T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANKARA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

RADYOLOJİ KLİNİĞİ

GLİOMLARDA BENİGN-MALİGN AYRIMINDA PERFÜZYON VE PERMEABİLİTE MRG nin ROLÜ VE ÖNEMİ

Dr. Sonay Aydın

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2018

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, ANKARA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

RADYOLOJİ KLİNİĞİ

GLİOMLARDA BENİGN-MALİGN AYRIMINDA PERFÜZYON VE PERMEABİLİTE MRG nin ROLÜ VE ÖNEMİ

Dr. Sonay Aydın

Klinik Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Pınar N. Koşar

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Elif Ergün

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2018

TEŞEKKÜR

Kliniğimizi bir aile ortamı haline getirerek bizleri de ailenin fertleri olarak gören, gerek bilgi ve tecrübesi gerek mesleğine olan sevgisiyle asistanlığım boyunca bana yol gösteren saygıdeğer hocamız, Radyoloji Kliniği Eğitim Sorumlusu Doç. Dr. Pınar Nercis Koşar'a,

Her zaman yanımızda olan, bize sahip çıkan, rahat bir çalışma ortamı sağlamak için her zaman gayret gösteren, çok değerli hocamız Radyoloji Kliniği İdari Sorumlusu Uzm. Dr. Enver Necip Köseoğlu'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca kendisi ile çalışmaktan her zaman keyif aldığım, bilgi ve tecrübesi, mesleki ahlakı, çalışma azmi ile mesleki hayatıma ışık tutan, tez çalışmamda çok büyük emeği olan değerli tez danışmanım Doç. Dr. Elif Ergün'e

Birlikte çalıştığımız süre boyunca, bilgi ve tecrübelerini bizden esirgemeyen, değerli hocamız, Radyoloji Kliniği Eğitim Görevlisi Doç. Dr. Hasan Yiğit'e,

Kliniğimizde asistanlık süresi boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım bana yol gösteren, birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum, kliniğimizin değerli uzman hekimleri Dilek Gökharman, Pelin Öztekin ve diğer uzman hekimlerine,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, zorluklara birlikte göğüs gerdiğimiz, sevgili asistan arkadaşlarıma ve tüm Radyoloji Kliniği personeline,

Yaşamımdaki en büyük destekçilerim, bugünlere gelmemdeki en büyük paya sahip sevgili anneme ve babama,

Bu zorlu süreçte her türlü derdime, sevincime ortak olan, sevgili eşime sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Sonay Aydın

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ iii
TABLOLAR DİZİNİ iv
ÖZET v
ABSTRACT viii
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER 3
2.1.SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ VE SINIFLANDIRMA 3
2.2. EVRELENDİRME 6
2.3.EPİDEMİYOLOJİ 7
2.4.ASTROSİTİK TÜMÖRLER 8
2.5.OLİGODENDROGLİYAL TÜMÖRLER 11
2.6.EPANDİMAL TÜMÖRLER 12
2.7.KOROİD PLEKSUS TÜMÖRLERİ 13
2.8.NÖRONAL, MİKST GLİAL-NÖRONAL VE NÖROSİTİK TÜMÖRLER 14
2.9.PİNEAL TÜMÖRLER: 15
2.10.EMBRİYONAL TÜMÖRLER: 15
2.11.SELLAR BÖLGE TÜMÖRLERİ: 17
2.12.EKSTRAAKSİYEL TÜMÖRLER: 18
2.13.PRİMER SANTRAL SİNİR SİSTEMİ LENFOMASI VE LÖSEMİ: 19
2.14.GLİOMATOZİS SEREBRİ: 20
2.15.METASTAZLAR: 20
2.16.BEYİN TÜMÖRLERİNDE KONVANSİYONEL MRG: 21
2.17.MR PERFÜZYON GÖRÜNTÜLEME (MRP): 24
2.18.MRP ÇEKİM TEKNİKLERİ 27
2.19.DCE-PERMEABİLİTE GÖRÜNTÜLEME 30
3.GEREÇ VE YÖNTEM 33
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 35
4. BULGULAR 36
4.1. YÜKSEK EVRE ÖNGÖRMEDE TANISAL DEĞERLENDİRME 40
4.2. EVRE 3'Ü ÖNGÖRMEDE TANISAL DEĞERLENDİRME 41
4.3.EVRE 4'Ü ÖNGÖRMEDE TANISAL DEĞERLENDİRME 42
5. OLGU ÖRNEKLERİ 44
6.TARTIŞMA 47
KAYNAKLAR 55
ÖZGEÇMİŞ 59
EK 1: TEZ ONAYI 60

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

DCE :Permeabilite MRG

DSÖ :Dünya Sağlık Örgütü

EKO :Ekokardiyografi

EKG :Elektrokardiografi

EPI :Eko-Planar İmaging

FA :Flip Angle

FLAİR :Fluid Attenuation İnvertion Recovery

FSE :Fast Spin Eko

FOV :Field of View

GRE :Gradient Echo

Gd-DTPA :Gadolinium-DiethyleneTriamine Pentaacetic Acid

GBM :Glioblastoma Multiforme

IR :Inversiyon Recovery

KBB : Kan Beyin Bariyeri

MR :Manyetik Rezonanas

MRG :Manyetik Rezonans Görüntülemesi

RARE :Rapid Acquisition Relaxation Enhancement

TE :Time to Echo

TI :Time to İnversion

TR :Time to Repetition

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Görüntüleme yöntemlerinin beyin tümörü araştırmasında kullanıldıkları alanlar.. 23

Tablo 2: Hastaların demografik özellikleri ve patolojik tanıları:..... 37

Tablo 3: Yüksek ve düşük evre hastalarda demografik ve laboratuvar bulguların dağılımı. 38

Tablo 4: Evresine göre hastalarda demografik ve laboratuvar bulguların dağılımı 39

Tablo 5: rCBV, CBF, Ktrans ve Ve düzeyleri arasındaki ilişki..... 40

Tablo 6: Yüksek risk ve evreleri öngörmede tanısal değerlendirme..... 43

Tablo 7: Bazı verilerin literatür ile karşılaştırılması 54

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG); günümüzde, beynin anatomik detayını ortaya koyan tetkikler arasında en başarılısı olarak öne çıkmaktadır. Bununla birlikte MRG, anatomik detayı ve patoloji saptamadaki üstün duyarlılığı doku içerisindeki fizyolojik ve metabolik değişiklikleri göstermede sağlayamamaktadır (5).

Günümüzde kullanılan ileri görüntüleme teknikleri ile konvansiyonel MRG'nin kısıtlılıkları aşılmaya çalışılmaktadır (6). Bu görüntüleme modaliteleri arasında doku mikrodolaşımı hakkında bilgi veren perfüzyon görüntüleme ile neovaskülarizasyon ve anjiogenez hakkında bilgi sağlayan permeabilite (dinamik kontrastlı inceleme-DKİ) görüntüleme öne çıkanlardır (7).

Bu çalışmadaki temel amaç, primer beyin tümörlerinde benign-malign ayrımı yapmada ve tümör evresini tespit etmede öncelikle permeabilite MRG nin etkinlik ve yeterliliğini tespit etmektir. Bu sayede permeabilite MRG tetkiki hakkında hem hastanemizde hem de ülkemizde daha fazla bilgi sahibi olunmasını sağlamak ve olumlu sonuçlar elde olunur ise bu tetkikin kullanımını yaygınlaştırmak da hedeflenmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Ağustos 2016 ila Ağustos 2017 tarihleri arasında Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniğinde gerçekleştirilmiştir.

Mevcut çalışmaya patolojik olarak primer beyin tümörü tanısı almış, operasyon öncesi permeabilite MRG ve perfüzyon MRG tetkikleri yapılmış olan hastalar dahil edilmiştir. Patolojik tanısı bulunmayan, perfüzyon ve permeabilite tetkiklerinden herhangi biri mevcut olmayan hastalar ile patoloji sonucunda primer beyin tümörü tanısı almamış hastalar (metastas vs. gibi) çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma popülasyonu 38 hastadan oluşmaktadır.

Çalışmaya dahil hastaların permeabilite MRG (ktrans, Ve), perfüzyon MRG (CBV, CBF) verileri ve patoloji sonuçları ile yaş ve cinsiyet gibi sosyodemografik özellikleri kaydedilmiştir.

Hastalar patoloji sonuçlarına göre WHO sınıflaması esas alınarak gruplanmıştır. WHO evre 1 ve 2 hastalar düşük evreli tümöre sahip hastalar, evre 3 ve 4 hastalar ise yüksek evreli tümöre sahip hastalar olarak sınıflanmıştır. Perfüzyon ve permeabilite parametrelerinin tümör evresini tespit etmedeki başarısı hem evre 1-2-3 ve 4 arasında değerlendirilmiş hem de düşük ve yüksek evre tümör grupları için değerlendirme gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Araştırma popülasyonu evre 4, 8 hasta (%21,1); evre 3, 14 hasta (%36,8); evre 2, 14 hasta (%36,8) ve evre 1, 2 hasta (%5,3) olmak üzere 38 hastadan oluştu.. Hastaların %57,9'u (n:22) yüksek evre ve %42,1 (n:16) düşük evre idi. Hastaların yaş aralığı 9-79 yıl olup ortalaması 46,8±17,7 yıldı, ve cinsiyet dağılımı %57,9 erkek (n:22), %42,1 kadın (n:16) olarak saptandı.

Hastaların CBV dağılımı 1,77-6,89 aralığında olup ortalaması 4,18±1,7 idi. CBF dağılımı 1,62-7,00 aralığında olup ortalaması 4,0±1,6 idi. Ktrans dağılımı 0,01-0,21 aralığında olup ortancası 0,04 idi. Ve dağılımı 0,02-0,70 aralığında olup ortancası 0,32 idi.

Yüksek evre hastalarda düşük evre hastalara kıyasla ortalama CBV (5,48±0,72 karşı 2,41±0,55; $p<0,001$), ortalama CBF (5,10±1,21 karşı 2,46±0,57; $p<0,001$), ortanca Ktrans (0,1 karşı 0,02; $p<0,001$), ortanca Ve (0,49 karşı 0,12; $p<0,001$) yüksek saptandı.

Evre 4 hastalarda evre 3 hastalara kıyasla ortalama CBV ve CBF yüksekti, evre 3 hastalarda ise evre 1-2 hastalara kıyasla ortalama CBV ve CBF yüksek saptandı.

Evre 4 hastalarda evre 3 hastalara kıyasla ortanca Ktrans ve Ve yüksekti, evre 3 hastalarda ise evre 1-2 hastalara kıyasla ortanca Ktrans ve Ve yüksek saptandı

Tüm popülasyonda CBV düzeyi ile CBF düzeyi ($r= 0,944$; $p<0,001$), Ktrans düzeyi ($r=0,849$; $p<0,001$) ve Ve düzeyi ($r=0,930$; $p<0,001$) arasında pozitif korelasyon saptandı. Tüm popülasyonda CBF düzeyi ile CBV düzeyi ($r= 0,944$; $p<0,001$), Ktrans düzeyi ($r=0,870$; $p<0,001$) ve Ve düzeyi ($r=0,937$; $p<0,001$) arasında pozitif korelasyon saptandı.

rCBV düzeyi %100 duyarlılık ve %100 özgüllük ile yüksek evre öngörmede kestirim değeri >2,25 olarak saptandı. CBF düzeyi %100 duyarlılık ve %100 özgüllük ile yüksek evre öngörmede kestirim değeri >2,02 olarak saptandı.

Ktrans düzeyi %81,82 duyarlılık ve %100 özgüllük ile yüksek evre öngörmede kestirim değeri >0,043 olarak saptandı.

Ve düzeyi %100 duyarlılık ve %100 özgüllük ile yüksek evre öngörmede kestirim değeri >0,255 olarak saptandı.

SONUÇ

Sonuç olarak, noninvaziv metotlarla başarılı bir şekilde yapılacak olan malign-benign gliom ayrımı, gliom evrelemesi tedavi planının seyrini önemli ölçüde etkilemektedir. Konvansiyonel MRG bulguları bu amacın eldesinde yetersiz kalmaktadır. Daha yaygın şekilde araştırılmış olan perfüzyon MRG nin gliom evrelendirilmesindeki başarısı çalışmamız ile de doğrulanmıştır. Görece yeni bir metot olan permeabililte MRG de malign-benign gliom ayrımı ve gliom evresinin belirlenmesinde oldukça etkin ve yeterli bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: Gliom, MRG, Permeabilite, Perfüzyon, DCE, DSC

ABSTRACT

INTRODUCTION

MRI is one of the most successfull tools for showing the anatomic details and probable pathologies for central nervous system. However, it is not such powerful in revealing physiologic and metabolic changes.

Further MRI techniques are the key to overcome the mentioned limitations. Amongst these methods, there are two to attract attention: perfusion and permeability MRI.

In this study, we intend to detecet the efficacy and success of perfusion and mainly permeability MRI techniques. And also, secondarily, we want to enlarge the popularity and usage of permeability MRI.

MATERIAL AND METHODS

The study was performed at Ankara Training and Research Hospital, between August 2016 and August 2017.

We included the patients who had a pathology result as primary brain glioma, had at least one perfusion and permeability MRG study, performed before the surgery. Study population consists of 38 patients.

The permeability MRI values (Ktrans, Ve), perfusion MRI values MRG (CBV, CBF), and pathology results are noted. Age and sex are noted, as well.

The patients are classified according to their pathology results into two main groups as high grade (WHO grade 3-4) and low grade (WHO grade 1-2). And also they were classified into three subgroups as grade 1-2, 3 and 4.

RESULTS

Grade 4 consists of, 8 patients (21,1%); garde 3, 14 patients (36,8%); grade 2, 14 patients (36,8%) and grade 1, 2 patients (5,3%). High grade group consists of 22 patients (57,9%), low grade group 16 patients (42,1%). Patients' age varies between 9-79 years, with a mean of 46,8±17,7 years. 57,9% (n:22) of the population is male and, %42,1 (n:16) of the population is female.

CBV values vary between 1,77-6,89, with a mean value of 4,18±1,7. CBF values vary between 1,62-7,00, with a mean value of 0±1,6.

Ktrans values vary between 0,01-0,21, with a median value of 0,04 idi. Ve values vary between 0,02-0,70, with a median value of 0,32.

Mean CBV (5,48±0,72 vs. 2,41±0,55; p<0,001), mean CBF (5,10±1,21 vs 2,46±0,57; p<0,001), median Ktrans (0,1 vs 0,02; p<0,001), and median Ve (0,49 vs 0,12; p<0,001) is higher in high grade group than low grade group.

Mean CBV and CBF is higher in grade 4 subgroup than grade 3 subgroup. And these values are found to be higher in grade 3 subgroup than grade 1-2 subgroup. Similarly, Ktrans and Ve values tend to elevate with grade subgroup.

All four parameters (CBV, CBF, Ktrans, Ve) have positive correlation in whole population.

For predicting high grade, CBV >2,25 is found to be 100% sensitive and specific. A a cut off CBF value of >2,02 is found to predict high grade with a sensitivity and specificity of 100%.

A Ktrans value of >0,043 predicts high grade with a sensitivity of 81,82%, and specificity of 100%.

A Ve value of >0,255 predicts high grade with a sensitivity, and specificity of 100%.

CONCLUSION

To conclude, perfusion and permeability MRI methods, can be used safely for describing high and low grade gliomas, and predicting glioma grades as noninvasive methods.

Keywords: Glioma, MRI, Permeability, Perfüsion, DCE, DSC

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Beyin tümörleri, primer veya metastatik, sıklıkla karşılaşılan ve evrelerine göre oldukça farklı prognoza sahip patolojilerdir. Tümör yetiskinlerde supratentorial, pediyatrik popülasyonda ise infratentorial yerlesme egilimindedir (1-3). Gliomlar erişkin popülasyonda en sık karşılaşılan primer beyin tümörleridir(4).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG); günümüzde, beynin anatomik detayını ortaya koyan tetkikler arasında en başarılısı olarak öne çıkmaktadır. Bununla birlikte MRG, anatomik detayı ve patoloji saptamadaki üstün duyarlılığını doku içerisindeki fizyolojik ve metabolik değişiklikleri göstermede sağlayamamaktadır (5).

Günümüzde kullanılan ileri görüntüleme teknikleri ile konvansiyonel MRG'nin
kısıtlılıkları aşılmaya çalışılmaktadır (6). Bu teknikler arasında doku mikrodolaşımı hakkında bilgi veren perfüzyon görüntüleme ile neovaskülarizasyon ve anjiogenez hakkında bilgi sağlayan permeabilite (dinamik kontrastlı inceleme-DKİ) görüntüleme öne çıkanlardır (7).

Perfüzyon MRG, mikroskobik düzeyde doku kanlanması, in-vivo tümör anjiogenezi ve tümör mikrodolaşımı hakkında değerli bilgiler sunan, non-invaziv bir tanı yöntemidir. Bu yöntem ile konvansiyonel MRG'nin sağladıklarına ek olarak kan hacmi, kan akımı ve dokunun oksijen düzeyi hakkında bilgi edinilebilir. Paramanyetik kontrast ajan beyin dokusunda vasküler yataktan geçerken, sinyalde düşmeye neden olur. Bu sinyal değişikliği her voksel için zaman/ yoğunluk eğrileri ile gösterilir ve relative cerebral blood volume (rCBV), mean transit time (MTT), cerebral blood flow (CBF) parametreleri elde edilir. Vasküler proliferasyon tümör evresinin belirlenmesinde oldukça kullanışlı bir kriter olup yüksek dereceli gliomlarda anjiogenezde belirgin artış söz konusudur. Neovaskülarizasyonda kan beyin bariyeri (KBB) normale göre zayıf olma eğilimindedir.

Bu sayede gadolinyumun ekstravazasyonu oluşmakta ve CBV değerinde düşme tespit edilmektedir (8, 9).

Permeabilite MRG, perfüzyona göre daha yeni ve az incelenmiş bir modalitedir. Glial tümörlerde damar geçirgenlik artışı tıpkı KBB'de meydana gelen

bozulma gibi, tümör anjiogenezinin yani tümör agresifliği ve malignite derecesinin indirekt bir göstergesidir. Permeabilite MRG ile, ktrans ve Ve değerleri kullanılarak ekstravasküler ve intravasküler mesafe arasındaki kontrast madde hareketi kantitatif olarak tespit edilmektedir. Ktrans birim zamanda, damardan ekstravasküler ekstraselüler mesafeye geçen kontrast maddeyi tanımlayan bir transfer belirtecidir. İntratümoral mikrovasküler permeabiliteyi iyi yansıtmaktadır. Ve ekstravasküler ekstraselüler mesafeye sızan kontrast madde miktarının göstergesidir (7, 10).

Primer beyin tümörlerinde evre hem prognoz hem de tedavi metodu üzerinde önemli bir belirleyicidir. Operasyon öncesi, noninvaziv metotlarla gerçekleştirilecek olan öngörüler klinisyenler tarafından sıklıkla talep edilir (9).

Bu çalışmadaki temel amaç, primer beyin tümörlerinde benign-malign ayrımı yapmada ve tümör evresini tespit etmede permeabilite MRG nin etkinlik ve yeterliliğini tespit etmektir. Bu sayede permeabilite MRG tekniğinin kullanımını yaygınlaştırmak da hedeflenmektedir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ VE SINIFLANDIRMA

İntrakraniyal yer kaplayan lezyonlar tanımlaması beyin neoplazmları, intrakraniyal kistler ve tümör benzeri lezyonları kapsayan geniş bir başlıktır. İntrakraniyal yer kaplayan bir lezyonla karşılaşıldığında ilk yapılması gereken, karşı karşıya olunan lezyonun bu başlıklardan hangisinin altında değerlendirilebileceğini saptamak olmalıdır. Özellikle neoplazmlarla karışabilecek tümör benzeri lezyonların ayrımı, tedavi ve sağ kalım açısından çok önemli sonuçlar doğurmaktadır. Ayırıcı tanının yapılmasında hastanın klinik bulguları, yaşı, eşlik eden veya bilinen hastalık varlığı, aile öyküsü gibi veriler büyük katkı sağlayabilmektedir. İzlenen lezyon veya lezyonların yerleşimi (İntra-ekstraaksiyel, supra-infratentoryal, pineal, suprasellar gibi), dansite-intensite özellikleri önemli bulgular arasında yer almaktadır. Lezyonda nekroz, kist veya kalsifikasyon varlığı, kontrastlanma paterninin de değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu verilerle ayırıcı tanı yapılamıyorsa, katkı sağlayacak ek görüntüleme yöntemlerinin seçimi önem kazanmaktadır.

Gliom sözcüğü literatürde ilk defa 1860′da, merkezi sinir sistemi (MSS) tümörlerinin makroskopik ve mikroskopik özelliklerini inceleyen Rudolph Virchow tarafından kullanılmıştır. 25 Kasım 1884 tarihinde ise, Dr. Rickman Godlee ve Dr. Bennett sadece klinik bulguların kılavuzluğu ile, intraserebral bir gliom olgusunun başarılı bir şekilde ameliyat edildiğini bildirmişlerdir. Bu tarih, nörö-onkolojinin başlangıç tarihi olarak kabul edilmektedir.

Golgi, 1884’ te bütün beyin tümörlerinin malign olduğu savını bildirmiştir. Günümüzde kullanılana yakın bir beyin tümörü sınıflaması ilk kez, İngiliz nöroloji uzmanı William R. Gowers tarafından yapılmış ve 6 ayrı grup belirlenmiştir.

