



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GLİAL TÜMÖRLERDE PERFÜZYONUN ARTERİYEL SPİN İŞARETLEME
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ VE DİNAMİK SUSEPTİBİLİTE
KONTRAST YÖNTEMİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Hakan CEBECİ

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2013



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GLİAL TÜMÖRLERDE PERFÜZYONUN ARTERİYEL SPİN İŞARETLEME
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ VE DİNAMİK SUSEPTİBİLİTE
KONTRAST YÖNTEMİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Hakan CEBECİ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Bahattin HAKYEMEZ

BURSA - 2013

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	26
Bulgular.....	35
Tartışma ve Sonuç.....	43
Kaynaklar.....	50
Teşekkür.....	54
Özgeçmiş.....	55

ÖZET

Yetişkinlerde en sık rastlanılan primer beyin tümörleri olan gliomlar histolojik olarak heterojen bir spektrum sergilerler. Gliom grade'lemesi, stereotaktik biyopsi ya da cerrahi sonrası yapılan histopatolojik değerlendirmeye dayanarak yapılmaktadır. Perfüzyon manyetik rezonans görüntüleme, beyin tümörlerinin değerlendirilmesinde değerli bir yardımcı ileri görüntüleme tekniği olarak kabul görmüştür. Dinamik suseptibilite kontrast (DSK) ve arteriyel spin işaretleme (ASİ) teknikleri, en sık kullanılan perfüzyon görüntüleme yöntemleridir. ASİ'nin en önemli avantajı, intravenöz kontrast madde uygulaması gerektirmemesidir. Bu çalışmanın amacı, glial tümörlerin grade'lemesinde ASİ'nin rolünü araştırmak ve bulguları DSK perfüzyon yöntemi ile karşılaştırmaktır.

Bu çalışmadaki 33 beyin tümörü hastasının 18'i erkek, 15'i kadındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların 20'si, yüksek grade (%60,6), 13'ü düşük grade (%39,4) gliomdu. Lezyonların dağılımı ise 18 glioblastome multiforme (%54,5), 1 grade 3 astrositom (%3), 1 gliosarkom (%3), 11 grade 2 oligodendrogliom (%33,3), 1 disembriyoplastik nöroepitelyal tümör (%3) ve 1 pilositik astrositomdu (%3). DSK perfüzyon görüntüleme, lezyonların rölatif serebral kan hacmi (rCBV) ve rölatif serebral kan akımı (rCBF), ASİ perfüzyon görüntüleme ise CBF, rCBF ve rölatif sinyal intensiteleri (rSİ) ölçüldü. Her iki perfüzyon tekniğiyle elde edilen 5 perfüzyon parametresinin düşük ve yüksek grade gliomlardaki farklılığı karşılaştırıldı. Ayırımın en iyi yapıldığı cut-off değerleri hesaplanarak perfüzyon değerleri aralarındaki korelasyon ölçüldü.

Düşük ve yüksek grade grupları arasında perfüzyon parametrelerinin hepsi için anlamlı fark vardı. Yüksek grade gliomlarda tüm parametrelerde değerler daha yüksekti ($p < 0,001$). rCBF ile rCBF-ASİ arasında orta düzeyde ($r = 0,64$, $p < 0,001$), rCBV ile rCBF-ASİ arasında güçlü düzeyde ($r = 0,81$, $p < 0,001$) korelasyon vardı. rCBF-ASİ ile rSİ-ASİ arasında güçlü korelasyon bulunmaktaydı ($r = 0,90$, $p < 0,001$).

Sonuçlarımız, ASİ'nin beyin tümörlerinde perfüzyonun değerlendirilmesinde uygun ve invaziv olmayan bir yöntem olduğunu ve yüksek ve düşük grade gliomların ayırımında yararlı olabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Gliom, Perfüzyon MR, Arteriyel Spin İşaretleme.

SUMMARY

ASSESSMENT OF PERFUSION IN GLIAL TUMORS WITH ARTERIAL SPIN LABELING AND COMPARISON WITH DYNAMIC SUSCEPTIBILITY CONTRAST METHOD

Gliomas are the most common primary brain tumors in adults and histologically have heterogenous spectrum. Glioma grading is based on the histopathologic evaluation after stereotactic biopsy or surgery. Perfusion magnetic resonance imaging (MRI) has been accepted as a valuable adjunct advanced imaging technique in evaluating brain tumors. Dynamic susceptibility contrast (DSC) and arterial spin labeling (ASL) perfusion MRI techniques are most commonly used perfusion imaging modalities. No contrast material need in ASL is the major advantage of this method. The goal of our study was to determine the usefulness of ASL in evaluating the histopathological grade of the gliomas and comparing findings with DSC perfusion imaging method.

This study involved 33 patients (18 male, 15 female). 20 of lesions were high-grade (60.6%), and 13 were low-grade (39.4%) glioma. Histopathological diagnoses of lesions were; 18 glioblastome multiforme (54.5%), 1 grade 3 astrocytoma (3%), 1 gliosarcoma (3%), 11 grade-2 oligodendroglioma (33.3%), 1 dysembrioblastic neuroepithelial tumor (3%) and 1 pilocytic astrocytoma (3%). As an index of tumor perfusion relative signal intensity (rSI), cerebral blood flow (CBF) and relative cerebral blood flow (rCBF) of each tumor on ASL and rCBV and rCBF values on DSC perfusion imaging were determined. Difference of these five perfusion parameters between low and high grade tumors was determined Their cut-off value permitting discrimination was calculated and correlation between perfusion values was assessed.

There was statistically significant difference between low and high grade tumors for all parameters ($p < 0.001$). Perfusion values were higher in

high grade tumors and lower in low grade tumors. Correlation analyses revealed significant positive correlations between rCBV and rCBF-ASL ($r=0.81$, $p<0.001$). However, correlation between rCBF and rCBF-ASL was weaker ($r=0.64$, $p<0.001$).

Our results show ASL technique is a suitable non-invasive method for evaluating tumor perfusion that may be useful distinguishing grades.

Key words: Glioma, Perfusion MRI, Arterial Spin Labeling

GİRİŞ

Intrakraniyal tümörler, mortalite ve morbidite oranları yüksek, önemli bir sağlık sorunudur. Primer ve sekonder merkezi sinir sistemi (MSS) tümörlerinin yıllık insidansı, 100.000 kişide 10-17 arasında olmak üzere yetişkin popülasyonda tüm kanserlerin %2'sini oluşturmaktadırlar. Bu tümörler pediatrik popülasyonda hematolojik malignitelerden sonra ikinci sırada gelmektedir (1,2). Beyin tümörlerinin insidansı yaşla birlikte, özellikle 30 yaş sonrasında artmaktadır. Beyin tümörü sebeplerini araştıranların ortak görüşü, genetik etkenler ve çevresel maruziyeti adres olarak göstermektedir (3).

Beyin tümörleri başlıca primer tümörler ve metastazlar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Metastazlar, değişik serilerde MSS tümörlerinin %20-40'ını oluşturmaktadır. Primer beyin tümörleri, beyin parankiminden (intra-aksiyal) kaynaklanabileceği gibi meninkslerden köken alan tümörler gibi beyin parankiminin dışından da (ekstra-aksiyal) kaynaklanabilir (2).

Beyin dokusu, başlıca sinir hücreleri (nöronlar) ve destekleyici hücrelerden (glia) oluşur. Glial hücreler, astrositler, oligodendrositler ve ependimal hücrelerdir. Primer beyin tümörleri, kaynaklandığı dokuya göre nöronal tümörler ve glial tümörler (gliom) olarak ayrılır. Glial hücrelerin sayısının nöronlardan 10-50 kat daha fazla olması nedeniyle gliom oranı daha yüksektir (1). Primer beyin tümörleri arasında en sık rastlanılan tümörler, glial hücrelerden köken alan gliomlardır. Gliomların yaklaşık %60'ını astrositomlar oluşturmaktadır (2).

Görüntüleme yöntemleri, intrakraniyal tümör tanı ve tedavisinde önemli yere sahiptir. Ülkemizde ve dünyada intrakraniyal tümör tanısında en sık kullanılan yöntem, yüksek yumuşak doku çözünürlüğüne sahip olması nedeniyle Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'dir. MRG'nin intrakraniyal tümörlerdeki başlıca rolü, tümörün tanısı, klasifikasyonu, tedavi planlaması ve tedavi sonrası izlemdir (1).

Geniş stereotaktik biopsi serilerinde en sık intra-aksiyel beyin kitleleri; yüksek grade primer beyin tümörleri (%36), düşük grade primer tümörler (%33), metastazlar (%8), lenfoma (%5), demyelinizan ve inflamatuvar lezyonlar (%3), enfarktlar (%2) ve absedir (%1) (4).

Konvansiyonel MRG'ye ek olarak birçok ileri görüntüleme yöntemi klinik uygulamada kendisine yer bulmuştur. Bu ileri MR yöntemleri, konvansiyonel MRG'nin sağladığı anatomik bilgiden daha fazlasını sunmaktadır. Fizyolojik bilgi ve kimyasal içerik bilgisi vermektedirler. Perfüzyon görüntüleme, difüzyon ağırlıklı görüntüleme, MR Spektroskopi ve "blood oxygen label-dependent" (BOLD) görüntüleme sık kullanılan ileri tekniklerdir. İntra-aksiyel lezyonları ekstra-aksiyel olanlardan ayırmak konvansiyonel MRG ile çoğu zaman yapılabilmektedir. Önemli sorun intra-aksiyel lezyonlarda biopsiye gerek kalmadan lezyonu karakterize etmektedir. İleri MRG yöntemlerinin kullanımı konvansiyonel MRG'nin lezyon karakterizasyonundaki tanısal doğruluğunu arttırmaktadır (1).

Perfüzyon MRG, beyin tümörlerinin değerlendirilmesinde önemli bir yardımcı ileri görüntüleme tekniği olarak kabul görmüştür (5). Perfüzyon MRG yönteminde, herhangi bir izlenici ajanın serebrovasküler sistemden geçişi sırasında oluşturduğu sinyal değişikliklerinden yararlanılarak fizyolojik bilgi edinilir. Böylelikle beyin dokusunda herhangi bir nedenle bozulan kan akımındaki değişiklikler kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirilir. İzlenici ajan deuterium oksit ve gadopentetate dimeglumin gibi ekzojen ya da su protonları gibi endojen olabilir (6). Perfüzyon görüntülemede kullanılan başlıca iki yöntem dinamik suseptibilite kontrast (DSK) ve arteriyel spin işaretleme (ASİ) yöntemleridir.

I. MSS Tumorlerinin Sınıflandırması

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 1979 yılında MSS tumorlerinin sınıflamasını yayınlamış ve daha sonra 2000 ve 2007 yıllarında bu sınıflamayı güncellemiştir. MSS tumorlerinin sınıflandırmasında ve grade'lendirilmesinde tüm dünyada kullanılan DSÖ-2007 sınıflandırması, tumorlerin histopatolojik özellikleri temel alınarak yapılmıştır. Kasım 2006'da Almanya'da toplanan patolojik ve genetikçilerden oluşan 25 kişilik uluslararası çalışma grubu ve onların yanı sıra 70 uluslararası uzmanın katılımıyla bu sınıflandırma oluşturulmuştur (7). DSÖ 2007 sınıflamasına göre nöroepitelial tumorler astrositik, oligodendroglial, oligoastroitik, ependimal tumorler, koroid pleksus tumorleri, nöronal ve mikst nöroglial tumorleri içermektedir (8).

Tablo-1: DSÖ merkezi sinir sistem tümörleri 2007 sınıflaması (7).

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

II. MSS Tümörlerinin Grade'lendirmesi

Bir neoplazmın biyolojik davranışının tahmin edilebilmesi için histopatolojik grade'leme gereklidir. Tümörün histolojik grade'i ile malignite derecesi arasında doğru ilişki vardır. Sellülerite, mitotik aktivite, nükleer atipi, vaskülarite ve nekroz grade'i etkileyen histolojik parametrelerdir. Grade'leme bu parametrelere göre anaplazi oranının en yüksek olduğu alan esas alınarak yapılır. Tümör grade'i, tedaviye cevabın ve tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesinde anahtar role sahiptir. Serebral tümörlerde özellikle adjuvan radyoterapi ve spesifik kemoterapi protokollerinin belirlenmesi için gereklidir (9,10).

DSÖ grade'leme sistemine göre astrositer tümörlerde grade 1 ve 2 tümörler düşük, grade 3 ve 4 ise yüksek grade'li tümörlerdir. Grade 1 tümörler, yavaş çoğalma potansiyeline sahip ve tek başına cerrahi rezeksiyon ile kür şansı olan lezyonlardır. Grade 2 olarak belirlenmiş tümörler, mikroskopik olarak infiltratif özelliktedir ve düşük çoğalma potansiyeline rağmen daha fazla rekürrens gösterirler. Ayrıca bazı grade 2 tümörler, daha yüksek grade'e dönüşebilme eğilimi gösterirler. Grade 3 tümörlerde, hızlı mitotik aktivite ve nükleer atipi vardır. Çoğu zaman, adjuvant radyoterapi ve/veya kemoterapi gereği vardır. Grade 4 tümörlerde ise hızlı mitotik aktivite ve nekroz sıktır (7). Oligodendrogliomların grade'lemesinde ise iyi diferensiyasyon (grade 2) oligodendrogliom düşük, anaplastik oligodendrogliom (grade 3) yüksek evre olarak tanımlanmıştır (11).

III. Astrositer Tümörler

Astrositomlar, astrositlerden köken alan tümörlerdir. DSÖ sınıflamasına göre, astrositik tümörler difüz infiltran astrositer tümörler ve daha iyi sınırlı astrositomların özel varyantları olarak ikiye ayrılır. Difüz infiltran astrositer tümörler, makroskopik görünümünün ötesinde difüz infiltrasyon ve belirgin oranda anaplastik progresyon gösterir. İkinci grup ise genellikle iyi sınırlı olmakla birlikte komşu beyin dokusuna genellikle sınırlı infiltrasyon

gösterirler. Genellikle anaplastik progresyon yapmazlar. Difüz tipteki astrositolar, artan anaplazi oranına göre sınıflandırılır (7,12).

III.A. Pilositik astrositom

Pilositik astrositolar, DSÖ sınıflamasına göre grade 1 tümörlerdir. İyi sınırlı, yavaş büyüyen, sıklıkla kistik lezyonlardır. Tüm gliomların %5-6'sını oluştururlar. Kistik olanlarında mural nodül bulunur. Mural nodül, MR'da kontrast maddeyle boyanır. Çocuk ve genç yetişkinlerde daha sık görülürler. Serebellum, hipotalamus ve 3. ventrikül çevresi sık yerleştikleri bölgelerdir (13,14). Pilositik astrositolar hastalarda, total veya subtotal rezeksiyon sonrası beklenen 10 yıllık yaşam süresi %100'e ulaşmaktadır. Malign dejenerasyon beklenmez. Rekürrens olduğunda histolojik tip her zaman aynıdır (7,12).

III.B. Grade 2 astrositom

Grade 2 astrositolar, tüm astrositik tümörlerin %10-15'ini oluştururlar. Erkeklerde daha sık görülen bu tümörler, 30-40 yaşlar arası pik yaparlar. Çoğunlukla supratentorial yerleşim gösterirler. Bu tümörler, histolojik olarak gevşek yapılı, sıklıkla mikrokistik bir zeminde, iyi diferansiye fibriller ya da gemiostotik astrositlerden oluşmaktadır. Normal beyinle karşılaştırıldıklarında, ılımlı artmış sellülerite ve olasılıkla nükleer atipi vardır. Mitotik aktivite genellikle bulunmaz (7). MR'de, T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintensirler. Genellikle boyanma göstermezler. Tüm difüz infiltran astrositoların, anaplastik astrositoma progresyon riski mevcuttur. Düşük grade glial tümörlerde, ortalama yaşam süresi 7,5 yıl, beklenen 5 yıllık yaşam süresi % 60, 10 yıllık ise yaşam ise % 40'tır (7,12).

III.C. Anaplastik Astrositom ve Glioblastome Multiforme

Anaplastik astrositom (AA) ve glioblastome multiforme (GBM) yüksek grade'li glial tümörlerdir. AA grade 3, GBM ise grade 4'tür. Erişkinlerde en sık görülen primer beyin tümörleri yüksek grade'li glial tümörlerdir. Tüm difüz astrositoların grade 4 astrositoma progresyon eğilimi vardır. GBM oluşumunda çeşitli genetik etkenler sorumlu tutulmuştur. Neovaskülarite,

mitoz, sellülarite ve nükleer polimorfizm artışı, mikroskopik düzeyde nekroz, GBM'nin karakteristik histopatolojik özellikleridir (15).

Görüntüleme bulgularında sıklıkla, supratentorial beyaz cevherde, büyük boyutlu, belirgin kitle etkisi gösteren, heterojen kitle görünümü vardır. Daha az sıklıkla dura mater yakınında, korpus kallozumda, posterior fossada, spinal kordda da yerleşebilmektedir. Tipik olarak, santral nekroz alanı çevresinde, düzensiz kalın bir duvar ve çevresinde belirgin vazojenik ödem bulunur. GBM, sıklıkla beyaz cevher yolakları boyunca direk uzanım yoluyla yayılır. Ancak, beyin omurilik sıvısı, subependimal ya da hematogen yayılım da görülebilmektedir. Standart tedavi güvenli geniş cerrahi rezeksiyon ve ameliyat sonrası kemoradyoterapidir (15).

IV. Oligodendrogial Tümörler

Oligodendrogliom, üçüncü en sık glial tümördür. Primer beyin tümörlerinin %2-5'i, glial tümörlerin ise %5-18'ini oluşturur (11). Santral sinir sisteminin miyelini üreten destek hücrelerinden köken alırlar. Periferik sinir sisteminde ise miyelin schwann hücreleri tarafından yapılır. Hemen her yaşta görülebilirlerse de, sıklıkla erişkinlerde (35-45 yaş) görülürler. Oldukça yavaş büyüdüklerinden, büyük boyutlara ulaşana kadar belirti vermeyebilirler. Oligodendrogliomlar, kapsülsüz, infiltratif neoplazmlardır. Ekspansiyon yaparak büyüme eğilimi gösterirler. Hemisferin yüzeyinde korteksi tutması tipiktir. Astrositomların aksine beyaz cevher boyunca yayılmazlar. Beyaz cevherden köken almasına karşılık, belirgin olarak serebral korteks boyunca yayılma eğilimindedirler (16). Çoğunlukla supratentorial, en sık frontal loba yerleşirler. Erkeklerde daha sık görülür. 5. ve 6. dekatlarda pik yapar. Histopatolojik sınıflamaya göre iyi sınırlı oligodendrogliom (grade 2) ve anaplastik varyant (grade 3) olarak iki tipi vardır. Daha nadir olmakla birlikte oligodendrogial ve astrositer komponenti beraber içeren formu oligoastrositom olarak isimlendirilir. Histopatolojik değerlendirmede orta dereceli sellülarite gösteren, belirgin şeffaf sitoplazma ile çevrili hiperkromatik nükleus vardır (perinükleer halo) (11). Bu tümörlerin %90'ında

mikrokalsifikasyon görülür. Anaplastik oligodendrogliomlar, histopatolojik olarak daha heterojen tümörlerdir. Nükleer atipi, artmış sellülerite, pleomorfizm ve yüksek mitotik aktivite gibi ek özellikler içerebilirler. Kesitsel görüntüleme, karakteristik olarak kortikal gri cevheri ve subkortikal beyaz cevheri etkileyen yuvarlak yada oval şekilli kitlelerdir. Sıklıkla kalsifikasyon içerir. Genellikle iyi sınırlı değildirler. Bilgisayarlı Tomografide (BT) %63 hipodens, %23 izodens %6 hiperdens görülürler. MR'de ise T1 ağırlıklı kesitlerde hipointens, T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintensler. Heterojen sinyal kuraldır. Çevresinde vazojenik ödem ve kontrast tutulumu genellikle göstermez. Kontrast tutulumu olduğunda daha yüksek histolojik grade'ye dönüşümü destekler. Ameliyat öncesi ve sonrası değerlendirmede ileri MR yöntemleri tanısasal katkı sağlar (11).

