

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**NÖROBLASTOMDA MULTİVOKSEL MR SPEKTROSKOPİ VE I-123
MIBG BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Zakir SAKÇI

Radyodiagnostik Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi

2013

KOCAELİ

T.C.

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**NÖROBLASTOMDA MULTİVOKSEL MR SPEKTROSKOPİ VE I-123
MIBG BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Zakir SAKÇI

Radyodiagnostik Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ali DEMİRCİ

Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Ali DEMİRCİ

Etik kurul onay no: KOU KA EK 2/12

2013

KOCAELİ

İÇİNDEKİLER

1 AMAÇ VE KAPSAM	9
2 GENEL BİLGİLER	10
2.1 Nöroblastom	10
2.1.1 Epidemiyoloji.....	10
2.1.2 Risk Faktörleri.....	11
2.1.3 Etiyoloji	11
2.1.4 Klinik, Belirti ve Bulgular.....	15
2.1.5 Evreleme	17
2.1.6 Tanı	18
2.1.7 Yaşam Belirleyici Faktörler.....	23
2.1.8 Tedavi.....	26
2.2 MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME	30
2.2.1 Temel Fizik Prensipler	30
2.2.2 Presesyon hareketi.....	31
2.2.3 Doku manyetizasyonu ölçümü	32
2.2.4 T1, T2 ve T2* relaksasyonları.....	32
2.2.5 Görüntü oluşumu	33
2.2.6 K-alanı.....	34
2.3 MR SPEKTROSKOPİ	35
2.3.1 Tarihçe.....	35
2.3.2 MR Spektroskopinin Temel Prensipleri.....	36
2.3.3 KİMYASAL ŞİFT:MR SPEKTROSKOPİNİN TEMELİ	40
2.3.4 IN VİVO PROTON SPEKTROSKOPİ.....	43
2.3.5 Single Volüm Proton Lokalizasyon Teknikleri.....	49
2.3.6 Multipl Volüm MR Spektroskopisi.....	51
2.3.7 Lokalize MRS Yaparken Uygulanabilecek Pratik Yollar Manyetik Alan Homojenizasyonu.....	54
2.3.8 Eko Zamanının Seçimi.....	55
2.3.9 Proton spektrumunda metabolitler	56
2.4 ¹²³I/¹³¹I METAYODOBENZİLGLUANİDİN (MIBG) sintigrafisi	61
2.4.1 GENEL ENDİKASYONLAR:.....	61
2.4.2 PROSEDÜR.....	62

3	GEREÇ VE YÖNTEM	66
3.1	Hastalar	66
3.2	Manyetik Rezonans Görüntüleme	66
3.3	DEĞERLENDİRME.....	69
3.3.1	Radyolojik Değerlendirme	69
3.3.2	İstatistik Değerlendirme	70
4	BULGULAR	71
5	TARTIŞMA	76
6	SONUÇ ve ÖNERİLER	83
7	ÖZET	84
8	ABSTRACT	84
9	KAYNAKLAR	85

KISALTMALAR DİZİNİ

AD	Andiferansiye, farklılaşmamış
ADC	Apparent diffusion coefficient
ATRA	All trans retinoik asit
BDNF	Brain natriuretic factor
BNP	Bone morphogenic protein”, kemik morfojenik protein
BT	Bilgisayarlı tomografi
CCG	“Children’s Cancer Group”
CHESS	Chemical shift selective
D	Diferansiye, farklılaşmış
DAG	Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
FDG PET	18-floro deoksiglukoz - Pozitron emisyon tomografisi
GD2	Disialogangliosid
GM-CSF	Granulosit ve makrofaj koloni uyarıcı factor
GN	Ganglionörom
GNBL	Ganglionöroblastom
HVA	Homovanillik asit
IL	İnterlökin
INPC	International Neuroblastoma Pathology Classification
LDH	Laktat dehidrogenaz
MİBG	¹²³ I / ¹³¹ I Metaiyodobenzilguanidin
MRD	Minimal rezidüel hastalık
MR	Manyetik rezonans
MRS	Magnetik rezonans spektroskopisi
NBL	Nöroblastom
NGF	Nerve growth factor
NSE	Nöron spesifik enolaz
OMA	Opsoklonus Myoklonus Ataksi
OS	“Overall survival” – Genel yaşam hızı
PRESS	Point resolved spectroscopy
ROI	Region of interest

ROC	Receiver operating characteristics
SS	Standart sapma
SE	Spin echo
SENSE	Sensitivity encoding for fast MRI
Sİ	Sinyal intensitesi
SNR	Sinyal gürültü oranı
SPAIR	Spectral adiabatic inversion recovery
SPSS	Statistical package for social sciences
SSh TSE	Single-shot turbo spin echo
STEAM	Stimulated echo acquisition mode
TNF	Tümör necrosis factor
TNM	Tümör lenf nodu metastaz evreleme sistemi
TRK	Tirozin kinaz reseptörü
T2A	T2 Ağırlıklı
VMA	Vanil mandelik asit
TSE	Turbo spin eko
US	Ultrasonografi

TABLULAR DİZİNİ**Sayfa No**

Tablo 1: INSS Evreleme Sistemi	17
Tablo 2: Evans evreleme sistemi	18
Tablo 3: Nöroblastik tümörlerin Shimada sistemine göre prognostik sınıflaması	24
Tablo 4: Nöroblastom yanıt kriterleri	27
Tablo 5: Tiroit Blokajı için kullanılan ilaçlar ve dozaj	63
Tablo 6: ¹²³ I MIBG ve ¹³¹ I MIBG'in Temel Özellikleri	64
Tablo 7: Çalışmamızda kullanılan rutin MRG sekansları ve parametreleri	68
Tablo 8: Çalışmamızda kullanılan multivoksel MRS parametreleri	68
Tablo 9: MIBG'nin hepatik uptake ile karşılaştırılarak Gradelenmesi	69
Tablo 10: Lezyonların genel MR bulguları	71
Tablo 11: Hastalarda MIBG gradeleri, 25 farklı bölgede ölçülen Cho/Cr değerleri ve ortalama Cho/Cr oranları (1-10 no'lu hastalar)	72
Tablo 12: (Tablo 11 devam). Hastalarda MIBG gradeleri, 25 farklı bölgede ölçülen Cho/Cr değerleri ve ortalama Cho/Cr oranları (11-20 no'lu hastalar)	73
Tablo 13: Dört farklı MIBG grubuna giren hastalarda Cho/Cr oranlarının tanımlayıcı istatistikleri	74
Tablo 14: Hastaların MIBG Gradelerine göre dağılımı	74
Tablo 15: MIBG Gradelerine karşılık gelen Cho/Cr oranlarının tanımlayıcı istatistikleri	74
Tablo 16: MIBG grade ile Cho/Cr oranı arasındaki korelasyonla ilgili analizler	75

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1: Nöral Krista hücrelerinin göçü, farklılaşması ve programlanmış hücre ölümü	15
Şekil 2: %10 Etil Alkol / su karışımının T1 ağırlıklı spin eko imajı	37
Şekil 3: Şekil 2 de görünen %10 etil alkol/su solusyonunun time domain (zaman alanlı) proton free induction decay prosesi (FID)	37
Şekil 4: Şekil 3 de görülen FID'ın "Proton Frequency Domain Fourier Transformu"	38
Şekil 5: Spin enerji seviyelerine 0,5 ve 2,3 T manyetik alanın (Bo) etkileri	39
Şekil 6: Sirkülasyon gösteren elektronun meydana getirdiği elektron bulutu	41
Şekil 7: Çeşitli proton moleküler grupların kimyasal shift pozisyonları	44
Şekil 8: A: Beyin tümörünün baskılanmamış su proton spektrumu B: İnsan beyin tümörünün suyun baskılandığı proton spektrumu	45
Şekil 9: Retroorbital yağa komşuluk gösteren lokalize volüm proton MR spektrumu	46
Şekil 10: A: Gaussian CHESS su baskılanma puls sekansı B: STEAM proton MR spektroskopisi lokalizasyon sekansı	47
Şekil 11: Su eliminasyonu Fourier transform su baskılama puls ve PRESS proton MR spektroskopisi lokalizasyon sekansı	48
Şekil 12: "Null point" (sıfır noktası) etkisi	49
Şekil 13: Proton 1D, 2D ve 3D CSI: Kolonların, kesitlerin ve voksellerin lokalizasyonu	53
Şekil 14: A: Santral vokselde tek spektrum B: İki boyutlu (2D) kimyasal Shift imajı	54
Şekil 15: Proton MR spektroskopisi rezonanslarının rezolüsyonuna manyetik alan shim etkileri	55
Şekil 16: Hastalarda MIBG gradeleri ile ortalama Cho/Cr değerlerinin saçılım grafiği ve regresyon doğrusu (Spearman korelasyon analizi; $r=0.791$; $p<0.001$).	75
Şekil 17: A: Multivoksel MRS B: MIBG	81
Şekil 18: A: Multivoksel MRS B: MIBG	82

1 AMAÇ VE KAPSAM

Nöroblastom, bir yaş altında hızlı progresyonu olan ancak kendiliğinden gerileyebilen bir tümördür. Değişken biyolojik yapısı nedeniyle birbirinden oldukça farklı klinik ve biyolojik davranışlar sergiler. Tümör, tek tip hücreden oluşmayıp hızla çoğalan ve metastaz yapan formdan, bölünmeyen venöron benzeri hücreyefarklılaşmış iyi huylu forma kadar değişik karma özelliklere sahiptir. Klinik tabloda, benzer bir ucunda ölümcül tümörden diğer ucunda malign olmayan tipte çoğalma gösteren hastalığa kadar geniş bir yelpaze gösterir. Tümör davranışı diğer birçok tümörden farklı olarak yaş, evre ve özel bazı biyolojik faktörlerden etkilenir. Bir buçuk yaşından büyüklerde yoğun kemoterapi şemaları kullanılmasına rağmen hastaların çoğu kaybedilirken; bir buçuk yaşından küçüklerde veya düşük evreli hastalıkta, düşük yoğunlukta ve kısa süreli kemoterapi ile veya kemoterapi verimsiz hastalığın tedavisi başarılıdır. Yüksek riskli hastalarda, 3 yıllık yaşam hızları % 40 iken düşük riskli hastalarda % 100'e yaklaşmaktadır. Tümörün biyolojik özellikleri ile ilgili bilgiler arttıkça tedavisi ilgili gelişmelerde hızlanmaktadır. Yüksek riskli hastalarda bile yoğun tedavinin azaltılması, hatta düşük riskli hastalarda tedavi edilmemesi tartışılmaktadır (1,2).

Nöroblastomda konvansiyonel magnetik rezonans görüntüleme (MRG), rezidü tümöral doku görüldüğünde tümör matürasyonu hakkında sınırlı bilgiye sahip olunmaktadır. Nöroblastomlu hastalar matürasyon değerlendirilmesi açısından $^{123}\text{I}/^{131}\text{I}$ Metaiyodobenzilguanidin (MIBG) ile tetkik edilemekte olup tedavi planlanması buna göre düzenlenmektedir. MR Spektroskopi ile tümör viabilitesinin saptanması için kolin piki bakılarak membran turnover hakkında bilgi edinilebilir. Multivoksel MR spektroskopisi ile daha küçük alanlarda ayrıntılı kolin piki bakılabilir.

Bu çalışmadaki amacımız, MR spektroskopisi'de kolin piklerini ve Cho/Cr oranlarını MIBG ile karşılaştırmaktır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Nöroblastom

2.1.1 Epidemiyoloji

Nöroblastom tüm çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık % 7-10 kadarını oluşturmaktadır. Onbeş yaş altında yıllık insidansı milyonda 7-12 iken süt çocukluğunda milyonda 25-51 arasındadır. Canlı doğumlara bakıldığında nöroblastom sıklığı yenidoğan ve bir yaş altı süt çocuklarında milyonda 64 olarak bildirilir. İnsidans 1-4 yaş için milyonda 19.6, 5-9 yaş içinse milyonda 2.9 ve 10-14 yaş için de milyonda 0.7'dir. Lösemiler ayrı tutulduğunda süt çocukluğu döneminin ise beyin tümörlerinden sonra ikinci en sık rastlanan solid tümördür. Nöroblastom tanısı alan hastaların yaklaşık olarak yarısı hastalık nedeniyle kaybedilir. Çocukluk çağı kanserlerinin % 10'unun nöroblastom olduğu düşünülürse, kanser ile ilişkili çocuk ölümlerinin kabaca %15'inden nöroblastomun sorumlu olduğu söylenebilir (1, 2).

2.1.1.1 Tarama çalışmaları

Nöroblastom insidansı, Japonya ile Avrupa ve Amerika kıtalarında bazı merkezlerde tarama yapılan bebekler arasında yaklaşık 1/7000 (canlı doğum) olarak bildirilir. Aynı oran tarama yapılmayanlar arasında 1/10000 (canlı doğum) dir. Tarama çalışması başladıktan sonra merkezlerde özellikle bir yaşın altındaki bebeklerde nöroblastom görülme sıklığı artmıştır. Japonya'da tarama çalışması başlamadan önce insidans milyonda 7-9 iken, sonrasında milyonda 19'a çıkmıştır. Diğer merkezlerde de bir yaşın altındaki bebeklerde, insidans merkezlere göre değişmekle birlikte milyonda 26'ya yükselmıştır (3, 4, 5). Ancak bir yaş üstünde hastalığın görülme sıklığında değişiklik olmamıştır. Gerçekte süt çocukluğu döneminde nöroblastom taraması, ileri evre hastalık görülme sıklığını ve nöroblastomdan ölümleri azaltmamıştır. Tarama sırasında yüksek bulunan idrar ölçümlerinin hastalığı öngörme değeri ancak % 60 kadardır. Yanlış pozitif sonuçların araştırılmasının ailede yarattığı endişe ve sağlıklı bebeklere yapılacak testlerin ve girişimlerin olası komplikasyonları yanında, nöroblastom saptanan bebeklerin büyük kısmında tümörün kendiliğinden gerilemesi ve tedavi edilmeyip yalnızca izlenmesinin yeterli olması da nedenleriyle tarama çalışmalarının sonlandırılması tartışılmaktadır. Bu tartışmada bir başka önemli neden

tarama ile tanı alan nöroblastomların çoğunun iyi biyolojik faktörlere sahip tümörler olması; kötü histolojili tümörlerin ise tarama ile tanı almaması ve sıklıkla kaybolmayıp ileri evre ile gelmesidir (4, 6).

2.1.2 Risk Faktörleri

Nöroblastomun risk faktörleri hakkında çok az şey bilinir. Epidemiyolojik çalışmalar ve risk oranları ile ilgili veriler çelişkilidir. Erken yaş dağılımı olması konsepsiyon öncesinde veya prenatal dönemde olan olayların patogeneizde rol oynayabileceğini düşündürür. Ebeveynlerin mesleği (elektronik, tarım, paketleme işlerinde çalışanlar ile iş nedeniyle böcek zehiri, elektromanyetik alan, boya, radyasyona maruz kalanlar), annenin yaşı, kullandığı ilaç (amfetamin, diüretik, trankilizan, kas gevşetici, fenitoin vs.) ve hormonlar, alkol alımı, sigara içimi, düşük öyküsü, tekrarlayan sezeryan doğum ile bebeğin düşük doğum ağırlığı, preterm doğum, tonsillektomi ve/veya adenoidektomi öyküsü nöroblastom ile ilişkilendirilmiştir. Ancak aksi yönde yayınlarda vardır. Annenin gebelikte kullandığı çoklu vitaminler ve 6 aydan çok anne sütü vermenin ise riski azalttığı bildirilmiştir (1, 2, 6, 7, 8).

2.1.2.1 Ailevi Nöroblastom

Nöroblastom, sıklıkla sporadik ortaya çıkan bir tümördür. Bunların %1-1.5 kadarında ailevi özellik saptanabilir. Tam olmayan otozomal dominant kalıtım ile geçer. Nöroblastom, aile ağaçları literatürde oldukça nadir tanımlanmıştır. Sporadik form gibi ailevi form da geniş bir klinik yelpazeye sahiptir. Ancak, ailevi formda hasta yaşı daha küçüktür ve diğer ailevi tümörlere benzer şekilde çoklu tümörlere rastlanır (6, 9, 10). Az sayıda olan bu ailelerde ve kromozomal bozukluğu olup nöroblastom tanısı alan hastalarda yapılan genetik ve moleküler biyolojik çalışmalarla ailevi bir nöroblastom yatkınlık geni saptanmıştır (HNB1). Bu gen 16. kromozom kısa kolunda yer alır (16p12-13) ve sporadik nöroblastomların da % 13'ünde bildirilmiştir. Hastaların bir kısmında hastalığın başlangıcı veya ilerlemesinde 16p12-13 allel kaybının rol oynadığı düşünülmektedir (6, 7, 8, 11).

2.1.3 Etiyoloji

Nöroblastom, sempatik sinir sisteminin öncül hücrelerinden kaynaklanan bir embriyonel tümördür. Sempatik sinir sistemi doğumdan sonra da yıllar süren bir

süreçte yeniden düzenlenir. Bu sürecin aynı zamanda, nöroblastomun başlangıç yaşı ile de örtüşmesi nöroblastik tümörlerin gelişiminde sempatik farklılaşmada rol oynayan temel mekanizmalarda bozukluk olduğunu düşündürür. Tümör dokusunda embriyonik veya nöral katlantı dönemi ile ilişkili MASH1, HES1, c-kit, Notch, dHAND ve hASH1 gibi genlerin saptanması embriyonun normal gelişim ve farklılaşması ile tümör oluşumu arasında bağ olduğu düşüncesini destekler (12).

Nöral katlantı hücrelerinden gelişen sempatik sinir sistemi hücreleri nöronlar (ganglion hücreleri), kromafin hücreler ve küçük floresan ile boyanan (SIF- “small intensely fluorescent”) hücrelerden oluşur. Nöronlar paravertebral sempatik zincir ganglionlarını, paraaortik trunkusu ve pelvik ganglionu oluşturur. Adrenal bez medullasında da bulunurlar, ancak gelişim süreci içinde kaybolurlar. SIF hücreleri sempatik ganglionlar içinde tek veya kümeler halinde bulunurlar; fonksiyonları henüz bilinmemektedir. Kromafin hücreler ise paraganglionları ve adrenal medullayı oluşturur. Paraganglia diğer sempatik yapılarla birlikte oluşur, ancak doğumdan sonraki 2-3 yıl içinde gerilemeye başlar ve kaybolur. Bu döneme kadar merkezi sinir sistemi dışında en önemli katekolamin kaynağıdır, bundan sonra adrenal medulla önem kazanır. Tümör hücre kaynağının özellikle adrenal nöroblastomlarda, gelişmekte olan adrenal medullada geçici olarak bulunan nöroblast toplulukları olduğu varsayılır. Dolayısı ile sempatik sinir sisteminde hücre büyümesi, farklılaşması ve apoptozu sırasında olacak değişikliklerin malign değişikliğe neden olduğu düşünülür (13).

Periferik nöroblastik tümörlerin gelişim sürecinde gerileme, ilerleme ve maturasyon evreleri yer alır. Tümörün sınırlı ve metastazların yalnızca cilt, karaciğer ve kemik iliğinde olduğu bebeklerde, hastalıktan ölüm % 10-15’ten fazla değildir. Eğer ilerleyici safha yaşamı tehlikeye sokacak sonuçlara neden olmazsa ya da kemoterapi veya radyoterapi ile durdurulabilirse, apoptoz ile tümör lezyonları kendiliğinden geriler ve kaybolur. Bazen, tümörde gerileme tam olmayabilir veya maturasyon bulguları izlenir (13). Üç aydan küçük bebeklerde tanımlanan “in situ” nöroblastomda genetik olarak anormal olan klonun yaşla birlikte gerilediği veya mature olduğu düşünülür. Onaltı yaş altında adrenal tümörlerden 40-50 kat fazla görülür ki; bu sıklık tarama ile saptanan nöroblastomlardan fazladır (13). Nöroblastik tümörlerde maturasyonun son aşaması ganglionöromdur. Histogenetik ve hücre kültür

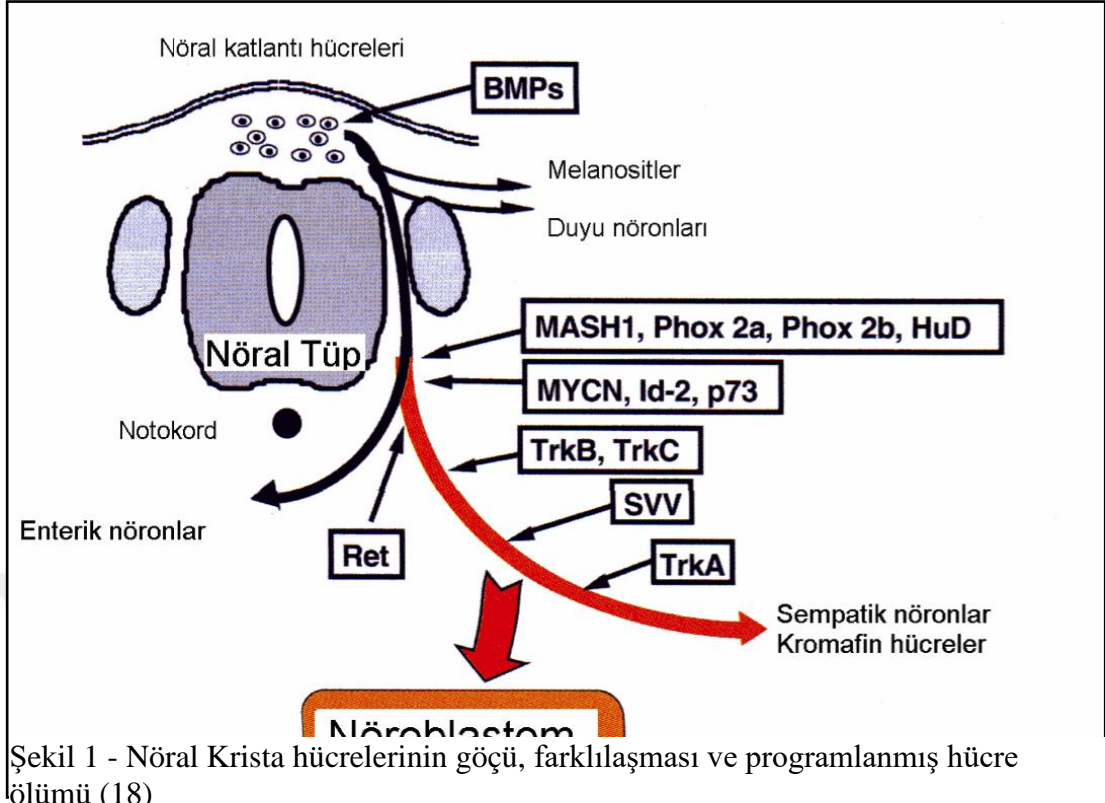
çalışmalarında tümör dışından gelen ve dokuyu istila eden Schwann hücrelerinin rolü olduğu düşünülür. Kemoterapinin matür olmayan nöroblastik hücrelerde apoptoza neden olduğu, hatta alkilleyici ajanların maturasyonu uyardığı düşünülür. Evre 4 hastaların çoğunda ve düşük evreli hastalığın bir kısmında ilerleme bulguları izlenir (14).

2.1.3.1 Moleküler sitogenetik

Normal hücrelerin malign dönüşümü iki grup kanser geni aracılığı ile olur. Onkogenler hücresel büyümeyi baskın olarak artırırken, tümör baskılayıcı genler normal büyüme ve farklılaşmayı kontrol eder. Yapılarının bozulması, allel kaybı, fazla kopya sayısı veya genin fazla eksprese edilmesi tümör gelişimi ile ilişkilidir. Aynı zamanda klinik gidişin ön belirleyicileri olarak kullanılırlar. Tümör gelişimi retinoblastomdakine benzer şekilde iki nokta hipotezi ile açıklanır. Doğuştan bir kromozomda olan allel kaybının nöroblastom gelişimine zemin hazırladığı ve aynı genin diğer alelinde nokta mutasyon olduğunda kanser oluşturduğu düşünülür (2).

Nöroblastomun en önemli onkogeni MYCN onkogenidir. MYCN protoonkogeni, myc onkogen ailesindedir, 2. kromozomun uzun kolunda yer alır. Genin kopya sayısında artış, tümör hücresinde RNA artışı, protein üretimi ve büyümeyi uyarıcı genlerin aktivasyonuna neden olur, tümör hücrelerinin proliferatif fazda tutulmasında rol oynar. Bir başka onkogen olan Bcl-2 geni ve onkoproteini de apoptozisi inhibe eder (9, 15, 16). Nöroblastomda en sık görülen kromozom kazanımı 17. kromozomun uzun kolundadır. Trizomi 17 sıklıkla dengeli olmayan 1:17 translokasyon şeklinde görülür ve 1p ve 11q distal kısmında delesyon ile birlikte. Nöroblastomların yaklaşık 1/3'ünde 1. kromozom kısa kolunda (1p36) allel kaybı görülür. Diğer sık görülen kromozom kayıpları ise 11q23 ve 14q23-qter bölgelerindedir (2, 9, 15, 16, 17, 18). Nöroblastom hücre serilerinin büyük çoğunluğunda DNA içeriğinde bozukluklar vardır. Diploid veya tetraploid tümörler kromozomal yeniden düzenlenme ("rearrangement") olarak adlandırılan amplifikasyon, delesyon veya dengesiz translokasyonlar ile karakterizedir; kromozomal kayıplar ve kazanımlar olabilir. Hiperploidi tümörlerde ise mitozda ve kromozomal ayrılmada bozukluk vardır, kromozomlar bütün halde kazanılmıştır, çok az "rearrangement" vardır (9, 15, 16, 19). Nöroblastların malign fenotipi kısmen farklılaşmayı düzenleyen sinyallere verilen yanıtın gerektiği gibi olmamasına bağlanır.

Nöronal farklılaşmayı düzenleyen nörotropin ailesinde birçok faktör ve reseptör yer alır. Bunlar arasında “nerve growth factor” (NGF), beyin kaynaklı nörotropik faktör (BDNF), nörotropin-3 (NT-3) ve nörotropin-4 (NT-4) sayılabilir. NGF nöral hücre farklılaşmasından sorumlu bir nörotropin ailesinin üyesidir. NGF tek başına hastalık evresi veya prognoz ile ilişkili değildir. Ancak, NGF’ün bağlandığı 3 tirozin kinaz reseptör protoonkogeninin (TRK-A, TRK-B ve TRK-C) nöroblastom gelişiminde önemi olduğu düşünülmektedir. Bunlardan TRK-A’nın uyardığı hücre içi enzimlerden birinin ürünü angiogenezi inhibe eder, farklılaşmayı uyarır ve tümörün gerilemesine neden olur. Daha sonra tanımlanan TRK-B’nin tümör hücrelerinin yaşaması, invazyonu ve metastaz yapmasını kolaylaştırdığı düşünülmektedir. TRK-C’nin fonksiyonu ise henüz kesin değildir; ancak iyi klinik özelliklere sahip tümörlerde eksprese olduğu bildirilmiştir (13, 15, 16, 20, 21).



Bir endoplazmik retikulum proteini olan kalretikülinin, tümör nekrozis faktör (TNF) reseptör ailesine dahil olan p75, CD95/Fas ve retinoik asit reseptör ailesinin ve bazı gastrointestinal hormonların apoptozun uyarılmasına aracılık ettikleri ve bu şekilde tümör farklılaşmasında ve gerilemesinde rol oynadıkları düşünülmektedir (9, 22, 23). Transforme edici büyüme faktörünün güçlü bir mitojen olabileceği düşünülmektedir (24).

2.1.4 Klinik, Belirti ve Bulgular

Belirti ve bulgular tümörün yeri, yaygınlığı ve ürettiği metabolik aktif maddeler ile ilişkilidir. Yaygın hastalık iştahsızlık, anoreksi ve kilo kaybına neden olabilir. Yaygın kemik iliği metastazı varlığında ateş ve anemi görülebilir. Kortikal kemikteki metastatik hastalık ağrı ve aksamaya neden olur. Periorbital kemik ve yumuşak dokudaki metastazlar proptozis ve orbital ekimoz ile fark edilebilir (rakun gözü), travma ile karışabilir. Büyük çocuklarda uzun kemik tutulumuna bağlı artrit bulguları görülebilir, küçük bebeklerde ise yalnızca huzursuzluk tek bulgu olabilir. Abdominal hastalıkta ilk bulgu genellikle sert ve fikse kitledir. Kilo kaybı, ağrı ve distansiyon da sık görülen bulgulardandır. Alt abdomen ve pelvis tümörleri kitle etkisi

nedeniyle bağırsak veya mesane fonksiyon bozukluğu yapabilir. Küçük bebeklerde ağır hepatomegali nedeniyle abdominal distansiyon veya solunum sıkıntısı görülebilir. Metastatik nöroblastom süt çocuklarında mavimsi renkte deri altı nodülleri şeklinde birikebilir (25, 26, 27, 28).

2.1.4.1 Karakteristik Bulgular ve Sendromlar

Nöroblastomda seyrek olarak görülen ancak nöroblastom için karakteristik olan bazı bulgular tanımlanmıştır:

Transvers miyelopati: Paraspinal yerleşimli nöroblastomlar spinal kolon boyunca spinal foramenlerden içeriye doğru kum saati şeklinde büyüyebilir. Hastalarda, ekstradural kord basısına neden olarak motor veya duyu kaybı, sırt ağrısı veya sfinkter bozukluğuna neden olabilir. İyileşme, bulguların şiddetine ve süreye bağlıdır. Hastaların yaklaşık yarısında uzun dönemde nörolojik sekeller düzelmez. En az sekel kalması nedeniyle tedavide cerrahi veya radyoterapiden önce kemoterapi verilir (29, 30).

Opsomyoklonus-ataksi sendromu: Serebellar ataksi, gözlerde hızlı, düzensiz hareketler ve/veya istemsiz kas kasılması ile karakterlidir. Hastalarda, birlikte davranış bozuklukları, konuşma, zeka ve motor gerilik olabilir. Tümör dokusunda lenfosit infiltrasyonu ve nöronlara karşı antikorlar saptanması patogenezin immün aracılı olduğunu düşündürür. Tümör rezeksiyonu ve kemoterapi ile hastalık tedavi edilse de myoklonik ensefalopati düzelmeyebilir. Nörolojik bulguların glukokortikoidler, yüksek doz immünglobulinler veya sitotoksik ilaçlar ile uzun süreli tedavisi gerekir (16, 31, 32).

Horner sendromu: Servikal veya apikal sempatik ganglionlardaki tutulum pitozis, miyozis ve enoftalmusa neden olabilir. Ayrıca heterokromi de görülebilir (16, 29, 33).

Hipertansiyon: Tümörün renal vasküler basısı veya ürettiği katekolaminler ve onların metabolitleri nedeniyle hipertansiyon görülebilir. Kemoterapi ile hipertansiyon düzelmeyebilir, cerrahi rezeksiyon ile renal arter basısının kaldırılması gerekir (2, 7, 8, 16).

