



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

MULTİVOKSEL FOSFOR MR SPEKTROSKOPİNİN 3T MANYETİK
ALANDA İNTRAKRANİYAL TÜMÖRLERDE KULLANIMI

Dr. Emre ÖKEER

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2016



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**MULTİVOKSEL FOSFOR MR SPEKTROSKOPİNİN 3T MANYETİK
ALANDA İNTRAKRANİYAL TÜMÖRLERDE KULLANIMI**

Dr. Emre ÖKEER

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Bahattin Hakyemez

Bursa-2016

İÇİNDEKİLER

| | |
|-----------------------------------------------------------|-----|
| Özet | ii |
| İngilizce Özet | iii |
| Giriş ve Amaç | 1 |
| Genel Bilgiler | |
| Santral sinir sistemi tümörlerinin sınıflandırılması..... | 3 |
| Beyin tümörlerinin evrelendirilmesi..... | 5 |
| MR sinyalinin oluşumu..... | 9 |
| MR Spektroskopi..... | 16 |
| Görüntü seçmeli in vivo spekstroskopi..... | 24 |
| Darbe ve Veri alımı tekniği..... | 27 |
| Gereç ve Yöntem | 28 |
| Bulgular | 30 |
| Tartışma | 37 |
| Sonuç | 41 |
| Olgu örnekleri | 42 |
| Kaynaklar | 45 |
| Ekler | |
| Ek 1: Kısaltmalar..... | 48 |
| Teşekkür | 51 |
| Özgeçmiş | 52 |

ÖZET

Bu çalışmada, multivoksel fosfor manyetik rezonans spektroskopik görüntülemenin (^{31}P MRS) intrakranial tümörlerde, 3 Tesla manyetik alanda, tümörlü ve sağlıklı doku ayırımındaki tanıya katkısı araştırılmıştır. Çalışmaya 1 sağlıklı olgu ve daha önce opere edilmemiş 12 beyin tümörlü olgu dahil edildi. Fosfor bileşenleri içeren bir fantom ve sağlıklı olgudan elde edilen spektralar ışığında, tümörlü olgularda kullanılacak ^{31}P MRS tekniği belirlendi. Çalışmamızda her hastadan iki boyutlu $8 \times 8 = 64$ voksel ^{31}P MRS verisi elde edildi. Bu voksellerden tüm pikleri net olarak içeren ve yüksek sinyal gürültü oranına sahip toplamda 42 sağlıklı ve 44 tümörlü voksel belirlendi ve incelendi. Bu sebeple hastalar tek tek değerlendirilmedi, tümörlü ve sağlıklı vokseller kendi aralarında gruplandırılarak ortak sonuç elde edildi. Tümörlü dokuda sağlıklı dokuya göre daha yüksek gliserofosforilkolin (GPC)/fosfokreatin (PCr), fosforiletanolamin (PE)/PCr, γ adenosin trifosfat(γ ATP)/PCr, PE/ gliserofosforiletanolamin(GPE), (GPC+GPE)/PCr ve (fosforilkolin+PE) /PCr pik oranları gözlemlendi. Tümörlü dokularda membran sentez ve yıkım ürünlerinde sağlıklı dokuya göre anlamlı artış olduğu görülmektedir. PE/GPE oranındaki artış hücre membran sentezinin, tümörlü dokularda membran yıkımının önüne geçtiğine işaret etmektedir. Tümörlü dokularda enerji ihtiyacının karşılanması için PCr'ın yıkımı neticesinde izlenen γ ATP/PCr oranındaki artış da bu bulguyu desteklemektedir.

Çalışmamızda tümörlü voksellerde elde edilen bazı pik oranlarının sağlıklı voksellere göre istatistiksel olarak anlamlı çıkması, teknik problemlerin aşılması sonrasında daha büyük hasta grupları ile yapılacak çalışmalarda ^{31}P MRS'nin klinikte rutin kullanıma girmesi açısından umut vaat etmektedir.

Anahtar Sözcükler: Fosfor manyetik rezonans spektroskopisi, beyin tümörleri, multivoksel, 3T

SUMMARY

Utilization Of Multivoxel Phosphorus Mr Spectroscopy In Intracranial Tumors On 3T Magnetic Field

The aim of this study is to investigate diagnostic contribution of multivoxel phosphorus magnetic resonance spectroscopic imaging (^{31}P MRS) in differentiating neoplastic and healthy tissues in intracranial tumors on 3 Tesla magnetic field. One healthy object and 12 patients with brain tumor on the preoperative period were included in the study. The appropriate ^{31}P MRS technique was determined in the light of a phantom including phosphorus constituents and spectra obtained from the healthy case. Two dimensional, $8 \times 8 = 64$ voxel ^{31}P MRS data was obtained from each patient. Totally 42 healthy and 44 neoplastic voxels with high signal-to-noise ratios and including all peaks clearly were identified and examined. For this reason, patients were not evaluated one by one, instead of this neoplastic and healthy voxels were grouped in itself and a final result was obtained. Higher glycerophosphocholine(GPC) / phosphocreatine(PCr), phosphorylethanolamine (PE) / PCr, γ adenosine triphosphate (γATP) / PCr, PE/ glycerylphosphorylethanolamine (GPE), (GPC+GPE)/PCr and (phosphorylcholine + PE) / PC peak rates were observed in neoplastic tissues when compared with healthy ones. There was significant increase in membrane synthesis and degradation products in neoplastic tissues when compared with healthy ones. Increased PE/GPE ratio indicates that membrane synthesis gets ahead of degradation in neoplastic tissues. Furthermore, increased $\gamma\text{ATP}/\text{PCr}$ levels caused by PCr degradation due to increased energy levels in neoplastic tissues supports these findings.

Presence of statistical significant difference between two groups for some peak rates promises hope for ^{31}P MRS to come into use in routine clinical practice if supported with studies including larger series and some technical problems are overcome.

Key-words: Phosphorus magnetic resonance spectroscopy (^{31}P MRS), brain tumors, multivoxel, 3T



GİRİŞ VE AMAÇ

Beyin tümörleri, genel olarak primer ve metastatik olarak ikiye ayrılan, kötü prognozlu bir hastalık grubudur (1). Çocukluk çağında astrositoma ve medulloblastoma gibi infratentoriyal tümörler daha sık saptanırken, erişkin yaş grubunda supratentoriyal glial tümörler çoğunluğu oluşturmaktadırlar. (2)

Beyin tümörlerini değerlendirmede kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MR), anatomik detayları göstermedeki üstünlüğü nedeniyle günümüzde tercih edilen görüntüleme modalitesidir. Ancak, belirgin sinyal intensite farklılığı ya da kontrast tutulumu göstermeyen malign gliomların infiltrasyon derecesini değerlendirmede, nöks beyin tümörü ve radyasyon nekrozunu ayırmada, enfarktlerde, enfarkt kor dokusu (umbra) ile enfarkt için risk altında olan iskemik beyin dokusunun (penumbra) ayırımında yetersiz kalmaktadır (3). Günümüzde, ileri MR teknikleri ile konvansiyonel MR'nin limitasyonları aşılmaya çalışılmaktadır. Bunların başlıcaları; MR perfüzyon görüntüleme (MRP), MR spektroskopi (MRS) ve MR difüzyon görüntülemedir (4).

MRP ile beyin tümörlerinin mikrovaskülaritesi belirlenmeye çalışılır. MRS doku biyokimyası ve metabolizması hakkında bilgi veren noninvaziv bir tanı yöntemidir. Difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme ise mikroskopik düzeyde su hareketlerinin yayılımını inceleyerek tümör derecesi ve yayılımını saptamaya olanak sağlayan bir diğer ileri görüntüleme yöntemidir (5,6).

MR görüntüleme metodları canlı dokularda en sık bulunan molekül olan suyun (yaklaşık 40 molar) işaretlenmesi ve saptanması temeline dayanan MRS, doku konsantrasyonu en az 0.1–1 milimolar olan bir takım MR-saptanabilir metabolitlerin seviyelerini belirlemeye yöneliktir (7). Nöroonkoloji pratiğinde en sık kullanılan MRS çekirdeği hidrojen (^1H) olmakla birlikte, fosfor (^{31}P) ve karbon (^{13}C) da geniş bir yelpazede bilgiler sağlamaktadır.

MRS serebral neoplaziler ve komşu dokulardaki metabolik

değişikliklerin non-invaziv olarak değerlendirilebilmesini mümkün kılmıştır (9). Konvansiyonel MR sekanslarına, lezyonların daha iyi lokalize edilmesi, tedavi planlaması ve beyin tümörlerinin takibi konusunda yardımcı olmaktadır.

MRS'de genellikle hidrojen (proton) kullanılır. Bunun sebebi diğer manyetik momente sahip çekirdeklere göre yüksek duyarlılığı olması ve dokularda bol miktarda bulunmasıdır (8). Fosfor spektroskopisi inceleme ise standart proton spektroskopiden farklı olarak özel sekans gelişimine gerek olmadan hücresel enerji metabolizması, intrasellüler pH, fosfolipid metabolizması ve oksijen durumu hakkında direkt bilgi sağlamaktadır. Ayrıca, ¹H spektroskopide membran yapım ve yıkımı tek bir pik olan kolin (Cho) ile ifade edilirken, fosfor spektroskopisi fosfomonoester (PME) ve fosfodiester (PDE) piklerini birbirinden ayırt ederek sırasıyla membran sentez ve yıkım değerlerinin ayrı ayrı ölçümüne olanak sağlamaktadır (7). Çalışmamızda, multivoksel ³¹P MRS ile tümörlü olgularda dokunun enerji metabolizmasını ölçerek doku yapımı ve yıkımı hakkında ayrı ayrı bilgi sağlanması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Santral Sinir Sistemi Tümörlerinin Sınıflandırılması

Santral sinir sistemi (SSS) tümörleri genellikle, orijin aldıkları hücre tipine, dominant olan neoplastik hücreye, diferansiyasyon derecesine ve tümörün anatomik lokalizasyonuna göre tanımlanır ve sınıflandırılırlar (10). İlk histopatolojik sınıflama 1926 yılında Bailey ve Cushing tarafından yapılmıştır (11). İlk kez 1979 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yayınlanan sınıflama oldukça geniş kabul görmüştür. Bu sınıflama 1993, 2000 ve en son 2007 yılında olmak üzere tekrar gözden geçirilmiştir. 2007 sınıflaması, 2006 yılı Kasım ayında Heidelberg'de biraraya gelen patolog ve genetikçilerin oluşturduğu 25 kişilik grup tarafından revize edilerek oluşturulmuştur. WHO, 2007 santral sinir sistemi tümör sınıflamasına; anjiosentrik gliom, atipik koroid pleksus papillomu, ekstrasventriküler nörositom, papiller glionöral tümör, 4. ventrikülün rozet-şekilli glionöral tümörleri, pilomiksoid astrositom, anaplastik medulloblastom, pineal bölgenin papiller tümörü, pituisitoma ve adenohipofizin içsi hücreli onkositomu olmak üzere bazı yeni antiteler eklemiştir.

WHO sınıflaması her tümör tipi için paralel bir evreleme sistemi yanı sıra dünyadaki değişik merkezler arasında standart bir bilgi akışı olmasına olanak sağlamıştır (10,12).

SSS tümörlerinin WHO 2007 sınıflaması ve tümörlerin evreleri Tablo 1'de verilmiştir (12).

Tablo-1: DSÖ merkezi sinir sistem tümörleri 2007 sınıflaması

| | I | II | III | IV |
|----------------------------------------------------|---|----|-----|----|
| 1. Nöroepitelyal tümörler | | | | |
| a. Astroitik tümörler | | | | |
| Pilositik astrositom | * | | | |
| Pilomiksoid astrositom | | * | | |
| Subependimal dev hücreli astrositom | * | | | |
| Pleomorfik ksantoastrositom | | * | | |
| Difüz astrositom | | * | | |
| Anaplastik astrositom | | | * | |
| Glioblastom | | | | * |
| Dev hücreli glioblastom | | | | * |
| Gliosarkom | | | | * |
| b. Oligodendrogliyal tümörler | | | | |
| Oligodendrogliom | | * | | |
| Anaplastik Oligodendrogliom | | | * | |
| c. Oligoastroitik tümörler | | | | |
| Oligoastrositom | | * | | |
| Anaplastik oligoastrositom | | | * | |
| d. Ependimal tümörler | | | | |
| Subependimom | * | | | |
| Miksopapiller ependimom | * | | | |
| Ependimom | | * | | |
| Anaplastik ependimom | | | * | |
| e. Koroid pleksus tümörleri | | | | |
| Koroid pleksus papillomu | * | | | |
| Atipik koroid pleksus papillomu | | * | | |
| Koroid pleksus karsinomu | | | * | |
| f. Diğer nöroepitelyal tümörler | | | | |
| Anjiosentrik gliom | * | | | |
| Astroblastom | * | | | |
| 3.ventrikül kaynaklı kordoid gliom | | * | | |
| g. Nöronal ve mikst nöronal glial tümörler | | | | |
| Serebellumun displastik gangliositolu | * | | | |
| Desmoplastik infantil astrositom/gangliogliom | * | | | |
| Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör | * | | | |
| Gangliositom | * | | | |
| Gangliogliom | * | | | |
| Anaplastik gangliogliom | | | * | |
| 4.ventrikülün rozet formasyonlu glionöronal tümörü | | * | | |
| Ekstraventriküler nörositom | | * | | |
| Serebellar liponörositom | | * | | |
| Paragangliogliom | * | | | |
| Papiller glionöronal tümörler | * | | | |
| Santral nörositom | * | | | |
| h. Pineal tümörler | | | | |
| Pineositom | * | | | |
| Pineal parankimal tümör | | * | * | |
| Pineoblastom | | | | * |
| Papiller tümörler | | * | * | |
| i. Embriyonal tümörler | | | | |
| Medulloblastom | | | | * |
| Primitif nöroektodermal tümör (PNET) | | | | * |
| Atipik teratoid rabdoid tümör | | | | * |
| 2. Kranial ve paraspinal sinir tümörleri | | | | |
| Schwannom | * | | | |
| Nörofibrom | * | | | |
| Perinörom | * | * | * | |
| Malign periferik sinir kılıfı tümörleri | | * | * | * |
| 3. Meninks tümörleri | | | | |
| Menenjiom | * | | | |
| Atipik menenjiom | | * | | |
| Anaplastik menenjiom | | | * | |
| Hemanjioperisitom | | * | | |
| Anaplastik hemanjioperisitom | | | * | |
| Hemanjioblastom | * | | | |
| 4. Sellar bölge tümörleri | | | | |
| Kraniofarinjiom | * | | | |
| Nörohipofizer granüler hücreli tümör | * | | | |
| Pituisitom | * | | | |
| Adenohipofizer onkositom | * | | | |
| 5. Germ hücre tümörleri | | | | |
| Germinom | | | | |
| Embriyonal karsinom | | | | |
| Yolk Sak tümörü | | | | |
| Koriokarsinom | | | | |
| Teratom | | | | |
| Mikst germ hücreli tümör | | | | |
| 6. Hematopoietik sistem tümörleri | | | | |
| Malign lenfoma | | | | |
| Plazmositom | | | | |
| Granülositik sarkom | | | | |
| 7. Metastatik tümörler | | | | |

Beyin Tümörlerinin Evrelendirilmesi

Bir tümörün evresi, malignite derecesini gösterir. Tümörün evrenmesi ancak histopatolojik değerlendirme ile mümkündür. Tümörün mikroskopik görünümünde evreyi etkileyen parametreler ise; hücre atipisi, mitotik indeks, tümörde kontrolsüz büyümeyi gösteren bulguların, infiltrasyonun ve nekrozun olup olmaması yanı sıra tümörün vaskülaritesidir.