V. Menenjiomlar

Menenjiomlar, meningeal hücrelerden kaynaklanan neoplazmlardır (7). En sık benign intrakraniyal tümördür. Genellikle benign, yavaş büyüyen tümörlerdir ve çevre dokuya bası etkisine bağlı olarak nörolojik semptomlara yol açabilirler. DSÖ sınıflamasına göre, grade 1 menenjiomlar benigndir ve en sık görülen alt tip grade 1'dir. Diğer alt tipler, atipik menenjiom (grade 2) ve malign menenjiomdur (grade 3) (17).

VI. Metastazlar

Tüm beyin tümörlerinin %40-50'sine yakını serebral metastazlar oluşturur (18). Otopsi çalışmalarında, sistemik kanseri olan olguların %25'inde serebral metastaz bulunduğu bildirilmiştir (19,20). Serebral metastazlar, metastatik malignensi hastalarında önemli bir mortalite nedenidir. Çok sayıda metastazda tüm beyine radyoterapi uygulanır. Bu hastalarda ortalama yaşam süresi 7 aydır (21). Soliter serebral metastazda, cerrahi rezeksiyon daha başarılı bir tedavi yöntemi olmakla birlikte bazı soliter metastazlar unrezekteblidirler (22). Bunlara ek olarak çok sayıda (4'e kadar)

ve çapı 3 cm'den küçük metastatik lezyonlarda stereotaktik radyocerrahi uygulanabilir. Ancak 2'den fazla lezyonda stereotaktik radyocerrahinin tüm beyin radyoterapisine üstünlüğü tartışmalıdır (23, 24). Uygulanacak tedavi yönteminin seçimi için lezyonların sayısı, lokalizasyonu ve boyutu görüntüleme yöntemleri ile belirlenmelidir (25).

Bilinen bir malignitesi olan olguda çok sayıda intrakraniyal lezyon metastazı düşündürmelidir. Bununla birlikte serebral metastazların %50'si soliter olduğu için, boyanan intrakraniyal lezyonların ayırıcı tanısı nöroradyolojinin önemli tanısal sorunlarındanıdır. Çoklu lezyonlarda ise metastaz, multifokal GBM, enfeksiyon ya da tümefaktif MS gibi tanılar düşünülür (25).

Metastatik tümörler, MSS'ye hematogen yolla ulaşırlar, büyüdükçe ve geliştikçe neovaskülarizasyonu indüklerler. Meme, akciğer, böbrek, malign melanom ve gastrointestinal sistem maligniteleri beyne sık metastaz yaparlar. Serebral metastazlar beynin herhangi bir yerinde olabilmekle birlikte klasik olarak gri-beyaz cevher bileşke düzeyindedirler (16). Sıklıkla boyanma görülür ve yoğun, punktat, nodüler ya da halkasal tarzda olabilir (25). İntratümoral hemoraji bazı spesifik kanser metastazlarını akla getirir. Melanom, koriokarsinom, renal hücreli karsinom, bronş ve tiroid karsinom metastazları hemoraji oranı yüksek tümörlerdir (26). Tümör çevresinde değişik derecelerde ödem olabilir. Metastaz ödemi, genellikle korteksi tutmaz ve korpus kallozumdan karşıya geçmez. Klinik, kitlenin yeri ve ödem derecesine bağlıdır. Baş ağrısı, konfüzyon, hemiparezi, nöbet, vizüel bozukluklar, vertigo, kusma gibi bulgular gelişebilir (16).

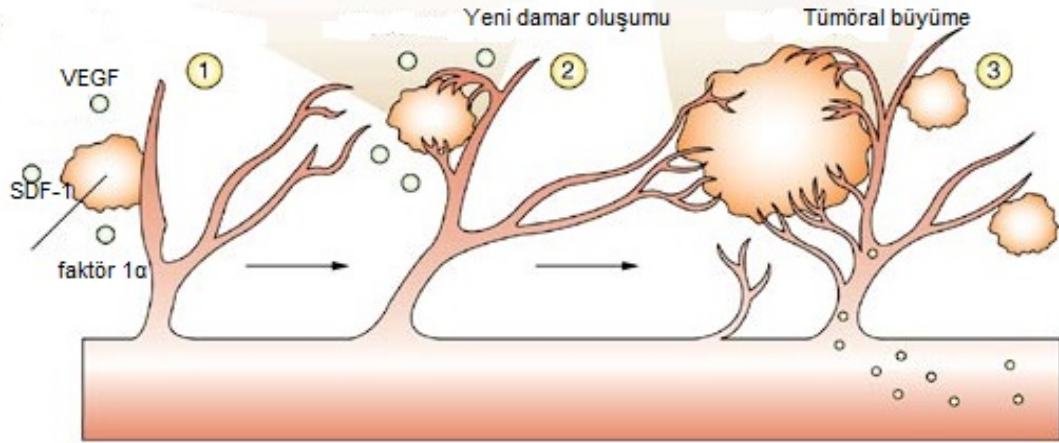
BT'de genellikle çevrelerinde yaygın ödeme neden olan, intravenöz kontrast madde uygulaması sonrası belirgin boyanan lezyonlardır. MR'de sıklıkla T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintensitirler. Hemorajik metastazlar BT'de hiperdensite, T1 ağırlıklı görüntülerde hiperintensite gösterirken, musinöz metastazlar BT'de hiperdens, T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens görülebilirler (26).

VII. Perfüzyon MR Görüntüleme

Serebral perfüzyon, kapiller düzeyde kan ile doku arasında oksijen ve metabolit alışverişinin gerçekleşmesini sağlayan belli bir zamanda belli bir miktardaki beyin dokusundan geçen kanın miktarıdır. Perfüzyon görüntüleme, parankimal bölgede dağılan kanın kararlı durumunu ölçer. Böylece doku perfüzyonunu yalnızca kan akımının hızı ya da hacmi değil, aynı zamanda dokunun kapiller yatağının durumu da etkiler. Büyük damarlardaki akımın gösterildiği BT anjio ve MR anjio gibi yöntemlerin aksine, perfüzyon görüntüleme mikroskopik düzeyde kan akımının değerlendirilmesine olanak sağlar (27).

Anjiogenez, tümör büyümesinde ve malign transformasyonda anahtar role sahip kompleks bir süreçtir. Tümör anjiogenezisi, çok sayıda kontrollü sinyal kaskadları ve yapısal değişiklikler içerir. Tümöral hücre büyümesi ve sinyal artışı genellikle hipoksiye, bu da faktör 1 α , “vascular endothelial growth factor” (VEGF) ve “stromal derived factor-1” (SDF-1) gibi anjiogenetik mediatörlerin artmasına yol açar. VEGF ve SDF-1, “microvascular cellular proliferation” (MVCP) ve proanjiogenik matriks proteinlerinin birikimine, plazma proteinlerinin ekstravazasyonuna yol açar. Neticede, lezyon bölgesinde matür olmayan ve sızdıran kan damarlarının oluşmasına neden olur (28). Tümöral vasküler yapıların endoteli defektiftir. Anjiogenetik bir faktör olan VEGF aynı zamanda güçlü bir geçirgenlik faktörüdür. VEGF, geniş endotelial hücre boşlukları olan, eksik bazal membran ve düz kas hücrelerine sahip immatür, tortüoz, neoanjiogenetik damarların gelişmesine yol açar. Bu anormal tümör damarları, tümörün grade’sini değerlendirmek için potansiyel belirteçler olarak kullanılabilir (29).

Tümörü besleyen yeni damar oluşumu olmadan, difüzyon ile enerji sağlayan bir tümör çap olarak en fazla 1-2 mm’ye ulaşabilir. Bu nedenle kanser tedavisinde yeni çalışmalar anti-anjiogenik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine odaklanmaktadır. Böyle tedavilerin takip edilmesi için vaskülarizasyonun in-vivo olarak kantitatif değerlendirilmesine olanak sağlayan tanısal yöntemlere ihtiyaç vardır (30).



Şekil-1: Tümöral anjiogenezis (kaynak 31'den modifiye edilmiştir).

Kontrastlı konvansiyonel kraniyal MR görüntüleme, çoğu intrakraniyal kitlenin saptanmasında ve karakterizasyonunda yeterli olmakla birlikte, kontrast madde ile boyanmanın spesifik olmaması nedeniyle birtakım limitasyonları vardır (32). Kontrast madde tutulumu, gerçek tümör vaskülaritesinin değil kan beyin bariyerindeki bozulmanın göstergesidir (33). Konvansiyonel MRG gliom morfolojisinin belirlenmesine ve gadolinyumlu kontrast madde kullanımı ile kan beyin bariyerinin bozulduğu alanların saptanmasına olanak sağlar. Genel olarak kan beyin bariyerindeki bozulma malignite olasılığını arttırmakla birlikte, yüksek grade bir tümör kontrast madde ile boyanmayabileceği gibi, düşük grade bir tümörün de boyanma olasılığı vardır. Kontrast tutulumu kan beyin bariyerindeki bozulma ve vasküler geçirgenlik artışı hakkında bilgi sağlasa da dinamik olmayan incelemelerde tümör anjiogenezi hakkında kesin bilgi elde etmek ve kantitatif veri almak mümkün değildir (30).

Konvansiyonel MRG'nin özellikle ayırım sağlayamadığı durumlar vardır. Düşük ve yüksek grade glial tümörlerin kesin olarak belirlenmesi, radyoterapi sonrası rekürren lezyonun radyonekrozdan ayırt edilmesi ve postoperatif kontrastlanma ile cerrahi sınırı infiltre eden tümörün ayırımı konvansiyonel kontrastlı MRG'nin yetersiz kaldığı durumlardır. Bu nedenlerden dolayı, 18-florodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografi (18-FDG-PET) gibi nükleer tıp yöntemleri ve perfüzyon MR, difüzyon MR ya da

MR spektroskopisi gibi fonksiyonel MR yöntemlerinin klinik kullanımları ve bu alanlardaki araştırmalar da artmaktadır (32).

Serebral perfüzyon görüntüleme, farklı beyin hastalıklarının tanısı ve değerlendirilmesinde önemli role sahiptir. Beyinde perfüzyonun dağılımı lokal metabolik ihtiyaçları yansıtır ve metabolik substratların beyine ulaşımı hakkında bilgi sağlar (34).

MR Perfüzyon görüntüleme, non-invaziv olarak serebral perfüzyonun değerlendirilmesini sağlayan ileri görüntüleme tekniklerini içerir. Bu teknikler, serebrovasküler hastalıklar ve diğer beyin hastalıklarının tanı ve tedavisinde önemli bir araç olma yolunda önemli potansiyele sahiptirler. Beyinde başlıca perfüzyon MR uygulamaları, akut inmede risk altındaki dokunun değerlendirilmesi, beyin tümörlerinin non-invaziv histolojik değerlendirmesi, Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklarda tedavide kullanılan ilaçların etkinliğinin araştırılmasıdır (35). Perfüzyon MRG'nin beyin tümörlerinde kullanımı ise tümör grade'lemesi, stereotaktik biyopsiye rehberlik, radyoterapi sonrası nekrozun rekürren tümörden ayırımı, prognozun ve tedaviye cevabın belirlenmesidir (32).

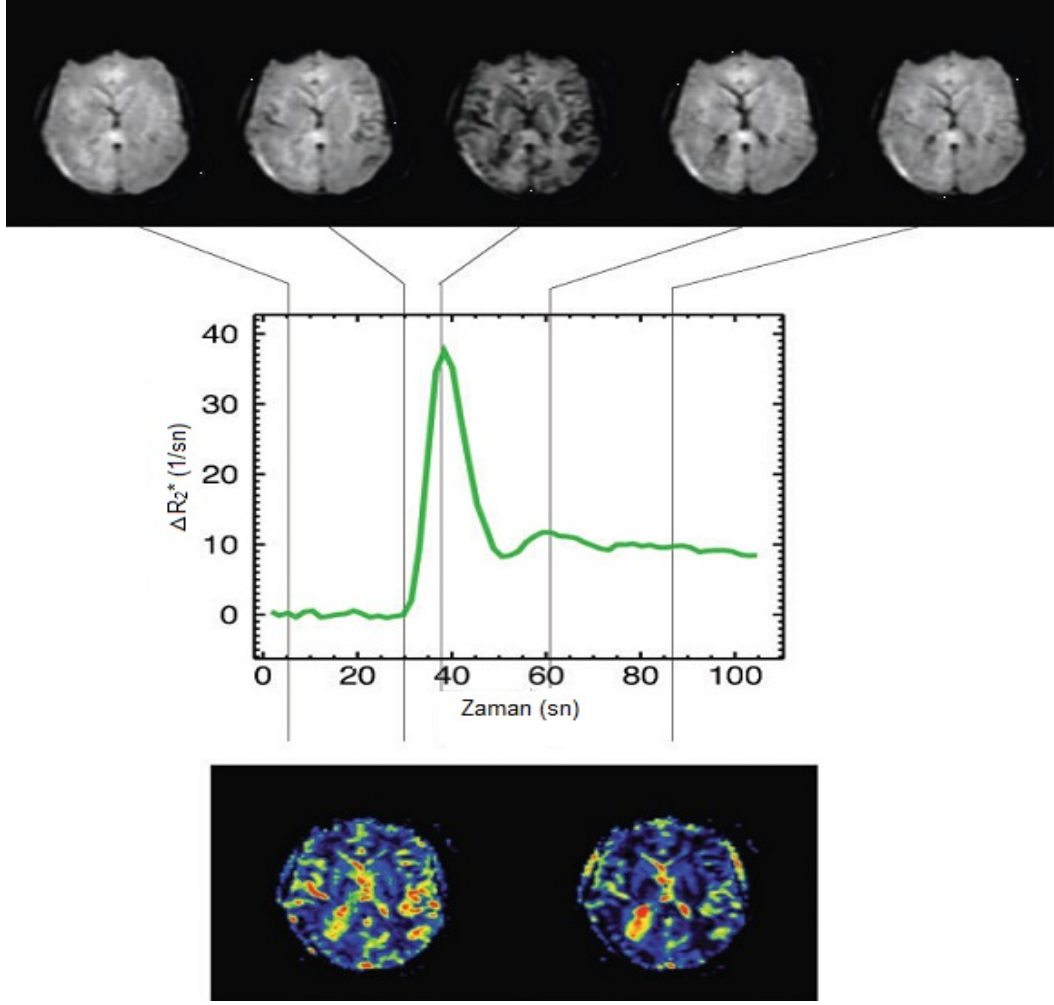
Perfüzyon MR tekniği, temel olarak herhangi bir vasküler izlenici ajanın hedef organdaki konsantrasyonunun seri olarak ölçülmesine dayanır. Bu izlenici ajan, ekzojen olarak verilebildiği gibi endojen olarak vücuttaki kan protonları da kullanılabilir. Ekzojen izlenici ajan olarak gadolinyumlu kontrast maddeler, endojen izlenici olarak da manyetik olarak işaretlenmiş kan kullanılır (35).

Perfüzyon MR incelemelerinde kullanılan yöntemler:

- A. Dinamik suseptibilite (duyarlılık) kontrast (DSK) yöntemi
- B. T1 ağırlıklı Dinamik kontrastlı perfüzyon görüntüleme
- C. "Steady-state" (kararlı durum) görüntüleme
- D. Arteriyel spin işaretleme (arterial spin labeling) (ASL)

VII.A. Dinamik Suseptibilite Kontrast (DSK) Tekniği

DSK Perfüzyon MR tekniğinin temelini, intravenöz olarak verilen paramanyetik kontrast maddenin beyinden ilk geçişinin dinamik olarak görüntülenmesi oluşturur. MR tetkikinde kullanılan paramanyetik kontrast maddeler, genel olarak dokuların T1 ve T2 relaksasyon sürelerinin kısalmasına neden olurlar. Bu etki sonucunda, Gadolinyum T1 ağırlıklı görüntülerde sinyali arttırırken, T2 veya T2* ağırlıklı görüntülerde sinyal azalmasına yol açar. Konvansiyonel MR tetkiklerinde, rutin kontrastlı incelemede T1 ağırlıklı tetkikler kullanılarak patolojik dokuların kontrast madde ile parlaklaşması değerlendirilir. DSK Perfüzyon MR tetkikinde ise gadolinyumun T1 süresini kısaltıcı etkisinden daha ęok, beyin dokusunda oluşturduğu suseptibilite etkilerine bağlı T2 ya da T2* sinyal değerikliklerinden yararlanılır. Başka bir deyişle, DSK Perfüzyon MR tetkiki konvansiyonel MR incelemelerin aksine relaksivite etkilerine değil manyetik suseptibilite etkilerine bağlıdır. T2 ağırlıklı Spin Eko (SE) görüntüler kontrast maddeye daha az duyarlıdır. Anlamlı bir sinyal değerikliği elde edebilmek için ęok fazla kontrast madde vermek gerekir. Bu nedenle daha ęok T2* etkilerinden faydalanılır. Bu görüntüleme yönteminde kontrast maddenin beyinden geçişi sırasında olabildiğince ęok sayıda görüntüyü hızlı bir şekilde alabilmek önemlidir (36).



Şekil-2: DSK-MRG incelemesi (üstte): Bolus kontrast madde uygulaması sonrası beyin dinamik T2*A imajları, kontrast madde bolusu beyaz ve gri cevherden geçerken sinyal intensitesinde düşüş olmaktadır. Kontrast madde konsantrasyon değişikliği eğrisi (ortada). Hesaplanmış CBF (sağ altta) ve CBV (sol altta) görüntüleri (37).

