

**T.C.  
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ  
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**BEYİN TÜMÖRLERİNİN 3T MR FOSFOR  
SPEKTROSKOPİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. F. Burcu Yetimođlu**

**Danışman Öğretim Üyesi: Yard. Doç. Dr. Özgür Kılıçkesmez**

**İSTANBUL- 2010**

*Çalışmalarım süresince engin bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum bölüm başkanım sayın Prof. Dr. A. Nevzat Gürmen' e,*

*Uzmanlık eğitimine adım attığım ilk günlerden itibaren maiyetinde çalışmaktan onur duyduğum, maalesef kısa süreli çalışma şansı bulduğum sayın Prof. Dr. İlhami Kovanlıkaya ve sayın Prof. Dr. Arzu Kovanlıkaya' ya,*

*Gerek asistanlık eğitimim boyunca, gerekse tezimin seçimi ve biçimlenmesinde bilgi, beceri, çalışma azmiyle, hekimliğiyle her zaman doğruyu gösteren sayın Prof. Dr. M. Mutlu Cihangiroğlu' na minnettarım.*

*Tez danışmanım, tüm asitanlığım döneminde hem sosyal hem de radyolojik anlamda örnek aldığım değerli hocam sayın Yrd. Doç. Dr. Özgür Kılıçkesmez' e tavsiye, yönlendirme ve yardımlarıyla destekleyip, bilgi ve zamanını esirgemediği katkılarından dolayı teşekkür ederken saygılarımı sunarım.*

*Radyoloji uzmanlığını hedeflerken, bilgi ve deneyimleriyle beni donatan sayın Yrd. Doç. Dr. Zafer Akşit, Yrd. Doç. Dr. Neslihan Taşdelen ve Yrd. Doç. Dr. Dr. Bengi Gürses' e*

*ve tezimin ölçüm aşamalarındaki katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Esin Öztürk Işık ve Zeynep Fırat ve Sertan Küçük' e de ayrı ayrı müteşekkirim.*

*Fikir ve destekleri, yenilikçiliği ile projelerimizi her zaman destekleyen sayın nöroşirurji bölüm başkanı Prof. Dr. Uğur Türe' ye ve asistanı Dr. Kaan Yaltırık' a,*

*Anabilim dalımızda geceli gündüzlü beraber çalıştığım sevgili asistan arkadaşlarım sayın Dr. Duygu Kara, Dr. Yüksel Işık, Dr. Nilay Soydan ve Dr. Teyfik Güzelbey' e,*

*ve çalışma ortamımızda sınırsız yürekleriyle moral desteklerini her an yanımda hissettiğim tüm diğer mesai arkadaşlarıma şükranlarımı sunarım.*

*Tüm yaşam ve tıp eğitimim süresince, bana huzur- güven ve fırsat veren sevgili annem, babam, kardeşim ve amcama teşekkür ederim.*

## İÇİNDEKİLER:

<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	2
2.1. EMBRİYOLOJİ.....	2
2.1.1. Nöral Dokunun Duvar Yapısı ve Hücrelerinin Farklılaşması .....	3
2.1.2. Merkezi Sinir Sisteminin Gelişimi .....	3
2.1.3. Ensefalon' un Oluşumu .....	4
2.1.4. Medulla Oblangata' nın (myelensefalon) Oluşumu .....	5
2.1.5. Pons' un Oluşumu .....	6
2.1.5. Serebellum' un oluşumu .....	7
2.1.6. Mesensefalon' un Oluşumu .....	7
2.1.7. Diensefalon'un Oluşumu .....	8
2.1.8. Telensefalon' un Oluşumu.....	8
2.1.9. Hemisferium Serebri' nin Oluşumu .....	9
<b>3. SANTRAL SINIR SİSTEMİ ANATOMİSİ</b> .....	9
3.1. BEYİN (ENSEFALON).....	9
3.2. ROMBENSEFALON.....	10
3.3. MEDULLA OBLANGATA (BULBUS).....	10
3.4. PONS.....	10
3.5. SEREBELLUM (BEYİNCİK).....	11
3.6. MESENCEPHALON.....	13
3.7. PROSENSEFALON (SEREBRUM).....	13
3.8. DİENSEFALON.....	13
3.8.1. Epitalamus.....	13
3.8.2. Metotalamus.....	13
3.8.3. Talamus.....	14
3.8.4. Hipotalamus.....	14

3.9. TELENSEFALON.....	14
3.10. BAZAL GANGLİONLA.....	14
3.11. RHINENSEFALON.....	15
<b>4. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ FİZYOLOJİSİ.....</b>	<b>15</b>
4.1. BEYİN SAPI.....	15
4.2. SEREBELLUM.....	16
4.3. TALAMUS.....	17
4.4. HİPOTALAMUS.....	17
4.5. BAZAL GANGLİONLAR.....	18
4.6. SEREBELLUM (BEYİNCİK).....	19
<b>5. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ HİSTOLOJİSİ.....</b>	<b>19</b>
5.1. SEREBELLUM.....	19
5.1.1. SUBSTANTİA GRİSEA (GRİ CEVHER).....	19
5.1.2. STRATUM GRANÜLOSU.....	20
5.1.3. STRATUM GANGLİOSUM.....	21
5.1.4. STRATUM MOLEKÜLAR.....	21
5.1.5. SEREBELLAR KORTEKSTE YER ALAN AFERENT FİBRİLLER.....	21
5.1.5.1. Mossy Fibriller.....	21
5.1.5.2. Tırmanan Sarmaşık Fibriller.....	21
5.1.6. SUBSTANTİA ALBA (BEYAZ CEVHER).....	22
5.2. SEREBRUM (BEYİN).....	22
<b>6. BEYİN TÜMÖRLERİ SINIFLANDIRMASI.....</b>	<b>24</b>
6.1. GLİAL TÜMÖRLER.....	24
6.2. SSS' NİN NÖROEPİTHELİAL TÜMÖRLERİNİN WHO SINIFLAMASI	
6.3. GLİAL TÜMÖRLER.....	31
6.3.1. Astrositom.....	31
6.3.2. Glioblastoma Multiforme.....	32
6.3.3. Gliomatozis Serebri.....	33
6.3.4. Oligodendrogliom.....	33
<b>7. MEDİKAL GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....</b>	<b>34</b>
7.1. ULTRASONOGRAFİ.....	34
7.2. BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ.....	35
7.3. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME.....	35
<b>8. P MRS FİZİĞİ.....</b>	<b>37</b>

<b>9. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	41
<b>10. SONUÇLAR</b> .....	42
<b>11. TARTIŞMA</b> .....	43
<b>12. SONUÇ</b> .....	47
<b>13. OLGU ÖRNEKLERİ</b> .....	48
<b>14. ÖZET</b> .....	53
<b>15.SUMMARY</b> .....	55
<b>16. KAYNAKLAR</b> .....	56

## **KISALTMALAR:**

AMARES: Advanced Magnetic Rezonans

BT: Bilgisayarlı Tomografi

Cho: Kolin

Cr: Kreatin

FID: Free induction decay

FID: Free Induction Decay

Glx: Glutamin ve Glutamat

GBM: Glioblastoma multiforme

H-1 MRS: Proton MR spektroskopisi

JMRUI: Java-based Magnetic Rezonans User Interface

MI: Myoinositol

MR: Manyetik Rezonans

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRS: MR spektroskopisi

MRP: MR perfüzyon

Na: Sodyum

NAA: N-asetil aspartat

PCr: Fosfokreatin

Ppm: parts per million

PL: Fosfolipid

<sup>31</sup>P MRS: Fosfor MR spektroskopisi

PME: Fosfomonoester

PDE: Fosfodiester

RF: Radyofrekans

SSS: Santral Sinir Sistemi

T: Tesla

US: Ultrasonografi

VOI: Volume of Interest

## **GİRİŞ ve AMAÇ:**

Beyin tümörleri, primer ve metastatik olarak ikiye ayrılan, kötü prognozlu bir hastalıktır. Yetişkinlerde supratentorial, çocukluk çağında ise infratentorial yerleşme eğilimindedir (1). Yetişkinlerde en sık görülen primer beyin tümörü gliomlardır (2). Beyin tümörlerini değerlendirmede kontrastlı magnetik rezonans görüntüleme (MR) anatomik detayları göstermedeki üstünlüğü nedeniyle günümüzde tercih edilen bir yöntemdir. Ancak, sinyal intensite farklılığı ya da kontrast tutulumu göstermeyen malign gliomların infiltrasyonunun derecesini değerlendirmede, nüks beyin tümörü ve radyasyon nekrozunu ayırmada, infarktlarda, geri dönüşümsüz infarkt dokusu ile infarkt için risk altında olan iskemik beyin dokusu (penumbra) ayırımında yetersiz kalmaktadır (3). Günümüzde, ileri MRG teknikleri ile konvansiyonel MRG' nin sınırlamaları aşmaya çalışılmaktadır (4). Bunlar, perfüzyon görüntüleme, MR spektroskopisi (MRS) ve difüzyon görüntülemesidir (5).

MR perfüzyon görüntüleme (MRP) ile beyin tümörlerinin mikrovaskülaritesi belirlenmeye çalışılır (6).

MR spektroskopisi, beyin tümörlerinde oluşan metabolik değişiklikleri belirleyen noninvaziv bir tanı yöntemidir (7).

Magnetik rezonans perfüzyon görüntüleme ve MR spektroskopisi gibi son geliştirilen MR tekniklerinin serebral gliomları değerlendirmedeki avantajı hem tümörün hem de komşu beyin dokusunun fizyolojisini ve metabolit değişimlerini gösterebilmesidir. Bu yöntemler günümüzde glial tümörlerde histolojik evrelemede kullanılmaktadır (7). MRS' de genellikle hidrojen çekirdekleri (proton) kullanılır. Bunun sebebi diğer manyetik momente sahip çekirdeklere göre yüksek duyarlıkları ve vücutta bol miktarda bulunmasıdır (7). Fosfor spektroskopisi standart proton spektroskopiden farklı olarak özel sekans gelişimine gerek olmadan dokudaki oksijen yetersizliği ve asidite hakkında direkt bilgi sağlamaktadır. Ayrıca, <sup>1</sup>H spektroskopisinde membran yapım ve yıkımı aynı Cho pikini ifade edilirken, fosfor spektroskopisinde PME ve PDE piklerini

birbirinden ayırt edebilmek için membran sentez ve yıkım değerlerinin ayrı ayrı ölçümüne olanak sağlamaktadır (7).