1926 da ise Bailey ve Cushing sınıflaması ise yayımlanmış ve 14 tümör tipi incelenmiştir. 20. Yüzyılın ortasında Kernohan Bailey-Cushing sınıflamasını modifiye edilerek yeni bir sınıflama sistemi geliştirilmiştir. MSS tümörleri astrositom, ependimom, oligodendrogliom, nöroastrositom ve medullablastom olmak üzere beş gruba ayırılmıştır. Ayrıca, bu sınıflamada gliomlar ve ependimomlar, kendi içlerinde anaplazi derecesine göre 4 alt gruba aynlmıştır. İlk defa Ringertz, 1950 yılında gliomları, asrositom, anaplastik astrositom ve GBM olarak üçe ayırmıştır. 1981 yılında ise, Daumos-Duport ve Szikla, St Anne-Mayo

olarak da adlandınlan sınıflamalarım ortaya koymuşlardır. 1993 yılında, MSS tümörleri Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ-WHO) tarafından yeniden düzenlenmiş ve astrositomlar üç ayrı derece ile adlandınlmışlardır. WHO evre II (astrositom), WHO evre III (anaplastik astrositom) ve WHO evre IV (GBM) olarak adlandınlmıştır. Bu sınıflama, 2000 yılında WHO tarafından modifiye edilmiş ve Nöroepitelyal doku kaynaklı tümörler grubunda 1993 yılındaki sınıflamaya göre birtakım değişikler yapılmıştır. Konu ile ilgili en yeni kapsamlı düzenleme yine WHO tarafından 2007 yılında gerçekleştirilmiştir. WHO 2007 sınıflamasına göre beyin tümörleri aşağıda listelenmiştir(11-15) .

1. Nöroepitelyal tümörler

• Astrositik neoplazmlar

- Diffüz infiltratif astrositom
- Diffüz astrositom
- Anaplastik astrositom
- Glioblastome multiforme
- Gliomatozis serebri
- Gliosarkom
- Lokalize astrositik neoplazmlar
- Pilositik astrositom
- Pleomorfik ksantoastrositom
- Subependimal dev hücreli astrositom

• Oligodendrogliomlar

- Oligodendrogliom
- Anaplastik oligodendrogliom
- Mikst gliom

• Orijini belli olmayan diger gliomlar

- Astroblastoma
- 3. ventrikülün koroid gliomu

• Ependimal tümörler

- Ependimoma

- Subependimoma

• Koroid pleksus tümörleri
- Koroid pleksus papillomu
- Koroid pleksus karsinomu

2. Nöronal, mikst glial-nöronal ve nörositik tümörler
• Gangliоglioma ve gangliositoma
• Desmoplastik infantil gangliоglioma/astrositoma
• Disembryoplastik nöroepitelyal tümör (DNET)
• Hipotalamik hamartoma
• Santral nörositoma ve parenkimal nörositik tümörler

3. Pineal parenkimal tümörler
• Pineoblastoma
• Pineositoma

4. Embryonal tümörler
• Medulloepitelyoma
• Ependimoblastoma
• Medulloblastoma (posterior fossanın pirimitif nöroepitelyal tümörü)
• Pirimitif nöroepitelyal tümör (PNET)
• Atipik teratoid/rhabdoid tümör

5. Periferal nöroblastik tümörler
• Nöroblastoma

6. Kranyal spinal veya periferal sinir tümörleri
• Nörofibroma
• Schwannoma
• Malign periferal sinir kılıfı tümörü (MPNST)

7. Meningeal tümörler

• Meningotelial hücre tümörleri (örnegin meningioma)

• Mezenkimal, non-meningotelial hücre tümörleri (örnegin kondrosarkoma)

• Histogenezi belli olmayan tümörler (örnegin hemanjioblastom)

8. Lenfoma ve hemopoetik sistem tümörleri

• Lenfoma

• Plazmositom

• Lösemi (granülositik sarkom)

9. Germ hücreli tümörler

• Germinom

• Teratom

• Embryonal karsinom

• Digerleri (yolk sak tümörü, koryokarsinom, mikst germ hücreli tümör)

10. Metastatik tümörler

• Metastazlar

• Paraneoplastik sendromlar

2.2. EVRELENDİRME

Beyin tümörlerinin evresi malignite derecesi ve prognozun yanında tedavi ile de doğrudan ilintilidir. Tümörün evrelenmesinde en temel yöntem histopatolojik degerlendirmedir. Mikroskopik incelemede evreyi etkileyen parametreler; hücre atipisi, tümörün mitotik indeksi, infiltrasyon ve nekroz bulguları ile tümörün vaskülaritesidir.

WHO evreleme sistemine göre evre 1 tümörler yavas büyüyen hücrelerden oluşurlar. Mikroskopik görünümleri normale yakındır. Malignite dereceleri düşük olup survey genellikle uzundur.

Evre 2 tümörler görece yavas büyüyen hücrelerden oluşurlar. Anormal mikroskopik bulgular mevcuttur. Komşu normal dokuyu invaze edebilirler. Süreç içerisinde daha yüksek evreli bir tümör şeklinde olarak nüks edebilirler.

Evre 3 tümörlerde aktif anormal hücre yapımına eşlik eden belirgin anormal mikroskobik bulgular mevcuttur. Komsu normal dokuda infiltrasyon yaygın bir bulgudur. Genellikle daha yüksek evreli olarak nüks etme eğilimi gösterirler.

Evre 4 tümörlerde ise anormal hücre yapımı daha hızlı izlenmekte olup ileri derecede anormal mikroskobik bulgular mevcuttur. Hızlı büyümenin idamesi için neovaskülarizasyon meydana gelmekte ve çoğu zaman santral kesimlerde nekroz saptanmaktadır (16) .

2.3.EPİDEMİYOLOJİ

Santral sinir sistemi tümörleri yeni tanı konulan tüm malinitelerin %2'sini oluştururken çocukluk çağı malinitelerinin ise %20 sini oluştururlar.

Santral sinir sistemi tümörleri içinde, ilk 15 yaşındaki primer tümörlerin yaklaşık %40-45 i erişkin yaş grubunda ise %50-60 ı astrositer kökenli tümörlerdir. Santral sinir sistemi tümörleri yaş dağılımı incelendiğinde çocukluk çağında pik yaptığı gözlenir. Yirmi yaşlarından 70 yaşına kadar giderek artan bir sıklık göstererek 70 yaşından sonra tekrar sıklığında azalma saptanır. Hemen tüm yaş gruplarında erkeklerde kadınlara göre hafif bir fazlalık saptanmaktadır.

Histolojik tiplerine göre insidens incelemelerinde ise çocukluk çağı ile erişkinlerdebelirgin farklılık gözlenmiştir. Çocukluk çağında astrositoma ve medulloblastomalar diğertümörlerden daha sık saptanırken erişkin yaş grubunda ise glial tümörler ve meningiomalarbelirgin olarak sık gözlenirler. İnsidens çalışmaları, yıllar içinde santral sinir sistemi tümörlerinin sıklığında hafif bir artış olduğunu göstermektedir. Bunun oluşumunda çevresel etkenlerin derecesinin ne olduğu tartışmalı olmakla beraber bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans incelemelerin yaygın olarak kullanılmaya başlanmasının tanıyı kolaylaştırması açısından bu durumu açıklayabileceği düşünülmüştür. Santral sinir sistemi tümörleri yaş cins ve zaman içinde insidens oranlarında değişkenlik göstermekle birlikte popülasyonlar arasında da farklılık göstermektedir. Genetik ve çevresel etkenlerin önemli rol oynadığını gösteren kanıtlardan biri teknolojik olarak gelişmiş bir ülke olan Japonya'da, Amerika Birleşik Devletlerinden yaklaşık 3 kat daha az primer beyin tümörü saptanmasıdır. Aynı zamanda tüm Asya'da da SSS tümör sıklığı azdır. Yine aynı ülkede yaşayanlar arasında da beyaz ırkda SSS tümörü sıklığı siyah ırka göre belirgin olarak daha fazladır.

Ailevi tümör sendromlarında belli herediter ve konjenital hastalıklar artmış bir SSS tümörü sıklığı ile birliktelik gösterir (Nörofibromatoz, Ataksiya Teleanjiektezi, Turcot sendromu gibi). Yine genetik çalışmalarda meningiomalarda kromozom 22'de kromozom 9 ve 10'da kayıplar gliomalarda saptanabilir.

Literatürde çok sayıda çevresel ajanlarla SSS tümörleri sıklığı arasında ilişki kuran yayınlar mevcuttur. Çevresel faktörler içinde en iyi ortaya konulan faktör radyasyondur. İn utero dönemde, çocukluk çağında ya da erişkin çağda radyasyona tedavi veya tanısal amaç ile maruz kalma, artmış SSS tümörleri sıklığı ile birliktedir. Erişkinlerde yüksek doz radyasyon ile özellikle meningiom sıklığında artış gösterilmiştir. Hayvan deneylerinde ise yüksek doz radyasyon ile Glioblastoma multiforme yapılabilmiştir İnfeksiyon için de herhangi bir kesin kanıt olmasa da tüberküloz ve toksoplazma gondii ile yüksek grad glial tümörler arasında ilişki gösteren tek tek yayınlar mevcuttur. Sigaranın pasif ya da aktif içiciliği ile SSS tümörlerinde artış gösteren çalışmalar olmakla birlikte kanıtlanmış bir birliktelik mevcut değildir (17).

2.4.ASTROSİTİK TÜMÖRLER

WHO sınıflandırması uayrınca astrositik tümörler iki büyük gruba ayrılır; diffüz infiltran astrositir tümörler ve daha iyi sınırlı astrositomların özel varyantları. Diffüz infiltran astrositik tümörler, makroskobik görüntünün ötesinde bir infiltrasyona sebep olurlar, belirgin oranda anaplastik progresyon da sıklıkla izlenir. Diğer grup ise genellikle iyi sınırlıdır ve komşu beyin dokusunda oldukça sınırlı infiltrasyon meydana getiri. Genellikle anaplastik progresyona sahip degildirler. Diffuz tipteki astrositomlar artan anaplazi oranına göre WHO evreleme sistemi uyarınca, WHO evre II (astrositom), WHO evre III (anaplastik astrositom), WHO evre IV (Glioblastoma multiforme) olarak sınıflandırılırlar (18).

Pilositik astrositom: Çocukluk çağında sık görülen bir tümördür. 10 yıllık sağ kalım oranı %70-83 arasında değişmektedir. Benign prognoza rağmen rekürrens sıktır, bu nedenle düzenli radyolojik takip önerilmektedir. En sık serebellar hemisferlerde yerleşir. Supratentoryal bölgede optik sinir veya diensefalonda, kiazma, hipotalamus veya 3. ventrikül tabanı da sık görüldüğü lokalizasyonlardır. Serebral hemisferlerde, talamusta ve omurilikte de gelişimi olasıdır. Pilositik

astrositomlar nereden köken alırsa alsın patolojik ve radyolojik özellikleri benzerdir. Serebellar hemisferler veya vermian fissürde yerleşen kitleler makroskobik olarak parsiyel kistik, solid mural nodül içeren lezyonlar şeklinde izlenir. Kalsifikasyon oranı düşüktür (%20). İnfiltratif fibriller tür (%15) erken erişkinlik döneminde daha sık gelişir. Bu tipte hemoraji ve nekroz olasıdır. MRG'de solid kısım uzun TR (time repetition) sekanslarda beyinle izointens veya hiperintenstir. Tümörlerin çoğunda kistik komponent vardır. Kist sıvısı beyin omurilik sıvısı (BOS) ile izointens veya yüksek protein konsantrasyonu nedeni ile hafif hiperintenstir. Peritümöral ödem görülmez. Kanama ise oldukça nadirdir. Postkontrast incelemede solid kısımlarda belirgin kontrastlanma görülür.

Medulloblastomdan ayrımında, medulloblastomların nispeten homojen içyapıda izlenmesi, belirgin kontrastlanması, 4. ventrikülü genişletmeleri ve doldurmaları önemli bulgulardır. Epandimomlarda kalsifikasyon ve hemoraji daha fazla izlenir. Hemanjioblastom ileri yaşta saptanan bir patolojidir. Apse ise düzgün, kontrastlanan cidar yapısı göstermesi ile diğer patolojilerden rahatlıkla ayrılır(19-21)
.

Astrositom-WHO evre 2: Diffüz düsük evre glial tümörler astrositomaların yaklaşık olarak %10-15'ini oluştururlar. Ortalama görülme yaşı 30-35 yaşlar arasındadır. Karakteristik yerleşim bölgeleri subkortikal ak maddbeyaz cevher olup sıklıkla frontal bölgededir. Bilgisayarlı tomografide (BT) karakteristik olarak iyi sınırlı, kontrast tutmayan, izodens veya hipodens, etrafında az miktarda ödem alanı bulunan tümörler olarak izlenirler. MRG'de ise T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens, T1 ağırlıklı sekanslarda ise hipointens alanlar olarak görülürler. Tüm diffüz infiltran astrositomların anaplastik astrositomaya progresyon riski mevcuttur. Düsük evre glial tümörlerde ortalama yasam süresi 7,5 yıl, beklenen 5 yıllık yaşam süresi % 60, 10 yıllık ise yaşam süresi ise % 40 olarak bildirilmiştir (22).

Glioblastoma Multiforme (GBM): GBM erişkin çağın en sık görülen primer malign beyin tümörüdür. 6. dekatta pik yapar, 30 yaş altında nadir görülür. Frontal, temporal loblar ve bazal ganglion tutulumu sık olmakla birlikte genellikle birden fazla lobu tutar. En sık klinik prezentasyonu baş ağrısını takip eden nöbettir.

Genellikle hastada mevcut olan astrositomların glioblastoma dönüşmesi ile karşımıza çıkar. Bu tümörlerin patogenezi hakkındaki en geçerli teori; hücresel büyüme ve farklılaşmanın normal genetik kontrolünün bozulması sonucu olduğudur. İki tipi vardır.

Primer GBM: Yaşlı hastalarda görülen formu olup, biyolojik olarak daha agresiftir. Denovo gelişim gösterir.

Sekonder GBM: Genç hastalarda görülen formudur. Primer GBM'den daha az agresiftir. Genellikle düşük evreli astrositomların transformasyonu ile gelişir. MRG'de ileri derecede heterojen olup solid, nekrotik, kistik ve hemorajik alanlar mevcuttur. GBM'de irregüler halka ve karnıbahara benzeyen kontraslanma genelde tüm olgularda görülür. Tümör ve ödem sınırlarının ayrımı MRG ile bile kesin olarak yapılamamaktadır. Konvansiyonel MRG'de anaplastik astrositom ve glioblastomun birbirinden ayrımı genelde zordur. GBM'nin korpus kallozumu invaze ederek bihemisferik yayılımı karakteristiktir. Nadiren multifokal ve multisentrik olabilir.

Korpus kallozum tutulumu GBM, lenfoma ve nadiren metastazlarda ve demyelinasyonlarda görülür. Çocukluk çağında benzer radyolojik bulgular gösteren ve özellikle frontal lobda lokalize kitlelerde serebral nöroblastom akla gelmelidir (23, 24).

Anaplastik Astrositom: Diferansiye astrositom ile glioblastom arası biyolojik davranışa sahip, patolojik olarak evre 3 tümörlerdir. İntrakranyal tümörlerin %4'ünü kapsar. En sık 5. dekatta görülür. Yıllar hatta aylar içerisinde GBM'e dönüşebilirler. GBM'e ile morfolojik özelliklerine bakılarak ayrımı zordur. MRG'de tipik olarak kontrastlanmayan, frontal ve temporal lobda beyaz cevheri tutan, infiltratif kitle şeklinde görülür. DAG'de kısıtlanma göstermemesi tipiktir. Radyolojik ayırıcı tanıda düşük evreli astrositom, GBM, serebritis, iskemi, oligodendrogliyom, status epileptikus ve herpes ensefaliti düşünülmelidir (24, 25).

Pleomorfik Ksantoastrositom: Pleomorfik ksantoastrositom, düşük dereceli astrositik bir glial tümör olup (WHO evre 2), tipik olarak çocuklar ve genç erişkinlerde görülür. Büyük çoğunlukla supratentoryal yüzeyel yerleşimli olup, korteks ve komşuluğundaki leptomeninksleri tutarlar. En sık olarak temporal lobda izlenirler ve klinik olarak nöbet ile karşımıza çıkarlar. Histolojik olarak tümör hücreleri, belirgin sellüler pleomorfizm ve değişken derecede lipidizasyon

göstermekte olup, bol miktarda retikülin içeren yoğun fibriler bir matriks içerisinde yer alır, nekroz ve mikrovasküler proliferasyon tipik olarak izlenmez.

Total cerrahi rezeksiyon sonrasında prognoz genellikle iyi olup, uzun süreli sağ kalım bildirilmiştir. Ancak, pleomorfik ksantoastrositomların bir kısmı histolojik ve davranış olarak daha malign karakterde davranarak primer olarak anaplastik özellik gösterebilir ya da sonrasında malign transformasyon yapabilmektedir. En sıklıkla izlendikleri görüntüleme paterni solid nodül içeren kist şeklinde olmakla birlikte, değişken derecede kistik değişiklik içeren solid nodül şeklinde de izlenebilirler. Genellikle iyi sınırlı görünüm vermekle birlikte, sıklıkla çevre beyin parankimine ve perivasküler mesafelere infiltrasyon gösterirler. BT'de nadiren kalsifikasyon içerebilirler, komşu kalvaryumda iç tabulada remodeling izlenebilir.

Lezyonun solid bileşeni, gri cevhere kıyasla, T1A serilerde izo-hipointens, T2A serilerde izo-hafif hiperintens olarak izlenir. Lezyon çevresinde minimal veya belirgin derecede ödem izlenebilir. Hemoraji tipik olmamakla birlikte, görülebilir. Difüzyon ağırlıklı görüntülemede solid bileşenin ADC değerleri, gangliogliom ya da pilositik astrositomlara kıyasla göreceli olarak daha düşük izlenebilir. Solid bileşen sıklıkla leptomeninkse komşu ve temas halinde görülmekle birlikte, eşlik eden leptomeningeal kontrastlanma değişkendir. Leptomeningeal kontrastlanma varlığında, gangliogliom ya da pilositik astrositom gibi tümörlerden ayırıcı tanı kolaylaşır, çünkü bu tümörlerde leptomeningeal kontrastlanma klasik olarak izlenmez. Bazı durumlarda,pleomorfik ksantoastrositomlarda menenjiyomu taklit eden dural kuyruk şeklinde kontrastlanma da izlenebilir (26).

2.5.OLİGODENDROGLİYAL TÜMÖRLER

Oligodendrogliom: Tüm intrakraniyal gliyomların %1-9 unu oluşturur. Santral sinir sisteminde myelin üreten hücrelerinden, oligodendrositlerden köken alır. Periferik sinir sisteminde ise myelin Schwann hücreleri tarafından yapılır. Hemen her yaşta görülebilirlerse de, sıklıkla erişkinlerde (35-45 yaş) görürlürler. Oldukça yavaş büyürler ve büyük boyutlarda bile belirti vermeyebilirler. Düzgün sınırlı olsalar bile infiltratif karakter gösterebilirler. Komplet cerrahi rezeksiyon genellikle mümkün değildir. Sıklıkla frontal lobda görülürler.. Hemisferin yüzeyinde korteksi tutması tipik bulgularındandır. Astrositomlar gibi beyaz cevher boyunca yayılmazlar (27).

Anaplastik oligodendrogliom: Kalın ve düzensiz duvarlı, halkasal tarzda kontrast tutan belirgin perilezyonel ödem oluşturan kitlelerdir. Bu özellikler ile birçok olguda GBM'e benzer ve konvansiyonel görüntüleme bulguları bu tümörleri GBM'den ayırmak mümkün olmayabilir. Tümörde oluşan miksoid gölcükler radyolojik olarak kistik lezyon alanları oluşturur. Sahip oldukları ince kapiller neovaskülar ağ nedeniyle spontan hemoraji oluşabilir.

Kalsifikasyon kitlenin herhangi bir yerinde görülebilirse de en sık tümörün gri cevheri infiltre ettiği noktada rastlanır.

BT'de kalsifikasyon saptanması bu tümörler için oldukça karakteristiktir. MRG de hemoraji varlığına bağlı T1AG'de hiperintens sinyal değişikliği dikkati çeker. Kalsifikasyonlar spin eko sekanslarda hipointens olarak izlenir. İntrakraniyal tümörler içerisinden en sık oligodendrogliyomlarda kalsifikasyon görülür (28).

2.6.EPANDİMAL TÜMÖRLER

Subependimom: Nadir karşılaşılan, noninvaziv, yavaş büyüyen ve genellikle semptom vermeyen benign yapıda tümörlerdir. Serebral ventrikülleri çevreleyen subependimal glial tabakadan kaynaklandığı düşünülür. İntrakraniyal tümörler içinde rastlanma sıklığı %0,2 – %0,7 arasında değişir. Ancak asemptomatik kalabildiği ve çoğu olgu ile rastlantısal olarak otopside karşılaşıldığı için bu tümörlerin gerçek sıklığını belirlemek güçtür. Subependimal Tümörler çoğunluğu (%82) 15 yaş üzerinde görülür. Yerleşim olarak en sık IV. ventrikülde (%50 - 60) ve lateral ventrikülde (%30–40), daha az sıklıkta septum pellusidum ile spinal kordda karşılaşılır. BT ve kraniyal MRG gibi santral sinir sistemi görüntüleme yöntemlerinde keskin sınırlı, nodüler bir görünüme sahip ve genellikle 2 cm büyüklüğü aşmayan boyuttadır. BT'de çoğu iyi sınırlı, içinde sık internal kistik komponentler barındıran ve kontrastlı incelemelerde kontrast tutmayan veya çok hafif tutan, izo- ya da hipodens kitleler olarak görülür. Kalsifikasyon sık karşılaşılan bir bulgu değildir. MRG'de lobüle intraventriküler kitleler olarak görülür. Beyin parenkimine invazyon göstermez, intraventriküler olmalarına karşın BOS yoluyla yayılım yapmazlar. T1A MRG'de hipo- ya da izointens, T2A MRG'de hiperintens görülürler; kontrast tutulumu yok ya da çok hafiftir. Nadiren birden fazla görülebilir, bu lezyonların kontrast tutulumunun olmayışı metastatik lezyonlardan ayırt edilmesine yardımcı olur. Ayırıcı tanısında ependimom, koroid pleksus

tümörü, menenjiyom, astrositom ve metastatik hastalık gibi diğer supratentorial intraventriküler tümörlerden ayırt edilmesi için ayrıntılı değerlendirme gereklidir (29).

