2 x 2 cm voksel boyutu)(11).	17
Şekil 7: Üst: spektrumdaki tüm pikleri aynı şekilde etkileyen sıfır derece faz distorsiyonu. Alt: frekans ile birinci derece fazın ne kadar değiştiğini belirleyen merkez frekans ω_{cent} ve τ parametresine bağlı olarak pikleri etkileyen birinci derece faz distorsiyon (13).	19
Şekil 8: Bruker tarayıcıda 9.4 T’de ölçülmüş fare beyninden edinilen in vivo sinyalin spektrum gerçek parçası(13).	20
Şekil 9 : İdeal hat şekillerinde zaman (sol) ve frekans (sağ) alanları: Lorentz, Gauss ve Voigt(13).	21
Şekil 10 : (A) orijinal FID sinyali (B) su çıkarıldıktan sonra (18)	23
Şekil 11: Altteki makromolekül, lipit ve J eşleşmiş metabolit piklerinden tipik referans değerini gösteren bir in vivo PRESS (TE 530 ms) spektrumlar, kesikli çizgi ile gösterilen kübik eğri ile birlikte solda gösterilmiştir. Sağdaki şekil, referans değeri çıkarılmasından elde edilen spektrumu göstermektedir. Referans değerinin ortadan kaldırılmasına yönelik birçok yöntemden biridir ve optimum teknik olduğu anlamına gelmez(4).	24
Şekil 12 : 2.01 ppm’de NAA teklisini göstermektedir(12).	25
Şekil 13: Cr ve PCr için kimyasal yapıları ve simule edilmiş H-1 NMR spektrumlarını göstermektedir(12).	26
Şekil 14: kolin içeren bileşenler için kimyasal yapıları ve simule edilmiş H-1 spektrumlarını göstermektedir(2).	27
Şekil 15: laktat için kimyasal yapıları ve simule edilmiş 1-H NMR spektrumlarını göstermektedir(12).	27
Şekil 16 Glutamat için kimyasal yapıları ve simule edilmiş 1-H NMR spektrumlarını göstermektedir(12).	28
Şekil 17: jMRUI programı ile işlenmiş çoklu voksel MRS verileri Metabolitlerin kantifikasyonu için jMRUI (AMARES) paketi kullanılmıştır. Data, 3T MRI tarayıcı kullanılarak toplanmıştır(4).	29
Şekil 18: Aşağıdaki kazanım parametreleri ile 9.4 T Bruker Biospec küçük hayvan MR tarayıcı (Bruker BioSpin MRI, Ettlingen, Almanya) ile fare beyninden in vivo H-1MRS sinyalinin SPID’de AQSES ile alınan analiz sonuçları penceresi: PRESS sekansı, TR=4 s, TE=12 ms, SW=4 KHz, NDP=2048 noktaları ve 256 ortalama, ilgili hacim (VOI)= 3 × 1.75 × 1.75 mm ³ . Analiz için kullanılan 16 metabolit taban seti in vitroda ölçülmüştür. Sağ: artık grafiği, eğri referans değeri, hesaplanan metabolitler ve hesaplanan sinyal ile orijinali (17).	31
Şekil 19: LCModel programı ile işlenmiş tekli voksel MRS verileri Nörometabolitler değerlendirilmiştir ve kantifikasyon sonuçları ayrı ayrı gösterilmiştir. Data, 3T MRI tarayıcı kullanılarak toplanmıştır(4).	33
Şekil 20 A,B,C,D,E’ de farklı fantomlardan elde edilen sinyallerin kesme öncesi(soldaki) ve sonrası(sağdaki) FID grafikleri gösterilmiştir.	36

Şekil 21 A,B,C,D,E' de farklı fantomlardan elde edilen sinyallerin frekans hizalama öncesi(ustteki) ve sonrası(alttaki) spektrumlar gösterilmiştir. A) NAA acqua, B) Fantom Brain, C) Fantom GLU 14A, D) Fantom GLU 14B, E) Fantom GLU 14C.....	38
Şekil 22 A,B,C,D,E' de farklı fantomlardan elde edilen sinyallerin faz düzeltme ve referans düzeltme öncesi(ustteki) ve sonrası(alttaki) spektrumlar gösterilmiştir. A) NAA acqua, B) Fantom Brain, C) Fantom GLU 14A, D) Fantom GLU 14B, E) Fantom GLU 14C	41
Şekil 23 A,B,C,D,E' de farklı fantomlardan elde edilen sinyallerin artık suyun filtrelenmesi sonrası spektrumlar gösterilmiştir. A) NAA acqua, B) Fantom Brain, C) Fantom GLU 14A, D) Fantom GLU 14B, E) Fantom GLU 14C	44
Şekil 24 General Electric GE Discovery MR 950 7T MR cihazı –İtalya Stella Maris hastanesi(24)..	46
Şekil 25 PRESS sekansı kullanılarak elde edilmiş olan MRS verilerinin AMARES tekniği ile analizi. Her bir grafikte ilgili metabolitler piki bulunmaktadır. A) NAA acqua, B) Fantom Brain, C) Fantom GLU 14A, D) Fantom GLU 14B, E) Fantom GLU 14C.....	531
Şekil 26 STEAM sekans prosedürüyle elde edilen spektrumlar. A) NAA acqua, B) Fantom Brain, C) Fantom GLU 14A, D) Fantom GLU 14B, E) Fantom GLU 14C	53
Şekil 27 A,B,C,D,E fantomlarına ait grafiklerde PRESS sekansı ile toplanan sinyallerin JMRUI v6.beta sürümü içerisinde bulunan AMARES analiz tekniği ile elde edilen spektrumlar gösterilmektedir.....	55

KISALTMALAR

H-1	:Hidrojen
MR	:Manyetik rezonans
MRS	:Manyetik rezonans spektroskopi
NMR	:Nükleer manyetik rezonans
AMARES	:Advanced Method for Accurate, Robust ve Efficient Spectral fitting
STEAM	: Stimulated Echo Acquisition
PRESS	: ModePoint-Resolved Spectroscopy Sequence
SNR	:Sinyal-gürültü oranı
T	:Tesla
FFT	:Fast fourier transformation
FT	:Fourier transformation
FID	:Free induction decay
VARPRO	:Variable projection
ALS	: Amiyotrofik lateral skleroz

ÖNSÖZ (TEŞEKKÜR)

Tezimin hazırlanması sırasında bilgi ve deneyimlerini sevgi ve sabırla bana aktaran, her adımında varlığıyla bana destek olan tez danışmanım, çok değerli hocam Dr.ÖĞR Üyesi Ayşegül YURT'a sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tezimin hazırlanmasındaki destek ve yardımları için başta ikinci tez danışmanım Doç. Dr. Alessandra TONCELLI' ye, çalışmamın klinik kısmında gösterdikleri ilgi ve yardımlar için Stella Maris Hastanesi ekibine

Dokuz Eylül Üniversitesi Medikal Fizik Anabilim Dalı'nın kurulmasında ve geliştirilmesindeki katkılarından dolayı Öğr. Görevlisi Zafer Karagüler'e ve Tıbbi Fizik Uzmanı Bağnu Kanat Uysal'a

Eğitimim sırasında gösterdikleri sabır ve ilgi için Tıbbi Fizik Uzmanları Şeyda Kınay, Mehmet Adıgöl, Seray Kurt'a

Yüksek lisans eğitimim süresince iyi, kötü herşeyi birlikte paylaştığım dönem arkadaşlarım Recep Kandemir, Serdar Sanduvaç ve Ömer Azaklıoğlu'na

Tezimin yazım ve çeviri aşamasında yardımını esirgemeyen kadim dostum Öğretim Görevlisi.Niyazi Alkan AY' a

Tüm yaşamım boyunca attığım her adımda yanımda olan, her zaman daha iyiye ulaşmamı dileyen sevgili ailem Türkan ve Cemal Oruç çiftine, biricik kardeşim Dilara' ya ve ismini yazamadığım üzerimde emeği bulunan herkese sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Özer Oruç

Temmuz 2019

ÖZET

YÜKSEK MANYETİK ALANDAKİ MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ VERİLERİNİN AMARES TEKNİĞİ İLE ANALİZİ

Özer ORUÇ

DEÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Medikal Fizik A.D., İzmir

AMAÇ: H-1 Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS), dokularda metabolit konsantrasyonlarının normal seviyelerine göre azalıp artmalarına bağlı olarak hastalıkların yeri, çeşidi ve yoğunluğunu belirlemede yaygın bir şekilde kullanılır. Bu metabolit konsantrasyonların doğru bir şekilde belirlenmesi hastalıkların tanımlanmasında büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle yüksek ya da düşük manyetik alanlara sahip MR cihazlarında elde edilen verilerin doğru tanımlanması için doğru analiz yöntemlerinin seçimi büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle bu çalışma, 7T MR cihazında, fantomlardan elde edilen MRS sinyallerinin işleme adımları, analizleri ve metabolit konsantrasyonlarının belirlenmesinde AMARES (Advanced Method for Accurate, Robust and Efficient Spectral fitting) tekniğinin kullanımı, önemi ve tanıya katkısı değerlendirildi.

YÖNTEM: Bu çalışmada, 7 Tesla MR cihazında beş adet, farklı içeriğe sahip fantomlarda, STEAM ve PRESS yöntemleri kullanılarak MRS sinyalleri elde edildi. Fantomlara ait MRS spektrumundan JMRUI spektroskopi programındaki AMARES tekniği ile elde edilen metabolit analizleri gerçekleştirildi.

BULGULAR: Beş farklı fantomdan elde edilen MRS sinyalleri, jMRUI programındaki analiz öncesi basamaklar kullanılarak spektrumlar oluşturulmuş ve analiz edilmiştir. AMARES tekniği ile 7 Tesla MR cihazında elde edilen spektrumların analizine yönelik adımlar gerçekleştirilmiş homojen ve düzgün bir hatta sahip spektrumlar elde edilmiştir. AMARES tekniği ile elde edilen spektrumdaki metabolit konsantrasyonları fantom referans değerleriyle benzer bulunmuştur.

STEAM ve PRESS sekansları ile elde edilen spektrumlar karşılaştırılmasında ve STEAM ile elde edilen spektrumlardaki SNR (sinyal görüntü oranı) değerlerinin PRESS ile elde edilen SNR değerlerinden daha yüksek olduğudur.

SONUÇ: Hastalık teşhisinde kullanılan manyetik rezonans spektroskopi uygulamasında SNR değeri daha yüksek olduğundan PRESS'e göre STEAM sekansının kullanılması önerilebilir. Elde edilen bu sinyallerin analizinde ücretsiz bir program olan JMRUI spektroskopi

programında AMARES tekniğinin kullanılmasının metabolit konsantrasyonlarının belirlenmesinde etkin bir yöntem olduğu görölmüştür.

Anahtar Kelimeler: PRESS, STEAM, JMRUI, AMARES tekniğı, SNR değeri



ABSTRACT

ANALYSIS OF MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY DATA IN HIGH MAGNETIC FIELD WITH AMARES TECHNIQUE

Özer ORUÇ

Dokuz Eylul University Health Sciences Institute, Department Of Medical Physics, İzmir, TURKEY

AIM: H-1 Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) is widely used to determine the location, type and intensity of diseases due to decreases and increases in metabolite concentrations in tissues compared to normal levels. Accurate determination of these metabolite concentrations is of great importance in the identification of diseases. For this reason, it is also important to choose the correct analysis methods for accurate identification of the data obtained on MR devices with high or low magnetic fields. Therefore, this study evaluated the importance of AMARES (Advanced Method for Accurate, Robust and Efficient Spectral Fitting) technique for the processing steps, analysis and determination of metabolite concentrations of MRS signals obtained from phantoms on 7T MRI.

METHODS: In this study, MRS signals were obtained by using STEAM and PRESS sequence methods in five different phantoms on 7 Tesla MRI devices. Metabolite analyzes were performed from the MRS spectrum of phantoms by AMARES technique in the JMRUI spectroscopy program.

RESULTS: MRS signals from five different phantoms were generated and analyzed using pre-analysis steps using the jMRUI program. The steps for analyzing the spectra obtained by AMARES technique on 7 Tesla MRI were performed and spectra with a homogeneous and smooth line were obtained. Metabolite concentrations were determined in parallel with the phantom reference values from the spectrum obtained by AMARES technique.

Another finding was that the spectra obtained by STEAM and PRESS sequences were compared and the SNR (signal to aspect ratio) values in the spectra obtained by STEAM were higher than those obtained by PRESS.

CONCLUSION: Because of the higher SNR value in magnetic resonance spectroscopy used in the diagnosis of disease, it may be suggested to use STEAM sequence instead of PRESS. Using the AMARES technique in the JMRUI spectroscopy program which is a free program

in the analysis of these signals, it was found to be an effective method for the determination of metabolite concentrations.

Keywords: PRESS, STEAM, JMRUI, AMARES technique, SNR ratio



1. GİRİŞ VE AMAC

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve Manyetik Rezonans Spektroskopi(MRS) aynı fiziksel prensibe sahiptir. MRG’de su moleküllerinin geometrik dağılımı değerlendirilirken MRS’de ise ilgilenilen dokunun kimyasal analizi gerçekleştirilmektedir. Bu nedenle MRG ile tanımlanamayan hastalıklar ve tümör derecelendirilmesinde MRS yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

Günümüzde geliştirilen yüksek manyetik alanlı MR cihazları, hastalıkların teşhisinde yeni yöntemlerin geliştirilmesinde önemli bir rol almışlardır. Araştırmamızda kullanılan MR cihazı, 7 Tesla gibi çok yüksek manyetik alan gücünde mıknatısa sahiptir. Bu mıknatıslar, dünyanın manyetik alanının 140,000 katına denk bir manyetik alan değerine sahiptir. Bu nedenle henüz rutin hasta tetkiklerinde kullanılmamaktadır. Ancak bilim insanları bu cihazı, kanser ve amiyotrofik lateral skleroz (ALS) – Lou Gehrig hastalığı olarak da bilinen beyin travması, epilepsi ve otizm gibi hastalıkları ve bozuklukları araştırmak için kullanabilmektedir(1).

Parkinson ve ALS gibi nörodejeneratif hastalıkların teşhisinde radyolojik yöntemler hala geliştirilemedi. Özellikle Parkinson hastalarının sertlik, titreme ve koordinasyon bozukluklarını içeren bulguları incelemede radyolojik yöntemler kullanılamıyor. Bunun yerine hiç sağlıklı veri vermeyen tıbbi geçmişin sorgulanması ve klinik muayene gibi yöntemler kullanılmaktadır. Bu cihazlarla birlikte yeni yöntemlerin geliştirilmesi, daha önce tanık olmadığımız yeni patolojilerin gözlenebilecek olmasına olanak sağlayacaktır(1).

MRS, aynı MRG’deki gibi farklı zaman dilimleri ve gradyent uygulamalarına sahip sekanslarla elde edilir. MRS verileri ilk önce zaman alanlı olarak elde edilir ve sonra frekans alanına bir Fourier Transform algoritması ile dönüştürülür. Frekans alanında elde edilen spektrumda ise örneğe ait metabolit konsantrasyon değerleri belirlenir. MRS sinyal analizlerini yapabilmek için de çeşitli yazılımlar bulunmaktadır. Literatür taramasında, MRS sinyallerinin analizinde en yaygın kullanılan programın çok yüksek ücretlere sahip LC MODEL olduğu görülmüştür(2,3,4,5). Bunun yanısıra Université Claude Bernard, Katholieke Universiteit Leuven, Universitat Autònoma de Barcelona, Institute of Scientific Instruments of the ASCR, ALTER Systems, University Clinic for Neuroradiology üyelerinden oluşan konsorsiyuma ait bir program olan jMRUI programının da yaygın olarak kullanıldığı görülmektedir(6). jMRUI programı, tez çalışmalarında ve makalelerde referans olarak

verildiğinde ücretsiz kullanımına izin verilmektedir. jMRUI programı MRS analizinde QUEST, AQSES, AMARES gibi pek çok yöntemi içermektedir ve bu nedenle pek çok çalışmada jMRUI kullanımı söz konusu olmaktadır(5-7-8). Bu çalışmada, özellikle literatürde çok rastlanmayan AMARES tekniğinin kullanılmasında uygulanacak adımlar belirlenecek ve MRS sonuçlarına katkısı değerlendirilecektir(4).

MRS verilerinin toplanmasında yaygın olarak PRESS ve STEAM MR sekansları kullanılmaktadır(9-10). Literatüre baktığımızda, yüksek manyetik alanlı MR cihazlarında uygulanan sekanslarından PRESS'in daha iyi SNR'ye sahip olduğu görülmüştür(11).

Tüm bu durumlar göz önünde bulundurularak, bu çalışmada, yüksek manyetik alana sahip 7T MR cihazında elde edilen MR spektroskopi verilerinin AMARES tekniği ile analizi gerçekleştirilmiş ve elde edilen sonuçlara göre bu tekniğin klinik uygulamalardaki MR cihazları için de kullanılabileceğinin gösterilmesi amaçlanmıştır. Bunun yanı sıra yüksek Tesla'lı MR sistemleri için PRESS ve STEAM sekanslarının MRS verilerine ait SNR değerleri karşılaştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS)

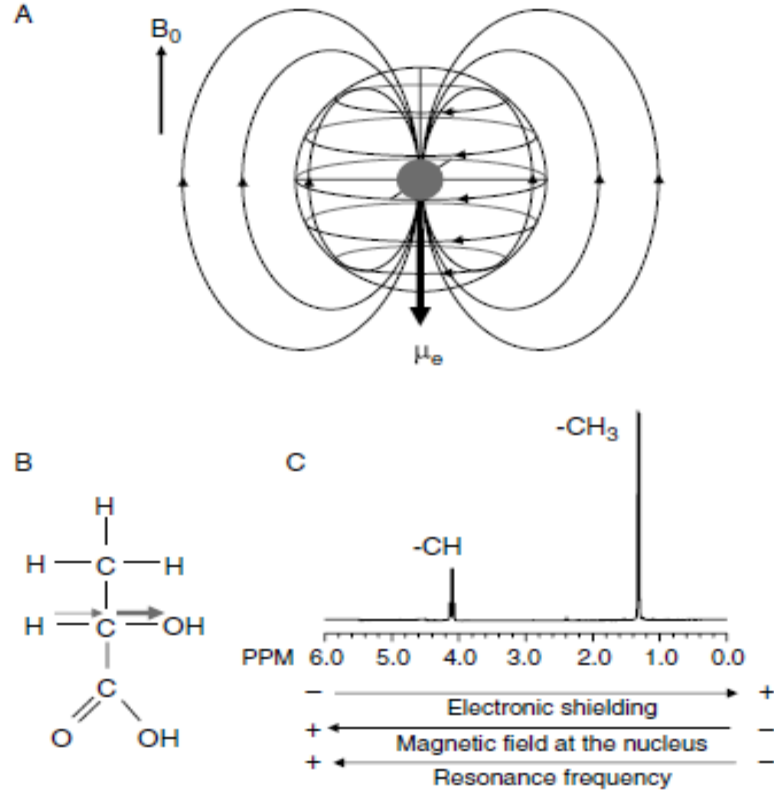
Bileşiklerin yapısının ve bileşiklerden oluşan karışımların kompozisyonunun belirlenmesi için sıklıkla kullanılan analitik bir yöntem olan manyetik rezonans spektroskopi (MRS), kanser ve diğer hastalıkların tanısında ve metabolik özelliklerin tespit edilmesinde büyük bir rol oynar. Bu tekniğin temelinde, nükleer manyetik rezonans (NMR) olgusu yatmaktadır. Bilindiği üzere, tüm atom çekirdekleri spesifik bir nükleer spin özelliğine sahiptir. Statik ve güçlü bir manyetik alana yerleştirildiklerinde, manyetik alanın içindeki yönelimlerine bağlı olarak enerji seviyeleri farklılık gösterecektir. Proton (H-1), fosfor (P-31) vb. gibi spin quantum sayısı 1/2 olan çekirdekler ya manyetik alanla aynı yönde düşük enerji seviyesine ya da yüksek enerji seviyesinde manyetik alana zıt bir yönelim gösterirler. Çünkü kuantum mekaniğine göre, sadece onlar spin yönelimleri arasında enerji farklılığına sahiptir. Farklı spin yönelimleri arasındaki enerji farklılığına karşılık gelen rezonans frekansı adı verilen bir frekans ile salınımlı radyofrekans alanı uygulandığında, üst ve alt haller arasında karşılıklı değiştirilen spinlere ve numune tarafından yayılan radyofrekansı sinyaline denk gelen bir güç Emilimi oluşur. Bu rezonans olayı ve sonucu olarak yayılan radyofrekansı sinyali, günümüzde hem manyetik rezonans görüntüleme (MRI) hem de MRS için yaygın bir şekilde kullanılmakta olan NMR'nin başlıca prensibidir. Kimyasal kayma ve spin-spin etkileşimi etkilerinin keşfi sonrasında, NMR kimya alanında da kullanışlı bir hale gelmiştir. Her çekirdeğin etrafındaki yerel manyetik alan, hem çevresindeki elektronların yapısına hem de komşu çekirdeklerin manyetik özelliklerine bağlı olduğundan, bu etkiler, genellikle milyonda bir rezonans frekansı (ppm) şeklinde ifade edilen MR sinyali rezonans frekansının küçük miktarlarını değiştirmektedir. Çekirdeklerin kimyasal ortamlarında gerçekleşen değişimler, rezonans frekansları bakımından değişimlere neden olmaktadır. Numune içerisindeki molekülün yapısının ve bağlı konsantrasyonlarının tespit edilmesi için MR spektrumları kullanılabilir. Bunun öncesinde, Hızlı Fourier Dönüşümü (FFT) ile sinyal, zaman alanından frekans alanına dönüştürülmelidir. Dolayısıyla, dönüşüm ile frekans alanında bir spektrum elde edilmektedir. Numunedeki metabolik konsantrasyonların hesaplanması ile ilgili olarak spektrumdaki her bir uç (pik) noktasının altındaki alanın hesaplanması kantifikasyon veya kantitasyon olarak adlandırılmaktadır(11).

2.2 Kimyasal Kaymalar

Farklı moleküler ortamlarda çekirdeklerin ürettiği rezonansların frekansları nispeten farklıdır. Bunun ardındaki neden, rezonans frekansının jromanyetik orana ve dış manyetik alana bağlı olmasıdır. Ancak, numunenin çekirdeğinin kimyasal ortamına karşı da son derece duyarlıdır. Bu etkiye kimyasal kayma adı verilir. Çekirdeklerin, etraflarındaki elektronların dış manyetik alanlarından korunması (perdelenmesi) kimyasal kayma olayına neden olmaktadır. Çekirdek dış manyetik alana (B_0) yerleştirildiğinde, elektronları B_0 etrafında, proton spin devinimine (presesyon) zıt olarak, dönecektir. Yüklenme hareketinin neden olduğu bu devinimin sonucu olarak, elektron manyetik moment, uygulanan manyetik alan B_0 'a ters yönde hareket eder. Dolayısıyla, çekirdek tarafından alımlanan manyetik alan elektronlar tarafından indirgenecektir. Bu etki, çekirdekte bulunan manyetik alan B cinsinden ifade edilebilir:

$$B = B_0 (1 - \sigma)$$

σ , koruma veya perdeleme sabiti ve milyonda bir (ppm) şeklinde ifade edilen boyutsuz sayı olup, çekirdeğin kimyasal ortamına bağlıdır. Şekil 1' de görüldüğü gibi (A) Çekirdeğin etrafındaki elektronlar, çekirdekte manyetik moment μ e doğuran küçük akımlar olarak görülebilir. Manyetik moment dış manyetik alana ters olduğundan, çekirdekteki etkili manyetik alan indirgenir ve farklı bir Larmor frekansına, dolayısıyla da farklı bir kimyasal kaymaya neden olur. Etraftaki elektronların oluşturduğu etkili manyetik alanın indirgenmesine genellikle elektronik koruma olarak adlandırılır. (B) Laktattaki elektronegatif oksijen atomları elektron yoğunluğunu protonlardan kaydırır ve daha düşük elektronik korumasına, dolayısıyla da daha yüksek Larmor frekansına neden olur. (C) Laktatın proton MR spektrumu, metil protonunun elektronegatif oksijen atomlarına, üç metil protonlarına kıyasla, daha yakın olması, dolayısıyla da daha yüksek Larmor frekansına ve kimyasal kaymaya neden olması ile açıklanabilir(12).



Şekil 1 Kimyasal kaymanın kaynağı (12).

Kimyasal kaymalar genellikle Hertz birimi cinsinden ifade edilmemektedir. Bunun nedeni ise, bu şekilde bir ifadenin kimyasal kaymaları manyetik alan gücüne bağlı göstermesidir. Bunun yerine, kimyasal kaymalar ppm cinsinden ifade edilir. Dolayısıyla, kimyasal kayma olan δ şu şekilde tanımlanır:

ν ve ν_{ref} sırasıyla, incelenen bileşiğin ve referans bileşiğin frekansları olmak üzere;

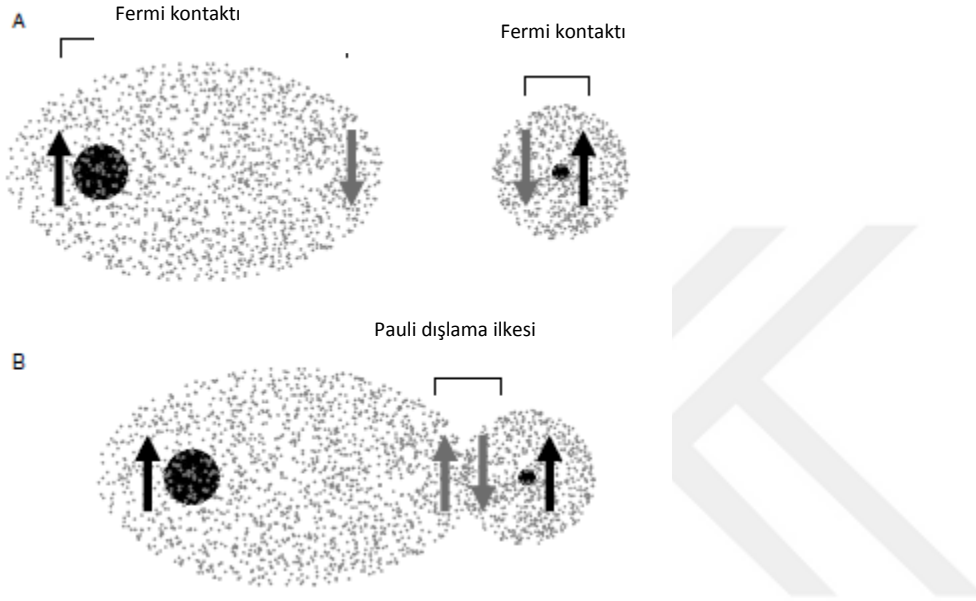
$$\delta = \frac{\nu - \nu_{ref}}{\nu_{ref}} \times 10^6$$

Referans bileşiği, ideal olarak, kimyasal olarak durağan olmalıdır ve kimyasal kayması dış değişkenlerden (sıcaklık, iyonik güç, kayma ayıraçları) bağımsız olmalıdır ve H-1 gibi diğer tüm rezonanslardan ayrı, güçlü bir (singlet) rezonans sinyali üretmelidir(12).