Çalışmamızda, 31P MRS ile tümörlü ve normal gönüllülerde dokunun enerji metabolizmasını ölçerek doku yapım ve yıkımı hakkında ayrı ayrı bilgi sağlanması ve hücre pH'ının non-invaziv ölçümü amaçlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER:**

### **2.1 EMBRİYOLOJİ:**

Sinir sistemi, santral sinir sistemine (SSS) duysal reseptörlerden bilgi taşıyan, bunları değerlendiren ve vücutta birçok efektör organa motor veri taşıyan kompleks ağdan oluşur (8,9). Sinir sistemi ektodermal orijinli nöral plak (lamina nöralis)'den gelişir. Periferik sinir sisteminin bazı yapıları kista neuralis ve mesoderm'den oluşur (8, 9).

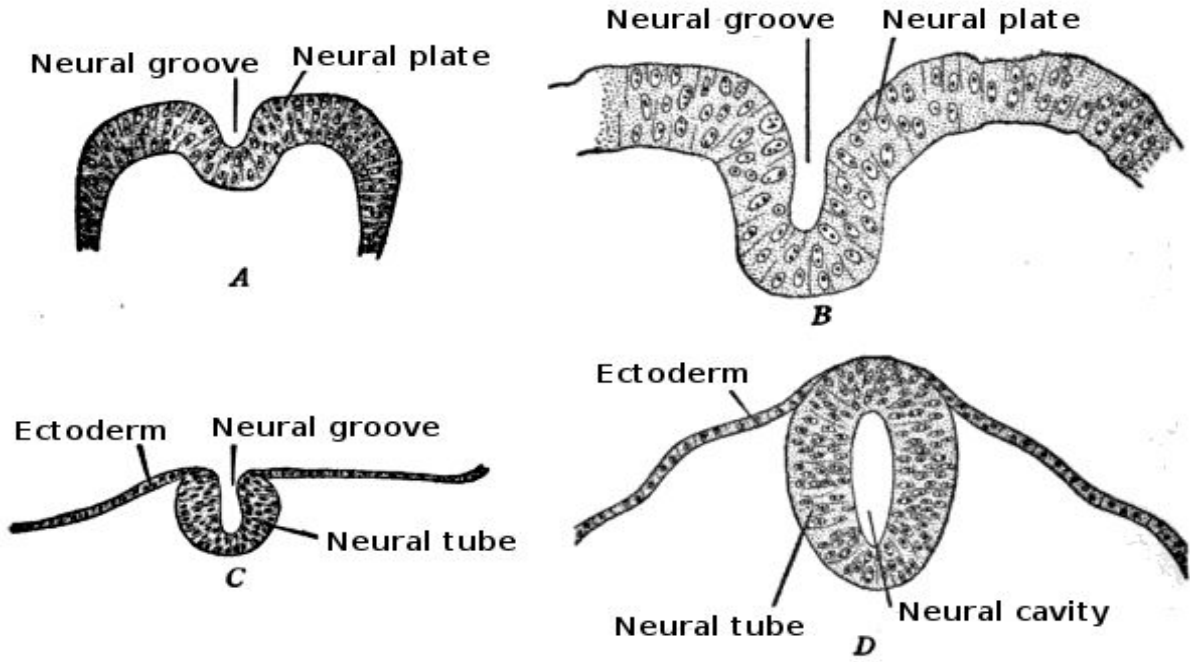
Nöral plak (lamina nöralis), gelişimin 3. haftasında, embriyonun dorsal tarafında notokord üzerindeki kalınlaşmış terlik biçimli ektodermanın bir kalınlaşması şeklinde oluşmaya başlar (10). Nöral plağın lateral kenarında bulunan hücrelerdeki proliferasyon daha fazla olduğundan plika nöralis (nöral kalıntılar) 'ler ortaya çıkar (10). Gelişmeye devam eden plika neuralis'ler yükselirler ve orta hatta doğru kıvrılırlar. 3. haftanın sonunda sağ- sol nöral katlantılar birleşerek tubus neuralis (nöral tüp)'i oluştururlar. Tubus neuralis'in lümenine kanalis neuralis adı verilir (11).

Yüzey ektodermi ve notokord arasında longitudinal şekilde uzanan tubus neuralis'in ön ve arka uçlarında neuroporus rostralis ve neuroporus caudalis olarak adlandırılan delikler bulunur. Nöral tüp lümeninin amnion boşluğu ile serbestçe ilişkili olmasını sağlayan bu delikler intaruterin yaşamın 25- 27. günleri kapanır (9,10). Tubus neuralis 4. haftanın sonunda, oluştuğu ektodermden tümüyle ayrılarak gelişmekte olan neurokraniumdan koksiks bölümüne kadar uzanan izole bir boru haline gelir. Tubus neuralis' in ileri gelişimi ile tüm otonom lifler ve iskelet kaslarını innerve eden motor sinirler (efferent sinirler ) meydana gelir (11).



### 2.1.1. NÖRAL BORUNUN DUVAR YAPISI ve HÜCRELERİNİN FARKLILAŞMASI:

Nöral borunun duvarı başlangıçta psödostratifiye kolumnar nöroepitelden oluşur. Duvarın lümene bakan yüzeyi membrana limitans interna, mezenşim doku ile komşuluk yapan dış yüzeyi de membrana limitans externa ile çevrilidir. İleri gelişme ile üç katmanlı bir duvar yapısı oluşturacak olan bu pseudostratifiye kolumnar nöroepitel tabakası stratum germinale, stratum ependymale ve matrix zon olarak adlandırılır (9,10,11).



Şekil 1: Nöral túbün oluşumu.

Glioblastus'lardan ise MSS'nin destek hücreleri olan astrocytus, oligodendrocytus ve ependymocytus'lar oluşur.

### 2.1.2. SANTRAL SİNİR SİSTEMİNİN GELİŞİMİ:

Medulla spinalis (omurilik), tubus neuralis'in flexura servikalis'inin kaudalinde kalan parçasından gelişir. Omuriliğin kesitlerinde ortada bir kanal ile bunun etrafında substantia grisea ve substantia alba izlenir (10,11).

Dış tarafta yer alan substantia alba omurilikteki stratum marginale tarafından oluşturulur. Duvarın orta katmanı olan substansia grisea, omurilikteki zona nuclearis tarafından yapılır. Fetal yaşamın 4. ayında sinir lifleri miyelinleşmeye başlarlar ve miyelinleşme postnatal ilk 1-2 yıl boyunca devam eder. Miyelinleşme medulla spinalis içindeki sinir liflerinde oligodendrositler tarafından, periferde kista neuralis kaynaklı nörolemmositler (schwann hücreleri) tarafından sağlanır (9,10).

Embriyonel dönemde, santral sinir sistemi diğer organ sistemlerinden daha hızlı geliştiğinden intrauterin yaşamın 2-3. ayında medulla spinalis kanalis vertebralis'i tamamen doldurur. Bu nedenle medulla spinalis segmentlerine ait spinal sinirler, kendi düzeylerindeki foramen intervertebrale'lerden geçerler (9,10,11).

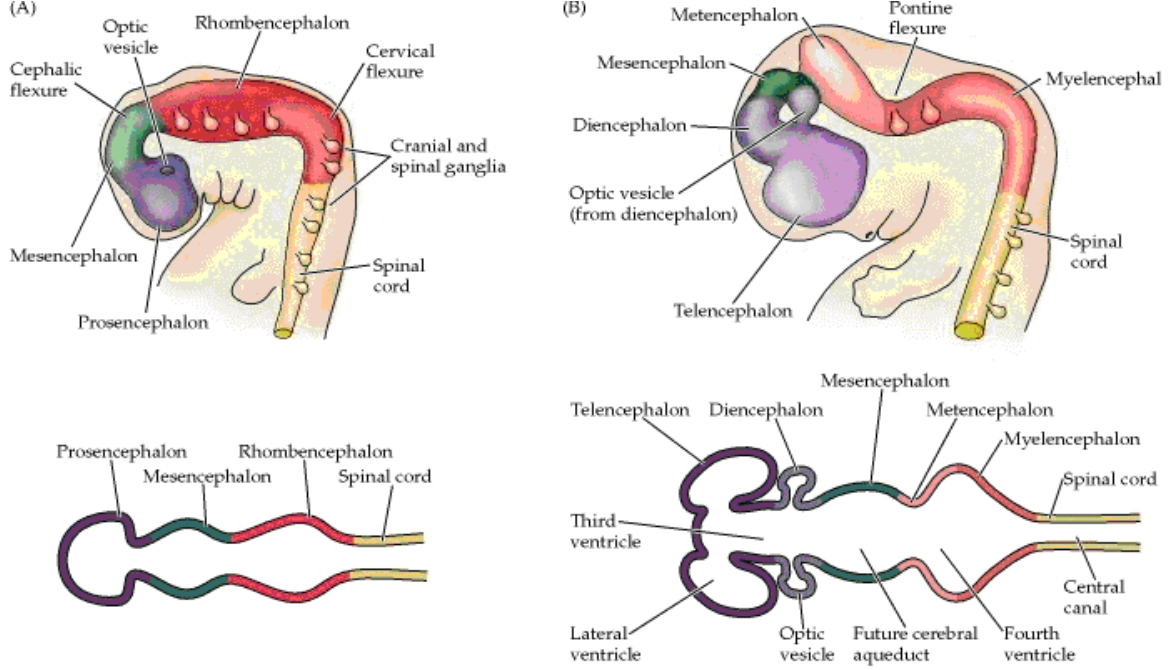
### **2.1.3. ENSEFALON' UN OLUŞUMU:**

Tubus neuralis' in ön ucu 25. günde kapandıktan sonra, 4. hafta içinde tüpün ön bölümünün genişlemesi ile üç temel beyin keseciği (vesiculae encephalicae) oluşur (10). Ön beyin (prozensefalon), orta beyin (mezensefalon), arka beyin (rombensefalon) olarak 3 kesime ayrılır (9). Beyin keseciklerinden olan kanalis neuralis bölümleri cavitas prosencephalia, cavitus mesencephalica ve cavitas rhombencephalica olarak isimlendirilir (10). Bu boşluklardan daha sonra beyin ventrikülleri oluşur (10,11).