DSK perfüzyon MR yönteminde gadolinyumlu paramanyetik kontrast maddeler ekzojen izlenici olarak kullanılır. Gadolinyumlu kontrast madde, intravenöz olarak, kilogram başına 0,1-0,3 mmol olacak şekilde verilir. Tüm inceleme 1-2 dakika gibi kısa bir sürede gerçekleştirilir. Kontrast madde otomatik enjektörle genellikle 3-5 ml/sn hızla verilir. Perfüzyon parametrelerinin ölçülebilmesi için paramanyetik kontrast maddenin bolus yolla uygulanması sırasında ve sonrasında hedef dokudaki lokal manyetik alan değişiklikleri dinamik olarak görüntülenir. Hızlı bir perfüzyon incelemesi için 10 görüntü/sn hız idealdir. İlk olarak kontrast madde verilmeden önce

bazal görüntüler elde olunur. 10-15 sn sonra kontrast maddenin ilk geçiş görüntüleri ve 1 dakika içerisinde resirkülasyon imajları elde edilir. Ekoplanar ve spiral görüntüleme gibi çok hızlı tekniklerle, bolusun ilk geçişine bağlı dokuda oluşan hızlı sinyal değişiklikleri doğru olarak ölçülebilir (38,39). Sinyal-zaman bilgisi daha sonra efektif transvers relaksasyon oranındaki değişiklikler (R_2^*) hesaplanarak kontrast madde konsantrasyonu-zaman bilgisine dönüştürülür. Efektif transvers relaksasyon oranı formülü aşağıda verilmiştir. Bu formülde $S(0)$; bazal sinyal intensitesi, $S(t)$; t zamanındaki piksel intensitesi, TE; eko zamanıdır (37).

$$\Delta R_2^* = \frac{-\ln(S(t)/S(0))}{TE}$$

Kontrast madde konsantrasyonu-zaman eğrilerinden serebral kan akımı (CBF), serebral kan hacmi (CBV), ortalama geçiş zamanı (MTT) gibi çeşitli hemodinamik parametreler analiz edilir.

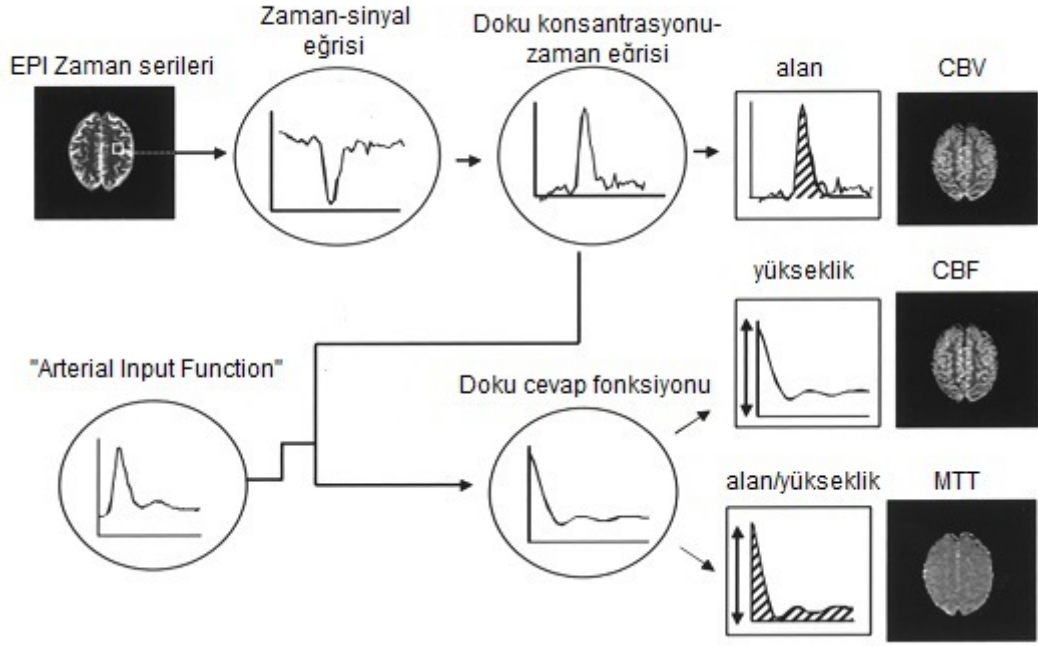
CBV (cerebral blood volume, beyin kan hacmi): Herhangi bir zamanda belirli bir bölgedeki kan hacmini gösterir. CBV haritaları konsantrasyon–zaman eğrilerinin altında kalan alanın matematik integrasyonu ile elde edilir (27).

CBF (cerebral blood flow, beyin kan akımı): Belirli bir bölgeden birim zamanda geçen kan miktarıdır. Bu parametre; dokudaki kapiller akım ve bölgesel beyin metabolizması hakkında bilgi verir (ml/100gr/dk) (40).

TTP (Time to peak, pik zamanı): Kontrast maddenin verilmesinden maksimum konsantrasyon pikine ulaşıncaya kadar geçen zamandır. Böylece kanın hangi bölgeye hangi zaman farkıyla ulaştığı, gecikmeli olarak gelip gelmediği izlenir (27).

MTT (mean transit time, ortalama geçiş zamanı): Kontrast maddenin arterden girişi ile venden çıkışı için gerekli süreyi gösterir. Matematiksel olarak ortalama geçiş zamanı hem CBV hem de CBF ile ilişkilidir. Bu ilişki aşağıdaki şekilde formülize edilir (40).

$$MTT = CBV / CBF$$



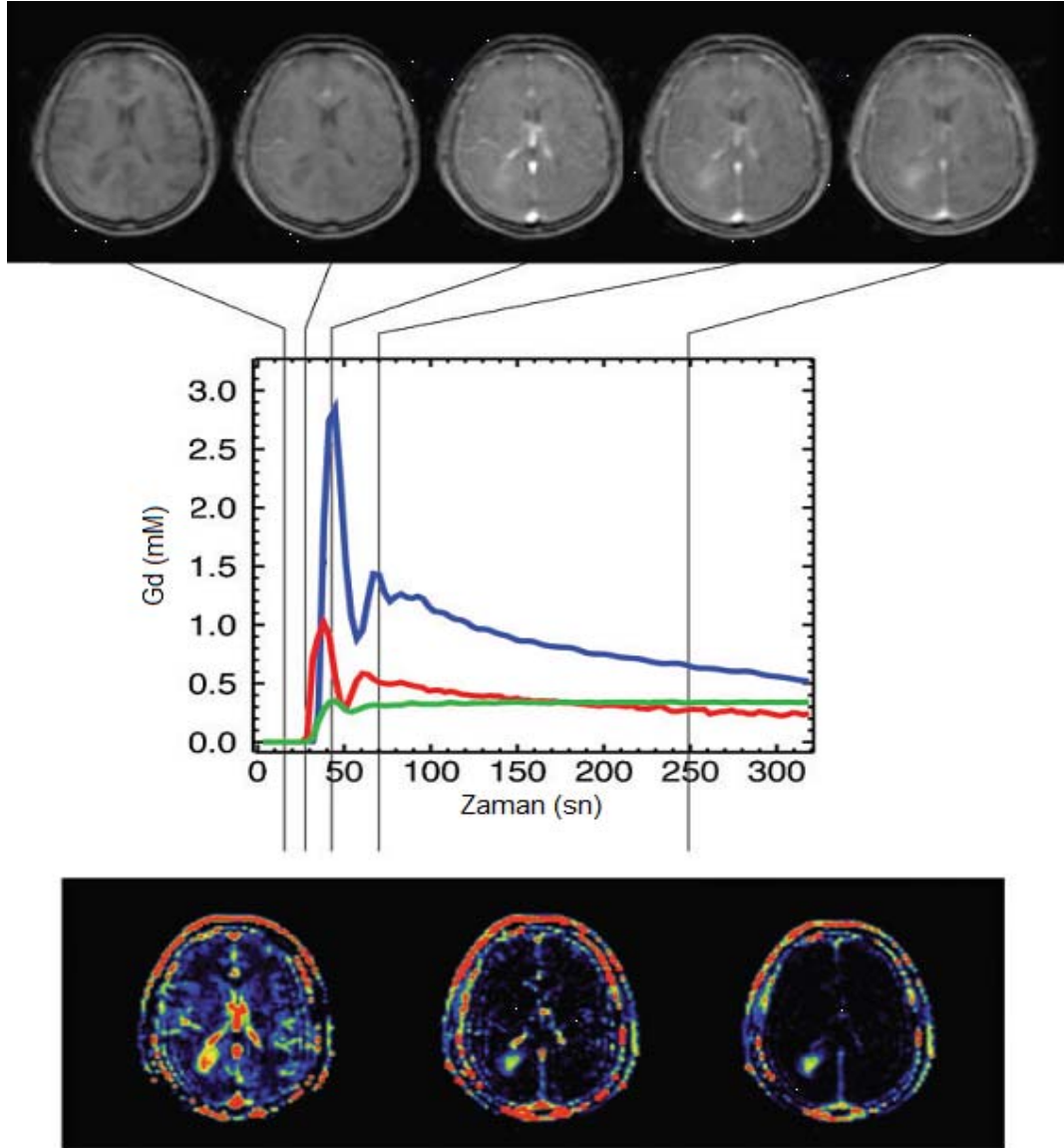
Şekil-3: Konsantrasyon-zaman eğrisi ve CBV, CBF ve MTT'nin hesaplanması (35).

Bu perfüzyon parametreleri, bolus enjeksiyonun özelliklerine bağlı olarak değişir. Kontrast madde enjeksiyonunun süresi, hızı, miktarı ve paramanyetik özelliklerine bağlıdır. Bununla birlikte, total vücut kan vasküler hacmi ve kardiyak output da bu parametreleri etkiler. Bunun sonucu olarak, farklı hastalardaki hemodinamik parametreler, direkt olarak karşılaştırılmadığı gibi aynı hastada farklı zamanlarda yapılan incelemelerde bile farklı değerler elde edilebilir. Bu nedenle, normal görünen beyaz ya da gri cevher referans alınarak rölatif değerler hesaplanmaktadır (35). DSK perfüzyon görüntülemenin önemli dezavantajlarından birisi, kan beyin bariyerinin yıkıldığı patolojilerde, ekstravaze olan gadolinyumun neden olduğu istenmeyen T1 etkileri, gadolinyumun T2 sinyal azaltıcı etkisini azaltarak, yanlış düşük CBV değerlerine sebep olabilmesidir. Bu durum, bazı yüksek tümörlerin yanlışlıkla düşük grade tanısı almasına sebebiyet verebilen bir sorundur (32).

VII.B. T1 Ağırlıklı Dinamik Kontrastlı Perfüzyon Görüntüleme

Serebral hemodinamiyi ölçmek için diğer bir yöntem de T1 ağırlıklı dinamik perfüzyon tekniğidir (41). Daha az kontrast madde dozu ile daha

yüksek temporal rezolüsyona sahip olması bu yöntemin avantajıdır. T1 ağırlıklı bu teknikte, intravenöz uygulanan paramanyetik kontrast maddenin suseptibilite etkisi yerine relaksivite etkisi ölçülür (35). Bu perfüzyon tekniğinde amaç, doku ya da lezyon içerisindeki endotelial permeabilitenin ölçülmesidir. DSK perfüzyon incelemede T2* ağırlıklı görüntüler kullanılırken, bu perfüzyon tekniği T1 ağırlıklı görüntüler kullanılarak yapılır (36).



Şekil-4: T1 ağırlıklı dinamik kontrastlı perfüzyon MRG. Üstte; bolus kontrast maddenin pasajı esnasında alınan T1 ağırlıklı dinamik imajlar. Kontrast maddenin gri ve beyaz cevherden geçişi sırasında sinyal artışı olmaktadır. Tümörde erken persistan sinyal artışı görülmektedir. Ortada; MCA (kırmızı), süperior sagittal sinüs (mavi) ve tümörde (yeşil) kontrast madde zaman eğrisi. Altta; Vp (solda), K trans (ortada) ve parametrik haritaları (sağda) (37).

Kan beyin bariyerinin sağlam olduğu normal şartlarda, intravenöz olarak verilen gadolinyumlu kontrast madde kapillerlerden geçerken bile intravasküler alanda kalmaktadır. Kan beyin bariyerinin bozulduğu patolojilerde, gadolinyum ekstravaze olarak doku ve interstisyum içine geçiş göstermekte, güçlü dipol-dipol etkileşimi oluşturarak T1 relaksasyon süresinin kısalmasına ve T1 ağırlıklı görüntülerde sinyal yükselmesine neden olmaktadır. Lezyonun ilk boyanma anı fBV (fractional blood volume) değerini vermektedir. Ancak, ilk anda halen intravasküler kompartmanda gadolinyum varlığı söz konusu olduğu için lezyon içerisine ekstravazasyon devam etmektedir. Böylece, arka arkaya alınan görüntülerde lezyon içerisinde progresif bir boyanma artışı olduğu görülecektir. Kontrast madde defalarca geçtikten sonra denge konumuna ulaşır. Bu teknikte 0,1 mmol/kg hatta 0,02 mmol/kg gibi daha düşük doz kontrast madde, daha düşük hızda (2ml/sn) intravenöz olarak kullanılır. Gadolinyum dokuya geçtikten sonra daha uzun aralıklarla, her 15-20 sn. de bir ardışık görüntüler alınır. Bu nedenle inceleme süresi daha uzundur. Sonuç olarak, gadolinyumun lezyon içerisine geçiş miktarını gösteren K trans değeri ölçülebilmektedir. Bu geçiş miktarı, kan beyin bariyerinin ne kadar bozulduğuna işaret etmektedir (36).

VII.C. “Steady-State” (kararlı durum) Görüntüleme:

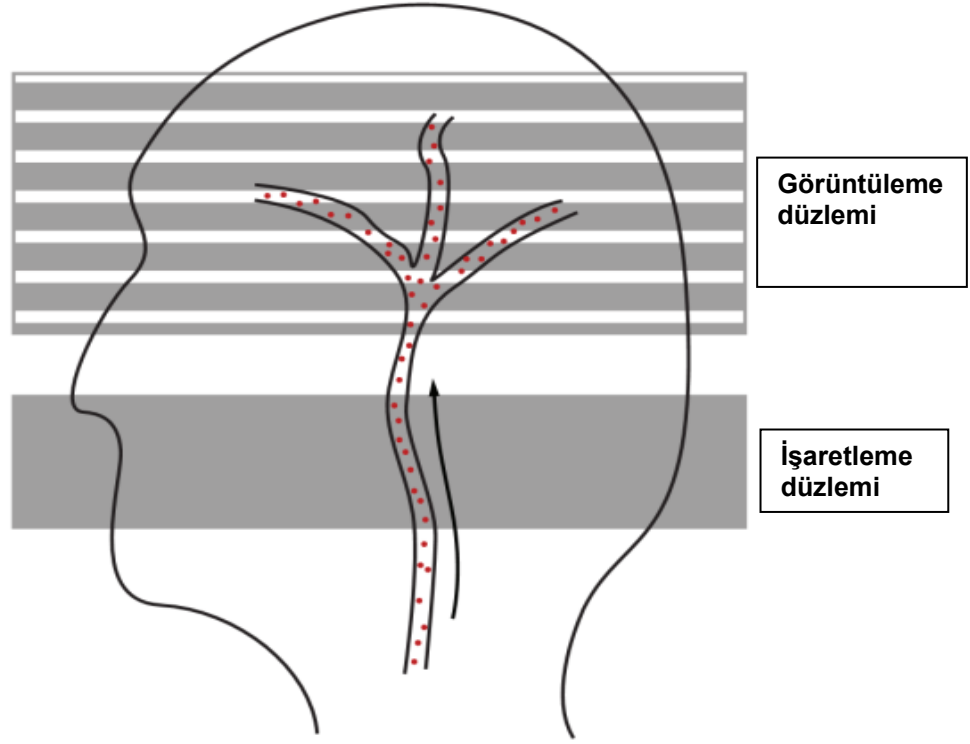
Daha sık kullanılan T1 ve T2* ağırlıklı dinamik perfüzyon MR yöntemlerine ek olarak, yüksek uzaysal çözünürlükle mutlak CBV değerlerini elde etmek için T1 ağırlıklı “steady-state” dinamik perfüzyon inceleme yapılabilir. Bu yöntem, kullanılan kontrast maddenin intravasküler alandan ekstravasküler alana difüze olmadığını varsayar. Bu teknikte, enjeksiyon öncesi bazal görüntü alınır. Ardından infüzyon sonrası “steady-state” durumunda görüntü alınır. Bazal görüntünün kontrast sonrası “steady-state” görüntüden çıkartılması ve elde edilen piksel değerlerinin sadece kan içeren piksellere göre normalize edilmesiyle mutlak CBV değerleri elde edilebilir (42,43). Ancak bu tekniğin bir takım dezavantajları bulunmaktadır. Birincisi, subtrakt imajlar kullanıldığı için sinyal-gürültü oranı (SNR) düşüktür. İkincisi, ilk alınan görüntü ile “steady-state” görüntüsü arasında yaklaşık yarım saate ulaşabilen zaman farkı nedeniyle hasta hareketi olasılığı artmaktadır. Hasta

haeketi subtrakt imaj kalitesini düşürmektedir. Üçüncüsü, kan beyin bariyerinin bozulduğu ve kontrast maddenin difüze olmadığı varsayımının ihlal edildiği tümör, enfarkt gibi hastalıklarda yanlış sonuçlar elde edilebilmektedir. Bu nedenle, bu perfüzyon MR yönteminin klinik kullanımı fazla değildir. Kan beyin bariyerinin bozulmadığı nöropsikiyatrik hastalıklarda kullanılabilir (35).

VII.D. Arteriyel Spin İşaretleme Tekniği

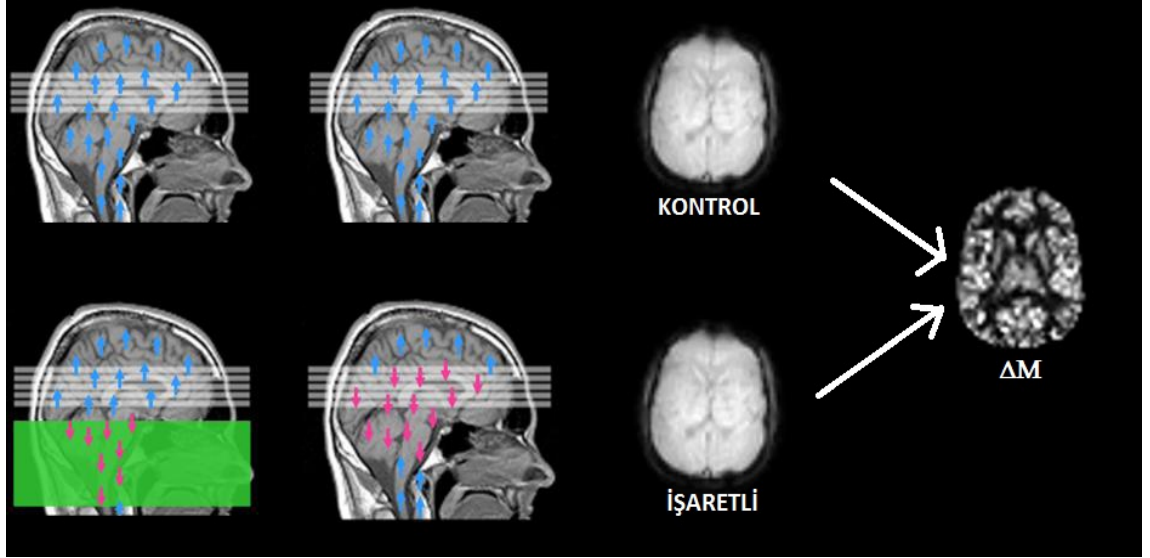
ASİ, serebral kan akımının değerlendirilmesi ve kantifiye edilmesi için kullanılan göreceli olarak yeni ve invaziv olmayan bir MR perfüzyon görüntüleme modalitesidir. ASİ yönteminde, kan akımının endojen izlenicisi olarak manyetik olarak işaretlenmiş arteriyel kandaki su protonları kullanılır. İnvaziv olmama özelliği, ASİ'yi, tekrarlanan çekimleri olan takip hastalarında, farmakolojik çalışmalarda ve de özellikle pediatrik popülasyonda daha cazip hale getirmektedir. Bununla birlikte, ASİ'nin klinik uygulamasında hala bir takım problemler vardır. Yöntemin düşük SNR'ye sahip olması nedeniyle, yeterli perfüzyon sinyali için uzun inceleme zamanına ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca, doğrudan perfüzyon parametrelerini etkileyen serebrovasküler kinetik ve kan denge manyetizasyonundaki belirsizlikler gibi zorluklar nedeniyle, ASİ günümüze kadar rutin klinik uygulamaya girememiş ve üst düzey merkezlerde araştırma düzeyinde kalmıştır. Son birkaç yılda teknikteki ilerlemeler ile sorunların bazıları çözülmüş ve klinik uygulamaya daha uygun hale gelmiştir (34).