WHO Evreleme Sistemi :

Evre 1

Bu evredeki tümörler yavaş çoğalan hücrelere sahip olup, malignite potansiyelleri düşüktür. Mikroskopik görünümleri normale yakındır. Olguların yaşam beklentisi uzundur.

Evre 2

Görece olarak yavaş çoğalan hücrelere sahip olan bu evredeki tümörlerde anormal mikroskopik bulgular mevcuttur. Komşuluğundaki normal dokuyu invaze edebilirler. Yüksek evrelere dönüşebilme ihtimalleri mevcuttur.

Evre 3

Aktif olarak anormal hücre yapımı ile seyreden bu evrede histopatolojik bulgular belirgin anormaldir. Komşu normal dokuda infiltrasyon sık görülmekle birlikte genellikle daha yüksek evreli olarak nüks etme eğilimi bulunmaktadır.

Evre 4

Çok daha hızlı proliferasyon ve belirgin mikroskopik atipi vardır. Hızlı büyümeyle orantılı olarak belirgin neovaskülarizasyon ve neovaskülarizasyon yetersizliği nedeniyle tümör santral kesiminde beslenme yetersizliğine sekonder nekroz gelişimi olur.

Nöroepitelyal Doku Tümörleri

Nöroepitelyal doku tümörleri, nöroektodermden kaynaklanan ve orijinini aldığı nöroglial hücreye (astrozit, oligodendrosit ve ependimal hücre) veya dominant olan hücreye bağlı sınıflandırılan tümörlerdir (13). Glial hücreler serebral dokuda en fazla bulunan hücreler olup SSS hacminin yaklaşık yarısını oluştururlar. Primer beyin tümörlerinin yaklaşık yarısını da glial hücrelerden gelişen tümörler oluşturmaktadır (14).

I) Astrositik Tümörler:

Astrositik tümörler, primer beyin tümörlerinin %60'dan fazlasını oluşturur. Astrositlerden köken alırlar, SSS'deki ana destek hücrelerdir. Oldukça heterojen bir hücre grubu olup, bu hücrelerden gelişen tümörler de geniş bir grup oluşturur. Malign progresyona eğilim mevcuttur. Histolojik evreden bağımsız olarak difüz infiltrasyon gösterirler. Astrositomer difüz infiltrasyon gösteren ve lokalize tümörler olmak üzere iki gruba ayrılabilirler. Difüz astrositom, anaplastik astrositom, glioblastom, gliosarkom ve gliomatozis serebri difüz infiltratif tipte tümörlerdir. Piloitik astrositom, pleomorfik ksantoastrositom ve subependimal dev hücreli astrositom ise lokalize tümörlerdir (10,15). İyi diferansiye astrositomer evre I, daha selüler olanlar evre II, anaplastik olanlar evre III ve IV olarak kabul edilmektedir. Evre IV, glioblastoma multiformedir (GBM). Evre III ve IV birbirlerinden, mitoz sayısı, malign astrositlerin yüzdesi, nekroz, vasküler proliferasyon ve pleomorfizm dereceleri gibi histopatolojik parametreler kullanılarak ayırt edilebilmektedir (16).

A-Difüz astrositom: WHO sınıflamasına göre evre II astrositomerdir. Genç erişkinlerde görülür. Anaplastik astrositom ve glioblastoma kadar ilerlemeye yatkınlıkları vardır (10).

B-Anaplastik astrositom: Difüz astrositom ile GBM arası biyolojik davranış gösteren, patolojik olarak WHO evre III tümörlerdir. Her yaşta görülmekle beraber en sık 5. dekatta rastlanır (17). Makroskopik olarak,

difüz astrositomdan ayrılamaz. Belirgin doku harabiyetine neden olmadan infiltratif olarak yayılır ve komşu yapılarda genişlemeye yol açar (10). Tümör içinde kanama odakları bulunabilir. Genellikle tümörde çevresel özellikte düzensiz kontrastlanmalar mevcuttur (18).

C-Glioblastom: GBM, genellikle difüz astrositom veya anaplastik astrositomlardan gelişir. Primer glioblastom ise, sıklıkla primer lezyon olmaksızın kısa bir klinik öyküyü takiben ortaya çıkmaktadır. WHO sınıflamasına göre grade IV tümörlerdir (10). Glioblastom, en sık görülen primer beyin tümörüdür. En sık frontal ve temporal lobta görülür. (19). Korpus kallozum infiltrasyonu ile birlikte her iki hemisfer tutulumu (butterfly glioma: kelebek gliom) GBM için tipik olup, %7,5 multisentriktir (20). Büyük boyutlu, irregüler konturlu lezyonlardır. Santral nekroz, hemoraji, hipervaskülerite sık görülür. MR' de nekroz, kan ürünleri ve hipervasküleriteye sekonder heterojen görünümde dirler. Lineer veya yılanvari sinyal-void alanları hipervasküleriteye sekonderdir. (21)

Dev hücreli glioblastom: GBM'nin histopatolojik bir varyantıdır. WHO sınıflamasına göre evre IV tümördür. Prognozu kötüdür (10).

Gliosarkom: Sıklıkla 50-60 yaşlarında görülür. Mikroskopik olarak glial ve mezenkimal iki komponentten oluşur (10).

D-Pilositik astrositom: Yavaş büyüyen, iyi sınırlı, sıklıkla ilk dekatta görülen, WHO sınıflamasına göre evre I tümörlerdir. Supratentorial astrositomların %10'u, infratentorial astrositomların ise %80'i pilositik astrositomdur. Pilositik astrositomlar genellikle posterior fossa, optik kiazma hipotalamus bölgesi ve beyin sapına lokalizedirler. Pilositik astrositomlar, genellikle büyük kistik bir yapı içinde yoğun kontrastlanma gösteren küçük mural nodüle sahip kitle lezyonu şeklindedir (10).

E-Pleomorfik ksantoastrositom: Genç erişkin ve çocuklarda görülen, serebral hemisferde yüzeysel yerleşimli, sıklıkla uzamış epilepsiye neden olan, iyi prognozlu astrositik tümörlerdir. Histolojik olarak WHO

sınıflamasına göre evre II tümörlerdir. Tipik olarak iyi sınırlı, geniş kistik komponentlere ve kontrastlı serilerde yoğun kontrast tutulumu gösteren çoklu dağınık mural nodüllere sahip tümörlerdir (10).

F-Subependimal dev hücreli astrositom: Benign, yavaş büyüyen, tipik olarak foramen Monro civarına yerleşen, çoğunlukla tuberosklerozun bir komponenti olarak görülen WHO evre I tümörlerdir. Tuberosklerozlu hastalarda görülen en sık SSS tümürüdür. Multilobule konturlu, iyi sınırlı, kalsifikasyon içeren lezyonlardır (10).

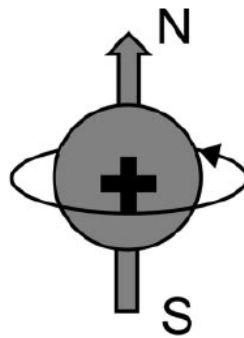
G-Gliomatozis serebri: Serebral hemisferin en az iki lobu (özellikle korteks) tümör ile difüz olarak infiltre iken kitle etkisi ve distorsiyon görece azdır. En sık 5 ve 6. dekatta görülür; ancak tüm erişkin yaş gruplarında izlenebilir. WHO sınıflamasına göre evre II, III ya da IV' e ait dokular içerebilir. Bazal ganglionlar ve talamus ile birlikte frontal ve temporal lobların tutulumu sıktır. Gliomatozis olguların yaklaşık yarısında bilateral yerleşimlidir. Beyin sapı tutulumu olabilir; pons, medullaya göre dört kat daha sık etkilenir (22). MR kitleyi saptamada duyarlıdır; T2 ağırlıklı görüntülerde lezyon diffüz artmış sinyal gösterir. Kontrast tutulumu genellikle yoktur; olduğunda ise minimaldir. Prognoz, yüksek grade glial tümör prognozuna eşdeğerdır. Gliomatozis serebri, GBM'ye dönüşerek çok hızlı büyüme gösterebilir (22). Diğer glial tümörlerden farklı olarak küçük parankimal odaklar şeklinde görülebileceği gibi sadece leptomeningeal tutulum da gösterebilir (23).

II) Oligodendrogliyal Tümörler: Primer intrakranyal tümörlerin %2-5'ini, tüm gliomların ise %5-10'unu oluştururlar (24). Düzgün sınırlıdırlar, ancak difüz infiltratif gelişim vardır. Beyaz cevherde lokalize olmakla beraber kortikal ve leptomeningeal uzanım gösterebilirler. Yaygın kalsifikasyon içerirler ve bu sebepten heterojen görünümde dirler. Oligodendrogliyal tümörler yavaş seyirli ve görece iyi prognoza sahip tümörlerdir (25).

Oligoastrositik Tümörler: Oligoastrositomlar histolojik olarak farklı iki grup neoplastik hücrenin; astrositom ve oligodendrogliom hücrelerinin birleşiminden oluşurlar (25).

MR Sinyalinin Oluşumu

MR görüntüleme nükleer manyetik rezonansın (NMR) fizik prensiplerine bağlı gerçekleşmektedir. Atomlar, çekirdeklerinde nötron ve proton denilen parçacıklardan ve yörüngelerinde dönen elektronlardan oluşmaktadırlar. Bazı atomların protonları, kendi etraflarında dönerek manyetik alan oluşturan magnetlere benzetilebilir. NMR görüntüleme, subatomik parçacıkların spin denen bu dönme hareketine dayalı olarak gerçekleşmektedir. Kütle numarası çift olan atomlar, örneğin 6 nötron ve 6 protona sahip olan ^{12}C atomu, spin hareketi sergilememektedir. Ancak doğada %1.1 oranında bulunan, 7 nötron ve 6 protona sahip ^{13}C izotopu net spine sahiptir. ^1H çekirdeğinde, tek proton bulundurmaktadır (pozitif-şarjlı) ve kendi aksı etrafında dönerek net spine sahiptir (26). Günümüzde MR görüntüleme için en yaygın kullanılan çekirdek ^1H izotopudur. Şekil 1'de bir hidrojen atomunun spin hareketi verilmiştir. MR görüntülemesinde Tablo 2'de bulunan diğer çekirdekler de kullanılabilir, ancak hidrojenin diğer çekirdeklere göre dokularda daha yaygın bulunması, yeterli spasyal rezolüsyon ve görüntü kalitesine çok daha kısa sürede erişilebilmesi nedeniyle ^1H izotopu diğerlerine göre daha yaygın kullanılmaktadır (27). Tablo 2'de MR görüntülemesinde kullanılabilen çekirdekler, atom ve kütle numaraları ve doğada bulunabilirlik oranları verilmiştir (28).



Şekil-1: Hidrojen atomu ve spin hareketi (30)

Tablo-2: MR görüntüleme de kullanılabilen çekirdekler, atom ve kütle numaraları ve doğada bulunabilirlik oranları

| N | Z | Izotop | Element | % Doğal bulunurluk |
|----|----|------------------|-----------|--------------------|
| 1 | 0 | ¹ H | Hidrojen | 99,98 |
| 1 | 1 | ² H | Hidrojen | 0,02 |
| 6 | 7 | ¹³ C | Karbon | 1,10 |
| 7 | 7 | ¹⁴ N | Nitrojen | 99,62 |
| 7 | 8 | ¹⁵ N | Nitrojen | 0,38 |
| 8 | 9 | ¹⁷ O | Oksijen | 0,039 |
| 9 | 10 | ¹⁹ F | Florin | 100 |
| 11 | 12 | ²³ Na | Sodyum | 100 |
| 12 | 13 | ²⁵ Mg | Magnezyum | 11,50 |
| 15 | 16 | ³¹ P | Fosfor | 100 |
| 17 | 18 | ³⁵ Cl | Klor | 75,40 |
| 17 | 20 | ³⁷ Cl | Klor | 24,60 |
| 19 | 20 | ³⁹ K | Potasyum | 93,38 |

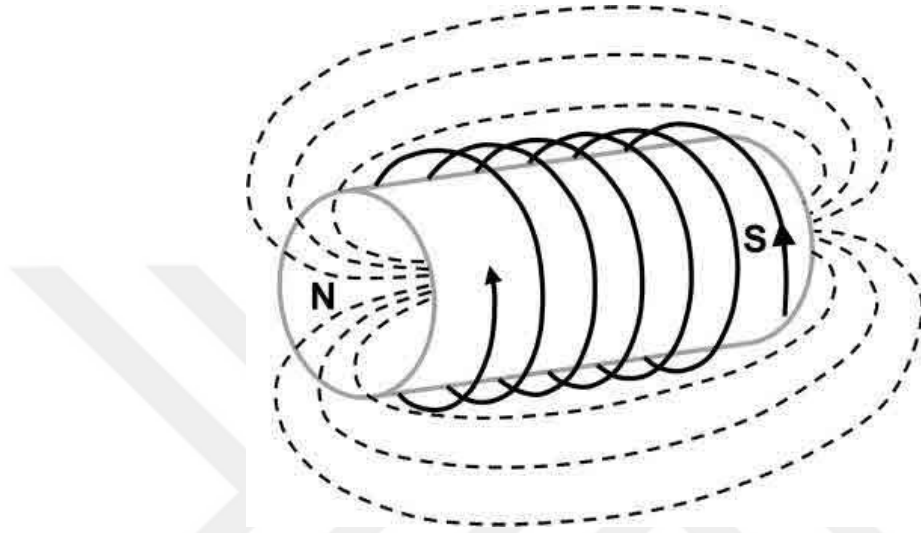
N : Atom numarası, **Z** : Kütle numarası. (28)

MR bu spinlerin 3 farklı manyetik alanda birbirleriyle ilişkisi temel alınarak gerçekleştirilmektedir. Bu manyetik alanlar, ana manyetik alan (B_0), radyofrekans alanı (B_1) ve doğrusal gradyan alanı (G) olarak sıralanabilir (29).