Epandimom: İnsidansı %1-5 arasındadır. Pediyatrik grupta serebral tümörlerin %10'unu oluşturmakta, erişkin yaşta daha sıklıkla intraspinal bölgede görülmektedir. Dördüncü ventrikül tabanından orijin alan, %60 oranda foramen Luschka'dan serebellopontin açıya, foramen Magendi'den sisterna magnaya ekstansiyon yapan kitle şeklinde görülebilir.

Çocukta supratentoryal kitlelerin en sık nedeni parankimal epandimomdur. Genellikle periventriküler beyaz cevherde yer alır. Tümör lokalizasyonu ve boyutlarına göre hidrosefali en sık komplikasyondur. BOS ile yayılım olasıdır.

MRG'de makroskopik patolojik bulgulara eşlik eden kalsifik, kistik ve farklı evrelerde hemorajik alanlar ile heterojen sinyal özellikleri mevcuttur. Posterior fossa tümörlerinden medulloblastom kitle sınırlarının daha net olması, kalsifikasyonun nadir görülmesi, kontrastı daha diffüz ve yoğun tutması ile farklılık gösterir. Serebellar astrositomlar 4. ventrikülü deplase eden, genellikle kistik komponent içeren kitlelerdir (30).

2.7.KOROİD PLEKSUS TÜMÖRLERİ

Koroid pleksus papillomları çocukluk çağında sık izlenene tümörlerdir ve %80 lateral ventrikül kaynaklıdır. Yaşamın ilk 2 ayında saptanan pediyatrik intrakranyal kitlelerin %40 tan fazlası koroid pleksus papillomudur. Papillomlar panventriküler genişleme ile obstrüksiyona yol açmadan da hidrosefali oluşturabilirler. MRG de T2 hiperintens görünümde olup kalsifikasyon ve kanama nedeniyle hipointens alanlar içerir. İyi düzeyde kontrastlanır. Atipik koroid pleksus papillomları artmış mitotik aktivite göstermeleri ile ayırt edilirler. Rekürrens olasılığı sıktır. Koroid pleksus karsinomu WHO evre 3 malign bir tümördür.

MRG inceleme ile koroid pleksus papillomundan ayrılması zordur. T1AG'de hipo, T2AG'de hipo-, izo- veya hiperintens, kontrast enjeksiyonu sonrası heterojen kontraslanma gösterirler. BOS yoluyla yayılabilirler (31).

2.8.NÖRONAL, MİKST GLİAL-NÖRONAL VE NÖROSİTİK TÜMÖRLER

Ganglioglioma / Gangliositoma: Radyolojik olarak birbirinden ayırt edilemezler. Genelde 30 yaş altında izlenen, 15-20 yaşlarda pik yapan ve klinik olarak kompleks parsiyel tipte nöbet ile ortaya çıkan tümörlerdir. Klasik olarak supratentoryal ve ağırlıklı olarak temporal ve frontal lob yerleşimli olarak izlenirler. BT'de korteksi genişleten, kistik ve solid bileşen içeren tümörde kalsifikasyon sıklıkla izlense de kanama nadirdir. Manyetik rezonans görüntülemede (MRG) gri maddeye göre T1A serilerde hipointens, T2A serilerde hiperintens olarak izlenen tümörün etrafında ödem çoğu kez minimal veya izlenmezken, özellikle 3D T1A ve T2 FLAIR ile eşlik eden kortikal displazi alanları saptanabilir. Gangliogliomların çoğunluğu kontrastlanma göstermez. Çok nadir olarak izlenebilen WHO evre III anaplastik gangliogliomlar ise radyolojik olarak anaplastik astrositomlar ile benzer görüntüleme bulgularına sahiptir. Derece I ve II tümörlerin cerrahi olarak total çıkartılmasını takiben olguların %80'inin üzerinde nöbetsiz yaşam izlenirken, nüks genelde izlenmez (32).

Displazik serebellar gangliositoma: Serebellumda yerleşen hamartomatöz malformasyonlardır. Genellikle tek taraflı serebellar hemisfer tutulur. Tonsiller herniasyona neden olabilir. MRG'de T1AG'de hipointens, T2AG'de hiperintens, Kontrast enjeksiyon sonrası nadiren kontrastlanan, MR perfüzyon incelemelerinde artmış rCBV gösteren lezyonlardır.

Dezmoplastik infantil ganglioglioma: Nadiren spontan olarak kaybolabilir ve çok nadiren anaplaziye dönüşebilir. Kortikal yerleşimli, büyük kistik komponent ve kontrastlanan mural nodüle sahip kitlelerdir. Solid tümör komşuluğundaki dura ve leptomeninkste kontrastlanma görülmesi tipiktir. MRG'de; T1AG'de kistik komponenti hipointens, nodülü heterojen, T2AG'de kist hiperintens ve solid komponenti heterojen-hipointens sinyal özelliğindedir. Kontrast enjeksiyon sonrası mural nodülde kontrastlanma görülür (33).

Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör (DNET): Refrakter parsiyel nöbet yapan kronik benign supratentoryal lezyonlardır. İlk iki dekadda saptanırlar. Korteks her zaman tutulur. Temporal lobda sıktır. Radyolojik olarak homojen veya heterojen yapıda olabilir. Kontrastlanma izlenmez. MRG de BOS a yakın sinyal

özelliğindedir. Bazen lezyon içi septalar nedeniyle multilobüle kistik lezyon gibi izlenebilir (34).

Santral nörositom: Santral nörositom tüm intrakraniyal tümörlerin yaklaşık %0.1-0.5'ini oluşturmaktadır. Genellikle genç erişkinlerde WHO evre 2 olarak sınıflanan, iyi prognozlu, malign, klinik gidişin daha nadir olduğu bir tümördür. En sık yerleşim yeri lateral ventrikülün ön kısmıdır. Benign histopatoloji ve klinik gidişe rağmen total rezeksiyon sonrası bile kraniospinal yayılım ve nüks olabilmektedir. İyi sınırlı, intratümöral kistlerin eşlik ettiği lobüle konturlu kitle olup T1AG'de kitlenin solid komponenti minimal hiperintenstir. Kalsifikasyon %50-70 oranında görülür. Kontrast sonrası solid komponenti belirgin sinyal artışı oluşturur (35).

2.9.PİNEAL TÜMÖRLER:

Pineositom: Subaraknoid yayılım sıktır. Genellikle erişkinlerde görülen, iyi sınırlı, nispeten daha benign seyirli kitlelerdir. Dens, fokal kalsifikasyon olabilir. MRG'de karakteristik bir sinyal özelliği yoktur, genellikle hiperintenstir.

Pineablastom: Primitif nöroektodermal tümörlere dahildir. BOS yoluyla yayılım yapar. Trilateral retinoblastom bilateral retinoblastomlu çocuklarda pineablastom görülebilen ve son derece kötü prognozu olan nadir bir varyantı tanımlar. MRG'de gri cevher ile izointens olduğu bildirilmiştir. 3. ventrikül posteriorda metastaz, epandimom, pilositik astrositom, menenjiom, epidermoid, dermoid, lipom, pineal kist, araknoid kist, Galen veni anevrizması, arteryovenöz malformasyon gibi gliyal veya nongliyal birçok kitle saptanabilir

Pineal bölgenin papiller tümörleri: Ortalama 32 yaş civarında görülen pineal bölgenin nöroepitelyal tümörüdür. İyi sınırlı, 2.5-4 cm boyuta ulaşabilen, T1AG'de düşük ve T2AG'de yüksek sinyal özelliğinde, kontrastlanan kitle lezyonlardır (36).

2.10.EMBRİYONAL TÜMÖRLER:

Medulloblastom: Çocukluk çağındaki tümörlerin %25 ini oluşturur. Medulloblastomların %30 u erişkin yaşta görülür. Primitif veya indiferansiye nöroepitelyal hücrelerden orijin alan yüksek derecede malign bu tümörün tipik lokalizasyonu 4. ventrikül tavanı ve serebellar vermistir. Foramen Magendi'den

sisterna magnaya hatta spinal kanala, foramen Luschka'dan serebellopontin açıya, akuaduktus, klivus'tan 3. ventriküle yayılabilir. Vermisi tutmayan serebellar hemisferik kitle nadirdir. Klinik olarak başağrısı, kusma gibi kafa içi basınç artışı bulguları, ataksi sıktır. Yüksek malignite nedeni ile subaraknoid yayılım, leptomeningeal invazyon olasıdır.

Medulloblastomların MRG görünümü de karakteristiktir. Klasik olarak orta hatta yer alan, homojen, keskin sınırlı kitle saptanır. Nekroz kist ve kalsifikasyon oranı düşüktür. Kalsifikasyon %1-2 olguda görülür. Genelde homojen ve izointens kitlede paramanyetik kontrast madde ile yoğun intensite artımı gelişir. Meningeal yayılım gelişirse subaraknoid aralıkta difüz, nodüler boyanma gözlenir. İntratümöral hemoraji, kist ve nekroza bağlı heterojenite ender değildir (37).

Pirimitif nöroepitelyal tümör (PNET): Supratentorial PNET differensiye olmamış nöroepitelyal hücrelerden oluşan embriyonal bir tümör olup, histolojik olarak medülloblastom, pineoblastom, ATRT ve periferal nöroblastomlar ile benzerlik göstermektedir. Santral sinir sistemini tutan PNET'lerin sınıflandırması halen tartışmalı olup; serebellar yerleşimli PNET'ler medülloblastom olarak adlandırılmış, eskiden serebral medülloblastom, serebral nöroblastom, ependimoblastom ve differensiye olmamış küçük hücreli beyin neoplazmı olarak isimlendirilen tümörler şimdi çoğunluk tarafından supratentorial PNET olarak tanımlanmaktadır. Supratentorial PNET çocuklarda görülen supratentorial tümörlerin %5'inden azını oluşturmakta olup, sıklıkla 5 yaşından küçüklerde görülür. Klinik prezentasyon makrosefali, baş ağrısı, nöbet, fokal motor kayıp ya da artmış intrakranial basınç bulguları şeklinde olabilmekte olup, hemisferik PNET'ler tanı anında oldukça büyük kompleks bir kitle olarak izlenirler. Kontrastsız BT'de kitlenin solid bileşeni muhtemel hipersellülerite nedeniyle sıklıkla hiperdens olarak izlenir. Kitle içerisinde kalsifikasyon ve hemoraji odakları, kistik ve nekrotik bileşenler görülebilir. Kontrastlanması genellikle heterojendir. Kistik-nekrotik ve solid bileşenlerin yoğunluğuna bağlı olarak PNET kitlelerinin MR'deki görünümü oldukça değişken olmakla birlikte, tipik olarak nispeten düzgün sınırlı ve dikkat çekici olarak belirgin peritümöral ödemin eşlik etmediği kitleler şeklinde karşımıza çıkarlar. Yine muhtemel hipersellülerite ile ilişkili olarak, solid bileşenleri T2A serilerde gri cevhere kıyasla sıklıkla izointens olup, difüzyon kısıtlılığı mevcuttur.

MR spektroskopide kolin artışı, N-asetil aspartatta azalma izlenmekte olup, ufak taurin piki görülebilir. Küçük çocukta oldukça büyük boyutlu, hemisferik yerleşimli, belirgin peritümöral ödemi bulunmayan, nispeten düzgün sınırlı heterojen kitle izlendiğinde PNET ön tanısı akla getirilmeli, ayırıcı tanıda atipik teratoid/rabdoid tümör, ependimom, yüksek-evreli gliom da düşünülmelidir. Bu tümörler subaraknoid ekilime meyilli olduklarından, spinal görüntüleme mutlaka yapılmalıdır (38).

Atipik teratoid/rhabdoid tümör (ATRT): Atipik teratoid rabdoid tümör nadir görülen bir SSS tümörüdür. Erken çocukluk döneminde ve erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Yerleşim yeri genellikle posterior fossa olmakla beraber supratentorial bölgede de görülebilir. Rorke ve ark.nın çalışmasında serebellopontin köşe yerleşimi %15 oranında bildirilmektedir. Radyolojik bulgular nonspesifiktir, medulloblastom ve koroid pleksus papillomları ile benzer morfolojik özellikler gösterebilir. Supratentorial ATRT heterojen kalın duvarlı kistik görünüm sergileyebilir. İstatiksel anlamlılık taşımasa da ATRT'de geniş nekroz, kalsifikasyon veya hemoraji alanları sıklıkla görülür. Olguların yaklaşık 1/3'ünde tanıda leptomeningeal disseminasyon mevcuttur ve bu olgularda sağkalım 2.5 aya kadar düşmektedir. Klinik bulgular yaşa ve tümörün yerleşimine göre değişir. Üç yaşın altındaki olgular sıklıkla kusma, letarji, irritabilite, kilo kaybı, makrosefali gibi nonspesifik semptomlarla başvururlar. Daha büyük çocuklarda intrakraniyal basınç artışı ve lokalize bulgular sık görülür. Kraniyal sinir palsileri, baş ağrısı ve hemipleji görülebilen diğer semptomlardır (39).

2.11.SELLAR BÖLGE TÜMÖRLERİ:

Pituiter Adenom: Pitüiter adenomlar erişkinlerdeki sellar/parasellar kitlelerin çoğunluğunu oluşturmaktadır. Boyutlarına göre makro (>10 mm) ve mikroadenomlar (≤10 mm) olarak sınıflandırılırlar. Klinik hormon aktivasyonuna, adenom boyutlarına, ekstrasellar ekstansiyona, kitle yönelimine bağlı olarak değişir. T1 ağırlıklı sekanslarda %80-95'i hipointens, diğerleri izo-hiperintenstir. T2 ağırlıklı sekanslarda yaklaşık yarısı hiperintens, yarısı izointens izlenir. Tanı oranı dinamik kontrastlı MRG tetkiki ile yükselmektedir. İndirekt bulgulardan sella tabanında incelme, üst konturda konveksite artımı, infundibulumda itilme adenom tanısı için yeterli değildir. Makroadenomlar kitle basısı bulguları verir, büyüme yönüne göre

suprasellar sisterne, kavernöz sinüse, sfenoid sinüse ekstansiyon olasıdır. Tüm sekanslarda gri cevhere yakın sinyaller gösterir, genellikle sella içini tamamen doldurur. Postkontrast serilerde intensite artışı pitüiter beze yakın veya aynı zamanda oluşmaktadır.

Kraniyofarenjiom: Çocuklarda ve orta yaşlı erişkinlerde pik gösteren, bimodal yaş dağılımına sahip nöroepitelyal olmayan WHO evre 1 neoplazmlardır. Sella ve suprasellar bölgede, intrakraniyal tümörlerin yaklaşık %3 ünü oluştururlar. Tümör merkezi genellikle suprasellar sisterndir. Nadiren tümör intrasellar veya 3. ventrikül içerisinde yer alabilir. Kalsifikasyon ayırıcı tanıda önemli bulgudur. MRG' de solid, kistik alanlara bağlı şekilde heterojen sinyaller izlenir. Kranyofarinjiom kisti genelde T1 ve T2 ağırlıklı sekanslarda hiperintens olması ile tipik özellik gösterir. Orta hatta yer alan intrasellar veya suprasellar kitlede kalsifikasyon varlığı kraniyofarenjiom için tipiktir.

Diğer sellar bölge tümörleri: Nörohipofizin granüler hücreli tümörü (Koristom), infundibulumdan gelişen ve nadir görülen bir tümördür. Pituisitomlar ve adenohipofizin iğsi hücreli onkositomu ile lipomlar da bu bölgede görülen derece 1 tümörlerdir.

2.12.EKSTRAAKSİYEL TÜMÖRLER:

İntrakranyal ekstraaksiyel neoplazmlar; meninjiom, lenfoma, metastaz kalvaryal kemik tümörleri (kordoma, kondroid tümörler, kemik metastazları vb.), sinir kılıfı tümörleri (akustik schwannom vb.), gelişimsel kist ve tümörler (araknoid kist vb.), koroid pleksus papillomu/karsinomu ve diğer intraventriküler tümörler olarak sayılabilirler.

Kranyal kitlelerin ektraaksiyel-intraaksiyel ayrımında temel bulgu beyin parankimi ile kitle arasında yer alabilecek diğer anatomik yapıların belirlenmesidir. Bu anatomik yapılar BOS, arteryel ya da venöz vasküler yapılar, dura ve reaktif ödemli beyaz cevher ile kitle arasında yer alan sağlam kortekstir. Bu temel kriterlerinin yanı sıra bazen yanılgıya da neden olabileceklerinden ancak ikincil öneme sahip bulgular ise periferik yerleşimli geniş tabanla kalvaryuma oturma, komşu meninkslerde kontrast sonrası sinyal artışı ve "dural kuyruk" işareti, komşu kemik yapılarda erozyon, hiperostozis, remodelling ve beyin dokusunun kalvaryumdan uzaklaşması olarak sayılabilir. Tüm bu bulgular intraaksiyel

lezyonlarda da izlenebileceğinden kardinal bulgular mutlaka olgularda dikkatlice aranmalıdır.

Menenjiom: Meningotelyal hücrelerden köken alırlar. Genellikle duraya tutunurlar ancak lateral ventrikül koroid pleksusu gibi lokalizasyonlarda da yerleşebilirler. Farklı histolojik subtipleri olup çoğu benigndir ve WHO evre 1 neoplazm olarak gruplandırılır. Atipik WHO derece 2, papiller ve rabdoid alt tipleri de içeren anaplastik menenjiomlar ise evre 3 neoplazmlardır. Yüksek proliferasyon indeksi ve/veya beyin invazyonu gösteren herhangi subtipteki menenjiom olasılıkla agresif davranışa sahiptir. Erişkin grupta intrakraniyal tümörlerin %15'lik kısmını oluşturur. Kadında daha sık olup orta ve ileri yaşların hastalığıdır. Lokalizasyonu %50 oranında falks, parasagital, lateral konveksite, %40 oranında bazal, subfrontal, olfaktor oluk, sfenoid kanat, suprasellar bölgeler, %10 oranında ise falks-tentoryal bileşke, intraventriküler, intraorbital, pineal bölgeler ve kranyoservikal bileşkededir. Ekstraaksiyel kitlelerin tanı kriterleri olan; dural tabanlı kitle olması, korteksin ve kortikal damarların mediale deplasmanı, subaraknoid mesafenin genişlemesi, komşu kemikte hiperostoz görüntüleme özellikleridir. Konveksite meninjiomlarının 1/3'ünde gözlenen parankim infiltrasyonu veya reaktif dural kalınlaşma cerrahi rezeksiyon sınırları için önemlidir. Kalsifikasyon benign formlarında sıktır. MRG'de vasküler yapılar noninvaziv şekilde gösterebilir. Dural sinüs invazyonu MR venografi ile incelenir (40).

2.13.PRİMER SANTRAL SİNİR SİSTEMİ LENFOMASI VE LÖSEMİ:

Santral sinir sisteminden gelişen ekstranodal malign bir lenfoma olup ekstrakraniyel sistemik lenfomanın sekonder tutuluşundan ayırt edilmelidir. İmmunkompetan ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda görülebilir. Primer serebral lenfoma; fokal, paranimal veya intravasküler tümör olarak tek ya da multipl odak şeklinde ve sıklıkla hemisferik yerleşimli olarak görülürler. Çok büyük oranda difüz büyük B hücreli lenfomalardır. Daha ziyade derin gri cevher yapılarını, korpus kallozumu tutar. Sekonder lenfomada meningeal yayılım, perivasküler aralıktan beyin yüzeyine invazyon sıktır. Orta hattan kallozal yayılım glioblastoma benzer görünüm yaratır. Kitle yanı sıra difüz infiltratif değişiklikler, mikst patern sıktır. MRG'de kitle hipersellüler özelliği nedeni ile tüm sekanslarda gri cevher ile izointenstir ancak T2A'da hiperintens kitleler olasıdır. Difüzyon MR incelemesinde

yine hipersellülarite nedeniyle difüzyonel kısıtlanma izlenir. Yoğun kontrastlanma etkileşimi gösterir. Günümüzde bağışıklığı baskılanmış hastaların yaşam süresi ile korele olarak prevalansı artmıştır (41).

Primer serebral lenfomaların perfüzyon MRG karakteristikleri üzerine birkaçadet çalışma yayınlaşmıştır. Sugahara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serebrallenfomada rCBV değerlerinin düşük olduğunu söylemişlerdir. Cha ve arkadaşlarınınyaptığı çalışmada primer serebral lenfoma hastalarında rCBV 0.42-3.41 (ortalama 1.44±0.67) olarak bulunmuştur (42).

2.14.GLİOMATOZİS SEREBRİ:

Gliomatozis serebri en az 3 lobu etkileyen, sıklıkla bilateral difüz infiltratif glial tümördür. Genellikle WHO derece 3 olup, hiç kontrastlanmazlar ya da az kontrastlanma gösterirler, ancak anaplazi gelişince kontrast tutulumu görülür.Serebrum yanı sıra beyin sapı ve spinal kord dağılımı da mümkündür. Gliomatozis gelişen hemisferin volümü artar. Perfüzyon MRG'de neoanjiogenezisin yokluğu gösterilmiştir ve histopatolojik incelemede kanıtlanmıştır, rCBV haritaları düşük evre'li gliomlardan daha düşüktür (22).