Gelişimin 5. haftasında ön beyin kesecikleri ikişer sekonder veziküle (telensefalon, diensefalon) ve arka beyin metensefalon (pons + cerebellum) ve myelensefalona (medulla oblongata) bölünür (9,10,11).

Gelişimin ilk döneminde primer beyin kesecikleri ile omuriliği oluşturacak olan nöral boru bölümü aynı ekseninde buldukları halde 4. hafta içinde beyin kesecikleri hızla büyüyerek beyin kıvrılması ile laterale eğilir (9,10). Bu bükülme sonucu biri mezensefalon bölgesinde (flexura cephalica), diğeri rombensefalon ile medulla spinalis sınırında (flexura cervicalis) olmak üzere iki kıvrılma oluşur. Bunlardan ilk beliren flexura servikalıs' tir. Daha sonra iki flexura arasındaki rombensefalon bölümlerinde eşit olmayan büyümesi sonucu karşı yönde flexura pontina (extensio bulbopontina) oluşur. 5. hafta içinde flexura pontina oluşumu ile beraber

rombensefalon' un tabanı romboid şekil alır ve arka beyin tavanının incelmesine yol açar. İlk iki flexura gelişimin 8. haftası içinde başın ekstansiyonundan sonra ortadan kalkar (9,10,11).



Şekil 2: Beyin dokusunun gelişim sürecinde bölümlere ayrılması. a) Erken dönemde nöral tüpün prozensefalon, mezensefalon, rombensefalona ayrılması. b) Daha ileri zamanda prozensefalondan telensefalon, diensefalon, metensefalon, myelensefalon oluşumu. c) Fetal beyin dokusu ve spinal kord 2. trimester sonlarına doğru diferansiasyonunu tamamlar.

#### 2.1.4. MEDULLA OBLANGATA (MYELENSEFALON) ' NIN OLUŞUMU

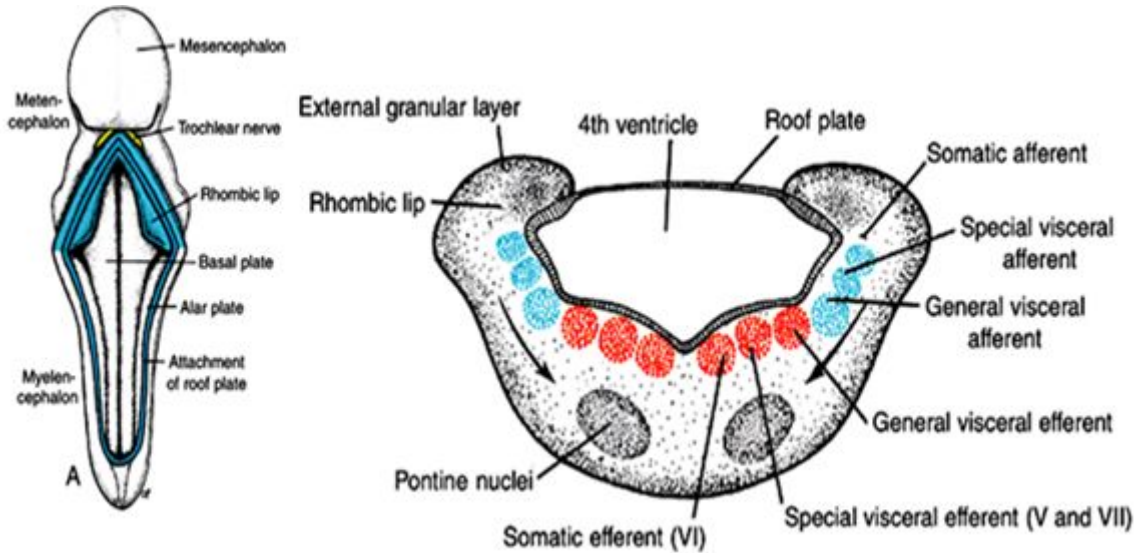
Medulla oblangata' nın oluşumu iki bölüme ayrılır : Kaudal bölümün gelişimi, rostral bölümün gelişimi (10,11). Myelencephalon gelişim ve yapı itibariyle medulla spinalis'e benzer (9). Nöral tüp lümeni ince bir santral kanal halini alır. Medulla spinalis' ten farklı olarak myelensefalondaki lamina alaris'teki nöroblastlar zona marginalis'e göç ederek nuc. gracilis, nuc. kuneatus, ve nuc. olivaris inferior'u oluştururlar (9,10,11).

Myelencephalon' un rostral bölümü geniştir ve obex' ten striae medullaris'e kadar ulaşır. Flexura pontina nedeniyle genişleyen ve yassılaştıran rostral bölümde yan duvarlar bir kitap yaprağı gibi dışyana doğru daha da açılarak, lamina alaris kitlesi lamina bazalis kitlesinin dışyanında yer alır. Bunun sonucunda lamina bazalis'ten gelişen motor çekirdekler, lamina alaris'ten gelişen duysal çekirdeklerin içyanında yerleşir. Bu çekirdekler orta hattın dışyana doğru GSE, SVE, GVE, GVA+ SVA (nuc. solitarius) GSA (nuc. spinalis nervi trigemini), SSA (nuclei cochleares, nuclei vestibularis) şeklinde sıralanmıştır (9,10,11).

### 2.1.5 PONS' UN OLUŞUMU:

Rombensefalon keseciğinin en rostral bölümünden gelişen metensefalon, flexura pontina' dan isthmus rombensefalikus'a kadar uzanır. Metensefalon' un duvarı pons ve serebellumu, boşluğu 4. ventrikülün süperior parçasını oluşturur (11).

Pars posterior'da üç motor çekirdek, lamina alaris'de üç duysal çekirdek kolunu yer alır. Motor çekirdekler nuc. nervi abducentis, nuc. motus nervi trigemini ve nuc. nervi facialis, nuc. salivatorius superior ve nuc. lacrimalis, duysal çekirdekler nuc. solitarius, nuc. pontinus- principalis nervi trigemini, nuc. vestibulares'dir. (10,11).



Şekil 3: Metensefalonun kaudal parçasının transvers kesiti. Bazal ve alar plaklardaki motor ve duysal nuklear alanları göstermektedir.

### **2.1.6. SEREBELLUM' UN OLUŞUMU:**

Serebellum metensefalon'un lamina alaris'lerinin dorsal bölümlerinden oluşur. Serebellum'un oluşması gelişimin 40- 45. günlerinden başlar. Önce lamina alaris'lerin dorsolateral bölümleri iç yana doğru kalınlaşarak rombik dudakları oluştururlar. Bu rombik dudaklar büyüyerek IV. ventrikülün lamina dorsalis'i üzerinde kraniale doğru uzanırlar. Büyüyerek orta hatta birbirlerine sağ- sol labium rombensefalikum'lar birleşerek tek bir taslak oluştururlar. 3. ayda embriyoda primordium serebellare vermis olarak adlandırılan küçük bir orta hat bölümü ile buna bağlanmış sağ- sol hemisferium serebelli'lerden oluşur. Vermis'e kıyasla hemisferler daha hızla büyür; 4. ayın sonlarına doğru beyinciğin üzerinde yarıklar (fissurae) ve folia ortaya çıkar (9,10,11)

Beyincik, fissura posterolateralis ile corpus serebelli ve lobus flocculonodularis olmak üzere iki bölüme ayrılır. (9,10). 6. ayda lamina korticalis süperfiyalis'te çeşitli tipte hücreler (granüler, basket, stelat, golgi hücreleri) oluşur; bunlar Purkinje hücrelerine doğru göç ederek korteks serebelliyi oluşturur. Korteks serebelli'yi yaratan hücrelerin oluşum ve migrasyonları postnatal 1.5 yaşına kadar sürer (10,11). Beyincikteki derin paraventriküler çekirdekler (nuc. fastigii, nuc. dentatus, nuc. Interpositus) str. palliale' deki nonmigrate nörolastlar tarafından oluşturulur (11).

### **2.1.7. MEZENSEFALON' UN OLUŞUMU:**

Mezensefalon orta beyin keseciğinden köken alır. Nöral kanal daralarak III. ve IV. ventrikülleri birbirine bağlayan aquaeduktus serebri (sylvii) haline gelir . Lamina alaris ve lamina basalis sulkus klimitans ile birbirinden ayrılmıştır (9,11).

Lamina alaris'lerden orijin alan bazı nöroblastlar lamina dorsalis içine göç ederek 4 grup nöron topluluğu oluştururlar. Bu topluluklar önce sağ- sol iki longitudinal şişkinlik oluştururlar. Gelişme ilerledikçe iki longitudinal şişkinlik transversal bir olukla anterior (üst) ve posterior (alt) kollikuluslara (colliculus süperior et inferior) ayrılır. Kollikulusların içinde aynı addaki çekirdekler vardır (9,10,11).

Nukleus mesensalikus nervi trigemini (CN V), nuc ruber, substantia nigra ve nuclei formatio reticularis, nuc. nervi trochlearis, nuc. nervi oculomotorii, nuclei accessorii nervi oculomotorii (Edinger- Westpal çekirdeği) mezensefalonda yer alır(10,11).

### **2.1.8. DİENSEFALON' UN OLUŞUMU:**

Diensefalon, prozensefalonun orta bölümünden gelişir. Diensefalon yapıları (epitalamus, talamus, hipotalamus) kese duvarının lamina dorsalis ve lamina alarislerinden oluştuğundan motor fonksiyon üniteleri içermez (10,11).