Ana manyetik alan (B_0)

Günümüzde MR sistemleri genellikle süperiletken magnet veya permanent magnet kullanılmaktadır. Bunların haricinde rezistiv magnet ve hibrid magnet tipleri de mevcuttur. Permanent magnetlerde manyetik alan sabit olup, manyetik alan için herhangi bir enerjiye gereksinim göstermezler. Buna karşın süperiletken ve rezistiv magnetlerde manyetik alan oluşturmak için elektrik enerjisinden faydalanılmaktadır. Süperiletken magnetlerde manyetik alan (B_0) MR sisteminin masasına paralel oluşmaktayken,

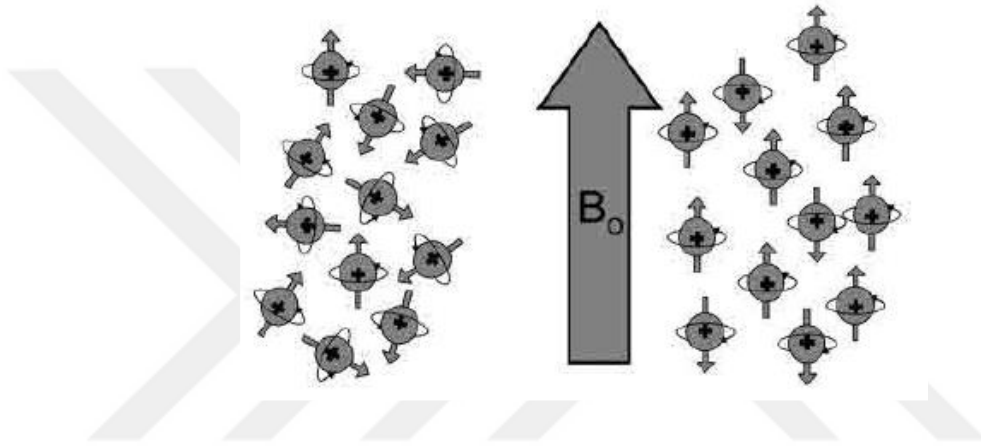
permanent magnetlerde masaya dik açı ile oluşmaktadır (28). Süperiletken magnetlerde oluşan manyetik alan yönüne "z aksı" ya da "longitudinal aks" demekteyiz. Süperiletken magnete sahip MR cihazında oluşan manyetik alanın yönü Şekil 2'de kesikli çizgilerle şematize edilmiştir (30).



Şekil-2: Süperiletken magnete sahip MR cihazında oluşan manyetik alanın yönü (30)

Şekil 3'de eksternal manyetik alan yokluğunda atomlar rastgele konumda spin hareketi göstermekte ve net manyetik moment sıfıra eşit olduğu gösterilmektedir. Eksternal manyetik alan (B_0) varlığında ise iki önemli etki oluşmaktadır. Bunlardan birincisi, manyetik moment vektörleri B_0 yönünde dizilime girerek net manyetik moment oluşturma eğilimine geçmektedir (29). Atomlar manyetik alan etkisi altında paralel ve antiparalel dizilime geçerler. Paralel dizilimde bulunan atomlar düşük enerji konumunda oldukları için, antiparalel konumda olanlardan sayıca biraz daha fazladır. Tablo 3'de manyetik alanın gücü arttıkça paralel konumda bulunan atomların antiparalel atomlara oranı yaklaşık değerlerle sunulmaktadır (28). Paralel ve antiparalel dizilimdeki protonların sayıları arasındaki bu az farklılık vücutta çok sayıda bulunan spinlerin toplamı sayesinde net bir manyetizasyon (M_0) yaratılmasını sağlar. Bu aradaki ikinci önemli etki ise spinlerin, presesyon

denilen salınım hareketlerini Larmor frekansı denilen bir frekansta göstermeye başlamalarıdır (29). Presesyon hareketini tanımlamak için topaç örneği kullanılabilir. Topaç çevrildiği takdirde kendi etrafında ve yerçekimi etkisine bağlı olarak belli bir eksen etrafında dönmektedir. Topaca etki eden yer çekimi kuvveti, atoma etki eden manyetik alan ile özdeşleştirilebilir. Topacın kendi etrafındaki dönüşü "spin", yerçekimine bağlı gelişen eksen de dönüşü "presesyon" olarak tanımlanabilir.



Şekil-3: Manyetik alan olmadığı (soldaki) ve olduğu (sağdaki) durumda spinlerin dizilimleri (30)

Tablo 3 - Manyetik alan gücüne göre değişen paralel/anti-paralel atom oranları

| Tesla | Paralel/anti-paralel | Her 2 milyon protonda B ₀ 'a paralel dizilen protonlar |
|-------|----------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 0,15 | 1,0000010 | 0,99 |
| 0,35 | 1,0000023 | 2,31 |
| 0,50 | 1,0000033 | 3,30 |
| 1,00 | 1,0000066 | 6,59 |
| 1,50 | 1,0000099 | 9,89 |
| 2,00 | 1,0000132 | 13,20 |

Larmor frekansı aşağıdaki denklem ile ifade edilmektedir.

$$\omega_0 = \gamma B_0$$

ω_0 : salınım frekansı (MHz)

γ : giromanyetik oran (MHz/T)

B_0 : manyetik alan gücü (T)

Giromanyetik oran, her bir atom için sabit bir değerdir. Larmor frekansı da manyetik alanın gücü ile doğru orantılı artış gösteren bir değerdir. Örnek vermek gerekirse ¹H için giromanyetik sabit, radyofrekans bölgesinde 42.58 MHz/Tesla'dır. 1.5T manyetik alanda 42.58*1.5 = 63.87 MHz olarak hesaplanmaktadır (26). Tablo 4'de bazı atomların giromanyetik sabite değerleri net spinleri, doğada bulunurluk oranları ve dokuda bulunma oranları verilmiştir.

Tablo-4: Biyolojik olarak önemli olan ve NMR aktif atomlar

| Çekirdek | Spin | Giromanyetik sabit (MHz/T) | Doğal bulunurluk | Konsantrasyon |
|-------------------------|------|----------------------------|------------------|---------------|
| Hidrojen ¹ H | 1/2 | 42.58 | ~%100 | 88M |
| Sodyum ²³ Na | 3/2 | 11.27 | ~%100 | 80mM |
| Fosfor ³¹ P | 1/2 | 1.131 | ~%100 | 75mM |
| Oksijen ¹⁷ O | 5/2 | 5.77 | %0.04 | 16mM |
| Flor ¹⁹ F | 1/2 | 2.627 | ~%100 | 4mM |

MHz: MegaHertz, T: Tesla, mM: milimolar

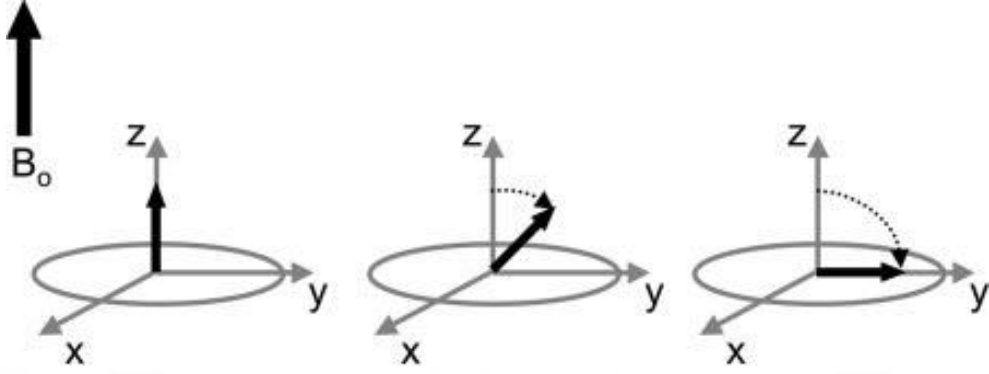
Radyofrekans alanı (B₁)

Radyo dalgası genliği ve frekansı olan elektromanyetik bir dalgadır. Elektromanyetik spektrum içerisinde en düşük enerji seviyesinde yer almaktadır (28). MR sistemlerinde radyofrekans enerjisi çok kısa süre ile gönderilmektedir, bu sebeple radyofrekans (RF) darbesi adıyla anılmaktadır (30).

Rezonans, enerjinin maksimum verimlilikte aktarımı olarak tanımlanabilir. Örnek vermek gerekirse, salıncakta sallanan bir çocuğu ardarda uygun zamanda ittiğimiz anda salıncağın salınım hareketi ile rezonansa girmiş ve maksimum enerjisi salıncağa transfer etmiş oluruz (30). B₀ manyetik alanda presesyon hareketi yapmakta olan protonlara Larmor frekansına uygun frekansta RF darbesi gönderdiğimizde, M₀ vektörünü oluşturan protonlara enerji transfer etmiş ve boylamsal manyetizasyonu z aksından başka bir yöne saptırmış oluruz. Bu RF darbesinden sadece ¹H atomları etkilenecek, diğer atomlara enerji transfer edilmemiş olacaktır. Net manyetizasyon vektörünün z aksından sapma açısı, RF darbesinin süresi ve gücü ile belirlenir (30). Faraday'ın indüksiyon yasası gereğince, RF darbesi ile eksite edilen ve boylamsal manyetizasyondan saptırılan protonların x ve y planlarında oluşturdukları elektromanyetik dalga, RF sargı (coil) sayesinde toplanarak sinyale dönüştürülmektedir. Bu oluşturulan sinyale serbest indüksiyon kayboluşu (Free Induction Decay (FID)) demekteyiz. FID'ler kaydedilip, işlenerek MR görüntüsünü oluşturulmaktadır (28).

90° RF darbesi uygulanması sonrası boylamsal manyetizasyonun

tamamen transvers manyetizasyona saptması ile en yüksek sinyal elde edilir. Şekil 4'de boylamsal düzlemden 90° RF darbesi uygulanması sonucu transvers düzleme aktarılan bir manyetizasyon resmedilmiştir.



Şekil 4: Boylamsal düzlemden 90° RF darbesi uygulanması sonucu transvers düzleme aktarılan bir manyetizasyon

Doğrusal gradyan alanı (G):

MR görüntülemeye, RF darbesi B_0 manyetik alanda bulunan tüm protonları eksite etmektedir. Bu da RF sargı tarafından kaydedilen sinyalin vücudun hangi bölgesinden geldiğinin saptanamamasına sebep olmaktadır. Bu sorunun ortadan kaldırılabilmesi, spasyal rezolüsyonun sağlanabilmesi, RF sargıya geri dönen sinyalin hangi lokalizasyondan geldiğinin saptanabilmesi için, B_0 manyetik alan içerisinde çok küçük manyetik alan farklılıkları oluşturan "gradyan sargı"ların kullanılması gereğini ortaya çıkarmıştır. Üç düzlemde ayrı ayrı kısa süreli çalıştırılan gradyan sargılar her düzlemde manyetik alan gücünde değişiklik yaratarak, görüntülenmek istenen bölgenin RF darbesi ile uyarılmasını, diğer bölgelerin farklı Larmor frekansında presesyon göstermesi sebebiyle uyarılamamasını sağlamaktadır. Sonuçta, RF sargı tarafından kaydedilen sinyalin tam olarak hangi bölgeden geldiği saptanabilmektedir (29). Tüm bu süreçler neticesinde elde edilen FID sinyallerine Fourier dönüşümü uygulanarak MR görüntüsü oluşturulmaktadır (30).

MR Spektroskopi

MRS çeşitli hastalıklarda altta yatan patolojilerin biyokimyasal yapısını değerlendirmek amacıyla belli metabolitlerin in vivo ölçümünü sağlayan ve bir spektrumda gösterebilen non-invaziv bir tanı yöntemidir (31). MRS'nin tıbbi uygulamalarına 1966 yılında Odebland ve arkadaşları öncülük etmişlerdir (32). Beyinle ilgili ilk spektroskopi çalışmaları ise 1983'de Yale Üniversitesi'nde Behar ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarda, fare beyninin yüzey bobini içine doğrudan yerleştirilmesi ile elde edilen spektrumlar değerlendirilmiştir (33,34).

Anatomik MRG, beyin dokuları hakkında geniş bilgi vermesine rağmen, beyin biyokimyası ve metabolizması ile ilgili olarak hiçbir bilgi vermez. MRS değişik metabolitlerin doku düzeylerini in vivo ölçebilmektedir. MRS metabolik ve biyokimyasal bilgi verebilen tek non-invaziv yöntemdir. MRS, bilgisayarlı tomografi (BT) ve MRG bulgularının spesifik olmadığı birçok olguda ayırıcı tanı listesini daraltabilir (35).

MRS, MRG ile incelenen dokunun biyokimyasal yapısı ve doku karakterini bir spektrumda gösteren görüntüleme tekniğidir. Spektrumdaki her pik, bulunan metabolit miktarı ile orantılı olup, hangi kimyasal metabolitin ne oranda bulunduğunu tespit etme prensibi ile çalışır.

Homojen manyetik bir alana RF darbesi gönderilip kesildikten sonra protonların sinyalleri toplanırken metabolitlerin oluşturduğu farklı rezonans frekansları ve relaksasyon süreleri saptanmaktadır. Protonların rezonans frekansı dış manyetik alan gücü yanı sıra, kimyasal moleküler yapılarına yani lokal manyetik değişikliklere de bağlıdır. Atom çekirdekleri elektronlarla çevrili olup, bu elektronlar çekirdeği uygulanan dış manyetik alandan gizler ve bir anlamda korurlar, buna MRS'de "shielding" adı verilir. Elektronların etkisi ile korunan protonlar daha düşük frekansta titreşim gösterir. Bu da farklı kimyasal ortama sahip protonların birbirinden ayrılabilmesine olanak sağlar.

Kompleks moleküller içindeki protonların davranışları çevredeki elektronlar tarafından değişikliğe uğratılabilmektedir. B_0 manyetik alana yanıt olarak protonları çevreleyen elektronların orbital hareketleri neticesinde rezonans frekansın küçük yer değiştirmelerine 'kimyasal kayma' denmektedir

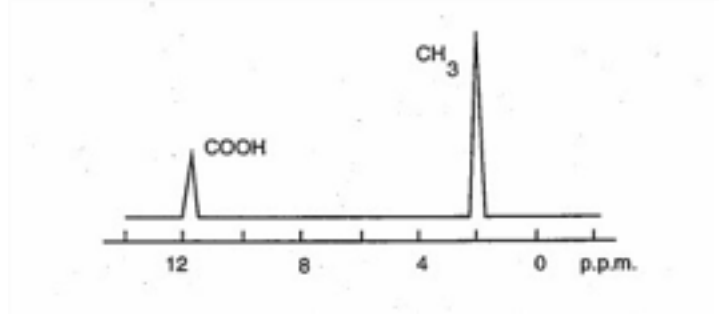
(28,36). Normal MRG incelemelerinde artefakta neden olan bu kimyasal kayma etkisi, MRS'de bilginin kaynağını oluşturmaktadır. Rezonans frekans farkının saptanabilecek kadar farklı olabilmesi için yüksek manyetik alan gücüne ve sinyal işleme uygulamalarına sahip cihazlar kullanılmaktadır (37).