Düzelmeyen ishal: Nöroblastom hücrelerinden salgılanan vazoaktif intestinal peptid nedeniyle tedaviye dirençli sekretuar ishal, hipokalemi ve dehidratasyon görülebilir. Çoğunlukla tümör rezeksiyonu yapıldıktan sonra düzelir (7, 16).

2.1.5 Evreleme

Klasik evreleme sistemleri yaş ve tanı anındaki hastalık yayılımı veya cerrahi sırasındaki tümör rezeksiyon miktarına göre anatomik evrelemeye dayanır. Evreleme sistemlerinin çokluğu tedavi yöntemlerini ve sonuçlarını karşılaştırmada güçlük ve iletişimde karmaşa yaratır. Bu nedenle çok merkezli uluslararası bir forumda uluslararası nöroblastom evreleme sistemi (INSS) geliştirilmiş (Tablo 1) önceki evreleme sistemleri ile karşılaştırılıp değerlendirilmiş ve yeniden gözden geçirilerek kullanılması önerilmiştir (34, 35). Evans evreleme sistemi (Tablo 2), Pediatrik Onkoloji Grubu (POG) evreleme sistemi ve TNM sistemi artık kullanılmamaktadır (36, 37).

Büyük çocuklarda tümör %75 abdomen veya pelviste yer alır. Göğüs boşluğunda ve boyunda görülme sıklığı ise sırasıyla %20 ve %5 civarındadır. Bir yaş altında ise göğüs boşluğu tümörleri daha fazladır, %30 sıklıkta görülür. Hastaların yaklaşık %1'inde primer tümör yeri saptanamaz. Tanı anında %50-60 hastada yaygın hastalık saptanır. Tanı anında hastalık sınırlı olsa da bu hastaların %30'unda en azından bölgesel lenf nodu tutulumu vardır. En sık hematogen yayılım yerleri büyük çocuklarda kemik iliği, kemik ve lenf nodu, süt çocuklarında ise karaciğer, cilt ve kemik iliğidir. Akciğer ve beyin metastazları genelde tekrarlayan veya son dönem hastalıkta saptanır (2, 27, 38, 39).

Tablo 1: INSS Evreleme Sistemi (34, 35)

Evre	Tanım
1	Sınırlı tümör, tam eksize edilmiş, ancak mikroskopik rezidü kalmış olabilir; tümöre yakın lenf nodları tutulmuş olsa da aynı taraf lenf nodları tutulmamıştır

2A	Sınırlı tümör olmasına rağmen tam çıkarılamamıştır, aynı taraf lenf nodları tutulmamıştır
2B	Sınırlı tümör; tam çıkarılmış olsa da aynı tarafta komşu olmayan lenf nodları tutulmuş ancak karşı taraf tutulmamıştır
3	Orta hattı geçen tek taraflı tümör, bölgesel lenf nodu tutulumu olabilir; birlikte karşı tarafta lenf nodu tutulumu olan sınırlı orta hattı geçmeyen tümör; infiltrasyon ile bilateral uzanan veya bilateral lenf nodu tutulumu olan orta hat tümörü
4	Uzak metastaz (kemik, kemik iliği, karaciğer, cilt, lenf nodu...)
4S	1 yaş altında ve sınırlı tümör (evre 1, 2A, 2B) olup yalnız cilt, karaciğer veya kemik iliğine yayılım

Tablo 2: Evans evreleme sistemi (36)

Evre	Tanım
1	Tek bir organ veya dokuda sınırlı tümör
2	Organ veya dokunun dışına taşmış ancak orta hattı geçmemiş tümör (ipsilateral lenf nodları tutulmuş olabilir)
3	Orta hattı geçmiş tümör. (bilateral bölgesel lenf nodu tutulmuş olabilir)
4	Uzak metastaz
4S	Evre 1 veya 2 olup karaciğer, cilt veya kemik iliği tutulumu (kemik metastazı hariç)

Not:

* Multifokal primer tümörler (örneğin bilateral adrenal tümörler) en yaygın hastalık durumuna göre evrelenir ve M harfi eklenir (örneğin 3M).

** Orta hat vertebral kolonu işaret eder. Orta hattı geçen tümör vertebral kolonu veya onu geçip diğer tarafı infiltre etmelidir.

*** Evre 4S'teki kemik iliği tutulumu minimal olmalı (blast oranı tüm çekirdekli hücrelerin %10'unu geçmemeli, daha fazla ise evre 4 kabul edilmelidir. Ayrıca, yapıldı ise MIBG negatif olmalıdır.

2.1.6 Tanı

Nöroblastom tanısı için INSS kriterlerine göre tümörün ışık mikroskopunda değerlendirilmesi esastır. İmmün histoloji veya elektron mikroskopisi ile artmış idrar katekolaminleri olmadan da tanı konabilir. Tümör hücresi içeren kemik iliği aspirasyonu biyopsisi ile birlikte yüksek idrar katekolamin düzeyleri varlığında da nöroblastom tanısı konabilir. Acil durumlarda kuvvetle nöroblastom düşündürülen radyolojik veya sintigrafik bulgular ile birlikte yüksek idrar katekolamin düzeyleri tanı koydurabilir. Ancak nadiren de olsa bu şekilde feokromasitoma veya ganglionörom

gibi diğer nörojenik tümörlerin yanlış tanı alabileceği unutulmamalıdır ve tanı kesin olarak değerlendirilmemelidir (2, 7, 27, 34, 35).

2.1.6.1 Nöroblastomda Tümör Belirleyiciler

Nöroblastom tanısı, tedavinin izleminde ve hastalığın rölaps veya rekürrensünün değerlendirilmesinde özel tümör belirleyicileri kullanılabilen az sayıdaki çocukluk çağı kanserinden biridir. En özgül ve duyarlı olan belirleyiciler vanil mandelik asit (VMA) ile homovanilik asittir (HVA).

Vanil mandelik asit epinefrin, norepinefrin, HVA ise dopamin metabolizmasındaki son üründür. Ölçüm için 24 saatlik idrar toplanması yerine spot idrar değeri tercih edilir (40, 41). İdrar düzeylerinin ölçülmesi, hastalık tanısında, tedavinin izlenmesinde yardımcı olur, ancak rekürrensin tanısında idrar düzeylerinin ölçülmesinin duyarlılığı düşüktür (42).

Nöron spesifik enolaz (NSE) nöroblastom hücreleri tarafından salgılanır. Yüksek serum değerleri Ewing sarkomu, feokromasitoma, küçük hücreli akciğer kanseri gibi tümörlerde de bildirilmiştir. Serum düzeyleri hastalığın yaygınlığı ile oranlıdır, yüksek olan hastaların yaklaşık yarısında metastatik hastalık vardır (2, 7, 43). Tanıda idrar katekolaminlerinden daha az duyarlı olmasına rağmen rekürrensin saptanmasında daha duyarlıdır (42).

Nöroblastlar ferritin üretir ve salgırlar. Yüksek değerler özellikle evre 4 hastalıkta saptanır ve kötü klinik gidiş ile ilişkilidir. İzlem sırasında kan transfüzyonları nedeniyle serum düzeyi etkilenebileceğinden yüksek riskli hastalığın belirleyicisi olarak kullanılması, tanı veya izlem için kullanılmaması önerilir (2, 7, 42).

Laktik dehidrogenaz (LDH) özgüllüğü düşük bir tümör belirleyicidir. Hızlı hücre döngüsü ve fazla tümör yükünü işaret eder. Büyük tümörlerde ve yüksek riskli hastalıkta yükselir. Moleküler belirleyicilerin yokluğunda evre ve yaş ile birlikte prognoz belirleyici olarak kullanılabilir (2, 7, 44).

Kromogranin A ve nöropeptid Y diğer tümör belirleyicileri olarak kullanılır. Kromogranin A katekolaminler ile birlikte depolanır ve salgılanır. Yüksek serum düzeyleri evre, yaş ve prognoz ile oranlıdır (2).

Nöropeptid Y nöroblastom ve feokromasitomada yüksek evre ve düşük farklılaşma düzeyi ile oranlı olarak salgılanır (2).

2.1.6.2 Radyolojik Tanı Yöntemleri

Nöroblastom tanı ve evrelemede görüntüleme yöntemleri çok önemlidir, mantıklı bir sıra ile yapılmalıdır. Az sayıda hastada antenatal ultrasonografi, başka nedenle çekilen akciğer grafisi, bacak grafileri ve ultrasonografi ile veya paraneoplastik sendrom araştırılırken nöroblastom tanısı konabilir (45). Nöroblastomdan şüphelenilen veya metastatik değerlendirme yapılacak hastalarda radyolojik inceleme ayrıntılı yapılmalıdır. Direkt grafiler kalsifiye intrakaviter lezyonu veya kemikte litik lezyonları gösterebilir. Ultrasonografi (US) suprarenal veya paravertebral kitleyi ve karaciğer tutulumunu gösterir, böbrek tümörlerini ayırt eder. Sedasyon ve kontrast madde gerekmemesi nedeniyle süt çocuklarının ve epidural uzanımı olmayan düşük riskli pelvik veya abdominal tümörlerin izlemi yalnız US ile yapılabilir (46, 47).

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tümörün 3-boyutlu tanımlanmasını sağlar, yüksek riskli hastaların veya lokal radyoterapi alanların izleminde ayrıntılı bilgi verir. Çocukluk çağında BT ile ilişkili radyasyona bağlı karsinogenezis hala tartışmalı olmakla birlikte kalsifikasyonları iyi göstermesi nedeniyle nöroblastik tümörlerin tanısında, gerilemekte olan düşük riskli tümörler ile orta veya yüksek riskli hastalıkta tedavi sonrası sebat eden kemik kaynaklı olmayan kitlelerin izleminde yararlıdır (7, 46, 47). MRG son yıllarda evrelemede daha fazla önem kazanmıştır. Tümörün anatomik ayrıntılarını ve vasküler oluşumlarla olan ilişkilerini daha iyi gösterir. Boyun, göğüs boşluğu, adrenal-dışı retroperitoneal ve paraspinal tümörler MRG ile daha iyi değerlendirilir. Leptomeningeal hastalığı veya epidural uzanımını, hepatik lezyonların karakterini (metastatik veya malformasyon ayrımını), tümörün komşu organ invazyonunu ve kortikal kemik hasarının yaygınlığını belirlemede BT'den üstündür (7, 46, 47).

2.1.6.3 Sintigrafik Tanı Yöntemleri

Nöroblastomun evrelemede ve hastaların izleminde sintigrafik çalışmaların önemli yeri vardır. ^{99m}Tc-dimerkaptofosfonat (MDP) ile kemik sintigrafisi yeni tanı alan hastalarda kortikal kemik tutulumunu göstermede, iskelet surveyinden daha yararlı bir inceleme yöntemidir. Ancak normal büyüme plaklarında ve travma sonrası zedelenmelerde de tutulum olacağı bilinmelidir (46, 47). Meta-iyodobenzilguanidin (MIBG) katekolamin öncüllerinin analogu olması nedeniyle ¹³¹I veya ¹²³I ile

işaretilenerek yeni veya tekrarlayan hastalığın tanımlanmasında duyarlı ve özgül bir yöntem olarak kullanılır. Kemik, kemik iliği ve lenf nodlarındaki tutulumu %90-95 oranında gösterir. MIBG tutmayan tümörlerde yanlış negatif sonuçlar alınabilir. Metabolik olarak aktif ganglionöromların MIBG tuttukları da bildirilmiştir (48). Tanı anında kemik iliği aspirasyonu veya radyolojik yöntemler ile saptanamamış metastazları gösterebilmesi nedeniyle doğru evrelemeye yardımcı olması yanında tedaviye cevabın ve yaşam beklentisinin değerlendirilmesinde de kullanılır. MIBG tutan alanların sayısı ve yaygınlığına dayanarak yapılan skorlama sistemi ile indüksiyon kemoterapisine iyi veya kötü cevabın ilişkili olduğu; aynı zamanda indüksiyon sonrasında MIBG tutulumunun devam etmesinin düşük yaşam hızı ile orantılı olduğu bildirilmiştir (46, 47, 49, 50).

Pozitron emisyon tomografisi (PET) ile 18-floro deoksiglukoz (FDG) kullanılarak yumuşak doku ve iskelette mevcut hastalık saptanabilir. Çalışmalar az sayıda ve sınırlı olmakla birlikte MIBG dahil diğer görüntüleme yöntemleri ile tanımlanan hastalık yaygınlığı FDG PET ile de aynı şekilde tanımlanmıştır. Tedavinin etkisi için hastalık değişiminin seri olarak çekilen tetkiklerle daha iyi ortaya konmasına ihtiyaç vardır (47, 51, 52).

BT ile birlikte yapıldığında, küçük lezyonları tanımlamada ve üç-boyutlu görüntüde MIBG'den daha yararlı olabilir. Ayrıca diğer görüntüleme yöntemleri ile kemoterapi sonrasında yanıtız olan kitlelerin FDG tutma miktarları tümörün canlı olup olmadığını gösterebilir. Gerilime bağlı kasılmış boyun ve omuz kasları, kahverengi yağ dokusu, inflamasyon bölgeleri, hiperaktif kemik iliği, karaciğer ve beyin fazla FDG tutar, bu nedenle metastazların, akciğer lezyonlarının ve kemik iliği tutulumunun ayrımı yapılamaz (47, 51, 52).

Nöroblastik tümörlerde nöropeptid somatostatin reseptörlerinin saptanması ile 111-In-Pentetreotid ve 123-I-Tyr3-oktreotid sintigrafisi MIBG'ye benzer şekilde primer ve metastatik tümörleri göstermek için kullanılmaktadır. Yine radyoaktif işaretli monoklonal antikorlar (anti- disialogangliosid antikor – anti-GD2) kullanılarak yapılan sintigrafik incelemeler denenmektedir. Tümör hücre reseptörlerine bağlanan radyoligandı saptayan problemler ile lokalize hastalık yeri saptanabilir (7, 47, 53).

2.1.6.4 Patolojik Değerlendirme

Nöroblastom çocukluk çağının küçük, mavi, yuvarlak hücreli tümörlerinden biridir. Hematoksilen eozin boyama ve ışık mikroskopide benzer yapıda görünen Ewing sarkomu, Hodgkin-dışı lenfoma, primitif nöroektodermal tümör ve yumuşak doku sarkomlarından ayırt edilmesi gerekir. İmmün histokimyasal boyalarla nöroflamanlar, sinaptofizin ve NSE'ye özgül antikorlarla diğer küçük, mavi, yuvarlak hücreli tümörlerden ayrılabilir. Elektron mikroskopi ortası koyu, membrana bağlı nörosekretuar granülleri, mikroflamanları ve paralel mikrotübül yapılanmaları gösterir (54, 55).

Nöroblastik tümörler farklılaşmamış veya değişik farklılaşma evrelerinde olan nöroblastlar, nötrofiller, ganglion hücreleri, matür nöritik prosesler, Schwann hücreleri ve fibröz dokudan oluşur. Schwann stroma miktarına göre: Schwann stromadan fakir olan nöroblastom, Schwann stroması daha zengin olan ganglionöroblastom ve Schwann stroması baskın olan ganglionörom adlarıyla 3 ayrı histolojik yapıda tanımlanır. Nöroblastların farklılaşma derecesi nöroblastom alt grubunu belirler; diferansiye olmamış, kötü diferansiye veya diferansiye olmakta olan 3 alt grupta değerlendirilir. Ganglionörom farklılaşmakta olan nöroblastom komponentin varlığı veya yokluğuna göre matürleşmekte olan veya matür ganglionörom olarak adlandırılır. Ganglionöroblastom ise ganglionörom komponenti içinde yer alan nöroblastom komponentinin şekline göre nodüler veya intermikst tip olarak gruplanır. Son uluslararası sınıflama sisteminde "International Neuroblastoma Pathology Classification – INPC" sınıflamaya yaş dahil edilmiştir. Bir buçuk yaş altı düşük riskli, 5 yaştan büyükler yüksek riskli, diğerleri ara grupta değerlendirilirler (54, 56).

2.1.6.5 Tanısal Algoritmada Cerrahinin Yeri

Nöroblastomda altın standart doğrudan tümöre ulaşmaya, lokalizasyon ve karakterini doğrudan anlamaya ve çıkarılabilmesine izin veren açık cerrahi girişimdir. Ancak tanıda metastatik hastalık varlığında veya görüntüleme yöntemleri ile tümör çıkarılamayacak gibi görünüyorsa primer tümörden veya metastazlardan biyopsi almak yeterli olabilir. Patolojik tanı için yeterli doku alınması prognostik değeri olan biyolojik ve sitogenetik çalışmalar için de gereklidir. Bu şekilde risk grubuna göre tedavi stratejisi belirlenmesi mümkün olabilir. Tümörden yeterli büyüklükte insizyonel biyopsi, bütün bir lenf nodu eksizyonu veya karaciğerden "wedge" biyopsi

alınmalıdır. Alınacak tek biyopsi örneği temsili olmayabileceğinden, en az 1x1x1 cm'lik iki örnek alınması önerilir (57, 58). Torakoskopi veya laparoskopi gibi az invaziv cerrahi yöntemler göğüs veya karın boşluğundaki primer veya metastatik hastalığın örneklenmesi için kullanılabilir (59). Kalın iğne (“tru-cut”) korbijopsi tekniği tüm biyolojik çalışmalar için yeterli dokuyu sağlayabilir; giderek artan sıklıkta tanı için kullanılmaktadır (58). İnce iğne aspirasyon sitolojisi tümör yapısını gösteremeyeceği için önerilmese de bazı durumlarda sitolojik ve moleküler tanı için kullanılabilir (60). Metastatik hastalık kemik iliğinde ise birçok hastada tanı için kemik iliği aspirasyon ve biyopsileri kullanılır (7, 54, 57, 58, 61).

2.1.7 Yaşam Belirleyici Faktörler

Nöroblastomda klinik ve biyolojik bir çok yaşam hızı belirleyici factor kullanılır (15, 20).

Anatomik evreleme nöroblastomun bilinen ilk prognostik göstergelerinden biridir. Hastaların yaklaşık dörtte birinde tümör sınırlı ve düşük evrede olup yaşam hızları oldukça iyidir. Ancak, % 60 hastada hastalık tanı anında yaygındır ve bu grupta geliştirilmiş yoğun tedavilere rağmen prognoz oldukça kötüdür. Tümör lokalizasyonunun da yaşam hızının belirleyici etkeni olduğu, abdominal başlangıçlı hastalıkta yaşam hızının daha düşük olduğu bilinir (7, 20, 28, 61, 62).

- Tanı anındaki yaş, yaşam hızını doğrudan etkileyen diğer bağımsız değişkendir. Tanı anında bir yaşın altında olanların, büyük olanlara göre daha iyi prognoza sahip oldukları bilinir. Bir yaştan büyük ancak iki yaştan küçük yaygın hastalıklı çocukların da iki yaşından büyük tanı alanlara göre daha iyi yaşam hızına sahip oldukları bildirilmiştir. Son yıllarda genel eğilim 18-20 ay sınırının kabul edilmesi yönündedir (45). Tarama ile saptanan nöroblastomlu hastalar oldukça iyi klinik seyre sahiptir; ancak bu grupta da geç süt çocukluğu döneminde saptanan hastalıkta, yaklaşık 1/3 hastada olumsuz risk faktörleri ve kötü klinik gidiş bildirilmiştir (56).
- Histolojik kriterlerle klinik davranış arasındaki ilişki ilk kez 1984'te Shimada tarafından ortaya konmuş ve 1999'da güncellenmiştir (56). Histopatolojik özellikler malign alt grubun davranışını belirler. İyi veya kötü prognostik gruplar Schwann stroma miktarı, hücrel farklılaşma ve mitoz-karyoreksis indeksine göre tanımlanır (Tablo 3).

Tablo 3: Nöroblastik tümörlerin Shimada sistemine göre prognostik sınıflaması
(56)

Yaş	Farklılaşma durumu	MKİ	Prognostik grup
< 1.5	AD	Herhangi biri	KH
< 1.5	KD veya D	Düşük veya Orta	İH
< 1.5	Herhangi biri	Yüksek	KH
1.5 – 5	UD veya PD	Herhangi biri	KH
1.5 – 5	D	Düşük	İH
1.5 – 5	D	Orta veya yüksek	KH
> 5	Herhangi biri	Herhangi biri	KH

- Tümörler baskın nöroblastik komponentin tipi, farklılaşma derecesi ve mitoz karyoreksis indeksini (MKİ) belirleyen mitotoik ve karyorektik hücre oranı esas alınarak gruplanır. Nöroblastom ve ganglionnöroblastom kötü, ganglionörom ise iyi histolojili grupta yer alır. Mikroskop sahasında sayılan hücre oranına göre MKİ %2'nin altında ise düşük, %4'ten fazla ise yüksek, %2-4 ise orta riskli grupta değerlendirilir. Kötü histolojili tümörler, daha agresif seyreder (54, 56, 61). Ayrıca bu tümörlerde sıklıkla birlikte artmış MYCN onkogen kopya sayısı da vardır (64, 65).
- Serum LDH, ferritin ve NSE ile idrar VMA:HVA oranı kötü prognoz ile ilişkili en önemli biyokimyasal tümör belirleyicileridir (2, 66).
- Nöroblastomda klinik gidiş ile yakın ilişkili olduğu ispatlanmış en önemli genetik değişikliklerden biri artmış MYCN onkogen kopya sayısıdır. Hastaların risk grubunun belirlenmesinde, tedaviye yanıt, olaysız ve genel yaşam hızlarının tahmininde yaş ve evreden bağımsız olarak çok önemli bir belirleyicidir. Tümöründe artmış MYCN onkogen kopya sayısı gösterilen hastalarda başlangıçta yaygın hastalık, hızlı hastalık progresyonu, tedaviye yanıtızlık ve ölüm oranı yüksektir. Kopya sayısı 10'un üzerinde olan hastalarda prognoz kötüdür, 50-400 arasındaki kopya sayıları ise oldukça yüksek protein ekspresyonuna işaret eder. Lokalize nöroblastomların %10'undan daha azında MYCN kopya sayısında artış görülürken yaygın tümörlerde oran %40'ın üzerindedir (9, 15, 17, 19, 66). Son çalışmalarda yalnızca genin fazla eksprese edilmesinin prognostik anlamı olmayabileceği, MYCN geni kopya sayısı düşük olan tümörlerde gösterilmiştir. Bu tümörlerde genin tüm kopyalarının biyolojik

olarak aktif olmayabileceği, kopya sayısının çokluğunun MYCN taşıyan mRNA düzeyinin yüksek olmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir (9, 19, 67, 68).

- Tümör dokusunun DNA içeriği: Hiperploidi sıklıkla 1 yaş altı tümörlerde görülür, yaşam hızları oldukça iyidir. Bu yaş grubundaki diploid tümörlerde ise erken tedavi başarısızlığı sık görülür. Diploidi ile artmış MYCN kopya sayısı sıklıkla birlikte, ancak aksi raporlar da vardır (9, 19, 20, 66).
- Kromozom anormallikleri: Nöroblastom hücre serilerinde ve tümör dokusunda genetik materyalde kayıplar ve kazanımlar görülür. En sık görülen genetik anomali 17. kromozom uzun kolunda trizomidir. Tüm kromozomun trizomisi düşük evreli tümörlerle birlikte görülürken, parsiyel trizomi yüksek evreli tümörlerle ve kötü gidiş ile ilişkilidir. Trizomi 17 sıklıkla dengeli olmayan 1:17 translokasyon şeklinde görülür ve 1p distal kısmında delesyon ile birlikte (9, 33, 37, 38, 40). Allelik 1p kaybı yüksek riskli nöroblastom özellikleri ile birlikte (9, 17, 66). Tümöründe 1p36 bölgesinde büyük delesyon olanlarda birlikte yüksek MYCN kopya sayısı da saptanmış ve düşük yaşam hızları bildirilmiştir. Genel yaşam hızını etkilemediği, kısa olaysız yaşam hızı ile ilişkili olduğunu bildiren yazarlar da vardır. Terminal bölgedeki daha küçük delesyonlarda ise MYCN kopya sayısının düşük ve klinik seyrin daha iyi olduğu görülmüştür. Bu hastaların çoğu tarama sırasında tanı alan hastalardır (23). Tek başına 11q kaybı kötü yaşam hızı ile bağlantılı değilken, normal MYCN kopya sayısına sahip tümörlerde daha düşük yaşam hızı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Kromozomun tamamının kaybı ise düşük evreli tümörler ile kuvvetle ilişkilidir. Kromozom 14q'daki kayıplar sıklıkla 11qLOH ile birlikte ve MYCN kopya sayısı ile ters ilişkilidir (2, 9, 17, 20).
- Nörotropinler ve Nörotropin Reseptörleri: Tirozin kinaz reseptör proto-onkogenlerinin (TRK-A, TRK-B ve TRK-C) prognostik önemi olduğu düşünülmektedir. TRK-A ekspresyonunun yüksek düzeyleri tüm evrelerdeki nöroblastomlar için MYCN ile birlikte değerlendirildiğinde oldukça kuvvetli bir iyi prognostik göstergedir. TRK- A ekspresyonu MYCN kopya sayısı ile ters orantılıdır; düşük reseptör düzeyleri kötü klinik gidiş ile ilişkilidir. Erken evre nöroblastomlarda ve bir yaş altı süt çocuklarında fazla eksprese olduğu bildirilmiştir. TRK-B ekspresyonu genellikle MYCN kopya sayısı yüksek olan ileri evreli tümörlerde bildirilmiştir, olumsuz prognoz göstergesi

sayılır (7, 15, 20, 22). TRK-C daha çok iyi klinik gidişe sahip tümörlerde tanımlanmıştır (22).

- Diğer prognostik faktörler: Çoklu ilaç direnci (MDR) gen ekspresyonu MYCN kopya sayısı fazla olmasa da büyük çocuklarda kötü klinik gidiş ile ilişkilidir. MDR ile ilişkili proteinler MYCN kopya sayısında artış ile orantılıdır ve olumsuz gidişten sorumlu önemli bir belirleyicidir. Bcl-2 geni kötü histoloji ve tümörögenesis ile ilişkili olabilir. Bcl-2 proteini ganglionöromlarda nadiren saptanır; tümör regresyonu apoptozis inhibitör yokluğuna bağlı olabilir. Ayrıca Bcl-2 proteininin yüksek düzeyleri tümörün ilaca direncinde önemli rol oynar. Ancak Bcl-2 ekspresyonu ile yaşam hızları arasında belirgin ilişki gösterilememiştir. Hücrelerde bulunan CD95 reseptörü, CD95 ligandı ve kaspaz sisteminin ilaca bağlı apoptoza aracılık ettiği; nöroblastom hücrelerinin bu sisteme ve dolayısı ile sisplatin ve doksorubisine dirençli olduğu bildirilmiştir (9, 15, 17). Bir endoplazmik retikulum proteini olan kalretikülinin, tümör nekrozis faktör (TNF) reseptör ailesine dahil olan p75, CD95/Fas ve retinoik asit reseptör ailesinin apoptozun uyarılmasına aracılık ettikleri düşünülmektedir. Bir tümör adezyon molekülü olan CD44'ün ekspresyonunun, MYCN ile ters ilişkili olarak düşük evreli hastalarda bulunduğu olumlu prognostik işaret olduğu bildirilmektedir. CD44 ekspresyonunda kayıp genellikle artmış MYCN kopya sayısı ile birlikte ve kötü prognostik işarettir (9, 22, 61). Telomeraz aktivitesi ganglionöromlarda saptanmayıp yaygın hastalıkta saptanması nedeniyle kötü prognostik belirleyici olarak bildirilmiştir (69).

2.1.8 Tedavi

Klinik tablonun çok geniş bir yelpazeye sahip olması nedeniyle tedavi seçenekleri de aynı değişkenliği gösterir. Hematopoetik kök hücre desteği ile yüksek doz tedaviler, radyoterapi ve radyoaktif tedavi verilen hastalar yanında tedavi edilmeyip yalnızca izlenen hastalar da vardır. Tedavi seçimi nöroblastomun klinik ve biyolojik bulguları ile oluşturulan risk gruplarına göre yapılır. Genellikle bir risk grubundaki hastalığın benzer şekilde davranacağı varsayılır. Buna göre düşük, orta ve yüksek risk gruplarında beklenen yaşam hızları merkezlere göre değişmekle birlikte sırasıyla %95-100, %85-90 ve %40'tan azdır (69).

2.1.8.1 Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi

Metastatik özelliği ve biyokimyasal karakteristik özellikleri nedeniyle nöroblastom için özel uluslararası yanıt kriterleri kullanılır (34). Yanıt kriterleri tablo 2.6. da verilmiştir.

Tablo 4: Nöroblastom yanıt kriterleri (34)

Yanıt	Primer Tümör	Metastazlar
Tam yanıt	Küçülme	Tümör yok, Katekolamin düzeyi normal
Çok iyi kısmi yanıt	Küçülme %90-99	Tümör yok (kemik hariç) yeni kemik lezyonu yok, eskiler gerilemekte
Kısmi yanıt	Küçülme %50-90	Yeni lezyon yok, ölçülebilen alanlarda %50'den fazla küçülme var, en çok bir kemik iliği örneğinde tümör var, yeni kemik lezyonu yok, eskiler gerilemekte
Karışık yanıt	-	Yeni lezyon yok, ölçülebilen bir lezyonda %50'den çok küçülme varken diğerinde küçülme %50'den az; veya herhangi bir lezyon %25'den az küçülmüş*
Yanıtsız	-	Yeni lezyon yok; küçülme %50'den az, ancak herhangi bir lezyonda %25'ten az büyüme*
İlerleyici hastalık	-	Yeni lezyon var; herhangi bir lezyon %25'ten çok büyümüş veya kemik iliği pozitifleşmiş

2.1.8.2 Cerrahi Yaklaşım

Nöroblastomlu hastada mümkün ise tümör tam çıkarılmalı ve bu sırada tam cerrahi evreleme yapılmalıdır. Kesin karar radyolojik incelemede tümörün çıkarılabilirliği, cerrahın tecrübesi ve çocuk onkoloğunun tedavi kararı göz önünde bulundurularak verilmelidir. Düşük riskli grupta kitle tam çıkarılabilecek ise çıkarılmalı ve şüpheli lenf nodları örneklenmelidir. Bu grupta lenf nodu pozitif veya operasyon sırasında tümör rüptürü olan hastaların yaşam hızlarında düşüş gösterilmemiştir (72). Yaygın karaciğer infiltrasyonu nedeniyle solunum sıkıntısı, kısmi renal veya vasküler bası bulguları izlenen evre 4S hastalarda acil abdominal

dekompresyon, mekanik ventilasyon, ve/veya hepatik radyoterapi gerekebilir; bu grup hastada sepsis veya yaşamı tehdit eden komplikasyonlar mortaliteyi artırabilir (7, 15). Paraspinal tümörü ve spinal basısı olan hastalarda ise öncelikle kemoterapi verilmesi tercih edilir, laminektomi veya radyoterapinin neden olacağı sekellerden kaçınmak gerekir (29, 30).