2.3 Spin-Spin Eşleşmesi

Sıvı numunelerin spektrumları, yarıлма formlarında (multiplet) iyi bir yapıya sahiptir. J veya skaler eşleşme olarak da bilinen, elektron kuplajlı spin-spin etkileşimi buna yol açar. Çekirdekler, aralarındaki moleküler bağlardaki elektronların polarizasyonu ile komşu çekirdeklerinin manyetik alanına yerleştirildiğinde, spin-spin eşleşmesi gerçekleşir. Bir

çekirdeğin maruz kaldığı etkili manyetik alan, komşu ve eşleşmiş çekirdeğin spin haline bağlıdır. Şekil 2’ de görüldüğü gibi A) İzole atomlarda, Fermi kontaktı enerjik olarak, çekirdek ve elektronik spinler arasında anti-paralel bir yönelimi destekler. (B) Kimyasal bağlarda, Pauli Dışlama İlkesi, elektron spinlerinin anti-paralel bir yönelimde olmasını gerektirir, böylece çekirdek spin haline bağlı olarak, çekirdek ve elektron spinlerinin enerjik olarak daha yüksek paralel yönelime potansiyel olarak zorlar(12).



Şekil 2 Skaler eşleşmeye dahil olan spin-spin etkileşimleri(12).

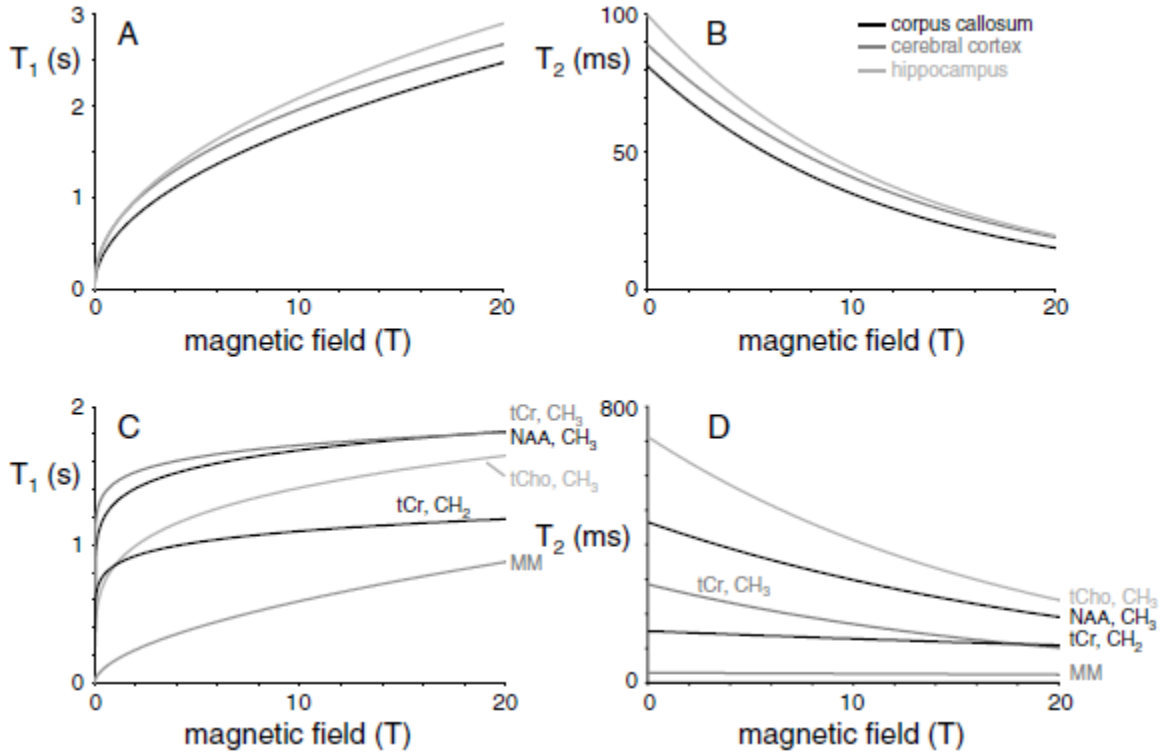
Spin-spin eşleşmeleri aşağıdaki özellikleri taşır:

1. İntramoleküler olduklarından, bağlayıcı elektronlar aracılığıyla hareket eder.
2. Uygulanan manyetik alanın gücünden bağımsızdır.
3. Spin multipllet yapısı komşu çekirdeklerin halini yansıtır.
4. Etkileşim karşılıklıdır.
5. Eşdeğer çekirdekler arasındaki eşleşme nedeniyle yarıllma gözlemlenemez.
6. Eşleşme homonükleer veya heteronükleer olabilir(11).

2.4 Relaksasyon Zamanları

T1 ve T2 relaksasyon zamanı sabitleridir. T1, boylamsal relaksasyon zamanı veya spin lattice relaksasyon zamanıdır ve pertürbasyon sonrası boylamsal manyetizasyonun dönüşünü niteler. T1 relaksasyonu, ilkesel bir kural olarak, spinlerden gelen enerjinin çevredeki ‘lattice’ye (katı veya sıvı olabilir) aktarılması sürecidir. T2 transvers relaksasyon zamanı veya spin-spin relaksasyon zamanıdır ve transvers manyetizasyonun ortadan kaybolmasını ifade

eder. Spinler kendileri arasında faz koherensinde azalmaya neden (global kaos veya entropide artış gibi) olan enerji değişimi (net enerji transferi yoktur) gerçekleştirdiğinden, T2 relaksasyonu bir entropi sürecidir(12).

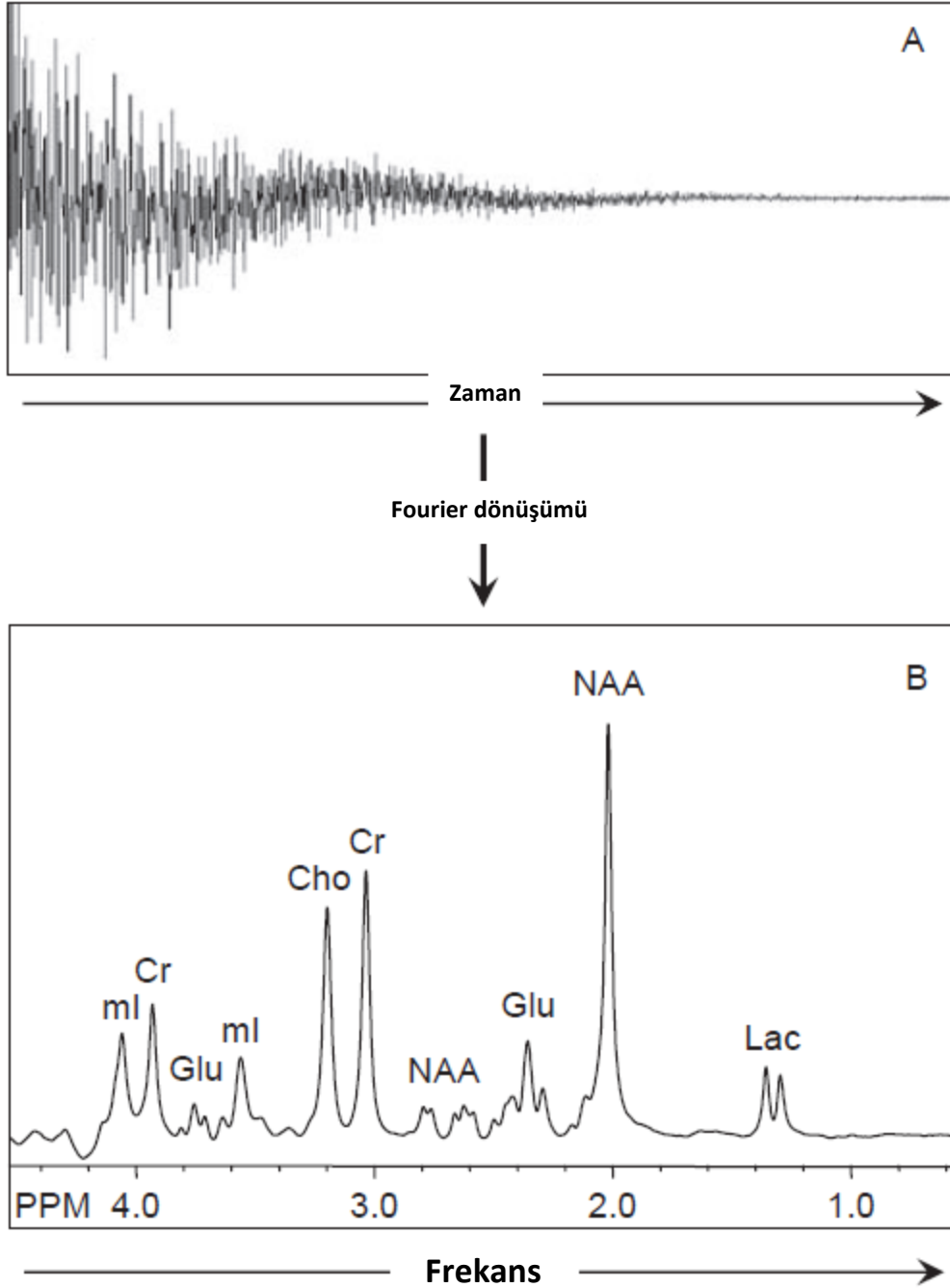


Şekil 3 Su (A, B) ve metabolitler/makromoleküller (C, D) için boylamsal relaksasyon zamanı sabiti T_1 (A, C) ve transvers relaksasyon zamanı sabiti T_2 (B, D) manyetik alan bağımlılığı. Eğriler, 4.0, 9.4 ve 11.7 T’de ölçülen değerlerden elde edilmiştir(12).

2.5 Fourier Dönüşümlü Spektroskopi

Tüm MRS çalışmaları, 90° puls veya eko tipi sekans uygulanması sonrasında zaman alanı elde edilmesi ile gerçekleştirilmektedir. Farklı moleküllerden gelen tüm rezonanslar zaman alanında toplanır. Serbest indüksiyon kayboluşu (FID) adı verilen zaman alanı sinyali insan gözü tarafından tespit edilebilir değildir. Spektrum yaratmak üzere, frekans fonksiyonu olarak sinyal yoğunluğunun görüntülenmesini sağlamak için Fourier dönüşümü (FT) gereklidir (Şekil 4). Hızlı Fourier dönüşümü (FFT) öncesi ve sonrasında, veri üzerinde çeşitli filtreleme ve diğer manipülasyonlar gerçekleştirilir. Dolayısıyla, bu eylemlerin son durumda elde edilen spektrumun kalitesi üzerinde oldukça güvenilir etkilerinin olduğu ifade edilebilir. Pulsu FT, tüm sinyallerin tek bir seferde kaydedilmesi avantajına sahiptir; dolayısıyla hassasiyet açısından, spektrumun her bir parçasının ayrı şekilde kaydedildiği sürekli dalga (CW) gibi alternatif kazanım yöntemlerine kıyasla, avantaj sağlar(11). Şekil 4’ te görüldüğü

gibi (A) Serbest indüksiyon kayboluşu (FID, zamanın fonksiyonu olarak kaydedilmiş) örneği ve (B) karşılık gelen, Fourier dönüşümü ile elde edilmiş frekans alanı spektrumu. Numune N-asetil aspartat (NAA, 2.01 ve 2.6 ppm), kreatin (Cr, 3.02 ve 3.91 ppm), kolin (Cho, 3.21 ppm), miyo-inositl (ml, 3.56 ve 4.005), glutamat (Glu, 2.34 ve 3.74 ppm) ve laktat (Lac, 1.31 ppm (çiftli)) içeren bir fantomdur; 3 T’de 30 milisaniyelik eko zamanı ile kaydedilmiştir(11).



Şekil 4 Fourier Dönüşümü (11).

2.6 Spektroskopi için Puls Sekansları

En basit MR puls sekansı, kısa süreliğine radyofrekansı uygulaması ve sonrasında uygulanan alan gradyanları olmaksızın sinyalin (FID) toplanmasıdır. FID'nin tespit edilmesinin bir başka yolu ise spin ekolarıdır. İki veya daha fazla RF pulsu uygulandıktan sonra, spin ekolarının sonuç sinyali oluşur. Ekolar genellikle her flip açısıyla ortaya çıkar, ancak FID üretmenin en kolay yolu olarak genellikle 90^0 - 180^0 eko sekansları kullanılır. Daha fazla RF darbesi uygulanırsa, daha fazla eko oluşur(11).

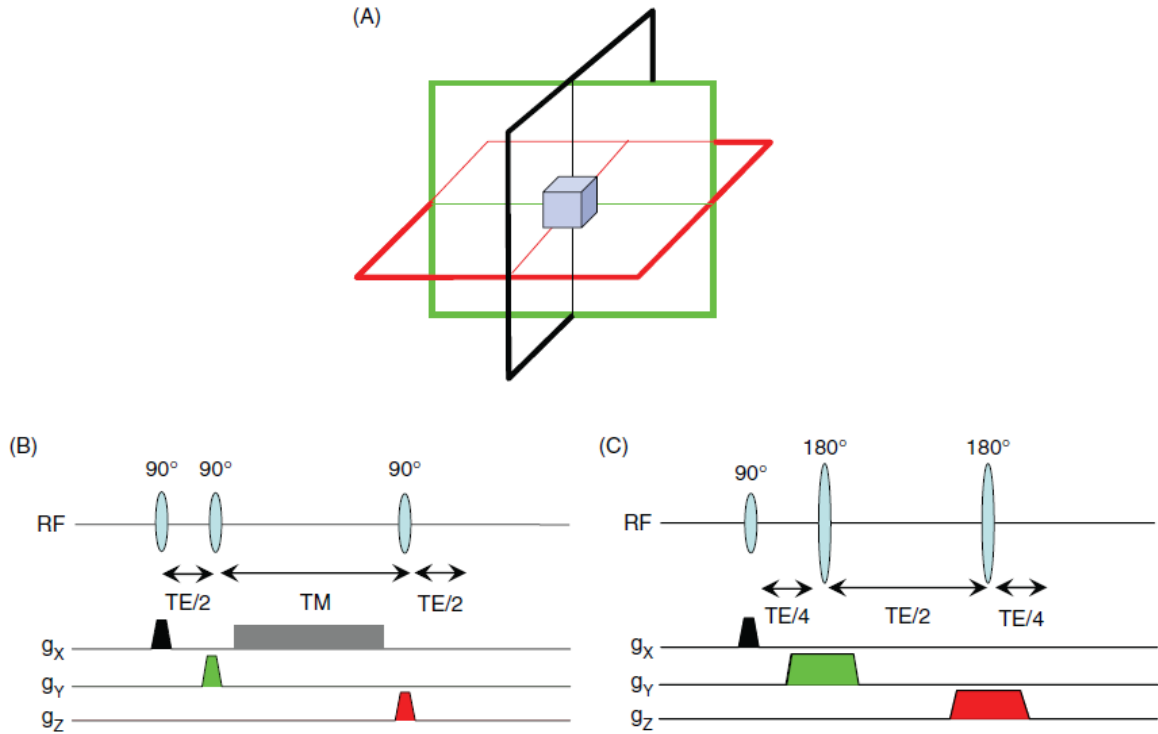
Puls sekansının ve kazanım parametrelerinin doğru seçilmesi MRS çalışmalarının önemli adımlarıdır. Uzaysal olarak yerleştirilmiş MRS hatasız ve etkili değildi. Ancak, yapılan araştırmalar ve geliştirme faaliyetleri sonrasında daha karmaşık ve güvenilir yaklaşımlar ortaya çıkmıştır. Uzaysal lokalizasyon teknikleri iki genel kategoriye ayrılmaktadır: tek-voksel teknikleri (spektrumun tek bir beyin bölgesinden kaydedildiği) ve MR spektroskopik görüntüleme (MRSI) ve de kimyasal kayma görüntüleme (CSI) olarak da adlandırılan çoklu-voksel teknikleri (birden fazla bölgenin eş zamanlı olarak edinildiği). STEAM (Stimulated Echo Acquisition Mode) ve PRESS (Point-Resolved Spectroscopy Sequence) son zamanlarda kullanılan tek-voksel sekanslarıdır. MRSI ile ilgili olarak ise, farklı yaklaşımlar kullanılmaktadır, ancak en çok kullanılanları iki veya üç boyutsal MRSI'dır ve bunlar genellikle PRESS eksitasyonu ile birlikte kullanılır(11).

2.6.1. Tek Voksel Teknikleri

Sinyal tespitinin iyi bir şekilde belirlenmiş bir ilgi bölgesi (region of interest/ROI) ile kısıtlanması, anlamlı in vivo (veya in vitro) MR spektroskopisi için şarttır. Beyine MRS uygulamalarındaki ekstrakranyal lipidler gibi, ROI dışında kalan istenmeyen sinyallerin ortadan kaldırılması için uzaysal lokalizasyon kullanılır. Ancak, doku yönetimi ve manyetik alan heterojenitesi açısından fazladan birçok olumlu etki sağlamaktadır. Örneğin, makroskopik düzeyde, özgün metabolik profiller, gri madde, beyaz madde ve CSF (serebrospinal sıvı) beynin segmentleri olarak görülebilir. Daha saf bir doku karakterizasyonunu mümkün kıldığından, lokalize hacmin özenli ve dikkatli bir şekilde konumlandırılması ile, 'kısmi hacim etkileri' (bir bölümdeki sinyalin diğer bir bölümden olan sinyal tarafından kontaminasyonu) minimize edilebilir. Daha dar spektral hatlar ve daha eş dağılımlı sinyal eksitasyonu ve alımlama sağlanması aracılığıyla, küçük lokal hacim üzerinde

B_0 ve B_1 manyetik alanları büyük oranda küçülmesi durumu uzaysal lokalizasyona daha fazla önem katmaktadır(12).

Tek-voksel lokalizasyon tekniklerinin temel ilkesi, üç tane karşılıklı ortogonal parça selektif puls göndermek ve puls sekansını, eko sinyali sadece üç parçanın kesiştiği alandaki (voksel) hacimden kurtulacak şekilde tasarlamaktır. (Şekil 5). Sekans, ilgili vokselin dışında kalan diğer alanlardan gelen sinyallerin ortadan kaldırılmasına yönelik olarak tasarlanır. Bu teknik için rutin olarak kullanılan iki sekans, STEAM ve PRESS sekanslarıdır. Şekil 5' te gösterildiği gibi (A) Uzaysal lokalizasyon, ortogonal yönlerde uygulanan üç parça-selektif RF darbesinin kesiştiği bölgeden toplanan sinyaller ile sağlanır. (B) STEAM sekansı, üç tane 90° 'lik parça selektif pulstan oluşur. (C) PRESS sekansı, bir tane parça selektif 90° 'lik eksitasyon pulsu ve iki tane 180° yeniden odaklama (refocusing) pulslarından oluşur(11).



Şekil 5 Tek-voksel lokalizasyon teknikleri için yaygın puls sekansları(11).

STEAM sekansı üç tane 90° 'lik puls içerir ve uyarılan eko toplanır. PRESS 90° eksitasyon pulsu ve iki tane 180° yeniden odaklama pulsuları kullanılır.

STEAM ve PRESS genel anlamda benzerdir, ancak birkaç açıdan farklılık göstermektedir(11).

- (a) Parça profili (voksel kenarlarının keskinliği gibi) STEAM daha iyidir, çünkü keskin parça profili ile, 180° pulsa kıyasla, 90° puls oluşturmak genellikle daha kolaydır. Yüksek bant genişlikli 90° eksitasyon pulsuları, yüksek bant genişlikli 180° pulsula

göre daha kullanışlıdır ve daha az güç gerektirir. Dolayısıyla, STEAM özellikle de yüksek alanlı beyin MRS için kullanışlı olabilir.

- (b) Sinyal-gürültü oranı (SNR). Bir deneyde, eşit hacimde dokunun gözlemlendiği ve aynı parametrelerin (Tekrar Zamanı (TR), TE, ortalama sayısı, vb.) kullanıldığı varsayılırsa, PRESS, STEAM'e kıyasla yaklaşık 2 faktör daha iyi bir SNR'ye sahip olacaktır. Bunun sebebi, PRESS tam manyetizasyonu yeniden odaklarken, STEAM'deki uyarılan ekonun sadece mevcut denge manyetizasyonunun yarısından oluşmasıdır. Pratikte ise, STEAM sekansı ile daha iyi parça profilleri elde edildiğinden, PRESS kullanılan deneysel SNR iyileştirmeleri bazı durumlarda 2 faktöründen daha az olabilir.
- (c) Minimum TE (Eko zamanı) T1 (T2 yerine) relaksasyonu gerçekleşmesi sırasında TM (karıştırma süresi) süresi kullandığından, PRESS'e kıyasla, STEAM daha kısa minimum TE'ye sahip olmalıdır ve 180° 'ye göre daha kısa 90° mümkün olabilir.
- (d) STEAM ve PRESS arasındaki diğer küçük farklılıklar ise su supresyonu (bazen STEAM ile daha iyidir) ve spektral görünüm (örneğin; glutamat, laktat vb. gibi eşleşmiş spin sistemleri TE'nin fonksiyonu olarak az da olsa farklı bir şekilde evrilebilir).

Yukarıda listelenen farklılıklar önemli noktalardır, dolayısıyla klinik beyin spektroskopisinde STEAM veya PRESS ile elde edilen sonuçlar genellikle benzerdir, ancak daha yüksek SNR'ye sahip olması nedeniyle en yaygın olarak kullanılan PRESS'dir.

Tek voksel tekniklerinin avantajları kısa tarama zamanları, iyi alan homojenitesi, kısa eko zamanlarında gerçekleştirilebilme ve çalışmanın ilerlemesi ve yorumlama açısından kolay işlenebilmedir. Ancak, bazı kısıtlamalar da söz konusudur. Başlıca kısıtlamalar, spektral yapıların uzaysal heterojenitesinin belirlenememesi ve numunelerden sinyallerin toplanmasına ilişkin olarak sadece az sayıda bölge sağlamalarıdır(11).

2.6.2. Çoklu Voksel (Spektroskopik Görüntüleme) Teknikleri

Tek yöndeki faz kodlaması ile herhangi bir alan gradyanının bulunmadığı FID okumaları birleştirilerek, fantomlarda MRSI'nın basit uygulamaları gerçekleştirilmiştir. Sonrasındaki bir MRSI denemesi ise, eko elde etmek için iki yönde uygulanan parça selektif pulslardan oluşan hat eksitasyon tekniği kullanılarak, insan beyinde 1d-MRSI (tek yönde faz

kodlama) kullanılması olmuştur. Beynin detaylı bir şekilde incelenmesi için tek boyutlu lokalizasyonun yeterli olmadığı gösteren bu çalışmalar dolayısıyla, MRSI teknikleri iki yönde faz kodlama gradyanlarının kullanımı veya sonrasında üç boyutlu kodlama halini almıştır. MRSI ile ilgili sorun genellikle sadece küçük bir bölge için eksitasyonun sınırlandırılması gerekliliğidir. Sınırlandırılmış eksitasyonun gerçekleştirilmesinin birkaç nedeni bulunmaktadır:

- B_0 alan homojenitesinin ilgi bölgesi üzerinde optimizasyonunu mümkün kılar (daha büyük hacimler için yeterli alan homojenitesinin sağlanması zordur)
- Daha az sayıda faz kodlama adımı gerektirir (daha büyük hacimler için yeterli uzaysal rezolüsyon ve dolayısıyla daha uzun tarama süresi gerekir)
- İlgi bölgesi dışındaki sinyalleri ortadan kaldırır.

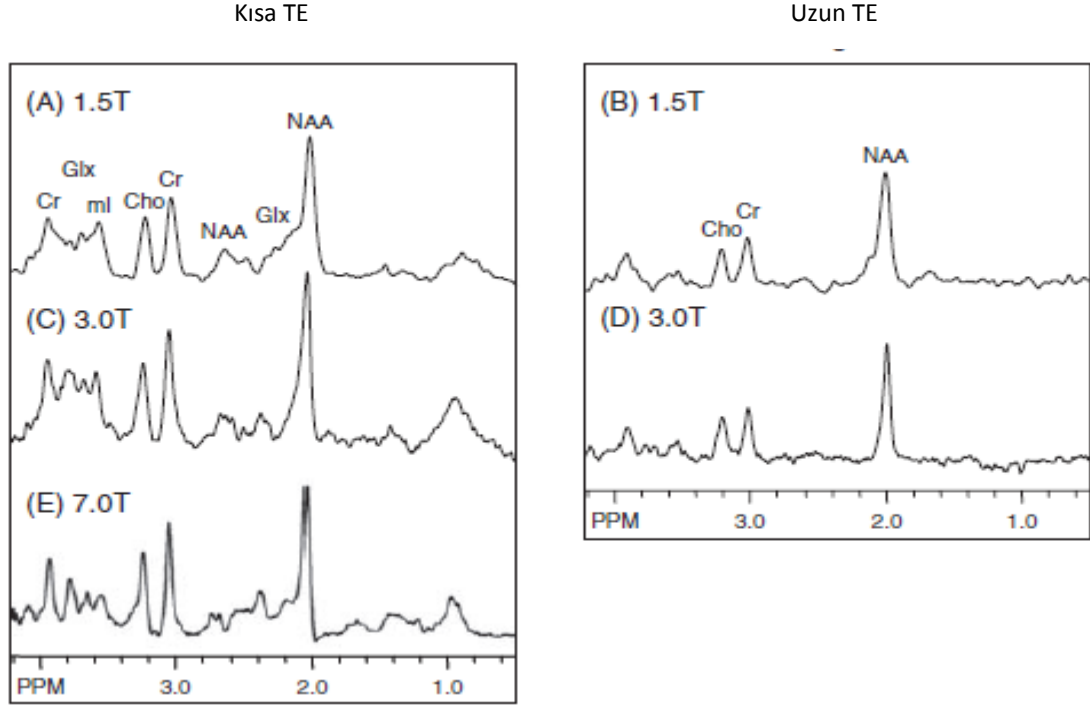
2.7 Ultra Yüksek Alan Manyetik Rezonans Spektroskopisi

Artması beklenen SNR ve kimyasal kayma dispersiyonu, artan manyetik alan gücü ile hemen hemen doğrusaldır, dolayısıyla daha yüksek alan güçlerinde MRS'nin daha fazla olması gerekir. Son birkaç yılda, 1.5 Tesla'ya kıyasla, 3.0 Tesla'da MRS üzerine çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda, spektral rezolüsyon ve SNR'deki kazancın lineerden daha az olduğu bulunmuştur, bu yüzden ilk bakışta 1.5 ve 3.0 Tesla'da spektrumlar aslında oldukça benzer görünür. Alan gücü nedeniyle, metabolit relaksasyon zamanı ve manyetik alan homojenitesi de dahil olmak üzere, in vivo ve in vitro spektroskopide etkili olan birtakım faktörler bulunmaktadır(11).

Hat genişliği (Bandwidth) spektral görünümü etkileyen başlıca faktördür ve metabolit T_2 ve alan homojenitesine bağlıdır. İnsan beyinde NAA gibi tipik metabolit hat genişlikleri 1.5T'de 3.5 Hz, 4.0T'de 5.5 Hz ve 7T'de 9.5 Hz'dir. Hat genişliklerinin artmasının nedenleri; artan B_0 ile azaldığı bulgularan, aynı zamanda metabolit görünür T_2 relaksasyon zamanlarını etkileyen, makro ve mikroskopik B_0 alan homojenitesindeki artıştır. Sonuç olarak, yüksek alan MRS en iyi, 35 milisaniye veya daha az zamanlar gibi kısa eko zamanlarında gerçekleştirilir(11).