Homojen manyetik alan içerisine incelenecek dokunun yerleştirilmesi sonrası doku RF darbesi ile eksite edilir ve FID sinyali kaydedilir, sonar FID sinyali Fourier dönüşümü ile bir spektruma çevrilir. Sonuç olarak ortaya çıkan NMR spektrumu farklı frekanslarda metabolitleri, her biri için önceden bilinen frekans aralıklarında gösterir. Kimyasal kayma farkı ppm (parts per million) (δ) frekans birimiyle ifade edilir. ppm aşağıdaki formül ile hesaplanır. $V_{\text{örnek}}$, örneğin mutlak rezonans frekansı, V_{referans} ise standart referans bileşiğinin mutlak rezonans frekansıdır. B_0 ana manyetik alanında, giromanyetik sabite ve B_0 çarpımı referans frekans değerini verir. Bu formülde pay kesimi Hz, payda ise MHz cinsinden ifade edilir (38). Örnek vermek gerekirse, proton spektroskopisi için referans materyal olan TMS'nin (tetrametilsilan) 300 MHz rezonans frekansa sahip olduğu bir manyetik alanda TMS'den 300 Hertz yüksek bir frekansa sahip örnek materyalin kimyasal kayma değeri 1 ppm'e eşit olacaktır.

$$\text{ppm} = \frac{V_{\text{örnek}} - V_{\text{referans}}}{V_{\text{referans}}} \times 1000000$$

Örnek vermek gerekirse, CH_3COOH (asetik asit), bir CH_3 ve bir COOH grubu içermektedir. CH_3 de bulunan üç proton COOH grubunda bulunan tek protona göre daha farklı frekansa sahiptir. Bunun nedeni, COOH grubunda bulunan oksijen atomunun bağlanma derecesinin yüksek olması nedeniyle ^1H atomundaki elektronu kendisine doğru çekmesidir. Ayrıca CH_3 grubundaki protonlara kıyasla, COOH grubundaki proton elektronlar tarafından daha az korunmaktadır ve daha yüksek frekansta titreşir. CH_3 pikinin altında kalan alan COOH altında kalan alanın yaklaşık 3 katıdır, bu da CH_3 grubunda COOH grubuna göre 3 kat fazla proton olmasından kaynaklanmaktadır (28). Şekil 5'de asetik asite ait proton NMR spektroskopisi verilmiştir. MRS'de konvansiyonel olarak, frekans eksenini ters tanımlıdır. Bu

sebeple COOH daha yüksek frekansta titreşmesine rağmen solda yer almıştır.



Şekil 5: CH₃COOH'e (asetik asit) ait proton NMR spektroskopisi

MRS ile doku içindeki metabolitlerin tanınması ve kantitatif analizleri, metabolitlerin miktar ve çeşitlerindeki dinamik değişikliklerin saptanabilmesi, C¹³ ve N¹⁵ gibi eksojen metabolitlerin belirlenmesi, intraselüler pH ve intraselüler katyonların saptanabilmesi, ve manyetizasyon transferin neden olduğu kimyasal reaksiyonlar ve ilişkilerinin kinetiği hakkında bilgi sahibi olunması mümkündür (29). MRS'de dokularda bulunan bazı atomlar görüntüleme amaçlı kullanılabilir (1H, ³¹P, ¹³C, ¹⁵N, ²³Na, ¹⁹F) (39). Yüksek manyetik duyarlılığı ve vücutta bol miktarda bulunması nedeniyle ¹H en çok kullanılan atomdur. MRS'de vücutta suya göre az konsantrasyonda bulunan metabolitlerin görülmesi hedeflenir, buna bağlı olarak su baskılandıktan sonra veri alınır. ¹H MRS'de, insan beyinde geriye kalan rezidüel su ve lipid de dahil olmak üzere toplam 17 pik tanımlanmıştır.

Beyinde izlenen ana metabolitler N-asetil aspartat (NAA), kreatin (Cr), kolin (Cho), laktat, alanin, myoinositol (ml) ve glutamindir. Proton spektroskopide bu metabolitlerin konsantrasyonları ve birbirlerine oranları, var olan patoloji hakkında bilgi verir. Örneğin nöronal işaretleyici olan NAA' da azalma, nöronal ve aksonal hasara işaret ederken, Cr' de azalma enerji metabolizmasında bozukluğu yansıtır. Anormal anaerobik metabolik durumlarında kreatinin fosforilasyonu rölatif olarak daha düşüktür. Cho'deki

artış membran değişikliklerine ve sellülaritenin artışına işaret eder (40,41).

İkinci en sık ölçülen atom ^{31}P 'dir. ^{31}P MRS in vivo olarak belirli bir bölgedeki enerji metabolizması, oksijen metabolizması ve pH hakkında kantitatif bilgi sağlar. Fosfokreatin (PCr), fosforilkolin (PC), fosforiletanolamin (PE), inorganik fosfat (Pi), gliserofosforilkolin (GPC), gliserofosforiletanolamin (GPE), ve adenzotrifosfat (ATP) molekülüne ait γATP , βATP ve αATP pikleri ^{31}P MRS ile gözlemlenen başlıca metabolitlerdir (42). ^{31}P MRS, proton MRS'den farklı olarak dokudaki oksijen yetersizliği ve pH hakkında bilgi sağlamaktadır (43). Fosfokreatin (PCr) 0 ppm'de tek bir pik olarak görülmektedir ve fosforilatif enerji metabolizmasının bir işaretleyicisidir. ^{31}P spektrumunda referans olarak kabul edilir. Fosforilkolin ve fosforiletanolaminin ortak sinyali fosfomonoester (PME) olarak ölçülür ve membran sentezi sırasında üretilmektedir. Gliserofosforilkolin ve gliserofosforiletanolamin membran yıkımı sırasında oluşur ve bu iki pikin toplamı fosfodiester (PDE) sinyalini oluşturur. βATP piki içerisinde AMP ve ADP kontaminasyonu olmadığı için ATP düzeyini tahmin etmek için kullanılır. Metabolik bilgilere ek olarak, ^{31}P MRS'de inorganik fosfat (Pi) ve PCr piklerinin arasındaki frekans farkı (d) kullanılarak hücre içi pH düzeyi aşağıdaki formülle hesaplanabilir.

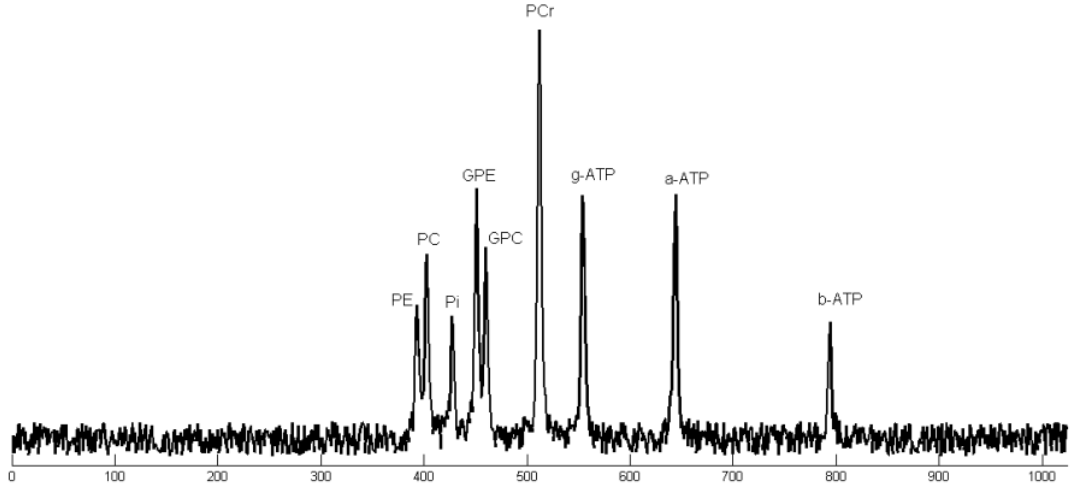
$$pH = 6.75 + \log \left[\frac{d - 3.27}{5.69 - d} \right]$$

^{31}P MRS PME ve PDE piklerini birbirinden ayırt ederek, membran sentez ve yıkımının ayrı ayrı ölçümüne olanak sağlamaktadır. Tüm tümörlerde membran sentez artışını gösteren PME'de yükselmeye karşın malign olgularda membran yıkımını gösteren PDE artışı saptanmıştır (44).

Beyin tümörlerinde fosfor MR spektroskopik pik değerlerinde değişimler gözlenmektedir. PCr pikinde düşüş, ve Pi, PME ve PDE piklerinde artış literatürde yaygın olarak raporlanmıştır. Bununla birlikte, fosfor spektroskopinin düşük uzaysal rezolüsyon, uzun inceleme süresi ve sınırlı koil derinliği gibi limitasyonları vardır (40,41). ^1H , ^{13}C , ve ^{29}Si çekirdekleri için referans materyal TMS ya da DSS (4,4-dimetil-4-silapentan-1-sulfonik

asit)'dir. TMS'nin kimyasal kayması 0 ppm'dir (38). ^{31}P için referans materyal PCr'dir. Mutlak rezonans frekansı ana manyetik alan gücüne bağlı olmasına rağmen ppm değeri ana manyetik alan gücünden bağımsızdır. Ancak eksternal manyetik alan gücü arttıkça NMR spektrumunun spektral çözünürlüğü artacaktır.

^{31}P MRS' de ölçülebilen parametreler olan PCr, β -ATP, α -ATP, γ -ATP, Pi, PE, PC, GPE, GPC'nin frekans ve ppm değerleri Tablo 5'de verilmiştir(45). ^{31}P 'nin giromanyetik sabitesi 17.24 Hz'dir. Şekil 6'da sağlıklı bir gönüllüden tek bir vokselde alınmış olan ^{31}P MRS beyin spektrumu verilmiştir.



Şekil 6: Sağlıklı bir yetişkinden elde olunmuş normal beyin ^{31}P MR Spektrumu

Tablo 5: ³¹P MRS’de ölçülen metabolitlerin frekans ve ppm değerleri

| Parametre | Ppm | Frekans |
|-----------|----------|------------|
| β- ATP | -16 ppm | -825.6 Hz |
| α-ATP | -7.5 ppm | -387 Hz |
| γ- ATP | -2.4 ppm | -123.84 Hz |
| PCr | 0 ppm | |
| GPC | 2.95 ppm | 152.3 Hz |
| GPE | 3.48 ppm | 179.6 Hz |
| Pi | 4.8 ppm | 247.68 Hz |
| PC | 6.23 ppm | 321.6 Hz |
| PE | 6.77 ppm | 349.5 Hz |

ATP: Adenozintrifosfat, PCr: Fosfokreatin, GPC: Gliserofosfokolin, GPE: Gliserofosfoetanolamin, Pi: İnorganik fosfat, PC: Fosforilkolin, PE: Fosforiletanolamin, ppm: parts per million, Hz: Hertz

³¹P MRS ve ¹H MRS'nin arasında bir takım farklar bulunmaktadır. ¹H MRS’de sinyal bozulmalarının başlıca sebebi olan su ve lipide ³¹P bulunmadığı için ³¹P MRS sinyali voksel içerisindeki su, kemik, ve yağdan etkilenmez. İskemide ³¹P MRS’ de direkt olarak Pi, PCr, ATP ölçümü yapılabilirken, ¹H MRS’de laktat seviyesi özel bir sekansla indirekt olarak hesaplanabilmektedir. İntrasellüler pH ve Mg değerleri ³¹P MRS’de hesaplanabilirken, ¹H MRS buna olanak vermemektedir. ³¹P MRS’ de PME ve PDE değerleri ayrı ayrı hesaplanarak, membran sentez ve yıkımı hakkında ayrı ayrı bilgi elde edilirken, ¹H MRS’de sadece Cho seviyesi ölçülerek hücre metabolizması hakkında tek ve ortak bir veri elde edilir. Bununla birlikte ¹H MRS’in sensitivitesi, ³¹P MRS’in 15 katıdır, ve sinyal

gürültü oranı düşüklüğü ^{31}P MRS için bir problem teşkil etmektedir (41,45). Tablo 6 ^1H MRS ile ^{31}P MRS'in kısa bir karşılaştırmasını sunmuştur.

Tablo 6: ^1H MRS ve ^{31}P MRS Karşılaştırılması.

| | ^{31}P | ^1H |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|
| Metabolizma | PE, PC (sentez) GPE, GPC (yıkım) | Kolin (sentez +yıkım) |
| Intrasellular pH, Mg | + | - |
| İskemik durum | Pi, PCr, ATP (direkt) | Laktat (indirekt) |
| Su ve yağ baskılama ihtiyacı | - | + |
| Sensitivite | 1 | 15 |

ATP: Adenozintrifosfat, PCr: Fosfokreatin, GPC: Gliserofosfokolin, GPE: Gliserofosfoetanolamin, Pi: İnorganik fosfat, PC: Fosforilkolin, PE: Fosforiletanolamin, Mg: Magnezyum

MRS çalışmaları tek voksel (single voxel-SV) tekniği kullanılarak tek bir uzaysal pozisyondan elde edilebileceği gibi, aynı anda birden çok vokselde (multi voxel-MV) spektral veriler elde edilerek de gerçekleştirilebilir. MV MRS literatürde MRS görüntüleme, kimyasal çift görüntüleme isimleriyle de anılmaktadır (45).

MRS' de spektrumun görünümü sadece metabolitlerin konsantrasyonuna bağlı değil, aynı zamanda kullanılan özel darbe sekanslarına, tekrarlama süresi (repetition time [TR]) ve eko zamanı (echo time [TE]) gibi parametrelere de bağlıdır. Tek ve multivoksel spektroskopi yöntemleri karşılaştırıldığında, tek vokselde inceleme süresi daha kısa, spektral rezolüsyon daha iyi olmaktadır. Multivokselin avantajı ise geniş bir kesitte, kesitin birçok bölgesinden çok sayıda spektral analiz elde edilebilmesidir (36,45). SV ve MV MRS görüntülemelerinin karşılaştırmalı

değerlendirmesi Tablo 7'de bulunmaktadır. (45)

| Tablo 7: SV ve MV MRS tekniklerin karşılaştırması | | |
|----------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------|
| | SV (MRS) | MV (MRSI) |
| Teknik | PRESS ya da STEAM | PRESS veya STEAM temelli kimyasal şift görüntüleme |
| Eko süresi (TE) | Genellikle kısa | Genellikle uzun |
| Bilgi elde edilen alan | Hedef dokuyla sınırlı | Tümör ve peritümöral doku |
| Metabolik bilgi | Hedef dokuyla sınırlı | Tümör heterojenitesi ve sınır infiltrasyonu |
| Veri elde etme süresi | Kısa | Uzun |
| Spektral çözünürlük | Yüksek | Düşük |
| Beyin | ++++ | +++ |
| Meme | +++ | + |
| Prostat | + | ++++ |
| Abdominal organlar | +++ | + |
| Kas-iskelet sistemi | +++ | + |

SV: Single voksel, MRS: Manyetik rezonans spektroskopisi, MV: Multi voksel, MRSI: MRS Imaging, PRESS: Point Resolved Surface Coil Spectroscopy, STEAM: Stimulated Echo Acquisition Method

SV MRS teknikte, kesit belirleme gradyanları 3 ortogonal spasyal doğrultuda çalıştırılmaktadır. Bu 3 kesit belirleme gradyanından elde olunan veriler uzaysal boşlukta tek bir hacmi belirlemektedir (46). MRS

uygulamalarında STEAM (Stimulated Echo Acquisition Method), PRESS (Point Resolved Surface Coil Spectroscopy), FROGS (Fast Rotating Gradient spectroscopy), DRESS (Depth Resolved Surface Coil Spectroscopy), SPARS (Spatially Resolved Spectroscopy), ISIS (Image Selected in-vivo Spectroscopy), P-A (Pulse-Acquire) teknikleri kullanılmaktadır. En sık kullanılan SV teknikler PRESS ve STEAM'dır.