2.15.METASTAZLAR:

Tüm SSS tümörlerinin yaklaşık yarısını oluştururlar. Ekstrakraniyal malignitesi olan hastalarda beyin % 4-37 oranda ilk metastaz yeridir. Bronş, meme, melanom, gastrointestinal ve genitoüriner sistem malignitelerinde kraniyal metastaz sıktır. Beyinde soliter metastaz %30-50 oranında mevcuttur. MRG'de T2 ağırlıklı sekanslarda primer glial tümörler hiperintens izlenirken; bazı metastazlar, özellikle adenokanser metastazları daha kısa T2 relaksasyon süresi nedeni ile izohipointenstir. Metastaz ödemi genellikle korteksi tutmaz ve korpus kallozsumdan karşı hemisfere geçmez. Bu yönü ile primer glial tümörlerden ayırım olasıdır. Meningeal metastazlar meme, akciğer, mide malignitelerinde; melanom, medulloblastom, epandimom gibi SSS malignitelerinde, pineal tümörlerde, lösemi, lenfomada sık görülür. Normalde kontrastlı incelemelerde dura mater, falks serebri ve tentoryum serebelli kısa, lineer çizgiler şeklinde boyanırken, leptomeninkslerde kontrastlanma etkileşimi izlenmez. Leptomeningeal yayılımda sulkus ve sisternalarda difüz ya da nodüler şekilde; ependimal yayılımda ise ventrikül duvarı boyunca patolojik

boyanma saptanır. Meningeal lezyonların radyolojik bulguları nonspesifik olup benzer değişiklikler enfeksiyöz, granülomatöz patolojilerde de gelişebilmektedir. Postoperatif benign meningeal kalınlaşmanın yıllarca sürebileceği de unutulmamalıdır (43).

2.16.BEYİN TÜMÖRLERİNDE KONVANSİYONEL MRG:

Primer beyin tümörlerinin saptanmasında konvansiyonel MRG primer görüntüleme yöntemidir.Günümüzde 1,5 Tesla ve daha güçlü MR sistemleri gliomların anatomik-morfolojik görüntülemesinde yüksek çözünürlük ile üstün kalitede değerlendirme imkanı sağlar. Gliom görüntülemesinde T2 ağırlıklı, FLAIR, duyarlılığa dayalı görüntüleme, kontrast madde öncesi ve sonrasında T1A görüntüleme rutin uygulamada kullanılan sekanslardır. Güçlenen gradiyentler ve artan manyetik alan gücü sayesinde 3 boyutlu hacim görüntüleme yaygın olarak kullanılır hale gelmiştir. Konvansiyonel MRG ile lezyon saptandığında ilk yapılması gereken demiyelinizan lezyon, apse, parankimal hematom ve ensefalit gibi durumlarla ayırıcı tanısının yapılmasıdır. Beyin tümörlerinin tanısı lezyonun T1 ve T2 relaksasyon özelliği ve oluşturduğu kitle etkisine dayanarak yapılır. Konvansiyonel görüntüleme tümörün lokalizasyonu heterojenitesi, vaskülarizasyon, kontrast tutulumu, peritümöral ödemi, önemli anatomik- fonksiyonel merkezlere yakınlığı, ventriküler sistem, vasküler yapılar, kranial sinirler ile ilişkisinin değerlendirilmesinde primer rol oynar. Nekroz [glioblastoma multiforme (GBM)], hemoraji (yüksek dereceli gliom), kistik oluşumlar, kalsifikasyon (oligodendrogliom) gibi sekonder tümör bulguları ayırıcı tanıda yol göstericidir. Peritümöral ödem ve kontrast tutulumu kan beyin bariyeri (KBB) hasarı sonucu gerçekleşip daha çok yüksek dereceli gliomlarda izlenir. Bununla birlikte kontrast tutmayan gliomların yaklaşık 1/3'ünün yüksek dereceli olduğu gösterilmiş olup, tümörün kontrastlanma özelliği ile evresi arasında her zaman korelasyon olmadığı akılda tutulmalıdır. T2A/FLAIR'de tümörü çevreleyen hiperintensite, tümöral infiltrasyon ve vazojenik ödemin bir arada oluşturduğu "peritümöral ödem" olarak adlandırılır. Yüksek mitotik aktivite ve proliferasyona ikincil yetersiz perfüzyon, glioblastomlar için tipik bulgu olan nekroz ile sonuçlanır. T1A'da lezyona kıyasla daha az kontrast tutan nekrotik odaklar, tümöre düzensiz halkasal kontrastlanma görünümünü verir. Kontrastlanma paterni ve derecesi kitlenin aktif tümör odağına

ve nekroz derecesine bağlı değişir. Ancak yüksek dereceli gliomların bir kısmında nekroz, belirgin ödem ve kontrast tutulumu görülmeyebilir. Bu gibi durumlarda konvansiyonel MRG derecelemede yetersiz kalmaktadır. Gliomların yapı itibariyle düzensiz sınır, heterojen içyapı, heterojen kontrastlanma özelliği göstermesi ve çevre parankimi distorsiyona yol açma eğiliminde olması, tedavi takibinde yanıtı ve progresyonu değerlendirmede güçlük yaratır.

Gliomlarda tedavi seçenekleri cerrahi sonrası radyoterapi (RT) ve eş zamanlı adjuvan kemoterapi (Temozolomid, Bevacizumab) kullanımıdır. Tedaviye yanıtı değerlendirmede en sık kullanılan ektik kontrastlı MRG'dir. Tedaviye yanıt, kitlenin ekspansiyonu, kontrast tutan komponentinde kontrastlanmada azalma olarak belirtilebilir.

Takip tetkiklerinde boyut artışı "progresyon" kabul edilir. RT sonrası 6-12 ay arası yoğun ödemin baskın olduğu "radyonekroz " görülebilir. RT ile eş zamanlı temozolomid (TMZ) tedavisi hemen sonrası erken dönemde klinik kötüleşme olmadan tümör boyutunda artış, hücre yapısı-metabolizmasındaki değişiklikler ve KBB'de bozulma sonucu

kontrast tutulumunda artış ile 6 aylık takipte boyut olarak stabilite veya küçülme görülmesi "psödoprogresyon/yalancı progresyon" olarak adlandırılır. Anti-VEGF monoklonal antikoru olan antianjiojenik ajanların kullanımı sonrası tümör kontrastlanmasında hızlı gerileme ise "yalancı yanıt" olarak tanımlanır. Tariflenen tedaviye ikincil değişikliklerin saptandığı aşamada nüks olgulardan ayrımı tedavi programını yönlendirme ve sağkalıım açısından son derece önemlidir. Ancak bu ayrım konvansiyonel görüntüleme ile çoğu kez mümkün olamayabilir. Tümör anjiogenezini görüntülemede mikrovasküler içyapı ve hemorajik içeriğe duyarlı gradient eko teknikleri ve duyarlılığa dayalı görüntüleme (SWI) sekansından da yararlanılabilir. SWI sekansı kan ürünü, kalsifikasyon, demir içeriğine duyarlı, yüksek çözünürlüklü T2 ağırlıklı tekniktir (Tablo 1). Yapılan bir çalışmada yüksek dereceli gliomlarda SWI sekansında düşük dereceli gliom ve lenfomalardan farklı olarak artmış intratümöral duyarlılık değişimi görüntülenmiştir. Takipte konvansiyonel sekanslara ek alınan SWI sekansı RT'ye ikincil mikrohemorajileri ve antianjiojenik ajan tedavisi altında mikrovasküler değişiklikleri saptamada kullanışlı olsa bile tedavi yanıtı-nüks ayrımında konvansiyonel MRG tekniklerinin büyük

sınırlamaları bulunmaktadır. Aynı derecelemeye sahip gliomlarda tedaviye farklı yanıt-biyolojik davranış izlenebilir. Bu özellik son yıllarda immunohistokimyasal, moleküler araştırmaya ve spesifik tedavi protokollerinin geliştirilmesine neden olmuştur. WHO sınıflandırması tümörün anatomik lokalizasyonu, boyutu, cerrahi erişilebilirlik veya rezektabilitenin derecesi, biyolojik davranış, tedaviye yanıtın ön görülmesi gibi önemli konularda yetersiz kalmaktadır.

Benzer şekilde konvansiyonel görüntüleme de bu kriterleri öngörmede sınırlıdır. Tüm bu nedenlerden ötürü MR spektroskopi, perfüzyon ve permeabilite ağırlıklı görüntüleme, difüzyon tensör ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme gibi fonksiyonel görüntüleme teknikleri ile tedaviyi yönlendirme, erken tedavi yanıtını değerlendirme, öngörme ve evrelemede sınırlar aşılmaya çalışılmaktadır (44-48).

Tablo 1: Görüntüleme yöntemlerinin beyin tümörü araştırmasında kullanıldıkları alanlar

BT	Kitle etkisi, hidrosefali, herniasyon, hemoraji, kalsifikasyon
Pre-Post kontrast T1	Kontrastlanma özelliği, nekroz, tümörün kontrastlanan komponenti
T2*, duyarlılık görüntüleme (SWI)	Kan ürünleri, kalsifikasyon, RT'ye sekonder mikrohemorajiler
DAG / ADC	Artmış sellüleritede ADC'de azalma, post-operatif hasar
DTG	Navigasyon/cerrahi planlama öncesi traktografi PAG
PAG (en sık DSC)	Tümör/doku vaskularitesi
MR spektroskopi	Dokunun metabolik profili
fMRG	Pre-operatif fonksiyonel haritalama
T2 / T2 FLAIR	Peritümöral ödem (vazojenik ve infiltratif ödem), Tümörün kontrastlanmayan komponenti

ADC: görünür difüzyon katsayısı; BT: bilgisayarlı tomografi; DSC: Dynamic susceptibility contrast-enhanced; DTG: difüzyon
tensör görüntüleme; DAG: difüzyon ağırlıklı görüntüleme; fMRG: fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme; SWI:duyarlılığa dayalı görüntüleme

2.17.MR PERFÜZYON GÖRÜNTÜLEME (MRP):

Serebral perfüzyon, kapiller düzeyde kan ile doku arasında oksijen ve metabolit alışverişinin gerçekleşmesini sağlayan belli bir zamanda (dakika) belli bir miktardaki (100 gr) beyin dokusundan geçen kanın miktarıdır (ml).

Perfüzyon görüntüleme parankimal bölgede dağılan kanın kararlı durumunu ölçer. Perfüzyon yalnızca kan akımının hızı ya da hacmine bağlı değildir; dokunun kapiller yatağının yapısı da perfüzyonu etkiler. Büyük damarlardaki akımı gösteren MR ajiodan farklı olarak perfüzyon incelemede mikroskopik düzeyde kan akımı görüntülenir. MRP'de özel paramanyetik kontrast maddeler kullanılarak dokudaki kan akımı ve dokunun vaskülarizasyonu belirlenir. Böylece; serebral dokuda oluşan hasarlar ve yer kaplayan lezyonların neden olduğu hemodinamik değişiklikler izlenebilir. Konvansiyonel MR'de edinilemeyen kan hacmi, kan akımı, kontrast maddenin maksimuma ulaşma zamanı, kontrast maddenin ortalama geçiş zamanı ve dolaylı olarak dokunun oksijen düzeyi hakkında bilgi edinilebilir.

MRP'de parametreler: 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.

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

CBF (cerebral blood flow, beyin kan akımı) : Belirli bir bölgenin birim zamanda geçen kan miktarıdır. Bu parametre; dokudaki kapiller akım ve bölgesel beyin metabolizması hakkında bilgi verir. Normal CBF bir dakikada yaklasık 50 – 60 mililitreden daha büyüktür. CBF'nin 10-12 ml'nin altına inmesinin hücre membranında yetmezliğe ve hücre ölümüne sebep olduğuna inanılmaktadır.

MTT (mean transit time, ortalama geçis zamanı) : Kontrast maddenin arterden girişi ile venden çıkısı için gerekli süreyi gösterir. Matematiksel olarak ortalama geçiş zamanı hem CBV hem de CBF ile ilişkilidir. Bu iliksi aşağıdaki şu şekilde formülize edilir: MTT = CBV / CBF. CBV haritaları konsantrasyon – zaman ergilerinin altında kalan alanın matematik integrasyonu ile elde edilir.

Görüntülemede "dynamic susceptibility contrast" (DSC), "dynamic contrast enhanced" (DCE) ya da "arterial spin labeling" (ASL) teknikleri kullanılır.

ASL nin tek avantajı kontrast madde gerektirmeyen bir yöntem olmasıdır. Arteriyal kandaki hidrojen atomları spinlerinin bir manyetik alan oluşturması esasına dayanır. Bu MRP teknigi TOF MR anjiyografi ile aynı prensiplere dayanır. Eritrositler dokudaki kapiller yatağa girdiklerinde "inversiyon recovery" pulsları ile yüksel sinyal üretir. Bu etki perfüzyon haritalarını yorumlamak için kullanılır. Ancak pulsların uygulanması arasında geçen süre uzundur. Böylece görüntüleme süresi uzamaktadır. Bu teknikle elde edilen perfüzyon haritaları, yetersiz sinyal-gürültü oranı, dolayısıyla düsük uzaysal çözünürlüğe sahiptir. Ayrıca analiz programları her MR cihazında yoktur. Bu nedenlerle bu teknik geniş kullanım alanı bulamamıştır.

DSC ise daha yaygın olarak kullanılan tekniktir. Bu teknikte gadolinyumun T1 süresini kısaltma etkisinden daha çok T2 ya da T2* suseptibilite etkilerinden faydalanılır. T2 ağırlıklı spin eko görüntüleri kontrast maddeye daha az duyarlıdır ve anlamlı bir sinyal değişikliği elde edebilmek 2-4 misli kontrast madde vermek gerekir. Bu nedenle daha çok T2* etkilerinden faydalanılır. Gadolinyumun damar içerisine geçişi T2* etkisinde azalmaya ve beyaz cevherde sinyal kaybına neden olur. Bunun sebebi paramanyetik maddelerin manyetik alan distorsiyon etkilerinin olmasıdır. Paramanyetik kontrast ajanın beyin dokusu yatağı içerisindeki ilk geçişi sırasında sinyalin düşmesi her voksel için kosatrasyon-zaman egrisini yaratmak için kullanılır.

Kontrast madde damar içi aralıkta sınırlı olmakla birlikte onun suseptibilite etkisi damar duvarının ötesine de ulaşır. Böylelikle beyin dokusundaki her voksel için sinyal düşme derecesi hem dokudaki kapiller damarların lokal konsantrasyonlarına hem de kapiller damarlar içerisindeki gadolinyumun konsantrasyonuna bağlıdır. Beyin parankiminde intravasküler yolla verilen paramanyetik kontrast madde sağlam kapiller yatakta damar içinde kalır. Beyin kapillerleri içindeki kontrast madde ile çevre ekstravasküler alanda bir gradient farkı oluşur, bu gradient farkı spinlerde defaze edici etki ile sinyal kaybı yaratır. Bu durumda çevre parakim dokudan alınan sinyal yoğunluğu düşük olacaktır. Beyin dokusunun herhangi bir yerinde arteryel akım azalırsa, Gadolinyum etkisi de bu alanlarda azalacağından sinyal intensitesinde artış izlenecektir. Manyetik alan gradyentlerini hızlıca değiştirilebilen eko-planar görüntüleme yöntemleri çok kesitli

MRP bilgilerinin toplanmasını kolaylaştırır. Bu amaçla spin-eko ya da gradyent–eko sekansları kullanılır. Ancak genelde tercih edilen ekoplanar spin-eko sekanslarıdır. Çünkü bu sekans yalnızca kapiller yatak damarlarına yani mikrovasküler yapılara duyarlıdır. Gradyent-eko sekansları ise bu alana daha az duyarlıdır. Bu sekanslar ile hem kapiller yatak damarları hem de daha büyük kapasiteli damarlara ait sinyaller alındığından özellikle venöz yapıların kontaminasyonu CBV nin gerçek değerinin üstünde hesaplanmasına neden olabilir. Ayrıca gradyent eko sekansları manyetik suseptibilite artefaktlarına daha yatkındır. Bu artefaktlar kesit kalınlığının inceltilmesiyle azaltılabilir. Bu işlem sinyal-gürültü oranını azaltmakla beraber yine de yeterli tanısal görüntü sağlayabilir. Perfüzyon değerlendirilmesi için matematiksel işlemlerle hazırlanan haritalar çizdirilir. Perfüzyon haritaları elde etmek için iki matematiksel yöntem kullanılır. Bunlardan bir tanesi nondekonvolüsyon metodu, diğeri ise dekonvolüsyon metodudur. Nondekonvolüsyon metodunda konrast ajanın bolus olarak uygulanmasından sonra beyin parankimine “region of interest” (ROI) yerleştirilir. Fick prensibine göre birim zamanda, ROI içerisindeki kontrast miktarındaki değişiklik kan akımı ile orantılıdır ve bu bölgeyi besleyen arter ile drene eden ven arasındaki konsantrasyon farkına bağlı olarak arttırılabilir. Bu ilişki su sekilde ifade edilir; dCt(t)/dt=CBF.[Ca(t)-Cv(t)].

Ct(t), zaman ergisine karsı doku kontrast konsantrasyonudur. "Time-density curve (TDC)" (zaman–dansite egrisi) olarak da bilinir. Ca(t), besleyici arterin TDC’si, Cv(t), drene edici venin TDC’sidir. Dekonvolüsyon metodu hem kalitatif hem de kantitatif CBF bilgileri sağlar ve bu yöntem daha yavaş kontrast enjeksiyonuna izin verir. Bu metodun matematiksel ifadesi;

Ct(t) = CBF. [Ca(t) Ä R(t)] seklindedir. Bu formülde Ct(t), doku; Ca(t) arteryel zaman dansite egrisini gösterir. “Ä” sembolü matematik konvolüsyon operatörüdür. R(t) (impulse rezidü fonksiyon) teorik olarak beyin bölgesini besleyen arterdeki kan akımı ölçümü için kontrast maddenin bolus olarak verilmesinden sonra beklenen idealize doku TDC’sidir. Rezidü fonksiyonun plato süresi verilen kontrast maddenin kapiller yatakta kalış süresini yansıtır. Hem R(t) hem de kan akımı (CBF) dekonvolüsyon yöntemi ile hesaplanabilir. Hesaplanması için özel matematiksel

algoritmalar gerektiren dekonvolüsyon yöntemi görüntü gürültüsüne (noise) son derece duyarlıdır. Bu yöntemle MRP görüntülemede CBF basarı ile hesaplanabilir.

Günümüzde 1,5 Tesla ve daha güçlü MR sistemlerinde bu analizleri yapacak hazır yazılımlar bulunmaktadır.

2.18.MRP ÇEKİM TEKNİKLERİ

MR görüntülemede basarılı perfüzyon haritaları yaratmak için yeterli kontrast madde verilmesi gerekir. Uygulama için 18-20 gauge IV (intravenöz) kateter yeterli olmaktadır. Kontrast maddenin aynı formda gönderilmesini sağlayacak güçlü bir enjektör, veri analizini yapan yazılım programı başarılı perfüzyon incelemesi için gereken diğer temel şartlardır. 0,1-0,3 mmol/kg paramanyetik kontrast ajan (gadolinyum (Gd)), genis bir katater (18-20 gauge) aracılığıyla, otomatik enjektörle ve saniyede en az 5 ml hızla iv verilir. Damar yolunun durumuna göre bu miktar birkaç ml azaltılabilir. Dozun iki katına çıkarılması (0.2 mmol/kg) sinyal/gürültü oranını artırır. Kontrast madde sonrasında serum fizyolojik enjekte edilir. İncelenecek alanı içine alan 15-20 kesit seçilir. Perfüzyon parametrelerinin ölçülebilmesi için kontrast öncesi, konrastın uygulanması esnasında ve kontrast sonrası ardışık kesitler alınmalıdır. Kanın kapiller yataktaki seyri esnasında ardısık görüntüler arasındaki zaman aralığı en az 1-2 saniye olmalıdır. Çekim süresi 1-2dk olarak ayarlanıp kontrast uygulaması esnasında ve sonrasında en az 60 dinamik görüntü alınır. Saniyede 10 görüntü hızlı bir perfüzyon incelemesi için idealdir. Kaynak görüntüler zaman-sinyal intensite ergisini yaratmak için kullanılır ve bu daha sonra, DR2 = -ln[S(t)/S0] / echo time, seklinde formülize edilen zaman-konsantrasyon eğrisine (DR2) dönüstürülür. S(t) ve S0, belli bir t anındaki ve baseline anındaki sinyal intensiteleridir. DR2 egrileri analiz edilir ve her piksel için CBF, CBV, MTT ve "time to peak" (TTP) perfüzyon haritaları elde edilir. Kesitler arasındaki intervaller arttırılıp temporal rezolüsyon düsürülebilir. Ancak bu durumda zaman-sinyal egrisi daha az kesinlikle elde edilir. Perfüzyon haritaları yaratabilmek için gerekli olan bilgilerin islenmesi için uygulayıcı, kontrast maddenin ilk ulaştığı görüntü numarası ile kontrast maddenin beyin dokusu içerisindeki ilk geçişinin bittiği görüntü numarasını programa girmelidir. CBF haritalarının yorumlanması da ayrıca arteryel girdi fonksiyonu gibi uygun voksellerin uygulayıcı tarafından seçilmesini gerektirir. rCBV ve rCBF'yi

hesaplarken kullanılan ROI hacmi değişkendir. Düşük ROI ile yapılan ölçümün gürültü, büyük ROI ile yapılan ölçümün ise parsiyel volüm etkisi nedeniyle doğruluk değeri azalır. Bu nedenle ROI değerini lezyon hacmine göre ayarlamak gerekir. En doğru ölçümü yapmak için lezyon alanından yapılan multipl ölçümlerle en yüksek rCBV değeri saptanmalı ve değerlendirmelerde bu dikkate alınmalıdır. MRP haritaları serebral dolaşım hakkında kalitatif bilgiler saglar. "r" bu haritaların niteliksel (kalitatif) olduğunu ifade etmek için kullanılır (rCBV ve rCBF). CBF'nin kesin niceliksel değerleri klinikte rutin olarak kullanılmayan dekonvolüsyon yöntemi ile hesaplanabilir.