ASİ tekniğinin temelleri, ilk olarak 1992 yılında Donald Williams, John Detre, John Leigh ve Alan Koretsky tarafından atılmıştır. Yaptıkları çalışmalarda arteriyel spinlerin saturasyonu ya da inversiyonu (işaretleme) ile dokuda ölçülebilir düzeyde bir longitudinal manyetizasyon değişikliği olduğunu ve bu değişikliğin beyin perfüzyonunun kantifikasyonunda kullanılabileceğini göstermişlerdir (44).



Şekil-5: Temel ASİ incelemesinin şematik gösterimi; arteriyel kan akımı işaretlendikten kısa bir süre sonra, işaretlenen protonlar beyine ulaşınca görüntüleme başlar (44).

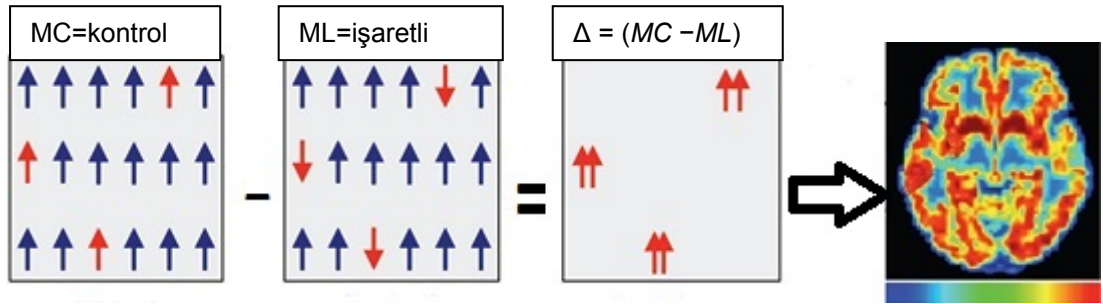
ASİ, longitudinal manyetizasyondaki değişiklikleri ölçmek için, endojen difüze olabilen izlenici olarak manyetik olarak işaretlenmiş kan protonlarını kullanır. Görüntüleme düzleminin daha proksimalinde, arteriyel kan protonları inversiyon ya da saturasyon ile işaretlenir, belirli bir bekleme zamanından sonra görüntüleme yapılır. Daha sonra işaretleme yapılmadan görüntüler alınır (kontrol görüntü). İşaretli görüntünün kontrol görüntüden çıkartılmasıyla oluşan subtrakt imajlar bölgesel CBF hakkında bilgi verir. Bu manyetizasyon farklılığından bir model oluşturularak kantitatif CBF haritaları elde edilebilir (44).



Şekil-6: Görüntüleme düzleminin proksimalinde spinlerin inversiyonu ile işaretleme yapılmaktadır. Aradaki farkın oluşturduğu görüntü ile CBF hesaplanabilmektedir (44).

ASİ sinyali tipik olarak işaretli görüntü (ML) ile kontrol görüntü (MC) arasındaki fark ($MC-ML$) ile kontrol görüntünün oranı ile ifade edilir. Bu denge manyetizasyonu temsil eder (45).

$$ASİ\ Sinyali = \frac{(MC - ML)}{ML}$$



Şekil-7: ASİ sinyalinin elde edilmesinin şematik gösterimi; ilk panelde kontrol, ikinci panelde işaretli, üçüncü panelde ise kontrol ile işaretli görüntünün farkı yer almaktadır. En sağdaki panelde ise elde edilen fark görüntünün relaksasyon zamanı, geçiş zamanı, kan doku su bölünme katsayısı gibi bir takım fizyolojik ve MR parametrelerinin fonksiyonu ile oluşturulan CBF imajı gösterilmektedir (46).

Bir CBF haritası, hesaplanan ya da kabul edilen bir dizi fizyolojik parametrenin ve MR parametresinin ASİ sinyali üzerine uygulanması ile oluşturulur. Böylelikle, mutlak fizyolojik akım değerleri elde edilir. Ortalama kalp debisinde sinyal almak için çok sayıda işaretli ve kontrol imajlar alınır.

Williams ve arkadaşları tarafından 1992'de ilk temel ASİ bildirildiğinden beri, çeşitli ASİ sekansları geliştirilmiştir. Bu ASİ sekansları temel olarak işaretlemenin nasıl yapıldığına göre kategorize edilir (46).

VII.D.1. Devamlı ASİ (DASİ)

İlk ASİ deneyleri Williams ve arkadaşları tarafından DASİ metodu ile 1992'de sıçanlarda yapılmıştır. DASİ'de görüntüleme düzleminin proksimalinde, doku manyetizasyonunda kararlı durum oluşturana kadar devamlı olarak işaretleme yapılır. 2-4 sn süreyle RF pulsu manyetik alan gradyentiyle akım yönünde uygulanır. Bu, statik dokuda saturasyon sağlarken, gradiyent doğrultusunda hareket eden spinlerde rezonans frekansındaki değişiklikten dolayı inversiyon oluşturmaktadır (44).

DASİ'de içeri akan arteriyel su spinlerine "adiyabatik hızlı geçiş" adı verilen bir işlemle devamlı olarak inversiyon uygulanır. Adiyabatik inversiyon oluşması için iki temel durumun sağlanması gerekir. Bunlar, işaretleme işleminin relaksasyon zamanlarından hızlı olması ve efektif manyetik alan (B_{eff}) yönünün yeterince yavaş bir hızda değiştirilmesidir. Böylelikle, B_{eff} ile net manyetizasyon arasındaki açı sabit kalmaktadır. Teorik olarak işaretleme puls uzunluğu kararlı duruma erişmeye yetecek kadar uzun olmalıdır. Bununla birlikte uygulamada genellikle işaretleme puls yaklaşık 2 saniyedir. İversiyon, işaretleme düzlemi adı verilen ve genellikle karotislerde, adiyabatik durumların sağlanabildiği bir seviyeye yerleştirilen ince bir düzlemde yapılır (46).

DASİ'nin en önemli dezavantajlarından biri, adiyabatik inversiyon oluşturabilmek için uzun işaretleme pulsuna gerek duyulmasıdır. Bu gereklilik hem teorik hem pratik açıdan DASİ'yi komplike kılmaktadır. Uzun işaretleme RF puls, manyetizasyon transfer etkisi olarak adlandırılan sinyal kaybına yol açmaktadır (46).

VII.D.2. Pulsed ASİ (PASİ)

İlk defa Edelman ve arkadaşları tarafından 1994' te tanımlanan pulsed ASİ tekniğinde, arteriyel protonlar daha geniş bir işaretleme düzleminde, daha kısa bir RF pulsu (5-20 ms) ile işaretlenir (44). PASİ teknikleri temelde, işaretlemenin nasıl yapıldığına göre simetrik ve asimetrik olmak üzere iki ana gruba ayrılır. "Flow sensitive alternating inversion recovery" (FAİR) olarak adlandırılan ilk PASİ 1990'ların ortalarında geliştirilmiştir. Bu sekansta, biri kesit selektif diğeri kesit selektif olmayan iki inversiyon recovery pulsu bulunmaktadır. Her inversiyon pulsundan sonra ve imaj alımından önce bir gecikme verilir. Gecikmeden sonra, kesit selektif inversiyon sonrası alınan görüntüdeki doku manyetizasyonu, inversiyon yapılmamış kan sinyalini içerir. Selektif olmayan inversiyon sonrası alınan imaj ise dokunun manyetizasyonudur. DASİ'ye benzer şekilde bu iki inversiyon tipi ile ardışık olarak alınan bu iki imaj arasındaki fark perfüzyon ağırlıklı görüntüyü verir. FAİR'in değişik versiyonları geliştirilmekle birlikte en sık kullanılan orijinal FAİR'dir. FAİR kolay uygulanabilir ve basit olmakla birlikte multikesit uygulaması artefaktlardan dolayı problemlidir (46).

"Echo planar imaging and signal targeting with alternating radiofrequency" (EPISTAR) isimli asimetrik PASİ sekansı ilk olarak 1998'de geliştirilmiştir. Bu sekansta manyetizasyon, görüntüleme alanının proksimalinde kalın bir düzlemde invert edilir ve invert edilen protonların görüntüleme alanına girmesine yetecek kadar kısa bir gecikmeden sonra hızlı görüntüleme (EPI) alınır. Kontrol imaj ise görüntüleme alanının simetrik olarak distalinde inversiyon yapıldıktan sonra alınır. "Proximal inversion with a control for off-resonance effects" (PICOREs) ve "transfer insensitive labeling technique" (TILT) sekansları orijinal EPISTAR temeline dayanır (46).

Orijinal EPISTAR temeline dayanan diğeri bir sekans, "pulsed star labeling of arterial regions" (PULSARs) da, görüntüleme alanını presature etmek için optimize su supresyonu kullanılarak sinyalin akıma duyarlılığı artırılmıştır. PULSAR tekniğinin multipl zaman noktalarından örneklem yapan bir metod ile ve arteriyel kan bolusunu açık olarak tanımlamak için periyodik saturasyon şeması ile kombine edilmesi ile "quantitative STAR

labeling of arterial regions” (QUASAR) tekniği oluşturuldu. Multipl zaman noktalarından örneklem yapılması ile QUASAR tekniği arteriyel kan volümü (aBV) ve CBF’ nin eşzamanlı ölçümüne olanak sağlar (46).

VII.D.3. Psödo-devamlı ASİ (pDASİ)

DASİ’de devamlı RF işaretleme pulsu var iken PASİ’de anlık RF pulsları ile işaretleme yapılmaktadır. pDASİ yönteminde ise devamlı RF pulsunu taklit etmek amacıyla bir dizi kısa RF pulsu uygulanmaktadır (13). DASİ yöntemindeki en önemli problem uzun RF işaretleme pulslarına ihtiyaç duyulmasıdır. Uzun RF pulsu manyetizasyon transfer etkisine yol açmaktadır. pDASİ yönteminde devamlı yerine kullanılan bir dizi kısa RF pulsu bu sorunu çözmek için tasarlanmıştır. pDASİ, DASİ’nin yüksek SNR ve PASİ’nin yüksek işaretleme etkinliğine sahip bir ara yöntem olarak geliştirildi. ASİ sinyalinin vokseldeki işaretili spin miktarını temsil ettiği göz önüne alınırsa, pDASİ’deki daha etkin işaretleme pulsu ve düşük manyetizasyon transfer etkisi konvansiyonel ASİ’ye kıyasla daha yüksek SNR olarak yansır. Bu teknik PASİ’ye kıyasla %50 fazla SNR ve DASİ’ye kıyasla %18 fazla işaretleme etkinliğine sahiptir (46).

VII.D.4. Hız Selektif ASİ (HSASİ)

Hız selektif ASİ puls sekansı, konvansiyonel ASİ tekniklerindeki kontrol ve işaretili görüntü alımının tüm elemanlarını içermekle birlikte, diğer ASİ yöntemlerinden farkı spinlerin arteriyel suyun pozisyonundak çok hızlı temel alınarak işaretlenmesidir. Kan akımının yavaşladığı ya da serebral akımın kollaterallerle sağlandığı bazı hastalıklarda, işaretlemeyi arteriyel spinlerin pozisyonuna göre yapan diğer ASİ yöntemlerinde, işaretili spinin beyine ulaşma zamanı, relaksasyon zamanını geçtiği için, CBF hesaplaması optimum değildir. Hız selektif ASİ, bu sorunu çözmek için geliştirilmiştir (46,47).

VIII. ASİ SİNYALİNİN KANTİFİKASYONU

ASİ sinyalinin kantifikasyonu, ilk defa Kety ve Schmidt tarafından 1948’ de insanlarda CBF ölçmek için uygulanan “izlenici (tracer) kinetik

teorisine” dayanmaktadır (48). ASİ’de izlenici endojen madde, difüze olabilen manyetik olarak işaretlenmiş arteriyel su protonlarıdır. İzlenici kinetik teorisi, işaretlenmiş arteriyel su ile ortaya çıkan doku konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi tanımlamak için gerekli matematiksel işlemleri içermektedir. Bu matematiksel işlemler, Buxton ve ark. tarafından geliştirilen “ASİ ile kantitatif perfüzyon görüntüleme için genel kinetik model”in temelini oluşturmuştur. Bu model, longitudinal manyetizasyon için olan Bloch’s denkleminin modifiye edilmesi ile oluşturulmuştur (46,49).

$$\frac{dM_t(t)}{dt} = \frac{M_{0,t} - M_t(t)}{T_{1t}} + CBF \cdot [M_a(t) - M_v(t)]$$

Bu denklemde $M_{0,t}$; dokunun denge manyetizasyonunu, M_t ; dokunun manyetizasyonunu, T_{1t} ; dokunun longitudinal relaksasyon zamanını, M_a ve M_v ise sırasıyla arteriyel ve venöz kanın manyetizasyonunu ifade etmektedir. Kararlı duruma ulaşıldığında işaretli ve kontrol görüntüler alınır ve diferansiyel denkleminin çözülmesiyle CBF hesaplanabilir (44).

Buxton ve ark.’ın (49) 1998’de öne sürdüğü “genel kinetik model”, manyetizasyon farkını (ΔM) tanımlamaktadır.

$$\Delta M(t) = 2 \cdot M_{0,a} \cdot CBF \cdot \int_0^t c(\tau) \cdot r(t - \tau) \cdot m(t - \tau) d\tau$$

Bu denklemde, $M_{0,a}$; arteriyel kanın denge manyetizasyonunu, $c(t)$; işaretli spinlerin mikrovasküler alana girişini tanımlayan fraksiyonel input fonksiyonunu, $r(t)$; spinlerin mikrovasküler alandan uzaklaşmalarını tanımlayan fraksiyonel yıkanma fonksiyonunu, $m(t)$; işaretli spinlerin relaksasyonunu tanımlayan fraksiyonel longitudinal relaksasyon fonksiyonunu ifade etmektedir. Bu model, her türlü ASİ incelemesinde ve farklı kompartman modellerinde kullanılabilir (44).

Bu çalışmada, ASİ perfüzyon yönteminin glial beyin tümörü grade’lemesindeki rolünün araştırılması ve bulguların DSK perfüzyon yöntemiyle karşılaştırması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

1. Hasta Grubu

Çalışmamız, 09 Nisan 2013 tarih ve 2013-7/20 nolu karar ile fakültemiz Araştırma Etik Kurulunun onayını almıştır. Ocak 2010 ile Mayıs 2013 tarihleri arasında departmanımızda operasyon öncesinde perfüzyon MR incelemesi yapılmış, histopatolojik tanısı bulunan glial beyin tümörü hastalarının MR görüntüleri Ocak 2013-Mayıs 2013 tarihleri arasında retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen hasta grubunda yaşları 17 ila 74 arasında değişen 18 erkek (%54) ve 15 kadın (%46) hasta vardı. Beyin tümörü nedeniyle operasyon kararı alınmış hastaların, operasyon öncesi ileri tanı ve tümör grade'lemesi amacıyla yapılmış, konvansiyonel MR sekansları ile ASİ ve DSK teknikleriyle yapılmış perfüzyon MR sekansları değerlendirildi.

2. Protokol

Çalışma grubunda değerlendirilen hastalara aşağıdaki kranial MR ve Perfüzyon MR protokolleri uygulanmıştır.

Tüm çekimler 3 Tesla MR görüntüleme ünitesinde (Philips Achieva Tx, Best, Netherlands), 32 kanallı kafa koili ile hasta supin pozisyonda yatırılarak gerçekleştirildi. İmajların değerlendirilmesi ve post-processing işlemleri iş istasyonunda (Philips Extended MR workspace, R.2.6.3.2, 2009) yapıldı.

Çekim protokolünde ilk olarak konvansiyonel kranial MR sekansları ve ASİ incelemesi yapıldıktan sonra intravenöz gadolinyumlu kontrast madde uygulanarak DSK perfüzyon incelemesi gerçekleştirildi. DSK perfüzyon görüntüleme sonrası kontrastlı T1 ağırlıklı görüntü alındı. Çekimlerde kullanılan kranial MR ve Perfüzyon MR sekansları tablo 2 ve 3'de gösterilmiştir.

Tablo-2: Çalışmada kullanılan MR sekansları parametreleri

Sekans	TR (ms)	TE (ms)	Matriks	NSA	Kesit kalınlığı (mm)	Kesit aralığı (mm)	FOV	Süre (sn)
T2A-aksiyel	3000	80	400x242	1	5	5	230x184	72
T1A-3D-TFE	8,1	3,7	240x240	1	5	5	240x240	476
FE-EPI-Perfusion	1513	40	96x95	1	5	0	224x224	65
ASİ-multifaz	250	16	68x68	1	6	0,6	240x240	248

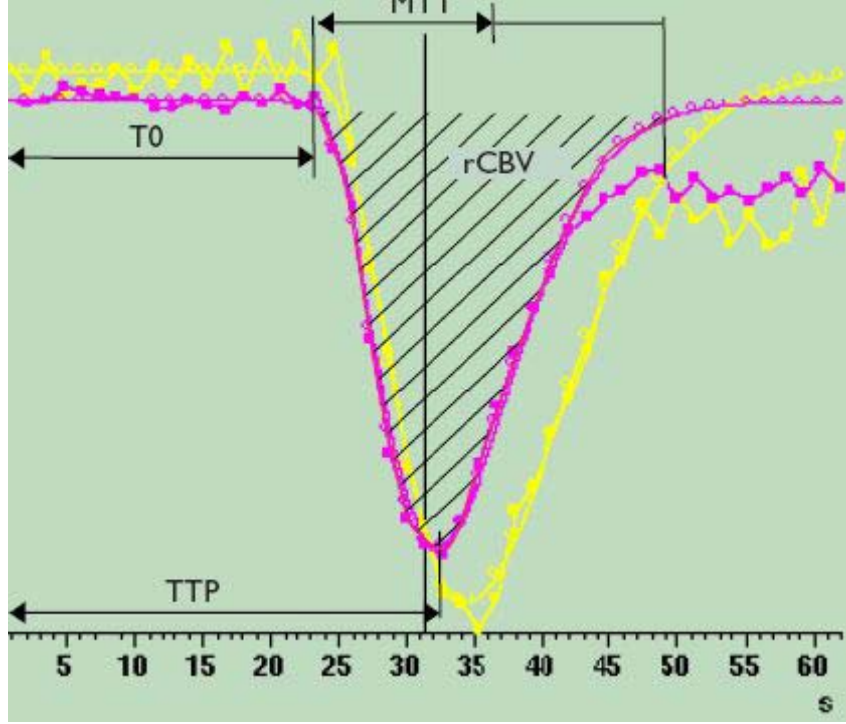
TFE; turbo field eko, EPI; ekoplanar imaging, ASİ; arteriyel spin işaretleme, NSA; number of signal added, FOV; field of view, TR; tekrarlama zamanı, TE; eko zamanı.