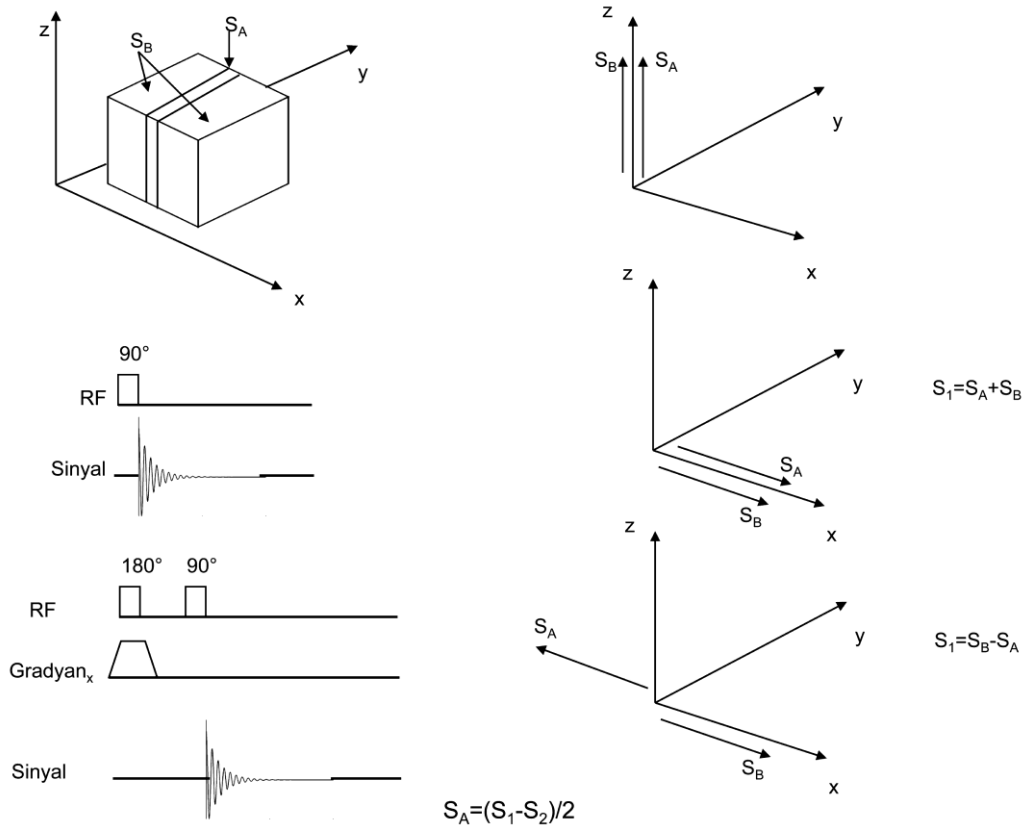
Görüntü Seçmeli in vivo Spektroskopi Tekniği

Görüntü Seçmeli in vivo Spektroskopi (Image Selected in vivo Spectroscopy [ISIS]) yöntemi düşük TE değerlerinin kullanılmasına ve bu sayede hızlı sönmelenen MR sinyallerinin alınabilmesine olanak sağlayan bir MR spektroskopik veri alınması yöntemidir. (47). ³¹P MRS verilerinin alınmasında fosfor içeren metabolitlerin kısa T2 değerleri sebebiyle yaygın olarak ISIS yöntemi uygulanır. ISIS yöntemi ile, iki veya daha fazla RF darbesi ve daha uzun TE değerleri gerektiren eko sinyali yerine, bir RF darbesi sonucu oluşan FID sinyali alınır. ISIS yöntemiyle belli bir bölgeden gelen MR sinyalini alabilmek için, iki veya daha fazla ayrı sinyal ölçümü yapılır, ve bu sinyallerin uygun formülasyonda birbirine eklenip çıkarılması ile istenen bölgeden gelen MR sinyali ayrıştırılır. Temelde ISIS bir tek voksel MR spektroskopik yöntemidir, ve bir boyutlu ISIS yöntemi ile bir kesit, iki boyutlu ISIS yöntemi ile bir kolon, ve üç boyutlu ISIS yöntemi ile ise bir voksel seçimi yapılabilir.

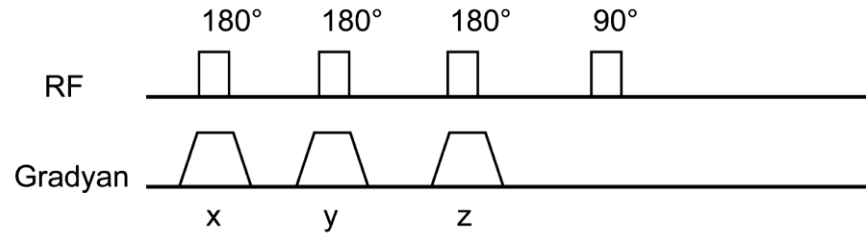
En basit senaryo olan bir boyutlu ISIS yöntemi ile bir kesit alabilmek için, Şekil 7'de gösterildiği gibi iki ayrı ölçüm yapılmalıdır. İlk ölçümde, 90° bir RF darbesi ile lokasyon ayrımı yapmadan, MR sargısının hassasiyeti içine giren tüm bölgedeki MR sinyali enine düzleme çevirilir ve sinyal alınır. İkinci ölçümde, 90° RF darbesinden önce bir yöndeki gradyanla eşzamanlı bir 180° RF darbesi uygulanır. Arkasından uygulanan 90° RF darbesi, 180° RF darbesi ile seçilen kesitten gelen ve bu kesitin dışında kalan MR sinyallerini birbirlerine ters yönde enine düzleme çevirir ve sinyal alınır. Bu iki sinyal ölçümünün birbirinden çıkarılıp ikiye bölünmesi ile istenen kesitten gelen MR sinyaline yaklaşık olarak ulaşılır. ISIS yöntemi ile iki boyutta sinyal

lokalisasyonu yapılması için iki yönde gradyan uygulanmasına ve 4 ayrı ölçüme, üç boyutta lokalizasyon yapılabilmesi için ise 3 yönde gradyan uygulanmasına ve 8 ayrı ölçüme ihtiyaç duyulmaktadır. Üç yönlü ISIS tekniğiyle (x,y,z) eksenlerinde (A,B,C) kesitlerinin kesişiminde yer alan bir vokselin seçimi için gerekli sekiz sinyalin gradyan kombinasyonları şekil 8'de gösterilmektedir.

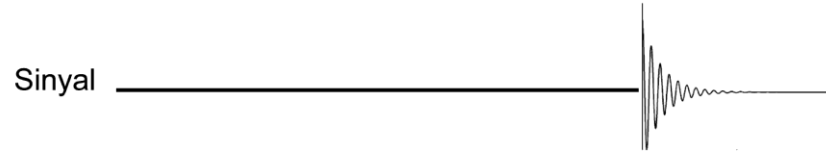
Faz kodlayan gradyanların darbe sekansına eklenmesi sayesinde ISIS yöntemi ile çoklu vokselde iki boyutlu (2D) MR spektroskopisi verisi alınması mümkündür. Şekil 9'da gösterildiği gibi öncelikle ISIS uygulanarak bir kesit seçilmelidir. 90° RF darbesinin hemen sonrasında iki ayrı yönde uygulanan gradyanlar sayesinde MR sinyal fazı k-uzayının (k-space) belli bir noktasına tekabül edecek şekilde kodlanır.



Şekil 7. Görüntü seçmeli in vivo spektroskopisi yöntemi ile bir kesitin seçilmesi.

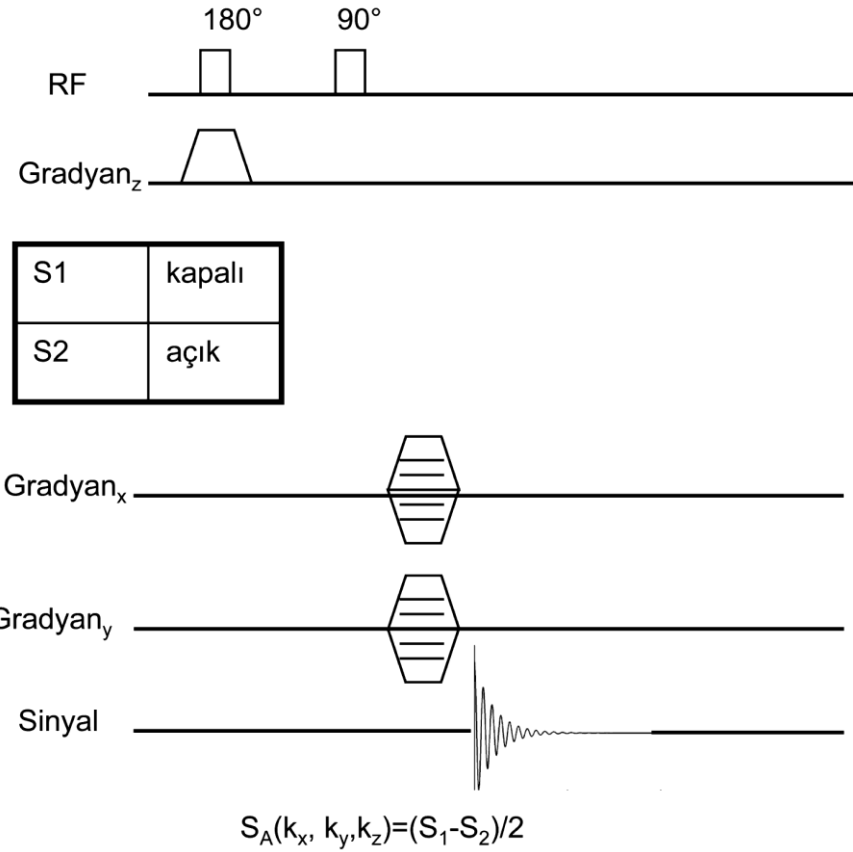


| | | | |
|----|--------|--------|--------|
| S1 | kapalı | kapalı | kapalı |
| S2 | açık | kapalı | kapalı |
| S3 | kapalı | açık | kapalı |
| S4 | kapalı | kapalı | açık |
| S5 | açık | açık | kapalı |
| S6 | açık | kapalı | açık |
| S7 | kapalı | açık | açık |
| S8 | açık | açık | açık |



$$S_{ABC} = (S_1 - S_2 - S_3 - S_4 + S_5 + S_6 + S_7 - S_8) / 8$$

Şekil 8: Üç boyutlu ISIS ile tek bir vokselde sinyal alınması için gerekli gradyan kombinasyonları.



Şekil 9: ISIS tekniğinde faz kodlama gradyanlarının kullanılması ile iki boyutlu bir kesitte çoklu vokselde MR spektroskopi sinyali elde edilmesi.

Darbe ve Veri Alımı Tekniği

ISIS tekniğinde, iki veya daha fazla RF darbesi ve daha uzun TE değerleri gerektiren eko sinyali yerine, bir RF darbesi sonucu oluşan FID sinyali alınır. ISIS yöntemiyle belli bir bölgeden gelen MR sinyalini alabilmek için, iki veya daha fazla ayrı sinyal ölçümü yapılır, ve yukarıda anlatıldığı gibi, bu sinyallerin uygun formülasyonda birbirine eklenip çıkarılması ile istenen bölgeden gelen MR sinyali ayrıştırılır.

K-uzayında veri alımı yapan ve MRS görüntülemeye kullanılan 'darbe ve veri alımı' (Pulse and Acquire [PA]) yönteminde ise bir RF darbesinin sonrasında gradyanlar üç yönde açılarak bir vokselin seçimi sağlanır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda öncelikli olarak multivoksel ^{31}P MRS verilerinin hangi teknik ile daha verimli şekilde alınabileceğini değerlendirmek için içerisinde fosfor bileşikleri barındıran bir fantom ve bir sağlıklı gönüllü üzerinde ISIS ve PA tekniklerini analiz ederek karşılaştırmasını gerçekleştirdik.

Temmuz 2013 – Temmuz 2015 tarihleri arasında çalışmamıza 12 hasta (ortalama yaş=54,4±9,4, 8 glioblastom multiforme [grade 4], 1 oligodendrogliom [grade 2], 2 metastaz, 1 anaplastik oligodendrogliom [grade 3]) ve 1 sağlıklı olgu (28 yaş) dahil edildi. Olguların tümü daha önce kranial cerrahi öyküsü olmayan olgulardan seçildi ve incelemeler cerrahiden en çok 24 saat önce gerçekleştirildi. Tüm ölçümler Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Radyoloji Anabilim Dalı'nda bulunan 3T Philips MR cihazında (Achieva TX, Philips Healthcare, Hollanda) çift kanallı bir $^{31}\text{P}/^1\text{H}$ kranial hacim koili (Rapid Biomedical, Würzburg, Almanya) kullanılarak gerçekleştirildi. Beyin tümörlü olgularda lezyon lokalizasyonunu belirlemek amacıyla aksiyel planda T2 ağırlıklı turbo spin eko (TSE) imajlar elde edildi. T2 ağırlıklı imajların elde olunmasının ardından Darbe ve Veri alımı tekniği ile iki boyutlu multivoksel fosfor spektroskopi verileri (TR=4800 ms, spektral band genişliği= 3000 Hz, FOV=160*160 mm, Voksel boyutları=20*20*40 mm, 1024 nokta örnek, NSA=4, süre=16:42 dk) elde edildi. Toplamda tümörlü olgulardan değerlendirilebilir 42 sağlıklı, 44 tümörlü voksel elde edildi.