Artan hat genişliğine rağmen, 1.5T'dekilere ve eşleşmiş spin sistemlerinden edinilen özel rezonanslara kıyasla, 7 ve 3T'deki spektrumlar daha iyi SNR ve rezolüsyon sergilemektedir. Şekil 6' da görüldüğü gibi 1.5 T: (A) TE 20 ms, (B) TE 136 ms; 3.0 T (C) TE 20 ms, (D) TE 136 ms; ve 7.0 T (E) TE 18 ms. Spektrum (E) Sağlayan: Dr James

Murdoch, Philips Medical Systems. Alan gücü arttıkça, özellikle de glutamat, glutamin ve miyo-inositol gibi güçlü eşleşmiş rezonanslar için spektral rezolüsyon artar (11)



Şekil 6 STEAM puls sekansı kullanılarak kaydedilmiş eko zamanları ve farklı alan güçlerinde normal insan beyni beyaz maddesinin tek voksel proton MRS'si (2 x 2 x 2 cm voksel boyutu)(11).

Manyetik alandaki artışa paralel olarak manyetik hassasiyet etkileri de arttığından, daha yüksek alanlarda üst düzey ayarlama özel bir önem taşımaktadır. Yüksek alanlarda önem kazanan diğer faktörler arasında ise artan manyetik alan gücü ile doğrusal olarak artan kimyasal kayma artefaktlarını en aza indirmek için yüksek bant genişliği radyofrekansı kesit belirleme pulslarının kullanımı bulunmaktadır(11).

2.8 Manyetik Rezonans Spektroskopi Sinyalleri

MRS sürecinde, çekirdek dış manyetik alana maruz kaldığında, çekirdek uyarılır ve kendine özgü rezonans frekansı ile bağlantılı bir sinyal yayar. Bu sinyaller zaman alanındadır, dönüşüm sonrası frekans alanına geçer.

2.8.1. Zaman ve Frekans alanı sinyalleri

Zaman alanı MRS sinyalleri ideal olarak, kompleks sönümlü üstellerin toplamına karşılık gelen, FID adı da verilen kaybolan şekle sahiptir. Ancak, her bir metabolitin katkısını görsel olarak gözlemleyebilmek için MRS sinyalleri FFT kullanılarak frekans alanına dönüştürülür. Bu teknik piklerin görselleştirilmesine izin veren bir spektrum yaratır, bu da inceleme altındaki dokunun metabolik bilgilerini yansıtan tespit edilen metabolitlerin rezonanslarına karşılık gelir.

2.8.2 In vitro sinyaller

In vitro MRS sinyalleri, tek başına metabolitler içeren fantom solüsyonlarından veya metabolit karışımları içeren bir solüsyondan ölçülen sinyallere karşılık gelir. Her bir metabolit profili in vivo sinyallerin kantifikasyonu için baz alınacak dizi oluşturabilir. Bu fantom solüsyonları, metabolitlerin bilinen miktarları üzerinden üretilmiştir(13).

2.9 MRS Sinyallerinin Ön İşlemi

MR sinyali işleme, metabolitler hakkında ilgili bilgilerin ortaya çıkarılması açısından önemlidir. Bu durumda, güvenilir sonuçlar için gerekli olduğundan gereksiz parçalar ve artık su, gerçekleştirilen işlemler ile ortadan kaldırılır. Ayrıca, bu işleme kazanım düzeyinde doğan sinyal artefaktlarının düzeltilmesi dahildir(13).

Doğru veri analizi için işlem sırayla gerçekleşmelidir, çünkü bilindiği üzere, ilk işlemlerin diğer işlemler üzerinde etkisi vardır.

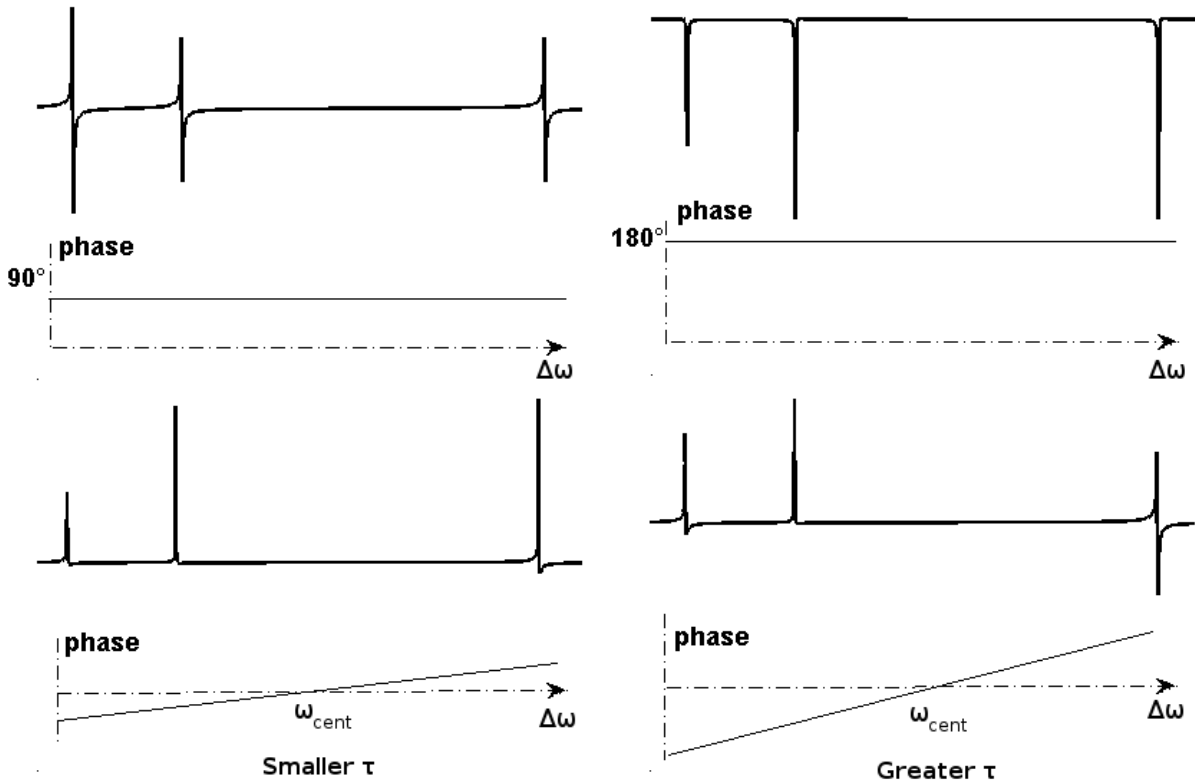
2.9.1 Faz (Safhalama) ve Frekans Hizalama

Uygulamaya bağlı olarak, NMR spektrumlarının faz (safhalanması) ve frekans hizalanması çok önemli bir prosedürdür. Yaygın veri edinim süreleri boyunca, toplama öncesi NMR spektrumlarının fazlanması ve bireysel depolanması, hareket olması halinde önemli olabilir. Sıfır derece faz değişimleri ve frekans kaymalarının nedeni makroskopik hareket

olabilir. Faz değişimleri saniye başına sinyal kaybı doğurmazken, sinyal ortalama sırasında farklı fazlar ile spektrumların eklenmesi, faz iptali nedeniyle sinyal kaybı yaratacaktır. Toplama öncesi faz düzeltme bu sinyal kaybını ortadan kaldırabilir(12).

Bir MRS spektrumu sıfır-fazlı değilse, doğru spektral analizi için düzeltme gerektirir. Özellikle de, frekans alanı yöntemleri için (pik integrasyonu gibi), güvenilir metabolit hesapları elde etmek için analiz öncesinde sıfır fazlı spektrumlara ihtiyaç vardır (13).

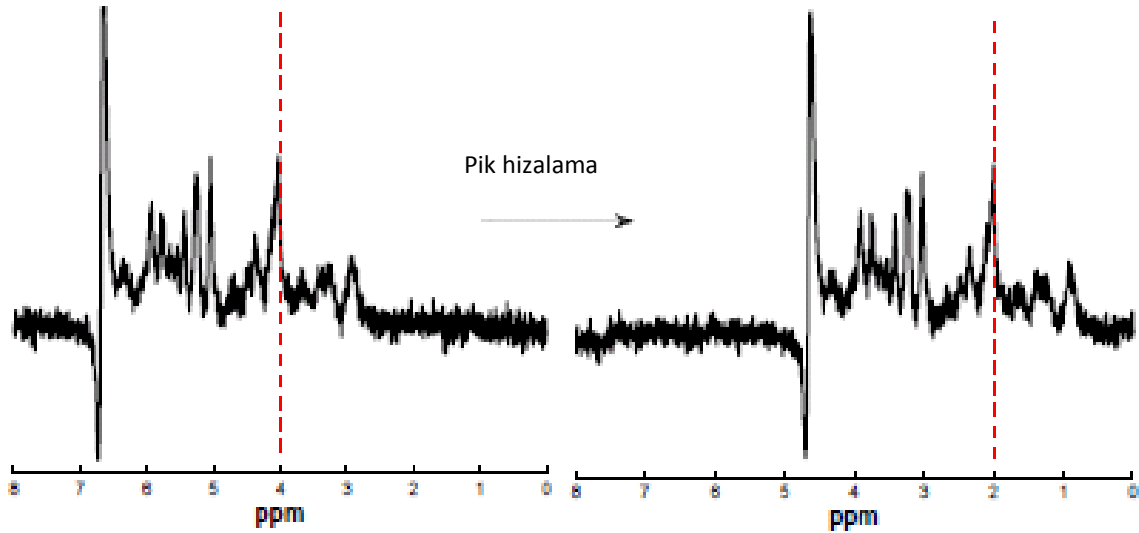
Normal faz düzeltmesi iki bileşenden oluşur: frekans bağımlı (birinci derece faz) ve diğer bir frekans-bağımsız (sıfır derece faz). Spektrumdaki her bir pik için frekansa bağılı bileşen farklıdır. Spektrum faz düzeltmesi için hem sıfır hem de birinci derece fazlar ayarlanmalıdır. Ancak, bu ayarlama, iki faz düzeltme bileşenleri için ayrı olarak gerçekleştirilir. Sıfır derece fazı manuel olarak ayarlamak için, spektrumun gerçek kısmındaki tüm pikler pozitif oluncaya kadar fazın ayarlanması yeterlidir. Birinci derece fazın ayarlanması, MR sinyalinin başlama zamanının modifikasyonu demektir, bir başka ifadeyle, FID'nin artık 0 zamanında başlaması gerekmemektedir, ancak 0'a eşit olmayan bir t_0 'da (bkz. Şekil 7), jMRUI (bkz. Kantifikasyon bölümü), manuel ve otomatik faz düzeltmelerine izin verir(13).



Şekil 7: Üst: spektrumdaki tüm pikleri aynı şekilde etkileyen sıfır derece faz distorsiyonu. Alt: frekans ile birinci derece fazın ne kadar değiştiğini belirleyen merkez frekans ω_{cent} ve τ parametresine bağılı olarak pikleri etkileyen birinci derece faz distorsiyon (13).

Çoğu analiz yöntemi için, spektral hizalama gerekir. Bu ön işlem adımında, FID frekans alanına çevrilir ve spektrumlar, bazı fark edilebilir pikler istenilen frekans değerlerine erişecek şekilde kaydırılır.

Bilindiği üzere, gözlemlenebilir metabolitlerin rezonans frekansı tüm spektrumların kaydırılması için kullanılabilir. Bazı özel durumlarda, sıcaklık ve pH'a bağlı olarak bazı metabolitleri kimyasal kaymaları değişebilir. Bu değişimler, metabolit rezonanslarının kesin bir şekilde hesaplanmasını etkileyebilir. Bu durumlarda, metabolitte spektral piklerin yer değişimi tespit ediliyorsa, kuantum mekaniği gibi ileri hizalama yöntemleri gerekli olabilir (13). Şekil 8' de görüldüğü gibi 3x1.75x175 mm³ boyutunda VOI'de TR=4 s, TE=12 ms, SW=4 KHz ve 256 ortalama kazanım parametreleri ile ve PRESS sekansı kullanılan Bruker tarayıcıda 9.4 T'de ölçülmüş fare beyninden edinilen in vivo sinyalin spektrum gerçek parçası. Normalde, taşıyıcı frekans su pikinde yer almaktadır (4.7 ppm), ancak, bu pozisyon değiştiğinde, ilgili metabolitler farklı lokasyonlarda rezonans üretir. Ne var ki, H-1 MRS'de diğer piklerin rezonans frekansı bilinmektedir (örn.: 2.01 ppm'de NAA) ve pik hizalama için kullanılabilir(13).



Şekil 8: Bruker tarayıcıda 9.4 T'de ölçülmüş fare beyninden edinilen in vivo sinyalin spektrum gerçek parçası(13).

2.9.2 Eddy akımı düzeltmeleri

Eddy akımına neden olan tarayıcıdır ve kaçınmak her zaman mümkün değildir. Çevre metal yapılar ve gradyen bobinlerin manyetindeki ani değişimler bu akımlara neden olur. Bu

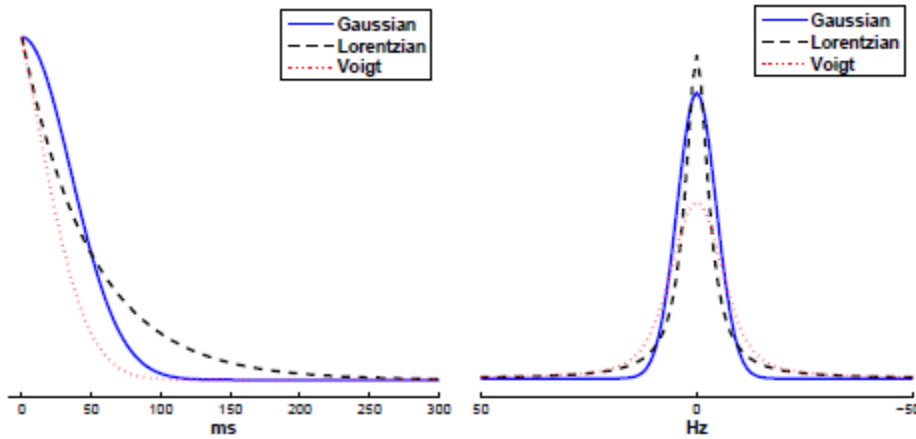
akımlar, manyetik alan gradyanlarının değişmesinin neden olduğu Faraday indüksiyon kanununun bir sonucudur.

2.9.3 Hat şekli düzeltmesi

NMR spektrumunda çoğunlukla metabolitlerin konsantrasyonlarını belirleme algoritması teorik (Lorentz, Gauss, Voigt) hat şekillerinin toplamı olarak modellenir.

- **Lorentz:** İdeal koşullar altında, MR spektrumlarının Lorentz hat şekli taşıması beklenir. H-1 NMR sinyali spektrumu, moleküler alt grubun boyutuna ve biçimine bağlı olarak merkez pik etrafında simetrik hatlar içerir. Ayrıca, komşu moleküler grupların nükleer spinleri arasındaki etkileşim de bu hatların genişlemesine neden olur(13).
- **Gauss:** Bağlı oryantasyonların ve pozisyonların dağılımı rastgele olduğunda ve kesişen türler zamanla değişmediğinde, Gauss hat şekli elde edilir. Bu hat şekli Merkezi Limit Teoreminin sonucudur, bu teorem büyük sayıda istatistiksel dağılımın toplandığında, sonucun Gauss (Normal) dağılımında olma eğilimini ifade eder. Bun bağlı olarak, Gauss hat şekli birçok bilinmeyen/parametrikleştirilemeyen faktörün etkisinin sonucu olarak görülebilir(13).
- **Voigt:** Gauss ve Lorentz hat şekillerinin sonucu olarak Voigt hat şekli elde edilir. İdeal T2 kayboluş mekanizması, Lorentz kısmı ile ifade edilirken, Gauss kısmı bilinmeyen/parametrikleştirilemeyen faktörlerin etkisidir(13).

Şekil 9, zaman ve frekans alanı temsili göstermektedir.



Şekil 9 : İdeal hat şekillerinde zaman (sol) ve frekans (sağ) alanları: Lorentz, Gauss ve Voigt(13).

Ne yazık ki, in vivo olarak elde edilen NMR spektrum hattı, artık eddy akımları, manyetik alan inhomojenitesi ve çoklu eksponansiyel relaksasyonlarından dolayı çok iyi hizalanamaz. Bazı algoritmalar, ön işlem adımı, tüm metabolitler için ortak gelişigüzel hat olarak kullanılabilirken, hat şekli bozuklukları da ortadan kaldırabilir veya azaltılabilir. Artık eddy akımları, sinyal oluşumu sırasında zamana göre değişkenlik gösteren manyetik alana ve sonuç olarak da NMR rezonans frekanslarında sapmalara neden olur(12).

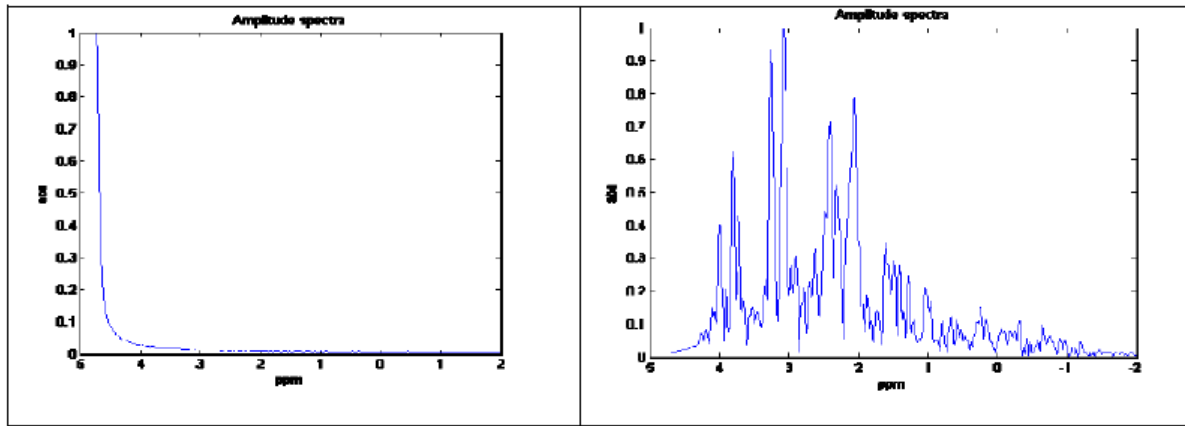
Bir basit ve uygun veri elde edimi sonrasında düzeltme metodu, zamanla değişen manyetik alanların tüm rezonans frekanslarında aynı olduğu gerçeğini kullanır. Dolayısıyla, su zaman alanı sinyalindeki geçici frekans değişimlerine bağlı olarak artık Eddy Akımlarının su sinyalinin baskılanamamasından sorumlu tutulabilir. Metabolit spektrumuna ters faz modülasyonu uygulanması, artık eddy akımları nedeniyle faz modülasyonlarını iptal eder. Aynı NMR sekansı ile su ve metabolit spektrumları elde edildiğinden dolayı, eddy akımı düzeltilmesi büyük MRS veri setlerinin otomatik fazlanması için bir araç sağlayan bir birinci derece faz düzeltmesini otomatik olarak gerçekleştirir (12).

Bir referans sinyalinde türetilen hat çizgileri kullanarak spektrumun çözülmesine dayanan H-1 MRS sinyallerinin spektral çözünürlüğünü arttırmayı amaçlayan yöntemler in vivo MRS sinyallerine başarıyla uygulanmıştır. De Graaf vd. (14) QUALITY (Quantification improvement by converting line shapes to the Lorentzian Type) adı verilen bir zaman alanı ters evrişim yöntemi sunmuştur, bu yöntemde FID, ayrı olarak elde edilen referans sinyaline bölünen veya orijinal spektrumdan edinilen izole tek rezonansın ters Fourier dönüşümü ile bulunan nokta tabanıdır. Sonuç olarak, Lorentz hat şekli tahmin edilebilir. Birkaç yıl sonra, Bartha vd.(15), hat şekli düzeltme yöntemleri QUALITY ve ECC'yi (Eddy Current Correction) entegre edilerek QUECC adı verilen spektroskopik hat şekli düzeltmesini ortaya koymuştur. Benzer şekilde, Metz vd. (16), MRS'de rezolüsyon iyileştirmesi için basit ve etkili bir referans ters evrişim yöntemi sunmuştur, bu yöntemde lokal B_0 inhomojenitesi tarafından üretilen gerçek frekans dağılımının ve sonrasında tüm spektrumdan olan dağılım ters evrişiminin ölçülmesi için tek rezonans hattı şekli kullanılır. Önceki hat sayısının veya yoğunluklarının ve relaksasyon karakteristiklerinin bilinmesini gerektirmeyen basit doğrusal bir süreçtir ve eşleşme prosedürleri kullanılmaz (13).

2.9.4 Artık Suyun Filtrelenmesi(Su Pikinin Baskılanması)

H-1 MRS sinyali, metabolitlerinkinden bin birim daha fazla su piki içerir. Dolayısıyla, metabolitlerin görüntülenmesi için bu su piklerinin bastırılması gerekir. Kazanım sırasında su

rezonansı kısmen bastırılmasına rağmen, metabolit rezonansların etkilenmeden daha fazla ortadan kaldırılması için artık suyun güvenilir bir şekilde filtrelenmesi gereklidir. Ayrıca, özellikle de kısa TE’de, bu artık suyun ucu, makromolekül/lipitlerin referans değeri ile kesişebilir ve doğru kantifikasyon açısından sorunlar oluşturabilir. Solüsyon olarak, Pijnappel vd. (1992) tarafından sunulan Hankel Lanczos Tekil Değer Dekompozisyon (HLSVD) yöntemi, MR sinyallerini kompleks-sönümlü üsteller toplamı olarak parametreleştirir. Kantifikasyon ve pik bastırılması için bu yöntemin uzantıları, MR sinyallerine başarıyla uygulanmıştır (Chen vd., 2004; Laudadio vd., 2004). HLSVD’ye alternatif olarak, bu amaç doğrultusunda başka baskılama yaklaşımları da kullanılmıştır (Antoine vd., 2000; Sundin vd., 1999). Artık suya ek olarak, diğer istenmeyen rezonansların (örn.: in vitro fantom solüsyonlarda referans pikleri) da spektrumda bastırılmaları gerekebilir (Cabanes vd., 2001).



Şekil 10 : (A) orijinal FID sinyali

(B) su çıkarıldıktan sonra (18)

2.9.5 Referans Değeri Düzeltmesi/Hesaplanması

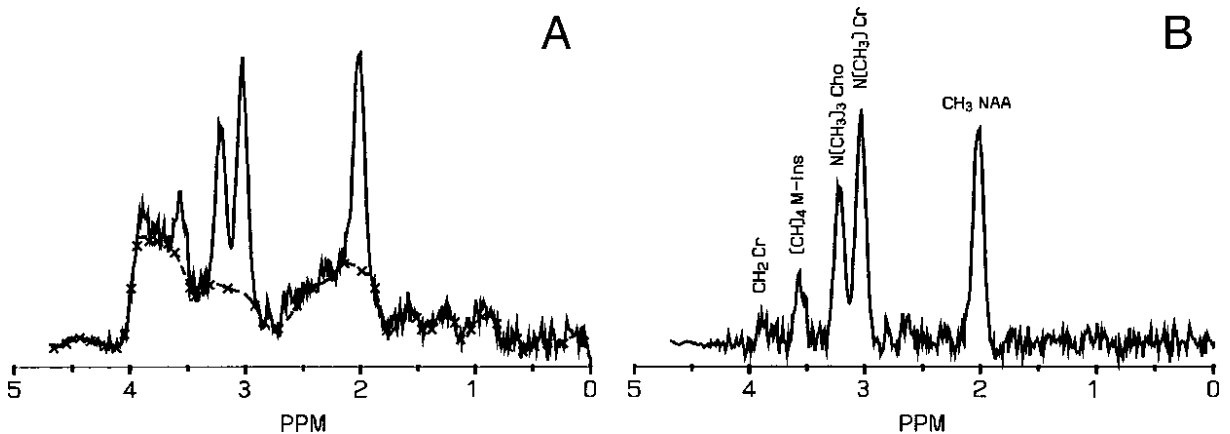
Kısa TE’de ölçülen H-1 MRS sinyalleri, yalnızca metabolitlerden gelen bilgi değil aynı zamanda spektrumun hattını etkileyen lipidler ve makromolekülleri içerir. Bu spektrum hattı, metabolit profilleri veya bireysel piklerin uyumsuzluğuna neden olarak miktar belirlemeyi etkiler(17).

İn vivo MRS sinyallerinin analizi açısından referans değeri hesaplanması büyük önem taşır ve birçok sistematik hatanın kaynağı olabilir, dolayısıyla doğru düzeltme/hesap yöntemi gereklidir.

Referans değeri ile ilgili başlıca husus analizi daha karmaşık hale getirmesi ve doğru metabolit hesabını etkilemesidir. İn vivo H-1 MRS sinyallerinde referans değeri distorsiyonu

ile ilgili bir diğer neden ise yanlış veya eksik su bastırılmasıdır, çünkü su pikinin ucu komşu rezonansların referans değerini etkileyebilir.

Analiz öncesi veya esnasında referans değerinin düzeltilmesi için birkaç kazanım yöntemi ve sayısal yöntem sunulmuştur. Bir tarafta, *Inversion recovery* gibi veri elde etmeye dayanan yöntemler, gerektirdikleri zamana rağmen sıklıkla kullanılmaktadır. Bu gruptaki referans değeri yöntemleri ile ilgili olarak, Knight(19), insan beyni kısa TE H-1 MRS için makromolekül rezonanslarının bastırılması için çoklu *Inversion recovery* uygulanmasını önermektedir. Buna ek olarak, Hoffmann(20), makromoleküler referans değerinin ve tamamen serbest (relaxed) metabolit spektrumunun eşzamanlı kaydedilmesine izin veren *saturation recovery* sekansına dayanarak insan beyni lokal H-1 MR spektrumlarındaki makromolekül referans değerinin tanımlanması önermiştir. *Inversion recovery* sekansına kıyasla, *saturation recovery* yöntemi, farklı metabolitlerdeki sinyallerde mevcut veya patoloji ile dahil olan T1 farklılıklarına karşı daha az duyarlıdır. Seeger (21), yağ içeren bölgelerin uzaysal pre-satürasyonunun lipid içeren bölgelerin kontaminasyonunun yeterince baskılanmasına neden olduğunu ve yüksek ölçüde çoğalabilir makromoleküler rezonansların tespitini sağladığını göstererek, insan beyni tek hacim H-1 NMR spektrumlarındaki makromoleküllerin güvenilir bir şekilde tespit edilmesini ortaya koymuştur. Dolayısıyla, tek voksel ve çoklu voksel MR ölçümleri, hacim seçimi ve beraberinde dış hacim pre-satürasyonu, daha kesin bir tespitin ve makromoleküllerdeki patolojik değişimlerin güvenilir şekilde değerlendirilmesinin sağlanması için tavsiye edilmektedir. Daha yakın geçmişteki bir çalışmada, Kunz (22) makromoleküler rezonansların tespit edilmesi için yeni bir difüzyon-ağırlıklı spektroskopi yöntemi öne sürmüştür.