Orta riskli hastalarda amaç tanıyı kesinleştirmek, tümör dokusunun mümkün olabildiğinde çoğunu çıkarmak, komşu olmayan lenf nodlarını ve cerrahi öncesinde şüpheli metastaz bölgelerini örnekleme. Tümör tam çıkarılamayacak ise cerrahi rezeksiyon birkaç kür kemoterapi sonrasında bırakılabilir, bu şekilde cerrahi komplikasyon riski azalır (2, 7, 15, 73).

Yüksek riskli grupta ilk cerrahi yaklaşımda amaç tanı koymak, biyolojik göstergeler için yeterli materyal sağlamak ve evrelemeyi netleştirmektir. Bu sırada tümör vital organlara zarar vermeden ve komplikasyona neden olmadan çıkarılabilirse total rezeksiyon yapılmalıdır. Tama yakın rezeksiyon yapılan evre 4 hastaların yaşam hızlarının arttığına dair görüşler yanında, değişiklik gözlemediklerini bildiren yazarlar da vardır (2, 74, 75). Sıklıkla kemoterapi ile tümör küçülmesi sağlandıktan sonra ikinci ("second look") cerrahi gerekir. Özellikle tümörü tam çıkarılan yüksek riskli evre 3 hastaların yaşam hızının tam çıkarılamayanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (2, 7, 73, 75).

2.1.8.3 Radyoterapi

Düşük riskli hastalıkta lokal radyoterapi yaşam hızlarında artış sağlamaz; bu nedenle bu gruba radyoterapi verilmesi önerilmez. Ancak cerrahi veya kemoterapi ile yeterli lokal kontrol sağlanamayan hastalarda radyoterapi verilmesi düşünülmelidir (2). Orta riskli grupta da başlangıç tedavi algoritması içinde yer almaz. Ancak evre 3 hastalıkta postoperatif radyoterapi alanlarda yaşam hızının arttığı bildirilmiştir (25). Evre 3 ve 4 nöroblastomda en önemli tedavi başarısızlığı nedeni primer tümör bölgesinde lokal relapstır. Bu hastalarda tümör nadiren yalnız kemoterapi ile yok edilebilir; sıklıkla cerrahi rezeksiyon da güçtür. Çocuklarda kontrollü çalışmalar olmamasına rağmen radyoterapinin eklenmesi veya dozunun artırılması ile lokal kontrol şansının arttığı bildirilmektedir; ancak radyoterapinin dozu, zamanlaması ve mikroskobik veya makroskobik hastalıkta kullanımı için kesin öneriler yoktur. Miyeloablatif tedavi ve retinoid ile birlikte verilen sistemik kemoterapiye kemik iliği

transplantasyonu sonrasında eklenecek radyoterapinin minimal rezidüel hastalığın yok edilmesine katkı sağladığı görülmüştür. Cerrahi öncesinde var olan tümör lokalizasyonuna tümör tam çıkarılmış ise en az 2160 cGy, kısmi çıkarılabilmemiş ise daha yüksek dozların verilmesi önerilmektedir (76).

Radyoterapi kemik veya yumuşak doku lezyonlarının palyasyonu amacı ile de kullanılır. Solunum sıkıntısı, vena kava inferior basısı veya renal perfüzyon bozukluğu olan evre 4S nöroblastomda yaygın karaciğer tutulumunun tedavisi için kısa süre 300-600 cGy radyoterapi verilebilir (76).

2.1.8.4 MIBG Tedavisi

Radyoaktif işaretli MIBG (131I-MIBG) nöroblastom için oldukça duyarlı ve özgül bir belirleyicidir. Norepinefrine benzerliği nedeniyle katekolamin sentezleyen hücrelerin salgı granüllerinde birikir. Tümöre özgül radyoterapinin organ hasarı olmaksızın yüksek dozlarda verilebilmesi nedeniyle 1980'lerden beri tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Faz çalışmalarında hedeflenmiş radyoterapi olarak kullanıldığında yanıt oranları %30-50 arasında bildirilmektedir. Son çalışmalarda ileri evre tedaviye yanıtızsız nöroblastomlu hastalarda geniş aralıklarla multipl 131I-MIBG infüzyonları verilmesinin tek infüzyona göre daha etkin olduğu ve yanıt oranının %39'a çıktığı bildirilmiştir. Başlangıçta 131I-MIBG tedavisine yanıt veren, ancak diğer tedavilerini alırken progresyon gösteren hastaların da ikinci MIBG infüzyonuna yanıt verdiği bildirilmiştir. Tedaviye yanıtızsız hastalarda 131I-MIBG ile kombine olarak kemoterapi verilmesi de denenmiş ve etkili bulunmuştur (77, 78). Tekrarlayan infüzyonların mı yoksa artmış toplam radyoaktivite dozunun mu yanıt oranlarını artırdığı bilinmemektedir. Ancak tümördeki radyoaktivite tutulumunun tümör cevabı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (77, 78). Uzamış trombositopeni en dikkat çeken hematolojik yan etkidir. Yan etki 12mCi/kg üzerindeki dozlarda görülür. Kök hücre desteği ile 18mCi/kg dozlara çıkılabilir. Düşük ve tekrarlayan dozlarda verildiğinde toplam doz 35mCi/kg'a kadar çıkılmıştır. Hematolojik yan etkiler kemik iliği/kemik tutulumu olan hastalarda daha ağırdır. Hematolojik olmayan toksite belirgin değildir, %10-15 sıklıkla hipotiroidi ve nadiren tümörler bildirilmiştir (77).

2.2 MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

2.2.1 Temel Fizik Prensipler

Manyetik rezonans (MR) görüntüleme, bilgisayarlı tomografi gibi bir kesit görüntüleme yöntemidir (79). Yumuşak doku kontrast çözümüleme gücü en yüksek radyolojik yöntem olması nedeni ile başta santral sinir sistemi olmak üzere vücuttaki tüm yumuşak dokuların görüntülenmesinde kullanılmaktadır (80).

MR'ın kullandığı enerji radyo dalgalarıdır. Radyofrekans (RF) olarak isimlendirilen bu enerji, elektromanyetik radyasyon yelpazesi içerisinde yer alır. Veri kaynağı hücre sıvısı ve lipidler içerisinde yoğun olarak bulunan moleküllerdeki hidrojen çekirdeğidir (Protonlar) (1). Atom çekirdeğinin temel yapısı olan proton ve nötronlar kendi aksları etrafında dönerek çevrelerinde bir manyetik alan meydana getirirler. Bu dönüşe spin denir (79, 80). Çift sayıda proton ve nötronu olan çekirdeklerde nükleonlar birbirlerinin etkisini ortadan kaldırdığından manyetik moment yoktur. Buna karşılık tek sayıda proton, tek sayıda nötron veya her ikisini de tek sayıda içeren çekirdeklerde manyetik dipol momenti vardır ve bu nedenle bu tür çekirdeklerde manyetik rezonans olasıdır (79, 80). Diamanyetik atomların dış yörüngelerinde çift sayıda elektron vardır. Normalde bu elektronlar birbirlerinin ters yönünde hareket eder ve bu nedenle de birbirlerinin oluşturdukları manyetizmayı nötralize ederler. Bu madde manyetik alana konulduğu zaman elektronların dizilişi değişir ana manyetik alanın yönüne ters küçük bir manyetizasyon oluşur (79).

Paramanyetik atomların en dış yörüngelerinde tek sayıda elektron vardır. Bu atomda elektronların oluşturduğu manyetik alan nötralize edilemez ancak bu atomlardan oluşan maddede atomlar birbirinin manyetizasyonun ortadan kaldıracak şekilde dizildiğinden pratikte manyetizma görülmez. Böyle bir madde güçlü manyetik alan içerisine konulduğunda manyetizasyon belli bir düzene girer ve bir manyetizasyon gösterir (79). Paramanyetik maddeler T1 ve T2 de kısaltmaya neden olurlar ve kontrast madde olarak kullanılırlar, diamanyetik maddelerse kontrast madde olarak kullanılamazlar (80).

Ferromanyetik atomlar paramanyetik etki gösteren atomlar gibi davranırlar, ancak dış manyetik alana ileri derecede duyarlıdırlar. Çok zayıf dış manyetik alanda bile güçlü manyetizma üretirler ve dış manyetik alan kaldırıldığında da manyetizmaları devam eder (79). Dokuda sinyalin defaze olmasına neden olurlar ve

sinyal kaybı oluştururlar (80). Superparamanyetik maddeler; dış manyetik alana çok fazla hassasiyetleri nedeniyle dokuda sinyalin defaze olmasına neden olurlar ve sinyal kaybı oluştururlar (80). Hidrojen atomu çekirdeğinin tek protondan ibaret olması nedeniyle en güçlü manyetik dipol hareketine sahip elementtir. Suda ve yağda yoğun olmak üzere insan vücudunda bol miktarda bulunur (79).

2.2.2 Presesyon hareketi

Normalde hidrojen dipolleri dokuda rastlantısal dizilirler ve dokunun net manyetizasyonu sıfırdır. Doku güçlü bir manyetik alana konulduğu zaman bu dipoller dış manyetik alan vektörüne paralel ve antiparalel konuma geçerler. Paralel konum daha az enerji gerektirdiğinden paralel dipollerin sayısı antiparalel dipollerin sayısından çok az olmak üzere fazladır. Bir Tesla gücündeki bir manyetik alanda bu fark milyonda birkaç dipolü geçmez (79). Paralel dizilen protonların manyetik kuvvetler toplamı anti paralel dizilim gösteren protonların manyetik kuvvetleri toplamından çıkarılır. Böylece net manyetik kuvvet hesaplanır (80, 81). Bu fark dokunun denge manyetizasyonunu(M_0) oluşturur ve dış manyetik alanın (B_0) gücüne paraleldir. MR ölçümlerinin ana kaynağı bu M_0 değeridir (79).

Protonlar manyetik alanda paralel ve antiparalel konum alırken aynı zamanda kendi çevrelerinde de dönerler. Bu dizilişte dipol moment vektörleri tam dik değildir. Dönüş hareketi bu nedenle manyetik alan çizgilerinin çevresinde topacın dönüş hareketi gibi bir seyir gösterir. Bu dönüş presesyon adı verilir. Manyetik alan ne kadar güçlü ise presesyon frekansı da o kadar yüksektir (79ω). İncelenen bölgedeki hidrojen çekirdekleri ancak kendi frekanslarındaki bir RF pulsu ile uyarılabilirler.

Manyetik alan gücü ile presesyon frekansı arasındaki bu ilişkiye Larmor kuralı ve bir dipolün presesyon frekansına da bazen Larmor frekansı adı verilir. Larmor frekasın şu formülle gösterilir;

$$\omega = \gamma \cdot \beta_0$$

ω : Presesyonel frekans (MHz)

γ : Sabite(girometrik katsayı, her çekirdek için ayrı bir değerdir.) (MHz/Tesla)

β_0 : dış manyetik alan gücü (79, 80).

2.2.3 Doku manyetizasyonu ölçümü

Bir hacim dokudaki tüm hidrojen çekirdeklerinin manyetik dipollerinin vektör toplamı dokudaki net manyetizasyondur. Bu manyetizasyonun şiddeti ve yönü vardır. Doku bir manyetik alan içerisine konulunca net manyetizasyonu denge konumuna gelir. M_0 , B_0 ile doğru orantılıdır ve bu vektörlerin gösterdikleri longitudinal yön +z aksı olarak isimlendirilir (79). 1.5 Tesla kuvvetindeki bir magnetomda H atomlarının Larmor frekansı 63.8 MHz'tir (84). Ana manyetik alan gücünün kendisinden milyonlarca defa daha güçlü olması nedeni ile net manyetizasyonu bu yönde ölçmek zordur (80). Sinyal elde edebilmek ve dokunun manyetizasyonu ölçebilmek ancak B_0 yönüne dik bir düzlemde(x-y düzlemi) mümkün olabilir. Presesyon yapan spinlere enerji aktarımı ise ancak kendi frekanslarındaki (Larmor frekansında) bir radyo frekans(RF) pulsu ile mümkündür. Bu enerji aktarımı rezonans olarak adlandırılır (79, 81). Bu enerji aktarımının iki sonucu vardır:

1) Ortamda bulunan ve M_0 'ı oluşturan paralel konumdaki spinler antiparalel konuma geçer.

2) Ortamdaki paralel ve antiparalel tüm spinler aynı faza geçerler, yani tüm spinlerin vektörleri aynı yönü gösterir.

Her iki yöndeki spinler aynı fazda olacakları için bunların x-y düzlemindeki izdüşümleri bir vektör oluşturur. Bu izdüşüm vektör transvers manyetizasyondur. RF pulsu kesildiğinde de iki olay gerçekleşir; 1) Anti paralel konuma geçen spinler aldıkları enerjiyi vererek paralel konuma geçerler 2) x-y düzlemine aktarılan M_0 vektörü RF pulsu kesildikten sonra transvers planda larmor frekansında presesyona devam eder. Faradayın endüksiyon yasası gereğince, dönen bir manyetik çubuk elektrik akımı oluşturur. Bu akımın ölçülmesi ile MR sinyali elde edilir. Aynı fazda presesyon gösteren spinler zamanla defaze olmaya başlar. Defaze olma tamamlandınca sinyal biter (79).

2.2.4 T1, T2 ve T2* relaksasyonları

2.2.4.1 T1 relaksasyon

90° RF pulsundan sonra paralel ve antiparalel dizilen spinler eşitlendiğinden M_0 ortadan kalkmıştır. RF kesildikten sonra dipoller başlangıç konumuna geri dönerler. Bu sonucunda longitudinal manyetizasyonun tekrar büyür. Longitudinal

manyetizasyonun tekrar kazanım hızı longitudinal relaksasyon süresi ya da T1 relaksasyon süresi olarak tanımlanır. T1 bu sürenin tümü değildir. Longitudinal manyetizasyonun yaklaşık 2/3 ünün (%63) yeniden kazanımı için geçmesi gereken süredir. Bu süre ölçülebilir ve ölçülmesi ile dokular arasında T1 farklılıkları ortaya çıkar (79, 80).

2.2.4.2 T2 relaksasyon

Sisteme verilen enerji sonlandırıldığında transvers relaksasyon (T2 relaksasyon) diye adlandırılan başka bir enerji değişimi de oluşur. Transvers relaksasyon, oluşan transvers manyetizasyonun kaybıdır (79, 80). Transvers manyetizasyon bir vokseldeki transvers düzlemde projekte olan tüm dipollerin toplamından oluşan bir vektördür. RF pulsu kesildikten hemen sonra transvers manyetizasyon x-y düzleminden başlayarak B_0 yönünü gösteren z aksı çevresinde presesyon yapmaya başlar. Dipoller bu sürede hep aynı hızda dönmezler. Bu nedenle zamanla aralarındaki mesafe açılır, buna defaze olma denir. Dipoller defaze oldukça vektörü oluşturan dipol sayısı azalacağı için transvers manyetizasyonun miktarı da azalır. Defaze olma ilerledikçe transvers manyetizasyonun değeri bir noktada sıfır olur. Bu sinyal kaybının hızı T2 relaksasyon süresi olarak tanımlanır. Bu süre transvers manyetizasyonun tamamen bitmesi değil, 90° RF pulsundan hemen sonraki orijinal değerinin %37 sine inmesi için geçen süredir. Bu olay serbest sönümleme('free induction decay'- FID) olayıdır. Elde edilen sinyale de FID sinyali denir. Dokuların T2 değerleri genellikle T1 değerlerinin %10-20 si kadardır (79).

2.2.4.3 T2*

Defaze olmayı hızlandıran dış nedenler (B_0 ın tam uniform olmaması, sinyalleri kontrol etmek için kullanılan manyetik gradientler) düzeltilmediği takdirde faz kaybı daha kısa sürede olur. Bu zaman sabitesine T2* denir (79).

2.2.5 Görüntü oluşumu

MRG'de dokuların farklı relaksasyon süreleri göstermeleri görüntüleme için yeterli temeli sağlamaktadır (81). Manyetik alandaki dokular arasında relaksasyon sürelerinde farklılıkların görüntüleme için algılanması gerekmektedir. Bu süreçlerde manyetik alandaki değişiklikler bir elektriksel akım oluşturur. Bu akımlar bir anten ile kaydedilir. Koiller bu amaçla tasarlanmış anten görevi gören yapılardır (81). Sinyalin

nereden geldiğini anlamak için RF pulsu ile birlikte manyetik alan gradientleri uygulanır. Kesit seçici, frekans kodlama ve faz kodlama olmak üzere üç çeşit gradient vardır (79). Bu gradientler küçük manyetik alan farklılıkları oluşturacak şekilde düzenlenmişlerdir. Böylece alınacak kesit dışındaki tüm protonlara ana manyetik alana ek olarak ya da azaltılarak manyetik alan uygulanır. Bu durumda alınacak kesit dışındaki tüm protonlar farklı manyetik alana maruz kalacağı için farklı salınım gösterecektir. Böylece verilen radyo dalgaları kesit dışındaki protonlar ile aynı frekansta olmadığı için etkileşemeyecektir. Sadece planlanan kesitten sinyal gelecektir. Her anatomik noktadan gelen sinyaller (görüntüdeki piksel) faz ve frekansı bakımından diğerlerinden farklı özelliklere sahip olacaktır. Bu sinyallerin deşifresi Fourier dönüşüm ile yapılır (81). Önce kesit seçici gradient uygulanarak görüntülenecek kesit düzlemi belirlenir. Daha sonra diğer iki gradient bu düzleme ve birbirine dik şekilde uygulanır. Bu gradientler alandaki protonların fazlarını ve frekanslarını daha önceden belirlenen şekilde değiştirirler. Alanın faz ve frekans kodları önceden bilinmiş olur. Saptanan sinyalin fazı ve frekansına bakılır ve nereden geldiği saptanır. Görüntüyü sinyalin amplitüdünden oluştururuz, fazı ve frekansı ise sinyalin adresidir (79).

2.2.6 K-alanı

Gelen sinyallerin toplandığı, saklandığı, işlendiği sanal bir ortamdır (81). RF pulsu ile B_0 dan sapma gösteren longitudinal ve transvers manyetizasyon orijinal haline gelirken alıcı sarmallarda elektrik akımını indüklerler. Bu elektrik akımı bir analog-dijital dönüştürücü tarafından kaydedilir. Bilgilerin kaydedildiği bu sanal ortama k- alanı denir. Bu bilgiler daha sonra Fourier dönüşümü ile frekanslar birbirinden ayrılarak her pikselin intensitesi belirlenir. Pikseller birleştirilerek görüntü oluşturulur (82). Kodlanmış sinyaller K-alanında düşük frekanslılar merkezde, yüksek frekanslılar periferde olacak şekilde yerleştirilir. Merkezde yer alan sinyaller görüntü kontrast ve sinyal şiddetinden, periferdeki yüksek sinyalli frekanslar ise uzaysal rezolüsyondan sorumludur (81).

K-alanındaki verileri toplamak için birçok farklı strateji vardır ve bunlar içerisinde en basiti konvansiyonel Spin eko sekanslarında kullanılan yöntemdir.

Konvansiyonel SE sekanslarda her 90° RF pulsundan sonra elde edilen veriler k-alanının bir satırını doldurmak için kullanılır. K-alanındaki satır sayısı kadar 90° RF

pulsu gönderildikten sonra k-alanı doldurulmuş olur ve veri Fourier dönüşümü için hazır hale gelir. K-alanındaki satır sayısı çekim sırasında belirlenen faz kodlama sayısı kadardır (82). K alanı her iki yönde de simetriye sahip olması nedeni ile belli kesimleri doldurmak için simetrinin diğer tarafındaki bilgiler kullanılabilir. Buna Half-fourier veya Half scan adı verilir. Ancak k-alanı gerçekte bir miktar asimetrik olduğundan bu teknik görüntüde bulnıklaşmaya neden olur. K-alanı lineer, sentrik ya da spiral şekilde doldurulabilir (83).

2.3 MR SPEKTROSKOPİ

2.3.1 Tarihçe

Manyetik rezonansın prensipleri ilk kez 1946 yılında Bloch ve arkadaşları ile Purcell ve arkadaşları tarafından olmak üzere birbirinden ayrı olarak çalışan iki grup fizikçi tarafından ortaya konmuştur. Bu buluşları her iki gruptaki bilim adamlarına 1952 yılı Nobel Fizik ödülünü kazandırmıştır. 1972 yılında onların geliştirdiği prensiplere dayanarak, manyetik rezonansı, görüntüleme yöntemi olarak ilk kez kullanan ise Lauterbur'dur.

1950 ve 1960'lı yıllarda, MR spektroskopisi küçük alanların analizi ile yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu uygulamaların çoğu mikroskopik seviyede birkaç santimetre boyutlarında bölgelerde yüksek manyetik alanlar kullanılarak yapılmıştır. Bu keşif ile MR spektroskopisi doğmuştur ve kimyasal bileşiklerin içeriği için yapılan çalışmada önemli analitik metod haline gelmiştir. 1951 yılında Proctor ve Yu; bir nükleusun rezonans frekansının kimyasal ortama bağlı olduğunu, ortama göre Larmor frekansında küçük farklılıklar oluştuğunu öne sürmüştür. Nükleusu saran elektronların manyetik alanları ile oluşan bu nükleer davranış kimyasal shift (chemical shift) olarak adlandırılmıştır. Kimyasal shift MRG' de artefakt nedeni iken, MRS'de bilgi kaynağı olarak kullanılmaktadır. 1960 sonlarında ve 1970 başlarında, Brooklyn'de New York State Üniversitesi'nde medikal doktor olarak çalışan Raymond Damadian, tümör örneklerinde NMR doku parametrelerinin (T1 relaksasyon zamanı) normal dokudan belirgin olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir. Damadian, NMR doku parametrelerini doku karakterizasyonu için, örneğin; malign dokuyu benignenden ayırt etmek için kullanmıştır (85, 86, 87).

2.3.2 MR Spektroskopinin Temel Prensipleri

MRG ve MRS, sadece elde edilen datanın işlenmesinde ve sunulmasında farklılık gösteren aynı tekniklerdir. Her ikisi de benzer fizik prensipleri tarafından kontrol edilmektedir. MRG incelemesinde, belli bir zaman periyodunda elde edilen sinyal, bir görüntü oluşturmak için kullanılır. MRS'de belli zaman periyodunda elde edilen sinyal, Fourier transformasyonu tarafından, manyetik rezonans görüntüsünü oluşturan komponentleri gösteren frekans spektrumu olarak değiştirilir (88).

MRS incelenen anatomik ya da patolojik dokudaki metabolitleri spektral bir tablo olarak gösterir. Spektrumda her metabolitin karşılığında bir pik meydana gelir (88).

Şekil 2'de %10 etil alkol su karışımının T1 ağırlıklı spin eko (T1WSE) sekansında alınmış bir fantom görüntüsü mevcuttur. Şekil 3, şekil 4'ü oluşturan sudaki ve etanoldeki protonların "free induction decay"deki MR sinyal-zaman eğrisini göstermektedir. Bu zaman- sinyal eğrisi şu şekilde formülize edilmiştir.

$$I=[Nu]e^{-kt/T}$$

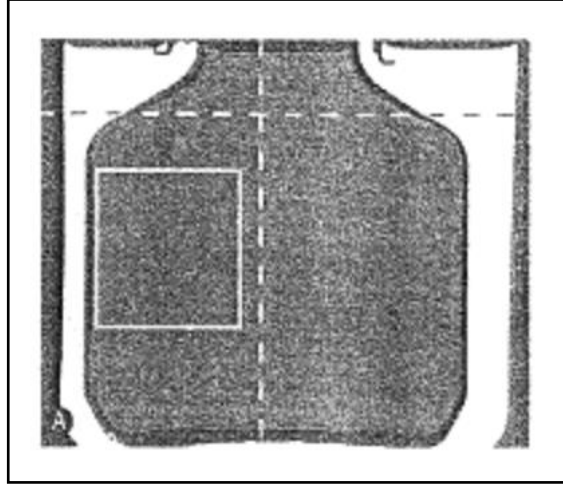
I: Zamandaki sinyal intensitesi

t: Zaman

Nu: Çekirdek konsantrasyonu

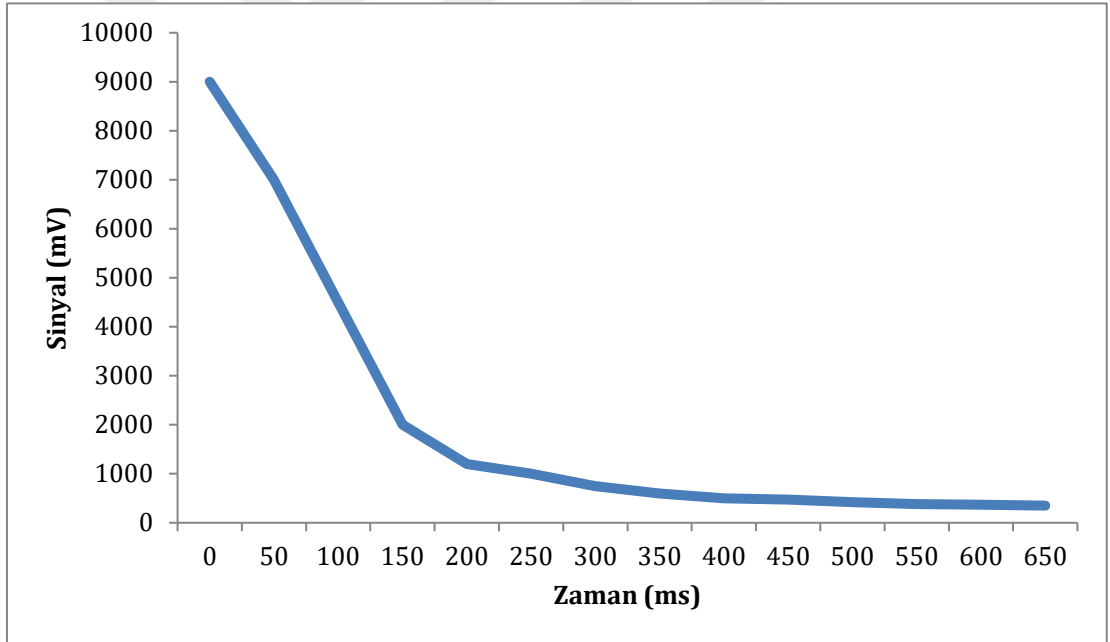
k: Sabit

T: Uyarılmış nukleusun relaksasyon zamanı

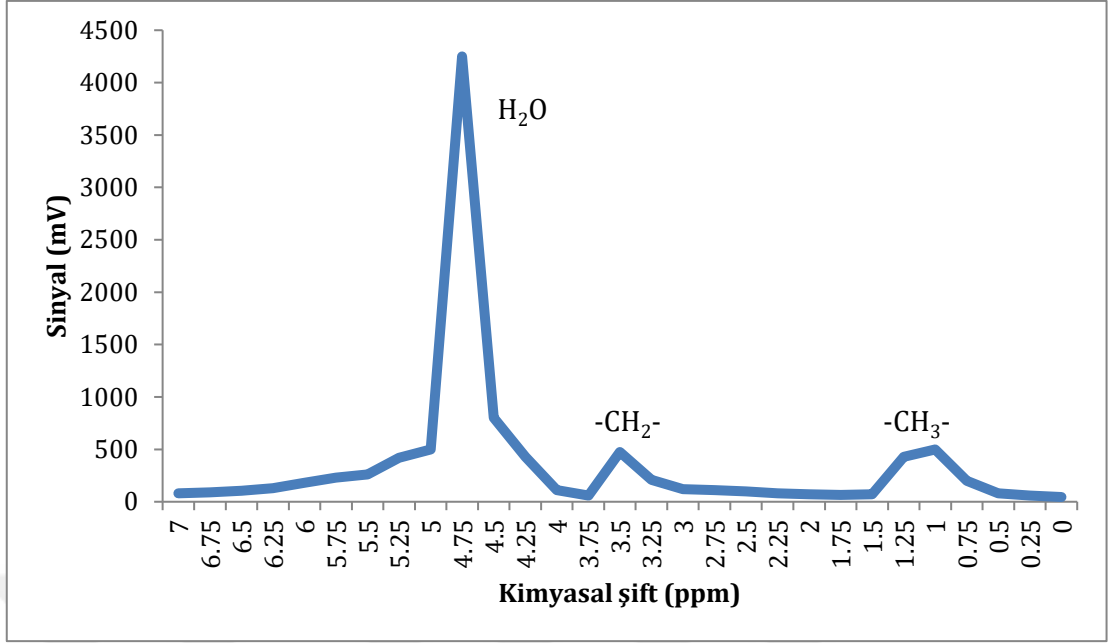


Şekil 2: %10 Etil Alkol / su karışımının T1

Not: (TE: ağırlıklı spin eko imajı (88) 15ms; TR:570ms).
İmajdaki kutu lokalize proton
MRS ile incelenen volümdür (orijinal volüm boyutları: 3x3x3cm)



Şekil 3: Şekil 2 de görünen %10 etil alkol/su solusyonunun time domain (zaman alanlı) proton free induction decay prosesi (FID) (88).

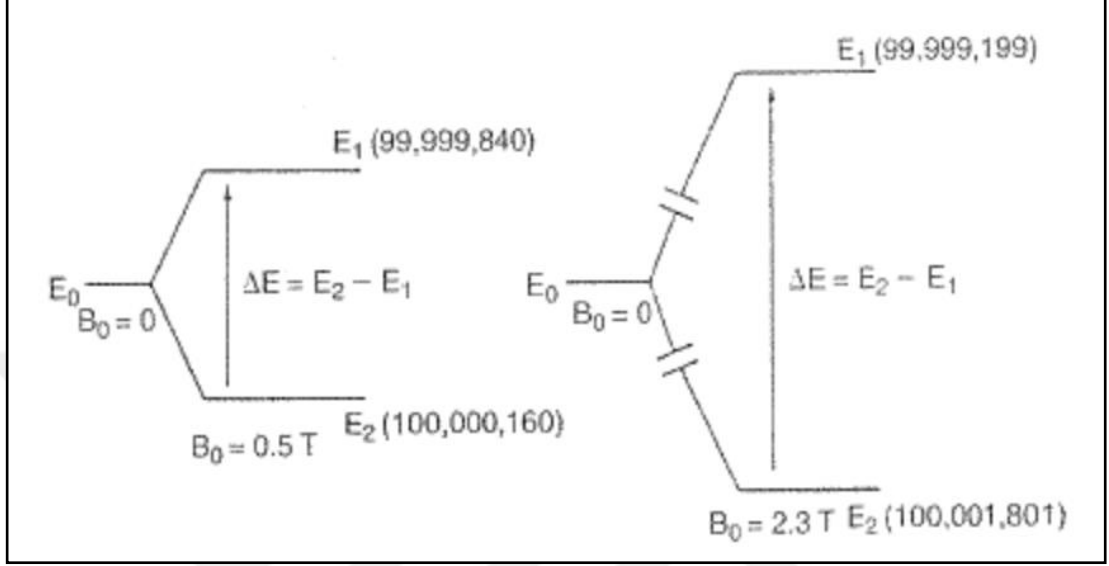


Şekil 4: Şekil 3 de görülen FID'in "Proton Frequency Domain Fourier Transformu"

Şekil 2'de oluşan görüntünün hangi kısmının etanoldeki protonlar tarafından oluşturulduğu ayırt edilememektedir. Bununla birlikte "Time domain (zaman alanlı) sinyalinin Fourier transformasyonu "free induction time" (serbest indüksiyon zamanı) alan sinyalinin ortaya çıkaran proton komponentlerinin frekans dağılımının oluşumunu sağlamaktadır (Şekil 4). Bu frekans spektrumu etanolün metil (CH₃-) ve metilen (-CH₂-) gruplarının protonlarından ortaya çıkan "time domain"(zaman alanlı) sinyallerini göstermektedir (88).