Talamus, kademeli bir şekilde gelişerek kavitas diencephalica içine doğru uzanır. Talamus başlangıçta optikomezenseflik yollar üzerinde basit bir istasyon olarak ve zamanla duysal reseptörler ile sereral korteks arasında polisensorial bağlantı üniti olarak görev yapar (10,11).

Metotalamus ve subtalamusun ventralinde kalan bölümündeki nörolastların proliferasyonu sonucu hipotalamus meydana gelir. Hipotalamustaki nöronlar zamanla visseral fonksiyonlarda (uyku, sindirim, vücut ısısı, endokrin, emosyonel davranış vb.) özelleşmiş birçok çekirdek oluştururlar. Diensefalon'un tabanında divertikül şeklinde uzanan gamma neurohipofizis'ten infundibulum ve nörohipofiz oluşur. Lamina dorsalis tek katlı ependimal hücre tabakasından ibarettir. Bu iki katmanlı yapının büyük bir bölümü ventrikülüs tertius içine uzanan plexus koroideus'u oluşturur. (9,10,11).

### **2.1.9. TELENSEFALON' UN OLUŞUMU:**

Telensefalon, tubus neuralis'in en rostralinden oluşan iki cep çıkıntından meydana gelir. Hemispherium cerebri olarak adlandırılan iki lateral çıkıntı ile daha sonra lamina terminalis'i oluşturacak bir orta parçadan (pars mediana) ibarettir. Hemisferler içinde kalan kavitas telensefalikus'lardan ventrikulus lateralis dexter/ sinister meydana gelir. Boşluğun median bölümü, ventrikulus tertius'un ön kısmını oluşturur. Ventrikulus tertius ile herbir ventrikulus lateralis arasında foramen monro deliği bulunur (9,10,11).

## 2.1.10. HEMİSFERİUM SEREBRİ' NİN OLUŞUMU:

Serebral hemisfer'ler gelişimin 5. haftasında prozensefalon keseciğinin sağ- sol dışyan duvarındaki bilateral dışa çıkıntı şeklinde oluşmaya başlar. Sağ-sol hemisferler arasında longitudinal seyreden oluk olan fissura longitudinalis serebriye giren mezenşim dokusu falks serebri'yi oluşturur (9,10,11).

Ventrikülüs lateralis içinde olan ve hemisferlerin farklı bölümlerinde uzanan plex. koroideus' un, medial duvarda oluşturduğu yarığa fissura koroidea adı verilir. Fissura koroidea' nın superiorunda yer alan nörositlerin çoğalması ile filogenetik olarak en eski korteks bölümü olan hipokampus oluşur. Hipokampus limbik sistemin bir bölümüdür ve forniks ile uzanır. Fissura koroidea, forniks ile talamus arasında yer alır (10,11).

Sağ- sol hemisfer, orta hattı çaprazlayan kommissural liflerle birbirine bağlanır (9). Bu lifler kommissura anterior, kommissura fornix, korpus kallosum, kommissura posterior ve kommissura habenularis'tir (9). Lamina terminalis'in anterior bölümünde chiasma opticum gelişir. Chiasma opticum yolu ile retina'nın medialinden çıkan lifler karşı taraf traktus opticusuna katılır(10,11).

Hemisferlerin dış yüzleri başlangıçta düz olduğu halde gelişim esnasında sulcus ve gyrus'lar meydana gelir. Sulcuslar ve gyruslar sayesinde kranium' un boyutu aşırı artmadan korteks yüzeyi genişler (doğumda 700cm<sup>2</sup>) (9,11).

## 3. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ANATOMİSİ:

### 3.1. BEYİN (ENSEFALON):

Sinir sistemi santral ve periferik olarak iki bölüme ayrılır. Santral sinir sistemi beyin ve medulla spinalisten oluşur. Embriyolojik dönemde nöral tüpün kaudal parçasından medulla spinalis, rostral parçasından ise önden arkaya doğru *prozensefalon* (ön beyin), *mezensefalon* (orta beyin) ve *rombensefalon* (arka beyin) gelişir. Ön beyinden serebral hemisferler ve diensefalon yapıları oluşur. Arka beyinden pons,

bulbus (medulla oblongata) ve serebellum meydana gelir. Santral sinir sisteminin mezensefalon, pons ve bulbustan oluşan parçasına beyinsapı adı verilir(12).

### **3.1.1. ROMBENSEFALON:**

Bulbus, pons ve serebellumdan oluşur(12).

#### **3.1.1.1.MEDULLA OBLONGATA (BULBUS):**

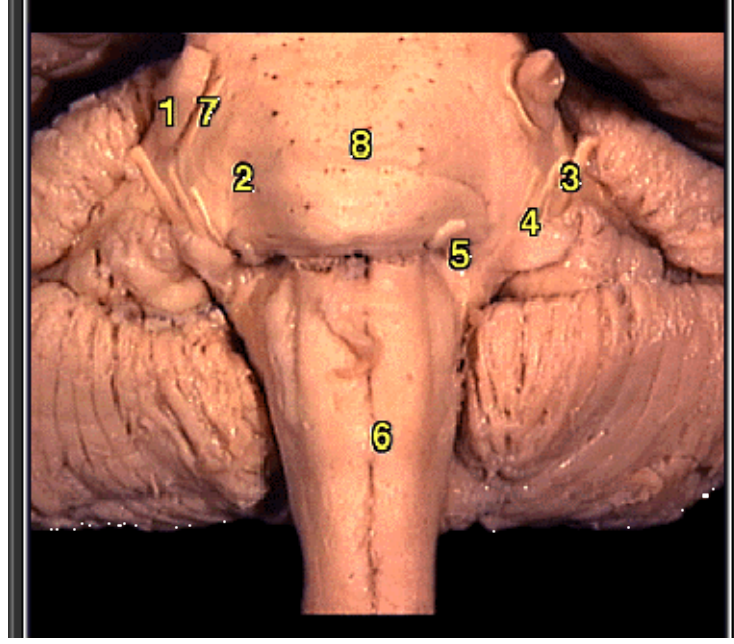
Atlas'ın üst kenarından klivus'un ortasına kadar uzanır. Pyramis, bulbus ile birleşir ve bu kısma decussatio pyramidalis denilir. Burada korteksten gelip doğrudan medulla spinalis'e giden somatomotor lifler çaprazlaşarak karşı tarafa gider. Pyramis'in lateralinde ve bulbus'un üst kısmında bulunan kabartıya oliva denir. Nuc. olivaris inferior'un oluşturduğu bu kabartı ile pyramis arasındaki oluktan n.hypoglossus lifleri çıkar(12).

12 kranial sinirin son 6'sı medulla oblongata veya pons ile aralarında bulunan sulkus bulbopontinus'dan beyini terk eder (11,12)

#### **3.1.1.2. PONS:**

Aşağıda medulla oblongata, yukarıda ise mezensefalon'la devam eder, serebellum'un önünde yer alır. Bulbus ile pons arasında bulunan sulcus bulbopontinus'ta, içten dışa doğru sırasıyla n. abducens, n. facialis, n. vestibulocochlearis çıkar (11,12).





Şekil 4: 1) Trigeminal sinirin duysal kesimi, 2) Pons, 3) Vestibülonökleer sinir, 4) Fasial sinir, 5) Abdusens sinir, 6) Medulla oblongata, 7) Trigeminal sinirin motor dalı, 8) Baziller sulkus

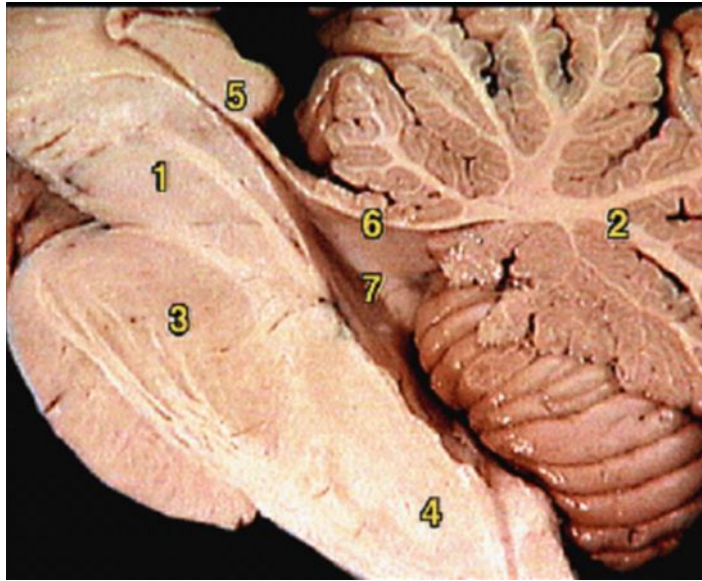
### 3.1.1.3. SEREBELLUM :

Fossa cranii posteriorde, bulbus ve pons'un üst- arka kısmında bulunur. Serebellum, pons ve bulbus 4. ventrikülü çevreler. Serebellum, hemisferium cerebelli denilen iki yan lob ile bunları ortada birbirine bağlayan vermis serebelli'den meydana gelir. Serebellum, pedunculus serebellaris inferior ile bulbus'a, pedunculus serebellaris medianus ile pons'a, pedunculus serebellaris superior ile mezensefalon'a bağlanır (11,12).

Aşağıda serebellumun lobları bir şema halinde gösterilmektedir.