Şekil 11: Altteki makromolekül, lipid ve J eşleşmiş metabolit piklerinden tipik referans değerini gösteren bir in vivo PRESS (TE 530 ms) spektrumlar, kesikli çizgi ile gösterilen kübik eğri ile birlikte solda gösterilmiştir. Sağdaki şekil, referans değeri çıkarılmasından elde edilen spektrumu göstermektedir. Referans değerinin ortadan kaldırılması yöntemi birçok yöntemden biridir ve optimum teknik olduğu anlamına gelmez(4).

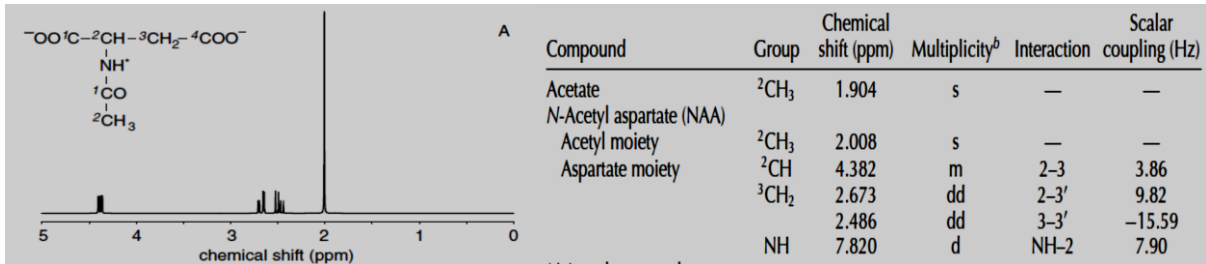
2.10 Metabolit Miktarlarının Belirlenmesi

İn vivo MRS sinyalleri, incelenen dokunun metabolik özellikleri hakkında bilgi içerir. Son zamanlarda, MRS çoğu önemli organda non-invazif olarak ve tanı için bir araç olarak kullanılabilmektedir. Bu teknik sayesinde, gereksiz cerrahilerin önüne geçilebilmektedir, kanser ve diğer bazı hastalıkların tespiti yapılabilmektedir. Ancak, MRS verilerinin doğruluğu ve sonuçların güvenilirliği ile ilgili bazı endişeler bulunmaktadır. MRS'nin keşfi sonrasında, bu sorunların üzerinden gelinmesi konusunda yaşanan gelişmeler devam etmektedir. Örneğin, kazanım tekniklerinin iyileştirilmesi, donanım ve protokollerin geliştirilmesi gibi gelişmeler bu sorunların çözümüne dönük olarak yaşanmıştır. Bu çabaların başlıca amacı, klinik tanı rutininde MRS kullanımı potansiyelini arttırmaktır. Günümüze kadar, MRS'nin birden fazla hastalık için non-invazif ve yardımcı tanıda başarıyla hizmet ettiği kanıtlanmıştır, ancak güvenilir kantifikasyon halen tartışmalı bir konudur ve daha fazla iyileştirme gerektirmektedir. MRS sonuçlarının doğruluğunu sağlamak için LCModel, AMARES, QUEST, AQSES gibi farklı TE'lerde farklı çekirdek ölçümlerinden alınan MR sinyallerinin analizi (kantifikasyon) sağlanarak, zaman ve frekans alanları açısından birkaç kantifikasyon yöntemi geliştirilmiştir. Tüm yöntemlerin farklı avantajları ve eksiklikleri bulunmaktadır, dolayısıyla yöntemin seçilmesi incelenen veriye bağlıdır.

2.11 Araştırmada kullanılan Fantomlardaki Metabolitler

2.11.1 N-Asetil Aspartat (NAA)

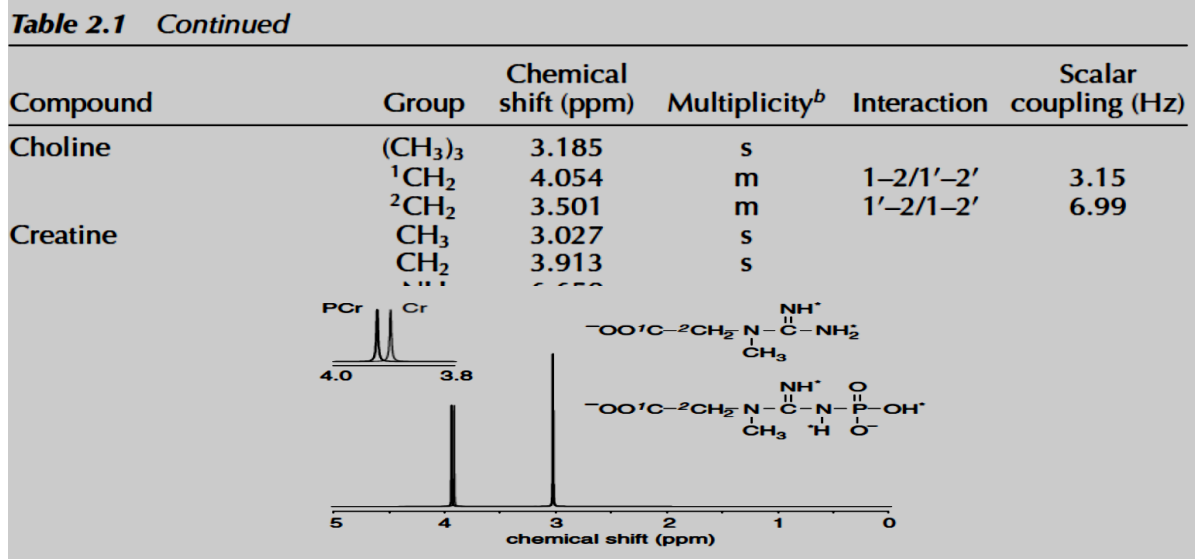
Normal beyin dokusu H-1 NMR spektrumlarında, NAA metil grubu, 2.01 ppm'de en yoğun rezonans kaynağıdır (Bkz. Şekil 12). Aspartat CH₂ ve CH gruplarına karşılık gelecek şekilde, 2.49 ppm, 2.67 ppm ve 4.38 ppm'de, daha küçük rezonanslar ikililerin ikilisi olarak görülür. Aspartat CH₂ ve CH grupları. Su ile değiştirilebilir şekilde, amit NH protonu, 7.82 ppm'de geniş, sıcaklığa duyarlı rezonans sağlar. Aşağıdaki şekil, NAA'yı gösteren, 2.06 ppm'de pike sahiptir.



Şekil 12 :2.01 ppm'de NAA teklisini göstermektedir(12).

2.11.2 Kreatin (CR)

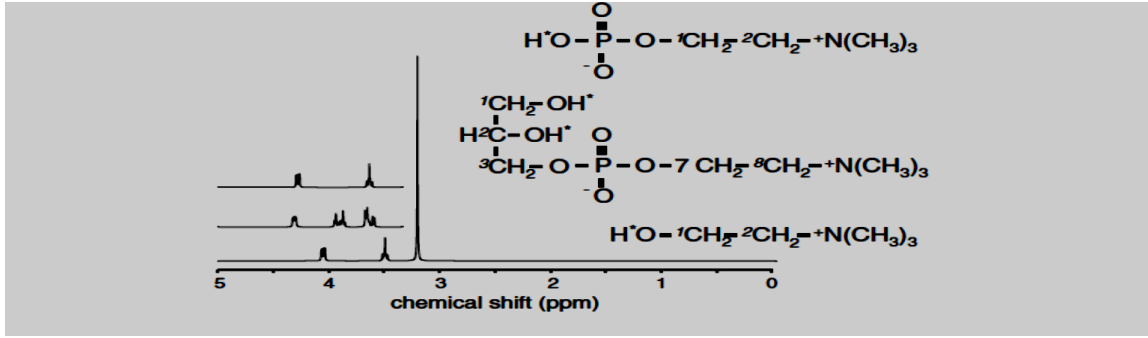
Dokunun enerji durumunu metabolitler yansıtır ve sahip oldukları stabilite nedeniyle, bağıl konsantrasyonların hesabı için bu metabolitler genellikle içsel (internal) referans olarak kullanılır. Toplam Kreatin (tCr), biri 3.03 ppm’de ve diğeri 3.9 ppm’de olmak üzere, iki tane tekli pik ile karakterize edilir(12). Şekil 13’ e göre metil rezonansları, hiçbir manyetik alanda ayırt edilemez, ancak metilen rezonansları, yaklaşık 7 T’den daha fazla manyetik alanlarda rutin tespiti için verecek şekilde yeterince ayırdır (~0.02 ppm)(12).



Şekil 13: Cr ve PCr için kimyasal yapıları ve simüle edilmiş H-1 NMR spektrumlarını göstermektedir(12).

2.11.3 Kolin (Cho)

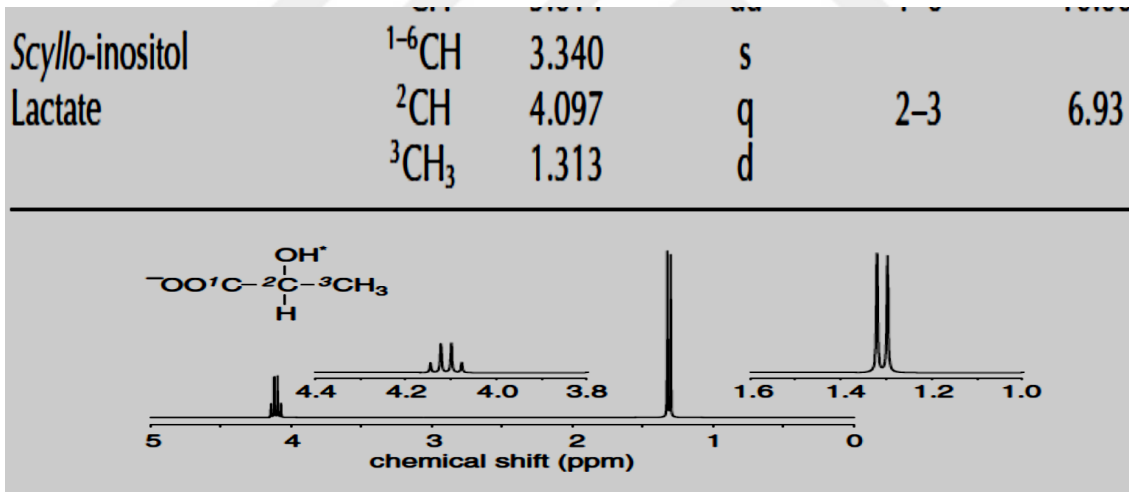
Kolin bileşenleri, beyin miyelini ve sıvı hücre membranlarında bulunur. Gözlemlenen başlıca pik tekli olarak 3.2 ppm’dedir ve bu, Cho, PCh (Fosforilkolin) ve GPC (Gliserofosforilkolin) arasında bir karışım içerir ve toplam Kolin (tCho) olarak ifade edilir (12). Şekil 14’ e göre, fosforilkolin (PC, üst), gliserofosforilkolin (GPC, orta) ve kolin (alt) için yapılar gösterilmiştir. Tüm NMR spektrumları, dokuz eşdeğer protondan doğmak üzere, 3.22 ppm’de güçlü tekli rezonansı sergilemektedir; 3.5 ve 4.3 ppm’de ise küçük farklılıklar gözlemlenebilir(2).



Şekil 14: Kolin içeren bileşenler için kimyasal yapıları ve simule edilmiş H-1 spektrumlarını göstermektedir(2).

2.11.4 Laktat

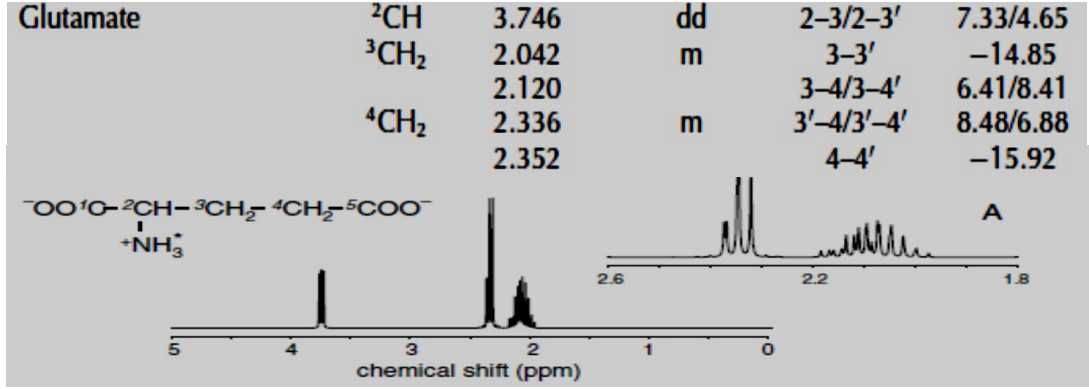
Laktat, anaerobik glikolizin son ürünüdür ve normal beyindeki düşük konsantrasyonları in vivo MRS'de gözlemi zorlaştırmaktadır. Karakteristik rezonansı, 1.31 ppm'de bulunan çiftlidir, ancak lipidler ve makromoleküllerden olan rezonanslar ile yüksek ölçüde çakışma gösterir. Ayrıca, 4.09 ppm'de rezonans üreten bir dörtlü, su rezonansı ile çakışabilir(12).



Şekil 15: Laktat için kimyasal yapıları ve simule edilmiş 1-H NMR spektrumlarını göstermektedir(12).

2.11.5 Glutamat (Glu)

3.74 ppm, 2.04 ppm ve 2.35 ppm'de rezonanslara sahiptir, dolayısıyla GABA, NAA ve Gln rezonansları ile çakışması hesaplamayı karmaşık hale getirir(12).



Şekil 16 Glutamat için kimyasal yapıları ve simule edilmiş 1-H NMR spektrumlarını göstermektedir(12).

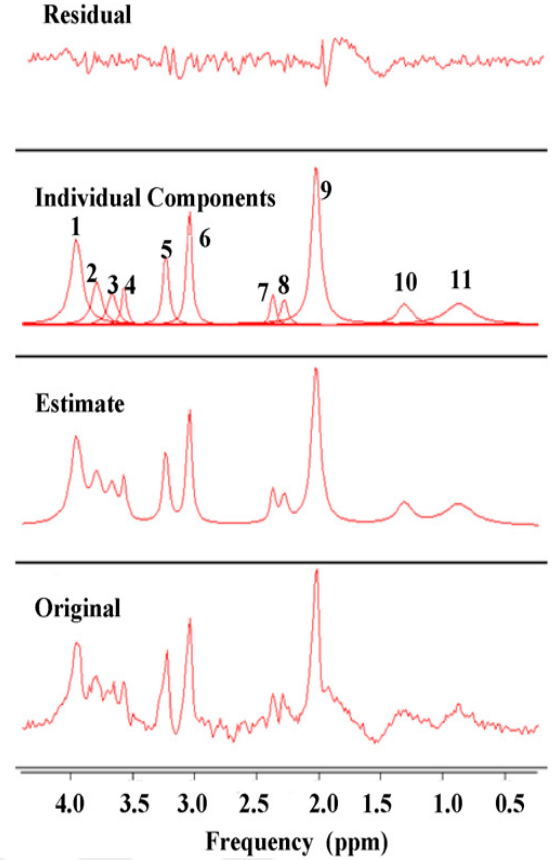
2.12 Analiz Teknikleri

Medikal veya biyomedikal analiz açısından hastalık tanılarının doğru ve etkili bir şekilde gerçekleştirilmesi ile ilgili olarak MRS sinyalleri büyük önem taşımaktadır. Ancak, MRS sinyallerinin genel özelliği düşük sinyal-gürültü oranı ve üst üste binen piklerdir. Bu durumlarda, nümerik entegrasyon gibi basit sinyal algoritmaları yeterli değildir. Yakın tarihlerde, matematiksel model fonksiyonlarına bağlı olarak daha ileri zaman alanı teknikleri geliştirilmiştir

2.12.1 Advanced Method for Accurate, Robust ve Efficient Spectral fitting (AMARES)

AMARES (Advanced Method for Accurate, Robust ve Efficient Spectral fitting), zaman alanındaki gürültülü manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) parametrelerinin kesin ve etkili bir şekilde hesaplanmasını sağlayan gelişmiş bir yöntemdir. Zaman alanında referans yöntemi olarak VARPRO (Variation Projection) alınmıştır. VARPRO, değişken projeksiyon fonksiyonelinin minimize edilmesi için basit bir Levenburg-Marquardth algoritması kullanır. Bu değişken projeksiyon fonksiyoneli, veri ve model fonksiyonu arasındaki kareler toplamı farkının minimize eden genel bir fonksiyonelden türetilir. AMARES, MRS veri analizinin sağlamlığını geliştirecek şekilde genel fonksiyonu minimize eder. Ayrıca, başvurulabilecek önceki bilgi türleri seçeneğini büyük ölçüde genişlettiğinden, VARPRO çoklu (multiplet) yaklaşımı yerine, AMARES önceki bilginin kullanılması için tekli (singlet) yaklaşımı kullanır. AMARES'in diğer yeni özellikleri ise eşleşme eko sinyalleri imkânı, her pik için Lorentz ve Gauss hat şekli seçimi ve parametreler alt ve üst sınırları belirlemesidir. Kesinlik, sağlamlık ve esneklik açısından, VARPRO'ye kıyasla, simulasyonlarda ve in vivo deneylerde AMARES'in daha iyi bir performans sergilediği doğrulanmıştır(7).

Peak #	Peak	Freq (ppm)	T2 (ms)	Amplitude	SD (Amp)
1	Cr/PcR	3.954	23.1	5.273e-3	4.295 e-4
2	Gln/Glu	3.790	25.8	2.380e-3	6.075 e-4
3	mI	3.665	28.9	1.620e-3	6.084 e-4
4	Tau	3.571	54.4	1.103e-3	2.997 e-4
5	GPC/PC/Cho	3.235	45.6	2.278e-3	1.904 e-4
6	Cr/PcR	3.045	52.6	3.152e-3	1.811 e-4
7	Gln	2.373	54.4	8.569e-4	2.373 e-4
8	Glu	2.283	39.7	9.447e-4	2.831 e-4
9	NAA	2.026	30.8	7.428e-3	2.300 e-4
10	Lac	1.313	16.9	1.772e-3	3.627 e-4
11	Lipid	0.872	9.0	3.339e-3	4.857e-4



Şekil 17: jMRUI programı ile işlenmiş çoklu voksel MRS verileri. Metabolitlerin kantifikasyonu için jMRUI (AMARES) paketi kullanılmıştır. Data, 3T MRI tarayıcı kullanılarak toplanmıştır(4).

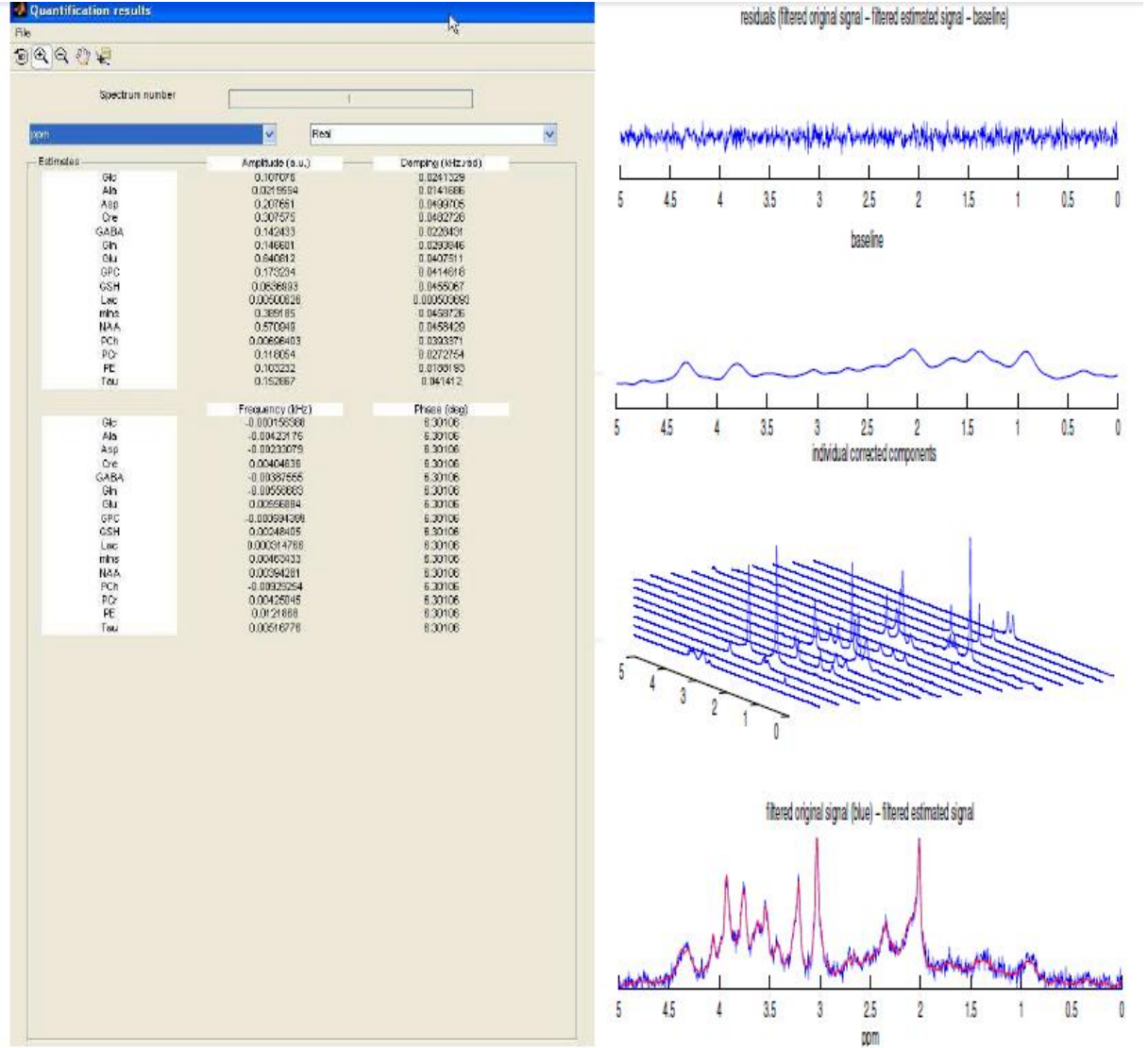
2.12.2 Quantitation based on Quantum Estimation (QUEST)

QUEST, Nonlinear Küçük Kare (NLLS) ile Lorentz düzeltmeleri ile deneysel sinyale herhangi bir hat şeklinin eşlik etmesini sağlayan zaman alanı kantifikasyon yöntemidir. QUEST (QUantitation based on QUantum ESTimation) algoritması, zaman alanında, in vivo verilerde mevcut metabolitlerin sinyallerinin kombinasyonu ile eşleşir. QUEST şunları temel alır:

- Ham sinyal ve model fonksiyonu arasındaki mesafeyi minimize eden model parametrelerinin bulunmasını hedefleyen non-lineer küçük kareler algoritması. Metabolit taban setinin ideal sinyalleri bulunan manyetik alan heterojeniteleri nedeniyle doğan distorsiyonların otomatik olarak telafi edilmesini mümkün kılar. Bunun sağlanması için eşleşme prosedüründe frekans kaymaları ve küçük ekstra sönümlendirme (damping) faktörleri kullanılır.
- Metabolit taban seti. Metabolitlerin sinyalleri, spin Hamilton parametreleri kullanılarak kuantum mekaniğine göre hesaplanır(23).

2.12.3 Automated Quantification of Short echo time MRS signals (AQSES)

Bu zaman alanı analiz yöntemi, özellikle de matematik modelin önceden tanımlanmış metabolit profillerin taban seti ile eşleştiği, kısa TE MRS sinyalleri için geliştirilmiştir. Bu eşleşmeden türetilerek metabolit büyüklükleri elde edilir, bunlar kantifikasyon için kullanılan Lorentz hat şekilleri ile düzeltilmiş metabolit profillerinin lineer kombinasyonunun ağırlıklandırılan katsayılarını temsil eder. Son olarak, bu değerler, hesaplanan tüm metabolit konsantrasyonlarına karşılık gelmektedir. AQSES, Java açık kod kullanımı AQSES GUI'de (De Neuter vd., 2007; Pouillet vd., 2007), MatlabR grafik kullanıcı arayüzü SPID içinde analiz yöntemi olarak (Pouillet, 2008) ve jMRUI yazılım paketi (versiyon 41.) içinde eklenti olarak (Stefan vd., 2009) mevcuttur (13).



Şekil 18: Aşağıdaki kazanım parametreleri ile 9.4 T Bruker Biospec küçük hayvan MR tarayıcı (Bruker BioSpin MRI, Ettlingen, Almanya) ile fare beyininden in vivo H-1MRS sinyalinin SPID’de AQSES ile alınan analiz sonuçları penceresi: PRESS sekansı, TR=4 s, TE=12 ms, SW=4 KHz, NDP=2048 noktaları ve 256 ortalama, ilgili hacim (VOI)= $3 \times 1.75 \times 1.75 \text{ mm}^3$. Analiz için kullanılan 16 metabolit taban seti in vitroda ölçülmüştür. Sağ: artık grafiği, eğri referans değeri, hesaplanan metabolitler ve hesaplanan sinyal ile orijinali (17).

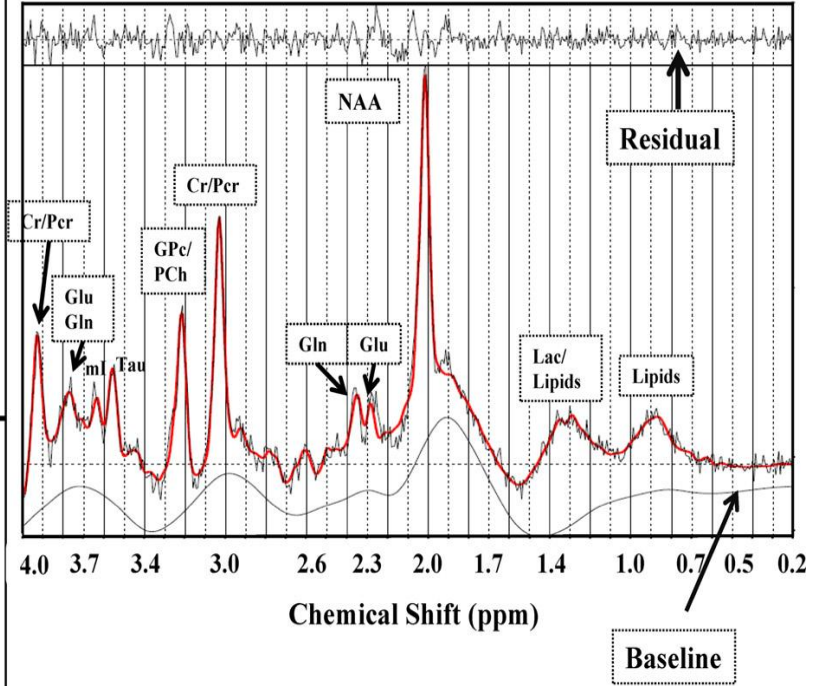
2.12.4 LC MODEL

LCModel yöntemi, in vivo spektrumu, her bir metabolit solüsyonundan edinilen in vitro spektrumların Lineer Kombinasyon Modeli olarak analiz eder. Ayrı ayrı pikler yerine, tüm spektrumların modeline yardımcı olarak, metabolit spektrumların karmaşıklığı bir avantaja dönüşmüştür, çünkü bir frekans bölgesinde neredeyse aynı spektrumlara sahip olan iki metabolit, spektrumun diğer kısımlarında farklı sinyallere sahiplerse de çözülebilir. İn vivo spektrumlarda kullanıldığı gibi, in vitro spektrumların model kütüphanesi için aynı sekansı kullanarak, eşleşme nedeniyle olan multipler yapıları gibi komplikasyonlar otomatik olarak

dikkate alınır ve önceki bilginin tamamı dahil edilir. Artık eddy akımları ve alan inhomojenitesine bağlı olarak, hat şeklinin temel formu büyük ölçüde farklılık göstereceğinden, hat şeklinin ve referans değerinin tahmin edilemeyen formları daha zordur. Benzer şekilde, özellikle daha fazla bilgi sağlayıcı kısa eko zamanı spektrumları ile makromolekül ve lipit rezonansları (kısmen baskılanan sudan doğan nedensel olmayan sinyalin yanı sıra) parametrelerinden zor bir referans değeri oluşturur. Çok az parametreye sahip modeller, yanlış modelleme aracılığıyla yanılmayı arttırır. Aşırı fazla parametre ise, kararsızlık ve aşırı eşleşme ile artefaktlar doğurur. Her iki durumda da, konsantrasyon hesaplarındaki hatalar artar. LCModel, neredeyse modelden bağımsız kısıtlı düzenleme yöntemi kullanır, bu yöntemde veri ile uyumlu şekilde en düzgün hat şekli ve referans değeri bulunarak iki durum arasındaki en iyi senaryoya ulaşılmaya çalışılır. Bu regülarizasyon yönteminin amacı, hat şekli veya referans değeri açısından sadece verinin izin verdiği kadar karmaşıklığın yansıtılmasıdır (istatistik testleri temelinde). Dolayısıyla, model kendisini veriye göre adapte etmektedir; subjektif, sabit, parametrelere bağlı model gerekmez. Bu sayede esneklik sağlanır, aynı zamanda da, aşırı veya yetersiz parametreler nedeniyle doğabilecek konsantrasyon hatalarının önüne geçilir(2).