Günümüzde perfüzyon MRG kullanımı için birçok endikasyon bulunmaktadır. Perfüzyon, dokuya ait tanısal bilgi içeren temel bir fizyolojik görüntüleme yöntemidir. Kan damarlarının dokunun perfüzyonunu sağladığı düşünüldüğünde, perfüzyonun dokunun vasküler yapısı hakkında bilgi içerdiği anlaşılabilir. Daha kısa inceleme süresi ve post-processing zamanları, standart bir kontrast ajan dozu kullanılması ile perfüzyon MRG; intrakranyal kitle lezyonlarının incelemesinde, inmenin erken tanısı, iskemik penumbranın ortaya konması, primer tümör ve metastaz ayrımının yapılması, tümörlerin derecesinin ve patolojik subtipinin belirlenmesi, enfektif beyin hastalıklarında, tümör ve radyasyon nekrozu ayırıcı tanısı, migren ataklarında hemodinamik parametrelerde azalma, demanslarda izlenen serebral kan akım değişikliklerinin gösterilmesi, demyelinizan patolojilerde, epilepside, ilaç ve uyuşturucuların kan akımına etkisinin gösterilmesi ve sterotaksik biyopsiye kılavuzluk etmesi gibi geniş bir spektrumu kapsamaktadır (5, 49, 50).

Gliom derecelemesinde tüm ileri MR görüntüleme tekniklerinde en değerli parametrenin CBV haritalarından elde edilen rCBV oranı olduğunu belirten yayınlar mevcuttur. rCBV tümör dokusunun normal beyin parankimi ile karşılaştırılması ile oluşan göreceli bir değerdir. Vasküler proliferasyon tümör derecelemesinde primer ve üstün tümöral belirteç olup yüksek dereceli gliomlarda tümöral anjiogenezde artış söz konusudur. Neovaskülarizasyonda KBB zayıf olmaya eğilimlidir, bu da düşük molekül ağırlıklı gadolinyumun ekstravazasyonuna ve tümöral CBV değerinde düşmeye neden olur. rCBV oranları ile vaskülarite arasında korelasyon olduğuna dikkat çeken araştırmalar mevcut olup glial tümörlerde rCBV değerine bakılarak evre ve prgnoz hakkında yayarlı bilgiler sağladığı ifade edilmektedir. Düşük

dereceli tümör içerisinde ölçülen yüksek rCBV değeri neovaskülarizasyonun işareti olup tümörde ileriki aşamada derece artışını öngörmektedir (8).

Gliom alt tiplendirmesine klasik olarak yardımcı genetik ve moleküler biyobelirteçler kullanılır. Oligodendrogliomlar tüm glial kitlelerin %30'unu oluşturup; uzun sağkalım, iyi kemoterapi yanıtı ve karakteristik genetik farklılıkları ile bilinir. Oligodendrogliomların evre 2 olduğu halde sanılanın aksine yüksek rCBV değerleri göstermesi akılda bulundurulmalıdır.

Bunun sebebi "chicken wire" olarak adlandırılan neoanjiojenik damar yapılanmasıdır. Neovaskülarizasyonda artış yüksek CBV'ye bu durum da DSC görüntülemede GBM ile ayrımda zorluğa neden olabilir. Konvansiyonel MRG'de ağırlıklı frontal kortikal yerleşim, tümör içi kistik yapılar, kalsifikasyonlara sekonder suseptibilite değişiklikleri oligodendrogliom tanısında yol gösterir. Koroid pleksus tümörleri ventriküler sistem kaynaklı gliomlardır. Genellikle KBB içermeyen, geçirgenliği artmış kapillerlerden oluşan hipervasküler tümörlerdir. Bu durum rCBV değerinde azalmış ve abartılmış değerlere neden olur. Primer serebral lenfomanın tedavisinde total rezeksiyonun rölatif kontrendike ve morbidite-mortaliteyi arttırması gliomlardan ayırıcı tanısının kesinlikle yapılmasını gerektirir. Glioblastomlar ile karşılaştırıldığında DSC-T2* perfüzyon görüntülemede rCBV değerinde çok daha hafif artış izlenir. DAG' da artmış sellüleriteye bağlı difüzyon kısıtlaması bilinen bir

özelliğidir. Metastatik lezyonlar %30 oranında tek lezyon olarak prezente olur. Lenfomalar koroid pleksus tümörleri gibi erken vasküler fazda kontrastlanma göstermektedir. Yüksek dereceli gliom ve metastaz ayrımında; gliomlarda peritümöral infiltrasyon ve neovaskülarizasyonun olması, metastazda ise anjiogenezin izlenmemesi ve hücre infiltrasyonu; MRP'de gliomlarda rCBV'de yükseklik, metastazda ise normal parankime göre anlamlı fark olmaması ile karşılık bulur. Tedavi sonrası ilk haftada bölgesel rCBV oranının 2,6'dan fazla olması olası rekürrens, 0,6' dan düşük olması psödoprogresyon açısından fikir verir. rCBV değerleri ile tümör derecesi arasında sıkı bir korelasyon vardır (51). rCBV haritaları tümör içerisindeki neovaskülarizasyonu, aktif tümör varlığı ve tümör sınırını yüksek çözünürlük ve oranda gösterdiği için biyopsi ve cerrahi öncesi kullanılır hale gelmiştir. Ayrıca düşük dereceli gliomlarda tümör içi malign transformasyon ve

dediferansiasyon riski hakkında konvansiyonel görüntülemede görünür hale gelmeden fikir verir. Büyük gliomların zamanla dediferansiasyon gösterebildiği ve düşük derece gliomlarda artmış rCBV gösteren odakların yüksek dereceye transformasyon gösterebileceği bilinmektedir. Yüksek rCBV değerlerinin alındığı düşük dereceli gliomlarda kötü prognoz izlenir. Son çalışmalar transformasyonun T1A'da kontrast tutulumundan yaklaşık 12 ay önce ortaya çıkan rCBV değerinde anlamlı artış ile anlaşılabileceğini iddia etmektedir (52).

ASL tekniği ile kan manyetik olarak işaretlenerek dokudaki CBF haritaları çıkarılabilir. Bu teknikte hipoperfüze alanlar düşük derece veya nekroza, yüksek derece hiperperfüze alanlara karşılık gelmektedir. Çalışmalar ASL tekniğinde CBF (rCBF) değerinde düşük yüksek dereceli gliomlarda anlamlı bir fark olduğu (0,64-1,54) ve evrelemede son derece yardımcı olduğunu göstermektedir. Ancak bu yöntemin de yavaş akımın görüldüğü düşük dereceli gliomlarda rCBF değerini normalden az gösterdiği bildirilmiştir.

Yoğun içerik ve sellülerite sebebiyle apseler nekrotik tümörlere göre DAG'da daha çok difüzyon kısıtlarlar. Bununla birlikte glioblastomların bir kısmı da nekrotik, hemorajik içerik ve superpoze enfeksiyona ikincil belirgin difüzyon kısıtlayabilir. Bir çalışmada apsenin nekrotik duvarında bölgesel rCBV'de azalma, yüksek derece gliomlarda ise aktif anjiogeneze bağlı rCBV'de artışın tanıya yardımcı olabileceği savunulmuştur (53). SWI sekansında "çift halka işareti" gliomlarda görülmezken beyin apsesinde tipiktir.

2.19.DCE-PERMEABİLİTE GÖRÜNTÜLEME

Permeabilitenin incelenmesinde kullanılan metodlardan biri de T1 ağırlıklı serilerle elde edilen dinamik kontrastlı incelemelerdir. Konvansiyonel MRG'de paramanyetik bir kontrast maddenin enjeksiyonunu takiben tek bir seferde görüntü elde edilmektedir. Kontrastlanan lezyonların varlığı tek bir statik görüntü ile ortaya konmaktadır. Buna karşın DCE MRG-permeabilite görüntüleme metoduyla, bir seri hızlı T1 görüntüleme yapılarak kontrast maddenin vasküler yataktan ekstravazasyonu, beyin parankimi içerisine değişmiş olan permeabilite dinamikleri sayesinde geçişi, takip edilebilmektedir.

Kontrast enjeksiyonundan önce elde edilen prekontrast seriler ile karşılaştırma yapılarak farklı kompartmanlardan elde edilen intensite temelli veriler

farmakokinetik bilgiler ışığında işlenerek kontrast maddenin kompartmanlar arası yerdeğiştirme dinamikleri ortaya konmaktadır. Bu bilgiler sayesinde intravasküler boşluktan interstisyel alana doğru gerçekleşen transfer nicel verilerle ifade edilebilmektedir (Ktrans ya da K1).

BT perfüzyon incelemelerinde konsantrasyon/sinyal değişiklikleri daha düzenli iken, MRP incelemelerinde bu değişikler nonlineer bir halde oluşmakta, bu sebeple de analizde nonlineer matematiksel işlemler kullanılmaktadır. Bu durum da süreci bir nebze daha karmaşık hale getirmektedir. K trans değeri bir hücre membranı ile ayrılmış iki kompartman arasındaki hareketliliği tanımlayan bir veridir. Kan akımı yavaşladığında, iki membran arasındaki geçiş dinamikleri daha çok perfüzyon etkenine bağlı şekillenecektir. Bu durumda da Ktarns değerinin permeabiliteyi olduğundan daha düşük gösterebileceği öne sürülmektedir. Ktrans değerinin oluşturulmasında kullanılan matematiksel metodlar, ilk anda elde edilen voksel değerlerinin intravasküler alandan gelen sinyallere; daha sonra elde edilen verilerin ise ekstravazasyona ait olduğunu kabul etmektedir. Bu hesaplama metodu özellikle kan beyin bariyerinin olmadığı tümörlerde (memenjiom ya da primer santral sinir sistemi lenfoması gibi) Ktrans değerlerinin hatalı hesaplanmasına neden olmaktadır. Tüm bu kısıtlılıklara rağmen Jackson ve ark tarafından yeni tanı almış glial tümörü olan hastalarla yapılan bir çalışmada, Ktrans verilerinin tekrarlanabilir olduğunu ortaya koymuştur.

Bu tekniğin en önemli üstünlüğü KBB'nin işlevini ve mikrovasküler permeabilitesini klinik ve patolojik verilerle oldukça tutarlı olarak ortaya koyabilmesidir.

DCE incelemelerine ait verilerin, DSC MRG tetkikinden elde edilen veriler üzerinden farklı matematiksel formüller ile elde edilebileceğini iddia eden yayınlar da mevcuttur; ancak bu yolla elde edilen verilerin DCE MRG kadar güvenili olmadığını vurgulayan çok sayıda yayın mevcuttur. DCE MRG tekniğinin, DSC MRG yani perfüzyon MRG ye kıyasla kısıtlı olduğu alanlardan biri de inceleme süresinin daha uzun olmasıdır (3, 54-56) .

Gliomlarda rCBV değeri ve sağkalım ilişkisi hakkında birçok araştırma yapılmıştır. rCBV değeri ile derece, yüksek derece gliomlarda ise ktrans değeri ile rCBV'den bağımsız sağ kalım hakkında öngörü sahibi olunabilir. Cao ve ark. ları

(57) radyoterapi öncesi tümörde hiperperfüze içerik oranı FLAIR' de tümör hacminin sağ kalım ile ilişkisini ortaya koymuştur. Yüksek derece gliomlarda tedavi sonrası tümörün mikrovaskülarite ve difüzyon karakteristiğinde olan değişiklikler ile psödoprogresyon, tümöral dokuda CBV, CBF değerlerini içeren renkli kodlanmış parametrik yanıt haritaları ile değerlendirilebilir.

Perfüzyon teknikleri radyonekroz-tümör, tümör rekürrensi ayrımında rCBV ve ktrans değerleri ile yardımcıdır. Nekrotik dokuda rCBV değerlerinde azalma (0.21-0.71), aktif tümör dokusunda ise rCBV değerinde artış (0.55- 4.64) gözlenen çalışmalar mevcuttur (58).

Günümüzde yüksek rezolüsyonlu yapısal görüntüleme yanında fizyolojik görüntüleme tekniklerinin rutinde kullanılır hale gelmesi primer beyin tümörlerinin görüntüleme ve klinik yaklaşımında büyük kolaylık sağlamıştır. Tümör davranışı ve görüntüleme etkinliği beyin tümörleri tedavisine yol gösteren temel faktörlerdir. Dokuda metabolik aktivite ve fizyolojik değişikliklerin görüntülemesi gliomların histopatolojik özelliklerinin gösterilmesine bu da tümörlerin daha iyi tanımlanmasına olanak sağlamıştır. Nöropatolojik gliom sınıflandırmasının asıl amacı prognozu ön görmek ve tedavi etkinliğini arttırmaktır. Son yıllarda tümör spesifik tedavi yöntemlerindeki gelişmeler de histopatolojik subtiplendirme ve bunun yanında tümör özgü görüntüleme parametrelerinin önemini ortaya koymaktadır. Gliomlarda tümör görüntüleme pre-operatif tanı, tümör derecesi ve prognozunun belirlenme, radyoterapi ve cerrahi planlama, tedaviyi yönlendirme amaçlamaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme bu hasta grubunda non-invazif teknik olması ile klinik yaklaşımda etkinliğini korumaktadır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Ağustos 2016 ila Ağustos 2017 tarihleri arasında Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniğinde gerçekleştirilmiştir.

Gerçekleştirmiş olduğumuz çalışma için Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama Kurulu'nun onayı alınmıştır.

Mevcut çalışmaya patolojik olarak primer beyin tümörü tanısı almış, operasyon öncesi permeabilite MRG ve perfüzyon MRG tetkikleri yapılmış olan hastalar dahil edilmiştir. Patolojik tanısı bulunmayan, perfüzyon ve permeabilite tetkiklerinden herhangi biri mevcut olmayan hastalar ile patoloji sonucunda primer beyin tümörü tanısı almamış hastalar (metastaz vs. gibi) çalışma dışı bırakılmıştır.

Belirtilen esaslara göre toplamda 48 hasta çalışma kapsamında incelenmiş, 10 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma popülasyonu 38 hastadan oluşmuştur.

Çalışmaya dahil hastaların permeabilite MRG (ktrans, Ve), perfüzyon MRG (CBV,CBF) verileri ve patoloji sonuçları ile yaş ve cinsiyet gibi sosyodemografik özellikleri kaydedilmiştir.

Hastalar patoloji sonuçlarına göre WHO sınıflaması esas alınarak gruplanmıştır. WHO evre 1 ve 2 hastalar düşük evreli tümöre sahip hastalar, evre 3 ve 4 hastalar ise yüksek evreli tümöre sahip hastalar olarak sınıflanmıştır. Perfüzyon ve permeabilite parametrelerinin tümör evresini tespit etmedeki başarısı hem evre 1-2-3 ve 4 arasında değerlendirilmiş hem de düşük ve yüksek evre tümör grupları için değerlendirme gerçekleştirilmiştir.

Hastaların MRG tetkikleri, DCE-permeabilite MRG ve DSC-perfüzyon MRG verilerini elde etmek için iki fazlı olarak gerçekleştirilmiştir. Tüm çekimler 1,5 Tesla MR sisteminde (Magnetom Aera, Siemens Healthcare GmbH, Erlangen) faz dizilimli yüzeyel vücut sargısı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. MRG protokolü belirtilen sekansları içermektedir: T1- ağırlıklı görüntüler (AG) (gradient-echo, 250 ms repetition time (TR)/3.5 ms echo time (TE), 70 - flip angle, 220 - 220 field of view (FOV), 5 mm kesit kalınlığı), T2AG (turbo spin-echo, 5500 ms TR/93 ms TE, echo-train factor ¼ 18, 150 - flip angle, 220 - 220 FOV, 5mm kesit kalınlığı), fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR; 9000 ms TR/2500 ms inversion time (TI), 95 ms TE, echo-train factor ¼ 12, 150 - flip angle, 220 - 220 FOV, 5mm kesit kalınlığı).

Permeabilite MRG iki aşamalı veri toplama süreci ile elde edilmektedir. İlk aşamada T1 haritaları oluşturulmakta ikinci aşamada ise T1AG dinamik inceleme verileri elde edilmektedir. T1 haritalarının hesaplanması üç boyutlu, interpole, nefes tutmalı, sekanslar ile (VIBE; 5.1ms TR/1.8 ms TE, 2 - and 15 - flip angle, number of excitations (NEX) ¼ 8 ve 6,

4 mm kesit kalınlığı, 250 - 250 mm FOV, 192 - 138 mm matriks boyutu) gerçekleştirilmektedir. T1AG dinamik verilerin elde edilmesi için de VIBE metodu kullanılmaktadır (4,3 ms TR/1.5 ms TE, 15 - flip angle, NEX ¼ 1, 4 mm kesit kalınlığı,250 - 250mmFOV,192 - 138mm matriks boyutu, number of phases ¼ 50). 4. Tur veri eldesini takiben 0,1 mmol/kg gadobutrol otomatik enjektör yardımıyla, 3 ml/sn hızla enjekte edilmektedir. Takiben, 3 ml/sn hızla, toplam 25 ml salin infüzyonu gerçekleştirilmektedir. Yaklaşık 50 zaman puanlık bir sürede 1000 görüntü, 5.5 saniyelik bir temporal rezolüsyon ile elde edilmektedir. Permeabilite MRG haritaları Tissue 4D, Siemens Healthcare, Erlangen, Almanya, programı kullanılarak elde edilmiştir.

Permeabilite incelemesinin bitimini takiben, perfüzyon MRG gerçekleştirilmiştir. Perfüzyon MRG için dinamik T2*AG görüntüler gradient-echo echo-planar görüntüleme kullanılarak elde edilmektedir (1880 ms TR/30 ms TE, 90 - flip angle, NEX ¼ 1, 5mm kesit kalınlığı, 25 sections, 230 - 230 mm FOV, 128 - 128 mm matriks boyutu). Yaklaşık 7.6 saniyelik bir bekleme süresini takiben, 3 ml/sn hızla 0.15 mmol/kg Gadobutrol enjekte edilmiştir.

Perfüzyon MRG verilerinin eldesi için Siemens Healthcare yazılımı kullanılmıştır. Bu yazılımda karşı taraf orta serebral arter, arteryel veri eldesi için kullanılmaktadır. Renkli ve gri skala CBV haritaları oluşturulmaktadır.

Lezyonların CBV, CBF, Ktrans ve Ve değerlerinin optimal tespiti için, lezyon üzerine üç farklı ROI (ilgi bölgesi- region of interest) yerleştirilmiş elde edilen en yüksek değerler veri olarak kaydedilmiştir. ROI alanlarının, değerlendirmeyi daha kesin kılmak ve tümör heterojenitesinin etkisini minimal hale getirmek adına yaklaşık 3 mm^2 olarak belirlenmesine gayret edilmiştir. ROI yerleştirilecek alanın seçimi, nekrotik-kistik alanları ekarte etmek amacıyla, kontrastlı T1AG görüntüler kullanılarak, yoğun kontrastlanan alanların tercih edilmesiyle gerçekleştirilmiştir.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ortanca (min-max) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Sayısal değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında student T testi ve Mann-Whitney U testi, üç ve daha fazla grupların karşılaştırılmasında ANOVA ve Kruskall Wallis H testi kullanıldı. Anova testi için post-hoc analizinde Bonferroni testi kullanıldı, Kruskall Wallis H testinde post-hoc analizinde Dunn's testi kullanıldı. Kategorik verilerin kıyaslanmasında Ki-Kare ve Fisher'in Kesin Ki-Kare testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişki Pearson ve Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Tanısal testlerin gücü ve yeterliliği duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer kestirim değeri ROC Curve analizi ile ölçüldü. Kestirim değeri Youden indeks metodu ile hesaplandı.

İstatistiksel analizlerde $p<0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırma popülasyonu evre 4, 8 hasta (%21,1); evre 3, 14 hasta (%36,8); evre 2, 14 hasta (%36,8) ve evre 1, 2 hasta (%5,3) olmak üzere 38 hastadan oluşmaktadır. Hastaların patolojik tanıları ve demografik bilgileri tablo 2 de sunulmuştur. Hastaların %57,9 u (n:22) yüksek evre ve %42,1 i (n:16) düşük evreydi. Hastaların yaş aralığı 9-79 yıl olup ortalaması 46,8±17,7 yıldı. Cinsiyet dağılımı %57,9 erkek (n:22), %42,1 kadın (n:16) şeklindeydi.

Hastaların CBV dağılımı 1.77-6.89 aralığında olup ortalaması 4.18±1.7 idi. CBF dağılımı 1.62-7.00 aralığında olup ortalaması 4.0±1.6 idi. Ktrans dağılımı 0.01-0.21 aralığında olup ortancası 0.04 idi. Ve dağılımı 0.02-0.70 aralığında olup ortancası 0.32 idi.

Yüksek evre hastalarda ortalama yaş düşük evre hastalara kıyasla yüksekti (56.05±11.12 karşı 34.00±17.33; $p<0.001$). Yüksek ve düşük evre hastalarda cinsiyet dağılımı anlamlı farklılık göstermedi ($p>0.05$). Yüksek evre hastalarda düşük evre hastalara kıyasla ortalama CBV (5.48±0.72 karşı 2.41±0.55; $p<0.001$). Ortalama CBF (5,10±1.21 karşı 2.46±0.57; $p<0.001$), ortanca Ktrans (0.1 karşı 0.02; $p<0.001$), ortanca Ve (0.49 karşı 0.12; $p<0.001$) yüksek saptandı (Tablo 3).

Evre 4 hastalarda evre 3 hastalara kıyasla ortalama CBV yüksekti, evre 3 hastalarda ise evre 1-2 hastalara kıyasla ortalama CBV yüksek saptandı (Evre 1-2:2.41±0.55 karşı Evre 3:5.03±0.35 karşı Evre 4:6.27±0.45; $p<0.001$) (Tablo 4).