**Tablo 1:** Serebellumun lobları

Vermis Bölümleri	Hemisfer Bölümleri
Lobus Serebelli İnferior	
Lingula Lobulus santralis Kulmen	Ala lobuli santralis Lobulus quadrangularis
Fissura prima	
Lobus serebelli posterior	
Declive	Lobulus simplex
Folium vermis	Lobulus semilunaris superior
Fissura horizontalis	
Tuber vermis	Lobulus semilunaris inferior
Pyramis vermis	lobulus biventer
Fissura secunda	
Uvula vermis	Tonsilla cerebelli
Fissura posterolateralis	
Lobus flocculonodularis	
Nodus	Flocculus



Şekil 5: 1) Orta beyin, 2) Serebellum, 3) Pons, 4) Medulla oblongata, 5) İnferior colliculus, 6) Süperior medullar velum, 7) 4. ventrikül

### **3.1.1. MEZENSEFALON:**

Pons ile diensefalon arasında yer alır. Aquaductus cerebri mezensefalonun ortasından geçer , 3. ve 4. ventrikülü bağlar. Mesensefalon'un arka yüzündeki iki çıkıntıdan üsttekilere kollikulus superior, alttakilere kollikulus inferior denir. Kolliculus süperiorlar görme, kolliculus inferiorlar işitme refleks merkezleridir. Bu çıkıntılar arasındaki vertikal oluğun üst ucundaki çukurda korpus pineale bulunur. Bu çıkıntıların hemen aşağısından n. trochlearis geçer. Pons'a yakın bölümünden n. oculomotorius geçer(11,12).

### **3.1.3. PROZENSEFALON (SEREBRUM)**

Diensefalon ve telensefalon olmak üzere iki bölüme ayrılır(11).

#### **3.1.3.1.DİENSEFALON:**

Sağ ve sol yanlardan 3. ventrikülün büyük bölümünü sınırlar. Arka- altta, 3. ventrikülün aquaductus mezensefali ile birleştiği yerden başlar, üst- önde ise for. interventrikülare'ye kadar uzanır. Alt yüzünde chiasma opticum, tractus opticus, infundibulum, tuber cinerium ve korpus mamillare'ler yer alır (11,12).

Diensefalon pars dorsalis diensefali ve pars ventralis diensefali olmak üzere iki ana bölümden oluşur: Pars dorsalis diensefali, epitalamus, metatalamus, talamus, pars ventralis, talamus ve hipotalamusdan oluşur (11).

##### **3.1.1.1.1. EPİTALAMUS:**

Talamus'un üst- arka bölümünde bulunan trigonum habenulare, korpus pineale ve kommissura epithalamica'dan oluşur. Korpus pineale bir pedikül aracılığı ile diensefalon'a tutunur. Korpus pineale, pinealositlerde melatonin ve serotonin içerir. Yaşlanma ile burada görülen kalsifiye taneciklere beyin kumu denilir (11,12).

### **3.1.3.1.2. METATALAMUS:**

Talamus'un arka kesiminde bulunan korpus geniculatum laterale ve korpus geniculatum mediale'ye metatalamus denilir. Korpus geniculatum laterale, görme yolu üzerinde bulunur, brachium kolliculi süperior aracılığı ile kolliculus süperiora bağlanır. Korpus geniculatum mediale işitme yolu üzerinde bulunur, brachium kolliculi inferioris aracılığı ile kolliculus inferiora bağlanır. Buradan kortikal işitme merkezine (41-42. sahalar) gider (11,12).

### **3.1.3.1.2.TALAMUS:**

Yumurta şeklinde gri cevher kitlesi olup 3. ventrikülün dış yan duvarının üst kesimini oluşturur. Koku, görme, işitme duyusu hariç, tüm duyuların kortekse gitmeden geçtiği bölgedir (11,12).

### **3.1.3.1.3. HİPOTALAMUS:**

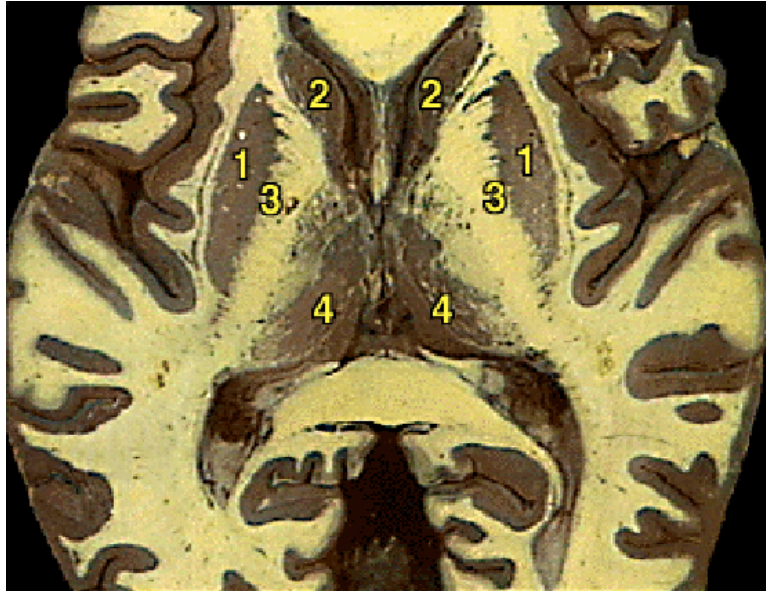
Önde kiazma opticum, arkada korpus mamillare'nin arka sınırına kadar uzanır. Otonom sistem ile endokrin sistemi kontrol eder. Hipotalamus'da önden arkaya doğru kiazma opticum, tuber cinerium ve korpus mamillare'yi görebiliriz (11,12).

### **3.1.1.2. TELENSEFALON:**

Her iki hemisfer fissura longitudinalis serebri denilen derin bir yarıkla birbirinden ayrılır. Bu yarığın içerisinde falks cerebri denilen dura mater bölümü ile a. cerebri anterior ve dalları bulunur. İki hemisfer korpus kallozum ile birbirine bağlanmıştır. Arkada serebrum ile serebellum arasında dura mater'in bir bölümü olan tentorium serebelli bulunur. Beyin hemisferi lobus frontalis, lobus parietalis, lobus occipitalis, lobus temporalis ve lobus insularis isimli bölümlere ayrılır (11,12).

### 3.1.2. BAZAL GANGLİONLAR:

Telensefalon'un derininde beyaz cevher içerisinde yerleşmiş gri cevher kitleleridir. Talamus ile beyaz cevher arasında yer alır. Başlıcaları nuc. kaudatus, nuc. lentiformis, klastrum ve korpus amygdaloideum' dur (12)



Şekil 6: 1) Putamen, 2) Kaudat nukleus, 3) Globus pallidulus, 4) Talamus.

### 3.1.5.RHINENSEFALON:

Koku duyusunu alan çeşitli kompleks yapılardan oluşur. Bulbus olfactorius, tr. olfactorius, trigonum olfactorium, stria olfactoria medialis- intermedius- lateralis, substansia perforata anterior, lobus piriformis, hipokampus formasyonu, gyrus paraterminalis ve forniks'den oluşur (11,12).

## 4. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ FİZYOLOJİSİ:

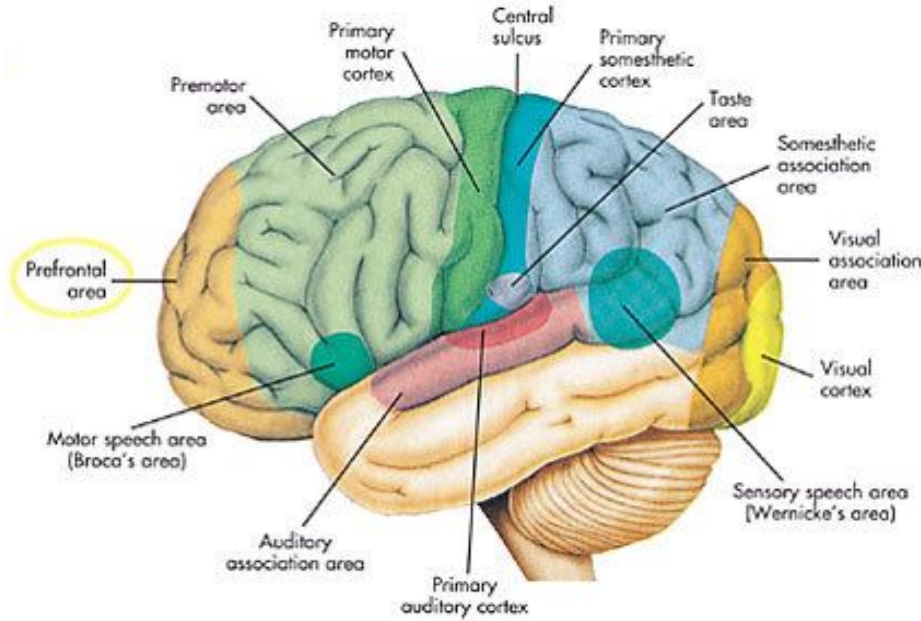
### 4.1. BEYİN SAPI:

Korteks ile m.spinalis arasında bilgi taşıyan sinir liflerinin geçtiği bir yapıdır (13). Beyin sapı bölgesinde nöronların somalarının bir araya toplanması sonucunda

beyaz cevher yapısı içinde koyu alanlar olarak görülen nükleuslar bulunmaktadır (14). Nöron somaları SSS içerisinde bir araya gelirse oluşturduğu yapılara nukleus, SSS dışında ise ganglion adı verilir. 12 çift kranial sinirin 10'u beyin sapından çıkar (13,14). Beyin sapı bölgesinde vital merkezler olan solunum ve dolaşım merkezleri bulunmaktadır (13,14). Ayrıca bu bölgede retiküler formatio adı verilen yaygın nöron gruplarının oluşturduğu, iskelet kaslarının motor aktivitesi, uyku-uyanıklık gibi olaylarla bağlantısı olan bir bölge de bulunmaktadır (15).

#### 4.2. SEREBRUM:

Serebrum sağ ve sol hemisfere ayrılır. Her bir hemisfer; frontal, parietal, temporal ve oksipital olmak üzere 4 loba ayrılmıştır. Enine bir kesitte, dış kısmında ince bir gri madde, iç bölgede ak madde, ak madde içinde de bazı gri yapıların bulunduğu görülür. Gri alanlar nöron somalarından, beyaz alanlar ise myelinli aksonlardan meydana gelir. Dış taraftaki gri yapı serebral korteks'dir. Ak maddeye gömülü gri bölgeler; talamus, hipotalamus ve basal ganglionlardır (16).



Şekil 7: Beyin korteksinin bölümlere ayrılması.