Nükleer manyetik rezonansın temeli, her nükleusun kendine has bir spin özelliği olması prensibine dayanır. Bu spin özelliği de nükleuslara küçük mıknatıslar gibi davranma yeteneğini verir (86, 88). Küçük mıknatıs özelliği olan bu nükleuslar, dışardan uygulanan manyetik alanla ilişkiye girer ve değişik enerji seviyelerine dağılırlar (Şekil 3). Nükleer protonlar iki enerji seviyesine dağılırlar. Bunlardan biri, dışardan uygulanan manyetik alanın yönünde spin yapan nükleus, diğeri de manyetik alanın ters yönünde spin yapan nükleustur. Enerji seviyeleri arasındaki fark dışardan uygulanan manyetik alanın gücü ile orantılıdır. Bu da dışardan uygulanan manyetik alanın gücü arttıkça elde edilen sinyal intensitesinin artacağı anlamına gelir. Bu sinyal

intensitesindeki artış iki seviyedeki enerji farkının artmasından ve yüksek enerji seviyesine uyarılabilen düşük enerji seviyesindeki nukleusların sayısının artmasındandır (Şekil 3) (88).



Şekil 5: Spin enerji seviyelerine 0,5 ve 2,3 T manyetik alanın (B_0) etkileri

Not: Parantez içindeki sayılar her bir enerji seviyesindeki spinlerin sayısıdır (88).

Şekil 5'deki sisteme iki enerji seviyesi arasındaki enerji ayrımını sağlayacak kadar radyo frekans (RF) puls şeklinde uygulanırsa rezonans adı verilen bir durum ortaya çıkar. Bu düşük enerji seviyesindeki nukleusların verilen enerjiyi absorbe edip daha yüksek enerjili seviyeye çıkması anlamına gelir. Bu Larmor frekans eşitliği olarak formülize edilmiştir (88).

$$\Delta E = h\omega_0 = h\gamma B_0$$

ω_0 : Larmor presesiyonel frekansı (sıklus/sn, Hz)

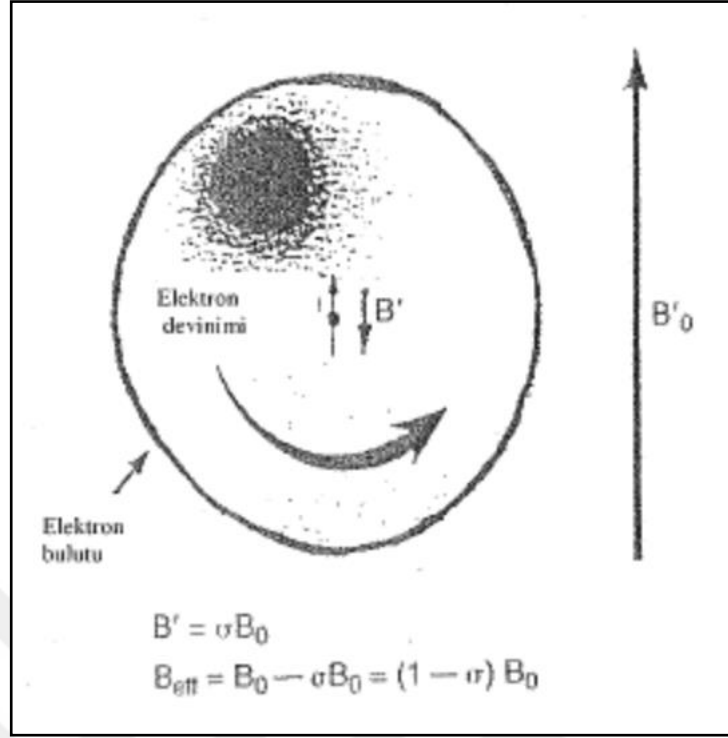
h : Plank's sabiti bölü

γ : Giromanyetik oran (MHz/Tesla, T:tesla)

B_0 : Uygulanan manyetik alan (T)

2.3.3 KİMYASAL ŞİFT: MR SPEKTROSKOPİNİN TEMELİ

Larmor frekans eşitliği, manyetik nükleusun rezonans frekansın (herhangi bir nükleusu yüksek enerji düzeyine çıkarmak için gereken radyofrekans) o nükleusun içinde bulunduğu manyetik alan ile doğru orantılı olduğunu gösterir. Fosfor-31(³¹P) ve Hidrojen(¹H) gibi çekirdeklerinde birbirlerinden farklı manyetik özelliklere sahip atomların, değişik Larmor radyofrekanslarında rezonans göstermeleri nükleer MR fenomeninin temeli olup (1.5 Teslada Fosfor-31 için Larmor rezonans frekansı 25.85 MHz, Hidrojen-1 için 63.86 MHz) değişik atom numaralarına sahip manyetik çekirdeklerin tanınmasını sağlar. Bununla birlikte aynı atom numarasına sahip kimyasal bileşikler çok az fark olsa bile, değişik Larmor rezonans frekansına sahip olabilirler. Bu fark nükleusu kuşatan ve nükleusun etrafında bir bulut oluşturan elektronların etkileşimi sonucudur. Elektronlar negatif yüklü parçacıklardır ve atomun nükleusundaki proton ve nötronlara benzer şekilde spin özellikleri vardır. Bu yüzden dışarıdan uygulanan manyetik alana konulduğunda elektronlar salınma hareketi yaparlar ve çekirdek etrafında B' olarak tanımlanan küçük bir manyetik alan oluştururlar. Elektronlar tarafından oluşturulan bu lokal manyetik alanlar, uygulanan manyetik alandan (B₀) çıkartılabilir veya toplanabilirler. Sonuç olarak nükleus, uygulanan manyetik alandan çok az bir farkı olan " B_{eff}=(B₀-B')" olarak tanımlanan manyetik alanın etkisinde kalır. (Şekil6) Frekans, lokal manyetik alandaki küçük değişiklikten dolayı, giromanyetik oran ve nükleusun etkilendiği lokal manyetik alanın kuvvetinin ürünü olması nedeni ile nükleus çok az değişmiş Larmor frekansında rezonans yapar. Bu fenomenin adına kimyasal şift denir ve MRS'in temelini oluşturur (89, 90).



Şekil 6: Sirkülasyon gösteren elektronun meydana getirdiği elektron bulutu (89)

Etanolun moleküler yapısındaki hidrojen çekirdekleri (protonlar) üç değişik atomik grupta bulunurlar ve üç değişik elektron bulutunun etkisini hissederler. Böylelikle etanoldeki protonların (Şekil 4) değişik Larmor frekanslarına sahip olma nedeni açıklanabilir. Bu üç pozisyondaki lokal manyetik alanlar birbirlerinden minimal farklı olup, bu pozisyonlardaki hidrojen nükleusları moleküldeki pozisyonlarına uyacak şekilde rezonans gösterirler. Bunun sonucunda etanolun proton spektrumu (Şekil 4) değişik rezonans frekansları gösterir. (CH₃ için bir tane, CH₂ için bir tane ve OH protonu için bir tane). Homonükleer spin-spin eşleşmesine sekonder CH₃ ve CH₂ moleküllerinin protonları çoğalmış olarak gözükür. Spin-spin eşleşme fenomeninin klinik olarak önemi çok değişik patolojik proseslerde ortaya çıkan laktatın tanımlanmasına sınırlıdır (91).

Hastalarda 3-4 Tesla kullanan klinik yöntemler in-vivo MRS olarak kullanılmaya başlanarak, üst üste çakışan rezonansların ayrımı yapılabildiğinden, önemli metabolitlerin tanımlanmasında spin-spin eşleşmesi önemli hale gelmiştir (92).

Buna ek olarak insan beyininde 1.5 Tesla kullanarak spektroskopik korelasyon yapılmıştır. Bu teknik spin eşleşmesine sahip olan nükleusları incelemek için

kullanılmakta ve önemli proton metabolitlerinin tanımlanması ihtimalini arttırmaktadır (93).

2.3.3.1 Kimyasal Şiftin Miktarı

Kimyasal şiftler, genellikle kullanılan manyetik alan gücü etkisi altındaki nükleus için spektrometrenin santral Larmor taşıyıcı frekansına veya referans bileşiğin pik pozisyonuna kısmen yakın ölçülmektedir. Spektrumda her bir metabolitin belirli bir lokalizasyonu vardır. Metabolit piklerinin spektrumda yeri, bileşikteki nükleusun sayısı ve bunlara ait oluşan sinyallerle doğru orantılıdır. Spektrumda piklere ait rezonans frekansının ve ana manyetik rezonans standart frekansından kimyasal sapmanın ölçüsü ppm'dir(parts-per million). İn vivo proton MRS'de N-asetil aspartat (NAA) referans bileşik olarak seçilmiş olup, spektrumda 2 ppm noktasında belirtilmiştir. Bu rezonansın frekans pozisyonunun, spektrometrenin merkez radyofrekans noktasına göre 2 ppm'lik faktörle ayrıldığını göstermektedir(1.5 Tesla'daki spektrometrede Larmor'un protonlar için merkez frekansı 64.000.000 sıklus/sn (Hz) iken NAA protonları için Larmor frekansı 64.000.128 Hz'dir) (89, 90, 94).

Pratikte frekanslar spektrum oluştururken kesin üniteler halinde tanımlanmaz(Hz). Eğer kimyasal şift Hz olarak tanımlanırsa bu kimyasal şiftin manyetik alana bağımlı olmasına yol açar(manyetik alan B_0 2 kat artarsa, Hz olarak nükleusun kimyasal şift pozisyonu da iki kat artar bu da iki rezonans piki arasındaki frekans ayırımını iki kat arttırır). Kimyasal şift yerine " δ " (sigma) denen değer kullanılabilir. Bu da rezonans pik ile incelenmekte olan nükleusun referans Larmor frekansı ile arasındaki frekans ayırımının kullanılan spektrometre frekansı veya manyetik alana (B_0) oranı olarak tanımlanır. Matematiksel olarak şu şekilde formülize edilmiştir:

$$\delta = \frac{(B_i - B_{ref})}{(B_0 \times 10^{-6})} = \frac{(\omega_i - \omega_r)}{(\omega_0 \times 10^{-6})}$$

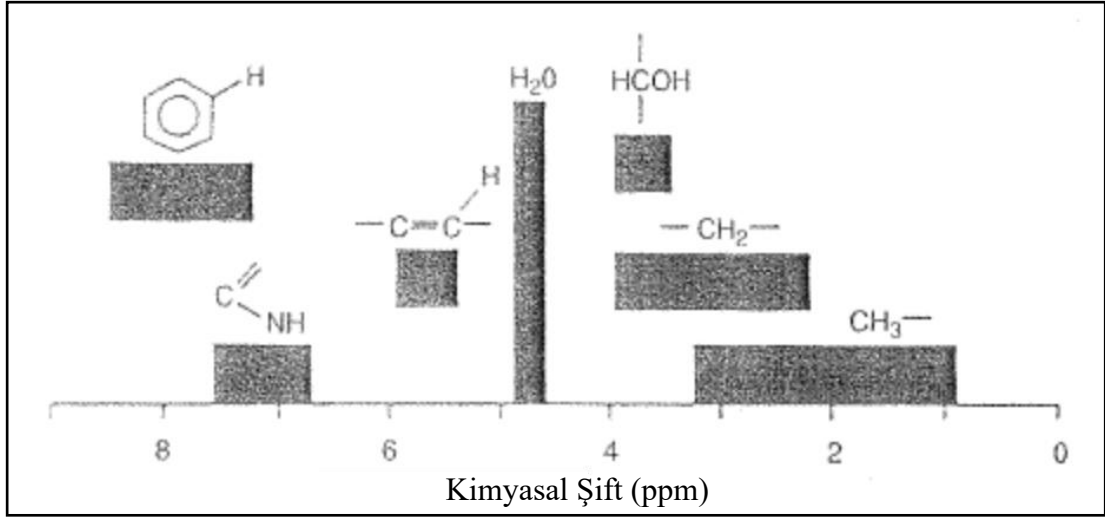
B_i ve ω_i : Rezonansın oluştuğu radyofrekansdır

B_0 ve ω_0 : Manyetik alan ve merkez Larmor radyofrekansıdır (1.5 Tesla'da protonlar için bu değer 63.86 MHz ve fosfor için 25.85 MHz'dir). δ boyutsuzdur ve ppm olarak ölçülmektedir. Ppm ünitesi kullanılma sebebi rezonans frekansının MHz veya 10^6 Hz iken, referans pikiyle bileşiğin piki arasında sadece birkaç Hz'Tik bir farkın olmasıdır. Bu oran bu nedenle 10^{-6} veya ppm şeklinde olmaktadır. 10^6 ile çarpımı δ 'yı daha kullanışlı bir rakam olarak ortaya çıkarmaktadır (protonlar için 0 ile 10 ppm arasında). Sigmanın büyük bir önemi, aynı atomik numaraya sahip nükleuslarda ppm olarak ölçülen kimyasal shift pozisyonlarının manyetik alan kuvvetinden bağımsız olmasıdır (kolinin metil grublarının kimyasal shift pozisyonları 8 olarak belirtildiğinde 1.5 Tesla'da veya 11 Tesla'da 3.2 ppm'dir). Eğer frekans ayrımı Hz olarak belirtilirse kolinin metil grupları ile referans spektrometre taşıyıcı frekans arasındaki frekans ayrımı 1.5 Tesla'da 205 Hz, 11 Tesla'da 1503 Hz olmaktadır (89, 90, 94).

2.3.4 IN VIVO PROTON SPEKTROSKOPİ

2.3.4.1 MRS ile Gözlemlenebilen Moleküler Proton Grupları

Şekil 7, in vivo MRS ile Hidrojen içeren moleküler gruplara sahip proton metabolitlerini şematik olarak göstermektedir. Proton içeren metabolitlerin MRS'de 1.5 Tesla'da görülebilmesi için 10^{-4} ve 10^{-3} mol konsantrasyonlarında olması ve yüksek spin eşleşmesine sahip olmaması gerekir. Aromatik protonlar yüksek spin eşleşmesine sahip sistemler olduklarından bu kriterlere uymazlar. Proton metabolitlerinde 1.5 Tesla'da izlenebilen birkaç proton metabolitlerindeki değişiklikler çok farklı patolojik süreçlerdeki metabolik değişikliklerin anlaşılmasında değerlidir (95).



Şekil 7: Çeşitli proton moleküler gruplarının kimyasal şift pozisyonları(95)

Proton metabolitlerde izlenebilen metabolit grupları şunlardır:

1) Yağ asitlerinin terminal metil grupları (0.9-1.2ppm), Laktat(1.3ppm), NAA metil grubu, N-Asetile glukoproteinler(2-2.4ppm) ve kolinin metil grupları (3.2ppm) gibi önemli metabolitleri içeren metil gruplarının(CH₃-) ppm değerleri 0 ile 3.5ppm arasında değişmektedir.

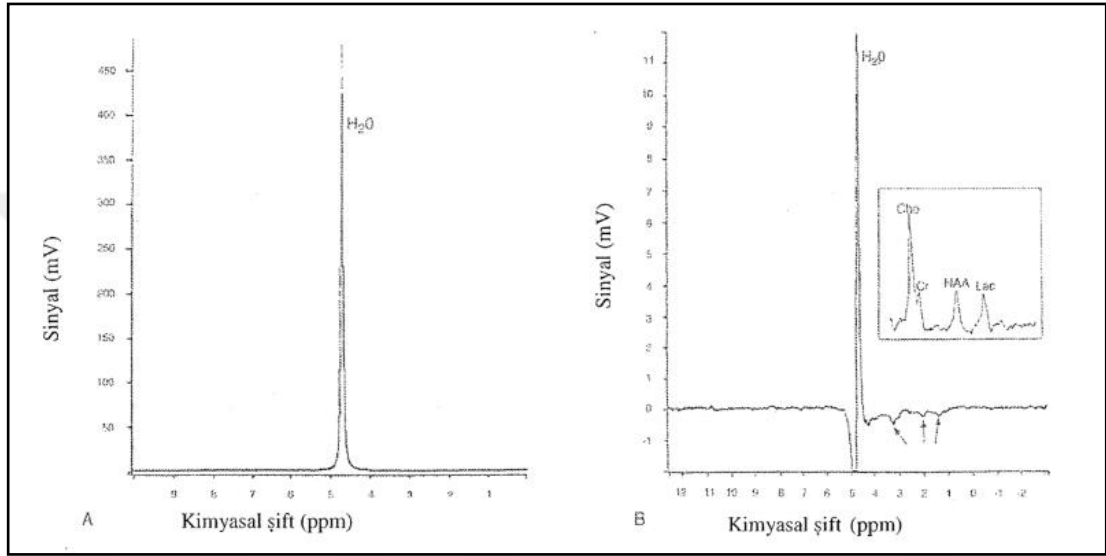
2) Yağ asitlerinin metilen grupları(-CH₂-) (1.2-1.4ppm), glutamat ve gama aminobütirik asit (2.2-2.4ppm), kreatin (3.0 ppm) ve gliserolün metilen grupları (-CH₂-OH) (3.6ppm) 3) Glukoz gibi şekerlerde bulunan alkolik grupların metilen grubu (H-C-OH) (3.4-3.8ppm) veya myoinozitol(3.5ppm)

4) Doymamış yağ asitlerinin vinil veya olefinik protonları(-C=C-H) (5-5.5ppm)

2.3.4.2 Proton Su pikinin ve olası lipid ve yağdan kaynaklanan piklerin baskılanma ihtiyacı

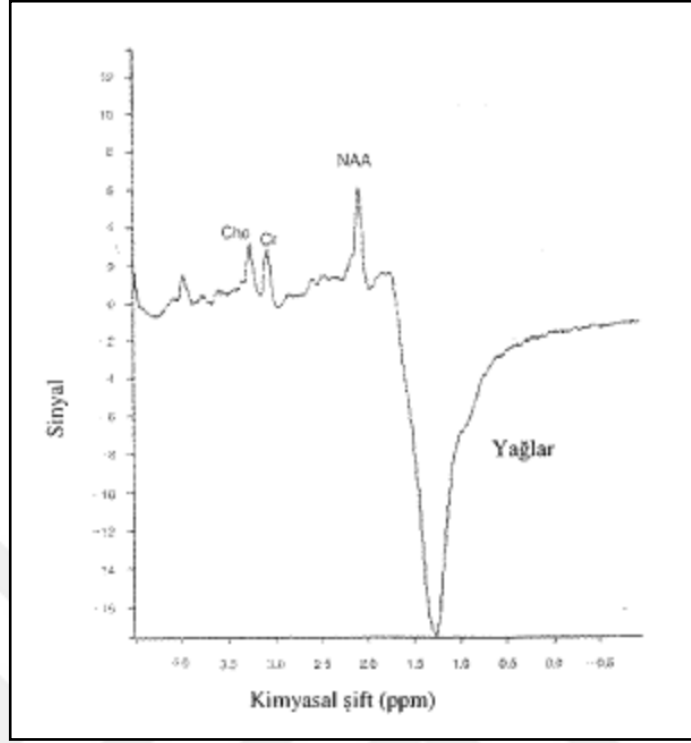
İncelenecek proton metabolitler milimolar (mM) konsantrasyonlarındadır. Su protonlarının konsantrasyonu 110 molar ve bu nedenle incelenecek proton metabolitlerin konsantrasyonları dokudaki su protonlarının konsantrasyonlarından 10.000 ile 100.000 kez daha azdır. Su protonları ile diğer metabolitler arasındaki konsantrasyon farkı, manyetik rezonans spektrumundaki sinyal intensitesinde büyük dinamik alan etkisine yol açar. Şekil 8A'da su rezonansının baskılanmadığı bir proton spektrumunu göstermektedir. Bu spektrumda su rezonansı hakim olup diğer

rezonanslar izlenememektedir. Bu durum, sinyalin spektrometre cihazının alıcısında, analogdan dijitale çevirimiinde, piklerin intensitesinin, frekans domaininde bulunan en yüksek sinyal ile oranlanması ile açıklanabilir. Su ile diğer proton metabolitleri arasında çok büyük konsantrasyon farkı olması nedeni ile sadece su sinyali izlenir. Diğer metabolitlerden elde edilen sinyali izlemek için su piki rezonansının baskılanması gerekir.(95)



Şekil 8: A: Beyin tümörünün baskılanmamış su proton spektrumu B: İnsan beyin tümörünün suyun baskılandığı proton spektrumu (95)

Aynı prensip, kreatin ve kolin sinyallerinden 10.000 kez daha fazla sinyal intensitesine sahip lipid ve yağdaki (0.9-1.4 ppm) protonlara uygulanabilir. İncelenecek volümün tamamı ile beyin parenkimi içinde olduğu durumlarda, lipid ve yağ baskılamasına gerek yoktur. Çünkü beyin çalışmalarında kullanılan eko zamanlarında (TE >136 ms), hücre zarı lipidlerinden elde edilen yağ rezonanslarının, z aksisinde olan orjinal denge pozisyonlarına dönmüş olmaları nedeni ile alıcı çalıştığıında yağdan gelen sinyaller izlenmez. Ancak incelenecek volüm, skalp dokusunu veya retroorbital yağ dokusunu içeriyor veya çok yakın komşuluk gösteriyorsa (Şekil8) diğer metabolitlerden elde edilen sinyal, yağ sinyali tarafından baskılanacağından, su ile beraber yağın baskılanması gerekebilir (95).



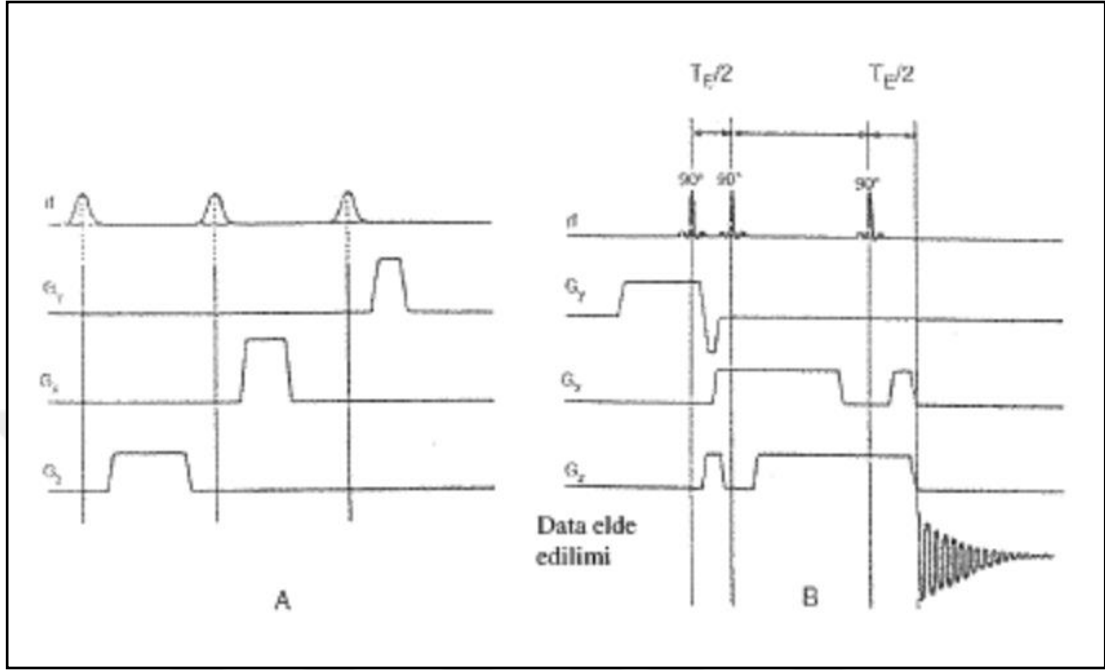
Şekil 9: Retroorbital yağa komşuluk gösteren lokalize volüm proton MR spektrumu (95)

2.3.4.3 Baskılanma için metodlar ve pik rezonansların atenüasyonları

MRS incelemede, su piki baskılanmaz ve yağ ortamdan uzaklaştırılmazsa su ve yağa ait piklerden küçük olan metabolitlerin pikleri izlenemez. Günümüzde su ve yağdan elde edilen sinyalleri baskılamak için iki metod kullanılmaktadır (95).

CHESS(chemical shift selective) adı ile bilinen birinci metod; lokalize volüm sekansının kullanılmasından önce düşük güçte frekans selektif pulslar kullanılmaktadır (95). Bu pulslar proton su rezonans frekansına odaklanan dar bantlı frekansa sahiptir ve saturasyon denen durumu ortaya çıkarmak için kullanılır. Pulslardan bir veya daha fazlası su proton sinyalinin yeteri kadar baskılanması için kullanılabilir. CHESS pulslarının uygulanması, spinlerin yüksek enerji düzeyine çıkartılıp hızlı olarak orjinal düşük enerji düzeyine dönmelerini sağlayan denge yolunu oluşturur. (Şekil 10) Bu durumlarda Larmor frekans eşitliğinden elde edilen AE O'a eşitlenir ve hiç bir sinyal elde edilemez. Bununla birlikte pratikte incelenen volümler ve incelenen volümdeki

değişik manyetik alanlardaki farklar nedeni ile su sinyali normalde 100 ile 1000 arasındaki bir faktör şeklinde atenüe edilir (95).

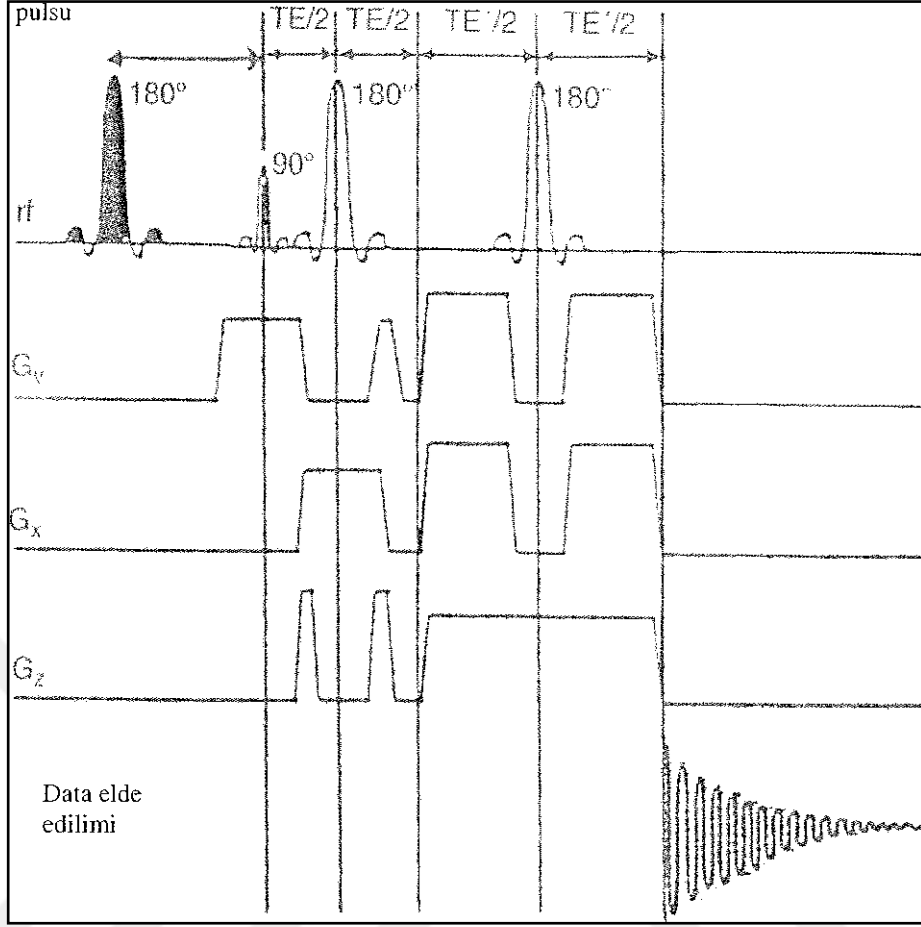


Sekil 10: A: Gaussian CHES su baskılanma puls sekansı B: STEAM proton MR spektroskopisi lokalizasyon sekansı (95)

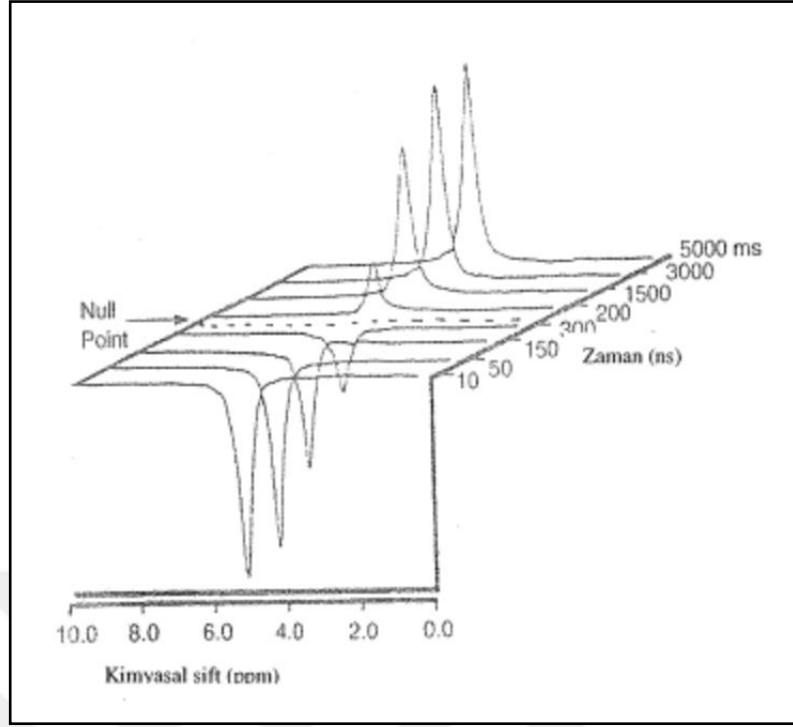
Su sinyalini baskılamak için kullanılan 2. teknik Fourier transformasyon tekniğidir. Başlangıçta MR görüntülerindeki yağ sinyalini baskılamak için kullanılmıştır. Volüm selektif puls sekansı kullanılmadan önce baskılanmak istenen rezonansa odaklanan 180° frekans selektif inversiyon puls kullanılmaktadır. Bu teknik "inversion recovery" (ters dönüşün düzelmesi) sekansıdır. (Şekil 11) (95).