Tablo-3: Multifaz ASİ parametreleri

Label delay* (ms)	300
Label thickness** (mm)	130
Label gap*** (mm)	20
Dinamikler sayısı	30
Faz sayısı	8
Kesit sayısı	6
Faz interval (ms)	250
Siklus süresi (ms)	4000
Flip açısı (derece)	40

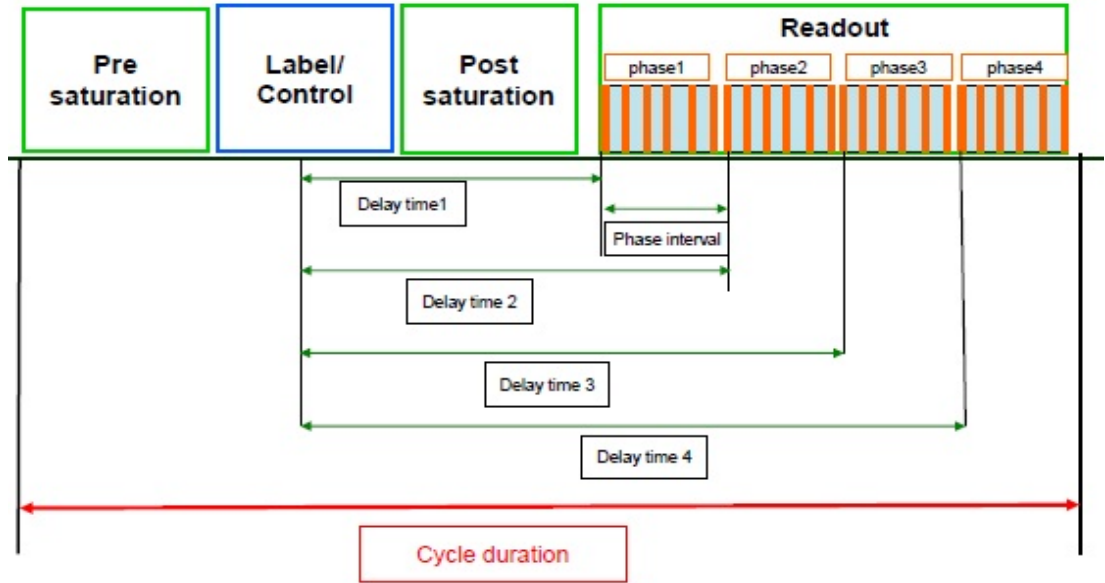
*; işaretleme gecikmesi, **; işaretleme düzlemi kalınlığı, ***; işaretleme aralığı.

DSK perfüzyon incelemesinde, hastalara antekubital venden 18 G kanülle damaryolu açtıktan sonra 0,2 mmol/kg dozunda ve 5ml/sn injeksiyon hızıyla gadolinyumlu kontrast madde otomatik enjektörle bolus infüzyon şeklinde verildi. Ardından 4 ml/sn hızda 20 ml serum fizyolojik verildi. T2* relaksasyon zamanındaki değişiklikleri gözlemlemek adına Single-shot FFE EPI (echoplanar imaging) görüntüleme yapıldı. Postprosesing aşamasında “Arteryal Input Function” tanımlaması yapılarak seçtiğimiz serebral arterin intensite eğimi ile perfüzyon parametreleri ve fonksiyon haritaları oluşturuldu.



Şekil-8: Zaman intensite eğrisi.

ASİ incelememiz konvansiyonel sekansların ardından multifaz-multikesit puls ASİ (EPI-STAR) tekniğiyle gerçekleştirildi. Görüntüleme basamakları Şekil 9'da belirtilmiştir.



Şekil-9: ASİ sekansı

1. Saturasyon: Görüntüleme alanındaki durağan dokulardan gelen sinyali elimine etmek için, 4 RF pulsu ile saturasyon sağlandı (pre-saturasyon, post-saturasyon).

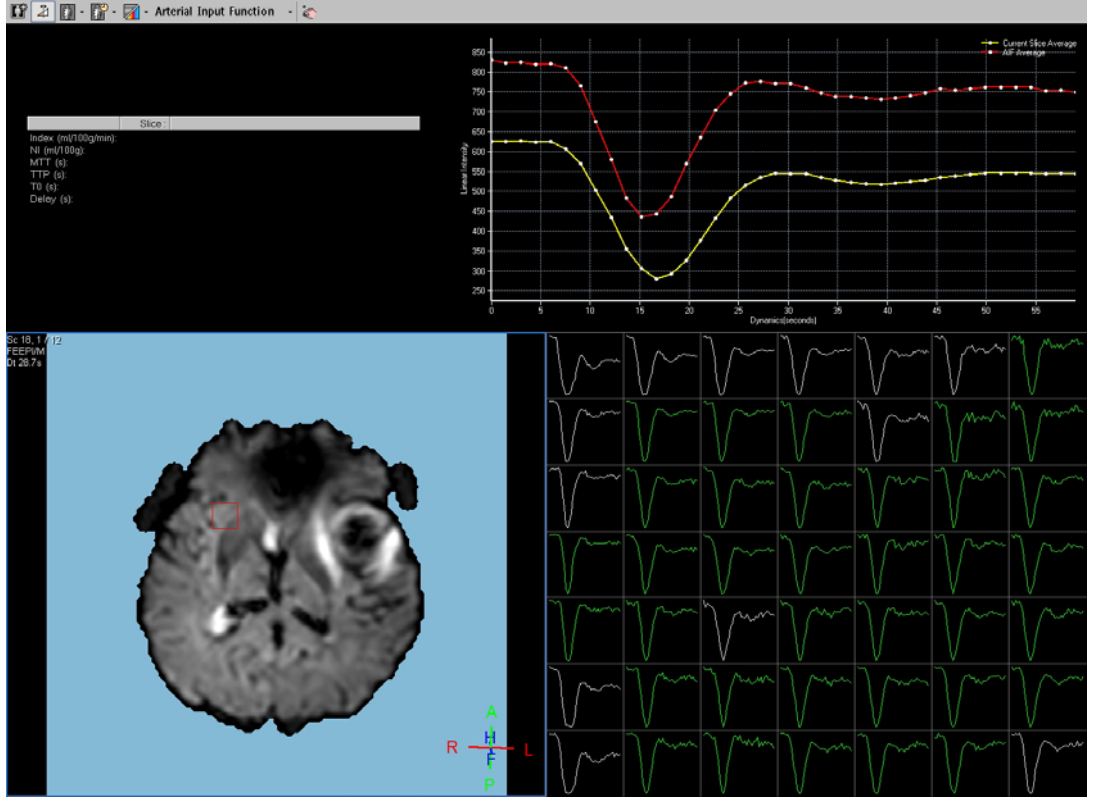
2. İşaretleme: İşaretleme için tek bir 180° RF pulsu kullanılarak spinlerde inversiyon yapıldı. Kontrol görüntü için, işaretleme amacıyla kullanılan RF pulsuna eşit güçte 2 RF pulsu kullanıldı.

3. Tarama: İşaretlenen spinlerin perfüzyonu için geçen “delay time” (TI) süresinden sonra “Single-Shot EPI” ile hızlı görüntüler alınmıştır. Görüntüler 6 farklı kesitte 8 farklı inversiyon zamanı ile alındı (multikesit-multifaz). İlk görüntü TI: 300ms’de alındı. Ardından 250 ms aralıklarla en yüksek faz 2050 ms olacak şekilde toplamda 8 farklı TI zamanında görüntüleme yapıldı.

4. Tekrarlama: SNR’nin artırılması için siklus 30 defa tekrarlandı.

3. Değerlendirme işlemi

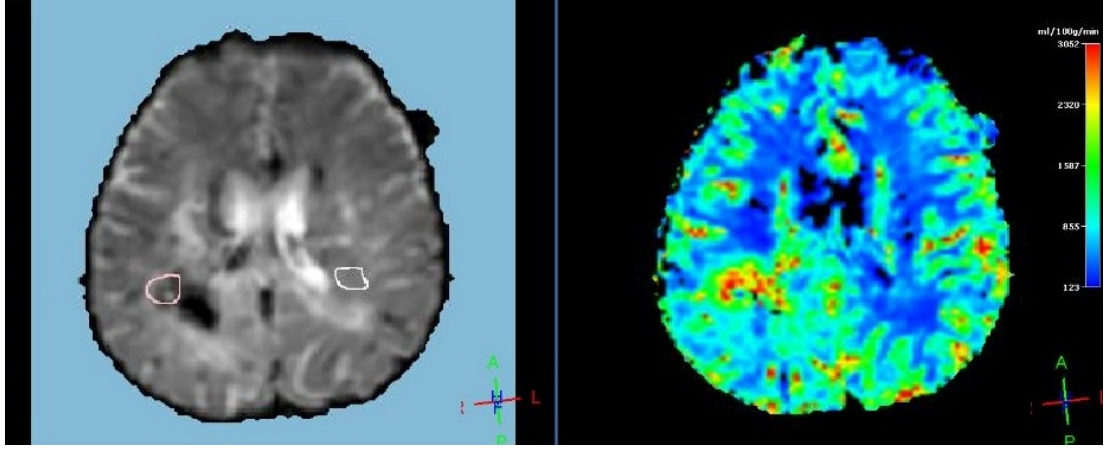
Elde edilen imajlar, bu amaç için geliştirilmiş bir iş istasyonunda (Philips Extended MR workspace, R 2.6.3.2, 2009) işlenerek değerlendirildi. İlk olarak konvansiyonel kraniyal MR sekansları değerlendirildikten sonra DSK perfüzyon incelemesinde “arteriyel input function” (AIF) tanımlaması ile perfüzyon haritaları oluşturuldu.



Şekil-10: AIF tanımlaması manuel olarak sağ MCA seçildi, elde edilen multipl sayıda grafiklerden en optimum olanları seçilerek perfüzyon haritaları elde edildi. Sağ üstte intensite-zaman eğrileri gösterilmektedir.

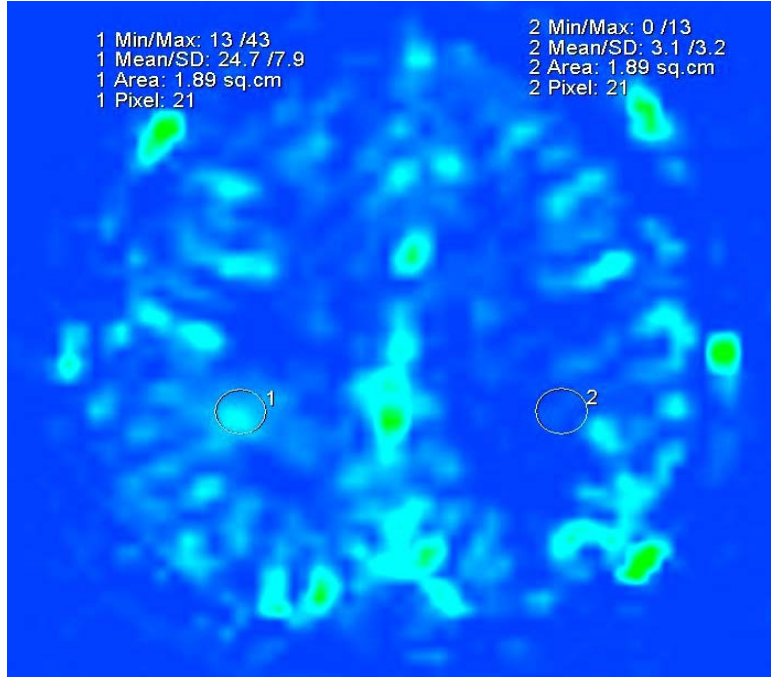
ASİ imajlarının değerlendirilmesinde; işaretli görüntülerin kontrol görüntülerden çıkartılmasıyla perfüzyon bilgisini veren subtrakt imajlar elde edildi. Subtrakt imajların işlenmesiyle mutlak CBF haritaları oluşturuldu.

DSK perfüzyon haritalarında lezyonun solid kesimine, perfüzyonun en yüksek olduğu tahmin edilen bölgeye ve diğer serebral hemisferde bu bölgenin simetrigine ROI (region of interest) yerleştirilerek CBV ve CBF ölçümleri yapıldı (Şekil-11).



Şekil-11: Sağ periventriküler beyaz cevherde GBM. Tümöral lezyona ve karşı normal serebral hemisfere eliptik ROI yerleştirilmiştir.

Benzer şekilde ROI'ler ASİ görüntülerinde ve ASİ-CBF haritasında tümörün maksimal perfüzyon bölgesine ve karşı normal serebral hemisfere yerleştirilerek ölçümler yapıldı (Şekil-12). DSK ve ASİ ile elde edilen perfüzyon parametreleri ve ASİ imajlarındaki sinyal karşı hemisferdeki simetrik bölgeyle oranlanarak rölatif değerler kullanıldı.



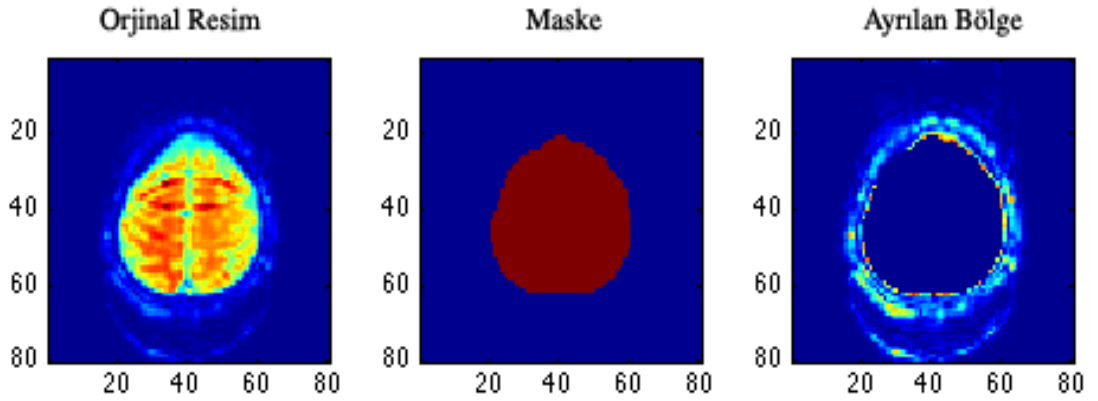
Şekil-12: Aynı hastanın ASİ imajında ROI yerleştirilerek sinyal intensite ölçümü gösterilmektedir.

4. ASİ Sinyalinin Kantifikasyonu ile CBF hesaplanması

CBF ölçümleri için MATLAB'da (Matrix laboratory, The Mathworks Inc., Natick, MA) bir program yazılmıştır. Bu programla ilk olarak alınan görüntülerin aşağıdaki formülle ortalamaları alınmıştır.

$$\text{Ortalama görüntü} = \frac{\text{toplama (Görüntü (1:30))}}{\sqrt{30}}$$

Ortalamaları alınarak bire indirgenen her bir kesitteki kontrol ve işaretlenmiş görüntülerin içinden beyin dokusu maskelenmiştir. Şekil-13'te bu maskeleye bir örnek olarak, orijinal bir resim için bulunan maske ve arta kalan bölüm gösterilmiştir.



Şekil-13: ASİ MR görüntülerinin maskelenmesi örneği.

Maskelenen kontrol görüntülerinden değişik fazlardaki görüntüleri kullanılarak her bir piksel için ana mıknatıslama, M_0 , değerleri, aşağıdaki modele oturtularak bulunmuştur. Bu denklemde TI değişik inversiyon sürelerini temsil etmektedir. T_1 olarak kanın T_1 değeri olan 1,664s kullanılmıştır.

$$M(TI) = M_0(1 - e^{TI/T_1}).$$

Sonrasında, kontrol ve işaretlenmiş görüntüler arasındaki fark (ΔM) alınmış ve arteriyel kan hacmi (arterial blood volume (aBV)) de hesaba katılarak aşağıdaki formül ile CBF modellenmiştir (50).

$$\Delta M(TI) = \frac{2\alpha M_0 CBF e^{-\frac{1}{T_{1app}}}}{R} (e^{R*TI} - e^{R*\Delta t}) + 2\alpha M_0 e^{-\frac{1}{T_{1a}}} aBV$$

$$R = \frac{1}{T_{1app}} - \frac{1}{T_{1a}}$$

$$T_{1app} = \frac{1}{T_1} + \frac{CBF}{\lambda}.$$

Bu denklemde, CBF; ml/100 g doku/dakika cinsinden serebral kan akımını, α ; ters çevirme yeterliğini (0,95), Δt ; bolusun kesite gelme süresini (0,3 s), T_1 (1,3 s) ve T_{1a} (1,664 s); sırasıyla doku ve kanın T_1 relaksasyon zamanlarını ve λ ; kan/doku su bölünme katsayısını (0,91) temsil etmektedir.

Ek olarak, her bir inversiyon süresinde tek bir kontrol ve etiketlenmiş görüntü farkı kullanılarak aşağıdaki formülle yine CBF hesaplanmıştır (34).

$$CBF = \frac{\Delta M(TI) e^{TE/T_2a} e^{w/T_{1a}}}{M_0 2\alpha \tau}$$

Bu formülde TE; eko zamanını (15,99 ms), τ ; ise zamansal bolus genişliğini (0,6 s) temsil etmektedir (51).

5. İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, version 13.0) paket programı kullanılarak yapıldı. Düşük grade'li ve yüksek grade'li glial tümör grupları oluşturuldu. İki bağımsız grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney testi kullanıldı. Betimleyici istatistiksel olarak, verilen dağılım yapısına göre ortalama \pm standart sapma değerleri ölçüldü. P'nin 0,05'ten küçük olduğu değerler, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

DSK perfüzyon incelemesindeki rCBV, rCBF değerlerinin ve ASİ ile elde edilen rCBF ve rSİ değerlerinin düşük grade yüksek grade ayrımı yapmadaki performanslarının değerlendirilmesi amacıyla ROC analizleri yapıldı. Bu değerler için ROC analizleri sonrasında "cut-off" değerleri belirlendi. Belirlenen "cut-off" değerlerine göre duyarlılık ve özgüllük oranları ölçüldü. DSK perfüzyon inceleme ve ASİ yöntemiyle elde edilen değerlerin arasındaki ilişki Pearson ve Spearman korelasyon testleri ile hesaplandı.

BULGULAR

33 hastada, 33 tümöral lezyon değerlendirmeye alındı. Lezyonların hepsi histopatolojik olarak kanıtlanmış glial tümördü. 33 hastanın 20'si yüksek grade (%60,6), 13'ü düşük grade (%39,4) gliomdu. Lezyonların dağılımı ise 18 GBM (%54,5), 1 grade-3 astrositom (%3), 1 gliosarkom (%3), 11 grade-2 oligodendrogliom (%33,3), 1 DNET (disembriyoplastik nöroepitelyal tümör) (%3) ve 1 pilositik astrositomdu (%3). Düşük grade tümörlerden 2 tanesi, yüksek grade tümörlerden ise 7 tanesi rekürren lezyondu.