Evre 1-2 olan hastaların ortalama yaşı evre 3 ve evre 4 hastalara kıyasla düşüktü. Evre 3 ve evre 4 olan hastalarda ise ortalama yaş farklılık göstermedi (Evre 1-2: 34.00±17.33 karşı Evre 3: 58.57±12.67 karşı Evre 4:51.63±6.19; $p<0.001$). Cinsiyet dağılımı evre dereceleri arası farklılık göstermedi (Tablo 4).

Evre 4 hastalarda evre 3 hastalara kıyasla ortalama CBF yüksekti, evre 3 hastalarda ise evre 1-2 hastalara kıyasla ortalama CBF yüksek saptandı (Evre 1-2: 2.46±0.57karşı Evre 3: 4.33±0.58 karşı Evre 4: 6.45±0.72; $p<0.001$) (Tablo 4).

Tablo 2: Hastaların demografik özellikleri ve patolojik tanıları:

Hasta numarası	Yaş	Cinsiyet	Gliom evresi
1	9	E	1
2	11	K	1
3	27	E	2
4	35	E	2
5	42	K	2
6	62	E	2
7	22	K	2
8	31	E	2
9	41	K	2
10	67	E	2
11	19	E	2
12	14	K	2
13	52	E	2
14	28	K	2
15	47	E	2
16	37	E	2
17	45	E	3
18	70	E	3
19	38	E	3
20	42	E	3
21	47	E	3
22	51	E	3
23	58	K	3
24	62	K	3
25	64	K	3
26	67	E	3
27	77	K	3
28	79	E	3
29	62	K	3
30	58	K	3
31	48	E	4
32	45	E	4
33	47	K	4
34	52	K	4
35	51	K	4
36	61	K	4
37	48	E	4
38	61	E	4
E: Erkek K: Kadın			

Tablo 3: Yüksek ve düşük evre hastalarda demografik ve laboratuvar bulguların dağılımı

Değişkenler	Yüksek Grade n=22	Düşük Grade n=16	p
Yaş	56,05±11,12	34±17,33	<0,001*
Cinsiyet			
Kadın	10(45,5)	6(37,5)	0,744
Erkek	12(54,5)	10(62,5)	
rCBV	5,48±0,72	2,41±0,55	<0,001*
CBF	5,10±1,21	2,46±0,57	<0,001*
kTrans	0,1(0,03-0,21)	0,02(0,01-0,04)	<0,001*
Ve	0,49(0,26-0,71)	0,12(0,02-0,26)	<0,001*

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.
Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (min-max) olarak gösterildi.
Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.
*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.

Evre 4 hastalarda evre 3 hastalara kıyasla ortanca Ktrans yüksekti, evre 3 hastalarda ise evre 1-2 hastalara kıyasla ortanca Ktrans yüksek saptandı (Evre 1-2: 0.02 karşı Evre 3: 0.08 karşı Evre 4: 0.17; p<0.001) (Tablo 4).

Evre 4 hastalarda evre 3 hastalara kıyasla ortanca Ve yüksekti, evre 3 hastalarda ise evre 1-2 hastalara kıyasla ortanca Ve yüksek saptandı (Evre 1-2: 0.12 karşı Evre 3: 0.38 karşı Evre 4: 0.70; p<0.001) (Tablo 4).

Tablo 4: Evresine göre hastalarda demografik ve laboratuvar bulguların dağılımı

Değişkenler	Grade			p
	1-2 n=16	3 n=14	4 n=8	
Yaş	34,00±17,33	58,57±12,67†	51,63±6,19†	<0,001*
Cinsiyet				
Kadın	6(37,5)	6(42,9)	4(50,0)	0,913
Erkek	10(62,5)	8(57,1)	4(50,0)	
rCBV	2,41±0,55	5,03±0,35†	6,27±0,45†‡	<0,001*
CBF	2,46±0,57	4,33±0,58†	6,45±0,72†‡	<0,001*
kTrans	0,02 (0,01-0,04)	0,08† (0,03-0,15)	0,17†‡ (0,08-0,21)	<0,001*
Ve	0,12 (0,02-0,26)	0,38† (0,26-0,67)	0,70†‡ (0,38-0,71)	<0,001*

Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama±standart sapma olarak gösterildi.
Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ortanca (min-max) olarak gösterildi.
Kategorik değişkenler sayı(%) olarak gösterildi.
*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.
†: Grade 1-2 grubuna kıyasla farklılık göstermektedir (p<0,05)
‡: Grade 3 grubuna kıyasla farklılık göstermektedir (p<0,05)

Tüm popülasyonda CBV düzeyi ile CBF düzeyi (r= 0.944; p<0.001). Ktrans düzeyi (r=0.849; p<0.001) ve Ve düzeyi (r=0.930; p<0.001) arasında pozitif korelasyon saptandı. Evre 1-2 hastalarda CBV düzeyi ile CBF düzeyi ve Ve düzeyleri arasındaki pozitif ilişki devam ederken, Ktrans ile olan ilişki anlamlılığını kaybetti. Evre 3 hastalarda ise CBV düzeyi ile CBF arasında pozitif ilişki devam ederken, Ktrans ve Ve düzeyleri ile ilişki saptanmadı, Evre 4 hastalarda CBV düzeyi ile CBF düzeyi arasında pozitif ilişki devam ederken, Ktrans ve Ve düzeyleri ile ilişki saptanmadı (Tablo 5).

Tüm popülasyonda CBF düzeyi ile CBV düzeyi (r= 0.944; p<0.001), Ktrans düzeyi (r=0.870; p<0.001) ve Ve düzeyi (r=0.937; p<0.001) arasında pozitif korelasyon saptandı. Evre 1-2 hastalarda CBF düzeyi ile rCBV düzeyi ve Ve düzeyleri arasındaki pozitif ilişki devam ederken, Ktrans ile olan ilişki anlamlılığını kaybetti. Evre 3 hastalarda ise CBF düzeyi ile CBV, Ktrans ve Ve düzeyleri ile olan pozitif ilişki devam etti. Evre 4 hastalarda CBF düzeyi ile rCBV ve Ve düzeyi

arasında pozitif ilişki devam ederken, Ktrans düzeyleri ile ilişki saptanmadı (Tablo 5).

Tüm popülasyonda Ktrans düzeyi ile rCBV düzeyi (r= 0.849; p<0.001), CBF düzeyi (r=0.870; p<0.001) ve Ve düzeyi (r=0.867; p<0.001) arasında pozitif korelasyon saptandı. Evre 1-2 hastalarda Ktrans düzeyi ile rCBV, CBF ve Ve düzeyleri arasındaki pozitif ilişki anlamlılığını kaybetti. Evre 3 hastalarda ise Ktrans düzeyi ile CBF ve Ve düzeyleri ile olan pozitif ilişki devam etti. Evre 4 hastalarda Ktrans düzeyi ile rCBV, CBF ve Ve düzeyleri arasındaki pozitif ilişki saptanmadı (Tablo 5).

Tablo 5: rCBV, CBF, Ktrans ve Ve düzeyleri arasındaki ilişki

Değişkenler		**rCBV**		**CBF**		**ktrans**	
		r	**p**	**r**	**p**	**r**	**p**
Tüm Popülasyon	rCBV	-	-	0,944	<0,001*	0,849	<0,001*
	CBF	0,944	<0,001*	-	-	0,870	<0,001*
	ktrans	0,849	<0,001*	0,870	<0,001*	-	-
	Ve	0,930	<0,001*	0,937	<0,001*	0,867	<0,001*
1-2	rCBV	-	-	0,786	<0,001*	0,401	0,123
	CBF	0,786	<0,001*	-	-	0,397	0,128
	ktrans	0,401	0,123	0,397	0,128	-	-
	Ve	0,665	0,005*	0,671	0,004*	0,397	0,128
3	rCBV	-	-	0,792	0,001*	0,357	0,210
	CBF	0,792	0,001*	-	-	0,597	0,024*
	ktrans	0,357	0,210	0,597	0,024*	-	-
	Ve	0,506	0,065	0,651	0,012*	0,757	0,002*
4	rCBV	-	-	0,722	0,043*	0,167	0,693
	CBF	0,722	0,043*	-	-	0,143	0,736
	ktrans	0,167	0,693	0,143	0,736	-	-
	Ve	0,690	0,058	0,762	0,028*	0,262	0,531

*p<0,05 istatistisel anlamlılığı göstermektedir.

4.1. YÜKSEK EVRE ÖNGÖRMEDE TANISAL DEĞERLENDİRME

rCBV düzeyi %100 duyarlılık ve %100 özgüllük ile yüksek evre tümörü öngörmede kestirim değeri >2.25 olarak saptandı. Kestirim değerine ait testin yüksek evre olarak saptadığı hastaların %100 ü gerçekten yüksek evreydi. Kestirim değerine ait testin düşük evre olarak saptadığı hastaların %100 ü gerçekten düşük evreydi (AUC:1.000; p<0.001) (Tablo 5).

CBF düzeyi %100 duyarlılık ve %100 özgüllük ile yüksek evre tümörü öngörmede kestirim değeri >2.02 olarak saptandı. Kestirim değerine ait testin yüksek evre olarak saptadığı hastaların %100'ü gerçekten yüksek evre idi. Kestirim değerine ait testin düşük evre olarak saptadığı hastalar ın %100 gerçekten düşük evre idi (AUC:1,000; p<0.001) (Tablo 5).

Ktrans düzeyi %81.82 duyarlılık ve %100 özgüllük ile yüksek evre tümörü öngörmede kestirim değeri >0.043 olarak saptandı. Kestirim değerine ait testin yüksek evre olarak saptadığı hastaların %100 ü gerçekten yüksek evreydi, Kestirim değerine ait testin düşük evre olarak saptadığı hastaların %22,4 ü gerçekten düşük evreydi. (AUC: 0.962; p<0.001) (Tablo 6).

Ve düzeyi %100 duyarlılık ve %100 özgüllük ile yüksek evre öngörmede kestirim değeri >0.255 olarak saptandı. Kestirim değerine ait testin yüksek evre olarak saptadığı hastaların %100'ü (+PD) gerçekten yüksek evre idi. Kestirim değerine ait testin düşük evre olarak saptadığı hastaların %100 (-ND) gerçekten düşük evre idi (AUC:1.000; p<0.001) (Tablo 6).

4.2. EVRE 3'Ü ÖNGÖRMEDE TANISAL DEĞERLENDİRME

rCBV düzeyi %100 duyarlılık ve %100 özgüllük ile yüksek evre öngörmede kestirim değeri >3.25 olarak saptandı. Kestirim değerine ait testin yüksek evre olarak saptadığı hastaların %100 ü gerçekten yüksek evreydi. Kestirim değerine ait testin düşük evre olarak saptadığı hastaların %100 ü gerçekten düşük evreydi (AUC:1.000; p<0.001) (Tablo 6).

CBF düzeyi %100 duyarlılık ve %100 özgüllük ile yüksek evre öngörmede kestirim değeri >3.22 olarak saptandı. Kestirim değerine ait testin yüksek evre olarak saptadığı hastaların %100 ü gerçekten yüksek evreydi. Kestirim değerine ait testin düşük evre olarak saptadığı hastaların %100 ü gerçekten düşük evreydi. (AUC:1.000; p<0.001) (Tablo 6).

Ktrans düzeyi %92.86 duyarlılık ve %81.25 özgüllük ile yüksek evre öngörmede kestirim değeri >0.038 olarak saptandı. Kestirim değerine ait testin yüksek evre olarak saptadığı hastaların %98,9'u gerçekten yüksek evre idi. Kestirim değerine ait testin düşük evre olarak saptadığı hastaların %37,4'ü gerçekten düşük evre idi (AUC: 0.940; p<0.001) (Tablo 6).

Ve düzeyi %100 duyarlılık ve %100 özgüllük ile yüksek evre öngörmede kestirim değeri >0.255 olarak saptandı. Kestirim değerine ait testin yüksek evre olarak saptadığı hastaların %100 ü gerçekten yüksek evreydi. Kestirim değerine ait testin düşük evre olarak saptadığı hastaların %100 ü gerçekten düşük evreydi (AUC:1.000; p<0.001) (Tablo 6).

4.3.EVRE 4'Ü ÖNGÖRMEDE TANISAL DEĞERLENDİRME

rCBV düzeyi %100 duyarlılık ve %92.86 özgüllük ile yüksek evre öngörmede kestirim değeri >5.67 olarak saptandı. Kestirim değerine ait testin yüksek evre olarak saptadığı hastaların %99,6'sı yüksek evre idi. Kestirim değerine ait testin düşük evre olarak saptadığı hastalar ın %100 gerçekten düşük evre idi (AUC:0.991; p<0.001) (Tablo 6).

CBF düzeyi %100 duyarlılık ve %100 özgüllük ile yüksek evre öngörmede kestirim değeri >5.44 olarak saptandı. Kestirim değerine ait testin yüksek evre olarak saptadığı hastaların %100'ü gerçekten yüksek evreydi. Kestirim değerine ait testin düşük evre olarak saptadığı hastaların %100 gerçekten düşük evre idi (AUC:1.000; p<0.001) (Tablo 6).

Ktrans düzeyi %75 duyarlılık ve %85,7 özgüllük ile yüksek evre öngörmede kestirim değeri >0.111 olarak saptandı. Kestirim değerine ait testin yüksek evre olarak saptadığı hastaların %99 u gerçekten yüksek evreydi. Kestirim değerine ait testin düşük evre olarak saptadığı hastaların %15,3 ü gerçekten düşük evreydi (AUC: 0.853; p<0.001) (Tablo 6).

Ve düzeyi %87,5 duyarlılık ve %78.57 özgüllük ile yüksek evre öngörmede kestirim değeri >0.49 olarak saptandı. Kestirim değerine ait testin yüksek evre olarak saptadığı hastaların %98,7 si gerçekten yüksek evreydi. Kestirim değerine ait testin düşük evre olarak saptadığı hastaların %24,9 u gerçekten düşük evreydi. (AUC:0.884; p<0.001) (Tablo 6).

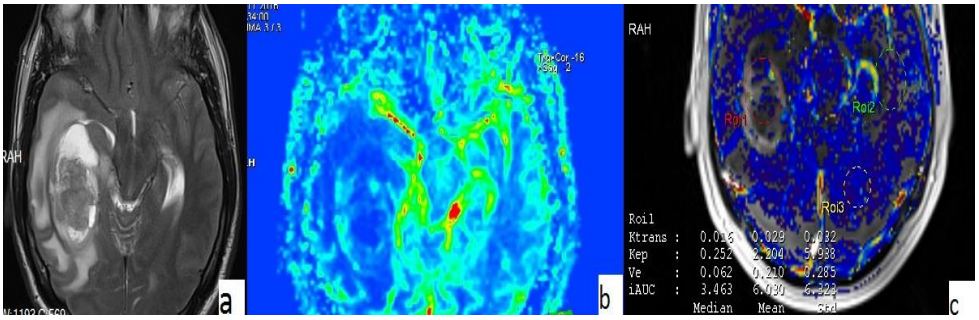
Tablo 6: Yüksek risk ve evreleri öngörmede tanısal değerlendirme

Değişkenler	Kestirim Değeri	Duyarlılık	Özgüllük	+PD	-PD	AUC	p
Yüksek grade (ref: Düşük)							
rCBV	>3,25	100,00	100,00	100,0	100,0	1,000	<0,001*
CBF	>3,22	100,00	100,00	100,0	100,0	1,000	<0,001*
k trans	>0,043	81,82	100,00	100,0	22,4	0,962	<0,001
Ve	>0,255	100,00	100,00	100,0	100,0	1,000	<0,001*
Grade 3 (ref: 1-2)							
rCBV	>3,25	100,00	100,00	100,0	100,0	1,000	<0,001*
CBF	>3,22	100,00	100,00	100,0	100,0	1,000	<0,001*
k trans	>0,038	92,86	81,25	98,9	37,4	0,940	<0,001*
Ve	>0,255	100,00	100,00	100,0	100,0	1,000	<0,001*
Grade 4 (ref: 1-2)							
rCBV	>5,67	100,00	92,86	99,6	100,0	0,991	<0,001*
CBF	>5,44	100,00	100,00	100,0	100,0	1,000	<0,001*
k trans	>0,111	75,00	85,70	99,0	15,3	0,853	<0,001*
Ve	>0,49	87,50	78,57	98,7	24,9	0,884	<0,001*

*p<0,05 istatistiksel anlamlılık göstermektedir.
+PD: Pozitif prediktif değer
-PD: Negatif prediktif değer
AUC: Area under the curve

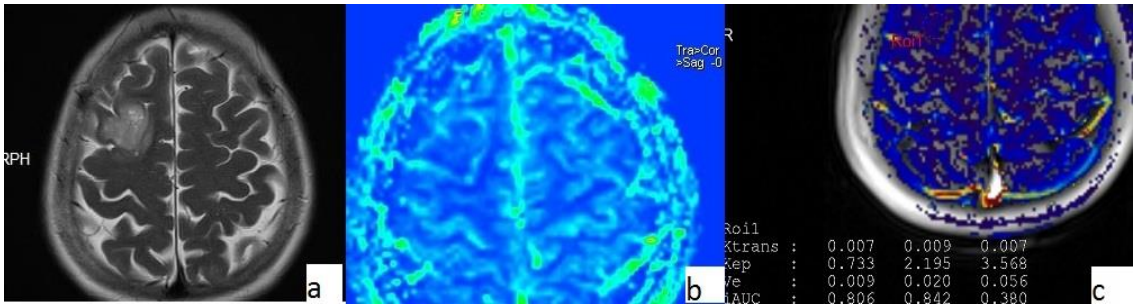
5. OLGU ÖRNEKLERİ

OLGU 1: EVRE 2 GLİOM-DİFFÜZ ASTROSİTOM OLGUSU



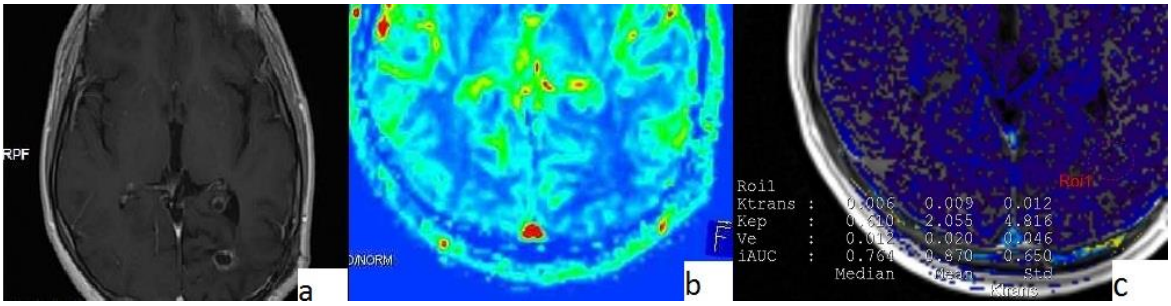
44 yaşında erkek hasta. Hastaneye başvuru sebebi progresif baş ağrısı şikayetidir. T2AG lerde kistik komponent de içeren heterojen iç yapıda lezyon izlenmektedir (a). Lezyonda heterojen – periferal ağırlıklı kontrastlanma saptanmıştır. Perfüzyon MRG de CBV haritalarında belirgin perfüzyon artışı saptanmamıştır (b). Permeabilite MRG de elde edilen Ktrans ve Ve değerleri düşük evreli neoplazileri işaret etmektedir (c). Patolojik tanı WHO evre 2 gliom (diffüz astrositom) olarak belirtilmiştir.

OLGU 2: EVRE 2 GLİOM-OLİGODENDROGLİOM OLGUSU



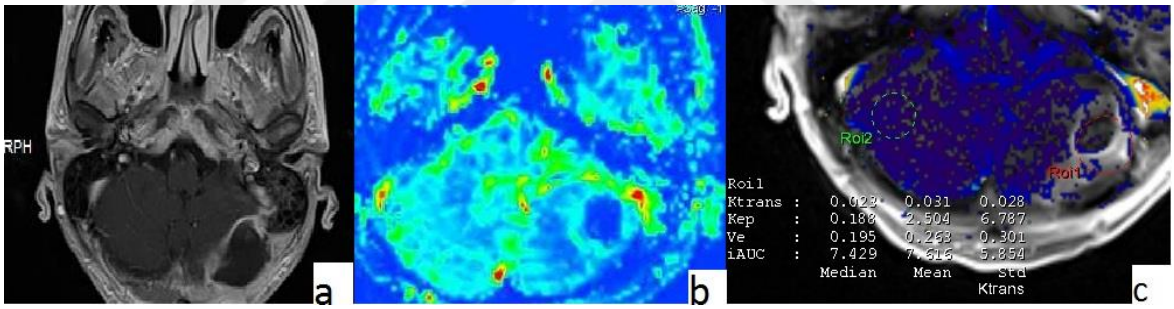
35 yaşında kadın hasta. Başvuru sebebi uzun süredir takipli kitle lezyonunun kontrolüdür. Sağ frontal lobda kistik alanlar da içeren T2AG de heterojen hiperintens izlenen lezyon mevcuttur (a). Lezyonda belirgin kontrastlanma saptanmamıştır. Lezyonda, CBV haritalarında, perfüzyon artışı da saptanmamıştır (b). Gerçekleştirilen permeabilite MRG den elde edilen veriler düşük evreli tümörleri işaret etmektedir (c). Patolojik tanı WHO evre 2 gliom (oligodendrogliom) olarak belirtilmiştir

OLGU 3: EVRE 2 GLİOM-OLİGOASTROSİTOM OLGUSU



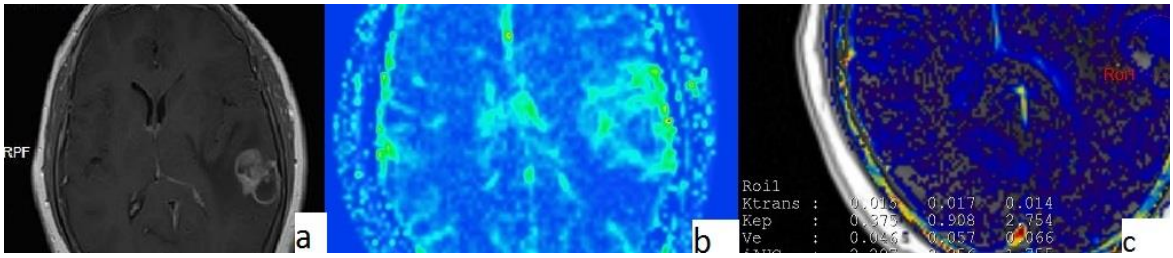
27 yaşında erkek hasta. Hastaneye başvuru sebebi uzun süredir takipli kitle lezyonunun kontrolüdür. Kontrastlı T1AG lerde sol geri parietalde çevresel kontrastlanan lezyon saptanmıştır (a). Lezyonda, CBV haritalarında, perfüzyon artışı saptanmamıştır (b). Patolojik tanı WHO evre 2 gliom (oligoastrositom) olarak belirtilmiştir. Lezyonun permeabilite MRG verileri düşük evreli neoplazileri işaret etmektedir (c).