Conc.	%SD	/Cre	Metabolite
0.000	999%	0.000	Ala
1.379	45%	0.254	Asp
5.424	4%	1.000	Cre
1.984	28%	0.366	GABA
1.932	27%	0.356	Glc
0.653	148%	0.120	Gln
5.244	15%	0.967	Glu
1.382	5%	0.255	GPC
0.000	999%	0.000	PCh
0.785	62%	0.145	Lac
3.969	8%	0.732	mI
7.126	4%	1.314	NAA
0.985	42%	0.182	NAAG
0.000	999%	0.000	Scyllo
2.003	29%	0.369	Tau
0.512	96%	9.4E-02	GSH
0.776	37%	0.143	-CrCH2
0.983	37%	0.181	Gua
1.382	5%	0.255	GPC+PCh
8.111	4%	1.495	NAA+NAAG
5.897	21%	1.087	Glu+Gln

12.824	45%	2.364	Lip13a
0.000	999%	0.000	Lip13b
3.886	48%	0.716	Lip09
2.072	83%	0.382	MM09
1.785	73%	0.329	Lip20
0.000	999%	0.000	MM20
0.796	142%	0.147	MM12
6.174	38%	1.138	MM14
0.000	999%	0.000	MM17
12.824	45%	2.364	Lip13a+Lip13b
19.793	28%	3.649	MM14+Lip13a+L
5.959	29%	1.099	MM09+Lip09
1.785	73%	0.329	MM20+Lip20



Şekil 19: LCModel programı ile işlenmiş tekli voksel MRS verileri Nörometabolitler değerlendirilmiştir ve kantifikasyon sonuçları ayrı ayrı gösterilmiştir. Data, 3T MRI tarayıcı kullanılarak toplanmıştır(4).

3.GEREC ve YÖNTEM

Çalışmamızda GE DISCOVERY MR950 marka 7.0 T MR sistemi (GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, ABD)ve MRS değerlendirmelerine ait beş farklı fantom kullanılmıştır. MRS verileri, PRESS ve STEAM sekansları kullanılarak elde edildi. Her bir fantomda PRESS ve STEAM için kullanılan parametreler tümüyle aynıydı; PRESS sekansında TE=30 ms, TR=2000 ms, 128 tarama, STEAM sekansında ise, TE=30 ms, TR=2000ms ve 128 taramadır.

Zaman alanında MRS elde edildikten sonra doğru sırada uygulanan ön işlem yöntemleri aşağıda gösterilmiştir.

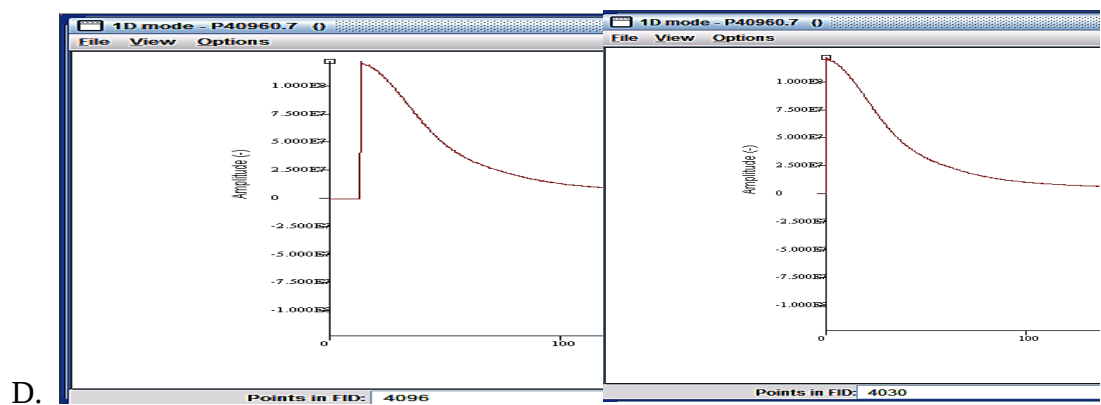
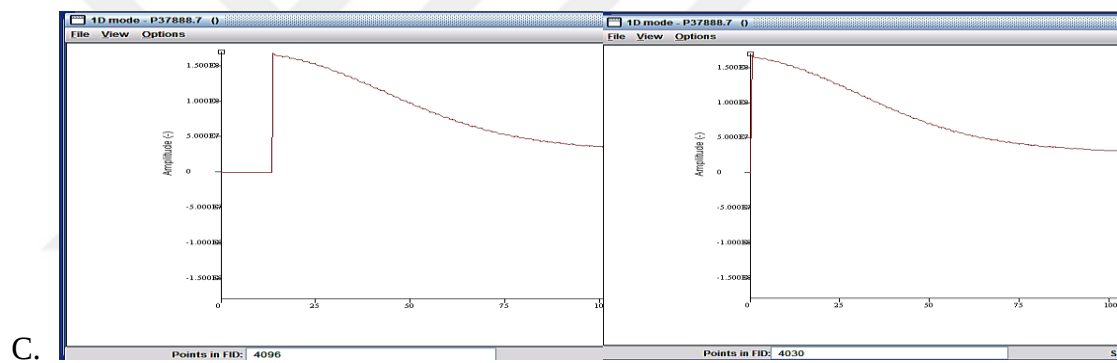
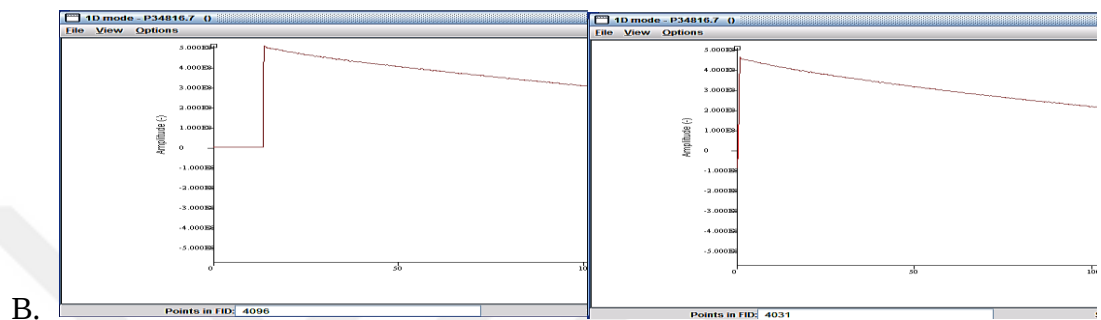
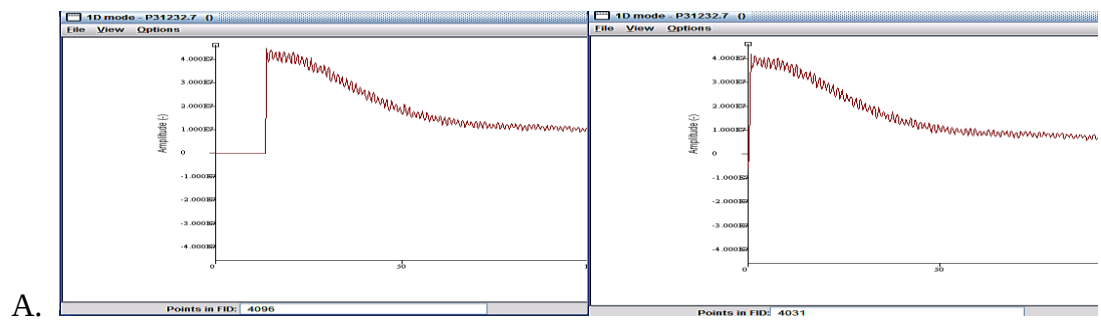
3.1 7 Tesla in vitro MR sinyallerinin ön işlemi

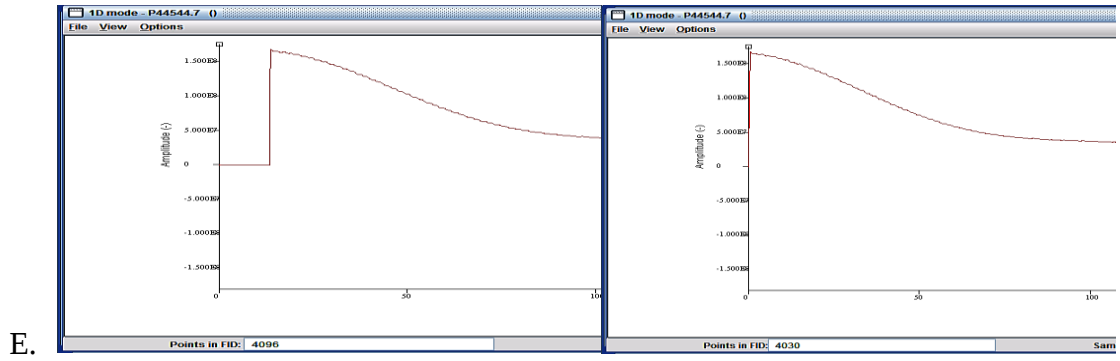
Hassas bir kantifikasyon öncesi, en önemli adım MR sinyali işlemidir. GE DISCOVERY MR950 7.0 T MR sistemi (GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, ABD) ile beş farklı fantom kullanılmıştır. PRESS sekansı, TE=30 ms, TR=2000 ms, 128 tarama, STEAM sekansı, TE=30 ms, TR=2000 ms ve 128 tarama tümü için aynı olan kazanım parametreleridir.

Doğru sırada uygulanan ön işlem yöntemleri aşağıda gösterilmiştir.

3.1.1. Kesme

Sistem nedeniyle, zaman alanı sinyallerinin ilk veri noktaları başlangıçta sıfırdır. FID açısından sapmalara neden olur. Dolayısıyla, kesme ile bunların FID’da ortadan kaldırılması gerçekleşmelidir. Toplanan sinyallerin ilk 62 tanesi sıfırdır. jMRUI programı içerisinde bulunan “Truncation” işlemi ile 62 tane sıfır sinyali elimine edilir. Böylece elimizde sadece fantomlardan elde edilen gerçek sinyaller kalır.



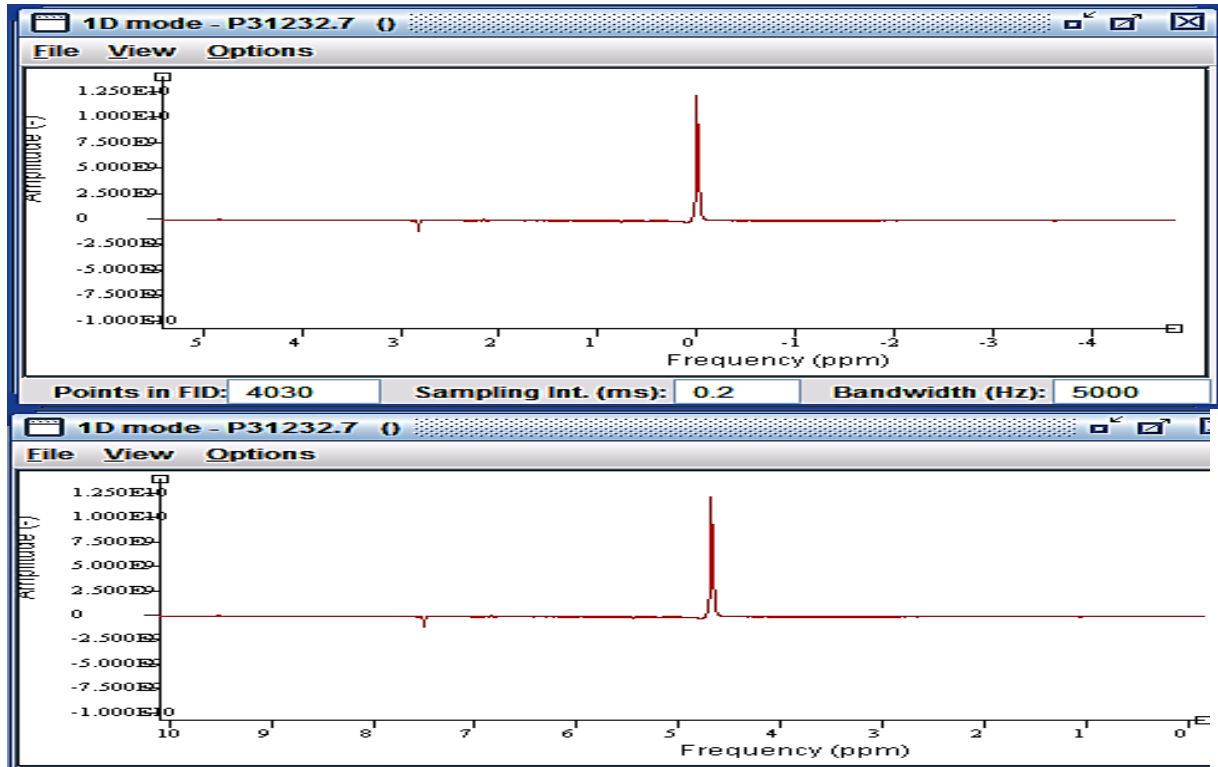


Şekil 20 A,B,C,D,E' de farklı fantomlardan elde edilen sinyallerin kesme öncesi(soldaki) ve sonrası(sağdaki) FID grafikleri gösterilmiştir.

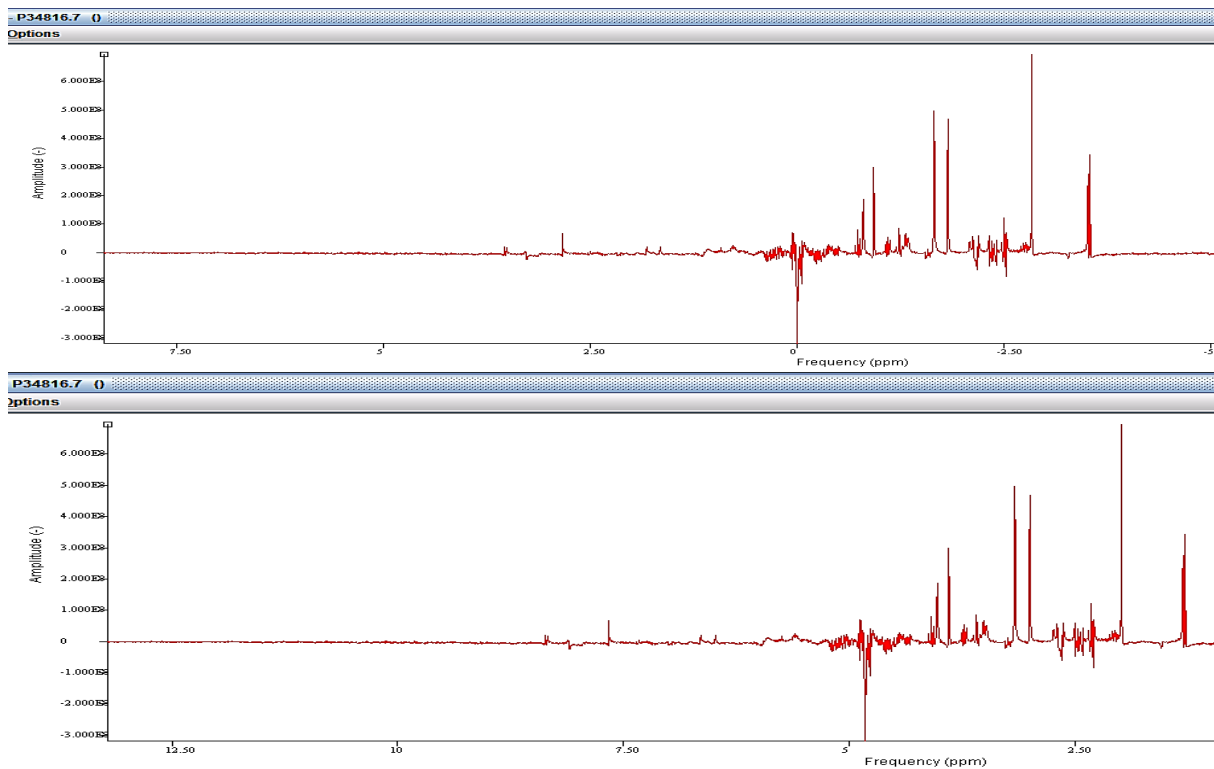
3.1.2 Frekans Hizalama

Bu ön işlem adımında, FID frekans alanına çevrilir ve spektrumlar, bazı fark edilebilir pikler istenilen frekans lokasyonlarına erişecek şekilde kaydırıldı. Bu işlemde, iyi bilinen gözlemlenebilir bir metabolit olan su kullanılmıştır ve spektrumdaki yeri 4.7 ppm'dir. Dolayısıyla, su piki referans noktası olarak kullanıldı ve spektrumlar bu pik noktasına göre hizalandı.

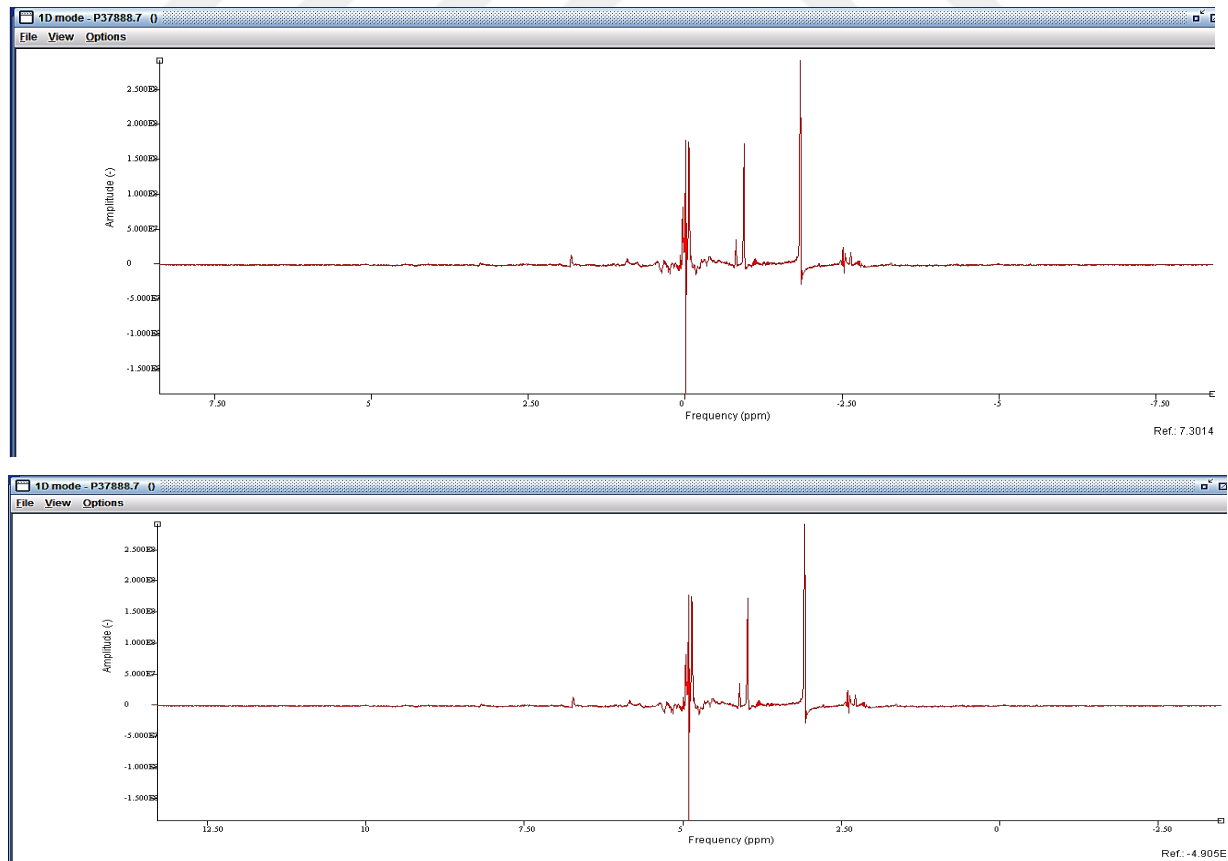
A.



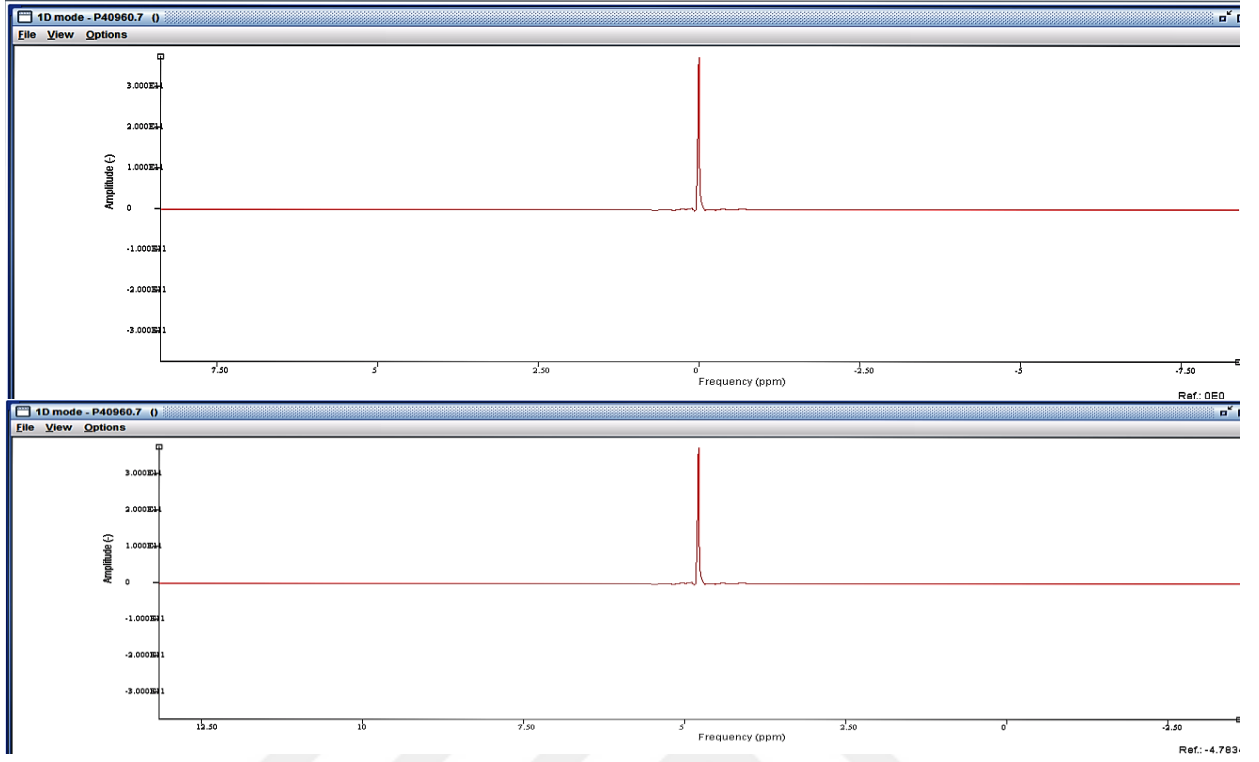
B.



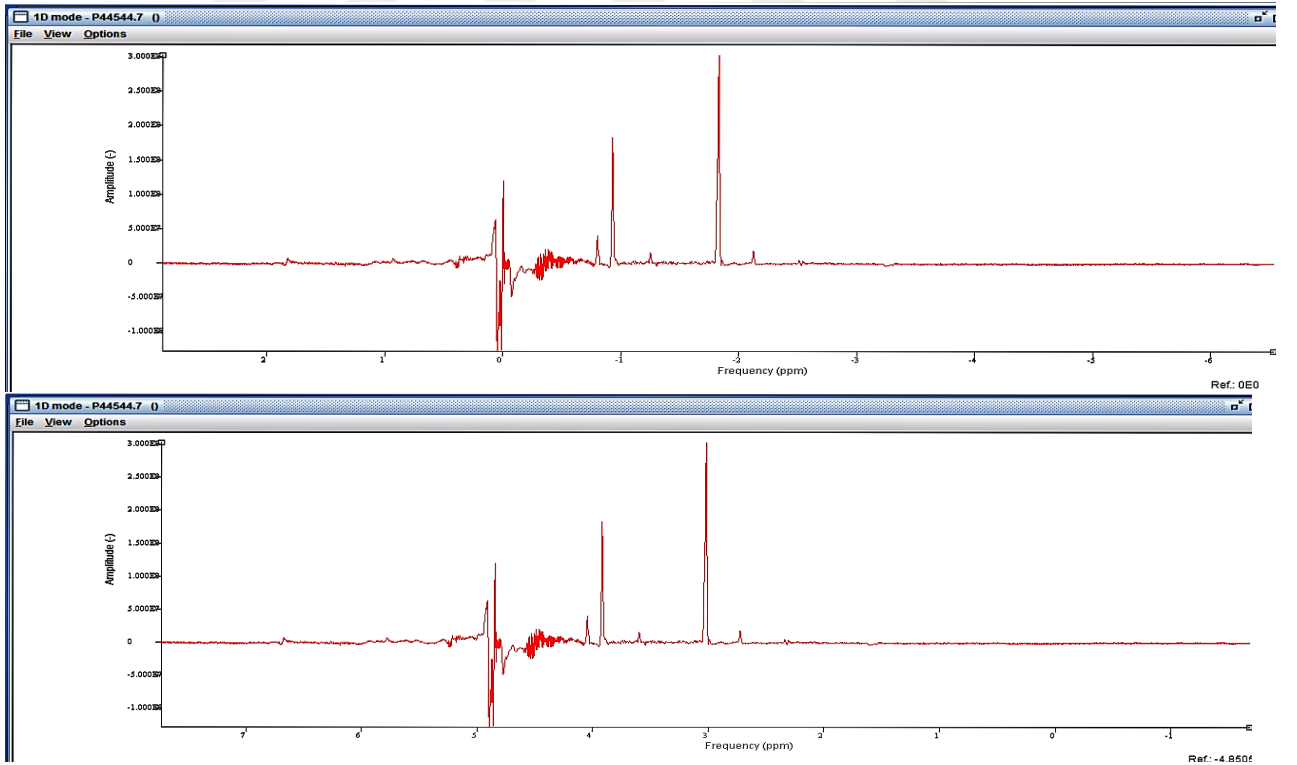
C.