180 derece inversiyon puls uygulanmasının sebebi, "null point"(sıfır noktası) in, nukleusların T1 relaksasyon zamanına bağlı olması ve şekil 12'de gösterildiği gibi, inversiyon puls uygulandıktan sonra 150-300 ms arasında oluşmasıdır. İversiyon puls sonrasında "tau" sonlanır ve daha sonra volüm selektif sekans başlar (95).

Eğer su yeterli miktarda baskılanmazsa, su piki spektrumun solunda normalden geniş olarak izlenir ve düşük pikleri olan diğer metabolitler saptanamaz.



Şekil 11: Su eliminasyonu Fourier transform su baskılama pulsu ve PRESS proton MR spektroskopisi lokalizasyon sekansı (95)



Şekil 12: "Null point" (sıfır noktası) etkisi (95)

2.3.5 Single Volüm Proton Lokalizasyon Teknikleri

İn vivo MRS çalışmalarında, kullanılan volüm lokalizasyon tekniği ve uygulanan lokalizasyon işleminin sinyal ölçümünü nasıl etkilediği önemli iki faktördür. Klinik MRS çalışmalarında, STEAM(stimulated echo acquisition mode) ve PRESS(point resolved spectroscopy) olmak üzere iki single volüm lokalizasyon tekniği kullanılmaktadır(178). STEAM ve PRESS metodları etkili teknikler olmakla birlikte, her ikisinin de avantaj ve dezavantajları vardır. STEAM tekniği, kısa T2 relaksasyon zamanına sahip olan metabolitlerin incelenmesinde veya homonükleer eşleşme etkilerinin modülasyonunda kısa eko zamanlarının ($TE < 20ms$) uygulanabilmesinden dolayı PRESS'e göre avantajlıdır. STEAM'de su baskılaması, CHES pulslarının başlangıçta veya volüm lokalizasyon frekanslarının hazırlık safhasında kullanılan eko zamanı ile ilişkisiz olarak sekans içinde de (STEAM sekansı TM fazı) kullanılabilmesinden dolayı, daha etkili olarak yapılabilmektedir. (Şekil 10) Kısa eko zamanları kullanıldığında, su sinyal intensitesinin daha yüksek olmasından dolayı bu büyük bir avantajdır. PRESS'de ise CHES pulsları sadece volüm lokalizasyon işleminin başında uygulanabilir (Şekil 11) (95, 96).

STEAM'ın önemli dezavantajları:

1)Sinyal intensitesinde faktör 2'nin kaybolması

2)Sinyal kaybına yol açan harekete, çeşitli kuantum etkilerine(homonükleer eşleşme), ve diffüzyon işlemlerine ileri derecede duyarlı olmasıdır.

PRESS'in STEAM ile kıyaslandığında avantajı, sinyal intensitesinde iki kat fazla artışa neden olmasıdır. Bu volüm lokalizasyon tekniği hasta hareketine, homonükleer eşleşme etkilerine, ve "eddy current" etkilerine daha duyarlı olmasıdır.(96) PRESS uzun eko zamanları için($TE > 135ms$) seçilmesi gereken volüm lokalizasyon metodudur. PRESS'in dezavantajları, STEAM ile karşılaştırıldığında minimaldir. STEAM ile elde edilebilenden daha kısa eko zamanları PRESS için kullanılamaz çünkü kısa relaksasyon zamanı nedeni ile önemli miktarda sinyal kaybı meydana gelir. STEAM'de karıştırıcı periyod, TM, stimüle eko oluşturmak için kullanılır, bu periyod süresince (TM periyod) manyetizasyonun longitudinal durumda olması nedeni ile sadece T1 sinyalinde azalma oluşur. T2 sinyalinde azalma sadece $TE/2$ periyodlarında oluşur. Bu nedenle kısa TE'de sinyalin küçük bir bölümü kaybolur. PRESS'de, T1 ve T2'deki sinyal azalması bütün periyod boyunca olur. STEAM'de kullanılabilen daha etkili CHESS su baskılama sekansları, PRESS'e uygulanamamaktadır (96).

STEAM puls sekansı Şekil 10'da gösterilmektedir. Bu sekans selektif radyofrekans puls ve gradyentleri tarafından tanımlanan volüm içinde, 3 frekans-selektif 3 ortogonal (x, y, ve z) gradyentlerinde 90° radyofrekans pulsunu kullanmaktadır. Sekandaki birinci 90° radyofrekans pulsunu, su baskılamak CHESS pulsudur. Diğer CHESS pulsuları, bu sekansın TM periyodu süresince, TE'yi etkilemeden uygulanabilir. İstenmeyen sinyaller, volüm seleksiyon gradyentlerinden sonra direk olarak "spoiler" (dağıtıcı) gradyentleri kullanılarak ortadan kaldırılabilir. Stimüle eko üretilmesinin spin eko üretilmesine göre önemli dezavantajı sinyal intensitesinde iki kata varan kayıp olabilmesidir. Sinyal intensitesinde izlenen kayıp, stimüle eko grubunda manyetizasyonun yeniden yetersiz fokuslanmasından kaynaklanmaktadır. İkinci 90° puls uygulandığında, ilgili spinlerin sadece yarısı longitudinal aksa dönmektedir. Sonuç olarak manyetizasyonun bu kısmı stimüle ekoyu ortaya çıkarmaktadır. Manyetizasyonun transvers akside kalan yarısı TM "spoiler" (dağıtıcı) gradyent yoluyla defaze edilmekte, "acquisition" (akuzisyon: data toplama işlemi) sırasında

refaze manyetizasyona yol açmamaktadır. Bu problemin üstesinden gelmek için şekil 8'de gösterilen spin eko PRESS sekansı uygulanmaktadır (96). Bu sekansda tanımlanmış bir kesitteki spinleri uyarmak için, frekans selektif 90° radyofrekans pulsu, kesit seleksiyon gradyent ile birlikte kullanılmaktadır. 90° radyofrekans pulsu gönderildikten hemen sonra, ilk selektif 180 derece puis, 90° radyofrekans pulsu ile ilişkili kesit seleksiyon gradyentine ortogonal olacak şekilde gönderilir (t_{e1} zaman periyodu olarak tanımlanmıştır). Bu $2t_{e1}$ zamanında ilk spin ekoyu oluşturur. Bu ekonun xy planında t_{e2} zaman periyoduna eşit olacak bir zamanda defaze olmasına izin verilir. Bu zaman zarfında üçüncü ortogonal gradyentin etkisinde ikinci frekans selektif 180° radyofrekans pulsun uygulanması ile defaze manyetizasyon tekrar tersine çevrilir (95, 96).

$$TE=2t_{e1}+2t_{e2}$$

Sinyal total eko zamanını oluşturacak en son spin ekonun merkezine karşılık gelecek şekilde, diğer t_{e2} zaman periyodunda elde edilir, interval t_{e2} (en son uygulanan gradyent ve "acquisition" arasında geçen zaman) arttırıldığından bu asimetric puis sekansı "eddy current" (girdap akımlarından) ortaya çıkan problemleri önemli ölçüde azaltmıştır. "Spoiler" (dağıtıcı) gradyentleri STEAM sekansına benzer şekilde, istenmeyen sinyalleri ve dış volümden kontaminasyonları yok etmek için, direk olarak volüm seleksiyon gradyentlerini takip eder (96).

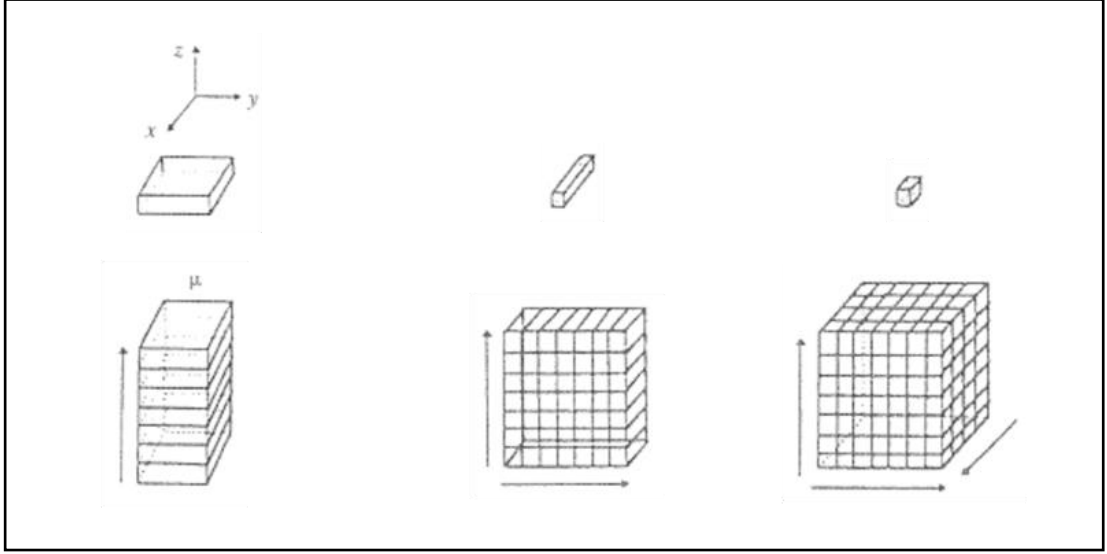
Su baskılaması, volüm lokalizasyonlu puis sekanslarının başlamasından önce, 90° CHESS pulsları uygulanması ile başarılmaktadır (96).

2.3.6 Multipl Volüm MR Spektroskopi

Literatürde MR spektroskopik görüntüleme (SI) veya kimyasal şift görüntüleme (CSI) olarak adlandırılan multipl volüm MR spektroskopisi, tek bir çekimde geniş bir alandan birçok ardışık hacimlerden spektroskopik bilgiyi elde etmek için kullanılan bir metottur (94, 97, 98, 100). Birçok MR ünitesi günümüzde single voksel (one-dimensional) proton spektroskopisi yapabilme kapasitesine sahiptir. Birçok üretici, proton spektroskopisi için gerekli olan yazılımı kuruluş aşamasında ya da daha sonra geliştirerek sunmaktadır. MRS'in değerli bir tetkik olduğunun farkına varılmasıyla ve alıcılar tarafından ek ödeme yapılmasıyla klinikte kullanımı artmaya devam edecektir. En erken fizibilite çalışmaları bile normal beyin dokusu ile tumoral doku arasında önemli spektral farklılıkların olduğunu göstermiştir. Bu metabolik

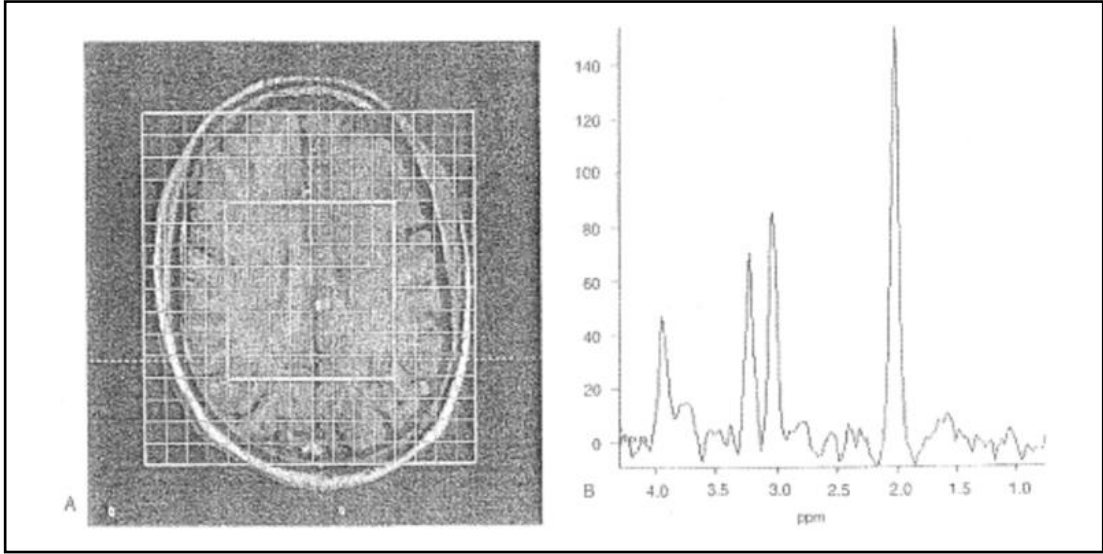
spektradaki farklılıklar değişik akuzisyon parametrelerinde bile ayırt edilebilir. Teknikler 4x4x4 cm kadar büyük bir doku hacminden single-voksel spektra elde edilmesinden, günümüzdeki 1 cc veya daha az dokudan elde edilen yüzlerce veya binlerce birbirini takip eden voksellerin elde edilmesine doğru gelişmiştir (94, 97, 98, 100).

Lokalize multipl volüm spektroskopik datayı elde etmek için kullanılan puis ve gradyent sekansları, data toplanması sırasında gradyent uygulanmaması haricinde, MR görüntüleme sekanslarına benzerlik gösterir. MR spektroskopik görüntüleme volüm selektif eksitasyon prensipleri tanımlanan volümün daha büyük bir slab olması hariç, single volüm spektroskopisi ile aynıdır. Volüm selektif SI sekansları, PRESS veya STEAM puis sekanslarını kullanır. Her üç radyofrekans eksitasyon pulsları frekans selektif olup, uzaysal lokalizasyon, tek boyutlu (one-dimensional SI), iki boyutlu (two-dimensional SI) veya üç boyutlu (tri-dimensional SI) faz kodlaması yapılarak sağlanır. Tek boyutlu SI, tanımlanan bir kesitte kolon halinde belli bir sayıda (n) hacim elemanlarını ortaya çıkarır (n : tanımlanmış faz kodlama gradyent yönündeki faz kodlama basamaklarının sayısıdır). İki boyutlu SI, tanımlanan bir kesitte, $n_1 \times n_2$ adedinde volüm elemanları ortaya çıkarır, üç boyutlu SI, birçok tanımlanmış kesitlerde, $n_1 \times n_2 \times n_3$ adedince spektroskopik volüm elemanları veya vokseller oluşturur. Bu şekil 13'de gösterilmiştir.



Şekil 13: Proton 1D, 2D ve 3D CSI: Kolonların, kesitlerin ve voksellerin lokalizasyonu (101)

SI tekniği, MR görüntüleme ve MR spektroskopi tekniklerinin özelliklerini birleştiren bir tekniktir. Birbirine yakın voksellerde spektradaki değişiklikleri veya incelenen doku kesitinde bir metabolitin dağılım paternini karşılaştırmak için, spektral paternler veya spesifik metabolik intensiteleri (imajlar), gri skala MR imajları üzerine konulabilir. (Şekil 14) Örneğin fokal lezyonlarda tümoral bir lezyondan elde edilen spektra normal dokudan elde edilen spektra ile karşılaştırılabilir ve sonrasında bu bölgede spesifik metabolit dağılım paterni saptanır. Böylece lezyonun ilerlemesi veya tedaviye yanıtı hakkında bilgi elde edilebilir (101).

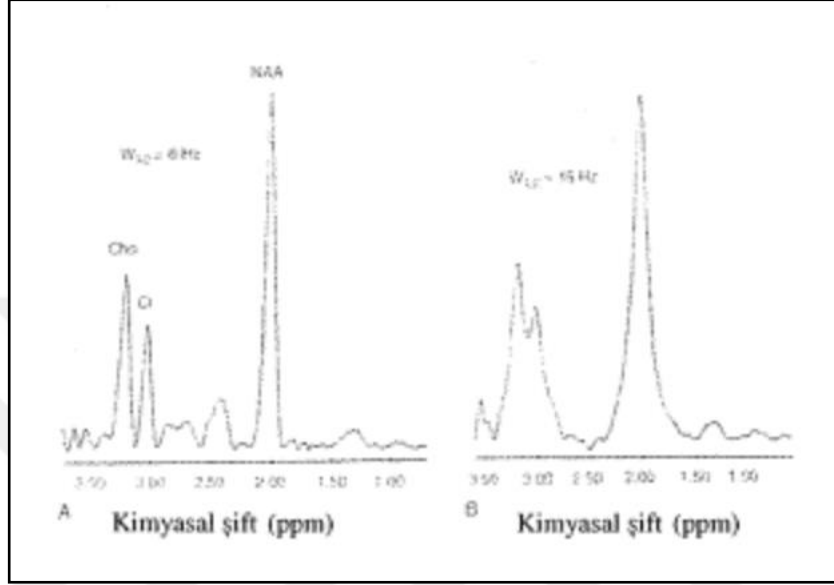


Sekil 14: A: Santral vokselde tek spektrum B: İki boyutlu (2D) kimyasal şift imajı (101)

2.3.7 Lokalize MRS Yaparken Uygulanabilecek Pratik Yollar Manyetik Alan Homojenizasyonu

MRS'de incelenecek volüm üzerindeki manyetik alanın mümkün olduğu kadar homojen olması bir gerekliliktir. Volümün değişik parçalarında manyetik alandaki inhomojenite, volümdeki aynı molekül yapısına sahip proton nükleuslarında, çok az farklı Larmor frekanslarına bu da daha geniş pik rezonanslara yol açar. "Line broadening" denen bu olay sinyal gürültü oranını düşürür ve aynı zamanda yakın komşuluk gösteren rezonans çizgilerinin ayrımını zorlaştırır. Örneğin beyin MRS incelemesinde, kolinin 3.2 ppm'de ortaya çıkan metil protonlarının, 3.0 ppm'de görülen kreatinin metil protonlarından ayırt edilmesi önemlidir. Bu iki rezonans birbirlerinden 0.2 ppm ile ayrılır. Kreatin ve kolin için rezonanslar hacimdeki manyetik alan homojenite farkı 0.2 ppm'den fazlaysa, iki ayrı pik yerine, üst üste binmiş geniş pikler halinde ortaya çıkar (Şekil 13). Kolin ve kreatin rezonansları, birçok tekrardan sonra görülebilen, ortalama sinyal olmadan izlenemediğinden, suyun proton sinyali incelenecek volümdeki manyetik alanın homojenizasyonunu belirlemek için kullanılır. Manyetik alanın homojenizasyonunu belirlemek için maksimum yüksekliğin yarısındaki su pikinin genişliği ölçülür. Manyetik alanı mümkün olduğunca homojen yapmak için x, y, z yönlerinde "shim coil"(shim sargıları) kullanılır. Yüksek rezolüsyonlu MRS için, maksimum yüksekliğin yarısındaki su pikinin genişliği 0.2

ppm'den az yapılmalıdır. Çoğu beyin MRS çalışmalarında su rezonansının genişliği tipik olarak 0.1 ppm'dir. İncelenecek hacimdeki manyetik alanın homojenitesi sadece daha iyi spektral pik rezolüsyonu sağlamakla kalmayıp, spektral bilgi elde etmek için gereken zamanı, artmış sinyal-gürültü oranına sekonder azaltır (184,185).



Şekil 15: Proton MR spektroskopisi rezonanslarının rezolüsyonuna manyetik alan shim etkileri

2.3.8 Eko Zamanının Seçimi

Spin eko MR incelemesinde, TE(echo time: parametresi değiştirildiğinde, TR(time to repeat:tekrarlanma zamanı) parametresi aynı kaldığında görüntünün kontrastı değişir. Uzun TR, kısa TE kullanıldığında, görüntünün kontrastı, görüntüyü oluşturan her pikseldeki proton dansitesi ile ilişki gösterir. Uzun TE ve TR kullanılırsa, görüntüyü oluşturan her pikseldeki kontrast spin-spin relaksasyon zamanı ile ilişkili hale gelir. Benzer olarak MRS'de TE'nin değiştirilmesi elde edilecek bilgiyi değiştirebilir. Eğer kısa TE kullanılırsa (30 milisaniyeden az) kısa relaksasyon zamanına sahip metabolitler, uzun TE'ye sahip metabolitler ile birlikte gözlenebilir. Kısa TE sadece pikin görünümünü etkilemekle kalmaz, her metabolitin kendi relaksasyon zamanına sahip olması nedeni ile piklerin intensitelerini de etkiler. Şekil 13, TE 20 milisaniyede alınan hızlı büyüyen astrositomun proton MRS'ini göstermektedir. Aynı volümün, TE 270 milisaniyede alınan görüntüsü şekil 14'te gösterilmektedir. Bu iki spektrum karşılaştırıldığında, kolinin pik intensitesinin,

kreatin ve NAA pik intensitelerine göre, 270 milisaniye TE ile elde edilen spektrumda belirgin olduğu dikkati çekmektedir. Buna ek olarak 270 milisaniyede yapılan çalışmada, 1.3 ppm'de laktat piki olabilecek küçük bir pik izlenmektedir. Eğer 135 milisaniye TE kullanılırsa, 1.3 ppm'deki pik spekturumdaki diğer piklere göre ters döner. 20 milisaniye TE'de 1.3 ppm'de izlenen laktat piki iki kat daha büyük olur. Buna ek olarak bu eko zamanında 0.9 ppm'deki rezonans plazma membran lipidlerinin varlığını gösterir. 270 milisaniyede normal plazma membran beyin lipid piki izlenmez. 270 milisaniyede lipid pikinin saptanması nekroz varlığını gösterir. 20 milisaniyede 3.5 ppm'de büyük bir pik izlenirken 270 milisaniyede bu pik saptanmaz. Bu pik myoinozitol piki olarak adlandırılmış olup hücre proliferasyon ve transformasyon işlemlerinde ikincil mesajcı olarak bilinen bir biyokimyasaldır. Sonuç olarak değişik TE zamanlarının kullanılması, değişik TE zamanlarında görülen önemli metabolitlerin izlenmesi ile biyokimyasal olarak normal ve patolojik süreçleri göstermekte faydalıdır (101).

2.3.9 Proton spektrumunda metabolitler

Spektrumda gelişimsel, yaş ve anatomik değişikliklere bağlı varyasyonlar;

Doğumda mI dominanttır. Daha büyük infantlarda Cho en fazla pik yapar. NAA ve Cr erişkinlere göre neonatal dönemde daha az izlenir. Hayatın ilk birkaç haftasında NAA ve Cr artarken, Cho ve mI azalır. Beyin matürasyonunu tamamladıkça NAA/Cr oranı artar ve Cho/Cr oranı azalır. Bu değişiklikler nöronal matürasyona bağlı Cho konsantrasyonundaki değişikliği ve akson, dendrit ve sinapslarda ilk yaşlardaki artışı yansıtır. Pratik olarak iki yaşın üzerindeki çocuklarda yetişkindekine benzer metabolit dağılımı vardır. Gri ve beyaz cevherde benzer paternler vardır. NAA beyaz cevherde daha yüksek, Cho ve Cr gri cevherde daha yüksektir. Majör değişiklikler ilk yaşla olmakla beraber daha sonra değişiklikler yavaşlar ve erişkin değerlerine 20 yaşa kadar ulaşmaz.

Yaşlanmaya ait çalışmalar ve çalışmalar arası uyum daha azdır. Bazı çalışmalarda artan yaşla beraber nöronal kaybı gösteren NAA'da azalma bulunurken, bazılarında değişiklik izlenmemiştir. Bir çalışmada NAA kaybı yalnız atrofisi olan hastalarda izlenmiştir. Bazı çalışmacılar yaşlılarda muhtemelen gliyozisi yansıtan artmış Cho ve Cr değerlerine ulaşmışlardır. Bu farklılıklar değişik bilgi toplama ve

analiz tekniklerine bağlı olabileceği gibi yaşlanan beyinde fizyolojik varyasyonlara da bağlı olabilir.

Özellikle genç erişkinlerde olmak üzere beyin spektrumunda anatomik varyasyonlara yönelik çalışmalar da yapılmıştır. Lateral ventriküller ve daha superiorunda spektrum beyaz ve gri cevher karakteristiklerini gösterir ve oldukça homojen dağılım sergiler. Kullanılan tekniğe bağlı olarak değişmekle beraber bu bölgede genellikle beyaz cevherde Cho ve NAA gri cevhere göre daha fazla bulunur. Üçüncü ventrikül düzeyinde ve altında beyin spektrumunda önemli anatomik varyasyonlar mevcuttur. Serebellar bölgede Cho ve Cr düzeyleri supratentoryal bölgeden önemli ölçüde fazladır. Temporal bölgede NAA düzeyleri daha düşük olarak rapor edilmektedir. Normal hipokampal metabolit konsantrasyonlarında anterior-posterior arasında önemli farklar vardır. Spektroskopik çalışmalarda önemli cinsiyet farklılıklarına rastlanmamıştır. Ancak alışmalar değerlendirilirken yaş ve anatomik lokalizasyonlara bağlı önemli farklılıklar olabileceği akılda tutulmalıdır.

2.3.9.1 Ana metabolitler ve klinik önemleri

N-asetilaspartat (NAA)

2.02 ppm'de izlenen en belirgin pikittir. NAA santral sinir sisteminde akson, nöron ve dendritlerde bulunur. Nöronal belirleyicidir. Beyin bölgesindeki nöron konsantrasyonunu saptamada kullanılabilir (103).

NAA nöronların mitokondrisinde üretilir ve nöron sitoplazmasına taşınır. Malign tümörler nöronlarda hasar oluşturur ve NAA'da belirgin kayba neden olur. Tümör progresyonu ile birlikte NAA'da azalma devam eder. NAA varlığı infiltratif tümör içindeki canlı nöronların varlığını gösterir. Başarılı tedaviden sonra NAA piki artabilir. Bunun nedeni malign tümörler tarafından öldürülmeyen mitokondrilerin rejenerasyonu olmasıdır. Ayrıca NAA'da reversibl azalma multipl skleroz (MS), mitokondriyal hastalıklar, AIDS, temporal lob epilepsisi veya amiyotrofik lateral sklerozda (ALS) görülebilir. Benign tümör normal beyin dokusuna göre normal veya düşük NAA piki gösterir. Beyni infiltre etmeyen veya nöroglial doku içermeyen ekstraaksiyel lezyonlar NAA piki içermeyebilir. Radyasyon nekrozunda NAA piki izlenmez. Tümör regresyonunda NAA piki stabil kalabilir. Skar dokusunda NAA piki yoktur veya düşüktür. Kronik MS'de NAA azalır. Akut MS'de aksonlar henüz

kaybolmadığı için NAA normaldir. Akut ve kronik serebral infarktta NAA'nın azaldığı gösterilmiştir. Fokal beyin enfeksiyonlarında NAA azalır. Yapılan çalışmalarda NAA'da artış Canavan lökodistrofisi dışında orak hücreli anemi, Pelizaeus-Merzbacher hastalığı, familyal bipolar I bozukluğunda tespit edilmiştir (103).

Kolin (Cho)

3.23 ppm'de izlenir. Kolin, fosfokolin ve gliserofosfokolinden gelen sinyalleri gösterir. Hücre membranında bulunurlar. Fosfolipid (membran) sentezi ve yıkımında yer alır. Membran turnoverını yansıtır. Dolayısıyla hücre sentesinde ve membran yıkımında artış olduğunda Cho artar (103).

Primer ve metastatik beyin tümörlerinde Cho artar. Yüksek greydli malign tümörlerde artmış Cho piki izlenmekle birlikte, sellülaritesi artmış ancak histolojik olarak benign tümörlerde de artmış Cho piki izlenebilir. En fazla Cho piki menenjiyom ve oligodendrogliyom gibi benign tümörlerde saptanabilir Cho gliyomların proliferatif aktivitesinde güvenilir bir göstergedir. Tümörün solid komponentinde nekrotik ve/veya kistik komponentine göre daha yüksek Cho seviyesi izlenir. Nekrotik tümörler yüksek kolin seviyesi ile apselerden ayrılabilirler. Rezidü tümörlerde ve tümör progresyonunda Cho artar. Radyasyon nekrozunda-Cho izlenmez. Tümör regresyonunda Cho azalır. Aktif MS plaklarında Cho artar. Serebral infarkt ve beyin apseleri gibi non-neoplastik lezyonlarda Cho azalır. Hipomiyelinizan hastalıklarda Cho azalır. Cho proliferasyon dokuda artar. Artmış Cho neoplastik lezyonları nonneoplastik lezyonlardan ayırmada kullanılır (103).

Kreatin (Cr)

3.03 ppm'de izlenir. MRS'de NAA'dan sonra izlenen en geniş ikinci pikittir. Bu pik kreatin, fosfokreatin birleşiminden oluşur. İkinci bir kreatin piki 3.94 ppm'de görülür. Enerji metabolizmasında indaktördür. Genellikle stabildir ve internal standart olarak kullanılır. Yüksek enerjili fosfat deposu ve ATP-ADP rezervuarında tampon olarak beyin hücrelerinde enerji bağımlı sistemleri devam ettirir. Bununla birlikte eğer tümör içerisindeki oksidatif fosforilasyon veya anaerobik glikoliz yolları yıkıma uğrarsa fosfokreatin tükenir ve Cr piki kaybolur. Cr'de azalma veya yokluğu doku ölümü veya nekrozda diğer ana metabolitlerle birlikte görülür. Cr karaciğerde sentez edildiğinden kronik karaciğer hastalığında daha düşük serebral Cr konsantrasyonları

izlenir. Cr konsantrasyonu malignite ile birlikte azalır. Cr piki nöroektodermal tümörlerde stabil kalırken non-nöroektodermal tümörlerde azalır. Cr astrositomlarda azalır ve menenjiyom, schwannom ve metastazlarda oldukça düşük izlenebilir. Cr pikinde azalmanın tümör metabolizmasındaki önemi net değildir (103).

Laktat (Lac)

1.33 ppm'de 2 pik 'doublet' izlenir. Normal beyinde tespit edilebilir seviyede veya altındadır. 4.1 ppm'de ikinci bir laktat piki oluşur, su pikine çok yakın olduğundan genellikle su piki ile birlikte baskılanır. Laktat varlığı oksidatif fosforilasyonun kesildiği anaerobik glikolizin başladığını gösterir Laktat anaerobik enerji yolunun son ürünüdür. İskemi veya hipoksi-de görülür. TE düşüğe (20-35 msn) veya yükseğe (270-288 msn) laktat piki baz hattın üzerinde, ortadaki TE değerlerinde (135-144 msn) laktat piki baz hattın altında izlenir. Bu özellik laktatın lipidlerden ve bu lokalizasyonda izlenen bazı makro-moleküllerden ayırımına imkan verir (103).

Malign tümör içindeki nekrozda ve radyasyon nekrozunda, mitokondriyal hastalıklarda laktat piki izlenir. Laktat piki yüksek greydli tümörlerde en belirgindir. Ancak tümör greyddi ve metabolik hızla korele değildir (103).