OLGU 4: EVRE 3 GLİOM- ANAPLASTİK ASTROSİTOM



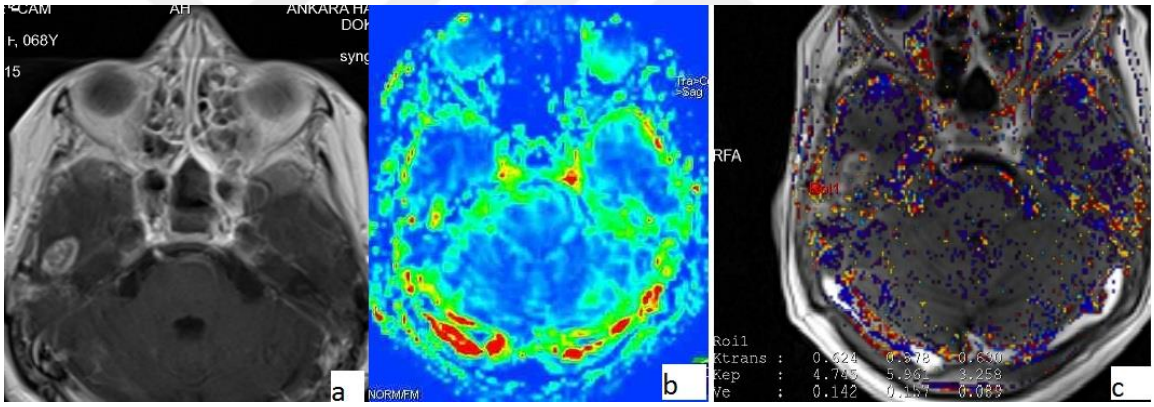
52 yaşında erkek hasta. Başvuru sebebi yeni gelişen epileptik nöbet olarak bildirilmiştir. Kontrastlı T1AG lerde sol serebellar hemisferde çevresel kontrastlanan santrali ağırlıklı olarak kistik lezyon kaydedilmiştir (a). Lezyonda, CBV haritalarında, aşikar perfüzyon artışı saptanmamıştır (b). Permeabilite MRG verileri yüksek evre neoplazi lehine değerlendirilmiştir (c). Patolojik tanı WHO evre 3 gliom (anaplastik astrositom) olarak bildirilmiştir.

OLGU 5: EVRE 3 GLİOM-ANAPLASTİK ASTROSİTOM OLGUSU



60 yaşında kadın hasta. Hastaneye başvuru sebebi ilerleyici baş ağrısıdır. Kontrastlı T1AG lerde sağ parietal lobda heterojen kontrastlanan ve çevresinde ödem alanı seçilen lezyon kaydedilmiştir (a). CBV haritalarında perfüzyon artışı da saptanmıştır (b). Lezyonun permeabilite MRG verileri yüksek evreli neoplaziye işaret etmektedir (c). Patolojik tanı WHO evre 3 gliom (anaplastik astrositom) olarak bildirilmiştir.

OLGU 6: EVRE 4 GLİOM-GBM OLGUSU



68 yaşında kadın hasta. Yeni başlayan epileptik nöbet ile hastanemize başvurmuş. Kontrastlı T1AG lerde (a) sağ temporal lobda kontrastlanan lezyon izlenmektedir. Perfüzyon MRG de CBV haritalarında perfüzyon artışı saptanmıştır (b). Gerçekleştirilen permeabilite MRG de (c) KTrans ve Ve değerleri yüksek evreli glial neoplazmı işaret etmiştir. Patolojik tanı WHO evre 4, glial kökenli tümör (GBM) olarak bildirilmiştir.

6.TARTIŞMA

Gliomlar, heterojen karakterde lezyonlardır. Bu durum değişik derecelerde hücresel ve nükleer pleomorfizm göstermeleri, mitotik aktivitelerinin, vasküler proliferasyon derecelerinin ve nekrotik komponent oranlarının alt tipler arasında ve zaman zaman aynı tümörün farklı noktalarında farklılık göstermesi ile açıklanmaktadır (59).

Konvansiyonel MRG'nin gliom evrelemesinde doğruluk oranı, yapılan çalışmalarda %55 ile %83,3 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. MRG kullanılarak gerçekleştirilen evrelemenin gerçeğe uygun olması, özellikle cerrahi olarak tedavi edilemeyen hastalarda ya da biyopsi riskinin yüksek olduğu bireylerde ayrıca önem kazanmaktadır (60). Ayrıca literatürde tümör evresinin her zaman ödem, heterojenite, nekroz, tümörün sınır özellikleri, hemoraji varlığı gibi konvansiyonel MRG de daha sık değerlendirilen etkenlere bağlı olmadığını vurgulayan çalışmalar da mevcuttur (61).

Konvansiyel MRG'de tümörlerin malign ya da benign olduğuna işaret eden ve evre ile korelasyon gösteren parametrelerden biri de kontrast tutulumudur. Lezyonda tespit edilen kontrastlanma parankimal vasküler yapıların harabiyeti ile oluşabileceği gibi, neoplazi kaynaklı neovaskülarizasyonun da bir sonucu olabilir. Ancak kontrastlanmanın patofizyolojik temeli, primer etken ne olursa olsun, bozulmus kan beyin bariyerinin varlığıdır (62). Ancak, %40'a kadar ulaşan oranlarda yüksek evre tümör vakaları konvansiyonel MRG 'de kontrast tutmamaktadır (63). Benzer şekilde; düşük evreli gliomlar da bazen yoğun kontrastlanabilmekte ve peritümöral ödem- kitle etkisi gibi malign lezyonlara atfedilen bulgularla karşımıza çıkabilmektedir (64). Bu durum tedavi tercih ve planını olumsuz etkilemektedir.

Konvansiyonel MRG de karşılaşılan yukarıda belirtilen olumsuzluklar biyopsi ye gerek kalmadan tümör evresini kestirmede yeni metodların aranmasına sebep olmuştur. DSÖ nün en güncel tümör evreleme sisteminde, anaplastik / düşük evreli glial tümör ayrımında vaskülarizasyon derecesini gösteren endotelyal proliferasyon ve yeni kapiller oluşumuna vurgu yapılmıştır. Bu yüzden değişen vaskülaritenin ve mikrovasküler geçirgenlik dinamiklerinin tespit edilmesi noninvaziv yöntemlerle

gliom evrelemede hedeflenen metodlar haline gelmiştir (62, 63). Neovaskülarizasyon ve değişen vasküler permeabilite dinamiklerinin değerlendirilmesinde öne çıkan metodlardan en popülerleri perfüzyon ve permeabilite MRG tekni̇kleridir.

Perfüzyon MRG tekniği literatürde uzun süredir incelenen bir yöntemdir. Bu çalışmanın da doğruladığı şekilde, perfüzyon MRG uygulamalarında gliom evresinin tespit edilmesinde en başarılı parametre CBV olarak belirlenmiştir. Görece daha yeni ve az incelenmiş olan permeabilite MRG tekniğinde ise, çalışma verilerine göre, gliom evrelemesinde en başarılı parametre Ktrans olarak tespit edilmiştir. Bu çalışma ile de gösterildiği üzere perfüzyon ve permeabilite MRG teknikleri, özellikle CBV ve Ktrans değerlerinin kullanımı ile, gliom evrelemesinde ve benign-malign ayrımında başarılı, noninvaziv yöntemler olarak dikkati çekmektedir.

Perfüzyon MRG, tümöral anjiogenez ve kapiller permeabilite hakkında bilgi sağlayan, bu sayede gliom tanısında, evrelendirmesinde ve prognoz tahmininde önemli rol oynayan, bir görüntüleme yöntemidir. rCBV değerleri ile tümör evresi arasındaki anlamlı korelasyona vurgu yapan çalışmalar bulunmaktadır. Hem primer yüksek evreli gliomlar hem de metastazlarda rCBV seviyesinin arttığı gösterilmiş, bu durum yoğun neoanjiogeneze ve yüksek metabolik sürece bağlanmıştır (65). Literatürde yüksek evreli gliom tanısında rCBV kestirim değeri olarak 1.50-1.98 aralığında değişen farklı sonuçlar belirlenmiştir. En yaygın kabul gören değer olarak 1.75 belirtilmektedir (9, 52, 66). Bu çalışmada da literatür ile tutarlı olarak, yüksek evreli tümörlerin tamamında (evre 3 ve 4) rCBV değerleri düşük evre (evre 1-2) tümörlere kıyasla yüksek saptanmış olup 1.75 in üzerindedir. Literatürden farklı olarak düşük evre tümöre sahip hastalarda ortalama rCBV değeri 2.41±0.55 olarak tespit edilmiştir. rCBV değerinin literatüre kıyasla yüksek saptanması, örneklem genişliğinin görece az olması ve popülasyonda üç adet düşük evre oligodendrogliom bulunmasına bağlanmıştır.

Perfüzyon MRG ile tümör evrelemesi yapılırken akılda bulundurulması gereken bir özellik olarak oligodendrogliomların DSÖ evre II olarak sınıflanmasına rağmen yüksek rCBV değerleri gösterdikleri literatürde vurgulanmaktadır (65).

Bizim çalışmamazda da, literatüre benzer olarak, incelemiş olduğumuz düşük evre oligodendrogliomların rCBV değerleri yüksek evre gliom gruplarının değerleri ile örtüşmektedir (4.42, 5.01, 4.44). Bu durum oligodendrogliomların yoğun neovaskülarizasyon gösterme eğilimiyle açıklanmaktadır (67).

Literatür verilerine göre düşük evreli gliomlarda malign transformasyon ve dediferansiasyon riski hakkında da perfüzyon MRG kullanılarak konvansiyonel görüntülemeden çok daha önce sonuç elde edilebilmektedir. Düşük evre gliomlarda artmış rCBV gösteren odakların yüksek evreli tümöre dönüşebileceği bilinmektedir. Son çalışmalar transformasyonun T1A'da kontrast tutulumundan yaklaşık 12 ay önce ortaya çıkan rCBV değerinde anlamlı artış ile tespit edilebileceğini göstermiştir (51, 68, 69). Bizim çalışmamızda da literatüre uygun olarak rCBV değerleri Evre 1-2 tümörler ile Evre 3 ve Evre 4 tümörlerde anlamlı olarak birbirinden farklı tespit edilmiş, evredeki artışla birlikte rCBV değerinin de arttığı ortaya konmuştur.

rCBV değeri, kestirim değeri olarak literatürdeki gibi 1.75 kullanıldığında yüksek evreli tümörü karakterize etmede %83 duyarlı ve %81 özgül olarak tespit edilmiştir. Kestirim değeri olarak 3.25 belirlendiğinde duyarlılık ve özgüllük %100 e çıkmaktadır. Literatüre kıyasla tespit edilen bu farklılık ortalama CBV değerlerinin bizim popülasyonumuzda literatüre göre yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Yüksek evreli tümör grubunun alt gruplarında, yani evre 3 ve evre 4 gliomları tespit etmede de rCBV verilerinin kıymetli olduğu ortaya konmuştur. Evre 3 gliomların tespitinde rCBV değeri (3.25 kestirim değeri için) %100 duyarlılık ve özgüllük gösterirken, evre 4 gliom tespitinde (5.67 kestirim değeri için) %100 duyarlılık ve %92.86 özgüllük ile doğru tanı eldesine hizmet etmektedir. Literatürde rCBV değerlerinin tümör evresi ayrımındaki performansı genelde düşük evre ve yüksek evre gliomlar arası kıyaslanmıştır. Evre 3 ve evre 4 gliom alt grupları hakkında bilgi veren benzer çalışma tespit edilememiştir. Bu yönüyle araştırmamız ilk olma özelliğindedir. Çalışmamız uzun süreli gözlemsel bir yapıya sahip olmadığından rCBV değerleri ile tümör progresyonu ya da dediferansiyonu hakkında bilgi elde edilememiştir.

rCBV değerinin dinamik kontrastlı MRG incelemeleriyle elde edilen parametreler (rCVB, CBF, Ktrans, Ve vs.) arasında tümör evresini öngörmede en başarılı parametre olduğu literatürde vurgulanmıştır (70). Bizim verilerimizde de

literatürle tutarlı olarak tümör evresini hem yüksek-düşük evre olarak hem de evre 1-2-3-4 şeklinde tespit etmede en yüksek duyarlılık ve özgüllük değerleri rCBV parametresine aittir.

Perfüzyon MRG de incelenen bir diğer parametre de CBF dir. İncelenen dokulardaki kan akımını haritalanarak ortalama CBF değerleri elde edilmektedir. Bu teknikte hipoperfüze alanlar düşük evre tümörler veya nekroz lehine, hiperperfüze alanlar ise yüksek evre tümörler lehine yorumlanmaktadır. Literatürdeki çalışmalar CBF değeri kullanılarak düşük ve yüksek evreli gliom evrelemesinin başarılı bir şekilde yapılabileceğini belirtmektedir (66, 69, 71). Hakyemez ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada yüksek evreli gliomlarda ortalama CBF değeri 3.32±1.87, düşük evreli gliomlarda ise 1.16±0.38 olarak belirtilmiş, düşük ve yüksek evre ayrımında CBF için kestirim değeri 1.25 olarak bildirilmiştir (66). Bizim çalışmamızda da, literatür ile tutarlı olarak, CBF değerlerinin artışı ile gliom evresi artışı arasında anlamlı ve pozitif bir ilişki tespit edilmiştir. Yüksek ve düşük evre tümörlerdeki ortalama CBF değerleri literatüre kıyasla çalışmamızda hafifçe yüksek tespit edilmiştir (yüksek evre 5.10±1.21 karşı düşük evre 2.46±0.57). Çalışmamızdaki yüksek evre gliomların sayısının literatüre kıyasla daha fazla olmasının bu durumun temel sebebi olduğu düşünülmektedir. Düşük kan akımı içeren, düşük evreli gliomlarda CBF değerinin beklenenden az hesaplandığı literatürde vurgulanan bir veridir (69). Bu durum da farklı çalışmalarda birbirinden değişik CBF ortalamaları elde edilmesine sebep olmaktadır. CBF değerleri yüksek ve düşük evre gliomları ayırmanın yanında, evre 1-2, evre 3 ve evre 4 tümörleri kendi arasında birbirinden ayırmada da istatistiksel olarak anlamlı bir başarı sergilemiştir. CBF düzeyleri yüksek evreli gliomları öngörmede, 2.02 kestirim değeri için, %100 duyarlılık ve özgüllük göstermiş, bu veriler evre 3 ve evre 4 gliomların ayrımı için de %100 oranında hesaplanmıştır. Bu yönüyle çalışmamız literatürden hafifçe farklılık göstermektedir. Literatürde CBF verileri yüksek ve düşük evre gliomları öngörmede CBV değerlerine kıyasla daha düşük başarıda tespit edilmiş ve CBV verilerine yardımcı olarak kullanılmaları tavsiye edilmiştir (66, 72). Buna karşın bizim verilerimizde CBF nin CBV kadar başarılı istatistikler sergilediği seçilmektedir. Bu duruma sebep olarak çalışmaya dahil edilen olguların hemodinamik dağılımlarının literatür olgularına göre daha homojen olması

düşünülmektedir, ayrıca değerlendirme esnasında fazla sayıda ROI kullanılması da hemodinamik heterojeniteyi minimale indirerek CBF parametresinin başarı oranlarını literatüre kıyasla hafifçe arttırmıştır.

Evre 1-2, 3 ve 4 gliomların CBF değeri değişimlerini kendi aralarında detaylı bir şekilde incelemesi yönüyle çalışmamız literatüre katkı sağlamaktadır. Zira literatürde CBF için belirtilen kestirim değerleri, duyarlılık ve özgüllük yüzdeleri. düşük ve yüksek evre gliomlar arası ayrım için belirtilmiştir.

Permeabilite MRG tetkiki. perfüzyon MRG ye kıyasla daha yeni bir metottur. Bu nedenle literatürde gliomlarda permeabilite MRG tekniği kullanımı ile ilgili daha az sayıda çalışma mevcuttur. Permeabilite de perfüzyon incelemesinde olduğu gibi neovaskülarizasyonu inceleyen bir tekniktir. Glial tümörlerde damar geçirgenlik artışı, kan beyin bariyerinde bozulma. tümör anjiogenezisinin aşamalarından olup tümör agresifliği ve malignite derecesi ile yakından bağlantılıdır. Ekstravasküler ve intravasküler kompartmanlar arasındaki kontrast madde hareketine dayanan kantitatif mikrovasküler geçirgenlik Ktrans parametresi ile ölçülmektedir. Gliomlarda histolopatolojik evre ile paralel olarak Ktrans değerinin de arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (10). Li ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada düşük evreli tümörlerde ortalama Ktrans değerleri 0.026 ± 0.019. yüksek evreli tümörlerde ise 0.117 ± 0.066 olarak bildirilmiştir (7). Benzer şekilde bu çalışmada da yüksek evre gliom tanısı alan hastalarda tespit edilen ortalama Ktrans değerleri düşük evre gliom hastalarına kıyasla yüksektir (0.1 karşı 0.02; $p<0.001$). Ortalama Ktrans değerleri de literatür verilerine benzer karakterdedir.

Jain ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Ktrans değeri evre 2-3 ve düşük-yüksek evreli gliomları ayırmada etkili bulunmuştur (10). Belirtilen çalışmada düşük-yüksek evre gliomların ayrımında Ktrans için kestirim değeri 0.045 olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, Ktrans değerlerinin düşük - yüksek evre gliomları ayırmada, 0,043 kestirim değeri için, duyarlılığı %81.82, özgüllüğü %100 olarak tespit edilmiştir. Evre 3 gliomları öngörmede duyarlılık %92.86, özgüllük %81.25; evre 4 gliomları öngörmede ise duyarlılık %75, özgüllük %92.86 olarak tespit edilmiştir.

Permeabilite MRG tekniği kullanılarak elde edilen bir diğer diyagnostik parametre de Ve dir. Literatürde Ve değerinin gliom evresini öngörmede ve yüksek-

düşük evre gliom ayrımı yapmada etkili olduğunu vurgulayan yayınlar mevcuttur (9, 71, 72). Li ve ark. yaptığı çalışmada düşük evreli gliomlarda ortalama Ve değeri 0.121 ± 0.130 olarak tespit edilirken, yüksek evre gliomlarda bu değer 0.505 ± 0.197 olarak bildirilmiştir (7). Çalışmamızın verileri literatüre paralel olup ortanca Ve değerleri yüksek evre gliomlarda düşük evre gliomlara kıyasla anlamlı şekilde yüksek tespit edilmiştir (0.49 karşı 0.12; $p<0,001$).

Çalışmamızda elde etmiş olduğumuz Ve değerleri, 0.255 kestirim değeri için, %100 duyarlılık ve özgüllük ile yüksek evre gliom ve evre 3 gliom tanılarını öngörebilmektedir. Evre 4 gliom tanısını öngörmede ise duyarlılık %87,5, özgüllük ise %78.57 olarak saptanmıştır. Bu noktada literatür ile bazı farklılıklar doğmaktadır. Yüksek evreyi öngörmede Ve değerinin başarısı literatüre göre daha yüksek saptanmıştır. Ve değerlerinin çalışma örneklemimizde, literatür popülasyonlarına kıyasla daha geniş bir dağılım aralığında değişmesinin (bu sebeple ortalama yerine ortanca değer hesaplanması tercih edilmiştir) bu durumun temel sebebi olduğu düşünülmüştür.

Ayrıca literatürde, sıklıkla Ve değerlerinin düşük-yüksek evre gliomların ayrımında tanısal değerinin araştırıldığı dikkati çekmiştir. Araştırmamızda ek olarak Ve değerlerinin Evre 1-2, 3 ve 4 grupları arasındaki değişkenliği de incelenmiş, belirtilen alt gruplarda Ve değerlerinin anlamlı olarak farklı saptandığı ortaya konmuştur. Bu yönüyle çalışmamız literatüre katkı sunmaktadır.