D.



E.



Şekil 21: A,B,C,D,E' de farklı fantomlardan elde edilen sinyallerin frekans hizalama öncesi(ustteki) ve sonrası(alttaki) spektrumlar gösterilmiştir. A) NAA acqua, B) Fantom Brain, C) Fantom GLU 14A, D) Fantom GLU 14B, E) Fantom GLU 14C

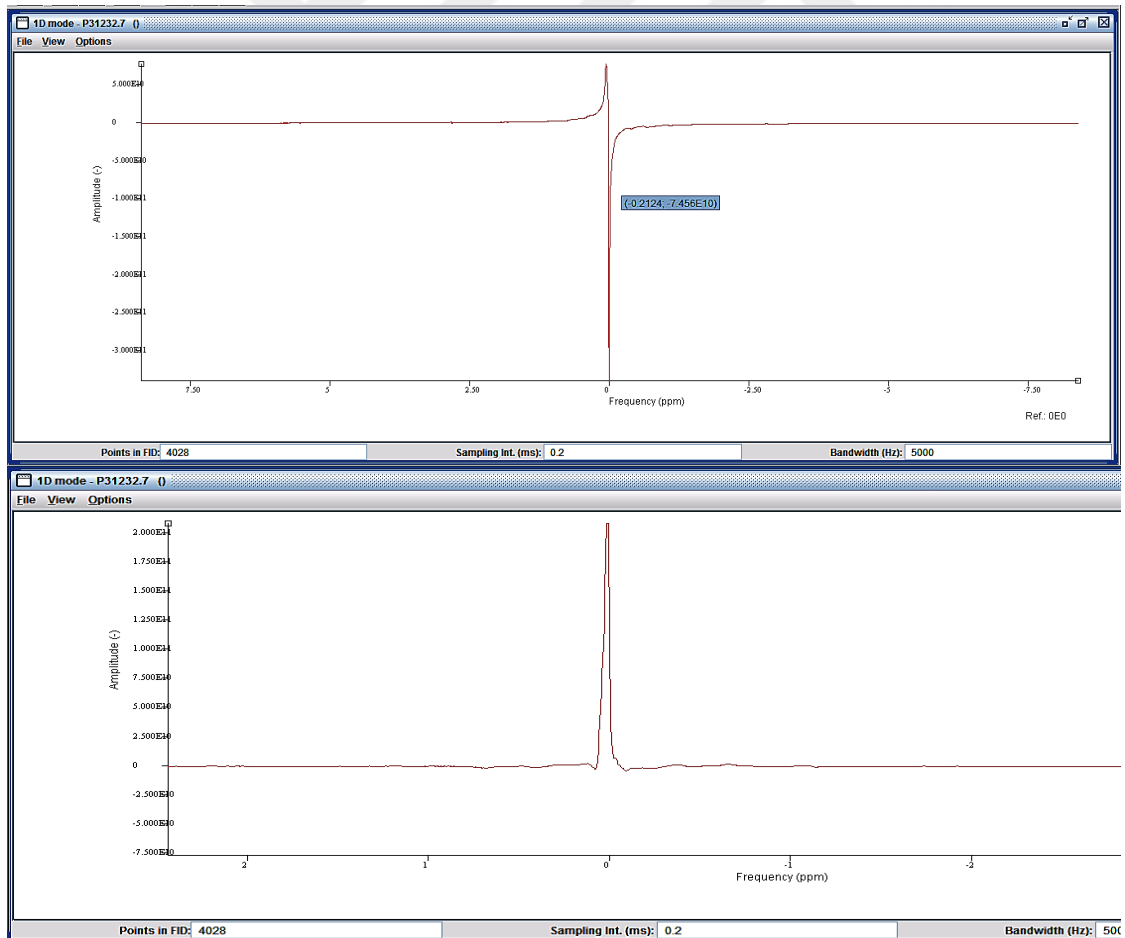
3.1.3 Faz Düzeltme ve Referans Değeri Düzeltme

Kısa TE’de ölçülen H-1 MRS sinyalleri, spektrumların referans değerini etkileyebilecek, makromoleküllere ve lipitlere ve de metabolitlere ilişkin bilgiler içerir. Bu referans değer, piklerin veya metabolit profillerinin yanlış eşleşmesine neden olarak metabolit miktarlarını etkiler (17).

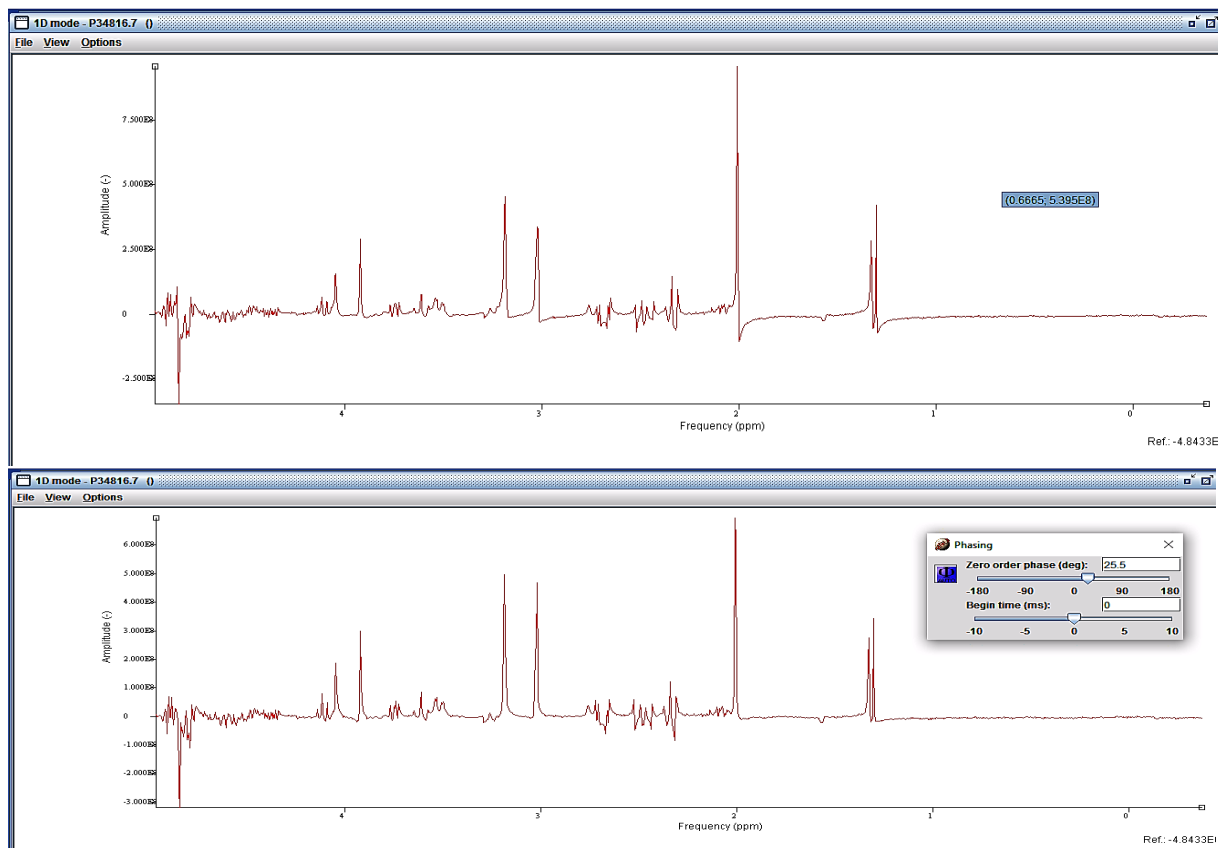
İn vivo MRS sinyallerinin metabolit miktarlarının belirlenmesi açısından referans değerinin hesaplanması büyük önem taşır ve birçok sistematik hatanın kaynağı olabilir, dolayısıyla doğru düzeltme/hesap yöntemi gereklidir.

Bu nedenle kesme ve frekans düzeltmeleri sonrasında doğru metabolit konsantrasyon değerlerini belirleyebilmek için faz düzeltme ve referans değeri düzeltme işlemleri gerçekleştirildi.

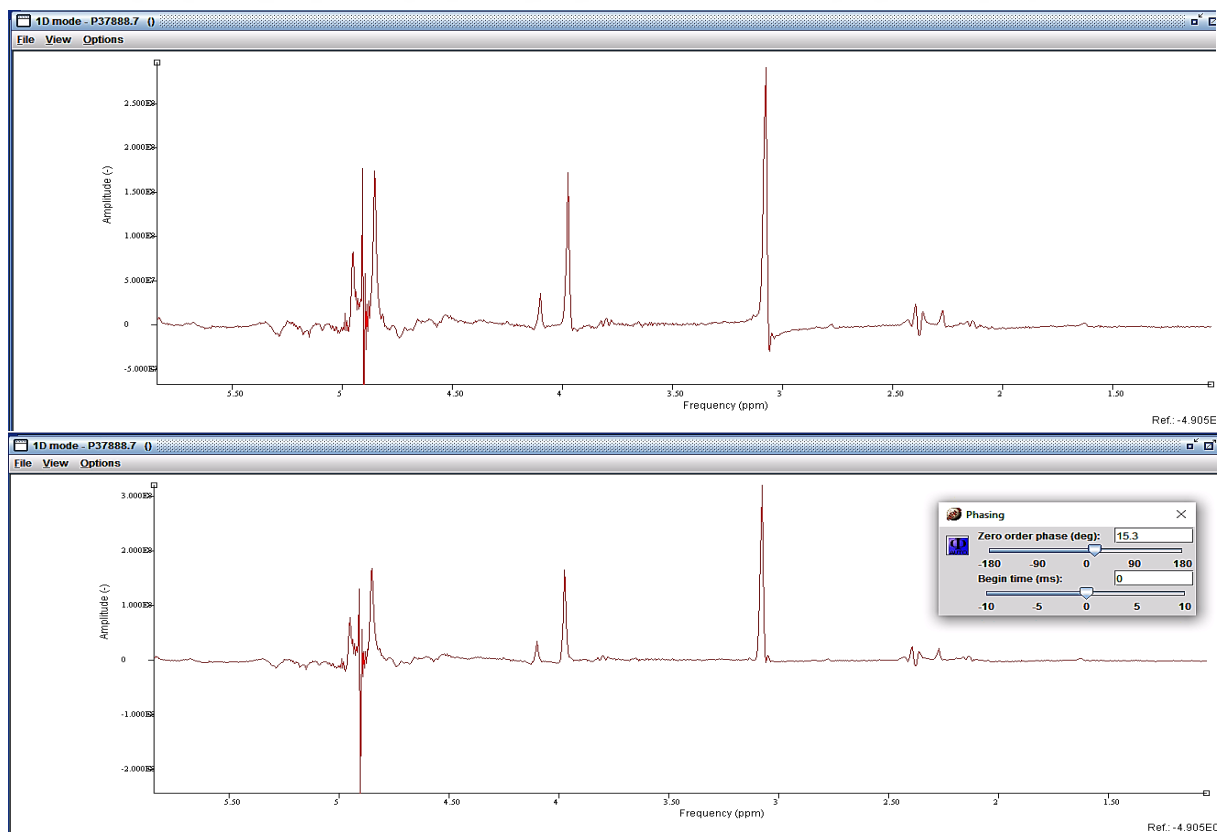
A.



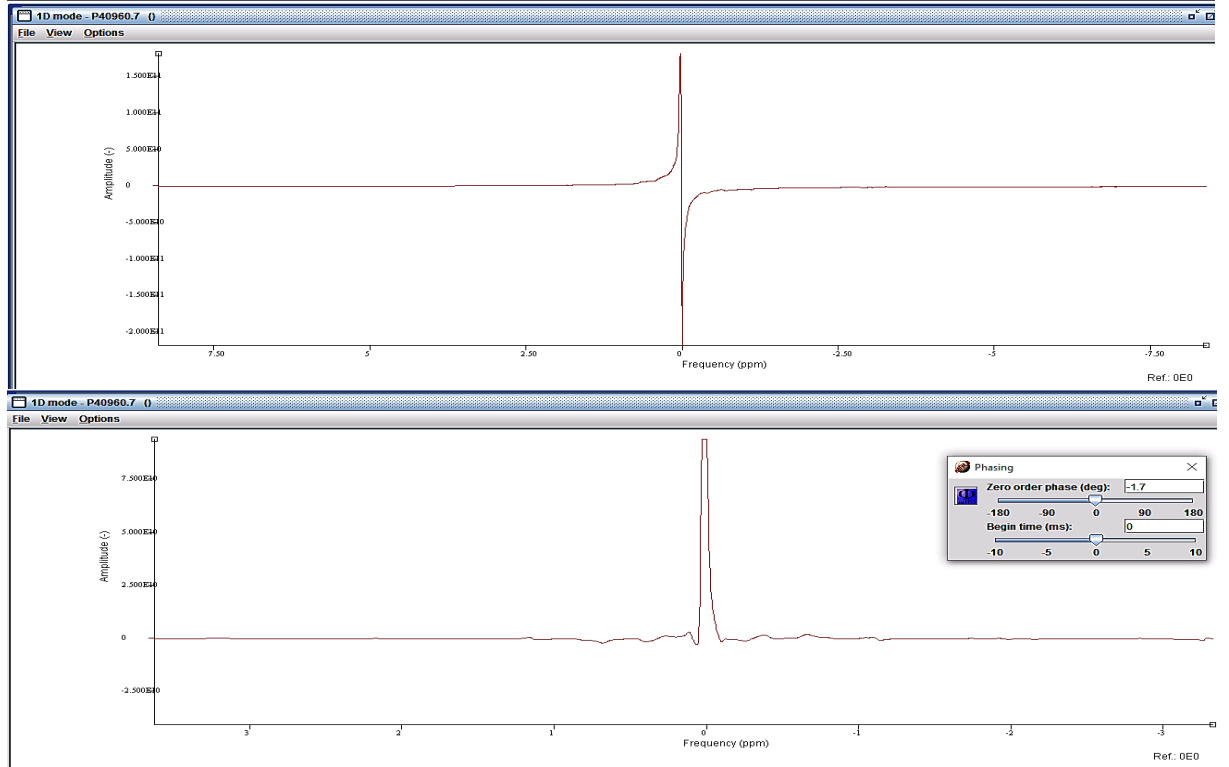
B.



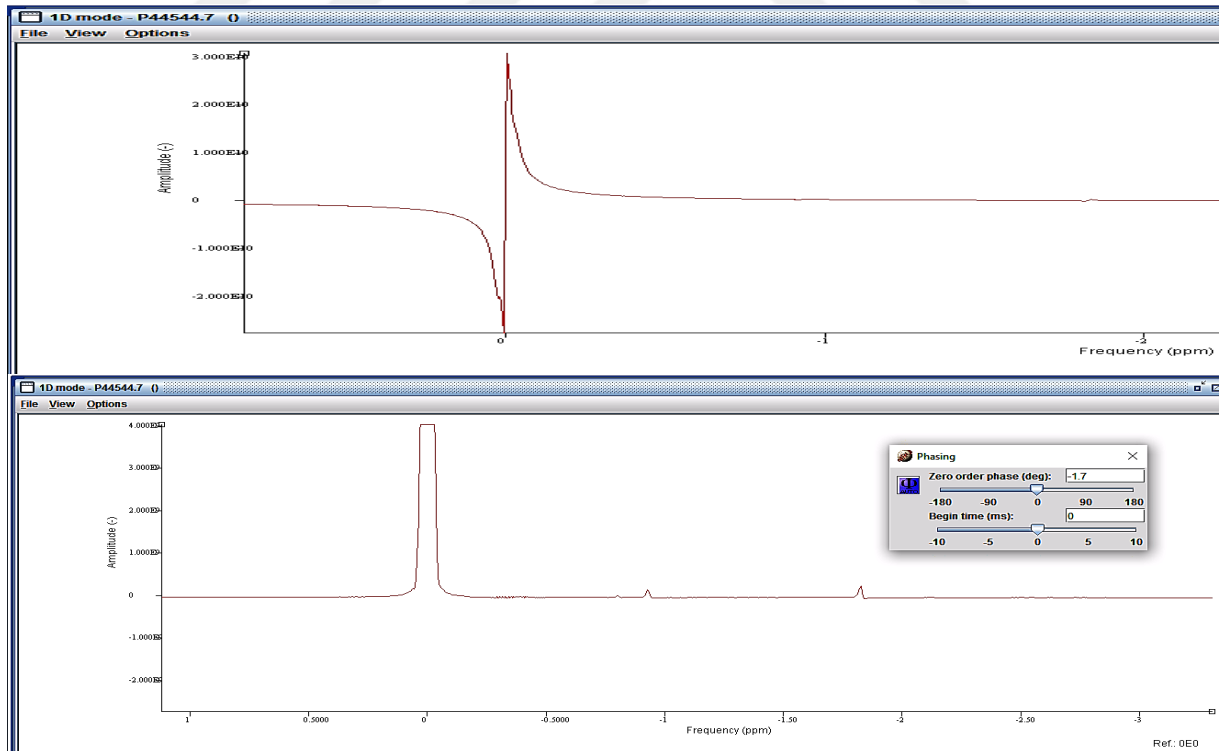
C.



D.



E.

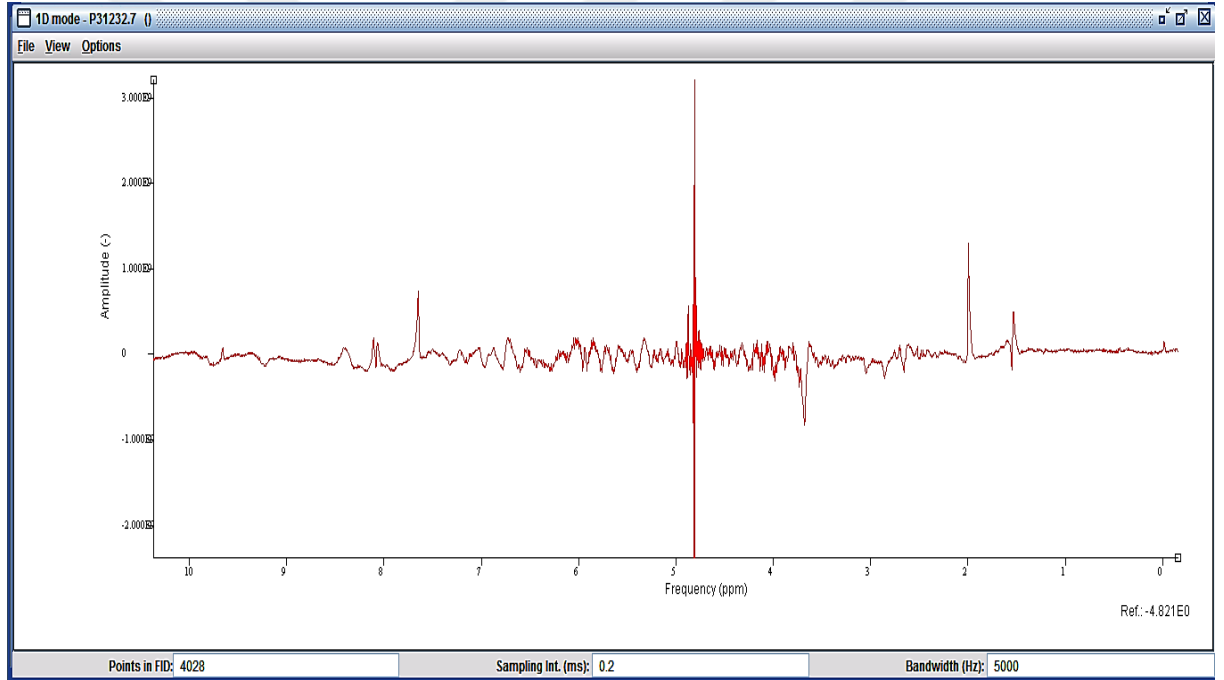


Şekil 22 A,B,C,D,E' de farklı fantomlardan elde edilen sinyallerin faz düzeltme ve referans düzeltme öncesi(üstteki) ve sonrası(alttaki) spektrumlar gösterilmiştir. A) NAA acqua, B) Fantom Brain, C) Fantom GLU 14A, D) Fantom GLU 14B, E) Fantom GLU 14C

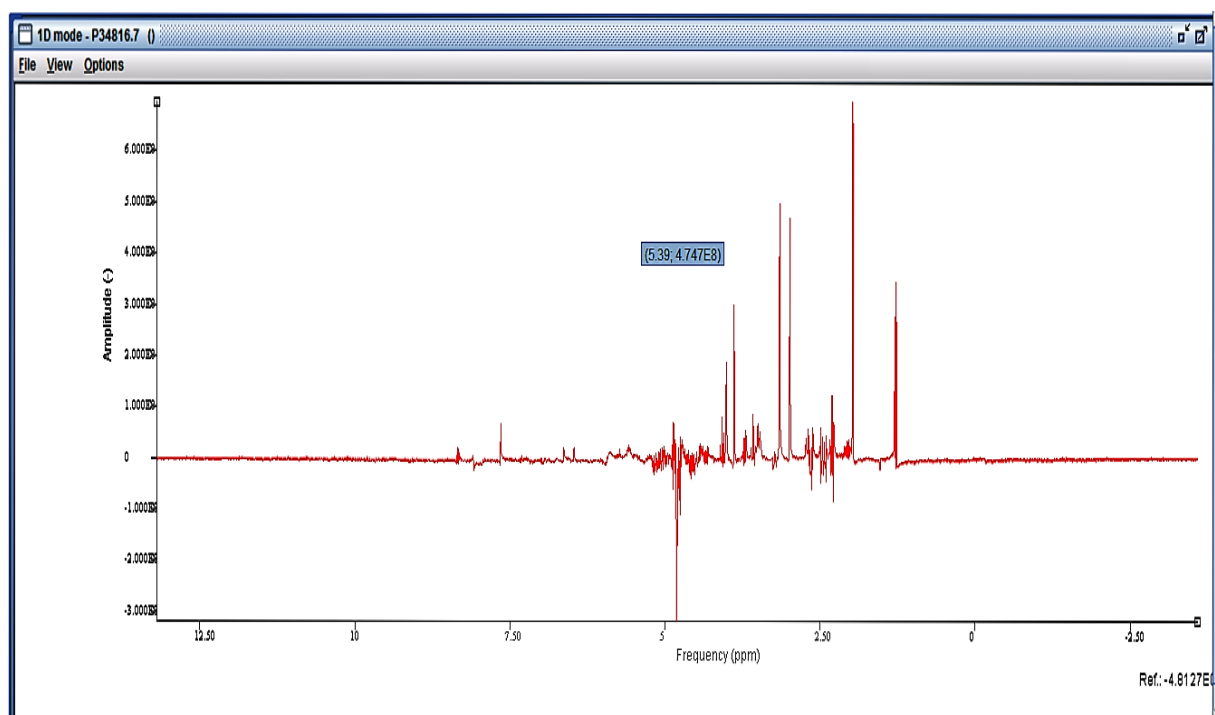
3.1.4 Artık Suyun Filtrelenmesi

H-1 MRS sinyali, metabolitlerinkinden bin birim daha fazla su piki içerir. Dolayısıyla, metabolitlerin görüntülenmesi için bu su piki bastırılmalıdır. MRS ölçümü sırasında su rezonansı kısmen bastırılmasına rağmen, metabolit rezonansların etkilenmeden daha fazla ortadan kaldırılması için artık suyun güvenilir bir şekilde filtrelenmesi gereklidir. Ayrıca, özellikle de kısa TE’de, bu artık suyun ucu, makromolekül/lipitlerin referans değeri ile kesişebilir ve doğru kantifikasyon açısından sorunlar oluşturabilir. Bu nedenle daha iyi metabolit analizi yapabilmek için sinyal işlemenin son basamağı olarak da baskılanmış su piki biraz daha ortadan kaldırılmaya çalışıldı.

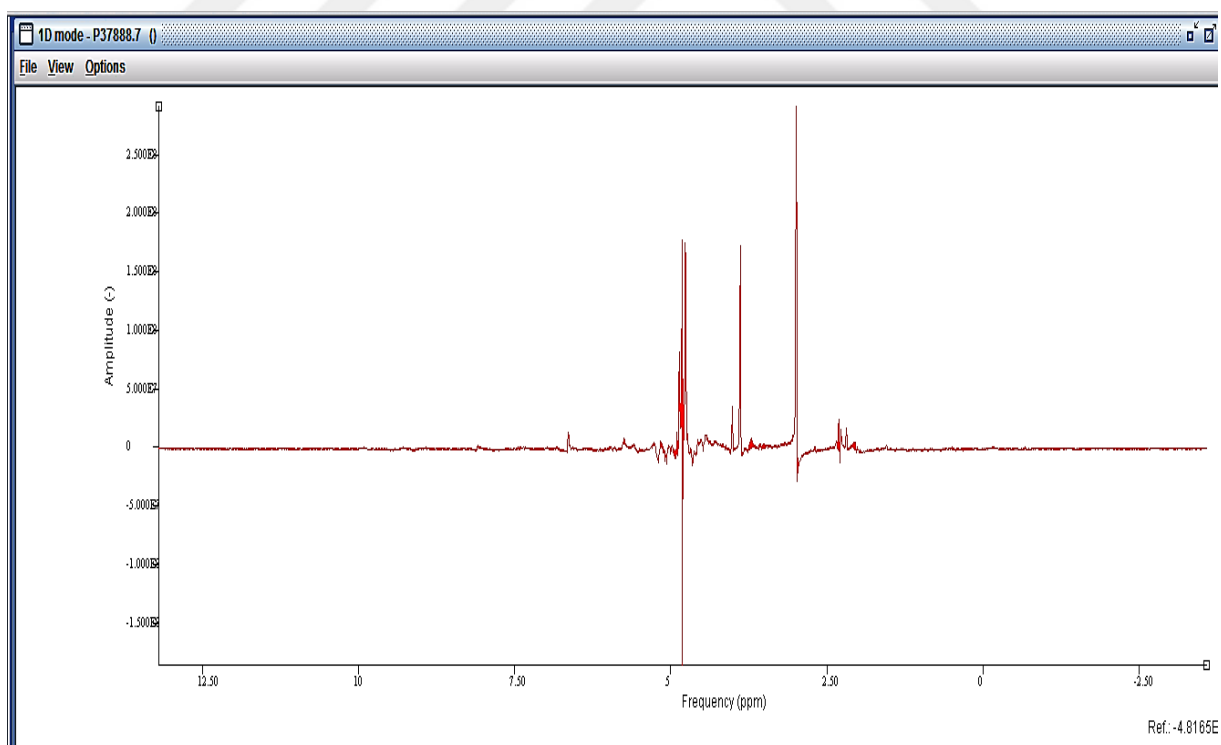
A.