MR spektroskopik veriler jMRUI (Java-based Magnetic Resonance User Interface) yazılımı içindeki AMARES (Advanced Method for Accurate, Robust and Efficient Spectral fitting) (48) paketi kullanılarak işlenmiştir. Art arda iki 10Hz Lorentzian filtreleme kullanılarak sinyal filtrelenmiş, ve sekanstaki RF darbesi ve veri alımı arasındaki 1.4072 ms gecikme süresi sonucu oluşan birinci derece faz hatası düzeltilmiştir. jMRUI kullanılarak anatomik MR görüntüleri ve spektra üst üste getirilmiştir, ve sağlıklı ve tümörlü vokseller belirlenmiştir. jMRUI kullanılarak yapılan ön-işlemeden

sonra, MATLAB (The Matworks Inc., Natick, MA) kullanılarak hazırlanmış olan yazılımlarla spektra verileri okunup MATLAB ortamına aktarılmıştır. Her bir voksel için, fosfor içeren metabolitlerin frekans aralıkları belirlenmiş, ve piklerin yükseklik ve birbirlerine oranları hesaplanmıştır. Her vokseldeki metabolit intensiteleri aynı vokselin PCr pik intensitesi ile normalize edilmiştir.

Çalışmamızın protokolü, üniversitemiz etik kurulu tarafından 13.10.2015 tarih ve 2015-18/22 nolu kararı ile onaylandı.

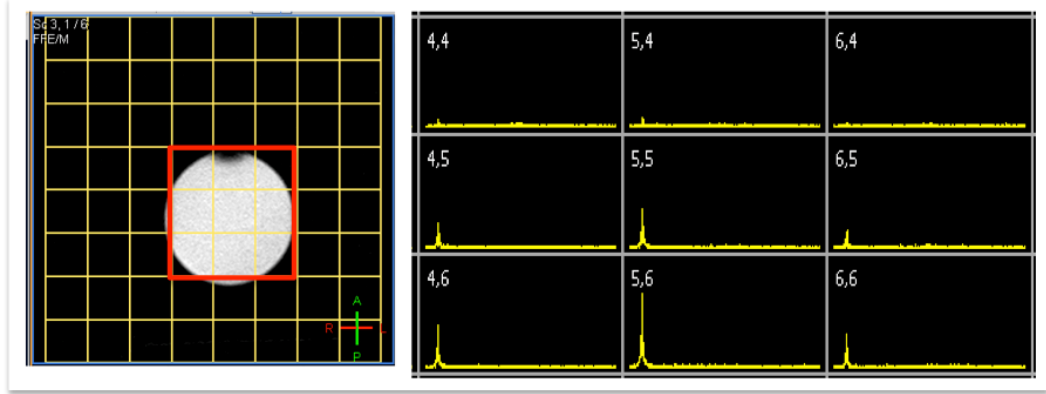
İstatistiksel analiz

Mann-Whitney sıra toplam testi kullanılarak veri setlerinde sağlıklı ve tümörlü bölgelerde pik yükseklik ve oranları arasında farklılık olup olmadığına bakılmıştır. Çoklu karşılaştırma hatası için Bonferroni düzeltmesi uygulanmış ve p değeri $0.05/k$ 'dan düşük olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. 'k' değeri çalışmaya göre, yapılan toplam karşılaştırma sayısı olarak alınmıştır.

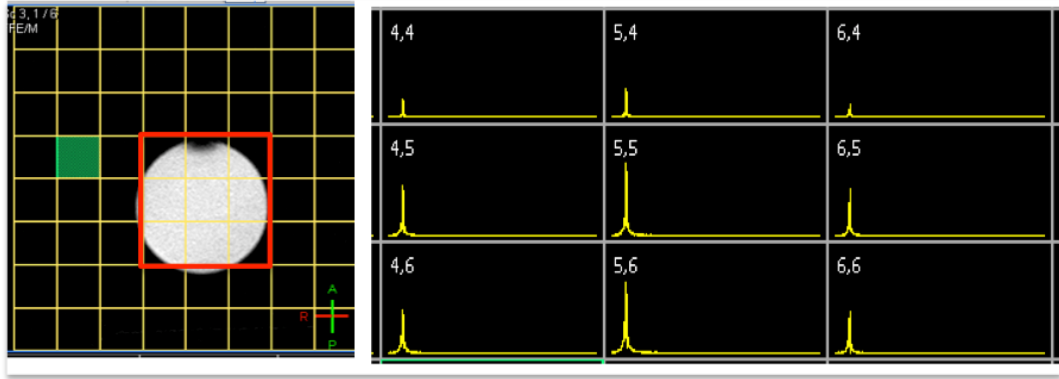
BULGULAR

MRS Veri Alımı Tekniği Seçimi İçin Yapılan Değerlendirme:

ISIS tekniği ile alınan fantom verisinde en üst satırda pikler net olarak gözlenememiştir (Şekil 10). Bunun sebebi kimyasal kayma hatasıdır. MR spektral veri alımında, belirli bir frekans aralığında sinyal alınmasından kaynaklı değişik frekans değerlerine sahip olan pikler, uzaysal olarak kaymış bölgelerden toplanır. Fosfor MR spektrada kimyasal kayma payının hidrojen MR spektradan daha fazla olduğu ise bilinmektedir. PA tekniğinde bu kaymanın daha az olduğu gözlemlenmiştir (Şekil 11).



Şekil 10: Fantomdan ISIS tekniğiyle alınmış olan MR spektra verisi.



Şekil 11: Fantomdan PA tekniğiyle alınmış olan MR spektra verisi.

Tablo 8’de ISIS ve PA yöntemleri ile fantomdan alınan verilerin pik sinyal gürültü oranları (SGO) değerleri gösterilmektedir. SGO değerlerinin birbirine yakın ama ISIS’de biraz daha yüksek olduğu gözlemlendi.

Tablo 8: ISIS ve PA tekniğinin fantom verisi için sinyal gürültü oranları (SGO).

| SGO | minimum | maksimum | ortalama | medyan | standart sapma |
|------|---------|----------|----------|--------|----------------|
| ISIS | 1.73 | 3.29 | 2.46 | 2.39 | 0.39 |
| PA | 1.36 | 2.76 | 2.16 | 2.12 | 0.36 |

SGO: Sinyal Gürültü Oranı, ISIS: Görüntü Seçmeli in-vivo Spektroskopi,

PA: Darbe ve Veri alımı

Şekil 12 ve 13’de aynı sağlıklı olgudan ISIS ve PA teknikleri ile alınmış olan fosfor MR spektralleri verilmiştir. Her iki yöntemle de fosfor MR spektroskopik piklerin hepsi gözlemlenebilmiştir. PA tekniğinde birinci derece faz hatası sonucu piklerin bir kısmı negatif olarak görülmektedir. Bu hata hem MR tarayıcısı üzerindeki MR spektral analiz yazılımı ile hem de bizim kullandığımız yazılımlar ile düzeltilebilmektedir. Analizler bu faz hatası düzeltilerek yapılmıştır.



Şekil 12: Sağlıklı olgudan ISIS tekniğiyle alınan fosfor MR spektra verisi



Şekil 13: Aynı sağlıklı olgudan PA tekniğiyle alınan fosfor MR spektra verisi.

Tablo 9'da sağlıklı olgu verisinde ISIS ve PA karşılaştırmasının metabolit pik oranları ve sinyal gürültü oranları verilmiştir. İki tekniğin SGO değerleri ve pik oranları birbirine yakın olarak ölçülmüştür.

Tablo 9: ISIS ve PA tekniğinin bir gönüllü verisi için pik oranları ve sinyal gürültü oranları (SGO).

| | Pi/PCr | PCr/PE | PCr/ β ATP | SGO(P Cr) | SGO(Pi) | SGO(G PC) | SGO(P C) |
|------|---------|----------|---------------------|--------------|-------------|--------------|-------------|
| ISIS | 0.5±0.1 | 2.2±0.5 | 2.4±0.6 | 12.4±3.9 | 5.5±1.3 | 6.4±1.6 | 5.9±0.9 |
| PA | 0.2±0.1 | 2.2 ±0.4 | 3.5±1.2 | 13.8±4.01 | 3.04±0.7 | 6.2±2.4 | 3.5±0.5 |

ISIS: Image Selected in-vivo Spectroscopy, PA: Pulse-Acquire, Pi: İnorganik fosfat, PCr: Fosfokreatin, PE:Fosforiletanolamin, SGO: Sinyal Gürültü Oranı, GPC: Gliserofosfokolin, PC:Fosforilkolin

Tablo 10'da sağlıklı olgu verisinin ISIS ve PA tekniği ile elde edilen pik oranlarının Bland Altman metodu ile karşılaştırılması verilmiştir. Sadece bir vokselde PCr/ β ATP değerinde anlamlı farklılık gözlemlenmiştir. İki teknik arasındaki farkın ortalaması ve standart sapmasının düşük olduğu gözlemlenmiştir.

Tablo 10: Sağlıklı olgu verisinde ISIS ve PA tekniklerinin sonuçlarının Bland Altman metodu ile karşılaştırılması

| Bland Altman test sonucu | Pi/PCr | PCr/PE | PCr/ β ATP |
|--------------------------|--------|--------|------------------|
| aykırı değer sayısı | 0 | 0 | 1 |
| ortalama (fark) | 0.2394 | 0.4584 | 1.1591 |
| std (fark) | 0.1575 | 0.4105 | 0.9228 |

ATP: Adenozintrifosfat, PCr: Fosfokreatin, Pi: İnorganik fosfat, PE: Fosforiletanolamin

Çalışmamızda, ISIS ve PA yöntemleri ile alınmış olan ^{31}P MV MRS verileri birbirine çok yakın bulunmuştur. Fakat, ISIS tekniği birden fazla alınan sinyallerin birbirine eklenip çıkarılmasını gerektirdiği için, daha fazla hataya neden olabilir. Ayrıca, PA tekniği daha az kimyasal kayma yaratmıştır. Bu nedenlerden dolayı ^{31}P MV MRS veri alımında PA tekniği tercih edilmiştir.

Tablo 11'de tüm tümörlü olgulara ait sağlıklı ve tümörlü bölgelerin metabolit piklerinin ortalama sinyal gürültü oranları verilmiştir. Tablo 12'de ise tüm tümörlü olgulara ait ortalama metabolit pik yüksekliklerinin tümörlü ve sağlıklı bölgelerdeki oranları verilmiştir. Tümörlü dokularda Pi ve PC harici tüm piklerde bir düşüş gözlemlenmiştir. Pi'deki artış tümördeki enerji metabolizmasında ATP'nin sentezinin yetersiz kalması, ve PC'deki yükselme ise tümör oluşumu ile ilintilidir.

Tablo 11: Hasta verilerine ait sağlıklı ve tümörlü bölgelerdeki metabolitlerin ortalama sinyal gürültü oranları (SGO)

| SGO | Tümörlü | Sağlıklı |
|--------------|---------|----------|
| PCr | 8.43 | 16.29 |
| GPC | 2.89 | 5.29 |
| GPE | 2.69 | 3.76 |
| Pi | 3.18 | 2.77 |
| PC | 3.65 | 3.02 |
| PE | 4.66 | 5.79 |
| β -ATP | 4.42 | 4.89 |

ATP: Adenozintrifosfat, PCr: Fosfokreatin, GPC: Gliserofosfokolin, GPE: Gliserofosfoetanolamin, Pi: İnorganik fosfat, PC: Fosforilkolin, PE: Fosforiletanolamin, SGO: Sinyal gürültü oranı

Tablo 12: Hastalara ait ortalama metabolit pik yüksekliklerinin tümörlü/sağlıklı oranları.

| | PCr | GPC | GPE | Pi | PC | PE | β -ATP |
|---------------------------|------|------|------|------|------|------|--------------|
| Tümörlü/Sağlıklı Oranları | 0.55 | 0.82 | 0.78 | 1.64 | 1.54 | 0.91 | 0.95 |

ATP: Adenozintrifosfat, PCr: Fosfokreatin, GPC: Gliserofosfokolin, GPE: Gliserofosfoetanolamin, Pi: İnorganik fosfat, PC: Fosforilkolin, PE: Fosforiletanolamin

Tablo 13’de tüm olgulardaki fosfor içeren piklerin PCr ile normalize edilmiş oranlarının ortalaması (\pm standart sapma) ve Mann Whitney sıralama toplamı testi sonuçları verilmiştir. Bonferroni çoklu test düzeltmesi kullanılarak, toplamda 12 karşılaştırma yapıldığı için, her bir veri grubu için, p değeri $0.05/12=0.004$ ’den daha küçük olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Tümörlü dokuda sağlıklı dokuya göre daha yüksek GPC/PCr, PE/PCr, γ ATP/PCr, (GPC+GPE)/PCr, (PC+PE)/PCr ve PE/GPE pik oranları gözlemlenmiştir ($p<0.004$). Anlamlı fark olanlar "*" ile işaretlenmiştir.

Tablo 13: Hastaların tümörlü ve sağlıklı bölgelerde elde edilen ortalama pik oranları, ve Mann-Whitney sıralama toplam testi p değeri sonuçları.

| Pik oranları | Sağlıklı | Tümör | p değeri |
|------------------|-----------|-----------|----------|
| GPC/PCr | 0.39±0.12 | 0.56±0.25 | 8.6E-05* |
| GPE/PCr | 0.32±0.10 | 0.39±0.17 | 5.6E-02 |
| Pi/PCr | 0.30±0.13 | 0.32±0.17 | 4.2E-01 |
| PC/PCr | 0.26±0.11 | 0.35±0.16 | 6.8E-03 |
| PE/PCr | 0.34±0.13 | 0.48±0.15 | 5.6E-05* |
| γ ATP/PCr | 0.36±0.11 | 0.50±0.20 | 7.7E-05* |
| α ATP/PCr | 0.37±0.14 | 0.42±0.14 | 1.6E-01 |
| β ATP/PCr | 0.34±0.13 | 0.42±0.17 | 9.2E-03 |
| (GPC+GPE)/PCr | 0.71±0.21 | 0.94±0.31 | 5.6E-04* |
| (PC+PE) /PCr | 0.60±0.22 | 0.82±0.29 | 3.8E-04* |
| PC/GPC | 0.72±0.31 | 0.67±0.29 | 7.5E-01 |
| PE/GPE | 1.08±0.33 | 1.42±0.64 | 7.9E-04* |

ATP: Adenozintrifosfat, PCr: Fosfokreatin, GPC: Gliserofosfokolin, GPE: Gliserofosfoetanolamin, Pi: İnorganik fosfat, PC: Fosforilkolin, PE: Fosforiletanolamin,

TARTIŞMA

Beyin tümörleri, tedavi yöntemlerinden en az yarar gören ve malign tümörler içinde en az sağ kalım oranlarına sahip tümörlerdir (52). ABD'de beyin tümörleri tüm malignitelerin %1,5'ini oluşturur (52). Beyin tümörleri, bütün toplumlardaki kansere bağlı ölümlerde, ilk beş nedenden biridir (52). Kansere bağlı ölümlerin ise % 2'sinden gliomalar sorumludur (52).