Çalışmamızda tüm popülasyonda CBV, CBF, Ktrans ve Ve parametreleri arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır. Tespit edilen bu korelasyon lezyonlar malignleştikçe hem lezyon alanına ulaşan toplam kan hacminin hem de kan akımının arttığını, bunun yanında, hemodinamideki bu değişikliğe paralel olarak, mikrovasküler permabilite-geçirgenliğinde artış meydana geldiğini ifade etmektedir. CBV ve CBF değerleri arasındaki pozitif korelasyona işaret eden bazı çalışmalar mevcuttur (66). Bizim verilerimiz de bu korelasyonu doğrular niteliktedir. Literatürde perfüzyon MRG ve permeabilite MRG parametrelerinin birbiriyle olan korelasyonunu inceleyen çalışmalara rastlanamamıştır. CBF-CBV ve Ktrans-Ve arasında tespit edilen pozitif korelasyon bu yönüyle literatüre katkı sunmaktadır. Tüm popülasyon incelendiğinde tespit edilmiş olan pozitif korelasyon

bazı parametreler için, alt gruplarda geçerliliğini yitirmektedir. Evre 1-2 hastalarda CBF ve rCBV arasındaki ilişki beklenildiği pozitif korelasyon halinde tespit edilirken, CBV ile permeabilite MRG verisi olan Ktrans ve Ve arası pozitif korelasyonun kaybolduğu saptanmıştır. Bu durum kan hacmi ve birim zamandaki kan akımı gibi hemodinamik parametrelerin düşük evreli tümörlerde de artabileceğini, ancak mikrovasküler geçirgenlik değişimlerinin hemodinamik değişiklikler ile paralel seyretmediğini işaret etmektedir. Literatürde de benzer sonuçlara sahip az sayıda çalışmaya rastlanmıştır (73).

Literatürde, benign-malign gliom ayrımında ve gliom evresini tespit etmede, perfüzyon MRG parametreleri arasında rCBV, permeabilite MRG parametreleri arasında ise Ktrans en başarılı olarak tespit edilmiş, iki parametrenin kombinasyonunun en etkili metot olduğu vurgulanmıştır (72). Bizim araştırmamızda literatürden farklı olarak Ve değerleri de Ktrans kadar başarılı tespit edilmiştir. Literatüre uygun olarak rCBV değerleri en yüksek performansı göstermektedir (Tablo 7).

Çalışmamızın kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmamızda perfüzyon ve permeabilite verilerinin gliomlar arası ayrımdaki etkinliği değerlendirilmiş, nongliomatöz- gliomu taklit edebilecek lezyonlar hakkında bilgi elde edilememiştir. Evre 1 ve evre 2 gliom vakaları az sayıda olduğundan istatistiksel değerlendirme sırasında bu iki grup birleştirilerek değerlendirme yapılmıştır. Bu durum patolojik tanısı olan evre 1 ve 2 gliom hastası bulmadaki güçlükten kaynaklanmıştır. Evre 1 ve 2 gliomlara ait, ayrı ayrı sonuçlar elde edilememiştir. Hastaların bazılarının, özellikle evre 1 ve 2 gliom vakalarının, patoloji sonuçları dış merkezlerden temin edilmiştir. Aynı merkezde değerlendirilen patolojik spesmenler sonuçların doğruluğunu etkileyebilir. Çalışmaya dahil edilen vakaların yalnızca bir perfüzyon ve permeabilite MRG incelemesi elde edilebilmiştir. Hastaların takip-çok sayıda incelemesine ait veriler değerlendirilebilseydi parametrelerin performansları daha iyi belirlenebileceği gibi, incelenen değişkenlerin konvansiyonel bulgulardaki değişimlerle olan ilişkisi de tespit edilebilirdi.

Sonuç olarak, noninvaziv metotlarla başarılı bir şekilde yapılacak olan malign-benign gliom ayrımı, gliom evrelemesi tedavi planının seyrini önemli ölçüde etkilemektedir. Bu anlamda konvansiyonel MRG bulguları yetersiz kalmaktadır.

Daha yaygın şekilde araştırılmış olan perfüzyon MRG nin gliom evrelendirilmesindeki başarısı çalişmamız ile de doğrulanmıştır. Görece yeni bir metot olan permeabililte MRG de malign-benign gliom ayrımı ve gliom evresinin belirlenmesinde oldukça etkin ve yeterli bir yöntemdir.

Tablo 7: Bazı verilerin literatür ile karşılaştırılması:

CBV	CBF	Ktrans	Ve
Malign benign gliom ayrımında kestirim değeri Literatür: - Law ve ark. : 1, 58 - Danchaivijitr ve ark: 1,75 - Hakyemez ve ark. : 1,80 - 2,41	*Ortalama CBF değeri* Literatür: - Hakyemez ve ark. : Yüksek evre gliomlar: 3.32±1.87 Düşük evre gliomlar: 1.16±0.38 Yüksek evre gliomlar: 5.10±1.21 Düşük evre gliomlar: 2.46±0.57	*Ortalama Ktras değeri* Literatür: - Li ve ark. : Yüksek evre gliomlar: 0.117±0.066 Düşük evre gliomlar: 0.026±0.019 Yüksek evre gliomlar: 0.1 Düşük evre gliomlar: 0.02	*Ortalama Ve değeri* Literatür: - Li ve ark. : Yüksek evre gliomlar: 0.505 ± 0.197 Düşük evre gliomlar: 0.121 ± 0.130 Yüksek evre gliomlar: 0.49 Düşük evre gliomlar: 0.12

KAYNAKLAR

1. Lampman DA, Murdoch JB, Paley M. In vivo proton metabolite maps using the MESA 3D technique. Magn Reson Med. 1991; 18(1):169-80.
2. Dowling C, Bollen AW, Noworolski SM, et al. Preoperative proton MR spectroscopic imaging of brain tumors: correlation with histopathologic analysis of resection specimens. AJNR Am J Neuroradiol. 2001; 22(4):604-12.
3. Rebeles F, Fink J, Anzai Y, Maravilla KR. Blood-brain barrier imaging and therapeutic potentials. Top Magn Reson Imaging. 2006; 17(2):107-16.
4. 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(6):699-715.
5. Aksoy FG, Lev MH. Dynamic contrast-enhanced brain perfusion imaging: technique and clinical applications. Semin Ultrasound CT MR. 2000; 21(6):462-77.
6. Nambu K, Suzuki R, Hirakawa K. Cerebral blood flow: measurement with xenon-enhanced dynamic helical CT. Radiology. 1995; 195(1):53-7.
7. Li X, Zhu Y, Kang H, et al. Glioma grading by microvascular permeability parameters derived from dynamic contrast-enhanced MRI and intratumoral susceptibility signal on susceptibility weighted imaging. Cancer Imaging. 2015; 15:4.
8. Law M, Young RJ, Babb JS, et al. Gliomas: predicting time to progression or survival with cerebral blood volume measurements at dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. Radiology. 2008; 247(2):490-8.
9. Law M, Yang S, Wang H, et al. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol. 2003; 24(10):1989-98.
10. Jain R, Ellika SK, Scarpace L, et al. Quantitative estimation of permeability surface-area product in astroglial brain tumors using perfusion CT and correlation with histopathologic grade. AJNR Am J Neuroradiol. 2008; 29(4):694-700.
11. Kernohan JW, Mabon RF, et al. A simplified classification of the gliomas. Proc Staff Meet Mayo Clin. 1949; 24(3):71-5.
12. Ringertz N. Grading of gliomas. Acta Pathol Microbiol Scand. 1950; 27(1):51-64.
13. Daumas-Duport C, Scheithauer B, O'Fallon J, Kelly P. Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. Cancer. 1988; 62(10):2152-65.
14. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The new WHO classification of brain tumours. Brain Pathol. 1993; 3(3):255-68.
15. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. Acta Neuropathol. 2007; 114(2):97-109.
16. Batchelor TT, Sorensen AG, di Tomaso E, et al. AZD2171, a pan-VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, normalizes tumor vasculature and alleviates edema in glioblastoma patients. Cancer Cell. 2007; 11(1):83-95.
17. Haque S, Law M, Abrey LE, Young RJ. Imaging of lymphoma of the central nervous system, spine, and orbit. Radiol Clin North Am. 2008; 46(2):339-61, ix.
18. Cavenee WK. High-grade gliomas with chromosome 1p loss. J Neurosurg. 2000; 92(6):1080-1.
19. Fisher PG, Breiter SN, Carson BS, et al. A clinicopathologic reappraisal of brain stem tumor classification. Identification of pilocystic astrocytoma and fibrillary astrocytoma as distinct entities. Cancer. 2000; 89(7):1569-76.
20. Clatterbuck RE, Moriarity JL, Elmaci I, Lee RR, Breiter SN, Rigamonti D. Dynamic nature of cavernous malformations: a prospective magnetic resonance imaging study with volumetric analysis. J Neurosurg. 2000; 93(6):981-6.
21. Bluemke DA, Breiter SN. Sedation procedures in MR imaging: safety, effectiveness, and nursing effect on examinations. Radiology. 2000; 216(3):645-52.
22. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, et al. The WHO classification of tumors of the nervous system. J Neuropathol Exp Neurol. 2002; 61(3):215-25; discussion 26-9.

23. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. J Neurosurg. 2001; 95(2):190-8.
24. Sartor K. MR imaging of the brain: tumors. Eur Radiol. 1999; 9(6):1047-54.
25. Burger PC, Vogel FS, Green SB, Strike TA. Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma. Pathologic criteria and prognostic implications. Cancer. 1985; 56(5):1106-11.
26. Moore W, Mathis D, Gargan L, et al. Pleomorphic xanthoastrocytoma of childhood: MR imaging and diffusion MR imaging features. AJNR Am J Neuroradiol. 2014; 35(11):2192-6.
27. Koeller KK, Rushing EJ. From the archives of the AFIP: Oligodendroglioma and its variants: radiologic-pathologic correlation. Radiographics. 2005; 25(6):1669-88.
28. Smits M. Imaging of oligodendroglioma. Br J Radiol. 2016; 89(1060):20150857.
29. Koeller KK, Sandberg GD, Armed Forces Institute of P. From the archives of the AFIP. Cerebral intraventricular neoplasms: radiologic-pathologic correlation. Radiographics. 2002; 22(6):1473-505.
30. Yuh EL, Barkovich AJ, Gupta N. Imaging of ependymomas: MRI and CT. Childs Nerv Syst. 2009; 25(10):1203-13.
31. Jaiswal S, Vij M, Mehrotra A, et al. Choroid plexus tumors: A clinico-pathological and neuro-radiological study of 23 cases. Asian J Neurosurg. 2013; 8(1):29-35.
32. Adachi Y, Yagishita A. Gangliogliomas: Characteristic imaging findings and role in the temporal lobe epilepsy. Neuroradiology. 2008; 50(10):829-34.
33. Geramizadeh B, Kamgarpour A, Moradi A. Desmoplastic infantile ganglioglioma: Report of a case and review of the literature. J Pediatr Neurosci. 2010; 5(1):42-4.
34. Daumas-Duport C, Varlet P. [Dysembryoplastic neuroepithelial tumors]. Rev Neurol (Paris). 2003; 159(6-7 Pt 1):622-36.
35. De Tommasi A, D'Urso PI, De Tommasi C, Sanguedolce F, Cimmino A, Ciappetta P. Central neurocytoma: two case reports and review of the literature. Neurosurg Rev. 2006; 29(4):339-47.
36. Smith AB, Rushing EJ, Smirniotopoulos JG. From the archives of the AFIP: lesions of the pineal region: radiologic-pathologic correlation. Radiographics. 2010; 30(7):2001-20.
37. Koeller KK, Rushing EJ. From the archives of the AFIP: medulloblastoma: a comprehensive review with radiologic-pathologic correlation. Radiographics. 2003; 23(6):1613-37.
38. Dai AI, Backstrom JW, Burger PC, Duffner PK. Supratentorial primitive neuroectodermal tumors of infancy: clinical and radiologic findings. Pediatr Neurol. 2003; 29(5):430-4.
39. Lutterbach J, Liegibel J, Koch D, Madlinger A, Frommhold H, Pagenstecher A. Atypical teratoid/rhabdoid tumors in adult patients: case report and review of the literature. J Neurooncol. 2001; 52(1):49-56.
40. Wang H, Niu S, Wang C, Liu Y. Clinical Features and Surgical Treatment of Aggressive Meningiomas. Turk Neurosurg. 2015; 25(5):690-4.
41. da Rocha AJ, Sobreira Guedes BV, da Silveira da Rocha TM, Maia Junior AC, Chiattone CS. Modern techniques of magnetic resonance in the evaluation of primary central nervous system lymphoma: contributions to the diagnosis and differential diagnosis. Rev Bras Hematol Hemoter. 2016; 38(1):44-54.
42. 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(1):11-29.
43. Caivano R, Lotumolo A, Rabasco P, et al. 3 Tesla magnetic resonance spectroscopy: cerebral gliomas vs. metastatic brain tumors. Our experience and review of the literature. Int J Neurosci. 2013; 123(8):537-43.
44. Lee YY, Van Tassel P. Intracranial oligodendrogliomas: imaging findings in 35 untreated cases. AJR Am J Roentgenol. 1989; 152(2):361-9.
45. Rees JH, Smirniotopoulos JG, Jones RV, Wong K. Glioblastoma multiforme: radiologic-pathologic correlation. Radiographics. 1996; 16(6):1413-38; quiz 62-3.
46. Duda DG, Batchelor TT, Willett CG, Jain RK. VEGF-targeted cancer therapy strategies: current progress, hurdles and future prospects. Trends Mol Med. 2007; 13(6):223-30.
47. Haacke EM, Xu Y, Cheng YC, Reichenbach JR. Susceptibility weighted imaging (SWI). Magn Reson Med. 2004; 52(3):612-8.

48. Rauscher A, Sedlacik J, Barth M, Mentzel HJ, Reichenbach JR. Magnetic susceptibility-weighted MR phase imaging of the human brain. AJNR Am J Neuroradiol. 2005; 26(4):736-42.
49. Wetzel SG, Cha S, Johnson G, et al. Relative cerebral blood volume measurements in intracranial mass lesions: interobserver and intraobserver reproducibility study. Radiology. 2002; 224(3):797-803.
50. Rosen BR, Belliveau JW, Chien D. Perfusion imaging by nuclear magnetic resonance. Magn Reson Q. 1989; 5(4):263-81.
51. Provenzale JM, Wang GR, Brenner T, Petrella JR, Sorensen AG. Comparison of permeability in high-grade and low-grade brain tumors using dynamic susceptibility contrast MR imaging. AJR Am J Roentgenol. 2002; 178(3):711-6.
52. Danchaivijitr N, Waldman AD, Tozer DJ, et al. Low-grade gliomas: do changes in rCBV measurements at longitudinal perfusion-weighted MR imaging predict malignant transformation? Radiology. 2008; 247(1):170-8.
53. Chiang IC, Hsieh TJ, Chiu ML, Liu GC, Kuo YT, Lin WC. Distinction between pyogenic brain abscess and necrotic brain tumour using 3-tesla MR spectroscopy, diffusion and perfusion imaging. Br J Radiol. 2009; 82(982):813-20.
54. Cha S, Yang L, Johnson G, et al. Comparison of microvascular permeability measurements, K(trans), determined with conventional steady-state T1-weighted and first-pass T2*-weighted MR imaging methods in gliomas and meningiomas. AJNR Am J Neuroradiol. 2006; 27(2):409-17.
55. Kassner A, Roberts TP. Beyond perfusion: cerebral vascular reactivity and assessment of microvascular permeability. Top Magn Reson Imaging. 2004; 15(1):58-65.
56. Law M, Yang S, Babb JS, et al. Comparison of cerebral blood volume and vascular permeability from dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging with glioma grade. AJNR Am J Neuroradiol. 2004; 25(5):746-55.
57. Cao Y, Tsien CI, Nagesh V, et al. Survival prediction in high-grade gliomas by MRI perfusion before and during early stage of RT [corrected]. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006; 64(3):876-85.
58. Hu LS, Baxter LC, Smith KA, et al. Relative cerebral blood volume values to differentiate high-grade glioma recurrence from posttreatment radiation effect: direct correlation between image-guided tissue histopathology and localized dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging measurements. AJNR Am J Neuroradiol. 2009; 30(3):552-8.
59. Chawla S, Wang S, Wolf RL, et al. Arterial spin-labeling and MR spectroscopy in the differentiation of gliomas. AJNR Am J Neuroradiol. 2007; 28(9):1683-9.
60. Zonari P, Baraldi P, Crisi G. Multimodal MRI in the characterization of glial neoplasms: the combined role of single-voxel MR spectroscopy, diffusion imaging and echo-planar perfusion imaging. Neuroradiology. 2007; 49(10):795-803.
61. 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(8):656-66.
62. Spampinato MV, Smith JK, Kwock L, et al. Cerebral blood volume measurements and proton MR spectroscopy in grading of oligodendroglial tumors. AJR Am J Roentgenol. 2007; 188(1):204-12.
63. Batra A, Tripathi RP, Singh AK. Perfusion magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy of cerebral gliomas showing imperceptible contrast enhancement on conventional magnetic resonance imaging. Australas Radiol. 2004; 48(3):324-32.
64. Calli C, Kitis O, Yunten N, Yurtseven T, Islekel S, Akalin T. Perfusion and diffusion MR imaging in enhancing malignant cerebral tumors. Eur J Radiol. 2006; 58(3):394-403.
65. Hourani R, Horska A, Albayram S, et al. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging to differentiate between nonneoplastic lesions and brain tumors in children. J Magn Reson Imaging. 2006; 23(2):99-107.
66. 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(4):493-502.
67. Sugahara T, Korogi Y, Tomiguchi S, et al. Posttherapeutic intraaxial brain tumor: the value of perfusion-sensitive contrast-enhanced MR imaging for differentiating tumor recurrence from nonneoplastic contrast-enhancing tissue. AJNR Am J Neuroradiol. 2000; 21(5):901-9.

68. Ludemann L, Grieger W, Wurm R, Budzisch M, Hamm B, Zimmer C. Comparison of dynamic contrast-enhanced MRI with WHO tumor grading for gliomas. Eur Radiol. 2001; 11(7):1231-41.
69. 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(2):523-32.
70. Kimura M, da Cruz LC, Jr. Multiparametric MR Imaging in the Assessment of Brain Tumors. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2016; 24(1):87-122.
71. Brendle C, Hempel JM, Schittenhelm J, et al. Glioma Grading and Determination of IDH Mutation Status and ATRX loss by DCE and ASL Perfusion. Clin Neuroradiol. 2017.
72. Law M, Young R, Babb J, et al. Comparing perfusion metrics obtained from a single compartment versus pharmacokinetic modeling methods using dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging with glioma grade. AJNR Am J Neuroradiol. 2006; 27(9):1975-82.
73. Roberts HC, Roberts TP, Brasch RC, Dillon WP. Quantitative measurement of microvascular permeability in human brain tumors achieved using dynamic contrast-enhanced MR imaging: correlation with histologic grade. AJNR Am J Neuroradiol. 2000; 21(5):891-9.

ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler
Adı-Soyadı: Sonay Aydın
Doğum yeri ve tarihi: 25.01.1989
Uyruğu: TC
Medeni durumu: Evli
Askerlik durumu: Tecilli
İletişim adresi ve telefonu: Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği. 05066259155
Yabancı dili: İngilizce ve Fransızca
Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2013-2018
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi 2007-2013
Ankara Atatürk Anadolu Lisesi 2003-2007
Kavaklıdere İlköğretim Okulu 1996-2003
Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar
Türk Radyoloji Derneği
European Society of Radiology
Bilimsel İlgi Alanları
Yayınları:
A rare mass of the neck: Dermoid cyst, case report 2015

Spontaneous isolated celiac artery and superior mesenteric artery dissections: a case report, 2015

Papillary apocrine metaplasia mimicking papillary cancer: a case report, 2015

Need to knows about radiation safety vocationally, rewiev, 2016

X ray use in chest imaging in emergency departement on the basis of cost and effectiveness, original research, 2016

Alvarado score, ultrasound and CRP: how to combine them for the most acuurate acute appendicitis diagnosis, original research, 2016

Pediatric Emergency Care Applied Research Network head injury prediction rules: on the basis of cost and effectiveness, original research, 2017

Magnetic Resonance Imaging in Orbital Pathologies: A Pictorial Review, 2018

EK 1: TEZ ONAY FORMU

T.C.
Sağlık Bakanlığı
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Eğitim, Planlama ve Koordinasyon Kurulu
Karar Defteri

Toplantı No: 0664 — 16.11.2016

BAŞKAN
Doç.Dr.Recep Pekcici
Başhekim

EPKK ASİL ÜYELERİ	EPKK YEDEK ÜYELERİ
Doç.Dr.Yalçın Aral Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği	Doç.Dr.Necmi Arslan KBB Hastalıkları Kliniği
Op.Dr.Firdevs Örnek Göz Hastalıkları Kliniği	Doç.Dr.Meliha Korkmaz Nükleer Tıp Kliniği
Doç.Dr.Hülya Başar Anestezi ve Reanimasyon Kliniği	
Doç.Dr.Nadir Turgut Çavuşoğlu Genel Cerrahi Kliniği	

KARAR:

5557.Beyin tümörlerinde permabilite MRG. T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi **Radyoloji** Kliniği (Dr.Sonay Aydın, Doç.Dr.Elif Ergün, Doç.Dr.Hasan Yiğit, Doç.Dr.Pınar N. Koşar) çalışması, **Retrospektif-Tez** Çalışmasının protokol, usul, yaklaşım ve yöntem yönünden **"TEKNİK"** ve **"ETİK"** değerlendirmesinde **"UYGUN" "OLDUĞUNA" / ~~"OLMADIĞINA"~~ ~~"OYÇOKLUĞU"~~ "OYBİRLİĞİ"** ile karar verilmiş ve araştırma için belirlenen uygulama, tetkik ve girişimlerin araştırma gurubunca karşılanması kaydı ile çalışmanın yapılmasına ve Hastanemiz arşiv bilgi ve belgelerinin kullanılmasına **"İZİN" "VERİLMİŞTİR" / ~~"VERİLMEMİŞTİR~~". "ETİK KURUL ONAYI" ~~"GEREKTİRİR~~ / GEREKTİRMEZ".**

Doç.Dr.Yalçın Aral

Op.Dr.Firdevs Örnek

Doç.Dr.Hülya Başar

Doç.Dr.Nadir Turgut Çavuşoğlu

Doç.Dr.Recep Pekcici
Başhekim

5