Çalışmaya alınmış tüm olgularda lezyonlardan rCBV, rCBF, rCBF-ASİ ve rSİ ölçümlerini yapabilecek kalitede görüntüler elde edildi. Tüm olguların demografik verileri, rCBV, rCBF, rCBF-ASİ, CBF-ASİ, rSİ değerleri ve histopatolojik tanıları tablo-4'de sunulmuştur.

Tablo-4: Olguların demografik verileri ve perfüzyon parametreleri.

HASTA NO	YAŞ/ CİNSİYET	TANI	rCBV	rCBF	rCBF-ASİ	rSİ-ASİ	CBF-ASİ
1	68/E	GBM	4,40	3,93	4,64	6,28	89,6
2	61/K	GBM	3,50	2,33	7,64	11,97	94
3	70/E	GBM	3,13	1,58	5,53	3,12	84
4	59/E	Grade 2 ODG	2,32	2,40	2,72	3,05	117
5	56/K	GBM	7,14	4,57	7,69	4,26	130,8
6	50/K	GBM	3,73	3,11	2,91	6,18	76,2
7	56/E	GBM	5,77	3,99	7,01	8,22	157,8
8	61/E	GBM	6,13	4,05	6,08	21,32	46,2
9	40/E	Grade 2 ODG	4,08	3,62	1,76	2,18	6,7
10	74/K	GBM	5,13	1,97	7,75	7,73	186
11	53/E	GBM	4,67	3,43	5,52	5,17	106,6
12	24/K	Grade 2 ODG	0,72	0,67	0,96	1,09	6,7
13	45/E	Grade 2 ODG	1,25	1,10	0,96	0,69	7,3
14	53/K	Grade 2 ODG	0,44	0,36	0,90	0,54	11,7
15	18/K	DNET	0,89	0,85	0,87	0,93	8,7
16	64/E	Grade 2 ODG	0,81	1,07	0,99	0,61	8,1
17	47/E	Grade 2 ODG	0,69	0,73	0,22	0,59	4,7
18	33/E	Grade 2 ODG	1,04	0,82	0,89	0,90	15,4
19	17/E	Pilositik astrositom	0,43	0,42	1,06	1,39	9,1
20	51/K	Grade2 ODG	0,64	0,67	0,92	0,76	4,6
21	50/K	GBM	2,25	2,34	4,24	4,55	15,70
22	47/K	Grade 3 astositom	2,00	2,27	2,72	2,31	6,8
23	26/K	GBM	3,00	1,54	2,51	3,67	12,8
24	46/E	GBM	3,03	3,23	4,80	4,60	23
25	29/K	GBM	5,95	3,76	4,65	7,97	14,4
26	38/E	Grade 2 ODG	1,09	1,19	1,02	1,49	5,5
27	46/K	GBM	4,44	2,55	7,95	6,61	17,5
28	50/E	Grade 2 ODG	1,60	1,70	1,28	1,45	10,2
29	19/E	Glisosarkom	3,91	2,54	3,12	2,76	20,9
30	27/E	GBM	3,30	1,67	4,73	4,93	14,2
31	65/K	GBM	5,92	5,80	4,58	4,80	24,3
32	59/K	GBM	3,00	2,46	2,44	2,46	8,8
33	63/E	GBM	4,41	2,24	2,92	2,21	14,3

GBM; glioblastoma multiforme, ODG; oligodendroglioma, DNET; disembriyoplastik nöroepitelyal tümör, rCBV; rölatif serebral kan hacmi, rCBF; rölatif serebral kan akımı, rSİ; rölatif sinyal intensitesi.

Lezyonlar düşük grade ve yüksek grade olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Düşük ve yüksek grade gruplarının yaş, cinsiyet dağılımları ve perfüzyon değerleri tablo 5’de sunulmuştur.

Tablo-5: Düşük ve yüksek grade gruplarının yaş, cinsiyet dağılımları ve perfüzyon değerleri.

	Düşük grade (n=13)	Yüksek grade (n=20)	P
Cinsiyet (e/k)	9/4	9/11	0,17
Yaş ± ss	41,5±15	51,3±15,6	0,1
Ortalama rCBV (aralık)	0,89 (0,43-4,08)	4,15 (2-7,14)	<0,001
Ortalama rCBF (aralık)	0,85 (0,36-3,62)	2,55 (1,54-5,8)	<0,001
Ortalama rCBF-ASİ (aralık)	0,96 (0,22-2,14)	4,7 (2,44-7,95)	<0,001
Ortalama rSI-ASİ (aralık)	0,93 (0,54-2,29)	4,87 (2,21-21,32)	<0,001
Ortalama CBF-ASİ (aralık)	8,1 (4,6-117)	23,65 (6,8-186)	<0,001

rCBV; rölatif serebral kan hacmi, rCBF; rölatif serebral kan akımı, rSI; rölatif sinyal intensitesi, ASİ; arteriyel spin işaretleme, ss; standart sapma.

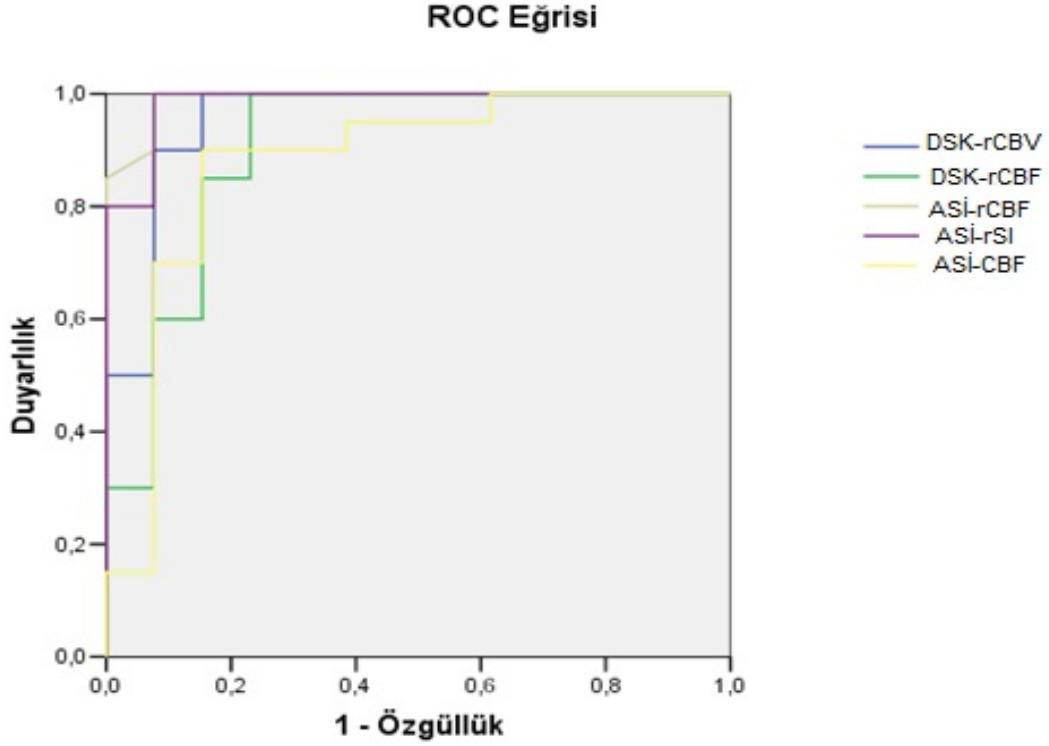
Düşük grade ve yüksek grade grupları arasındaki farklar rCBV, rCBF, rCBF-ASİ, rSI-ASİ ve CBF-ASİ parametrelerinin hepsi için anlamlı bulunmuştur (p<0,001). DSK ve ASİ perfüzyon görüntülemeyle elde edilen 5 perfüzyon parametresi, yüksek grade tümörlerde daha yüksek değerlerde bulundu.

Tablo-6: Duyarlılık ve özgüllük analizleri.

	cut-off	Duyarlılık	Özgüllük
rCBV	1,8	100	84,6
rCBF	1,365	100	76,9
rCBF- ASİ	2,1	100	92,3
rSI- ASİ	2,195	100	92,3
CBF- ASİ	12,25	90	84,6

rCBV; rölatif serebral kan hacmi, rCBF; rölatif serebral kan akımı, rSI; rölatif sinyal intensitesi, ASİ; arteriyel spin işaretleme.

Duyarlılık ve özgüllük analizlerinde, rCBV için 1,8 cut-off değerinde duyarlılık %100, özgüllük %84,6, rCBF için 1,365 cut-off değerinde duyarlılık %100 ve özgüllük %76,9, rCBF-ASİ için 2,1 cut off değerinde duyarlılık %100 ve özgüllük %92,3, rSİ için 2,195 cut-off değerinde duyarlılık %100 ve özgüllük %92,3, CBF-ASİ için 12,25 cut-off değerinde duyarlılık %90 özgüllük %84,6 bulunmuştur (tablo 6).

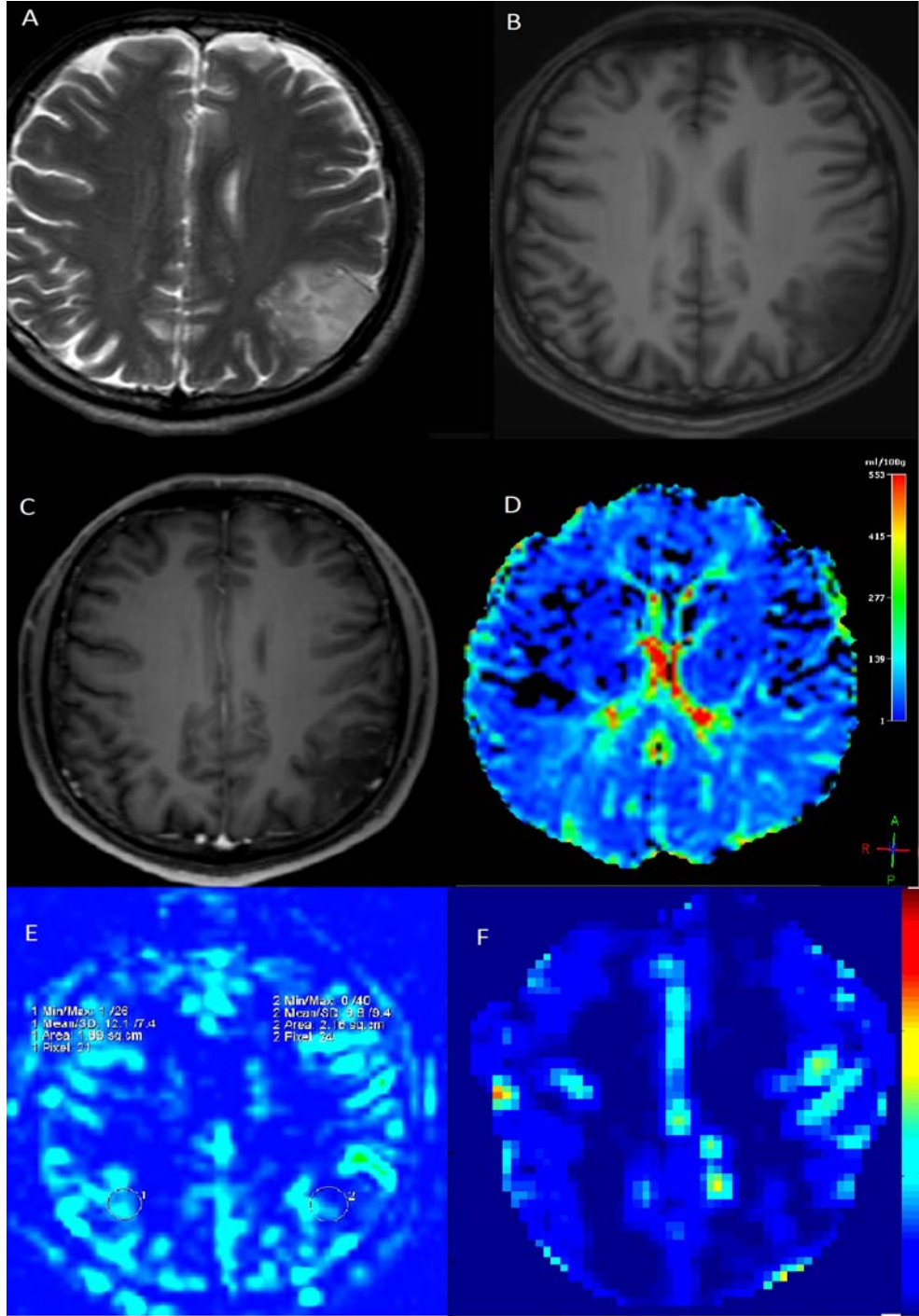


Şekil-14: rCBV, rCBF, rCBF-ASİ, CBF-ASİ, rSİ değerleri için ROC grafiği.

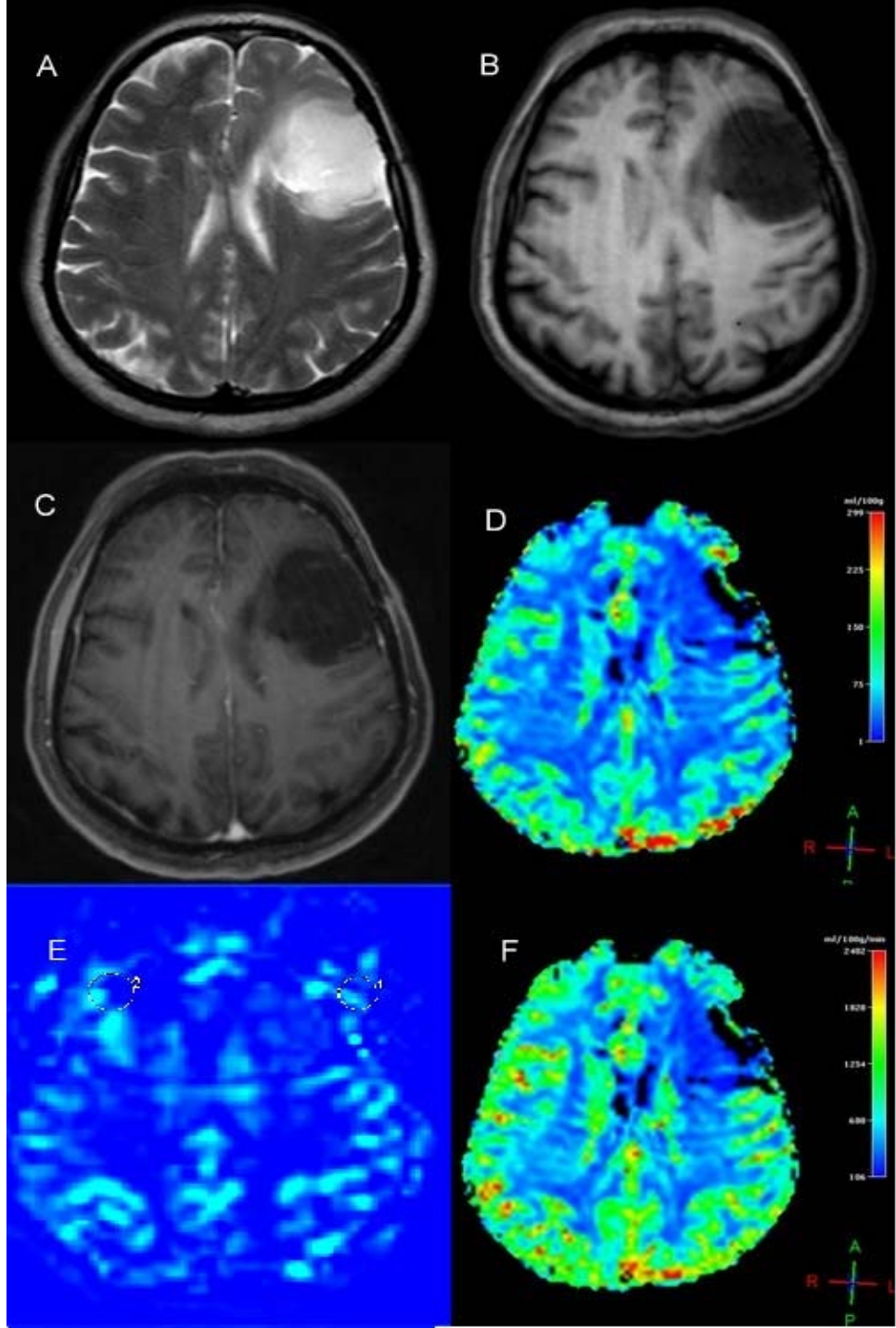
DSK ve ASİ perfüzyon parametreleri arasında yapılan korelasyon analizlerinde, DSK-rCBF ile ASİ-rCBF arasında orta dereceli korelasyon vardı ($r=0,64$, $p<0,001$).

DSK-rCBV ile ASİ-rCBF ve ASİ-rSİ arasında ise güçlü korelasyon bulunmaktaydı ($r=0,81$, $p<0,001$ ve $r=0,83$, $p<0,001$, sırasıyla). ASİ-rCBF ile ASİ-rSİ ve ASİ-CBF arasında güçlü korelasyon vardı ($r=0,76$, $p<0,001$ ve $r=0,79$, $p<0,001$, sırasıyla).