Miyoinozitol (ml)

Kısa TE değerleri kullanılarak 3.56 ppm'de vizualize edilir, ml'nin aktif gliyal hücrelerde yüksek konsantrasyonda bulunduğu ve ozmoregülatuar rol oynadığı düşünülmektedir Bu nedenle gliyal belirleyicidir, ml'de artış Alzheimer hastalığı, frontotemporal demans, demiyelinizan hastalıklarda, renal yetmezlik, diabetes mellitus, bipolar hastalık, lityum kullanımı, hipoksi, hiperozmolar durumlar, progresif multifokal lökoensefalopati, bazı Canavan hastalarında izlenir. Kronik hepatik ensefalopati, inme, tümör, enfeksiyon ve düşük greydli malignensilerde azalabilir (103).

Glisin (Gly)

3.56 ppm'de ml ile aynı lokalizasyonda izlenir. Bazı tümörlerde 3.56 ppm'deki pike katkıda bulunur ve mlG olarak tanımlanır. Bazı çalışmalarda uzun TE değerlerinde astrositomlarda 3.56 ppm'de küçük bir pik tespit edilmiş ve bu pikin ml'den çok uzun T2 zamanından dolayı Gly'e ait olabileceği düşünülmüştür. Tümör

biyopsi çalışmalarında astrositlerde azalan greyd ile birlikte hem mI hem Gly'nin arttığı tespit edilmiştir (103).

Glutamat ve Glutamin (Glx)

Esansiyel olmayan aminoasitlerdir. Glutamat (Glu) ve glutamin (Gln) kısa TE değerlerinde 2.2 ve 2.4 ppm arasında multipl pikler olarak izlenirler ve toplamları Glx ile gösterilir. Ancak 3-4T gibi yüksek rezonanslarda Glu ve Gln rezonansları ayrılmaya başlar. Glu santral sinir sisteminde majör eksitator nörotransmitterdir. Alzheimer hastalığı, epilepsi ve alkolizm gibi çeşitli nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda önemli rolü vardır. Gln glutamin sentetaz katalizi ile Glu'dan oluşur. Beyinde astrositlerde ve karaciğerde amonyağın detoksifiye edilmesi için de majör bir mekanizma oluşturur. Karaciğer yetmezliğine bağlı hepatik ensefalopatide beyinde Glx düzeyi artar (103).

Alanin (Ala)

Pirüvattan aminotransferaz enzimi ile sentezlenen esansiyel olmayan bir aminoasittir. 1.47 ppm'de pik yapar. Çoğu menenjiyomlarda alanin piki izlenir. Menejiyomları diğer benign ve malign tümörlerden ayırmada anlamlıdır. Laktat piki gibi ortadaki TE değerlerinde (135-144 msn) baz hattın altında izlenir. Meningeal hücrelerde Ala/Cr oranı astrosit, nöron, oligodendrositlere göre 3-4 kat fazla bulunur. İntratümöral nekrozun artmasıyla Ala piki azalır (103).

Lipid (Lip)

Mobil lipid protonları 0.9, 1.3, 2.0, 2.8 ve 5.3 ppm'de pik oluşturur. Makromoleküller kısa T2 relaksasyon zamanları nedeni ile kısa TE spektrumunda izlenirler. Belirgin pikleri 0.9 ve 1.3 ppm beyin dokusunda MRS incelemede görülebilen lipidler normalde membranlarda ve miyelinde makromoleküllere bağlı olarak bulunurlar ve bu nedenle normal beyinde görünmezler. Lipid turnoverında artışa neden olan patolojik bozukluklarda MRS'de tespit edilebilen mobil lipidler açığa çıkar. 1.3 ppm'de izlenen lipid piki 0.9 ppm'dekine göre 2-3 kat daha geniştir ve laktat veya alanin piki ile üst üste binebilir. Bu durumda uzun TE'ler tercih edilir (103).

Apoptozis, mikroskopik hücresel nekroz, hücre proliferasyonu mobil lipid sinyallerine katkıda bulunur. Lipid pikleri beyin tümörlerinde, inflamatuvar ve iskemik hastalıklarda ve MS'de izlenebilir. Biyopsi çalışmaları lipid pikinin nekrozla korele olduğunu göstermiştir. Dolayısıyla yüksek gradeli gliyomlarda özellikle nekroz

alanlarında görülürler. Ancak lipit piki tümörün histolojik tipinden bağımsız olarak tedavi edilmiş tümörlerde mevcuttur (103).

Taurin (Tau)

Tau 3.3 ppm'de pik yapar. TE 30 msn'de baz hattın altında izlenir. Primer nöroepitelyal tümör (PNET)/ medulloblastomlarda izlenir (103).

2.4 ¹²³I /¹³¹I METAIYODOBENZİLGLUANİDİN (MIBG) sintigrafisi

Erken embriyojenik safhada nöral krest hücreleri, sempatik ganglion, otonomik ganglion ve adrenal medullayı oluştururlar. Bu dokuların ortak özellikleri; biyojenik APUD (Amine Precursors Uptake and Decarboxylation), peptid yapıda hormon ve nörotransmitter sentezlemeleri, intrastoplazmik depo granülleri içermeleridir (104).

Guanetidin türevi olan MIBG (Metaiyodobenzilguanidin), nöral krest orijinli doku hücrelerine tıpkı noradrenalin gibi aktif transport yardımı (uptake 1 mekanizması) ile alınarak nörosekretuar veziküllerde depolanır. ¹²³I ya da ¹³¹I ile işaretlenmiş MIBG bu dokulardan köken alan tümörlerde (feokromasitoma, nöroblastoma, karsinoid, vb.) görüntüleme ajanı olarak kullanılır. MIBG sintigrafisi aynı zamanda bazı kardiyak ve nörolojik hastalıkların tanı, ayırıcı tanı ve takiplerinde kullanılmaktadır. Bunlar arasında kardiyomiyopati hastalarda kardiyak sempatik innervasyon incelemeleri, Parkinson hastalığı ve multi sistem atrofisi ayırıcı tanısı sayılabilir (104).

2.4.1 GENEL ENDİKASYONLAR:

Nöral krest orijinli tümörlerde (Feokromasitoma, Nöroblastoma, Ganglionöroma, Ganglionöroblastoma, Paraganglioma, Karsinoid tümör, Medüller Tiroit Kanseri, Merkel Hücreli Tümör, Pankreas Adacık Hücreli Tümörler, Kemodektoma, Swannoma) (104).

1. Primer odağın belirlenmesi

Tümörün evrelendirilmesi, metastazların saptanması

Tedavi etkinliğinin araştırılması

Tedavi sonrası rezidüel doku, takiplerde nüks araştırılması

¹³¹I MIBG tedavisi düşünölen olgularda, tedavi öncesi değeriendirme ve dozimetri çalışmaları (104).

2.4.2 PROSEDÖR

2.4.2.1 Önlemler

1. Hamilelik: Hamilelik şüphesi bulunan ya da hamile olduğu bilinen hastalarda MIBG sintigrafisi çok gerekli değilse ertelenmelidir. Elde edilecek bilgilerin yararı ile fetüseye verilecek zarar karşılaştırılarak hamilelerde tetkikin gerekliliğine karar verilebilir (104).

Emzirme: ¹²³I MIBG kullanıldı ise emzirmeye en az 48 saat ara verilmeli, ¹³¹I MIBG kullanıldı ise emzirme kesilmelidir. Bir başka seçenek olarak ¹²³I MIBG kullanılan hastalarda sütteki radyoaktivite seviyesi, bebeği 1 mSv'in altında radyasyona maruz bırakacak duruma gerilediğinde emzirmeye tekrar başlanabilir (104).

2.4.2.2 Prosedürün uygulanması için gerekli bilgiler

1. Kullanılan İlaçlar: Hastanın kullanmış olduğu tüm ilaçlar değeriendirilmeli, MIBG tutulumunu etkilediği bilinen veya şüphelenilen ilaçlar tabloda (Tablo I.) belirtilen sürelerde kesilmelidir. Hastanın kullandığı ilaçlar incelenmeli MIBG tutulumunu etkileyenler var ise takip eden klinisyen ile konsülte edilerek tutulumu etkilemeyen alternatif ilaçlar ile tedaviye devam edilmesi sağlanmalıdır. Klinik durumu nedeniyle MIBG tutulumunu etkileyen ilaçları alma zorunluluğu bulunan hastalarda tetkik ilaçlar kesilmeden de yapılabilir. Ancak bu durumun tetkikin tanısal değeriini düşürdüğu klinisyene anlatılmalı ve sonuç raporunda belirtilmelidir (104).

2.4.2.3 Hasta hazırlığı

1. Tiroit Blokajı: Serbest iyot normal tiroit dokusunda tutulum göstereceğinden görüntüleme den 1-2 gün önce tiroit blokajına başlanmalı, ¹²³I MIBG için tetkik sonrası 2. güne kadar edilmelidir. İyoda alerjisi olan hastalarda ya da acil durumlarda potasyum perklorat kullanılabilir (104).

Tablo 5: Tiroit Blokajı için kullanılan ilaçlar ve dozaj(104)

İlaç Adı	Doz
Potassium Iodate	170 mg kapsül/gün

Potassium Iodate (KI)	130 mg kapsül/gün
Lugol solüsyonu (%1)*	1 damla/kg/gün (en fazla 40 damla/gün), iki kez
Potassium perchlorate	400 mg kapsül/gün

2. Enjeksiyon sırasında alerjik reaksiyonlar veya katekolamin deşarjına bağlı semptomlar görülebildiğinden radyofarmasötik oldukça yavaş enjekte edilmelidir (en az 5 dakika) (104).
3. MIBG böbrekler ve mesane yolu ile atıldığından mesane dozunu azaltmak ve görüntülemeyi maskeleymesini engellemek için hastanın bol sıvı alması ve sık sık mesane boşaltılması önerilmelidir. Görüntüleme başlamadan önce de mesanenin boş olması sağlanmalıdır. Görüntüleme esnasında mesane tam boşaltılmıyor ve görüntülemeyi engelliyor ise Foley sonda yardımı ile mesane boşaltılabilir. Boşaltma işlemleri sırasında radyoaktif idrar bulaşına dikkat edilmeli, mutlaka eldiven giyilmelidir. Mesane boşaltma sorunu olabileceği tahmin edilen hastalarda enjeksiyon öncesinde mesaneye sonda takılarak daha sonra oluşabilecek radyoaktif idrar bulaşları engellenebilir (104).
4. Bağırsaklarda fizyolojik aktivite tutulumu görüntülemeyi engelliyor ise laksatif verilerek takip görüntüleri alınabilir (104).

2.4.2.4 Radyofarmasötik

Nöroendokrin tümör görüntülemede ^{123}I ya da ^{131}I ile işaretlenmiş MIBG kullanılmaktadır. Her iki radyofarmasötüğün özellikleri Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6: ^{123}I MIBG ve ^{131}I MIBG'in Temel Özellikleri (104)

	^{123}I MIBG	^{131}I MIBG
Enerjisi	159 keV	364, 637*, 723* keV

Yayıdığı Işınlarda	Gama, EC	Gama, Beta
Fiziksel Yarı Ömrü	13,2 saat (yaklaşık)	8,05 gün (yaklaşık)
Verilebilecek Doz *-	3-10 mCi	0.5-1 mCi.
SPECT	Uygun	Uygun değil

* Minör, ancak anlamlı ışınım

**Çocuklara verilebilecek dozlar vücut yüzey alanı ya da vücut ağırlığına göre hesaplanmalıdır.

2.4.2.5 Görüntüleme Protokolu

2.4.2.5.1 Enstrumantasyon

5. Gama Kamera: Geniş görüş açılı (LFOV) tek (ya da çok) başlı gama kamera veya mümkünse hibrid kamera (SPECT/BT) kullanımı önerilir (104).
6. Kolimatör: ^{123}I MIBG için paralel delikli düşük enerji genel amaçlı, SPECT yapılacaksa tercihen düşük enerji yüksek çözünürlüklü, ^{131}I MIBG için paralel delikli yüksek enerjili genel amaçlı kolimatör kullanımı önerilir (104).
7. Enerji aralığı: %20 (^{131}I için 364 keV, ^{123}I için 159 keV için ortalanmış) enerji aralığı kullanılması önerilir (104).

2.4.2.5.2 Görüntüleme işlemi

^{123}I MIBG için 4-24. saatlerde, gerekirse 48.saate kadar geç görüntüleme, ^{131}I MIBG için 24, 48. saatlerde, gerekirse 72. saatlerde ve daha sonraki günlerde geç görüntüleme önerilir (104).

Görüntüler: Erişkin hasta grubunda kranyumdan femur proksimaline kadar tüm vücut tarama ya da spot görüntüleme yeterlidir. Çocuk hasta grubunda görüntülemeye ekstremiteler de dahil edilmelidir. Tüm vücut tarama yapıldı ise şüpheli bölgelerden spot görüntüleme yapılabilir (^{131}I MIBG için en az 10'ar dakikalık, ^{123}I MIBG için en az 5'er dakikalık) (104).

SPECT: ^{123}I MIBG ile görüntülemelerde SPECT çalışması yapılabilir. Planar çalışması negatif olan ya da lokalizasyonu tam yapılamayan olgularda SPECT çalışma yapılması

önerilir. 360°'lik SPECT çalışması en az 64X64 matrikste, 30-60 saniyelik, 60 görüntü kullanılarak yapılabilir (104).

SPECT-BT: Hibrid gama kameralar ile (SPECT-BT) patolojik aktivite tutulumu yerleşim yerini daha doğru saptamayabilmek aynı zamanda attenuasyon düzeltmesi yapmak için istenilen bölgelerden düşük doz SPECT-BT görüntüleme yapılabilir (104).

Baş boyun bölgesinden görüntü alınırken kollar yanda, diğer bölgelerden (toraks, abdomen ve pelvik) görüntü alırken hasta açısından sıkıntı yok ise kollar yukarıda pozisyonu verilmelidir. Hastanın üzerinde varsa metal cisimler uzaklaştırılmalıdır (104).

Maruz kalınan radyasyon dozunu en aza indirmek için mAS değerleri mümkün olan en düşük düzeyde tutulmalıdır. SPECT görüntüleme BT görüntülemeden daha uzun sürdüğünden ve nefes tutarak görüntü alınması mümkün olmadığından SPECT ve BT görüntülemesi sırasında hastanın normal solunum yapması önerilebilir. Tanısal BT yapılmayan durumlarda intravenöz kontrast kullanımı gereksizdir. Abdomen veya pelvis görüntülemede barsakların daha iyi ayırt edilebilmesi için oral kontrast kullanılması önerilir. Artefaktlar yol açılmaması için su gibi negatif kontrast ajanlar ya da çok yüksek konsantrasyonda olmayan pozitif kontrast ajanlar (baryum, iyotlu kontrast ajanlar gibi) kullanılabilir (104).

3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hastalar

Bu çalışma için hastanemiz etik kurulundan onay alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların ebeveynlerine çalışma ile ilgili bilgilendirme yapılmış olup ebeveynler görüntüleme öncesinde yazılı ve sözlü olarak bilgilendirilmiş ve hasta ebeveynlerinin yazılı onamları alınmıştır.

Çalışmamız, Eylül 2011-NİSAN 2013 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında, Nükleer Tıp Anabilim Dalında ve Pediatri Anabilim Dalında gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda, Pediatrik Onkoloji Polikliniği tarafından batın MRG yapılması için anabilim dalımıza gönderilen nöroblastom tanısı patoloji tarafından kanıtlanmış 20 hasta prospektif olarak incelenmiştir. Çalışmamıza tetkik sırasında yeterli kooperasyon göstermeyen, klostrofobisi olan, nöroblastom tanısı almış ancak tetkik öncesi opere edilmiş hastalar dahil edilmemiştir. Hastalara tedavi öncesi ve tedavi sonrası rutin MRG sekanslarına ek olarak multivoksel MRS uygulanmıştır. Hastalara eş zamanlı olarak MIBG yapılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 20 hastanın yaşları 1-12 arasında değişmekteydi. Çalışmaya dahil edilen hastaların tüm hastalarda (n=20) primer tümör görüntülenmiş ayrıca üç hastada (n=3) nöroblastom metastazlarına da MRS uygulanmıştır.

3.2 Manyetik Rezonans Görüntüleme

Tüm hastaların MRG incelemesi 3 T MRG cihazı (Philips Achievea İntera Release, Einthoven, the Netherlands) ile 16 kanallı faz dizilimli Sense XL-torso koil kullanılarak yapıldı. Öncelikle kontrast öncesi rutin üst abdominal görüntüler alındı. Bu amaçla aksiyel planda yağ baskılı ve baskısız T2A single shot turbo spin eko (SSh TSE), aksiyel planda T1A aynı faz ve karşı faz turbo field eko (TFE), aksiyel yağ baskılı T1A High Resolution Isotropic Volume Examination (THRIVE) sekansların ardından kontrast öncesi Multivoksel MRS görüntüler alındı. Tümör homojen olmadığından ve farklı alanlarda farklı matürasyon dereceleri içerebileceğinden ve single vokselde tüm tümör hacminin ortalama kolin değerinin tümörün içeriğini tam olarak gösteremeyeceği için multivoksel inceleme yaptık. Kısa TE değerleri küçük metabolitleri gösterir ancak yağ baskılama kısa TE değerlerinde yetersiz kalmaktadır.

TE 140 değerlerinde yağ baskılama optimum olduğundan biz incelemelerimizde orta TE değeri (TE 140) seğtik.

Multivoksel MRS sekansi tum batin MR sekanslari tamamlandıktan sonra yapılmıstır. Multivoksel MRS lokalizasyonu T2A sekansi üzerinden tümöral lezyonda MIBG tutulumunun en fazla olduğu bölgeye kurulmuştur. MRS sekans parametreleri TR:1400 TE:140 matriks: 12x12, FOV:12x12 cm², VOI:20x30x27mm³, FA:90 sure: 8dk şeklindedir.

Bu görüntülerin ardından da İ.V. kontrast verilerek aksiyel yağ baskılı T1A THRIVE sekansı ile dinamik (0.sn., 25.sn., 60.sn. ve 90.sn.) görüntüler ve geç faz (5.dk.) yağ baskılı koronal ve aksiyel T1A THRIVE sekansları alındı. Tüm sekanslarda yağ baskılama tekniği olarak Spectral Adiabatic Inversion Recovery (SPAIR) kullanıldı. Tüm sekanslar paralel görüntüleme ve SENSE tekniği kullanılarak elde edildi. Rutin görüntüleme parametreleri tablo 7'de, ayrıca buna ek olarak aldığımız multivoksel MRS parametreleri tablo 8'te gösterilmiştir. MRG prosedürü ortalama 20-25 dk. ve ek olarak uygulanan Multivoksel MRS ortalama 8-10 dk. sürdü.

Tablo 7: Çalışmamızda kullanılan rutin MRG sekansları ve parametreleri

Sekans	TR (ms)	TE (ms)	Sense	Matriks	NEX	Kesit kalınlığı (mm)	Kesitler arası boşluk (mm)	FOV	FA	Süre	TSE faktör
T1A THRIVE	2.9	1.34	2	224x173	1	5	0.5	300x231x158	15	34.4sn	
T2A SSh TSE	1393	80	2	300x201	1	5	0.5	300x201x198	90	2dk. 40sn	72
T1A TFE Aynı faz	10	2.3	2	200x115	1	4	0.4	300x231x158	15	1dk. 05sn	
T1A TFE Karşı faz	10	1.15	2	212x164	1	7	7	300x231x158	15	1dk. 56sn	

Tablo8: Çalışmamızda kullanılan multivoksel MRS parametreleri

Sekans	TR (ms)	TE (ms)	Matriks	FOV (mm)	VOI (mm3)	FA	Süre
Multivoksel MRS	1400	140	12x12	12x12	20x30x27	90	8dk

3.3 MIBG

MIBG çekimleri çift başlı GE Infinia spect kamera (infinia, GE Medical system, Milwaukee, USA) ile yapıldı. I^{123} MIBG 1mCi-5mCi dozları arasında intravenöz enjekte edildi.

4 ve 24.saatlerde primer lezyon bölgesi ve tüm vücut tarama yapıldı. 159 keV %10 pencere aralığında düşük enerji yüksek rezolüsyon kolimatör ile 128x128 matrikste alındı. Ayrıca primer lezyon ve metastaz bölgelerinden SPECT görüntüleme yapıldı. SPECT görüntüler için 159 keV %10 pencere aralığında düşük enerji yüksek rezolüsyonlu kolimatör ile 128x128 matrikste 360 derecede 64 kesit/60sn olarak alındı. Görüntüler iki nükleer tıp uzmanı tarafından görsel ve yarı sayısal olarak değerlendirildi. Yarı sayısal değerlendirmede Grade 1: Uptake negatif veya karaciğerden daha az, Grade2: Uptake karaciğer ile eşit, Grade3: Uptake orta derecede karaciğerden fazla, Grade4: Uptake belirgin derecede karaciğerden fazla şeklinde

sınıflandırıldı (105). Ve sonuçlar Multivoksel MRS'deki Cho piki ve Cho/Cr oranları ile karşılaştırıldı.

3.4 DEĞERLENDİRME

3.4.1 Radyolojik Değerlendirme

Değerlendirme amacıyla görüntüler iş istasyonuna(Release 2,5,3,0 2007-12-03, Philips Medical Systems) aktarıldı ve tüm görüntüler iki radyoloji uzmanı (Z.S, Y.A.) tarafından fikir birliği sağlanarak değerlendirildi ve ölçümler yapıldı.

3.4.1.1 Kalitatif Değerlendirme

Kontrast öncesi TSE T1A ve T2A yağ baskılı ve baskısız aksiyel, kontrastlı T1A dinamik ve geç faz sekanslar ile elde edilen görüntüler değerlendirildi. Bulguların değerlendirilmesi aşağıdaki kriterlere göre yapıldı.

Lezyon boyutları

Lezyonun lokalizasyonu

Lezyonun sınır özellikleri (düzgün, düzensiz)

Kontrast tutma morfolojisi (homojen, heterojen, kontrast tutan ya da tutmayan)

Kalsifikasyon içeriği

Komşu organ ve vasküler yapılar ile komşuluğu

Uzak organ metastazı (Var ya da yok)

Kolin piki (Var ya da yok)

3.4.1.2 Kantitatif Değerlendirme

Multivoksel MRS'de MIBG'de lezyonda en fazla tutulumun olduğu alan dikkate alınarak 5x5'lik matrislerle farklı 25 bölgesinden ölçümler yapılarak Cho/Cr oranları kaydedildi. Bu ölçümlere ait hasta bazında minimum-maksimum ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı.

MIBG iki nükleer tıp doktoru tarafından (GDG, EÇ) hepatik uptake ile karşılaştırılarak 1 ve 4 arasında derecelendirildi (Tablo 9) (105).

Tablo 9: MIBG'nin hepatik uptake ile karşılaştırılarak Gradelenmesi (105)

Grade I	Uptake negatif veya karaciğerden daha az
Grade II	Uptake karaciğer ile eşit

GradeIII	Uptake orta derecede karaciğerden fazla
GradeIV	Uptake belirgin derecede karaciğerden fazla

Kolin pikleri ve Cho/Cr oranları hesaplanarak MIBG gradelemesi ile karşılaştırıldı.

3.4.2 İstatistik Değerlendirme

İstatistiksel analiz SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 16.0 programı ile yapıldı. Hastalara ait veriler basit tanımlayıcı testler ve frekans analizi ile yaş cinsiyet, MIBG gradeleme ve MRS'de Cho/Cr oranı dağılım ve ortalama değerleri hesaplandı.

Hasta bazında 5x5'lik matrislerde 25 ölçüm yapıldı bu 25 ölçümlere ait hasta bazında minimum-maksimum ortalama ve standart sapma değerleri basit tanımlayıcı testler ile hesaplandı.

MIBG gradeleme ile multivoksel MRS'de Cho/Cr oranı hem 25 ölçüm için hemde hasta bazında ortalama değerler olarak Spearman korelasyonu ile karşılaştırıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Korelasyon analizinde $r=0-0.4$ zayıf $r=0.4-0.6$ orta, $r=0.6-0.8$ güçlü ve $r > 0.8$ üzeri çok güçlü kabul edildi.

4 BULGULAR

Çalışmaya 20 hasta dahil edildi. Hastaların yaş dağılımı 1-12 yaş arasında olup hastalardan 15 'erkek, 5'i kız çocuğudur.

MIBG evrelemesine göre Grade1 (n=3) %15 olgu, Grade2 (n=5) %25 olgu, Grade3 (n=6) %30 olgu, Grade4 (n=6) %30 olgu olarak değerlendirildi.

Lezyonların genel MR bulguları tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: Lezyonların genel MR bulguları

Hasta No	Lezyon Boyutları	Lokalizasyonu	Sınır Özellikleri	Kontrast	Kalsifikasyon	Komşu Organ İnvazyonu	Vasküler İnvazyon	Uzak Organ met
1	4x3x4cm	Bilateral iliak kemiklerde	Düzensiz	+	+	+	-	+
2	8x7x8,5cm	Sağ surrenal glandda	Düzensiz	+	+	+	+	+
3	10x8x6cm	Batın orta hatta	Düzensiz	+	+	+	+	+
4	3,5x3,5x3cm	Sol renal hilusta	Düzenli	+	+	-	-	-
5	6x5x2cm	Boyun sağ yarımında	Düzensiz	+	-	+	-	-
6	11x8x6cm	Sol surrenal glandda	Düzensiz	+	+	+	+	+
7	9,5x7x7,5cm	Sol surrenal glandda	Düzensiz	+	+	+	+	+
8	4x3,5x4cm	Sağ surrenal glandda	Düzensiz	+	-	-	-	-
9	1,5x1x4cm	Sol surrenal glandda	Düzenli	+	-	-	-	-
10	1,7x1x2cm	Sağbokrek alt pol komş.	Düzensiz	+	-	-	-	-
11	6,7x6,9x7,2cm	Sağ surrenal glandda	Düzensiz	+	-	-	+	-
12	5,5x6x7,5cm	Sağ surrenal glandda	Düzensiz	+	+	+	+	+
13	4x3x4cm	Paraaortik alanda	Düzensiz	+	+	+	+	+
14	6,6x5,4x8,7cm	Batın orta hatta	Düzensiz	+	+	+	+	+
15	14x17x20cm	Batın orta hatta	Düzensiz	+	+	+	+	+
16	3,5x4x5,5cm	Sağ surrenal glandda	Düzensiz	+	+	-	-	-
17	5x3x5cm	Batın orta hatta	Düzensiz	+	+	+	+	
18	2,4x5,3x3,3cm	Batın orta hatta	Düzensiz	+	-	-	-	-
19	4x3x4,5cm	Batın orta hatta	Düzensiz	+	+	-	-	-
20	9x4,5x6cm	Sağ surrenal glandda	Düzensiz	+	+	+	+	+

Lezyonların 25 farklı bölgesinden ölçülen Cho/Cr oranları tablo11'de gösterilmiştir.

Analizlerde tek tek 25 farklı bölgedeki Cho/Cr oranları ve 25 bölgenin Cho/Cr oranlarının ortalaması kullanılmıştır.

Hastaların MIBG gradelemesine göre dağılımı tablo14'de gösterilmiştir.

Dört farklı MIBG Grade grubuna giren hastalarda Cho/Cr oranlarının ortalama, standart sapma, minimum ve maximum değerlerinin tanımlayıcı istatistikleri tablo13'de gösterilmiştir.

Ortalama Cho/Cr oranları ile MIBG gradeleri ile arasındaki korelasyon spearman nonparametrik korelasyon analizi ile yapıldı. Hesaplanan r değeri 0.791

olarak bulundu. Buna karşılık gelen p değeri 0.001'den küçük olarak hesaplandı. Bu sonuca dayanarak MIBG Grade ile Cho/Cr oranları arasında güçlü korelasyon olduğu anlaşıldı.

Tablo 15'de dört farklı MIBG Grade grubundaki ortalama Cho/Cr oranlarının dağılımı gösterilmiştir. Şekil 16'da ayrıca regresyon doğrusuda gösterilmiş olup regresyon doğrusunda MIBG Grade derecesi arttıkça Cho/ Cr oranında artmaktadır.

Tablo 11: Hastalarda MIBG gradeleri, 25 farklı bölgede ölçülen Cho/Cr değerleri ve ortalama Cho/Cr oranları (1-10 no'lu hastalar).

Hasta no	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
MIBG	4	4	1	1	1	3	4	2	3	4
Ortalama Cho/Cr	11.14	8.44	2.19	1.01	1.36	8.05	9.61	5.57	5.40	8.48
Cho/Cr 1	14.14	6.12	1.24	3.22	3.24	4.84	10.34	9.27	2.27	11.27
Cho/Cr 2	14.40	10.50	2.40	3.10	1.90	8.70	13.20	8.00	2.70	11.10
Cho/Cr 3	15.49	11.48	0.74	2.62	2.48	5.47	12.37	7.85	2.15	11.88
Cho/Cr 4	6.20	7.59	1.12	2.97	1.14	9.48	10.10	7.11	5.39	2.93
Cho/Cr 5	8.01	7.74	4.28	1.38	0.46	9.69	10.18	8.10	13.16	10.00
Cho/Cr 6	9.98	10.84	1.25	3.50	2.01	13.41	10.82	7.48	11.19	10.47
Cho/Cr 7	14.21	10.00	1.36	0.00	0.50	9.08	14.70	6.62	2.14	11.49
Cho/Cr 8	7.78	9.44	4.52	0.26	2.47	7.16	2.57	9.96	14.53	-4.40
Cho/Cr 9	13.19	11.61	2.31	2.49	4.10	5.36	10.74	11.52	5.16	10.03
Cho/Cr 10	13.19	10.62	3.13	1.10	0.90	6.41	10.42	4.09	5.43	7.17
Cho/Cr 11	11.36	2.53	1.39	2.89	2.11	10.07	10.20	7.38	6.56	21.28
Cho/Cr 12	9.66	11.73	3.23	1.65	1.28	8.27	10.86	5.63	10.35	13.30
Cho/Cr 13	9.23	4.01	1.70	-5.56	1.28	6.30	10.07	5.12	0.38	6.94
Cho/Cr 14	8.08	11.21	0.97	1.39	0.38	7.05	11.38	4.34	2.74	8.88
Cho/Cr 15	7.44	10.62	0.18	0.74	1.78	5.52	11.90	5.85	1.52	7.74
Cho/Cr 16	14.62	11.20	3.13	-10.80	0.18	6.35	10.40	4.42	1.64	8.89
Cho/Cr 17	13.68	10.49	4.21	0.04	0.25	7.62	2.02	4.31	1.01	8.16
Cho/Cr 18	10.48	9.56	4.11	1.32	1.04	8.82	5.88	2.79	10.12	2.31
Cho/Cr 19	12.28	8.87	3.11	2.12	1.41	10.19	11.05	3.50	10.58	2.78
Cho/Cr 20	10.00	2.27	1.63	-1.91	0.66	10.88	6.96	4.42	1.45	17.93
Cho/Cr 21	15.33	4.87	1.39	1.87	0.60	9.37	10.16	2.65	10.62	10.00
Cho/Cr 22	10.02	4.55	3.32	1.93	0.92	8.88	10.51	3.26	10.00	10.97
Cho/Cr 23	10.84	11.93	2.00	1.66	0.53	8.34	11.03	0.35	0.23	10.16
Cho/Cr 24	7.79	4.80	0.85	2.45	1.18	5.59	2.10	0.93	2.94	0.23
Cho/Cr 25	11.09	6.40	1.19	4.94	1.25	8.51	10.31	4.42	0.64	0.43

Tablo 12: (Tablo 11 devam). Hastalarda MIBG gradeleri, 25 farklı bölgede ölçülen

Cho/Cr değerleri ve ortalama Cho/Cr oranları (11-20 no'lu hastalar).