Serebral korteksin belli bölgeleri özel fonksiyonlara sahiptir. En iyi bilinenleri motor, duyu (dokunma, basınç, ağrı, sıcak-soğuk gibi), görme, işitme, konuşma alanlarıdır. Görme merkezi oksipital kortekste, işitme alanları temporal kortekste, dokunma,

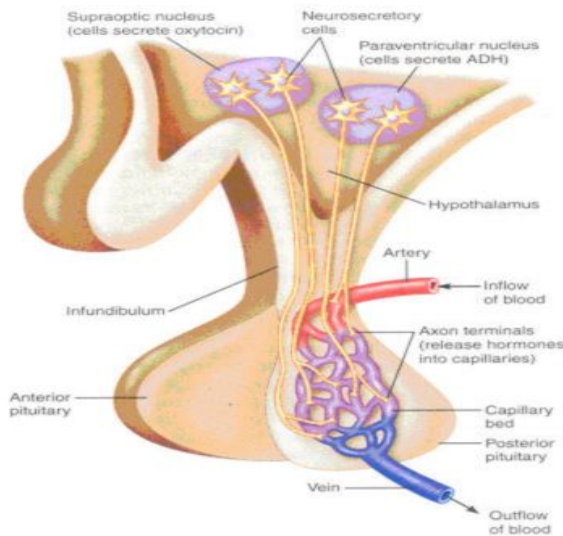
basınç, ağrı, sıcak, soğuk, tad ve proprioseptif duyuları postsentral girusta, iskelet kaslarının motor aktivitesi ile ilgili alanlar presentral girusta yerleşmiştir. Postsentral girustaki duyu alanına somatik duyu alanı, presentral girustaki motor alana primer motor alan adı verilir ve bir hemisferdeki somatik duyu alanı ile primer motor alan vücudun zıt tarafı ile bağlantıdadır. Örneğin: Sol kolun ağrı duyusu, sağ hemisferin somatik duyu alanında algılanırken, sol kol kaslarına kasılma emri, sağ hemisferin primer motor alanından çıkmaktadır. Bu nedenle beynin bir yarımküresindeki herhangi bir hasar, vücudun zıt tarafında felç ve duyu kayıplarına neden olmaktadır (14,15).

#### 4.3. TALAMUS

Afferent nöronlarla taşınan, koku duyusu hariç tüm duyu bilgilerinin toparlandığı ve buradan korteksteki alanlara gönderildiği bir istasyon gibi görev yapar. Talamusa duyu bilgilerinin yorumlandığı merkez de denilmektedir (14).

#### 4.4. HİPOTALAMUS

Talamusun alt tarafında yerleşmiş olup, çok sayıda nükleustan oluşmaktadır. Hipotalamus homeostaziste çok önemli fonksiyonlara sahip bir merkezdir. Hormon salgılarının kontrolü, susama, açlık-tokluk, uyku-uyanıklık, vücut sıcaklığı, heyecan, korku, öfke gibi emosyonel (ruhsal) davranışların düzenlendiği bir bölgedir. Hipotalamus ayrıca otonom sinir sisteminin çalışmasına da katkıda bulunmaktadır (14,15).



Şekil 8: Hipofiz- hipotalamus.

#### **4.5. BAZAL GANGLİONLAR**

Bilateral serebral hemisferin ak maddesi içinde gömülü bulunan bu gri madde kütleleridir. Serebral korteks ve beyincikle birlikte iskelet kaslarının motor aktivitesini düzenler, hareketlerin planlanmasına ve programlanmasını sağlar. İsteğimizle başlatılan bir çok hareketin daha sonra otomatik olarak devam etmesini sağlar. Örneğin bisiklet sürerken ilk hareket isteğimiz doğrultusunda başlar, fakat daha sonra basal ganglionlar devreye girer. Basal ganglionların hastalıklarında, iskelet kaslarının düzensiz kasılması, kol ve bacaklarda titremeler veya istek dışı aşırı kas kasılması sonucu düzensiz hareketler görülmektedir. Parkinson hastalığı basal ganglion hastalıklarından en sık görülenidir. Parkinson hastalığında, el, kol ve bacaklarda titremeler görülür. Titremeler hem istirahat halinde hem de hareketler sırasında vardır ve hareket ile artış gösterir (13,14,15).

#### **4.6. SEREBELLUM:**

Motor hareketler sırasında, iskelet kaslarımızın birbirleri ile uyumlu ve koordine bir şekilde çalışmaları ve dengemizin korunmasında görev almaktadır (17). Beyincik bu fonksiyonları yerine getirirken, beyin sapı bölgesi, iç kulak, eklem ve kaslardan gelen proprioseptif duyu bilgileri doğrultusunda çalışmaktadır. Beyincik hastalıklarında; kaslarda gevşeklik, istemli hareketlerin yapılması sırasında ellerde titreme, bir cisme uzanırken uzaklık ayarının yapılamaması (dismetri), sarhoş konuşması gibi durumlar görülür (14,15).

### **5. SANTRAL SINIR SİSTEMİ HİSTOLOJİSİ:**

#### **5.1. SEREBELLUM:**

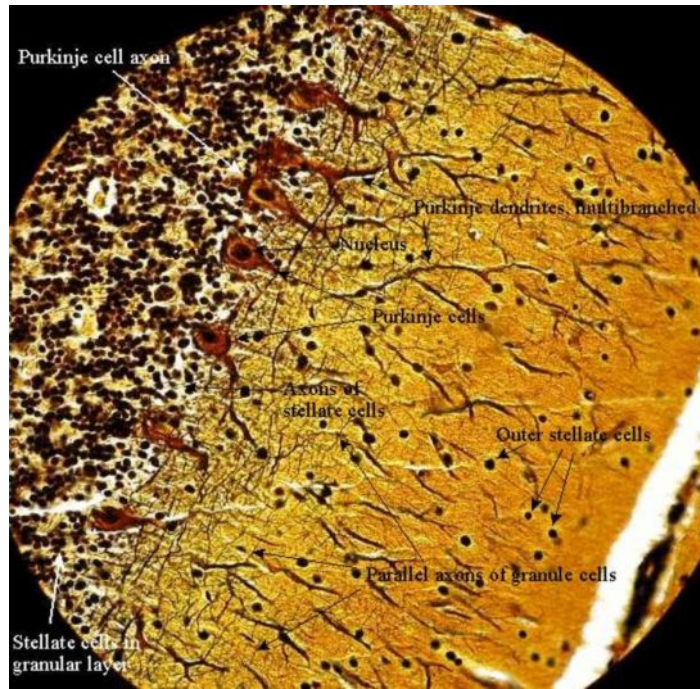
İki hemisfer ve ortada yer alan vermis'den oluşur . Serebellum yüzeyinde, vermis üzerinde bir hemisferden diğerine doğru uzanan yarıklarla lobulus ve laminalara ayırır



ve bu yarıklara paralel yönde folia adı verilen bir çok kıvrım bulunur. Bu girintiler ile sagittal kesitlerde arbor vitae adı verilen dallanmış ağaç görüntüsü ortaya çıkar (18) .

### 5.1.1. SUBSTANSİA GRİSEA (GRİ CEVHER)

Gri cevher serebellumun yüzeyinde ince bir tabaka (korteks) şeklinde içteki beyaz cevheri kuşatır. Korteks, stratum granulosum (granüler tabaka = nükleer tabaka), stratum gangliosum (Purkinje hücre tabakası), stratum molekulare (pleksiform tabaka) adı verilen 3 tabakadan oluşur (19).



Şekil 9: Serebellar korteks.

### 5.1.2. STRATUM GRANÜLOZUM

Beyaz cevhere komşu en içteki tabaka olup bu tabakaya adını veren granüler hücreler ile golgi hücrelerinden oluşmuştur (19).

A- *Granüler nöron*: Gövdesi 4-5 mikron çapında olup santral sinir sisteminin en küçük hücresidir. Kısa olan ve terminal noktada birkaç pençe şeklinde sonlanan dendritleri serebelluma giren purkinje hücrelerinin dendritleri ile sinapslanır (19,20). Bu sinaptik alanlara “sinaptik glomerulus” denir. Aksonları myelinsizdir, en dıştaki moleküler

tabakaya geçerek ikiye ayrılır. Bu dallar yüzeye paralel seyirlidir (paralel fibriller). Böylece akson T harfi biçimindedir. Paralel fibrillerde yer yer genişlemeler şeklinde seçilen sinaptik alanlar bulunur. Granüler nöronlar purkinje hücrelerinin dendritleri, basket hücreleri ve golgi hücreleri ile sinaps yapar. Tek bir purkinje dendriti ile paralel fibril arasında 200-300 bin kadar sinaps bulunur (19).

*B-Golgi nöronları (iç stellat hücre):* Granüler hücreler ile Purkinje hücreleri arasında yer alan yıldız şekilli nöronlardır. Dendritleri moleküler tabaka içerisine dağılır ve birkaç purkinje hücrelerine ulaşır (19).

### **5.1.3. STRATUM GANGLİÖZUM**

Granüler tabanın dışında, tek sıralı tabaka halinde dizilmiş 60 mikron boyunda, 30 mikron eninde iri nöronlar olan Purkinje hücrelerinin bulunduğu tabakadır. Hücre gövdesinden önce tek bir primer dendrit çıkar ve kısa bir yol aldıktan sonra iki dala ayrılır. Bunlar dallanarak, stratum moleküllere içinde bu tabakanın en dış kısmına kadar geniş bir alana yayılırlar. Granüler hücrelerin paralel fibrilleri ile sinaplaşır. Aksonları stratum granülozumu geçip beyaz cevhere girince myelinli hale gelir ve efektör sinir liflerini oluştururlar. Bunlar serebellumun nükleuslarındaki nöronlar ile sinaps yaparlar (19).