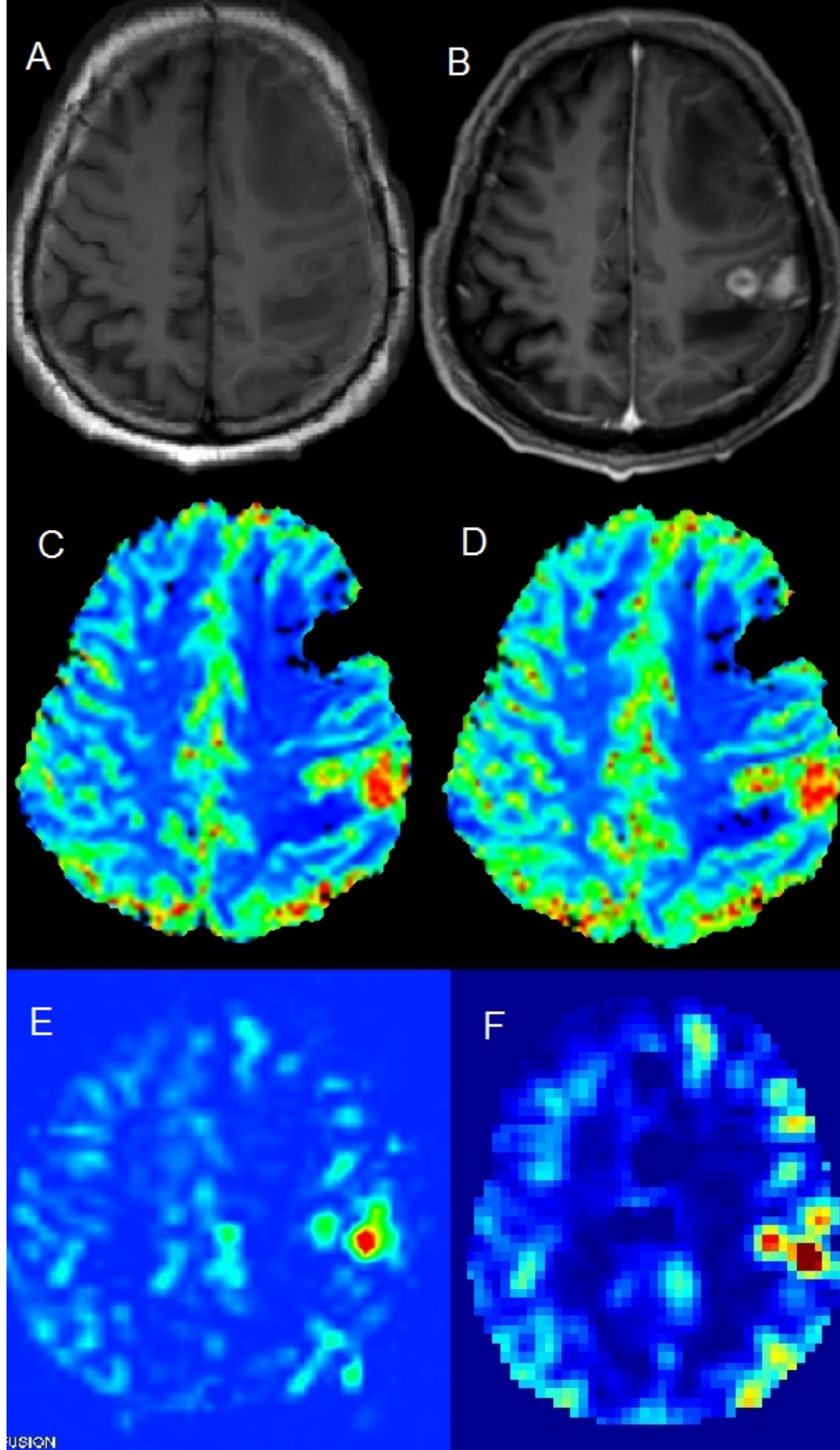
Şekil 15, 16, 17, 18' de bazı olgu örnekleri gösterilmiştir.



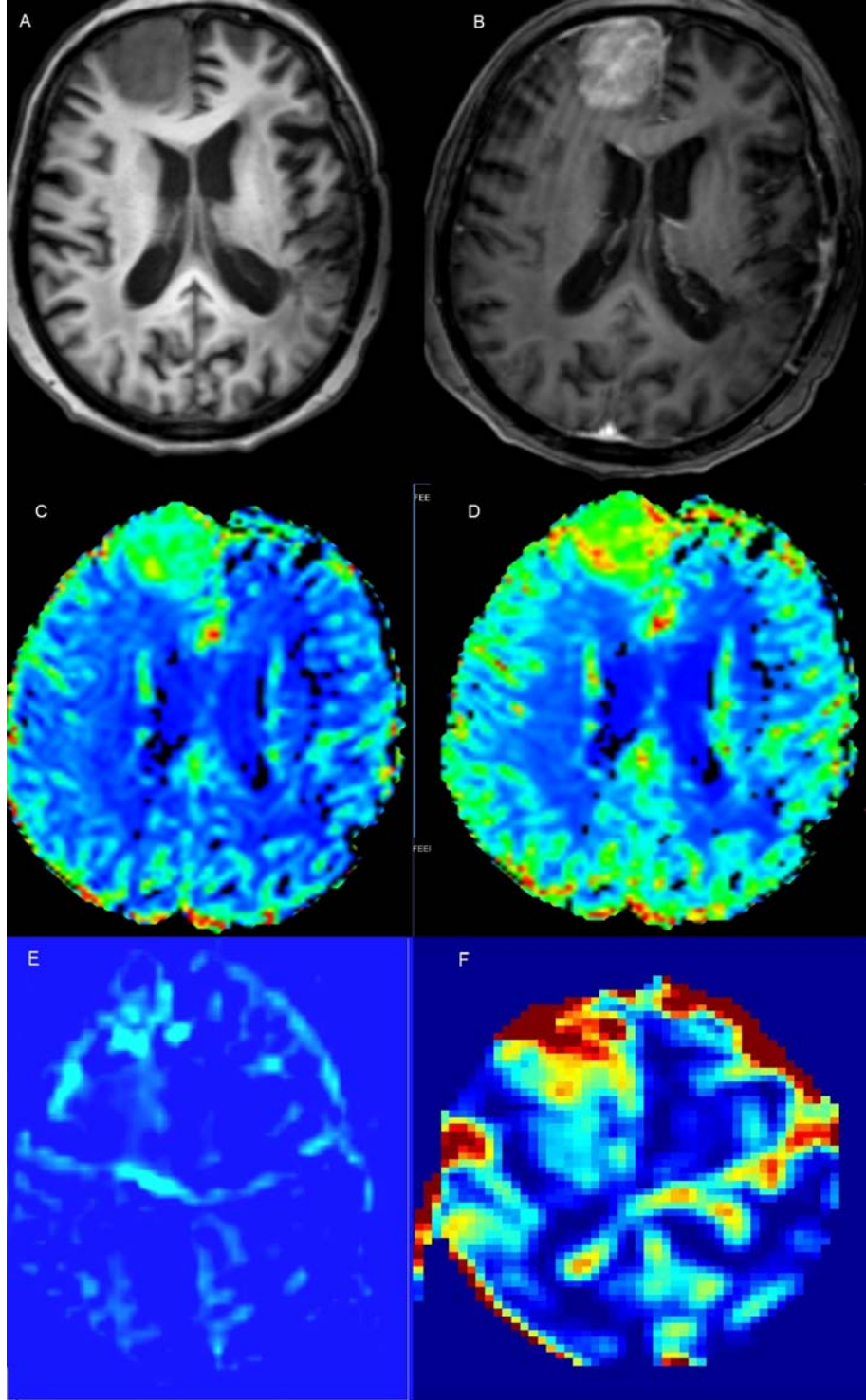
Şekil-15: 33 yaşında erkek hasta, sol parietal lobda T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens (A) ve T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens (B) lezyon, patolojik tanı; grade 2 oligodendrogliom, Kontrastlı imajlarda (C) boyanma görülmemiştir. DSK-CBV haritasında (D), ASİ subtrakt imajında (E) ve ASİ-CBF haritasında (F) lezyonda hipoperfüzyon görülmektedir.



Şekil-16: 53 yaşında bayan hasta sol frontal lobda T2 ağırlıklı görüntülerde (A) hiperintens, T1 ağırlıklı görüntülerde (B) hipointens, kontrastlı T1 ağırlıklı görüntülerde (C) boyanmayan lezyon izlenmektedir. Histopatolojik tanısı grade 2 oligodendrogliom olan lezyonun DSK-CBV (D), DSK-CBF (F) ve ASi subtrakt (E) imajlarda hipoperfüze olduğu görülmektedir.



Şekil-17: 56 yaşında erkek hasta, sol frontal lobda GBM nedeniyle operasyon öyküsü bulunan olguda, sol frontoparietal bileşke düzeyinde, T1 ağırlıklı görüntülerde (A) hipointens, boyanan (B) lezyon görülmekte. DSK-CBV (C), DSK-CBF (D), ASi subtrakt (E) ve ASi-CBF (F) imajlarında hiperperfüze kitle izlenmektedir. Histopatolojik tansı GBM.



Şekil-18: 65 yaşında bayan hasta, sağ frontal lobda, T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens (A), kontrast maddeyle difüz boyanan (B) kitlede, DSK-CBV (C), DSK-CBF (D), ASi subtrakt (E) ve ASi CBF (F) imajlarında hiperperfüzyon izlenmektedir. Histopatolojik tanısı GBM.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Gliyal tümörler, primer beyin tümörleri arasında en sık rastlanılan grubu oluşturmaktadır. Histopatolojik olarak düşük grade'den yüksek grade'ye doğru heterojen bir spektruma sahiptirler. Tümöral anjiogenez, gliomların agresivitesini tanımlamayan önemli faktörlerden birisidir. Perfüzyon MR uygulamaları ile tümör vaskülaritesi invaziv olmayan yollarla değerlendirilebilmektedir. Bilinen tüm konvansiyonel MR teknikleri gliomların optimal grade'lemesinde yeterli duyarlılığa sahip değildir. Konvansiyonel sekanslarda tümöral boyanma değerlendirilmektedir. Ancak, konvansiyonel MR tekniklerindeki tümöral boyanmanın karşılığı patolojik olarak tümör vaskülaritesinden çok kan beyin bariyeri yıkılımıdır (52). Öte yandan, boyanmayan yüksek grade tümör sayısı sanıldığından daha fazladır. Bu tür boyanmayan malign gliomların malignite derecesi daha düşük sanılarak yanlış tedavi kararı verilebilmektedir (30). Çalışmamızda 13 düşük grade tümörden 3'ünde boyanma var iken 20 yüksek grade tümörden 1'inde boyanma yoktu. Bizim bulgularımız da kontrast madde ile boyanmanın grade tahmininde güvenilir bir kriter olmadığını desteklemektedir.

Beyin tümörlerinde perfüzyon görüntüleme önemli tanısal ve klinik yararlar sağlamaktadır (30). Klinik uygulamada en sık kullanılan perfüzyon MR modalitesi, DSK perfüzyon görüntüleme olmakla birlikte, diğer bir yöntem olan ASİ, kontrast madde gerektirmemesi ve mutlak CBF bilgisi vermesi gibi avantajlarıyla umut verici bir tekniktir. ASİ ve DSK perfüzyon görüntüleme ile elde edilen perfüzyon parametrelerinin değerlendirildiği çalışmamızda, gliyal tümörlerde düşük ve yüksek grade ayırımı yapılabilmektedir. ASİ ile yapılan rCBF ölçümleri DSK perfüzyon yöntemiyle ölçülen rCBF ile orta dereceli, rCBV ile ise güçlü korelasyon göstermektedir. Aynı zamanda, ASİ görüntülerinden yapılan sinyal intensite (SI) ölçümlerinin de diğer perfüzyon parametreleriyle uyumu vardır. Bu bulgulara dayanarak, ASİ perfüzyon görüntüleme yönteminin DSK perfüzyon görüntülemeye alternatif olabileceğini düşünüyoruz.

Literatürde beyin tümörlerinde perfüzyon görüntüleme ile ilgili çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (30,32,52,53,54). DSK perfüzyon MRG ile çeşitli beyin tümörlerinde yapılan çalışmalarda, en yüksek rCBV değeri hemanjioblastomlarda bulunmuştur. Daha sonra sırasıyla yüksek gradeli gliomlar, metastazlar, düşük gradeli gliomlar ve lenfomalar olarak bildirmişlerdir (32,53). ASİ ile yapılan önceki çalışmalarda ASİ'nin yüksek ve düşük grade gliom ayırımında ve glioblastom multiformenin metastaz, lenfoma ve diğer gliom grade'lerinden ayırımında faydalı olduğu bildirilmektedir (30,54,55). Çalışmamızda gliom dışı beyin tümörlerini dahil etmediğimiz için gliyal olmayan tümörlerle ilgili yorum yapmıyoruz.

Literatürde daha önce yapılan çalışmalarda, DSK perfüzyon MRG tekniğinin gliomlarda grade'nin belirlenmesinde yararlı bilgiler sunduğu bildirilmektedir (27,52). Daha yeni yapılan çalışmalarda da invaziv olmayan ASİ perfüzyon görüntülemenin düşük ve yüksek grade ayırımı yaptığı belirtilmektedir (55). Sonuçlarımız bu görüşü destekler niteliktedir.

Beyin tümörlerinde perfüzyon değerlendirilmesinde genellikle rCBV kullanılmakla birlikte, çalışmamızda rCBF'yi de kullandık. DSK perfüzyon MR görüntüleme rCBV ve rCBF bilgisi verirken, ASİ yöntemi sadece rCBF ölçümü yapabilmektedir. ASİ tekniğiyle CBV ölçümü için sürdürülen hayvan deneyleri bulunmaktadır. Ancak, henüz klinik uygulamada ASİ ile CBV ölçümü yoktur (56).

Warmuth ve ark.'ın (30) 1,5 T tek faz puls ASİ ile yaptıkları çalışmada, beyin tümörlerinde ASİ ve DSK perfüzyon haritalarında güçlü korelasyon bulmuşlardır (30). ASİ incelemesinde düşük grade gliomlarda CBF değerini ortalama 47 ml/100g.dk (32-65 ml/100g.dk), yüksek grade gliomlarda ise ortalama 116 ml/100g.dk (63-208 ml/100g.dk) bildirmişlerdir. Çalışmamızda bu değerler düşük ve yüksek grade gliomlarda sırasıyla 8 ml/100g.dk (4,6-117 ml/100g.dk) ve 23 ml/100g.dk (6,8-186 ml/100g.dk) bulunmuştur. Sonuçlarımızdaki değerlerinin daha düşük olması, ASİ sekansındaki teknik farklılıklara bağlı olabilir. Literatürdeki diğer çalışmalarda da mutlak CBF değerlerinde farklılıklar olması nedeniyle, tümörlerin değerlendirilmesinde CBF değerleri karşı serebral hemisfere oranlanarak

normalize edilmiş (rCBF) ve bu değerler daha güvenilir bulunmuştur. Warmuth ve ark.'ın çalışmasında kullandıkları tek TI zamanıyla elde edilen yani tek fazlı puls ASİ yönteminin, geçiş zamanına çok hassas olması nedeniyle perfüzyonun belirlenmesinde önemli hatalar oluşabilmektedir (57). ASİ'yi geçiş zamanına daha az duyarlı hale getirmek için QUIPSS II gibi bolus saturasyon sekansları geliştirilmiştir. Buna rağmen, aterosklerotik hastalıklarda olduğu gibi geçiş zamanı dağılımı geniş ise bu yöntemler de işe yaramayacaktır (56). Bu sorun, çalışmamızda olduğu gibi birden fazla TI zamanında görüntü alarak yani multifaz ASİ ile çözülebilir. Bu nedenle rutin çekimlerde multifaz ASİ'yi öneriyoruz.

Noguchi ve ark. (55) 35 beyin tümörü hastasında rSI-ASİ ile histopatolojik mikrovasküler alanı karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada ASİ' de tümörün sinyal intensitesi ile histopatolojik değerlendirmedeki mikrovasküler alan arasında pozitif korelasyon bulmuşlar ve ASİ'nin farklı tipteki beyin tümörlerinde histopatolojik vaskülariteyi yansıttığını bildirmiştir. Çalışmamızda ASİ imajlarında ölçülen rSI değerinin tümörün gradesini ayırt edebildiği görülmektedir. Aynı zamanda, ölçülen rSI değeri ile rCBF-ASİ ve diğer perfüzyon parametreleri arasında pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur. Bu sonuca göre, ASİ imajlarından sinyal intensite ölçümü yapmak daha komplike bir görüntü işleme süreci gerektiren ASİ-CBF haritasının oluşturulmasına tercih edilebileceğini düşünüyoruz.

Hirai ve ark. (56) tarafından 3T cihaz ile yapılan 24 olgulu bir çalışmada glial beyin tümörlü hastalarda DSK ve ASİ incelemeleri birbirleriyle uyumlu bulunmuştur. Bu çalışmada, ASİ'yi QUASAR uygulamasıyla kullanmışlardır. QUASAR, ASİ 'nin, rCBF'yi kullanıcı bağımsız kantifikasyonuna olanak veren bir uygulamasıdır. Bu uygulamadaki bolus saturasyon teknikleri ve çoklu zaman dilimlerinde görüntü alımı, ASİ'yi geçiş zamanına daha az duyarlı yapmaktadır. Çalışmamızdaki ASİ sekansı, bir puls ASİ tekniği olan multifaz EPİSTAR yöntemidir. Multifaz inceleme ile düşük geçiş zamanına bağlı oluşan hatalar azalmaktadır.

DSK ve ASİ perfüzyon MRG tekniklerinin karşılaştırıldığı diğer bir çalışma Kimura ve ark. tarafından 1,5 T cihazlarda menenjiomlarda

yapılmıştır. DASİ ile DSK perfüzyonun histopatolojik verilerle ve birbirleriyle karşılaştırıldığı bu çalışmada, DASİ-rCBF ve DSK-rCBF verileri arasında güçlü korelasyon bulunmuştur ($r=0,73$, $p<0,001$). Aynı zamanda, DASİ-%Sİ ile histopatolojik veriler arasında güçlü korelasyon var iken ($r=0,91$, $p<0,001$) ve DASİ-rCBF ile histopatolojik veriler arasındaki korelasyonun daha zayıf olduğu bildirilmektedir ($r=0,61$, $p<0,001$). Çalışmamızda hem ASİ-rCBF hem de ASİ-rSİ gliom grade'lemesinde ayırım yapabilmektedir ($p<0,001$).

Oligodendrogliomların perfüzyonu incelemesi ile ilgili literatürde farklı sonuçlar elde eden çalışmalar vardır. Bazı araştırmacılar oligodendrogliomlarda rCBV'nin grade ile arttığını belirtirken (58,59), bazı araştırmacılar bunun tersi yönünde sonuçlar elde etmişlerdir (60,61). Whitmore ve ark. (58) tarafından DSK ve ASİ perfüzyonun kullanıldığı 16 yüksek 14 düşük grade oligodendrogliomun değerlendirildiği çalışmada, yüksek grade oligodendrogliomlarda ortalama rCBV 2,97 (1,59-6,26), düşük grade olanlarda ise ortalama rCBV 2,07 (0,96-3,28) bularak aralarında anlamlı fark olduğunu bildirmiştir. Buna karşılık Khalid ve ark. (60) yaptıkları çalışmada yüksek grade oligodendrogliomlarda ortalama rCBV 1,67, düşük grade olanlarda rCBV 2,12 sonuçlarını bularak, perfüzyon incelemenin oligodendrogliomlarda grade'lemeye katkı sağlamadığını, bununla birlikte düşük ve yüksek grade oligodendrogliomlar arasında kontrast madde tutulumu açısından anlamlı fark olduğunu bildirmektedir. Daumas-Duport ve ark. (62) kontrast madde tutulumunu oligodendrogliomların grade'lemesinde bir ölçüde kullanmışlardır. Çalışmalarında kontrast madde tutulumunun oligodendrogliomlarda yüksek grade lehine olduğu belirtilmekle birlikte, bunun çok güvenilir bir kriter olmadığı konusunda da uyarılmaktadırlar. Jenkinson ve ark.'ın (63) 37 oligodendrogliom hastasında DSK perfüzyon ile yaptığı çalışmada yüksek rCBV değerinin yüksek histopatolojik grade ile ilişkili olmadığını bildirmektedirler. PET ile yapılan bir çalışmada ise çoğu düşük grade oligodendrogliomun hipermetabolik bölgeler içerdiğini gösterilmiştir. Hastalarımız arasında 11 oligodendrogliomun hepsi grade 2 olduğu için oligodendrogliomlar için bir alt grup yapılamadı. 11 grade 2 oligodendrogliomun ortalama rCBV değeri 1,33 (0,43-4,08) olarak ölçüldü.