Hasta no	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
MIBG	4	3	2	3	2	4	3	2	3	2
Ortalama Cho/Cr	12.67	6.97	1.34	6.02	6.81	10.33	10.35	-0.32	8.42	8.58
Cho/Cr 1	12.26	10.06	0.95	0.02	6.18	11.14	11.18	0.98	10.21	7.73
Cho/Cr 2	11.20	10.30	1.20	2.10	6.70	10.90	10.10	0.90	11.00	8.80
Cho/Cr 3	11.90	10.66	1.65	24.71	7.98	10.78	9.70	0.98	7.05	8.21
Cho/Cr 4	13.93	10.25	2.16	8.25	7.21	10.66	9.90	0.36	6.36	9.21
Cho/Cr 5	12.10	11.40	0.56	1.64	7.04	10.42	10.67	0.60	4.06	7.40
Cho/Cr 6	10.95	11.55	0.90	0.72	7.63	11.50	12.83	2.43	13.60	7.90
Cho/Cr 7	11.55	9.59	0.70	10.40	7.26	11.74	10.63	0.43	10.45	8.20
Cho/Cr 8	14.00	9.98	2.32	36.02	5.48	10.02	10.08	0.68	9.50	9.70
Cho/Cr 9	15.50	8.74	5.84	14.63	5.74	10.75	12.60	0.89	8.88	8.01
Cho/Cr 10	12.20	8.36	0.82	0.00	6.45	11.90	10.85	1.33	11.30	7.18
Cho/Cr 11	16.94	8.14	0.57	2.57	9.14	11.30	10.72	0.00	6.60	6.57
Cho/Cr 12	11.50	2.54	0.20	1.43	8.47	7.20	10.10	-6.89	5.03	8.85
Cho/Cr 13	17.94	8.05	0.45	1.82	8.63	5.80	9.37	0.50	8.40	8.45
Cho/Cr 14	11.88	7.03	8.03	18.65	6.58	4.14	9.39	-0.29	4.50	10.01
Cho/Cr 15	11.74	3.54	0.84	1.53	6.07	4.53	9.28	0.00	9.90	9.20
Cho/Cr 16	14.21	2.28	2.61	4.95	6.41	11.37	9.29	1.55	8.60	9.40
Cho/Cr 17	12.66	1.83	0.29	1.53	5.69	12.55	9.39	-19.22	7.83	7.80
Cho/Cr 18	12.31	10.88	0.43	4.95	3.07	12.34	9.09	0.57	9.95	11.01
Cho/Cr 19	12.78	11.40	1.03	0.00	4.49	10.22	10.72	0.48	4.48	8.98
Cho/Cr 20	14.93	2.94	1.30	0.86	6.66	10.38	10.86	3.59	5.55	7.85
Cho/Cr 21	11.00	10.15	-2.80	6.38	7.78	13.17	10.25	1.46	11.70	9.02
Cho/Cr 22	12.14	1.32	0.06	1.82	4.54	10.69	10.35	2.51	11.57	9.10
Cho/Cr 23	10.01	0.46	0.00	1.51	8.70	11.68	10.10	0.95	9.80	8.50
Cho/Cr 24	10.50	1.65	1.66	1.20	8.54	11.27	10.03	0.15	10.15	8.21
Cho/Cr 25	10.55	1.23	1.69	2.87	7.71	11.76	11.20	-2.91	3.91	9.15

Tablo 13: Dört farklı MIBG grubuna giren hastalarda Cho/Cr oranlarının tanımlayıcı istatistikleri

Hasta no	n	Ortalama	Std. Sapma	Minimum	Maximum
1	25	11,1396	2,76796	6,20	15,49
2	25	8,4392	3,10023	2,27	11,93
3	25	2,1904	1,26673	,18	4,52
4	25	,8513	3,14075	-10,80	3,50
5	25	1,3620	,96799	,18	4,10
6	25	8,0544	2,06410	4,84	13,41
7	25	9,6108	3,24185	2,02	14,70
8	25	5,5748	2,74213	,35	11,52
9	25	5,3960	4,52116	,23	14,53
10	25	8,4776	5,54089	-4,40	21,28
11	25	12,6672	1,98829	10,01	17,94
12	25	6,9732	4,00918	,46	11,55
13	25	1,3384	1,99753	-2,80	8,03
14	25	6,0224	8,82552	,00	36,02
15	25	6,8060	1,47594	3,07	9,14
16	25	10,3284	2,35956	4,14	13,17
17	25	10,3472	,94088	9,09	12,83
18	25	-,3188	4,38120	-19,22	3,59
19	25	8,4152	2,74148	3,91	13,60
20	25	8,5776	,96205	6,57	11,01

Tablo 14: Hastaların MIBG Gradelerine göre dağılımı

MIBG Grade	n	%
1	3	15,0
2	5	25,0
3	6	30,0
4	6	30,0
Total	20	100,0

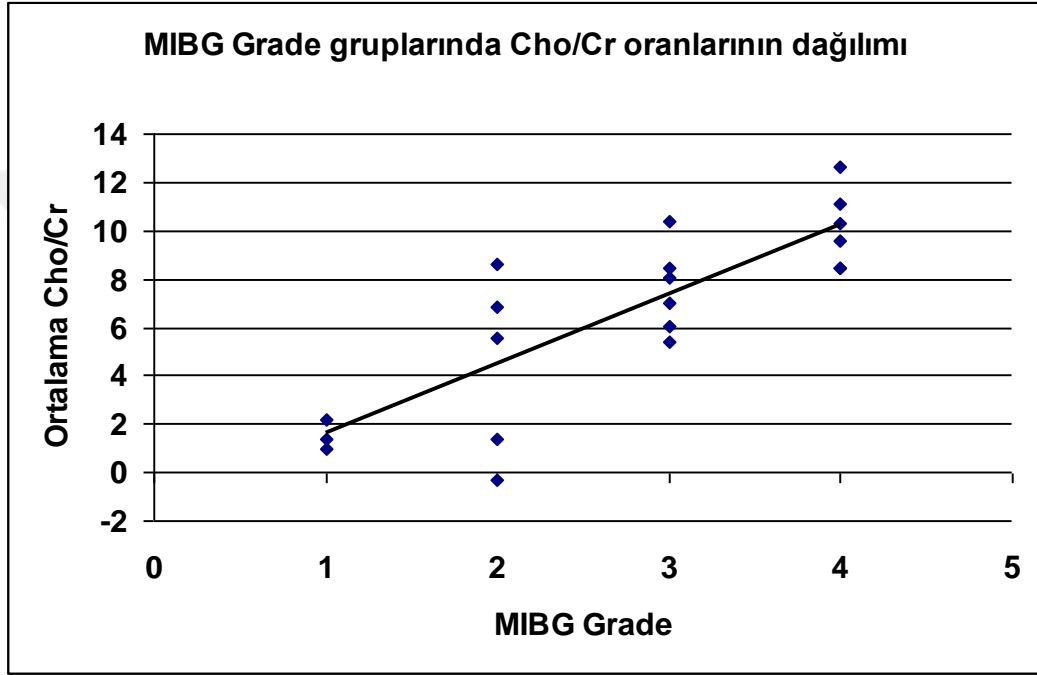
Tablo 15: MIBG Gradelerine karşılık gelen Cho/Cr oranlarının tanımlayıcı istatistikleri

MIBG Grade	n	Ortalama	Std. Sapma	Minimum	Maximum
1	75	1,5224	2,08653	-10,80	4,94
2	125	4,3956	4,22926	-19,22	11,52
3	150	7,5347	4,81390	,00	36,02
4	150	10,1105	3,63238	-4,40	21,28

Tablo 16: MIBG grade ile Cho/Cr oranı arasındaki korelasyonla ilgili analizler

	n	r	P
Hasta bazında korelasyon*	20	0.791	<0.001
Ölçüm bazında korelasyon	500	0.653	<0.001

- Hasta bazındaki değerlendirmeler temel alınmıştır. Ölçüm bazındaki değerlendirmeler sadece fikir edinmek amacıyla yapılmıştır.



Şekil 16: Hastalarda MIBG gradeleri ile ortalama Cho/Cr değerlerinin saçılım grafiği ve regresyon doğrusu (Spearman korelasyon analizi; $r=0.791$; $p<0.001$).

7. TARTIŞMA

Nöroblastom tüm çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %7-10 kadarını oluşturmaktadır. On beş yaş altında yıllık insidansı milyonda 7-12 iken süt çocukluğunda milyonda 25-51 arasındadır. Canlı doğumlara bakıldığında nöroblastom sıklığı yenidoğan ve bir yaş yaş altı süt çocuklarında milyonda 64 olarak bildirilir. İnsidans 1-4 yaş için milyonda 19.6, 5-9 yaş için milyonda 2.9 ve 10-14 yaş için milyonda 0.7'dir. Lösemiler ayrı tutulduğunda süt çocukluğu döneminin ise beyin tümörlerinden sonra ikinci en sık rastlanan solid tümördür. Nöroblastom tanısı alan hastaların yaklaşık olarak yarısı hastalık nedeniyle kaybedilir. Çocukluk çağı kanserlerinin %10'unun nöroblastom olduğu düşünülürse kanser ile ilişkili çocuk ölümlerinin kabaca %15'inden sorumlu olduğu söylenebilir (1, 2).

Nöroblastomda konvansiyonel magnetik rezonans görüntüleme (MRG) rezidü tümöral doku görüldüğünde tümör matürasyonu hakkında sınırlı bilgiye sahip olunmaktadır. Nöroblastomlu hastalar tümör viabilitesinin değerlendirilmesi açısından ^{123}I / ^{131}I Metaiyodobenzilguanidin (MIBG) ile tetkik edilemekte olup tedavi planlanması buna göre düzenlenmektedir.

Nöroblastom spontan regrese olmakta tedavi ile matüre ve kalsifiye olmaktadır. Aktivasyonu MIBG ile ölçülmektedir. BT ve MR ile tümör hakkında kısıtlı bilgi elde edilmektedir.

MR Spektroskopi altta yatan patolojilerin biyokimyasal yapısını saptamak amacıyla belli dokuların metabolitlerinin in vivo ölçümünü sağlayan non-invaziv bir tekniktir. Su ve yağ sinyallerinin baskılanması ile dokulardaki proton içerikli metabolitler ölçülür. MRS'de metabolitler değerlendirilerek tümörün gelişimi, proliferasyon derecesi ve tedaviye yanıtı değerlendirilebilir. Tümör dokusundan elde edilen MRS'de saptanan anormal metabolit seviyeleri temelde üç farklı histopatolojiyi yansıtır. Bunlar: gliosis, nekroz ve aktif tümördür (106).

Proton MR Spektroskopi incelemesinde tek voksel ve multivoksel olmak üzere iki görüntüleme tekniği kullanılmaktadır. Tek voksel görüntüleme manyetik alan homojenitesi ve su baskılama daha iyi olmaktadır. Bu teknik fokal lezyonu olan olgularda başarılı bulunmuştur (107). Multivoksel görüntüleme ise geniş bir kesitte tek veri toplanmasıyla çok sayıda spektrum elde edilmektedir. Bizim çalışmamızda

multivoksel görüntüleme ile inceleme yapılmıştır. MRS’de birçok inceleme teknikleri mevcut olup, en sık kullanılan PRESS tekniğidir. Bizim çalışmamızda da PRESS sekansı kullanılmıştır. Uyguladığımız TR/TE değerleri 3 T’da 1400/140 ms şeklindeydi.

MRS, değişik hastalıklarda hücrenin membran metabolizması, enerji ve nöroaksonal durumu hakkında önemli bilgiler vermektedir. Uzun eko zamanı (TE: 135 ve 270 ms) kullanılarak elde edilen spektrumlardaki ana metabolitler NAA, Cr, ve Cho olarak bilinmektedir. Kısa eko zamanı (TE: 31) kullanıldığında ana metabolitlere ilaveten ml ve lipid gibi metabolitler eklenebilir (108). Normal spektrumda laktat piki saptanmaz. Patolojik olgularda, 1.3 ppm’den uzun eko zamanlı (TE: 136 ms) spektrumlarda ters pik olarak, kısa eko zamanlı spektrumlarda ise düz pik olarak izlenebilir. NAA, nöroaksonal belirleyicidir. Azalmış NAA/Cr oranı, nöronal/ aksonal sayı ve dansitede azalmayı, nöronal fonksiyonda bozulmayı, nöronların yer değiştirmesini ve nöronal yıkımı yansıtmaktadır. Artmış membran ve/veya hücre sentezi Cho düzeyinin yükselmesine neden olabilir. Cho/Cr oranındaki artış demyelinizasyon ve glial proliferasyonu gösterebilir. Kolin seviyesi en çok yüksek dereceli malign tümörlerde artar. Tümörün proliferasyonu ve malignitesiyle uyumlu olarak kolin seviyesi artar (109). Bizim çalışmamızda da malign tümörlerde hücre ve membran sentezinin artmış olması temeline dayanılarak proton MR spektroskopideki kolin piklerindeki artışlar araştırılmıştır.

Kolin piki (3,2 ppm), kolin, fosfotidil kolin ve gliserofosfokolin tarafından oluşturulur (110). Kolin ve derivelerinin hücre membranlarının fosfolipid metabolizmasında önemli bileşenleri oluşturdukları düşünülmektedir. Bu pikte yükselme artmış membran fosfolipid biyosentezini temsil eder ve hücre proliferasyonunun aktif bir göstergesidir. Önceki çalışmalar göstermiştir ki, hiperselüler olan benign lezyonlar beyin lezyonlarında olduğu gibi baş ve boyun tümörlerinde de yükselmiş kolin seviyesi gösterebilir (111). Ek olarak, inflamatuvar süreç tarafından oluşturulan yüksek sayıda inflamasyon ile ilişkili hücreler de yüksek kolin piki ile sonuçlanabilir. Bu lezyonlardaki hücre proliferasyonu ve/veya hücre yoğunluğu 1H MR spektroskopide kolin piklerinin varlığını açıklayabilir.

MRS'de kontrast kullanımına gerek duyulmadan hücresel düzeyde bazı metabolitlerin miktarı noninvaziv ve nondestrüktif olarak ölçülerek tümörün ayırıcı tanısı, gelişimi, proliferasyon derecesi ve tedaviye yanıtı değerlendirilebilir.

MRS ile tümör matürasyonunun saptanması için kolin piki bakılarak membran turnover hakkında bilgi edinilebilir. Multivoksel MRG spektroskopisi ile daha küçük alanlarda ayrıntılı kolin piki bakılabilir. Biz çalışmamızda nöroblastom tanısı almış hastalara multivoksel MRS uyguladık. Ve MRS'de 25 farklı bölgeden ölçülen Cho/ Cr oranlarını eş zamanlı çekilen MIBG ile nonparametrik karşılaştırdık.

Litaratürdeki single voksel-multivoksel MRS makaleleri genellikle beyin tümörleri üzerine yapılmıştır.

Konvansiyonel MR incelemenin glial orijinli tümörlerde değişik malignensi evrelerini ayırt etmede yetersiz olduğu ancak MR Spektroskopinin konvansiyonel MR'a göre daha duyarlı ve özgül olduğu çeşitli yayınlarda bildirilmiştir (112).

Cho, Cr, NAA, alanin, laktat ve lipidlerin rölatif intensitelerinin analizi beyin tümörlerinin evrenmesi olanağını sağlar. Yapılan araştırmalarda, bu tekniğin evrel ve evre 2 astrositom, GBM, menenjiom ve metastazların ayırımını sağladığı saptanmıştır. Çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada MRS'in tümörlerin %83'ünde doğru tanı sağladığı bildirilmiştir (112). MRS, NAA seviyesinde orta derecede düşüşün tespit edilmesiyle, düşük evreli tümör ile komşu normal beyin dokusunu birbirinden ayırt edebilir (112). Anaplastik astrositomlar, GBM ve metastazlar düşük NAA düzeyleri gösterirler. NAA, düşük evreli astrositomlarda (özellikle beyin sapı astrositomlarında) ve gliomatozis serebride orta derecede düşüş gösterebilir. NAA seviyelerindeki bu orta derecede düşüşle MRS'in komşu normal beyin ile düşük evreli tümörü birbirinden ayırt edebildiği, böylelikle MRS'in tümör marjininin ödemli komşu beyin dokusundan ayırt edilmesinde faydalı bir yöntem olduğu bildirilmiştir (112).

Weybright ve arkadaşları (113) ameliyat ve RT tedavisi almış gliomlu 29 olguda yüksek ortalama Cho/Cr, Cho/NAA oranları, azalan oranda sırasıyla rekürren tümör, radyonekroz ve karşı normal beyaz cevherde görülmektedir. Yüksek ortalama NAA/Cr değerleri sırasıyla normal beyaz cevherde, radyonekroz ve rekürren tümörde görülür.

Zeng ve arkadaşları (114), Weybright ve arkadaşları (113) ve Schlemmer ve arkadaşları (115) postkontrast görüntülerde Cho/Cr >2 ve Cho/NAA >2.5 olmasının yüksek oranda tümör nüksünü gösterdiğini belirtmişler.

Rabiniv ve arkadaşları (116) biyopsi bölgesinde (kontrast tutan lezyonda) Cho değerinin normal Cr değerine olan oranının 1.3 üstünde olmasını tümör için kriter olduğunu kabul etmişlerdir.

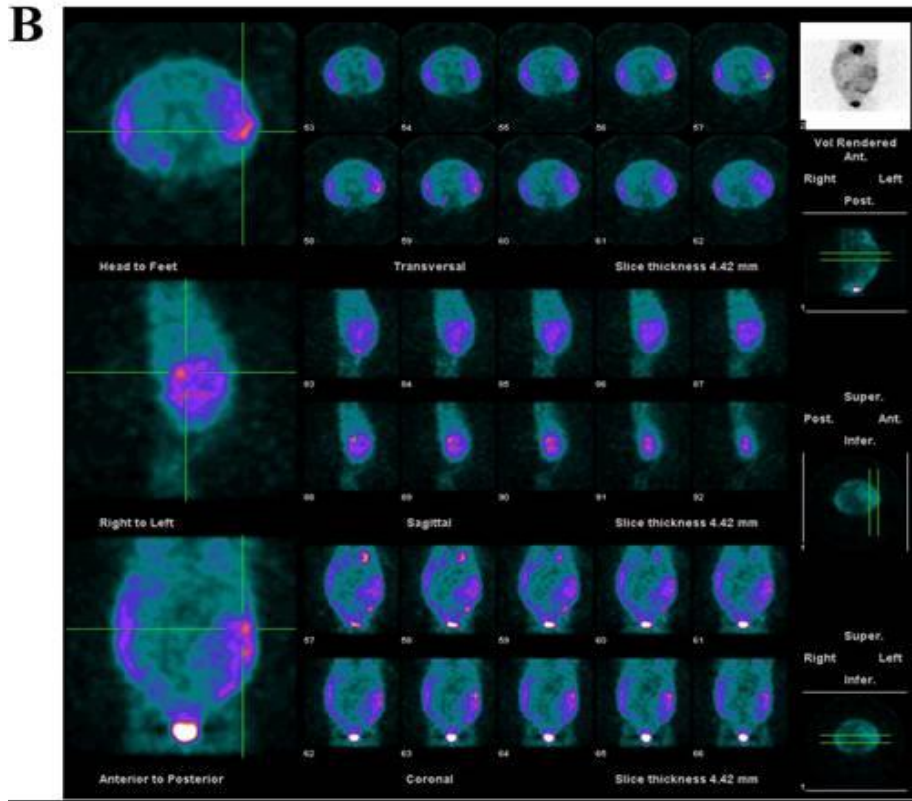
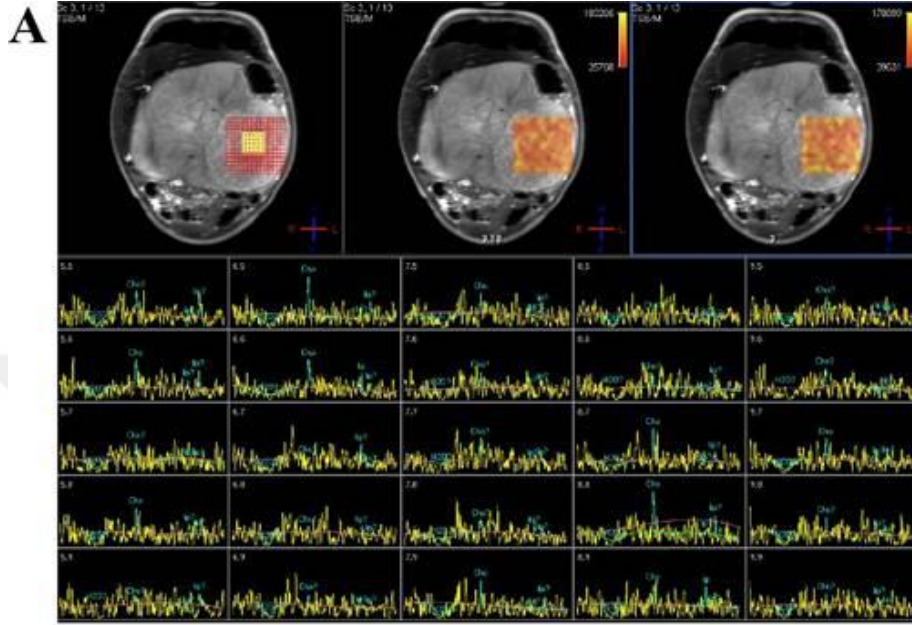
Martin ve arkadaşları (117) yaptıkları bir çalışmada, düşük evreli ve yüksek evreli tümörler arasındaki farkın en çok NAA-Cho oranında ortaya çıktığını ileri sürmüşlerdir. Neoplastik beyin lezyonlarının spektroskopik paterni, beyin tümörlerinin ayırımında veya prognostik parametrelerin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Bütün olgular, artmış Cho-Cr oranı ve azalmış NAA-Cr oranı şeklinde neoplastik lezyonlara benzer spektrumlara sahiptir. Bununla birlikte ensefalit, demyelinizasyon veya organize hemoraji gibi nonneoplastik lezyonların çok az bir kısmı histopatolojik incelemeyi gerekli kılan neoplastik spektral patern gösterebilirler.

Raman (118), Kugel H (119), Ott D (120), Houkin ve arkadaşları (121) yaptıkları çalışmalarda, normal beyin dokusu ile karşılaştırıldığında tümörlerde artmış Cho-Cr ve Cho-NAA veya azalmış NAA-Cho oranlarını göstermişlerdir. Bu artış, nöronların yerini neoplastik glial hücrelerin alması sonucu ortaya çıkan NAA düşüşüne ve tümörlerdeki artmış hücre zarı yapım-yıkımına sekonder, kolindeki artışa bağlanmıştır.

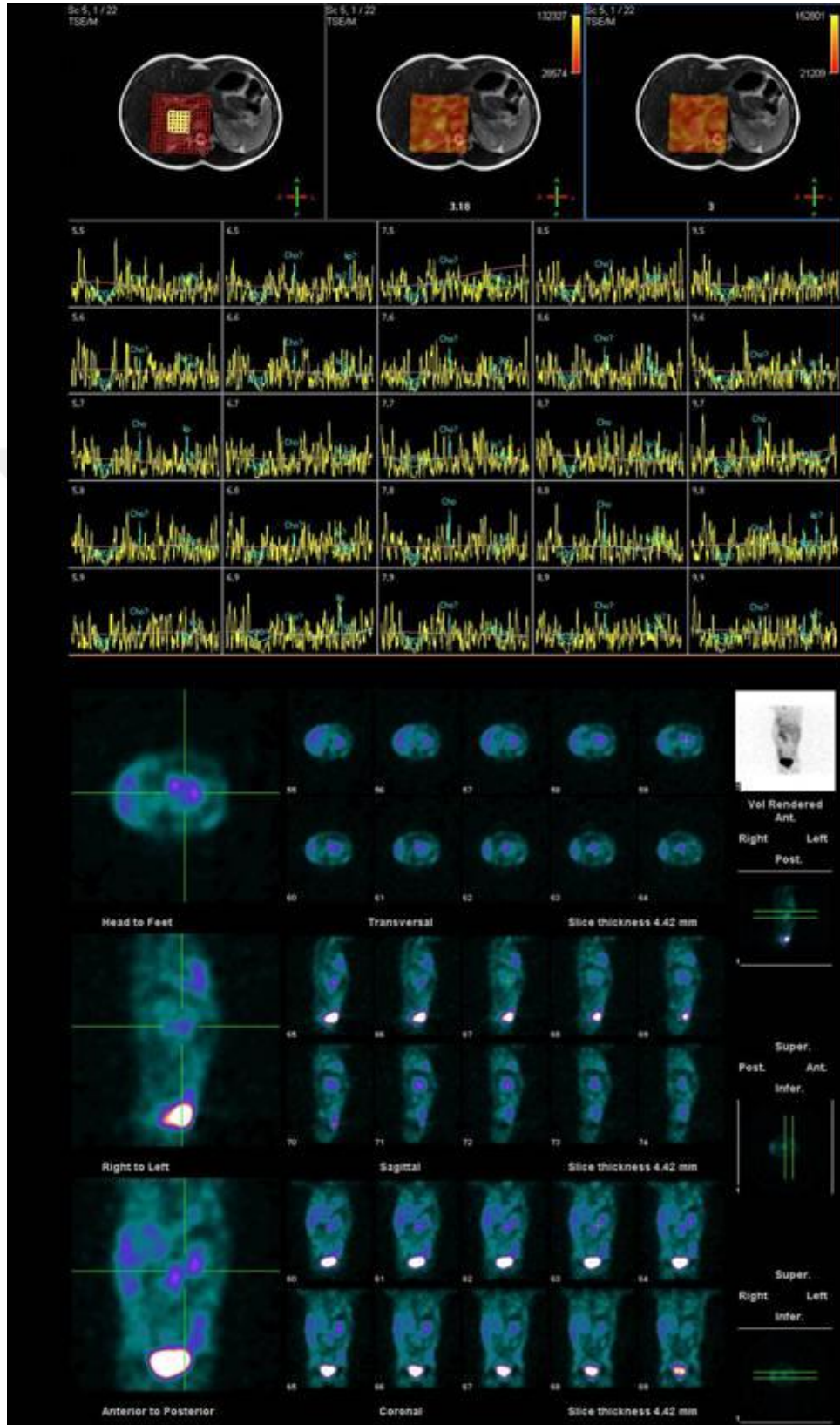
Kugel H. ve arkadaşları (119) yaptıkları çalışmalarda 8 menenjiom olgusunun 7'sinde NAA-Cho oranını 0,2'nin altında, Cho-Cr oranını 4'ün üzerinde bulmuşlardır. 5 menenjiom olgusunda laktat piki saptamışlardır.

Albemaz VS ve arkadaşları(122) yaptıkları bir çalışmada, 270 ve 135 ms TE ile PRESS tekniği kullanarak beyin metastazı olan 10 olguyu değerlendirmişlerdir. Aynı protokolü uygulayarak, 10 yüksek evreli astrositom olgusundan elde edilen sonuçlarla karşılaştırmışlardır. Bütün incelemeler tümörlerin boyutları nedeni ile single volüm tekniği kullanılarak yapılmıştır. Bulgular, metastazlar ve yüksek evreli astrositomlar arasında kolin, kreatin ve NAA piklerinde belirgin fark olmadığını, astrositomlarda ise daha yüksek Cho-Cr ve Cho-NAA oranlarının olma eğilimi olduğunu göstermiştir. Buna ek olarak metastazlarda, lipid ve laktata karşı gelen rezonansların, primer yüksek evreli astrositomlardan daha yüksek olduğu görülmüştür.

Litaratürde bizim çalışmamıza benzer bir çalışma yapılmamıştır. Bizim çalışmamızda nöroblastomlu olgularda MIBG uptakenin en fazla olduğu bölgeye multivoksel MRS uyguladığımızda bu bölgede Cho pikinin belirgin olduğu ve MIBG gradi arttıkça Cho/Cr oranında arttığı saptanmıştır (Şekil17, Şekil 18).



Şekil 17: A: Multivoksel MRS B: MIBG



Şekil 18: A: Multivoksel MRS B: MIBG



8. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmada, yüksek manyetik alana sahip 3T MRG cihazı ile MIBG aktif tümörlere Multivoksel MRS uygulanmıştır. MIBG tutulumun en fazla olduğu bölgede ölçülen Cho piki ve Cho/Cr oranları değerlendirilmiştir. Çalışmamızın sonuçları ise sırasıyla :

1. MIBG aktif tümörlerin hepsinde Multivoksel MRS ile Cho piki saptanmıştır.
2. MIBG Gradelemesi ile Cho/Cr oranı arasında güçlü korelasyon saptanmıştır. (p<0.01)
3. Daha geniş hasta gurubunda hem primer tümör alanına hem de metastazlarına tedavi öncesi ve tedavi sonrası tekrar ölçümler yapılması yararlı olacaktır.

Sonuç olarak; MIBG, hasta uyumu zor olan, radyasyon içeren bir tekniktir. MRS ise, noninvaziv, rutin MR sekanslarına ek olarak sadece 10-15dk ek bir sürede yapılabilen radyasyon içermeyen nispeten hasta uyumu daha kolay olan bir tekniktir. Çalışmamızla yakın gelecekte nöroblastomlu hastalarda tümör viabilitesini göstermede MIBG' ye alternatif olabileceğini düşünmekteyiz.

9. ÖZET

AMAÇ: Nöroblastom hastalarında, MRG spektroskopideki Cho/Cr oranları ve kolin pikleri ile MIBG bulgularının karşılaştırılması.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamızda nöroblastom tanısı kanıtlanmış 20 çocuk hasta prospektif olarak incelendi. Hastalara tedavi öncesi ve tedavi sonrası rutin MRG sekanslarına ek olarak multivoksel MRS uygulanmıştır. Hastalara eş-yakın zamanlı olarak MIBG yapıldı. Çekimler 3T MR ile yapıldı. Multivoksel MR spektroskopide TR:1400 TE:140 parametreleri kullanıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların tümünde (n=20) primer tümör görüntülenmiştir.