Beyin tümörü şüphesi ile değerlendirilen hastalarda tanıda en yararlı modalite MRG'dir. MRG'de anatomik anormallikler, MRS'de ise biyokimyasal bozukluklar tespit edilebilir. MRS, MRG' den daha erken tanı konulmasını sağlayabilir. İncelenen bölgede normal olan ve patolojik doku arasındaki metabolik spektraya göre patolojik oluşumun metabolik durumu anlaşılabilir. MRS, non-invaziv olarak metabolik durum hakkında bilgi veren tek MR temelli tanı yöntemidir (53).

³¹P MRS ATP, membran fosfat gibi beyin metabolitleri ve intrasellüler pH'ın in vivo ve noninvaziv ölçümünü sağlayan bir yöntemdir (41). ³¹P MRS ile ölçülebilen PME iki monoesteri içerir. PE, normal ve tümörlü dokuda bulunan majör komponent, fosfokolin minör komponenttir (42). Pi, birçok dokuda bulunan serbest intrasellüler inorganik fosfatı temsil eder. Kemik yapıdaki mineral fosfat ve bağlı fosfat büyük bir kısmını oluşturur (42). PDE, glisero-3-fosfoetanolamin ve glisero-3-fosfokolin gibi mobil fosfolipidleri içerir. γ ATP rezonans, ATP'nin γ komponentini oluşturur. Buna, ADP'nin β fosfatı da az miktarda katkıda bulunur. α ATP rezonans, ATP'nin α -fosfatından oluşur. Buna ADP'nin β fosfatı da az miktarda katkıda bulunur. β ATP, ATP'nin β komponentinden başka molekül içermez, bu nedenle ATP referans noktası olarak kabul edilir (42,55).

Hücre membran fosfolipidlerinin, membranda pasif yapısal komponent olmalarından öte hücre fonksiyonlarının düzenlenmesinde aktif rol oynadığı anlaşılmıştır. Sekonder taşıyıcılar, hücre çoğalması ve farklılaşmasının (diferansiasyon) düzenlenmesinde rol alır. Bu nedenle normal ve tümöral dokuların fosfolipid kompozisyonlarının bilinmesi önem arz

etmektedir. Bugünkü çalışmalar göstermektedir ki, kolin fosfolipidleri bile (fosfotidilkolin, sfingomyelin, ve bunların metabolitleri) sekonder taşıyıcı olarak görev alır ve mitojenik sinyal iletiminde rol oynarlar (43). Beyin fosfolipidlerinin (PL) ^{31}P MRS ile in-vivo ölçümü, PL prekürsörlerinin PME biyosentezine ve PL katabolizması PDE ürünlerine bağlıdır.

Fosfomonoester (PE, PC) ve fosfodiester (GPE, GPC) sırasıyla membran sentez ve yıkımının işaretleyicileridir (42). PME/PDE oranı, membran fosfolipid paterni hakkında bilgi verir. Bu orandaki değişiklik, membran sentez ve yıkımı arasındaki metabolik dengeyi belirler. PME konsantrasyonundaki artış hücre çoğalmasını ve membran sentezinde artışı gösterir (42).

Fosfokreatin ve adenozin trifosfat fosfarilatı enerji metabolizmasının göstergeleridir. Tümörlü dokularda ya da iskemi durumunda, yüksek enerji deposu olarak hazır bekleyen PCr, kreatin kinaz enzimi tarafından yıkılır. Bu da $\gamma\text{ATP}/\text{PCr}$ oranında artışa sebep olur. Pi ise yeterli ATP sentezi ile karşılanmayan ATP hidrolizi neticesinde artar. Pi/PCr ve $\beta\text{ATP}/\text{PCr}$ değerlerindeki yükselmeler oksijen yetersizliğini de belirler (43).

Önceki çalışmalar, beyin tümörü ve sağlıklı beyin dokusunun fosfor metabolik seviyelerinde farklılıklar olduğunu göstermiştir. Beyin dokusu iskemik olduğunda ^{31}P MRS'de PCr/ $\beta\text{-ATP}$ azalma (44) ve Pi/PCr oranında artma (42) gözlemlenmiştir. Hubesch ve ark., 45 sağlıklı ve 13 beyin tümörlü (7 anaplastik astrositom, 1 gemistositik astrositom, 1 gliosarkom, 1 GBM ve 1 meningiom, 1 malign menenjiom ve 1 gangliogliom) olguda 1.5T manyetik alanda yaptıkları çalışmada tümörlü olgularda PCr/Pi oranında azalma, metabolit yoğunluklarında %20-70 oranında düşüş ve pH seviyelerinde alkaliye kayma gözlemlenmiştir. Pi'de anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Ayrıca tümör tiplerinden bağımsız olarak metabolit konsantrasyonlarında belirgin düşüş tanımlanmıştır. Astrositom ve glioblastomlar karşılaştırıldığında ise major PL yıkım ürünlerinde spektrumda %22 ile %55'lik azalma görülmüştür (42). Maintz ve ark., 36 sağlıklı gönüllü ve 52 beyin tümörlü olguda ISIS tekniğini kullanarak yaptıkları çalışmalarında, menenjiyom hastalarında alkali bir ortam (pH=7.16) ve PCr ve PDE

piklerinde düşüş, düşük dereceli gliom olgularında (7 tane evre 2 gliomlu olguda) hafif alkalizasyon ($pH=7.09$) ($p<0.05$) ve PDE/ α -ATP oranında iki kattan daha fazla bir azalma gözlemlenmiştir. Düşük ve yüksek enerjili fosfat değerlerinde normale göre anlamlı farklılık saptanmamıştır (PCr/ α -ATP: 0,5, Pi/ α -ATP: 0,16, PCr/ Pi: 1,49). PDE/ α -ATP değeri 2,63 ölçülmüş olup normale göre (3,65) düşük bulunmuştur, PME/ α -ATP değerinde anlamlı farklılık gözlenmemiştir (0,40). 11 glioblastomalı hastada pH değeri (ortalama 7,12) normale göre yüksek bulunmuştur. Yüksek ve düşük enerjili fosfat değerlerinde anlamlı farklılık izlenmemiştir (PCr/ α -ATP: 0,48, Pi/ α -ATP: 0,17, PCr/Pi: 1,79). PDE/ α -ATP normale göre azalmıştır (2,81) (44) Lehnhardt ve ark'nın yaptığı çalışmada düşük grade gliomlarda fosfolipid yıkım ürünlerinde (PME/PDE) normal gönüllülere göre anlamlı farklılık bulunmamıştır (55). Elkhaled ve ark.'larının yaptığı proton spektroskopi çalışmalarında gliom derecesinin artması ile birlikte PC/GPC oranında artış gözlemlenmiştir (56). Hattingen ve ark.'larının 32 rekürrent GBM vakasında yaptıkları çalışmada, antianjiyojenik tedavi sonrası PC/GPC oranındaki artışın tümör progresyonunu gösterdiği ve sağkalım süresinin kılmasına sebep olduğu rapor edilmiştir. Ek olarak, sağlıklı dokuda gözlemlenen PE/GPE oranındaki artışın tümör infiltrasyonuna işaret ettiği düşünülmüştür (57).

^{31}P MRS fosfora duyarlı MR sargılarının az bulunması, SGO düşüklüğü, tarama süresi sınırlamaları, proton spektroskopiye göre duyarlılığının az olması nedeniyle klinik ortamda yaygın kullanılamamaktadır.

Bizim çalışmamızda 12 beyin tümörlü ve 1 sağlıklı olguya 3T manyetik alanda multivoksel ^{31}P MRS incelemesi gerçekleştirilmiştir. Literatürde multivoksel ^{31}P MRS çalışması sınırlı sayıda mevcuttur. 3T manyetik alanda yapılan çalışma sayısı daha da azdır. Çalışmamızda her hastadan iki boyutlu $8*8= 64$ voksel ^{31}P MRS verisi elde olunmuştur. Bu voksellerden tüm pikleri net olarak içeren ve yüksek SGO'ya sahip olanlar belirlenmiş ve incelenmiştir. Bu nedenle hastalar tek tek değerlendirilmemiş, tümörlü ve sağlıklı vokseller kendi aralarında gruplandırılarak ortak sonuç elde edilmiştir. Hasta sayısı azlığı sebebiyle, düşük ve yüksek grade'li tümörler arasında bir değerlendirme gerçekleştirilememiştir. Pi çok küçük ve

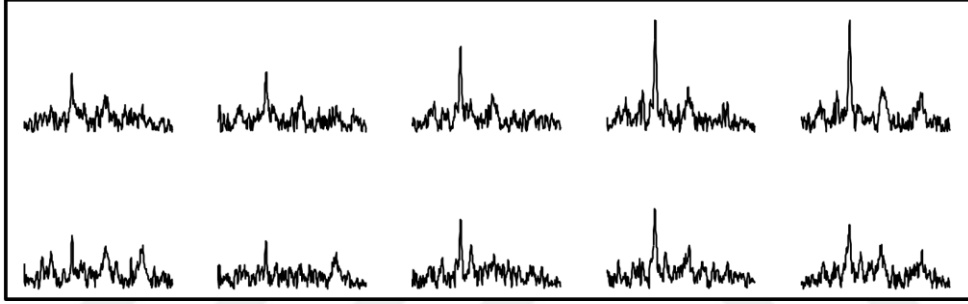
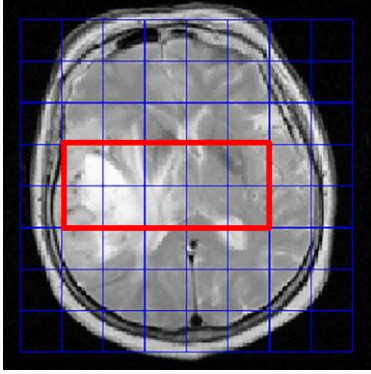
SGO düşük olduğu için, sağlıklı bir değerlendirme yapılamayabileceği gözönüne alınarak, ³¹P MRS'nin ¹H MRS'ye bir üstünlüğü olan pH değerleri hesaplanmamıştır. Bizim çalışmamızda tümörlü dokuda sağlıklı dokuya göre daha yüksek GPC/PCr, PE/PCr, γ ATP/PCr, (GPC+GPE)/PCr, (PC+PE)/PCr ve PE/GPE pik oranları gözlemlenmiştir (p<0.004). Tümörlü dokularda membran sentez ve yıkım ürünlerinde sağlıklı dokuya göre anlamlı artış olduğu görülmektedir. PE/GPE oranındaki artış hücre membran sentezinin, tümörlü dokularda yıkımının önüne geçtiğine işaret etmektedir. Hücre enerji metabolizmasının sonucu olarak γ ATP/PCr oranındaki artış da bu bulguyu desteklemektedir.

Çalışmamızın bazı limitasyonları mevcuttur. Çalışmaya katılan olgu sayısının azlığı, olgulardan elde edilen verilerin sinyal gürültü oranlarının düşük olması, toplamda değerlendirilebilen voksel sayısının azlığı, kullanılan koilin MR tarayıcıyı üreten firma dışında bir firma tarafından üretilmiş olması ve buna binaen yaşanan teknik sorunlar bu limitasyonların başında gelmektedir. Çalışmamızı planlarken multivoksel MRS incelemenin avantajlarını kullanarak peritümöral dokulardan da bilgi sağlanması, tümörlü olguların tümör içeren vokselleri ve sağlıklı voksellerinin kendi içinde karşılaştırılması hedeflenmiştir. Bu sayede ³¹P MRS'nin preoperatif tümör evresi hakkında bilgi sağlayabileceği düşünülmüştür. Ancak yukarıda da tanımlanan limitasyonlar nedeniyle yeterli düzeyde SGO'ya sahip vokseller tümörlü ve sağlıklı grup olarak ikiye ayrılarak incelenmiş ve tümör ve peritümör bölgeler arasındaki farklılıklar irdelenmemiştir.

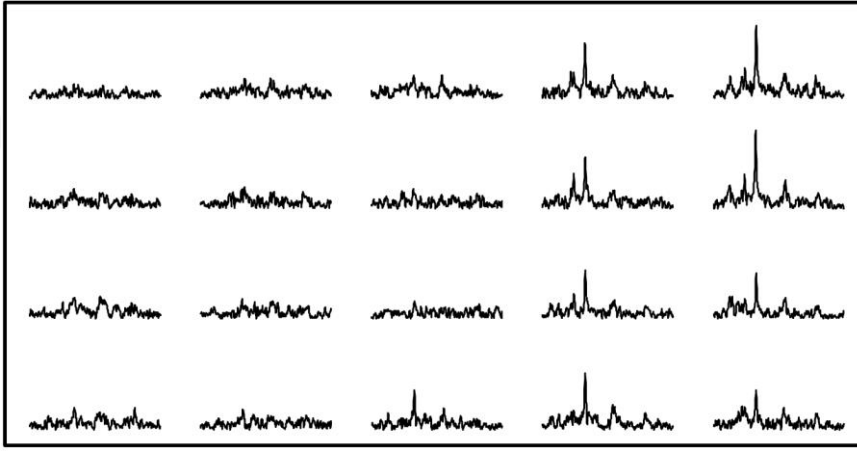
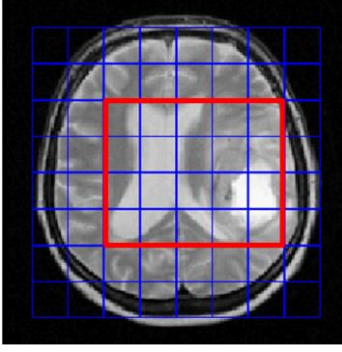
SONUÇ

Beyin tümörlerinin görüntülenmesinde MR'nin yeri tartışmasıdır. MRS inceleme, non-invaziv şekilde dokuları oluşturan metabolitler hakkında bilgi sağlamaktadır. ³¹P MRS standard proton spektroskopiden farklı olarak özel sekans gelişimine gerek olmadan dokudaki oksijen yetersizliği hakkında direkt bilgi sağlamaktadır. Ayrıca, proton spektroskopide membran yapım ve yıkımı tek bir pik ile ifade edilirken, fosfor spektroskopisi PME ve PDE piklerini birbirinden ayırt edebilmek için membran sentez ve yıkım değerlerinin ayrı ayrı ölçümüne olanak sağlamaktadır. Fosfor spektroskopisinin uzun çalışma süresi, yeterli SGO için büyük hacimli voksellere ihtiyaç duyması, düşük sensitivitesi incelemenin dezavantajlarıdır. Çalışmamızda tümörlü voksellere elde edilen bazı pik oranlarının sağlıklı voksellere göre istatistiksel olarak anlamlı çıkması, teknik problemlerin aşılması sonrasında daha büyük hasta grupları ile yapılacak çalışmalarda ³¹P MRS' in rutin kullanıma girmesi açısından umut vaat etmektedir.