Oligodendrogliom hastalarımızı rCBV açısından değerlendirdiğimizde, 2 lezyonun rCBV için belirlenen 1,80 cut-off noktasından yüksek değerde olduğu, diğerlerinin düşük rCBV değerlerine sahip olduğu görülmektedir.

ASİ'nin en önemli avantajı intravenöz kontrast madde gerektirmemesidir. Bu özellik, ASİ'yi kolay tekrarlanabilir kılmaktadır. Kanda kontrast maddenin etkileyebileceği fiziksel, kimyasal ve fizyolojik özellikler olmayacaktır. Buna bağlı olarak ASİ özellikle renal disfonksiyon bulunan gliom hastalarında daha değerlidir. ASİ'nin özellikle yararlı olduğu diğer populasyon ise kontrastlı perfüzyon incelemesi için gerekmekte olan geniş damaryolunun açılmasının güç olduğu çocuklardır (56). Diğer önemli avantaj, ASİ'nin sunduğu perfüzyonun mutlak kantifikasyonudur.

Bununla birlikte, ilk ASİ sekanslarının geliştirilmesinin üzerinden 20 yıl geçmesine rağmen, ASİ henüz rutin klinik uygulamaya girmiş bir görüntüleme yöntemi olamamıştır. Bu durumun bazıları kısmen çözülmüş bir takım nedenleri vardır. ASİ'nin en büyük dezavantajı SNR'nin düşük olmasıdır. SNR'nin artırılarak uygun kalitede görüntü alınabilmesi için gerekli olan tekrarlar nedeniyle inceleme süresi uzamaktadır. Yüksek alan gücüyle yapılan incelemelerde bu sorun daha azdır. ASİ'de görüntü alımındaki ana sorunlar, perfüzyon ile ilişkili olmayan sinyallerin katılımıyla ilgilidir. Birincisi, işaretleme pulsu manyetizasyon transfer etkisi nedeniyle dokuda ek sinyal oluşturabilir. Farklı bir işaretleme koili kullanmak (yalnız DASİ'de mümkün) ya da kontrol imajlarda manyetizasyon transfer eşlemesi yapmak bu sorunu çözebilir. İkincisi, arka dokudan belirgin sinyal gelmektedir. İşaretleme öncesi öncesi uygulanan saturasyon pulsu, statik doku sinyalini azaltarak SNR'yi arttırmaktadır. Üçüncüsü, büyük damarlardan gelen sinyallerdir. Bu sorun, büyük damarlardaki sinyalin defaze edilmesi için difüzyon gradiyenti uygulaması, ya da işaretleme ile sinyal alımı arasında kanın büyük damarlardan küçük damarlara geçişine izin verecek kadar bekleme zamanı bırakılmasıyla çözülebilir. Son olarak, işaretleme düzlemi ile görüntüleme düzleme arasında kanın geçiş zamanı uzun ise (aterosklerotik hastalık vb.) doğru perfüzyon sinyali alınamaz. Tekniğin geçiş zamanına duyarlılığını azaltmak için QUIPSS II gibi yöntemler geliştirilmiştir (37).

Çalışmamızın bir takım limitasyonları vardır. Çoğu yüksek grade gliomda karşılaşılan kontrast madde tutulumu nedeniyle DSK perfüzyon MRG'de hesaplanan rCBV ve rCBF olduğundan daha düşük hesaplanmış olabilir. DSK perfüzyon MRG'deki diğer limitasyon, kantifikasyon için uygun AİF seçilmesi gerekmektedir. AİF yerleştirilmesini deneyimli bir nöroradyolog manuel olarak yapmasına rağmen, bunun seçimi sonuçları etkilemiş olabilir. Diğer limitasyon olarak ASİ ile yapılan CBF ölçümü bu tekniğin temel sorunu olan düşük SNR nedeniyle sınırlanmaktadır. Bu etki, özellikle posterior fossa gibi kafa tabanı kemiklerinden kaynaklanan duyarlılık etkilerine bağlı olarak sinyal intensite kaybının fazla olduğu bölgelerde belirgindir. Uzaysal rezolüsyonun düşük olması (3,5 x 3,5 x 6 mm) ve görüntü düzlemi alanının sınırlı olması (6 kesit, toplam 3,9 cm genişlik) diğer teknik limitasyonlardır. Çalışmamızda incelenen hasta sayısı yeterli olmasına rağmen düşük grade grubunda 13 hastanın 11'inin grade 2 oligodendrogliom olması diğer bir limitasyondur. Daha geniş hasta gruplarıyla yapılacak çalışmaların daha doğru sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz.

Bununla birlikte çalışmaya dahil edilen hastaların tamamında, tanının histopatolojik olarak kanıtlanmış olması ve çalışmadaki konvansiyonel ve perfüzyon MRG incelemelerinin 3T gibi yüksek manyetik alanlı bir cihazla ve 32 kanallı yüksek çözünürlüklü koille yapılması ve ASİ perfüzyon görüntüleme tekniğimizin multifaz-multikesit özelliğinde olması çalışmamızın güçlü yönleri arasında sayılabilir.

Sonuç olarak; DSK ve ASİ perfüzyon MRG yöntemlerinin her ikisinin de, glial tümörlerde mikrovaskülaritenin değerlendirilmesi ve tümöral grade'nin belirlenmesinde başarılı ileri görüntüleme yöntemleri olduğu söylenebilir. Elde edilen tüm perfüzyon parametreleri arasında uyum bulunmaktadır. Hem DSK, hem ASİ perfüzyon incelemenin, kendisine özgü avantaj ve dezavantajları vardır. DSK perfüzyon MRG tekniği daha yüksek SNR, daha düşük inceleme zamanına sahiptir. Vasküler geçişin uzadığı aterosklerotik hastalık gibi durumlarda daha iyi bir seçenek olabilir. Bununla beraber, daha yeni bir yöntem olan ASİ, kontrast madde gerektirmemesi ve yapılan çalışmalarda, bizim çalışmamızda olduğu gibi DSK perfüzyon

görsüntülemeye benzer sonuçlar elde edilmesi nedeniyle, beyin tümörlerinde perfüzyon değerlendirilmesinde yararlı bir alternatif yöntem olabilir.

KAYNAKLAR

1. Al-Okaili RN, Krejza J, Wang S, Woo JH, Melhem ER. Advanced MR imaging techniques in the diagnosis of intraaxial brain tumors in adults. *Radiographics* 2006;26:173-89.
2. Brunetti A, Alfano B, Soricelli A, et al. Functional characterization of brain tumors: an overview of the potential clinical value. *Nucl Med Biol* 1996;23:699-715.
3. McKinney PA. Brain tumours: incidence, survival, and aetiology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:12-7.
4. Tilgner J, Herr M, Ostertag C, Volk B. Validation of intraoperative diagnoses using smear preparations from stereotactic brain biopsies: intraoperative versus final diagnosis--influence of clinical factors. *Neurosurgery* 2005;56:257-65.
5. Deibler AR, Pollock JM, Kraft RA, Tan H, Burdette JH, Maldjian JA. Arterial spin-labeling in routine clinical practice, part 3: hyperperfusion patterns. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29:1428-35.
6. Cha S, Knopp EA, Johnson G, Wetzel SG, Litt AW, Zagzag D. Intracranial mass lesions: dynamic contrast-enhanced susceptibility-weighted echo-planar perfusion MR imaging. *Radiology.* 2002;223:11-29.
7. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007;114:97-109.
8. Kao HW, Chiang SW, Chung HW, Tsai FY, Chen CY. Advanced MR Imaging of Gliomas: An Update. *Biomed Res Int.* 2013;26:67-81.
9. Walker C, Baborie A, Crooks D, Wilkins S, Jenkinson MD. Biology, genetics and imaging of glial cell tumours. *Br J Radiol.* 2011;84:90-106.
10. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, et al. The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol* 2002;61:215-25.
11. Koeller KK, Rushing EJ. From the archives of the AFIP: Oligodendroglioma and its variants: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2005;25:1669-88.
12. Dean BL, Drayer BP, Bird CR, et al. Gliomas: classification with MR imaging. *Radiology.* 1990;174:411-5.
13. Wu WC, Fernández-Seara M, Detre JA, Wehrli FW, Wang J. A theoretical and experimental investigation of the tagging efficiency of pseudocontinuous arterial spin labeling. *Magn Reson Med.* 2007;58:1020-7.
14. Wong EC, Buxton RB, Frank LR. A theoretical and experimental comparison of continuous and pulsed arterial spin labeling techniques for quantitative perfusion imaging. *Magn Reson Med.* 1998;40:348-55.
15. Rees JH, Smirniotopoulos JG, Jones RV, Wong K. Glioblastoma multiforme: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 1996;16:1413-38.
16. Russel DS, Rubinstein LJ. Pathology of tumours of the nervous system. 5th ed. Baltimore; Williams&Wilkins, 1989; 167-89.

17. Backer-Grøndahl T, Moen BH, Torp SH. The histopathological spectrum of human meningiomas. *Int J Clin Exp Pathol.* 2012;5:231-42.
18. Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. *J Neurooncol.* 2005;75:5-14.
19. Pentheroudakis G, Golfinopoulos V, Pavlidis N. Switching benchmarks in cancer of unknown primary: from autopsy to microarray. *Eur J Cancer.* 2007;43:2026-36.
20. Posner JB, Chernik NL. Intracranial metastases from systemic cancer. *Adv Neurol.* 1978;19:579-92.
21. Sperduto PW, Chao ST, Sneed PK, et al. Diagnosis-specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77:655-61.
22. Al-Shamy G, Sawaya R. Management of brain metastases: the indispensable role of surgery. *J Neurooncol.* 2009;92:275-82.
23. Jenkinson MD, Haylock B, Shenoy A, Husband D, Javadpour M. Management of cerebral metastasis: evidence-based approach for surgery, stereotactic radiosurgery and radiotherapy. *Eur J Cancer.* 2011;47:649-55.
24. Linskey ME, Andrews DW, Asher AL, et al. The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neurooncol.* 2010;96:45-68.
25. Mills SJ, Thompson G, Jackson A. Advanced magnetic resonance imaging biomarkers of cerebral metastases. *Cancer Imaging.* 2012;12:245-52.
26. Yünter N. İntraaksiyel beyin tümörleri. *Nöroradyoloji, Manyetik rezonans uygulamaları* 2005;12:96-109.
27. Aksoy FG, Yerli H. Dinamik kontrastlı beyin perfüzyon görüntüleme: teknik prensipler, tuzak ve sorunlar. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji Dergisi.* 2003; 9: 309-14.
28. Folkman J. The role of angiogenesis in tumor growth. *Semin Cancer Biol.* 1992;3:65-71.
29. Provenzale JM, Mukundan S, Dewhirst M. The role of blood-brain barrier permeability in brain tumor imaging and therapeutics. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;185:763-7.
30. Warmuth C, Gunther M, Zimmer C. Quantification of blood flow in brain tumors: comparison of arterial spin labeling and dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MR imaging. *Radiology.* 2003;228:523-32.
31. Spannuth WA, Sood AK, Coleman RL. Angiogenesis as a strategic target for ovarian cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5:194-204.
32. Cho SK, Na DG, Ryoo JW, et al. Perfusion MR imaging: clinical utility for the differential diagnosis of various brain tumors. *Korean J Radiol.* 2002;3:171-9.
33. Kimura H, Takeuchi H, Koshimoto Y, et al. Perfusion imaging of meningioma by using continuous arterial spin-labeling: comparison with dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MR images and histopathologic features. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27:85-93.

34. Gevers S, van Osch MJ, Bokkers RP, et al. Intra- and multicenter reproducibility of pulsed, continuous and pseudo-continuous arterial spin labeling methods for measuring cerebral perfusion. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011;31:1706-15.
35. Petrella JR, Provenzale JM. MR perfusion imaging of the brain: techniques and applications. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;175:207-19.
36. Aksoy FG, Lev MH. Dynamic contrast-enhanced brain perfusion imaging: technique and clinical applications. *Semin Ultrasound CT MR.* 2000;21:462-77.
37. O'Connor JP, Tofts PS, Miles KA, Parkes LM, Thompson G, Jackson A. Dynamic contrast-enhanced imaging techniques: CT and MRI. *Br J Radiol.* 2011;84:112-20.
38. Edelman RR, Wielopolski P, Schmitt F. Echo-planar MR imaging. *Radiology.* 1994;192:600-12.
39. Hou L, Yang Y, Mattay VS, Frank JA, Duyn JH. Optimization of fast acquisition methods for whole-brain relative cerebral blood volume (rCBV) mapping with susceptibility contrast agents. *J Magn Reson Imaging.* 1999;9:233-9.
40. Cenic A, Nabavi DG, Craen RA, Gelb AW, Lee TY. Dynamic CT measurement of cerebral blood flow: a validation study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1999;20:63-73.
41. Dean BL, Lee C, Kirsch JE, Runge VM, Dempsey RM, Pettigrew LC. Cerebral hemodynamics and cerebral blood volume: MR assessment using gadolinium contrast agents and T1-weighted Turbo-FLASH imaging. *Am J Neuroradiol.* 1992;13:39-48.
42. Kuppusamy K, Lin W, Cizek GR, Haacke EM. In vivo regional cerebral blood volume: quantitative assessment with 3D T1-weighted pre- and postcontrast MR imaging. *Radiology.* 1996;201:106-12.
43. Lin W, Celik A, Paczynski RP. Regional cerebral blood volume: a comparison of the dynamic imaging and the steady state methods. *J Magn Reson Imaging.* 1999;9:44-52.
44. André Ahlgren. Perfusion MRI: Non-linear stochastic regularization for deconvolution of model-free arterial spin labelling data, (Master of Science Dissertation). , Lund, Sweden; Lund University 2011
45. Williams DS, Detre JA, Leigh JS, Koretsky AP. Magnetic resonance imaging of perfusion using spin inversion of arterial water. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1992;89:212-6.
46. Borogovac A, Asllani I. Arterial Spin Labeling (ASL) fMRI: advantages, theoretical constraints, and experimental challenges in neurosciences. *Int J Biomed Imaging.* 2012;40:126-139.
47. Wong EC, Cronin M, Wu WC, Inglis B, Frank LR, Liu TT. Velocity-selective arterial spin labeling. *Magn Reson Med.* 2006;55:1334-41.
48. Kety SS, Schmidt CF. The Nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: theory, procedure and normal values. *J Clin Invest.* 1948;27:476-83.
49. Buxton RB, Frank LR, Wong EC, Siewert B, Warach S, Edelman RR. A general kinetic model for quantitative perfusion imaging with arterial spin labeling. *Magn Reson Med.* 1998;40:383-96.

50. Chappell MA, MacIntosh BJ, Donahue MJ, Gunther M, Jezzard P, Woolrich MW. Separation of macrovascular signal in multi-inversion time arterial spin labelling MRI. *Magn Reson Med*. 2010;63:1357-65.
51. Wong EC, Buxton RB, Frank LR. Quantitative imaging of perfusion using a single subtraction (QUIPSS and QUIPSS II). *Magn Reson Med*. 1998;39:702-8.
52. Hakyemez B, Erdogan C, Ercan I, Ergin N, Uysal S, Atahan S. High-grade and low-grade gliomas: differentiation by using perfusion MR imaging. *Clin Radiol*. 2005;60:493-502.
53. Hakyemez B, Erdogan C, Bolca N, Yildirim N, Gokalp G, Parlak M. Evaluation of different cerebral mass lesions by perfusion-weighted MR imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2006;24:817-24.
54. Weber MA, Zoubaa S, Schlieter M, et al. Diagnostic performance of spectroscopic and perfusion MRI for distinction of brain tumors. *Neurology*. 2006;66:1899-906.
55. Noguchi T, Yoshiura T, Hiwatashi A, et al. Perfusion imaging of brain tumors using arterial spin-labeling: correlation with histopathologic vascular density. *Am J Neuroradiol*. 2008;29:688-93.
56. Hirai T, Kitajima M, Nakamura H, et al. Quantitative blood flow measurements in gliomas using arterial spin-labeling at 3T: intermodality agreement and inter- and intraobserver reproducibility study. *Am J Neuroradiol*. 2011;32:2073-9.
57. Petersen ET, Lim T, Golay X. Model-free arterial spin labeling quantification approach for perfusion MRI. *Magn Reson Med*. 2006;55:219-32.
58. Whitmore RG, Krejza J, Kapoor GS, et al. Prediction of oligodendroglial tumor subtype and grade using perfusion weighted magnetic resonance imaging. *J Neurosurg*. 2007;107:600-9.
59. Spampinato MV, Smith JK, Kwock L, et al. Cerebral blood volume measurements and proton MR spectroscopy in grading of oligodendroglial tumors. *Am J Roentgenol*. 2007;188:204-12.
60. Khalid L, Carone M, Dumrongpisutikul N, et al. Imaging characteristics of oligodendrogliomas that predict grade. *Am J Neuroradiol*. 2012;33:852-7.
61. Xu M, See SJ, Ng WH, et al. Comparison of magnetic resonance spectroscopy and perfusion-weighted imaging in presurgical grading of oligodendroglial tumors. *Neurosurgery*. 2005;56:919-26.
62. Dumas-Duport C, Tucker ML, Kolles H, et al. Oligodendrogliomas. Part II: A new grading system based on morphological and imaging criteria. *J Neurooncol*. 1997;34:61-78.
63. Jenkinson MD, Smith TS, Joyce KA, et al. Cerebral blood volume, genotype and chemosensitivity in oligodendroglial tumours. *Neuroradiology*. 2006;48:703-13.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca örnek aldığım, bizlerden bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Ercan Tuncel'e, Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Uğur Topal'a, tezimin hazırlanmasına ve eğitimime büyük katkısı bulunan Prof. Dr. Bahattin Hakyemez'e, Radyoloji eğitimim sırasında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Müfit Parlak, Prof. Dr. Gürsel Savcı, Prof. Dr. Zeynep Yazıcı, Prof. Dr. Cüneyt Erdoğan, Doç. Dr. Naile Bolca Topal, Doç. Dr. Gökhan Gökalp'e teşekkür ve saygılarımı sunarım. Ayrıca, tez çalışmasına büyük katkılar sağlayan Yeditepe Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği Öğretim Üyesi Doç. Dr. Esin Öztürk Işık ve yüksek lisans öğrencisi Çağıl Gümüş'e, birlikte uyum içinde çalıştığım araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve tüm Radyoloji personeline ve son olarak beni her zaman gönülden destekleyen ve eşim Yasemin'e ve hayatımıza anlam katan oğlum Emir'e, bu günlere gelmemde büyük emekleri olan, her türlü fedakarlığı ve özveriyi gösteren canım annem, babam ve kardeşime sonsuz minnet ve teşekkürler.

ÖZGEÇMİŞ

02.11.1984 tarihinde Ankara'da doğdum. İlkokulu Ankara'da Ahmet Hamdi Tanpınar İlköğretim Okulu'nda, ortaokulu Ankara'da Çağrıbey Anadolu Lisesi'nde, lise öğrenimimi Çankırı Süleyman Demirel Fen Lisesi'nde tamamladım. 2002 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İngilizce Tıp Bölümü'ne başlayıp 2008 yılında mezun oldum. 2008 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başladığım Radyoloji uzmanlık eğitimimi 2013 yılında tamamladım. Evli ve bir çocuk babasıyım.