BULGULAR: Hastaların yaş dağılımı 1-12 arasındaydı. Lezyonlar, batın orta hat, her iki surrenal bez, paraortik alan ve boyun yerleşimliydi. Hastaların (n=10) tanesinde uzak organ metastazı mevcuttu. MIBG evrelemesine göre Grade1 (n=3) %15 olgu, Grade2 (n=5) %25 olgu, Grade3 (n=6) %30 olgu, Grade4 (n=6) %30 olgu olarak değerlendirildi. MIBG Gradine göre minimum ve maximum Cho/Cr oranları: Grade1:-10,94/4,94 Grade2:-19,22/11,52 Grade3:0 / 36,02 Grade4: -4,40/21,28 şeklinde saptandı. Tüm hastalarda primer tümörlerde Cho piki saptandı. Cho/Cr oranı ile MIBG Gradi arasında güçlü korelasyon saptadık. ($p<0.01$, $r=0.791$)

SONUÇ: Nöroblastomlu hastalarda tümör varlığında, MRS kolin piki görülür. MIBG uptake gradelemesi ile Cho ve Cho/Cr oranı arasında güçlü korelasyon mevcuttur.

Anahtar Kelimeler: Nöroblastoma, Multivoksel Magnetik Rezonans Spektroskopisi, I-131 Metaiyodobenzilguanidin

10. ABSTRACT

Purpose: To compare choline peaks and Cho / Cr ratios in MRI spectroscopy with MIBG in neuroblastoma.

Material and Methods: 20 pediatric patients with proven diagnosis of neuroblastoma were examined prospectively. In addition to routine MRI sequences

before and after treatment, multivoxel MRS was performed to the patients. MIBG was performed simultaneously to the patients. MR scans were made with a 3T MR device. TR: 1400 TE: 140 parameters were used in multivoxel MR spectroscopy. Primary tumors were visualized in all patients (n = 20) included in the study.

Results: The age distribution of the patients was between 1-12 years. Lesions were located in the midline of the abdomen, bilateral surrenal glands, paraortic area and neck. Ten of the patients have distant organ metastasis. According to the MIBG staging, %15 of cases was Grade1 (n = 3), 25% was Grade2 (n = 5), %30 was grade3 (n = 6), and %30 was grade 4 (n = 6). According to the MIBG grading, the minimum and maximum Cho / Cr ratios were determined as follows: Grade 1: -10.94 / 4.94, Grade 2: -19.22 / 11.52, Grade 3: 0 / 36.02, and Grade 4 : -4.40 / 21.28. Cho peak was detected in primary tumors in all patients. A strong positive correlation was found between Cho / Cr ratio and MIBG Grade (p <0.01, r = 0.791).

Conclusion: Cho peak and Cho / Cr ratio were found effective in the diagnosis and grading of neuroblastoma. In the near future, it may be an alternative to MIBG in demonstrating tumor viability in patients with neuroblastoma.

Key words: Neuroblastoma, Mutivoxel Magnetic Resonance Spectroscopy, I-131 Metaiodobenzylguanidine.

11. KAYNAKLAR

1. Goodman M, Gurney JG, Smith MA, Olshan AF. Sympathetic nervous system tumors. Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program, SEER pediatric monograph. 1975-1995. 65-72.
2. Cheung NV, Cohn SL. Neuroblastoma. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2005 Belli P, Costantini M, Bufi E, et al. Diffusion-weighted imaging in breast lesion evaluation. *Radiol Med.* 2010; **115**: 51–69.

3. Izbicki T, Mazur J, Izbicka E. Epidemiology and etiology of neuroblastoma: an overview. *Anticancer Res.* 2003;**23**(1B):755-60.
4. Yamamoto K, Ohta S, Ito E, Hayashi Y, Asami T, Mabuchi O, Higashigawa M, Tanimura M. Marginal decrease in mortality and marked increase in incidence as a result of neuroblastoma screening at 6 months of age: cohort study in seven prefectures in Japan. *J Clin Oncol.* 2002;**20**(5):1209-14.
5. Fritsch P, Kerbl R, Lackner H, Urban C. "Wait and see" strategy in localized neuroblastoma in infants: an option not only for cases detected by mass screening. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;**43**(6):679-82.
6. Maris JM, Chatten J, Meadows AT, Biegel JA, Brodeur GM. Familial neuroblastoma: a three-generation pedigree and a further association with Hirschsprung disease. *Med Pediatr Oncol.* 1997;**28**(1):1-5.
7. Haase GM, Perez C, Atkinson JB. Current aspects of biology, risk assessment, and treatment of neuroblastoma. *Semin Surg Oncol.* 1999;**16**(2):91-104.
8. Maris JM, Matthay KK. Molecular biology of neuroblastoma. *J Clin Oncol.* 1999;**17**(7):2264-79.
9. Tonini GP, Longo L, Coco S, Perri P. Familial neuroblastoma: a complex heritable disease. *Cancer Lett.* 2003;**197**(1-2):41-5.
10. Hiyama E, Yokoyama T, Hiyama K, Yamaoka H, Matsuura Y, Nishimura S, Ueda K. Multifocal neuroblastoma: biologic behavior and surgical aspects. *Cancer.* 2000;**88**(8):1955-63.
11. Shojaei-Brosseau T, Chompret A, Abel A, de Vathaire F, Raquin MA, Brugieres L, Feunteun J, Hartmann O, Bonaiti-Pellie C. Genetic epidemiology of neuroblastoma: a study of 426 cases at the Institut Gustave-Roussy in France. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;**42**(1):99-105.
12. McConville CM, Forsyth J. Neuroblastoma - a developmental perspective. *Cancer Lett.* 2003;**197**(1-2):3-9.
13. Pahlman S, Stockhausen MT, Fredlund E, Axelson H. Notch signaling in neuroblastoma. *Semin Cancer Biol.* 2004;**14**(5):365-73.
14. Berthold F, Hero B. Neuroblastoma: current drug therapy recommendations as part of the total treatment approach. *Drugs.* 2000;**59**(6):1261-77.
15. Maris JM. The biologic basis for neuroblastoma heterogeneity and risk stratification.

- Curr Opin Pediatr. 2005;**17**(1):7-13.
16. Schwab M, Westermann F, Hero B, Berthold F. Neuroblastoma biology and molecular and chromosomal pathology. *Lancet Oncol.* 2003;**4**:472
 17. Westermann F, Schwab M. Genetic parameters of neuroblastomas. *Cancer Lett.* 2002;**184**(2):127-47.
 18. Kutluk MT, Ayhan A, Göğüş S, Yalçın B, Çağlar M, Büyükpamukçu M. Glutathione S-transferase and P-glycoprotein expression in neuroblastoma. *Pediatr Hematol Oncol.* 2002;**19**:337-45
 18. Vasudevan SA, Nuchtern JG. Gene profiling of high risk neuroblastoma. *World J Surg.* 2005;**29**(3):317-24.
 19. Mora J, Gerald WL, Cheung NK. Evolving significance of prognostic markers associated with new treatment strategies in neuroblastoma. *Cancer Lett.* 2003;**197**(1-2):119-24.
 20. Nakagawara A, Ohira M. Comprehensive genomics linking between neural development and cancer: neuroblastoma as a model. *Cancer Lett.* 2004;**204**(2):213-24.
 21. Hsu WM, Hsieh FJ, Jeng YM, Kuo ML, Chen CN, Lai DM, Hsieh LJ, Wang BT, Tsao PN, Lee H, Lin MT, Lai HS, Chen WJ. Calreticulin expression in neuroblastoma--a novel independent prognostic factor. *Ann Oncol.* 2005;**16**(2):314-21.
 22. Gustafson WC, De Berry BB, Evers BM, Chung DH. Role of gastrointestinal hormones in neuroblastoma. *World J Surg.* 2005;**29**(3):281-6.
 23. Stockhausen MT, Sjolund J, Axelson H. Regulation of the Notch target gene Hes-1 by TGFalpha induced Ras/MAPK signaling in human neuroblastoma cells. *Exp Cell Res.* 2005;**310**(1):218-28.
 24. Matthay KK. Stage 4S neuroblastoma: what makes it special? *J Clin Oncol.* 1998;**16**(6):2003-6.
 25. Nickerson HJ, Matthay KK, Seeger RC, Brodeur GM, Shimada H, Perez C, Atkinson JB, Selch M, Gerbing RB, Stram DO, Lukens J. Favorable biology and outcome of stage IV-S neuroblastoma with supportive care or minimal therapy: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol.* 2000;**18**(3):477-86.
 26. Brodeur GM, Maris JM. Neuroblastoma In: Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of pediatric oncology 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins 2006:934-969.
 27. Alexander F. Neuroblastoma. *Urol Clin North Am.* 2000;**27**(3):383-92.
 28. De Bernardi B, Pianca C, Pistamiglio P, Veneselli E, Viscardi E, Pession A, Alvisi P,

- Carli M, Donfrancesco A, Casale F, Giuliano MG, di Montezemolo LC, Di Cataldo A, Lo Curto M, Bagnulo S, Schumacher RF, Tamburini A, Garaventa A, Clemente L, Bruzzi P. Neuroblastoma with symptomatic spinal cord compression at diagnosis: treatment and results with 76 cases. *J Clin Oncol*. 2001;**19**(1):183-90.
29. Sandberg DI, Bilsky MH, Kushner BH, Souweidane MM, Kramer K, Laquaglia MP, Panageas KS, Cheung NK. Treatment of spinal involvement in neuroblastoma patients. *Pediatr Neurosurg*. 2003;**39**(6):291-8.
30. Posner JB. Paraneoplastic syndromes in neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004;**26**(9):553-4.
31. Matthay KK, Blaes F, Hero B, Plantaz D, De Alarcon P, Mitchell WG, Pike M, Pistoia V. Opsoclonus myoclonus syndrome in neuroblastoma a report from a workshop on the dancing eyes syndrome at the advances in neuroblastoma meeting in Genoa, Italy, 2004. *Cancer Lett*. 2005;**228**(1-2):275-82.
32. Pollono D, Tomarchia S, Drut R, Ibanez O, Ferreyra M, Cedola J. Spinal cord compression: a review of 70 pediatric patients. *Pediatr Hematol Oncol*. 2003;**20**(6):457-66.
33. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, Carlsen NL, Castel V, Castelberry RP, De Bernardi B, Evans AE, Favrot M, Hedborg F, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol*. 1993;**11**(8):1466-77.
34. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, Carlsen NL, Castel V, Castelberry RP, De Bernardi B, Evans AE, Favrot M, Hedborg F, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging and response to treatment. *Prog Clin Biol Res*. 1994;**385**:363-9.
35. Evans AE, D'Angio GJ, Randolph J. A proposed staging for children with neuroblastoma. *Cancer*. 1971;**27**(2):374-8.
36. Castleberry RP, Cantor AB, Green AA, Joshi V, Berkow RL, Buchanan GR, Leventhal B, Mahoney DH, Smith EI, Hayes FA. Phase II investigational window using carboplatin, iproplatin, ifosfamide and epirubicin in children with untreated disseminated neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1994;**12**(8):1616-20
37. Cowie F, Corbett R, Pinkerton CR. Lung involvement in neuroblastoma: incidence

- and characteristics. *Med Pediatr Oncol.* 1997;**28**(6):429-32.
38. Matthay KK, Brisse H, Couanet D, Couturier J, Benard J, Mosseri V, Edeline V, Lumbroso J, Valteau-Couanet D, Michon J. Central nervous system metastases in neuroblastoma: radiologic, clinical, and biologic features in 23 patients. *Cancer.* 2003;**98**(1):155-65.
 39. Tuchman M, Morris CL, Ramnaraine ML, Bowers LD, Krivit W. Value of random urinary homovanillic acid and vanillylmandelic acid levels in the diagnosis and management of patients with neuroblastoma: comparison with 24-hour urine collections. *Pediatrics.* 1985;**75**(2):324-8.
 40. Monsaingeon M, Perel Y, Simonnet G, Corcuff JB. Comparative values of catecholamines and metabolites for the diagnosis of neuroblastoma. *Eur J Pediatr.* 2003;**162**(6):397-402.
 41. Simon T, Hero B, Hunneman DH and Berthold F. Tumour markers are poor predictors for relapse or progression in neuroblastoma *Eur J Cancer* 2003;39: 899-1903.
 42. Berthold F, Engelhardt-Fahrner U, Schneider A, Schumacher R, Zieschang J. Age dependence and prognostic impact of neuron specific enolase (NSE) in children with neuroblastoma. 1991;**5**(3):245-7.
 43. Shuster JJ, McWilliams NB, Castleberry R, Nitschke R, Smith EI, Altshuler G, Kun L, Brodeur G, Joshi V, Vietti T, et al. Serum lactate dehydrogenase in childhood neuroblastoma. A Pediatric Oncology Group recursive partitioning study. *Am J Clin Oncol.* 1992;**15**(4):295- 303.
 44. Weinstein JL, Katzenstein HM, Cohn SL. Advances in the diagnosis and treatment of neuroblastoma. *Oncologist.* 2003;**8**(3):278- 92.
 45. Hiorns MP, Owens CM. Radiology of neuroblastoma in children. *Eur Radiol.* 2001;**11**(10):2071-81.
 46. Kushner BH. Neuroblastoma: a disease requiring a multitude of imaging studies. *J Nucl Med.* 2004;**45**(7):1172-88.
 47. Georger B, Hero B, Harms D, Grebe J, Scheidhauer K, Berthold F. Metabolic activity and clinical features of primary ganglioneuromas. *Cancer.* 2001;**91**(10):1905-13.
 48. Frappaz D, Bonneu A, Chauvot P, Edeline V, Giammarile F, Siles S, Wioland M, Gomez F. Metaiodobenzylguanidine assessment of metastatic neuroblastoma: observer dependency and chemosensitivity evaluation. The SFOP Group. *Med Pediatr*

- Oncol. 2000;**34**(4):237-41.
49. Matthay KK, Edeline V, Lumbroso J, Tanguy ML, Asselain B, Zucker JM, Valteau-Couanet D, Hartmann O, Michon J. Correlation of early metastatic response by ¹²³I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy with overall response and event-free survival in stage IV neuroblastoma. *J Clin Oncol.* 2003;**21**(13):2486-91
 50. Abramson SJ. Adrenal neoplasms in children. *Radiol Clin North Am.* 1997;**35**(6):1415-53.
 51. Kushner BH, Yeung HW, Larson SM, Kramer K, Cheung NK. Extending positron emission tomography scan utility to high-risk neuroblastoma: fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography as sole imaging modality in follow-up of patients. *J Clin Oncol.* 2001;**19**(14):3397-405.
 52. Reuland P, Geiger L, Thelen MH, Handgretinger R, Haase B, Muller-Schauenburg W, Niethammer D, Bares R. Follow-up in neuroblastoma: comparison of metaiodobenzylguanidine and a chimeric anti-GD2 antibody for detection of tumor relapse and therapy response. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2001;**23**(7):437-42.
 53. Joshi VV. Peripheral neuroblastic tumors: pathologic classification based on recommendations of international neuroblastoma pathology committee (Modification of shimada classification). *Pediatr Dev Pathol.* 2000;**3**(2):184-99.
 54. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, Joshi VV, Roald B, Stram DO, Gerbing RB, Lukens JN, Matthay KK, Castleberry RP. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer.* 1999;**86**(2):364-72. Li CI, Anderson BO, Daling JR, et al. Trends in incidence rates of invasive lobular and ductal breast carcinoma. *JAMA* 2003; **289**: 1421-4
 55. Peuchmaur M, d'Amore ES, Joshi VV, Hata J, Roald B, Dehner LP, Gerbing RB, Stram DO, Lukens JN, Matthay KK, Shimada H. Revision of the International Neuroblastoma Pathology Classification: confirmation of favorable and unfavorable prognostic subsets in ganglioneuroblastoma, nodular. *Cancer.* 2003;**98**(10):2274-81.
 56. Ambros PF, Ambros IM; SIOP Europe Neuroblastoma Pathology, Biology, and Bone Marrow Group. Pathology and biology guidelines for resectable and unresectable neuroblastic tumors and bone marrow examination guidelines. *Med Pediatr Oncol.* 2001;**37**(6):492- 504.
 57. Gupta A, Kumar A, Walters S, Chait P, Irwin MS, Gerstle JT. Analysis of needle

versus open biopsy for the diagnosis of advanced stage pediatric neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*.

58. Nio M, Nakamura M, Yoshida S, Ishii T, Amae S, Hayashi Y. Thoracoscopic removal of neurogenic mediastinal tumors in children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2005;**15**(1):80-3.
59. Frostad B, Martinsson T, Tani E, Falkmer U, Darnfors C, Skoog L, Kogner P. The use of fine-needle aspiration cytology in the molecular characterization of neuroblastoma in children. *Cancer*. 1999;**87**(2):60- 8.
60. Russell HV, Golding LA, Suell MN, Nuchtern JG, Strother DR. The role of bone marrow evaluation in the staging of patients with otherwise localized, low-risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;**45**(7):916-919
61. Castleberry RP, Pritchard J, Ambros P, Berthold F, Brodeur GM, Castel V, Cohn SL, De Bernardi B, Dicks-Mireaux C, Frappaz D, Haase GM, Haber M, Jones DR, Joshi VV, Kaneko M, Kemshead JT, Kogner P, Lee RE, Matthay KK, Michon JM, Monclair R, Roald BR, Seeger RC, Shaw PJ, Shuster JJ, et al. The International Neuroblastoma Risk Groups (INRG): a preliminary report. *Eur J Cancer*. 1997;**33**(12):2113-6.
62. Rubie H, Hartmann O, Giron A, Lemoine G, Gruner M, Brugieres L, Valteau-Couanet D, Robert A, Lemerle J. Nonmetastatic thoracic neuroblastomas: a review of 40 cases. *Med Pediatr Oncol*. 1991; **19**(4): 253-7.
63. Goto S, Umehara S, Gerbing RB, Stram DO, Brodeur GM, Seeger RC, Lukens JN, Matthay KK, Shimada H. Histopathology (International Neuroblastoma Pathology Classification) and MYCN status in patients with peripheral neuroblastic tumors: a report from the Children's Cancer Group. *Cancer*. 2001;**92**(10):2699-708.
64. Kobayashi C, Monforte-Munoz HL, Gerbing RB, Stram DO, Matthay KK, Lukens JN, Seeger RC, Shimada H. Enlarged and prominent nucleoli may be indicative of MYCN amplification: a study of neuroblastoma (Schwannian stroma-poor), undifferentiated/poorly differentiated subtype with high mitosis-karyorrhexis index. *Cancer*. 2005;**103**(1):174-80.
65. Hesselning PB, Ankone K, Wessels G, Schneider JW, Du Plessis L, Moore S. Neuroblastoma in southern Africa: epidemiological features, prognostic factors and outcome. *Ann Trop Paediatr*. 1999;**19**(4):357-63.
66. Garaventa A, Boni L, Lo Piccolo MS, Tonini GP, Gambini C, Mancini A, Tonegatti

- L, Carli M, di Montezemolo LC, Di Cataldo A, Casale F, Mazzocco K, Cecchetto G, Rizzo A, Bernardi B; Italian Cooperative Group for Neuroblastoma. Localized unresectable neuroblastoma: results of treatment based on clinical prognostic factors. *Ann Oncol.* 2002;**13**(6):956-64.
67. Maris JM. How does MYCN amplification make neuroblastomas behave aggressively? Still more questions than answers. *Pediatr Blood Cancer* 2005;**45** (7):869-870
 68. Riley RD, Heney D, Jones DR, Sutton AJ, Lambert PC, Abrams KR, Young B, Wailoo AJ, Burchill SA. A systematic review of molecular and biological tumor markers in neuroblastoma. *Clin Cancer Res.* 2004;**10**(1 Pt 1):4-12.
 69. Kushner BH, LaQuaglia MP, Kramer K, Cheung NK. Radically different treatment recommendations for newly diagnosed neuroblastoma: pitfalls in assessment of risk. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004;**26**(1):35-9.
 70. Kaneko M, Tsuchida Y, Mugishima H, Ohnuma N, Yamamoto K, Kawa K, Iwafuchi M, Sawada T, Suita S. Intensified chemotherapy increases the survival rates in patients with stage 4 neuroblastoma with MYCN amplification. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002;**24**(8):613-21.
 71. Strother D, van Hoff J, Rao PV, Smith EI, Shamberger RC, Halperin EC, Murray KJ, Castleberry RP. Event-free survival of children with biologically favourable neuroblastoma based on the degree of initial tumour resection: results from the Pediatric Oncology Group. *Eur J Cancer.* 1997;**33**(12):2121-5.
 72. Goldsby RE, Matthay KK. Neuroblastoma: evolving therapies for a disease with many faces. *Paediatr Drugs.* 2004;**6**(2):107-22.
 73. Laprie A, Michon J, Hartmann O, Munzer C, Leclair MD, Coze C, Valteau-Couanet D, Plantaz D, Carrie C, Habrand JL, Bergeron C, Chastagner P, Defachelles AS, Delattre O, Combaret V, Benard J, Perel Y, Gandemer V, Rubie H; Neuroblastoma Study Group of the French Society of Pediatric Oncology. High-dose chemotherapy followed by locoregional irradiation improves the outcome of patients with international neuroblastoma staging system Stage II and III neuroblastoma with MYCN amplification. *Cancer.* 2004;**101**(5):1081-9.
 74. Strother D, van Hoff J, Rao PV, Smith EI, Shamberger RC, Halperin EC, Murray KJ, Castleberry RP. Event-free survival of children with biologically favourable

- neuroblastoma based on the degree of initial tumour resection: results from the Pediatric Oncology Group. Eur J Cancer. 1997;**33**(12):2121-5.
75. Kushner BH, Wolden S, LaQuaglia MP, Kramer K, Verbel D, Heller G, Cheung NK. Hyperfractionated low-dose radiotherapy for high-risk neuroblastoma after intensive chemotherapy and surgery. J Clin Oncol. 2001;**19**(11):2821-8.
76. Tepmongkol S, Heyman S. 131I MIBG therapy in neuroblastoma: mechanisms, rationale, and current status. Med Pediatr Oncol. 1999;**32**(6):427-31
77. Kushner BH, Yeh SD, Kramer K, Larson SM, Cheung NK. Impact of metaiodobenzylguanidine scintigraphy on assessing response of high-risk neuroblastoma to dose-intensive induction chemotherapy. J Clin Oncol. 2003;**21**(6):1082-6.
78. Oyar O, Gülsoy UK. *Tıbbi Görüntüleme Fiziği*. Ankara: Tisamat Basım Sanayi. 2003
79. Şenol U. *Manyetik rezonans görüntüleme temel ilkeler*. 3. Türk Manyetik Rezonans Derneği Kongresi Kitabı. 2008; 53-55.
80. Poustchi-Amin M., Mirowitz S.A., Brown J.J., McKinstry R.C., Li T. *Principles and Applications of Echo-planar Imaging: A review for the General Radiologist*. Radiographics. May-June 2001;**vol. 21: no:3**: 767-779.
81. Dinçer A. Temel Klinik Sekanslar, Doku Kontrastı ve Görüntü Kalitesi. *MR Fizik Kursu*. Türk Manyetik Rezonans Derneği.2009:25-47
82. Hashemi H, Iribarren R, Morgan IG, Khabazkhoob M, Mohammad K, Fotouhi A. *Increased hyperopia with ageing based on cycloplegic refractions in adults: the Tehran Eye Study*. Br J Ophthalmol. 2009;18
83. İlhan E. Türk Manyetik Rezonans Derneği Nöroradyoloji Manyetik Rezonans Uygulamaları 2006; 245
84. Grant DM and Haris RK:Encyclopedia of nuclear Magnetic Resonance. Volume 1- Historical perspectives. Chichester, New York:John Wiley and sons. 1996
85. Salibi N, Brown MA. Clinical MR Spectroscopy; First Principles:Wiley-Liss, New York, 1998
86. Castillo M, Kwock L, Mukherji SK.Clinical applications of MR spectroscopy. AJNR 1996;**17**:1-15
87. Shaw D:The fundamental principles of nuclear magnetic resonance. In Wehrli FW, Shaw D, Kneeland JB:Biomedical Magnetic Resonance Imaging. New York, VCH

- Publishers, 1988, pp 1-46.(170)
88. Brown TR, Kincaid BM, Ugurbil K:NMR chemical shift imaging in 3-dimensions. Proc Natl Acad Sci USA **79**:3523-3526, 1982
 89. Freeman R, Hill HDW:In Jackman LM, Cotton FA:Dynamic Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. 1975, ppl31-162.
 90. Sotak CH, Freeman DM, Hurd RE: The unequivocal determination of in vivo lactic acid using two dimensional double quantum coherence- transfer spectroscopy. J Magn Reson **78**:355-361, 1988.
 91. Lean CL, Newland RC, Ende DA, ve ark. 'Assessment of human colorectal biopsies by H MRS Correlation with histopathology. Magn Reson Med **30**:525-533, 1993.
 92. Thomas MA, Ryner LN, Mehta MP, ve ark.:Localized 2D J-resolved H MR spectroscopy of human brain tumors in vivo. J Magn Reson Imaging **6**:453-459, 1996.
 93. Barker PB, Breiter SN, Sohe BJ. Quantitative proton spectroscopy of canine brain:in vivo and in vitro correlations. Magn Reson Med **1994**;**32**:157-163.
 94. Bottomley PA, Edelstein WA, Foster JH, ve ark.Tn vivo solvent-suppressed localized hydrogen NMR spectroscopy:A window on metabolism. Proc Natl Acad Sci USA **82**:2148-2153, 1982. 20)Patt SL, Sykes BD:T1 water eliminated Fourier transform NMR spectroscopy. J Chem Phys **56**:3182-3184, 1972.
 95. Moonen CTW, von Kienlin M, van Zijl PCM, ve ark.: Comparison of single shot localization methods (STEAM and PRESS) for in vivo proton NMR spectroscopy. NMR Biomed **2**:201-208, 1989.
 96. Fulham MJ, Bizzi A, Dietz MJ, ve ark.:Mapping of brain tumor metabolites with proton spectroscopic imaging:Clinical relevance. Radiology **185**:675-686, 1992.
 97. Luyten PR, Marien AJH, Heindel W, ve ark. :Metabolic imaging of patients with intracranial tumors:H-l MR spectroscopic imaging and PET. Radiology **176**:791-799, 1990.
 98. Segebarth CM, Baleriaux DF, Luyten PR, ve ark.:Detection of metabolic heterogeneity of human intracranial tumors in vivo by H-l NMR spectroscopic imaging. Magn Reson Med **13**:67-76, 1990.
 99. Preul MC, Caramanos Z, Collins DL, ve ark.: Accurate non-invasive diagnosis of human brain tumors by using proton magnetic resonance spectroscopy. Nat Med **1996**;**2**:323-325.

100. Vigneron DB, Nelson SJ, Kurhanewicz J: Proton chemical shift imaging of cancer. In Higgins CB, Hricak H, Helms CA (eds): *Magnetic Resonance Imaging of the Body*, ed 3. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1977, pp 205-220.
101. Burton P, Drayer, Mauricio Castillo ve ark: Proton MR Spectroscopy of the brain. *Neuroimaging clinics of North America* **8**:728-730, 1998.
102. İlhan E. Türk Manyetik Rezonans Derneği Nöroradyoloji Manyetik Rezonans Uygulamaları 2006; 245
103. Tümör görüntüleme de ^{123}I / ^{131}I Metaiyodobenzilguanidin (MIBG) Kullanım Klavuzu 2012 Hakan Demir, M . Fani Bozkurt, , Güzin Töre, Recep Bekiş, Berna Okudan Tekin, Yasemin Şanlı, Handan Tokmak ve Berna Değirmenci Polack (Türkiye Nükleer Tıp Derneği Nükleer Onkoloji Çalışma Grubu).
104. D Cecchin, F Lumachi, M C Marzola ve ark.: A meta-iodobenzylguanidine scintigraphic scoring system increases accuracy in the diagnostic management of pheochromocytoma 2006; 527
105. Weybright P, Sundgren PC, Maly P, Hassan DG, Nan B, Rohrer S, Junck L. Differentiation between brain tumor recurrence and radiation injury using MR spectroscopy. *AJR Am J Roentgenol* 2005; **185**: 1471-1476.
106. A. Yaman, I. Erden, B. Keyik, S. Akyar. Beyin tümörlerinin MR spektroskopi ile değerlendirilmesi. *Tamısal ve girişimsel radyoloji dergisi*. 2000; **6**:275-282.
107. Danielsen ER, Ross B. *Magnetic Resonance Spectroscopy Diagnosis of Neurological Diseases*. California: Marcel Dekker, 1995
108. Majos C, Alonso J, Aguilera C, Serralonga M, Perez-Martin J. Proton MRS of human brain tumors: assesment of differences between tumor types and its aplicability in brain categoraziation . *Eur Radiol* 2003; **13**: 582-591.
109. Ruiz-Cabello J, Cohen RS. Phospholipid metabolits as indicators of cancer cell function. *NMR Biomed* 1992; **5**:226-233.
110. Rand SD, Prost R, Accuracy of single voksel proton MR spectroscopy in distinguishing neoplastik from nonneoplastic brain lesions. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997; **18**:1695-1704.
111. Castillo M, Kwock L, Mukherji SK. Clinical applications of MR spectroscopy. *AJNR* 1996; **17**:1-15
112. Weybright P, Sundgren PC, Maly P, Hassan DG, Nan B, Rohrer S, Junck L.

- Differentiation between brain tumor recurrence and radiation injury using MR spectroscopy. *AJR Am J Roentgenol* 2005; **185**: 1471-1476.
113. Zeng D, Majos C, Alonso J, Aguilera C, Serralonga M, Perez-Martin J. Proton MRS of human brain tumors: assesment of differences between tumor types and its aplicability in brain categoraziation . *Eur Radiol* 2003; **13**: 582-591.
 114. Schlemmer P, Marien AJH, Heindel W, ve ark. :Metabolic imaging of patients with intracranial tumors:H-1 MR spectroscopic imaging and PET. *Radiology* **176**:791-799, 1990.
 115. Rabinov JD, Lee PL., Barker FG. In vivo 3T MR spectroscopy in the distinction of recurrent glioma versus Radiation effects: initial experience. *Radiology* 2000; **225**: 871- 879.
 116. Martin Bendszus, Monica Warmuth-Metz, Riidiger Klein ve ark. Mr spectroscopy in Gliomatosi Cerebri. *AJNR Am J Neuroradiol* **21**:375-380, February 2000.
 117. Raman R, Sobering GS, Franck JA ve ark. Mapping of human brain tumor metabolites with proton MR spectroscopic imagingxclinical relevance. *Radiology* 1992;**185**:675-686
 118. Kugel H, Heindel W, Ernestus RI, ve ark.:Human brain tumors:Spectral patterns detected with localized H-1 MR spektroskopiy. *Radiol* **183**:701-709, 1992
 119. Ott D, Hennig J, Ernst T:Human brain tumors:Assessment with in vivo proton MR spectroscopy. *Radiology* **186**:745-75, 1993
 120. Houkin K, Kamada K, Sawamura Y ve ark. Proton magnetic resonance spectroscopy(IH-MRS) for the evaluation of treatment of brain tumors. *Neuroradiology* 1995;**37**:99-103
 121. Albernaz VS, Castilo M, Kwock L, ve ark.:Solitary brain metastasis versus primary astrocytoma: Evaluation with proton MR spectroscopy. Presented at the annual RSNA meeting, Chicago, 1997.