### **5.1.4. STRATUM MOLECULARE**

Genellikle sinir liflerinden yapılmıştır. Bu tabakada iki tip nöron bulunur. Bunlardan yıldız (satellit) hücreler daha yüzeyde yerleşmişlerdir. Yıldız biçimli hücre gövdesinden 3-7 dendrit çıkar ve aksonları Purkinje hücreleri etrafında sonlanır. Basket (sepet) hücreler daha derinde yer alırlar. Dendritleri yüzeye doğru ilerleyerek sonlanır, aksonları Purkinje hücrelerinin dendritleri ile sinaplaşır. Bir basket hücresi aksonu 6-7 Purkinje hücresi ile sinaps yapar (19,20).

### **5.1.5. SEREBELLAR KORTEKSTE YER ALAN AFFERENT FİBRİLLER**

**5.1.5.1. Mossy (yosun) fibriller:** Granüler tabakaya girince çok sayıda yan dallara ayrılarak glomerül şeklinde sinaptik sonlanmalar yaparlar. Bütün sinapslar akson-

dendritik tiptedir. Purkinje hücresi ile indirekt sinaps yaparlar. Mossy fibrilleri eksitatör niteliktedir (19,20).

**5.1.5.2. Tırmanıcı fibriller (sarmaşık lifler):** Dallanmadan granüler tabakayı geçer, tek bir Purkinje hücresinin dendritlerini sarmaşık gibi sararak dallanmaya başlar, bu dallar sadece bir Purkinje hücresinin dentriti ile sinaplaşır (19).

### 5.1.6. SUBSTANTİA ALBA (BEYAZ CEVHER)

Kortekse gelen Mossy ve tırmanıcı fibriller, korteksten çıkan Purkinje aksonu, beyaz cevherin başlıca fibrillerini oluşturur. Serebellumda substansia alba içerisinde nuc. fastigii, nuc. globosus, nuc. emboliformis, nuc. dentatus denilen 4 tip nukleus bulunur. 4 çekirdek alba içinde yer alan gri cevher adacıkları şeklindedir. Serebellum çizgili kas hareketi (koordinasyon, postür, denge) ile ilgilidir (19,20).

### 5.2. SEREBRUM (BEYİN):

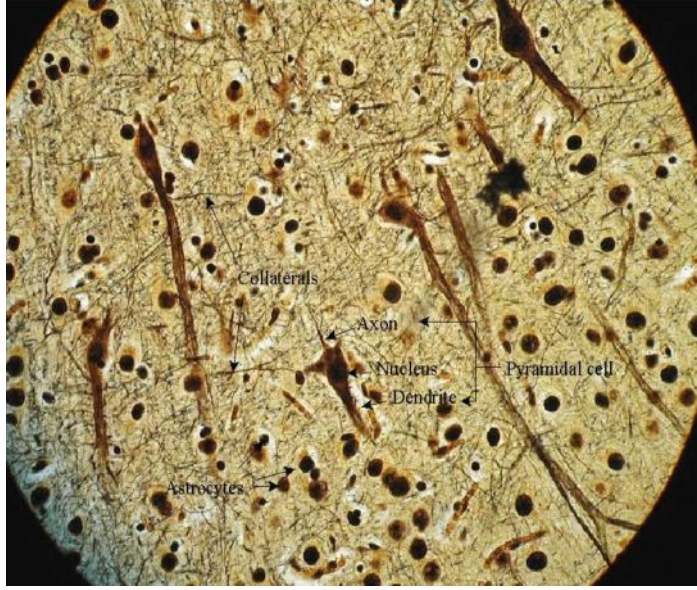
Serebrum, korpus kallozum ve trigonum ile birbirine bağlanan simetrik iki hemisferden oluşmuştur. 1.5- 4 mm kalınlığındaki korteks hemisferi dıştan sarar. Hemisferin yüzeyi derin yarıklarla loblara (frontal, parietal, occipital, temporal) ayrılır. Her lob sulkus ve fissürlerle girus denen birimlere ayrıldığı için beyin yüzeyi çok genişlemiştir (200 bin mm<sup>2</sup>) (16). Beyin korteksinde yaklaşık 14 milyon nöron bulunur. Korteks büyük bir alanda aşağı yukarı aynı yapıyı gösterdiğinden izokorteks adını alır. Izokorteks yüzeye paralel tabakalanma gösterir. Girus ve sulkuslarda daha az düzenli tabakalanma görülür. Dıştan içe doğru şu tabakalardan oluşur (20).

- *Lamina zonalis (lamina molekülare, lamina pleksiform ):* Hücreden fakirdir. Az bulunan hücreler dendritleri ve aksonları ile birlikte horizontal duruşlu nöronlardır. Ayrıca küçük, orta, büyük tüm piramidal hücreleri apikal dendritleri ve bazı yıldız hücrelerin dendritleri horizontal dallanma ile bu tabakada bulunur (19).

- *Lamina granularis eksterna* : Küçük piramidal nöronlar ve stellat nöronlar bulunur. Çoğunlukla yoğun bir şekilde birbirlerine yakın konumdadırlar. Komşu tabakalardan gelen akson ve dendritlerle bu tabakadaki akson ve dendritler yoğun bir ağ oluşturur (19).
- *Lamina pyramidalis eksterna* : Küçük, orta, büyük piramidal nöronlar bu tabakanın egemen hücre tipidir. Az miktarda yıldız hücreler de içerir. Piramidal hücrelerin aksonları alttaki beyaz cevhere geçerler, yol boyunca da kortekse kollateral verir(19).
- *Lamina granularis interna* : İnce bir tabakadır. Yıldız ve granüler hücrelerden oluşur(16).
- *Lamina pyramidalis interna (ganglionik tabaka )* : En büyük piramidal nöronlardır, az sayıda stellat hücreler bulunur. Motor merkezlerde ayrıca dev piramidal hücreler bulunur. Piramidal hücrelerin aksonları beyaz cevhere geçer (19).
- *Lamina multiformis* : Değişik nöron tipleri ve uzantılarından oluşur. Az miktarda yıldız hücreler bulunur. Fakat egemen hücre tipi mekik gibi uzun, 15-30 mikron çapında hücrelerdir. Bu hücreler uzun çapları ile korteks yüzeyine dik dururlar. Aksonları beyaz cevhere geçer (19,20).

2. ve 3. tabakaya beraberce supranükleer tabaka, 5. ve 6. tabakaya infragranüler tabaka denir. İnsanda supranükleer tabaka en son gelişir ve en ileri farklılaşma gösteren tabakadır (19,20).

Altı tabakalı korteks düzeni, çeşitli kortikal bölgelerin fonksiyonuna göre değişiklik gösterir. Bir tabakadan diğerine az çok farklı olmakla birlikte 6 tabakayı gösteren korteks bölgeleri homotipiktir. Buna karşılık, 6 tabakalı düzenin bulunmadığı korteks bölgeleri heterotipiktir (19,20).



Şekil 10: Serebral korteks.

Heterotipik izokorteksin agranüler ve granüler iki tipi vardır. Kalın olan agranüler kortekste 2. ve 4. tabakalar yoktur. Bunların yerini piramidal hücreler alır. Özellikle dev piramidal hücreler çoğunluktadır. Agranüler korteks motor bölgelerde bulunur. Granüler korteks incedir. Hemen hemen tamamı ile yıldız ve granüler hücrelerden oluşur. Piramidal tabakalar yoktur. Özellikle 4. lamina çok iyi gelişmiştir. Granüler korteks duyuusal nöronların uzantılarından oluşan sinir lifi demetlerinin sonlandığı duyuusal bölgelerde bulunur. Örneğin görme ve işitme duyu merkezleri. Beynin beyaz cevheri myelinli sinir demetlerinden, nöroglia ve kan damarlarından yapılmıştır. Beyinde de beyaz cevher içerisinde gri madde parçaları bulunur. Bunlara beyin bazal çekirdekleri denir. Multipolar olan sinir hücreleri biçim ve büyüklük olarak değişiktir (19,20).

## 6. BEYİN TÜMÖRLERİ SINIFLANDIRMASI:

Beyin tümörleri, tüm SSS hastalıkları içinde prognozu en dramatik türlerden biridir. Çocukluk çağının en sık ikinci malinitesini oluşturmaktadır. Erişkinlerde primer beyin tümörleri en sık 6. malinite olarak görülür (21).

Beyin tümörleri fokal veya generalize semptomlar verebilir. Generalize semptomlar kafa içi basınç artışına bağlı baş ağrısı, bulantı- kusma ve 6. sinir felcidir. Fokal semptomlar hemiparezi ve afazidir. Semptomların sıklığı ve süresi tümörün tipine

göre değişir. Örneğin hızla ilerleyen hemiparezi düşük evreden çok yüksek evre gliomların bir özelliğidir(22).

Beyin tümörü tanısında en sık kullanılan radyolojik yöntem MRG' dir. BT ile özellikle posterior fossadaki yapısal lezyonlar veya düşük evre gliomlar gibi kontrast madde tutmayan lezyonlar atlanabilir. Bu nedenle beyin tümörü şüphesi olan hastalarda kontrastlı beyin MRG uygulanır(22)

## **6.1. GLIAL TÜMÖRLER:**

Glial tümörler 2 temel kategoriye ayrılır: astrositik, oligodendrogial. Her ikisi de düşük evre veya yüksek evre olabilir. Yüksek evre glial tümörler ya tek başına (primer glioblastom) veya önceki düşük evre tümöre sekonder (sekonder glioblastom) oluşabilir (21,22).

Beyin tümörlerinde en sık kullanılan klasifikasyon sistemi 2000 yılında yeniden gözden geçirilerek düzenlemeler yapılan 1993' deki WHO klasifikasyonudur. Nükleer atipi, mitoz, mikrovasküler proliferasyon, nekroz varlığına bakılır. Tümörün histolojik özellikleri, hastanın yaşı, performans derecesi prognozu belirleyen temel kriterlerdir (22).

## **6.2. SSS 'NİN NÖROEPİTELYAL TÜMÖRLERİNİN WHO 2000 SINIFLAMASI**

### **▪ ASTROSİTİK TÜMÖRLER**

Glial tümörler – aşağıda kategori I-IV ayrıca invaziv ve noninvaziv şeklinde alt sınıflamaya tabi tutulabilir. WHO sisteminde yer almamasına rağmen noninvaziv tümör tipleri de aşağıdaki sınıflamaya dahil edilmişlerdir. İtalik yazı ile belirtilmiş kategoriler de yeni WHO sisteminde olmamasına rağmen genel pratikte sık olarak kullanıldıkları için burada yer almışlardır .