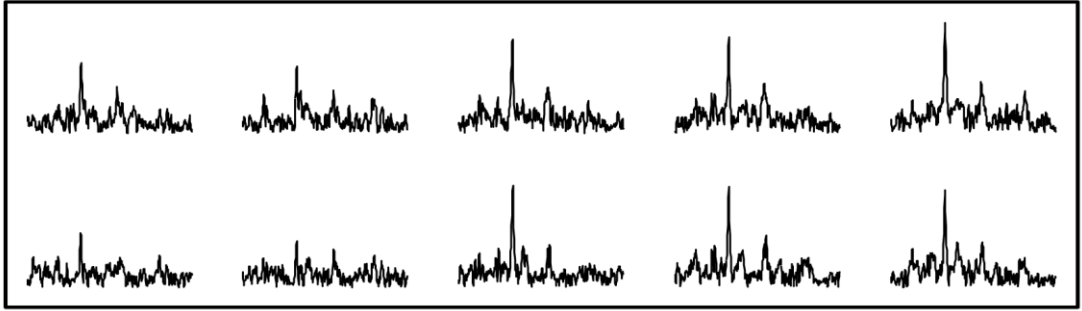
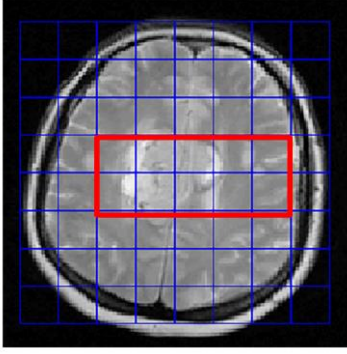
OLGU ÖRNEKLERİ



Olgu 1: Sağ parietotemporal lokalizasyonda GBM olgusundan elde olunan 5*2 spektrada sağ taraftaki normal vokselde yüksek PCr gözlemlenirken, soldaki tümörlü vokselde düşük PCr gözlemlenmiştir. PME, PDE ve ATP piklerinde belirgin artış yoktur. Alt sol ikinci vokselde nekrozu düşündürecek tüm piklerde belirgin düşüklük saptanmıştır.



Olgu 2: Sol parietal lokalizasyonlu GBM olgusundan elde olunan spektrada BOS bölgesinde beklendiği gibi pik saptanmazken, tümörlü bölgede belirgin düşük PCr, ve artmış hücre degradasyonu işaret eden yükselmiş PDE saptanmıştır.



Olgu 3: Korpus kallozumdan karşı hemisfere geçen GBM olgusundan elde olunan spektrada tümörlü bölgede azalmış PCr, ve az artmış PME gözlemlenmiştir. Alt soldan ikinci vokselde nekrozu düşündürecek tüm piklerde azalma saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Lampman DA, Murdoch JB, Paley M. In vivo proton metabolite maps using the MESA 3D technique. *Magn Reson Med* 1991;18: 169-80.
2. Giles GG, Gonzales MF. In: Kaye HA, Laws ER.(eds). *Brain tumors*. 2nd ed. London: Churchill Livingstone; 2001. 51-70.
3. Aksoy FG, Lev MH. Dynamic contrast-enhanced brain perfusion imaging: technique and clinical applications. *Semin Ultrasound CT MR*. 2000;21:462-77.
4. Nambu K, Suzuki R, Hirakawa K. Cerebral blood flow: measurement with xenon-enhanced dynamic helical CT. *Radiology*. 1995;195:53-7.
5. Yang D, Korogi Y, Sugahara T, et al. Cerebral gliomas prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging proton MR spectroscopy, echoplanar perfusion and diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology* 2002;44:656-66.
6. Aksoy FG, Yerli H. Dinamik kontrastlı beyin perfüzyon görüntüleme: teknik prensipler, tuzak ve sorunlar. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji*. 2003;9:309-14.
7. Gillies RJ, Morse DL. In vivo magnetic resonance spectroscopy in cancer. *Annu Rev Biomed Eng* 2005;7:287–326.
8. Yang S, Wetzel S, Law M, Zagzag D, Cha S. Dynamic contrast-enhanced T2*- weighted MR imaging of gliomatosis cerebri. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;23:350-5.
9. J. Solivera, S. Cerdan, J.M. Pascual, L. Barrios, and J.M. Roda, Assessment of 31P-NMR analysis of phospholipid profiles for potential differential diagnosis of human cerebral tumors. *NMR Biomed* 2009;22:663-74.
10. Kleihues P, Cavenee WK, WHO classification of tumors Pathology&Genetics Tumors of the Nervous Systems. IARC Pres, Lyon,2000.
11. Oğul E. *Klinik Nöroloji* (1. baskı). Nobel&Güneş Tıp Kitabevleri, İstanbul 2002
12. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of Tumors of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol*. 2007;114:97-109
13. Yılmaz F, Uzunlar AK, Kemaloğlu S. ve ark. Daumas-Duport ve DSO'ya göre 57 astrositom olgusunun derecelendirilmesi. *Türk Nöroşirurji Dergisi* 1999;9:1-6.
14. McLendon RE, Provenzale J. Glioneuronal tumors of the central nervous system. *Brain Tumor Pathol*. 2002;19:51-8.
15. Osborn AG BI, Salzman KL, Katzman GL, et al. *Diagnostic Imaging Brain*.Utah: Amirsys Inc, 2004.

16. Louis DN, Holland EC, Cairncross JG: Glioma classification, a molecular reappraisal. *Am J Pathol.* 2001;159:779-86
17. Haney SM, Thompson PM, Cloughesy TF, et al. Tracking tumor growth rates in patients with malignant gliomas: a test of two algorithms. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001;22:73-82.
18. Okamoto K, Ito J, Takahashi N, et al. MRI of high-grade astrocytic tumors: early appearance and evolution. *Neuroradiology.* 2002;44:395-402.
19. Ironside CV, Moss TH, Louis DN. Astrocytic tumours. Diagnostic pathology of nervous system tumours 1th edition London: Churchill Livingstone, 2002.
20. Puschel JK. Integrative tumor board: glioblastoma multiforme. *Neurooncology Integr Cancer Ther.* 2004;3:151-2.
21. Atlas W. Scott, Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins;2009.
22. Grossman RI, Yousem DM. The requisites neuroradiology. 2nd edition Philadelphia: Mosby;2003.
23. Fulham MJ, Bizzi A, Dietz MJ, et al. Mapping of brain tumor metabolites with proton MR spectroscopic imaging: clinical relevance. *Radiology* 1992;185:675- 86.
24. Ashby LS, Shapiro WR. Low-grade glioma: Supratentorial astrocytoma, oligodendroglioma, and oligoastrocytoma in adults. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2004;4:211–7.
25. Diren HB. Manyetik rezonans görüntüleme: Kranyum IV, İntrakranyal kitleler, intrakranyal enfeksiyonlar. Samsun:Sevgi Hastanesi Yayınları;2005
26. Rahman AU. Nuclear magnetic resonance: basic principles. New York: Springer; 1986.
27. Plewes DB, Kucharczyk W. Physics of MRI: a primer. *J Magn Reson Imaging.* 2012;35:1038-54.
28. Konez O. Manyetik Rezonans Görüntüleme, Temel Bilgiler, İstanbul:Nobel Tıp;1995.
29. Dwight.G. Nishimura, Principles of Magnetic Resonance Imaging. Stanford:Stanford Univ;2010
30. Pooley RA. AAPM/RSNA physics tutorial for residents: fundamental physics of MR imaging. *Radiographics.* 2005;25:1087-99.
31. Kaya T, Adapınar B. Temel Radyoloji Tekniği; 1th ed. Eskişehir: Nobel & Güneş Basım. 1997.
32. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol* 2000;182:311–22.
33. Weisman ID, Bennet LH, Maxwell LR, et al. Recognition of cancer in vivo by nuclear MR. *Science* 1972;178:1288–90.
34. Behar KL, Hollander JA, Krost MN et al. High resolution MR study of

- cerebral hypoxia in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 1983; 80: 4945–8.
35. Yaman A, Erden İ, Keyik B, ve ark. Beyin tümörlerinin MR spektroskopisi ile değerlendirilmesi. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji. 2000; 6: 275-282.
36. Oyar O, Gülsoy UK. Tıbbi Görüntüleme Fiziği. 1. Baskı, Isparta: Tisamad Basım Sanayi; 2003. 291-5.
37. Pette H, Doring G. Über einheimische panencephalomyelitis vom charakter der encephalitis Japonica. Deutsche Zeitschrift für Nervenheilk 1939; 149: 7–44.
38. R.K. Harris, E.D. Becker, S.M. Cabral de Menezes, R. Goodfellow, P. Granger, NMR nomenclature. Nuclear spin properties and conventions for chemical shifts. Pure Appl.Chem. 2001;73:1795-818 .
39. Stagg C., Rothman D. Magnetic Resonance Spectroscopy 1st edition. Oxford: Academic Press; 2013
40. Buchli R, Martin E, Boesiger P, Rumpel H. Developmental changes of phosphorus metabolite concentrations in the human brain: a ³¹P magnetic resonance spectroscopy study in vivo. Pediatr Res. 1994;35:431-5.
41. Brandao L. MR Spectroscopy of the brain, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004
42. Hubesch B, Sappey-Marinié D, Roth K, et al. P-31 MR spectroscopy of normal human brain and brain tumors. Radiology .1990;174: 401-9.
43. Arnold DL, Emrich JF, Shoubridge EA, Villemure JG, Feindel W. Characterization of astrocytomas, meningiomas, and pituitary adenomas by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. J Neurosurg. 1991;74:447-53
44. Maintz D, Heindel W, Kugel H, Jaeger R, Lackner KJ. Phosphorus-31 MR spectroscopy of normal adult human brain and brain tumours. NMR Biomed. 2002;15:18-27.
45. Rudkin TM, Arnold DL. Proton magnetic resonance spectroscopy for the diagnosis and management of cerebral disorders. Arch Neurol. 1999;56:919-26.
46. Martín Noguero T, Sánchez-González J, Martínez Barbero JP et al. Clinical Imaging of Tumor Metabolism with (1)H Magnetic Resonance Spectroscopy. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2016;24:57-86.
47. R.J Ordidge, A Connelly, J.A.B Lohman. Image-selected in vivo spectroscopy (ISIS): A new technique for spatially selective NMR spectroscopy. J Magn Reson 1986; 66: 283-94.
48. Devos A, Simonetti AW, van der Graaf M, et al. The use of multivariate MR imaging intensities versus metabolic data from MR spectroscopic imaging for brain tumour classification. J Magn Reson 2005;173: 218-28

49. Trojanowski T, Peszynski J, Turowski K, et al. Quality of survival of patients with brain gliomas treated with postoperative CCNU and radiation therapy. *J. Neurosurg.* 1989;70:18-23
50. Cancer Facts and figures. Atlanta: American Cancer Society, Surveillance Research, 2002.
51. Okazaki H. Neoplastic and Related Lesions. *Fundamentals of Neuropathology.* New York:Igaku-Shoin;1983
52. Weingart J, Brem H. Biology and therapy of glial tumors. *Curr Opin Neurol Neurosurg.* 1992;5:808-12.
53. Jensen E, Miller J WPC, Neufeld R. Grey and white matter differences in brain energy metabolism in the first episode schizophreniz: ³¹P- MRS chemical shift imaging at 4 Tesla. *Neuroimaging* 2006;146:127- 35.
54. Bendall MR, de Hollander JA, Arias-Mendoza F, Rothman DL, Behar KL, Shulman RG. Application of multipulse NMR to observe ¹³C-labeled metabolites in biological systems. *Magn Reson Med.* 1985;2:56-64.
55. Lehnhardt FG, Rohn G, Ernestus RI, Grune M, Hoehn M. ¹H- and (³¹)P-MR spectroscopy of primary and recurrent human brain tumors in vitro: malignancy-characteristic profiles of water soluble and lipophilic spectral components. *NMR Biomed.* 2001;14:307-17.
56. Elkhalel A, Jalbert L, Constantin A et al. Characterization of metabolites in infiltrating gliomas using ex vivo H high-resolution magic angle spinning spectroscopy. *NMR Biomed* 2014; 27: 578-93
57. Hattingen E., Bahr O., Rieger J. et al. Phospholipid metabolites in recurrent glioblastoma: in vivo markers detect different tumor phenotypes before and under antiangiogenic therapy. *PLoS One*;2013: e56439.

KISALTMALAR:

AMARES: Advanced Method for Accurate, Robust and Efficient Spectral fitting

BT: Bilgisayarlı Tomografi

Cho: Kolin

Cr: Kreatin

DSS: 4,4-dimetil-4-silapentan-1-sulfonik asit

FID: Free Induction Decay

GBM: Glioblastoma multiforme

GPC: Gliserofosforilkolin

GPE: Gliserofosforiletanolamin

¹H MRS: Proton MR spektroskopisi

JMRUI: Java-based Magnetic Resonance User Interface

Mi: Myoinositol

MR: Manyetik Rezonans

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRS: Manyetik Rezonans Spektroskopisi

MRP: Manyetik Rezonans Perfüzyon

Na: Sodyum

NAA: N-asetil aspartat

NMR: Nükleer Manyetik Rezonans

³¹P MRS: Fosfor MR Spektroskopisi

PC: Fosforilkolin

PCr: Fosfokreatin

PDE: Fosfodiester

PE: Fosforiletanolamin

Pi: İnorganik fosfat

PL: Fosfolipid

PME: Fosfomonoester

Ppm: parts per million

RF: Radyofrekans

SGO: Sinyal Gürültü Oranı

SSS: Santral Sinir Sistemi

T: Tesla

TMS: Tetrametilsilan

TSE: Turbo Spin Eko

VOI: Volume of Interest

WHO: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca örnek aldığım, bizlerden bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Ercan Tuncel'e, Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Zeynep Yazıcı'ya, tezimin seçiminde, hazırlanması ve geliştirilmesinde büyük katkısı bulunan Prof. Dr. Bahattin Hakyemez'e, çalışmamız süresince her dakika rahatlıkla ulaşabildiğim ve her türlü soruma cevap veren Boğaziçi Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Esin Öztürk Işık'a, radyoloji uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerini bizlere aktaran değerli hocalarım Prof. Dr. Müfit Parlak, Prof. Dr. Gürsel Savcı, Prof. Dr. Uğur Topal, Prof. Dr. Cüneyt Erdoğan, Doç. Dr. Naile Bolca Topal ve Doç. Dr. Gökhan Gökalp'e, birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve tüm radyoloji personeline, iyi ve kötü günde benimle olmaya söz veren, her zaman gönülden ve sabırla beni destekleyen biricik eşim Seda'ya, bu günlere gelmemde büyük emekleri olan ve büyük fedakarlıklarda bulunan canım annem Süveyda, babam Ertaş ve kardeşim Mustafa'ya teşekkür, minnet ve saygılarımı sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

1985 yılında Aschaffenburg – Almanya’da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Bursa’da tamamladım. Lise eğitimimi Ulubatlı Hasan Anadolu Lisesi’nde tamamladıktan sonra 2004 yılında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde tıp eğitimime başladım. 2010 yılında mezun oldum. 2011 Mayıs Tıpta Uzmanlık Sınavı’nı kazanarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı’nda uzmanlık eğitimi almaya hak kazandım. 22 Temmuz 2011 tarihinden beri bu bölümde araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.