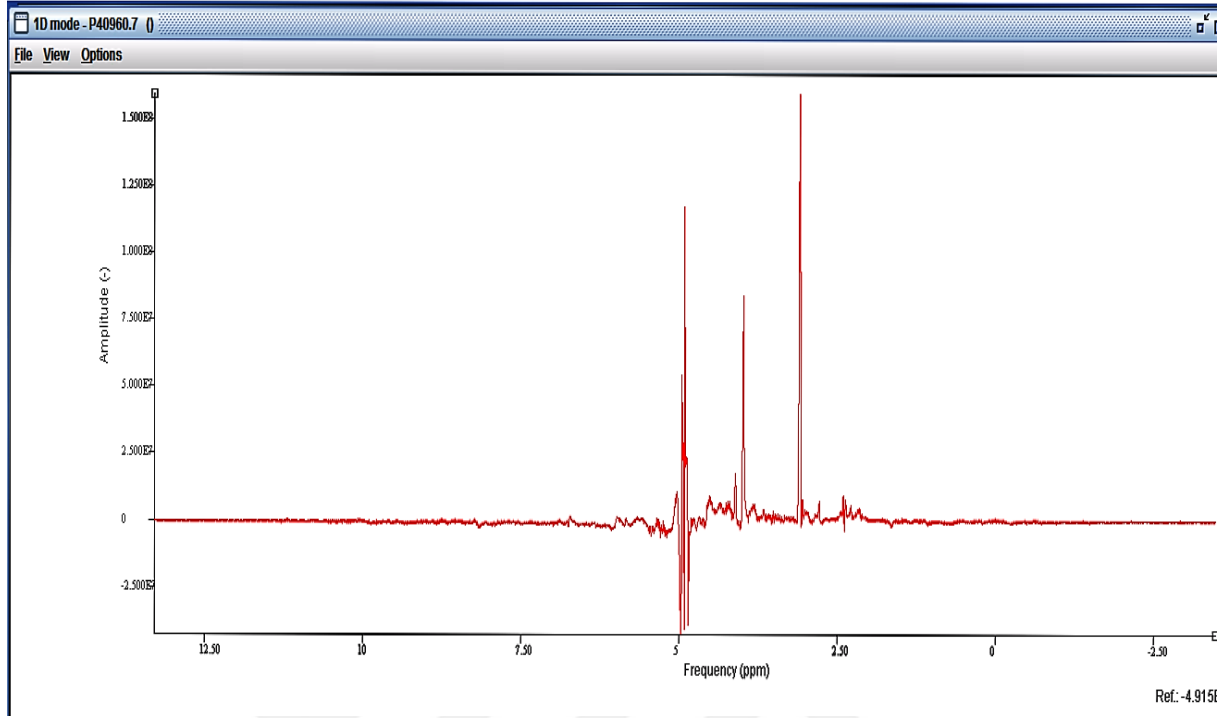
B.



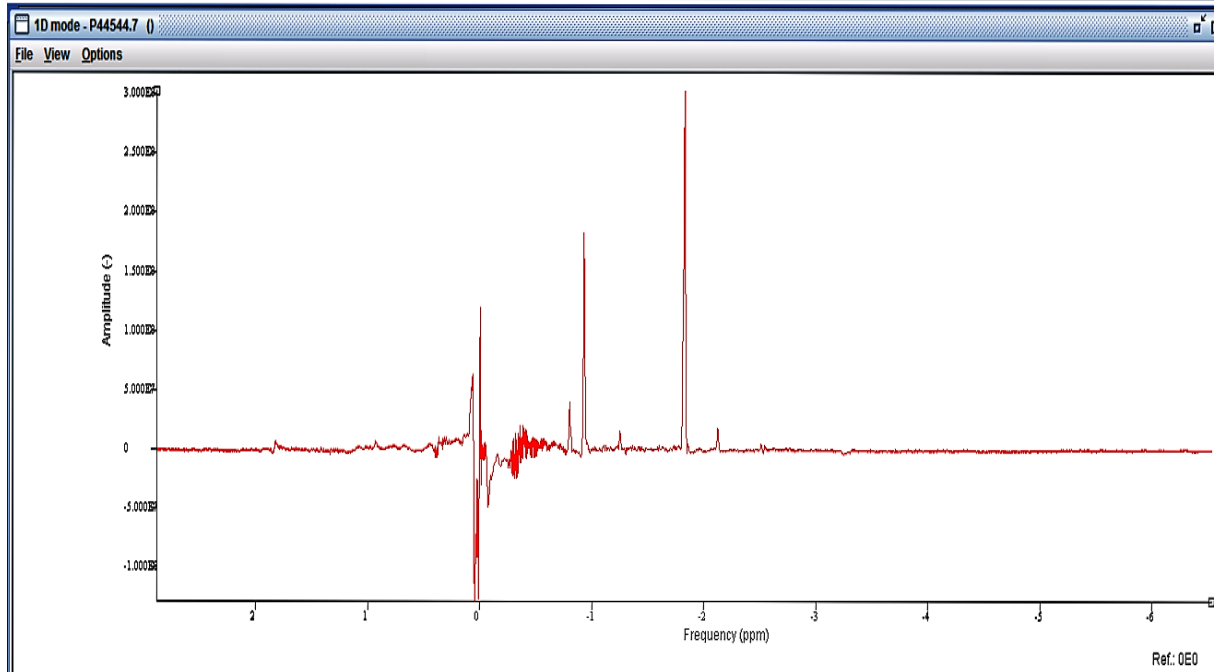
C.



D.



E.



Şekil 23 A,B,C,D,E' de farklı fantomlardan elde edilen sinyallerin artık suyun filtrelenmesi sonrası spektrumlar gösterilmiştir. A) NAA acqua, B) Fantom Brain, C) Fantom GLU 14A, D) Fantom GLU 14B, E) Fantom GLU 14C

3.2 Araştırmanın Tipi

Çalışmada beş farklı fantomla 7 Tesla Manyetik Rezonans Görüntüme cihazında MRS sinyalleri elde edilecektir. Daha sonra “jMRUI” programı ile analiz öncesi işlem basamaklarından geçirilip metabolit konsantrasyonlarının miktarlarının ölçülebileceği hale getirilecektir. Ardından miktar ölçüm tekniklerinden biri olan “jMRUI” programındaki AMARES tekniği kullanılarak metabolit konsantrasyonları belirlenecektir.

3.3 Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu çalışmada kullanılan veriler, Erasmus Öğrenci Değişim programı kapsamında gidilen İtalya Pisa Üniversitesi Deneysel Fizik A.D-IRCCS FOUNDATION STELLA MARIS Hastanesi’nde 2016- Mayıs 2019 tarihleri arasında elde edilmiştir.

3.4 Araştırmanın Evreni ve Örneklemi/Çalışma Grupları

Bu çalışmada beş farklı fantom kullanılmıştır.

Kullanılan fantomlar;

- NAA acqua
- Fantom Brain
- Fantom GLU 14A
- Fantom GLU 14B
- Fantom GLU 14C

3.5 Çalışma Materyali

Stella Maris Hastanesi 7T MRG birimi bünyesinde bulunan beş farklı fantomdan manyetik rezonans spektroskopi verileri elde edilmiştir.

3.6 Araştırmanın Değişkenleri

Oluşturulan spektrumlardaki pik yüksekliği ve SNR değerleridir.

3.7 Veri Toplama Araçları

3.7.1 Yüksek Manyetik Alanlı Manyetik Resonans Görüntüleme (MRG) Cihazı

Çalışmada Pisa Üniversitesi Stella MARIS hastanesi bünyesinde araştırma amaçlı kurulan General Electric GE Discovery MR950 7T MRG cihazı kullanılmıştır.



Şekil 24 , General Electric GE Discovery MR 950 7T MR cihazı –İtalya Stella Maris hastanesi(24).

Elde edilen bu veriler JMRUI programında analiz edilmiştir.

3.7.2 JMRUI Manyetik Resonans Spektroskopi Analiz Programı

JMRUI, manyetik rezonans spektroskopi (MRS) ve spektroskopik görüntüleme (MRSI) verilerinin gelişmiş zaman boyutlu analiz yazılım paketidir. Kullanıcı dostu grafik arayüzüyle tekli spektrumdan çoklu boyutsal MRSI veri setlerinin uzmanlıkla oluşturulmuş sinyal işleme algoritmaları ile spektroskopik verilerin miktar ölçüm ve analizlerinin biomedikal araştırmalarda kullanıldığı ve klinik radyologların tercih ettiği doğruluğu yüksek bir yazılımdır.

Yazılım arayüzü algoritmaları frekans seçici sinyal filtresi (rezidüel suyun kaldırılması), eddy-current artefaktının düzeltilmesi, Cadzow SNR iyileştirilmesi, lineer tahmin, lineer olmayan doğrultma ve daha fazlası, hepsi problemlerin zaman boyutunda FFT (Fast Fourier Transformation) işlem verileri ile çözülmektedir(25).

Araştırmamızda JMRUI v5 ve JMRUI v6.beta sürümleri kullanılmıştır.

3.8 Araştırma Planı

Literatür Taraması

13.02.2016 - 15.06.2019



Kullanılacak Fantomların Hazırlanması Ve Cihazlar Üzerinde Spektroskopik Verilerin Elde Edilmesi

18.06.2016 - 19.06.2019



Analiz Öncesi İşlemlerin Yapılması

13.06.2016 - 19.06.2019



Verilerin jMRUI Programı Kullanılarak AMARES Tekniği İle Analiz edilmesi

13.06.2016 - 19.06.2019



Analiz ve Değerlendirme

13.06.2016 - 19.06.2019



Yazım

13.06.2016 - 20.06.2019

3.9 Verilerin Değerlendirilmesi

Beş farklı fantomdan elde edilen MRS sinyalleri, jMRUI programı ile analiz öncesi basamaklar kullanılarak spektrumlar oluşturuldu ve analiz edildi. JMRUI programı altında MRS verilerini analiz etmede farklı yöntemler kullanılmaktadır. Bu çalışmada özellikle yüksek Tesla'lı cihazlarda elde edilmiş MRS verilerinin analizinde literatürde çok kullanılmamış olan AMARES tekniği seçildi ve değerlendirmeler yapıldı.

3.10 Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırma, sadece belli metabolitleri içeren fantomlar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Hasta üzerindeki değerlendirmelere geçişte organ/dokular veya hastalıklara göre MRS verilerinin elde edilme standartları değişecektir. Bu nedenle, elde edilen sonuçların mutlaka hasta uygulamalarıyla karşılaştırılarak doğrulaması da yapılmalıdır.

Araştırma kullanılan programdan kaynaklanan bazı sapmalara sebep olabilir. Bu sapmalar kullanılacak işlem basamaklarıyla düzeltilecektir.

4. BULGULAR

7T Manyetik Rezonans görüntüleme cihazında 5 farklı fantoma ait spektroskopik veriler elde edilmiş ve bu veriler jMRUI yazılımındaki AMARES tekniği kullanılarak analiz edilmiştir. JRMUI v5 ve JMRUI v6.beta sürümleri kullanılmıştır. JMRUI v6.beta, yenilik olarak spektrum SNR değerinde vermektedir. Bu özellik ile STEAM ve PRESS sekans prosedürleri ile toplanan sinyallerin AMARES analiz tekniği sonrasında elde edilen spektrumların SNR değerleri karşılaştırıldı.

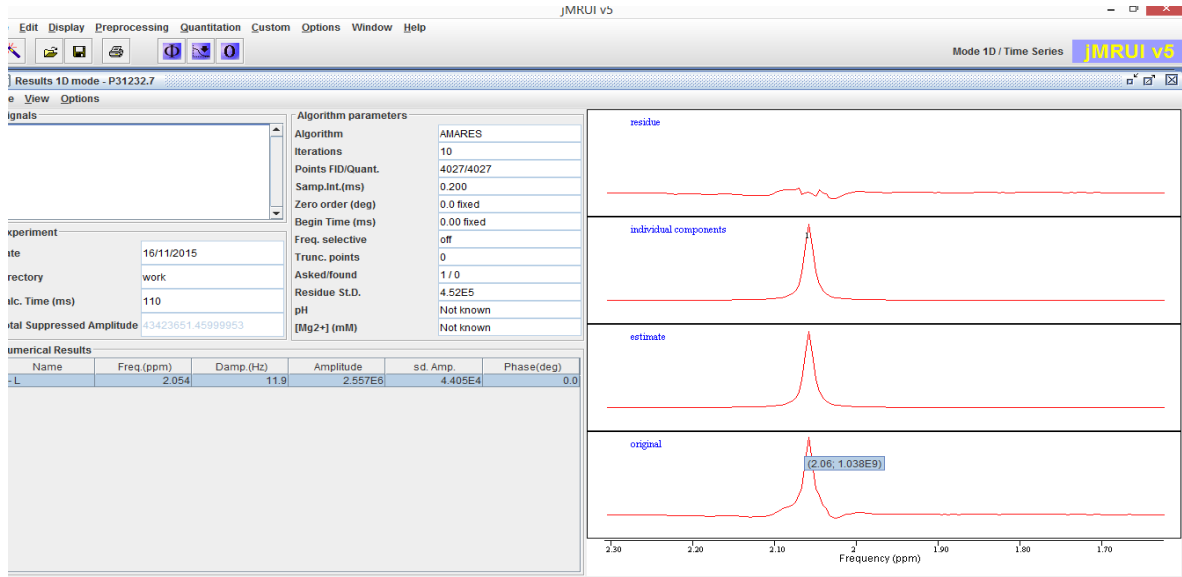
4.1. Kantifikasyon

Bu noktaya kadar, elde edilen spektrumlara göre her bir metabolitin sinyal büyüklüğünün veya piklerinin nasıl hesaplanacağını tartışmış bulunmaktayız. Sinyal büyüklüğü veya pik alanı metabolit konsantrasyonuna orantılı olduğundan, AMARES kantifikasyon yöntemi kullanılır.

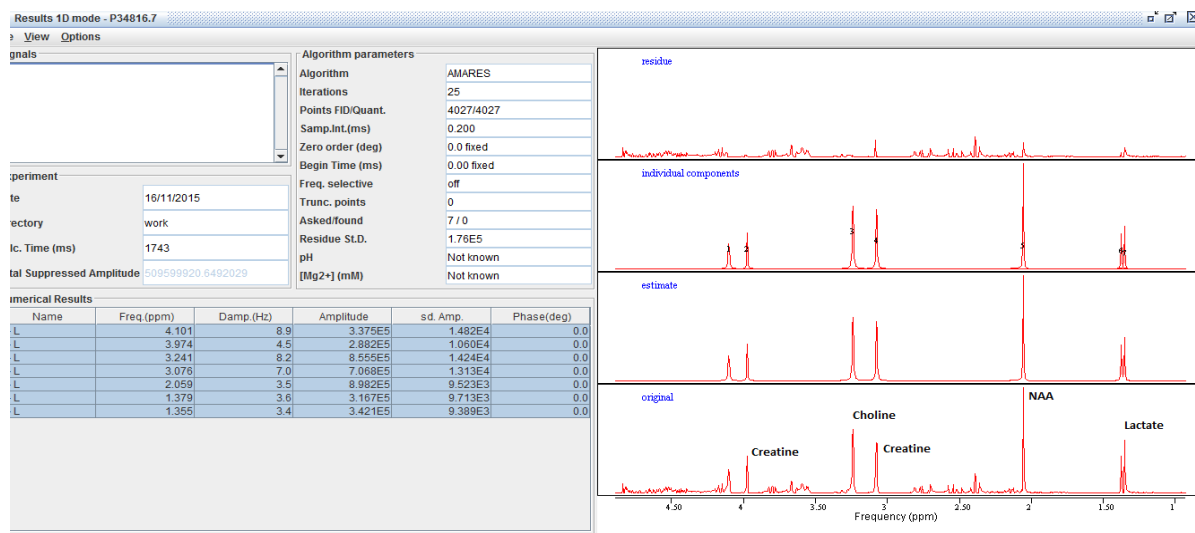
Fantomun MRS sinyallerinin spektrum sonrası analizinde AMARES tekniği uygulanmıştır.

4.1.1 AMARES Tekniği Kullandıktan Sonra Oluşturulan Spektrumlar

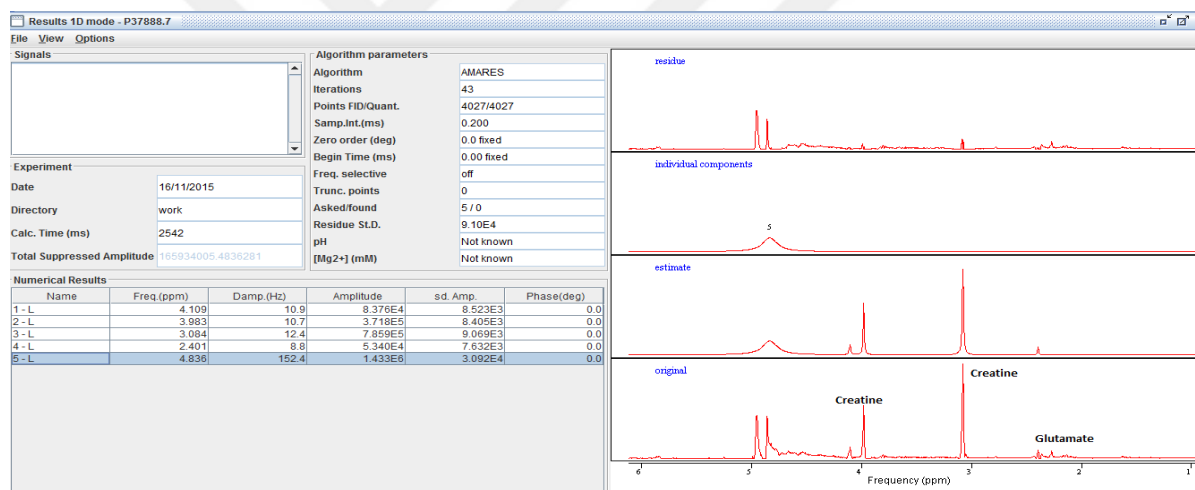
A.



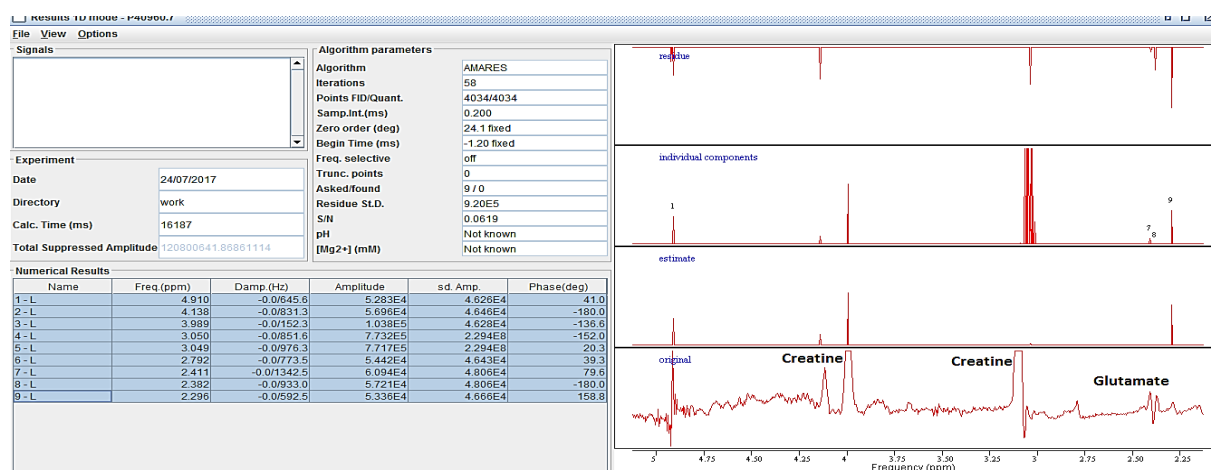
B.



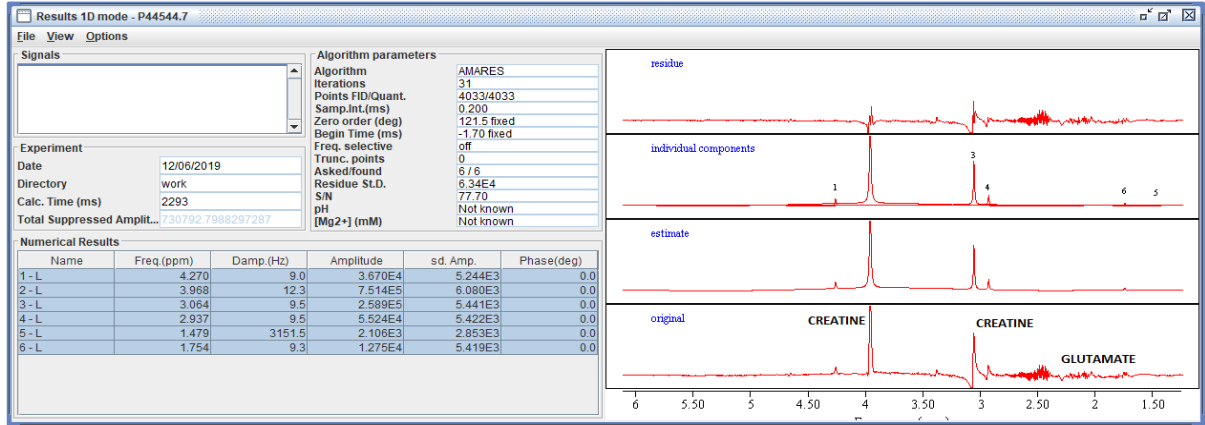
C.



D.



E.



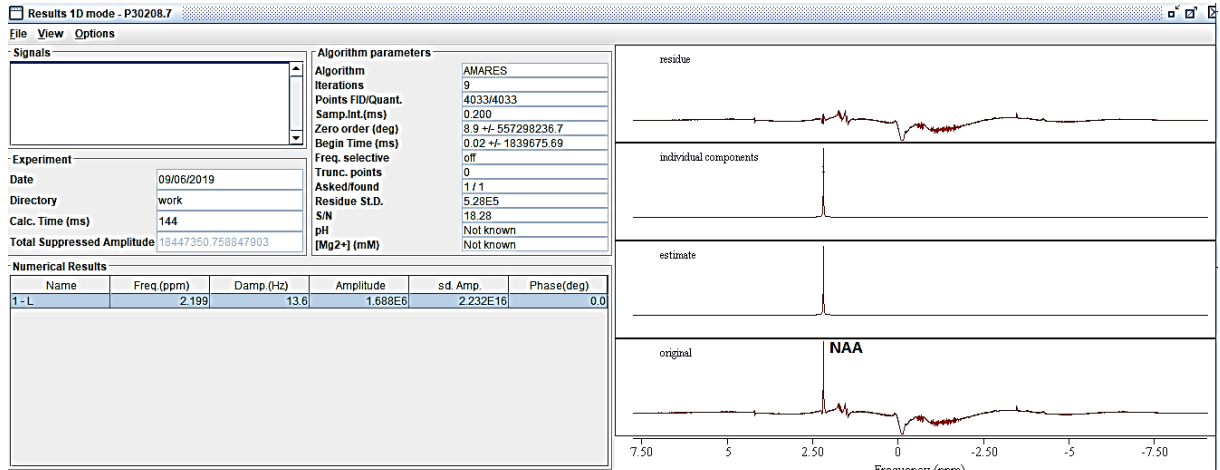
Şekil 25 PRESS sekansı kullanılarak elde edilmiş olan MRS verilerinin AMARES tekniği ile analizi. Her bir grafikte ilgili metabolitler piki bulunmaktadır. A) NAA acqua, B) Fantom Brain, C) Fantom GLU 14A, D) Fantom GLU 14B, E) Fantom GLU 14C

4.2 STEAM Sekans Prosedürü İle Elde Edilen Spektrumlar

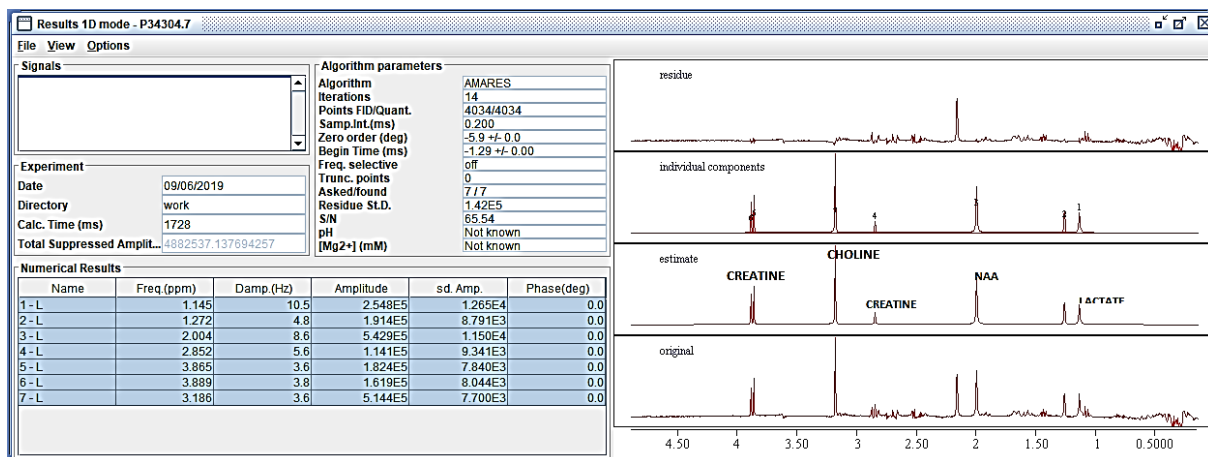
STEAM sekans prosedürüyle elde edilen sinyaller JMRUI v6.beta sürümü programı içerisinde bulunan AMARES analiz tekniği ile analizi yapıldı. Bu sürümde v5 sürümüne ek olarak, spektrum SNR değerinde göstermektedir. Spektrumlara göre elde edilen SNR değerleri;

- A) NAA acqua SNR değeri, 18,28
- B) Fantom Brain SNR değeri, 55,54
- C) Fantom GLU 14A SNR değeri, 100,57
- D) Fantom GLU 14B SNR değeri, 68,63
- E) Fantom GLU 14C SNR değeri, 94,45

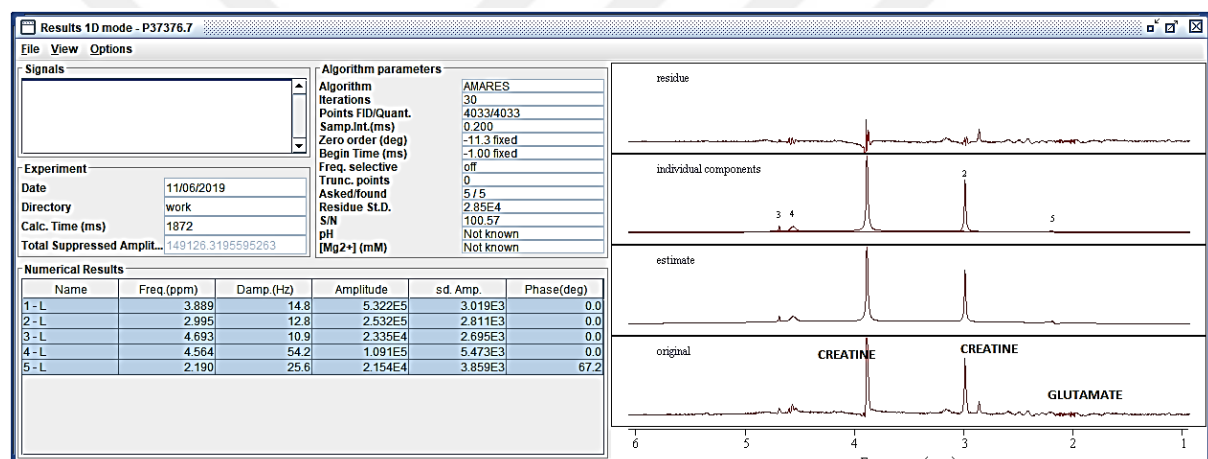
A.



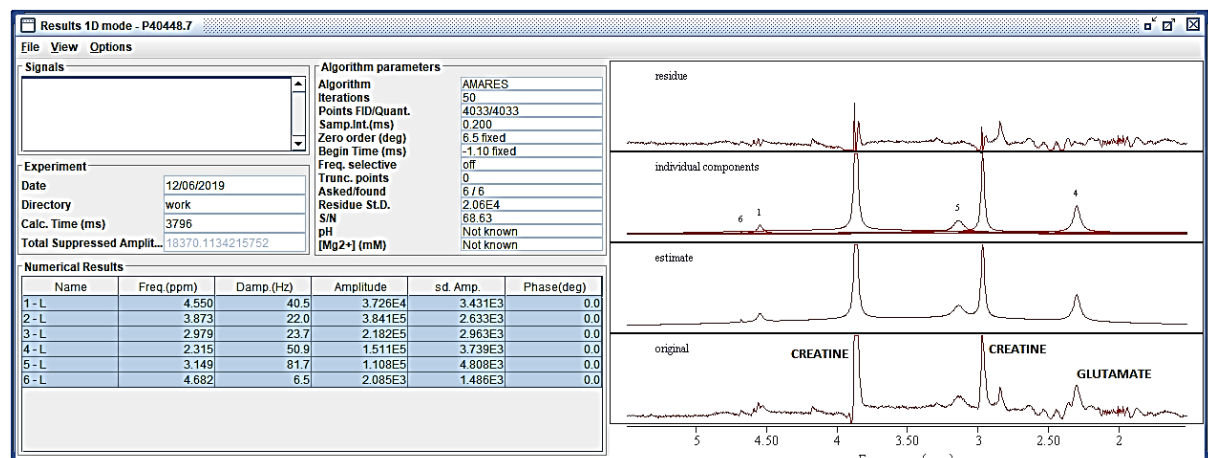
B.



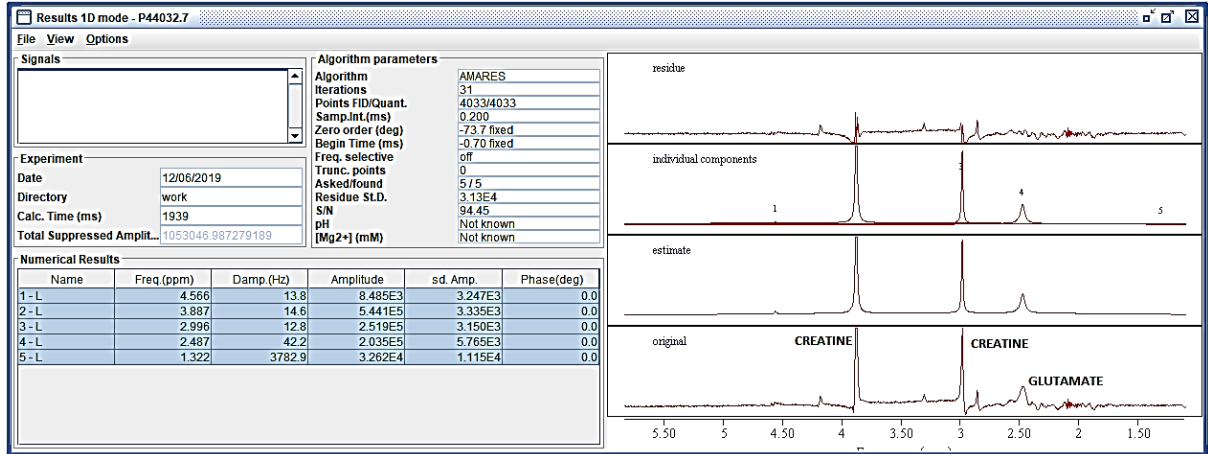
C.



D.



E.



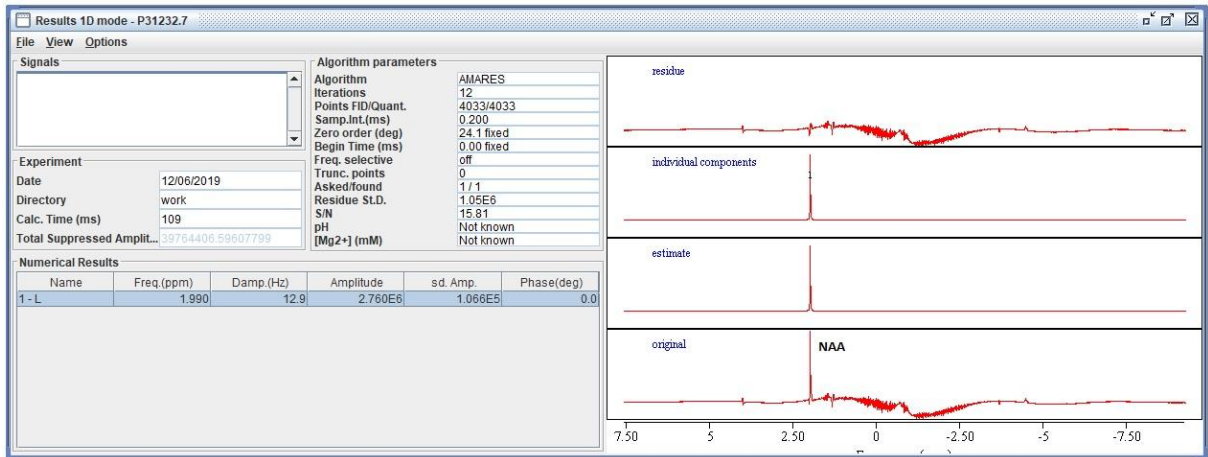
Şekil 26 STEAM sekans prosedürüyle elde edilen spektrumlar. A) NAA acqua, B) Fantom Brain, C) Fantom GLU 14A, D) Fantom GLU 14B, E) Fantom GLU 14C

4.3 PRESS Sekans Prosedürü İle Elde Edilen Spektrumlar

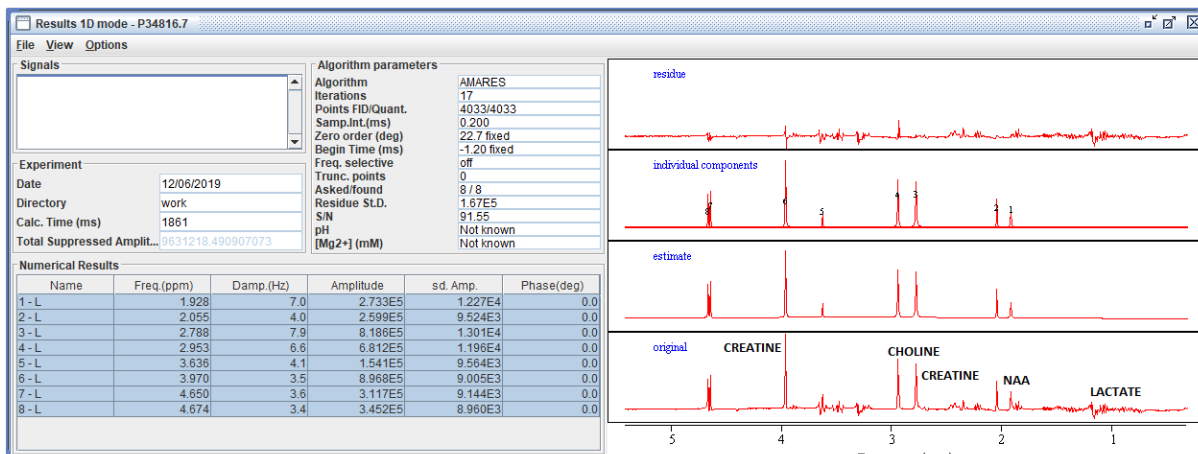
Daha önce JMRUI v5 sürümü ile analiz edilmiş PRESS sekans prosedürü ile elde edilmiş sinyallere ait spektrumlar, yeni sürüm olan JMRUI v6.beta ile tekrar analiz edilmiş ve SNR değerleri bulunmuştur.

- A) NAA acqua SNR değeri, 15,81
- B) Fantom Brain SNR değeri, 91,55
- C) Fantom GLU 14A SNR değeri, 16,62
- D) Fantom GLU 14B SNR değeri, 54,38
- E) Fantom GLU 14C SNR değeri, 77,70

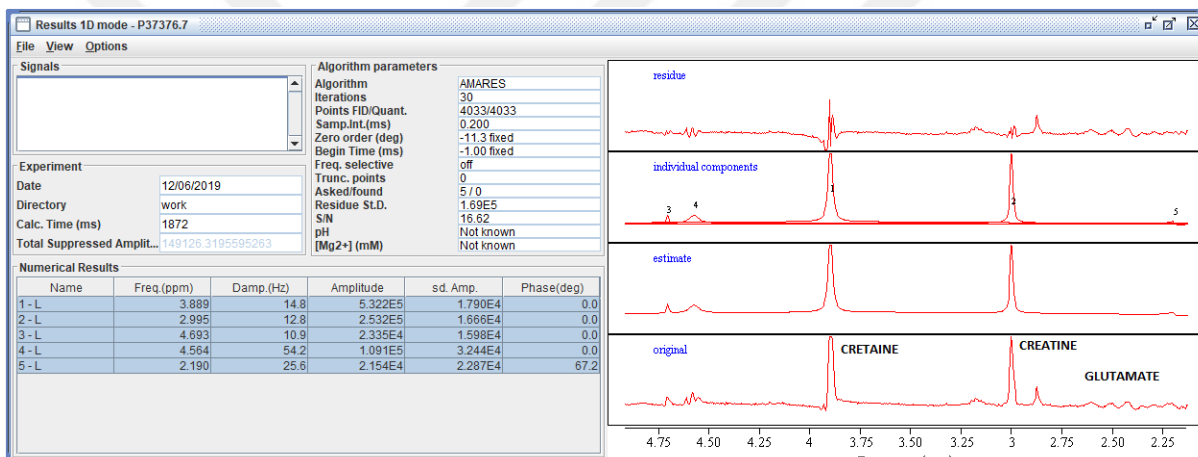
A.



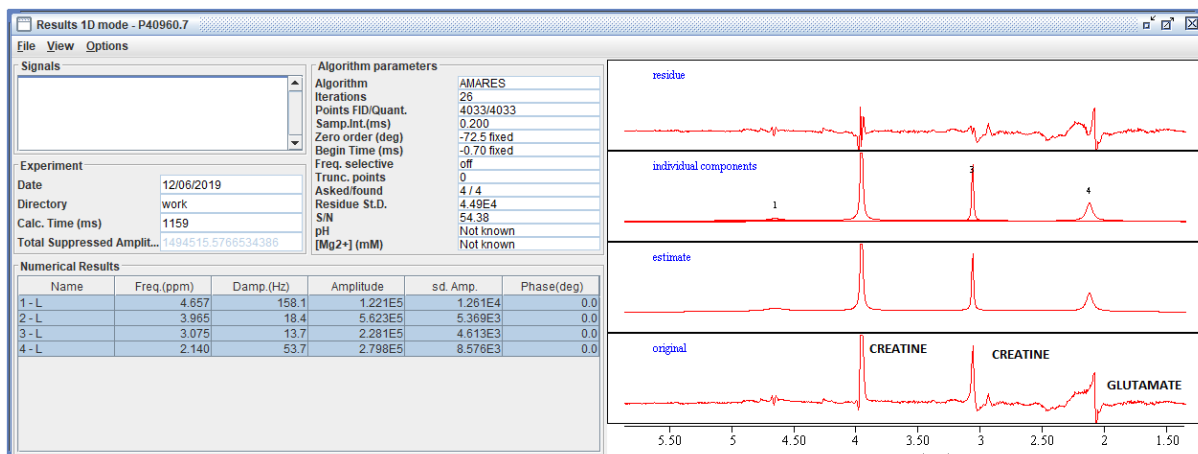
B.



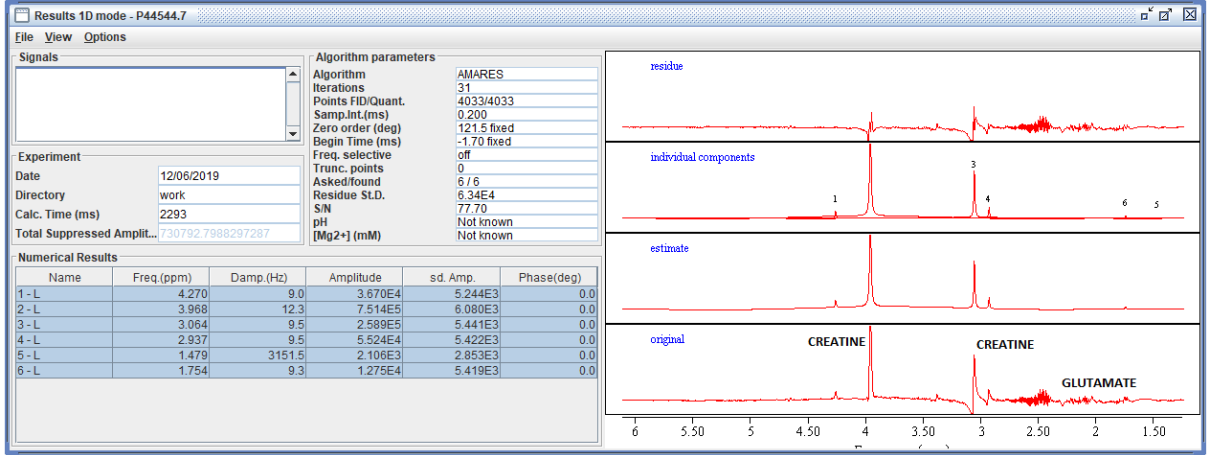
C.



D.



E.



Şekil 27 A,B,C,D,E fantomlarına ait grafiklerde PRESS sekansı ile toplanan sinyallerin JMRUI v6.0.0.0 sürümü içerisinde bulunan AMARES analiz tekniği ile elde edilen spektrumlar gösterilmektedir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada yüksek manyetik alanlı MRG cihazından beş farklı fantomdan elde edilen MRS sinyalleri analiz edildi. Elde edilen ham veriler bir dizi işlem basamaklarından geçirilerek analiz edilebilecek spektrum verilerine dönüştürüldü. Bu işlem basamakları; artık su pikini daha iyi daha baskılamak, hatşeklini en düzgün hale getirmek ve sinyalleri en iyi görünür hale getirmek amacıyla JMRUI spektroskopi analiz programı kullanıldı. Yüksek manyetik alana sahip MR cihazlarındaki MRS spektrum analizinde JMRUI yazılımında sıklıkla kullanılan analiz yöntemlerinin AQSES ve QUEST olduğu görülürken AMARES tekniğinin çok sık kullanılmadığı görülmüştür.

M. Osorio Garcia yaptığı çalışmada, yüksek manyetik alana sahip MR cihazında JMRUI spektroskopi programındaki AQSES analiz yöntemini kullanmıştır. Bu analiz tekniğini seçme sebebi MRS sinyallerinin düzensiz hat şekillerinin düzeltilmesinde ve su pikinin baskılanmasında getirdiği yeni gelişmeler olmasıdır. AMARES tekniği ise Lorentzian, Gaussian yada Voigt piklerinin düzeltilmesi ile birlikte eşit hat genişliği ya da frekans kayması gibi pikler arasındaki ilişkilere ait ön bilgilere (metabolit frekans bilgisi(ppm)) izin vererek çalışmamızda tercih sebebi olmuştur. Bu ön bilgiler, data ve model fonksiyonu arasındaki farklılıkları minimize edebiliyor. Garcia'nın yaptığı çalışmada AQSES ideal bir yöntem olarak tanımlanmakla birlikte bizim elde ettiğimiz sonuçlarda AMARES'in AQSES'e alternatif bir yöntem olabileceği yönündedir.

D. Stefan ve ark. ise analiz yöntemi olarak QUEST paketini tercih etmiştir. Çalışmasında 7 T MRG cihazında bir fare beyninden, eko zamanı 20 ms olan PRESS sekans prosedürü uygulanarak elde edilen MRS sinyalleri QUEST paketi kullanılarak analiz etmiştir. QUEST de AMARES gibi zaman alanlı ve ön bilgiye dayanan bir analiz yöntemidir. Aralarındaki fark, QUEST'in metabolit sinyal bilgilerinden oluşturulmuş bir veri tabanı kullanılmasıdır. Ayrıca Pravat K. Mandal da, açıkça makalesinde en sık kullanılan analiz yönteminin JMRUI spektroskopi programının QUEST paketi olduğunu belirtmiştir. AMARES analiz yöntemi, ön bilgi üzerinde referans değerlere göre değişiklik yapma olanağı sağladığından dolayı QUEST'e göre alternatif bir yöntem olarak önerilebilir.

Bunun yanı sıra yapılan çalışmaların diğer bir ortak özelliği ise toplanan bütün MRS sinyallerinin elde edilmesinde PRESS sekansının kullanılmasıdır. Bu çalışmada aynı parametrelerin uygulandığı verileri elde etmek için hem PRESS hem de STEAM sekansları kullanıldı. STEAM ve PRESS sekansları sonucunda elde edilen spektrumların benzer olduğu görülürken AMARES tekniği sonrası elde edilen spektrumların SNR değerleri

karşılaştırıldığında STEAM sekansı SNR değerlerinin yüksek olduğu görüldü. Literatürde PRESS sekansının SNR değerinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Ancak çalışma sonuçlarımız STEAM sekansı ile elde edilen ve AMARES tekniği ile değerlendirilen sonuçların PRESS'den dahi iyi olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızın bir sonucu olarak, AMARES analiz tekniğini kullanıldığında MRS sinyallerinin doğru, güvenilir ve hızlı değerlendirme olanağı sağladığı görüldü.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yüksek manyetik alana sahip MR cihazlarında gerçekleştirilen manyetik rezonans spektroskopi çalışmalarında PRESS sekansına göre STEAM'in SNR değerinin yüksek olduğu görülmüştür. Elde edilen bu sinyallerin analizinde ücretsiz bir program olan JMRUI spektroskopi programında AMARES tekniğinin kullanılması doğru ve güvenilir sonuçlar elde etmede etkili olduğu görülmüştür. Şu an sadece araştırma amaçlı kullanılan yüksek manyetik alanlı MRG cihazları, sonraki zamanlarda hastalıkların teşhisinde en büyük rolü oynayacaklardır. Bu çalışma sonucunda;

- STEAM sekansının SNR değerinin yüksek olması nedeniyle bu cihazlarda kullanılması
- ALS ve Parkinson gibi kanser gibi hastalıkların teşhisinde önemli bir rol alacak olan yüksek manyetik alanlı MRG cihazlarında elde edilen MRS verilerinin analizinde JMRUI programı AMARES analiz tekniğinin kullanılması önerilmektedir.

7. KAYNAKLAR

- [1] These Magnets Are 140,000 Times Stronger than Earth’s Magnetic Field and Can Peer Inside Your Head. URL: <https://www.ge.com/reports/post/85638328370/these-magnets-are-140000-times-stronger-than-2/>, Erişim tarihi: 12.06.2019.
- [2] Provencher SW. Automatic quantitation of localized in vivo H-1 spectra with LCModel. NMR Biomed. 2001; 114: 260–4.
- [3] Provencher SW, Estimation of metabolite concentrations from localized in vivo proton NMR spectra .Magn. Reson. Med. 1999; 30: 672-9.
- [4] Mandal PK, In vivo proton magnetic resonance spectroscopic signal processing for the absolute quantitation of brain metabolites, National Brain Research Centre, Gurgaon, India, Europ J Radiol. 2012; 81: 653– 664.
- [5] Jozefovičová M, Just I, Liptaj T and Kařparová S. Comparison of Two Programs for Quantification of H-1 MR Spectra of Rat Brain Using a Vascular Dementia Model,Acta Chimica Slovaca. 2015; 8(1): 11-16.
- [6] MRUI Consortium, URL:<http://www.jmrui.eu/about/mrui-consortium/>. Erişim tarihi:18.06.2019
- [7] Stefan D, Di Cesare F, Andrasescu A, Popa E, Lazariev A, Vescovo E, Strbak O, Williams S, Starcuk Z, Cabanas M. Quantitation of Magnetic Resonance Spectroscopy Signals: the jMRUI Software Package, Meas Sci and Tech. 2009; 20 (10).
- [8] Naressi A, Couturier C, Devos JM, Janssen M, Mangeat C, de Beer R and Graveron-Demilly D. Javabased Graphical User Interface for the MRUI Quantitation, MAGMA .2001;12(2-3): 141-152.
- [9] Hamilton G, Middleton MS, Bydder M, Yokoo T, Schwimmer JB and et.all. Effect of PRESS and STEAM Sequences on Magnetic Resonance Spectroscopic Liver Fat Quantification. J Mag. Reson Imaging, 2009; 145-147.

- [10] Timonen M, Kangasmäki A, Savolainen S, Heikkinen S, H1 MRS Phantom Studies of BNCT 10B-Carrier, BPA-F Using STEAM and PRESS Sequences: Detection Limit and Quantification, 2004.
- [11] Barker PB, Bizzi A, De Stefano N, Gullapalli RP, Lin DM. Clinical MR Spectroscopy Techniques and Applications, First Edition, New York:Cambridge University Press 2009,1-9.
- [12] De Graaf RA, *In Vivo NMR Spectroscopy – 2nd Edition: Principles and Techniques*; England, John Wiley & Sons, 2007; p.14-19.
- [13] Isabel M, Garcia O. Advanced Signal Processing For Magnetic Resonance Spectroscopy, Katholieke Universiteit Leuven, doktora tezi, 2011; p.19-38.
- [14] De Graaf AA, Van Dijk JE, and Bovée WM. Quality: Quantification Improvement by Converting Lineshapes to The Lorentzian Type. *Magn Reson Med*, 1990; 13(3):343–357.
- [15] Bartha R, Drost DJ, RMenon RS, and Williamson PC. Spectroscopic Lineshape Correction by QUECC: Combined QUALITY Deconvolution and Eddy Current Correction. *Mag Reson Med*, 2000; 44(4): 641–645.
- [16] Metz KR, Lam MM, and Webb AG. Reference Deconvolution: A Simple and Effective Method for Resolution Enhancement in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. *Concepts in Magnetic Resonance*, 2000; 12(1): 21–42.
- [17] Osorio-Garcia MI, Croitor Sava AR, Sima DM, Nielsen FU, Uwe Himmelreich and Sabine Van Huffel, Quantification Improvements of H-1 MRS Signals, Katholieke Universiteit Leuven, 2011; 7-11
- [18] Dou W, Wang S, Automatic Data Processing to Relative Quantitative Analysis of H-1 MR Spectroscopy of Brain, Tsinghua University, 2009; 2-3
- [19] Knight-Scott J. Application of Multiple Inversion Recovery for Suppression of Macromolecule Resonances in Short Echo Time H-1 NMR Spectroscopy of Human Brain. *J Mag Reson*, 1999; 140(1): 228 – 234.
- [20] Hofmann L, Slotboom J, Boesch C, and Kreis R. Characterization of The Macromolecule Baseline in Localized H-1-MR Spectra Of Human Brain. *Mag Reson in Med*, 2001;46(5):855-863.

[21] Seeger U, Mader I, Nägele T, Grodd W, Lutz O, and Klose U. Reliable Detection of Macromolecules in Single-Volume H-1 NMR Spectra of The Human Brain. *Mag Reson in Med*, 2001; 45(6): 948–954.

[22] Kunz N, Cudalbu C, Mlynárik V, Huppi PS, Sizonenko SV, and Gruetter R. Diffusion-Weighted Spectroscopy: A Novel Approach To Determine Macromolecule Resonances In Short-Echo Time H-1-MRS. *Mag Reson in Med*, 2010; 64(4): 939–946.

[24] Fondazione IMAGO7, URL: <http://www.imago7.eu/ENGaltro.html>, Erişim tarihi:13.06.2019

[25] Main features jMRUI, URL: <http://www.jmrui.eu/features/main-features/> , Erişim tarihi:12.06.2019

8.EKLER

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Dr.Öğr.Üyesi Ayşegül Yurt

Araştırmınıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	4834-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☒ DOKTORA ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Yüksek Manyetik Alandaki Manyetik Rezonans Spektroskopi Verilerinin AMARES Tekniği ile Analizi
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Dr.Öğr.Üyesi Ayşegül Yurt SHMYO
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐ ÇOK MERKEZLİ ☒

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2019/14-23	Tarih:12.06.2019				
	Dr.Öğr.Üyesi Ayşegül Yurt 'un sorumlusu olduğu "Manyetik Rezonans Spektroskopisi: Yüksek ve Düşük Manyetik Alanlarda Veri Analizlerinin ve Amares Tekniği ile Miktar Ölçümlerinin Karşılaştırılması" isimli çalışma Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'muzun 21.04.2016 tarih ve 2016/11-37 kararı ile onay almıştır. "Yüksek Manyetik Alandaki Manyetik Rezonans Spektroskopisi Verilerinin AMARES Tekniği ile Analizi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Sadık Kıvanç METİN (Başkan)	Kalp ve Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Serkan YENER (Başkan Yardımcısı)	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Arzu GENÇ	Nörolojik Fizyoterapi - Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Sermin ÖZKAL	Tıbbi Patoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Pınar TUNCEL	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Nil Hocaoglu AKSAY	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Tufan ÇANKAYA	Tıbbi Genetik	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Ayfer DAYI	Davranış Fizyolojisi	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Korcan DEMİR	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Mahmut Cem ERGON	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç YÜKSEL	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E ☐	H ☒	Katılmadı
Av.Esra FIRTINA	Avukat	DEU Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	Kadın	E ☐	H ☒	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒	



ÖZER ORUÇ

Kişisel Bilgiler

İletişim Bilgileri

Kimlik Numarası	20348040292
Doğum Tarihi	28/08/1988
İletişim Adresi	Yeni Mahalle 47.sokak no 33, Samandağ, Hatay/ TÜRKİYE
Telefon	(536) 441 52 58
E-posta	ozesoruc@medikalfizikci.com
Web Adresi	

Eğitim Bilgileri

01 Eylül 2012 - Şu Anda (6 yıl 11 ay)
Yüksek Lisans, Tezli Program, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ, MEDİKAL FİZİK (YL) (TEZLİ)
01 Eylül 2006 - 01 Eylül 2011 (5 yıl 1 ay)
Lisans, Anadal/Normal Öğretim, GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
MÜHENDİSLİK FAKÜLTESİ, FİZİK MÜHENDİSLİĞİ BÖLÜMÜ

Yabancı Dil Bilgileri

İNGİLİZCE (Okuma: İyi, Yazma: Orta, Konuşma: Orta)
--

TÜBİTAK Burs ve Destekleri

Panelistlik/İzleyicilik/Raportörlük Sayısı

Panelistlik/Dış Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
İzleyicilik/Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0
Raportörlük Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0