1. Piloitik astrositom ( non-invaziv, WHO evre I ).

1. *hemisferik*
2. *diensefalik*
3. *optik*
4. *brain stem*
5. *serebellar*

2. Astrositom ( WHO evre II ).

1. Alt guruplar: Protoplasmik, gemistositik, fibriller, mikst (gemistositik astrositomaların hemen tamamı gerçekte anaplastiktirler ve bu nedenle evre III veya evre IV olarak belirtilmesi gerekirken WHO sisteminde evre II olarak yer almıştır).

3. Anaplastik ( malign ) astrositom ( WHO evre III).

1. *hemisferik*
2. *diensefalik*
3. *optik*
4. *brain stem*
5. *serebellar*

4. Glioblastoma multiforme ( WHO evre IV ).

1. Alt guruplar : Dev hücreli glioblastoma, gliosarkoma

5. Subependimal dev hücreli astrositom ( non-invaziv, WHO evre I ).

6. Pleomorfik ksantoastrositom ( non-invaziv, WHO evre I .)

▪ OLİGODENDROGLİAL TÜMÖRLER

1. Oligodendrogliom ( WHO evre II ).

2. Anaplastik (malign) oligodendrogliom ( WHO evre III).

▪ EPENDİMAL TÜMÖRLER

1. Ependimom ( WHO evre II).

1. Alt gruplar : Sellüler, papiller, epitelyal, clear hücre, mikst

2. Anaplastik ependimom ( WHO evre III ).

3. Miksopapiller ependimom ( WHO evre I ).

4. Subependimom ( WHO evre I ).

▪ MİKST GLİOMLAR

1. Mikst oligoastrostitom ( WHO evre II ).

2. Anaplastik ( malign ) oligoastrostitom ( WHO evre III).

3. Diğerleri ( e.g. ependimo-astrostitomalar ).

▪ ORJİNİ BELLİ OLMAYAN NÖROEPİTELYAL TÜMÖRLER

1. Polar spongioblastom ( WHO evre IV ).

2. Astroblastom ( WHO evre IV ).

3. Gliomatozis serebri ( WHO evre IV).

▪ KOROID PLEKSUS TÜMÖRLERİ

1. Koroid pleksus papillomu ( WHO evre I ).

2. Koroid pleksus karsinomu ( Anaplastik koroid pleksus papillomu, WHO evre II ).

▪ NÖRONAL VE MİKST NÖRONAL-GLİAL TÜMÖRLER



1. Gangliositoma ( WHO evre I ).
2. Serebellumun displastik gangliositoması ( Lhermitte-Duclos, WHO evre I).
3. Gangliogliom ( WHO evre I ).
4. Anaplastik ( malign ) gangliogliom ( WHO evre III ).
5. Desmoplastik infantil ganliogliom ( WHO evre I ).
  1. Desmoplastik infantil astrositom.
6. Santral nörositom ( WHO evre I ).
7. Disembriyoplastik nöroepitelyal tümör ( WHO evre I).
8. Olfaktör nöroblastom ( esthesionöroblastoma, WHO evre I).

1. Alt grup : Olfaktör nöroepitelyom.

9. Filum terminale gangliogliomu ( WHO evre I ).

#### ▪ PİNEAL PARANKİM TÜMÖRLERİ

1. Pineositom ( WHO evre II).
2. Pineoblastom ( WHO evre IV).
3. Mikst pineositom/pineoblastom ( WHO evre II-IV).

#### ▪ EMBRİYONEL TÜMÖRLER

1. Medulloepitelyom (WHO evre IV).
2. Multipotent diferansiyasyon gösteren primitif nöroektodermal tümörler.
  1. Medulloblastom (WHO evre IV).
    1. Alt gruplar : Medullomyoblastom, melanositik
  2. Serebral primitif nöroektodermal tümör.
3. Nöroblastom (WHO evre IV).
4. Ependimoblastom (WHO evre IV).
5. Atipik teratoid / rabdoid tümör.

- DİĞER SSS TÜMÖRLERİ

- SELLAR BÖLGE TÜMÖRLERİ

1. Pituitar adenom.
2. Pituitar karsinom.
3. Kraniofarinjiyom

- LENFOMALAR VE HEMATOPOETİK TÜMÖRLER

1. Primer malign lenfomalar.
2. Plazmositom.
3. Granülositik sarkom.

- GERM HÜCRELİ TÜMÖRLER

1. Germinom.
2. Embriyonel karsinom.
3. Yolk sak tümörü (endodermal sinus tümörü).
4. Koryokarsinom.
5. Teratom.
6. Mikst germ hücreli tümörler.

- MENİNKS TÜMÖRLERİ

1. Meningenjiyom.

1. Alt gruplar: Meningotelyal, fibröz (fibroblastik), transizyonel (mikst), psammomatöz, anjiyomatöz, mikrokistik, sekretuar, berrak hücreli, kordoid, lenfoplazmositten zengin ve metaplastik.

2. Atipik meningiom.

3. Papiller meningioma

#### 4. Anaplastik (malign) meningioma

##### ▪ MENİNKSLERİN NON-MENİNGOTELYAL TÜMÖRLERİ

#### 1. Benign Mezenşimal.

1. Osteokartilajinöz tümörler
2. Lipom
3. Fibröz histiositom
4. Diğer.

#### 2. Malign Mezenşimal (non-meningotelyal).

1. Kondrosarkom
2. Hemanjiyoperisitom
3. Rabdomyosarkom
4. Meningeal sarkomatozis
5. Diğerleri.

#### 3. Primer Melanositik Lezyonlar.

1. Diffüz Melanozis
2. Melanositom
3. Malign Melanom
  1. Alt grup: Meningeal Melanomatozis.

#### 4. Hematopoetik Tümörler.

1. Malign Lenfoma
2. Plazmasitom
3. Granülositik sarkom.

#### 5. Histogenezi Belirsiz Tümörler.

1. Hemanjiyoblastom (kapiller hemanjiyoblastom)

## ▪ KRANYAL VE SPİNAL SİNİRLERİN TÜMÖRLERİ

### 1. Schwannom (nörinom, nörolemmom).

1. Alt tipler : Sellüler, pleksiform, ve melanotik Nörofibroma.

### 2. Soliter nörofibrom.

2. Pleksiform nörofibrom.

### 3. Malign periferel sinir kılıfı tümörü (malign schwannom).

1. Epiteloid

2. Farklı mezenşimal veya epitelyal differansiyasyon

3. Melanotik

## ▪ BÖLGESEL TÜMÖRLERİN LOKAL UZANIMLARI

### 1. Paragangliom (kemodektoma).

### 2. Kordoma.

### 3. Kondroma.

### 4. Kondrosarkom.

### 5. Karsinom.

## ▪ METASTATİK TÜMÖRLER

## ▪ SINIFLANDIRILAMAYAN TÜMÖRLER

## ▪ KİSTLER VE TÜMÖR BENZERİ LEZYONLAR

### 1. Rathke kleft kisti

### 2. Epidermoid

### 3. Dermoid

### 4. Üçüncü ventrikülün kolloid kisti

### 5. Enterojenöz kist

6. Nöroglial kist
7. Granüler hücreli tümör (korsitoma , pituositoma)
8. Hipotalamik nöronal hamartom
9. Nasal glial heterotopi
10. Plazma hücreli granülom

### **6.3. GLİAL TÜMÖRLER:**

#### **6.3.1. ASTROSİTOM:**

Astrositom (WHO evre 2) iyi diferansiye infiltratif astositomayı içerir. Yetişkinlerdeki hemisferik gliomların % 25-30' u, çocuklardaki serebellar gliomların % 30' unu oluşturur. Genellikle oksipital lob dışında tüm beyin parankiminde görülebilir. Ortalama yaşam süresi 7-8 yıldır. %10' u malignleşebilir(23).

Patolojik olarak nöroglial fibrillerin gelişimiyle oluşan sert, lastik kıvamında bir yapıdır. Silik sınırlıdır, çevre beyin dokusunu iterek büyür. Makroskopik olarak solid tümörlerdir. Kalsifikasyon görülebilir. Fokal nekroz nadirdir ve mitotik figürler görülmez(23).

MRG' de çoğunlukla homojen lezyonlar şeklinde görülür. Hiposellüler oldukları için su içeriği fazladır ve T2 ağırlıklı sekansa hiperintens görülürler. Peritümöral ödem olmaması, bunları daha malign astrositik tümörlerden ayırır. MRG'de vasküler akıma ait sinyal intensitesinin görülmesi astrositom için tipik değildir. Astrositomların % 20' sinde BT' de kalsifikasyon görülebilir. En sık kalsifikasyon izlenen tümörler oligodendrogliomlar olarak bilinse de aslında glial tümörler içinde en sık astrositomlarda görülür(23).

Kortikal tutulum sık görülür. Genellikle kontrast tutulumu izlenmez. Ancak düşük evre astrositomların % 40' ında BT' de kontrast tutulumu izlenebilir(23).

Tümörün irregüler sınırları ve mikrosatellit lezyonları görülebilse de iyi bir cerrahi ile yaşam süresi 5-10 yıla ulaşabilir(23).

### **6.3.2. GLİOBLASTOMA MULTİFORME:**

Astrositik tümörlerin en malign olanıdır (evre 4). Erişkinlerde en sık görülen beyin tümörüdür ve erişkinlerde görülen beyin tümörlerinin % 15-20' sini oluşturur. Çoğunlukla önceden var olan astrositoma veya anaplastik astrositoma zemininde gelişir ancak de- nova' da oluşabilir. En sık 6. dekatta görülür. Ortalama yaşam süresi 12 aydır. En sık frontal lob ve temporal lobda görülür. Karakteristik olarak korpus kallosumun infiltrasyonu ile bihemisferik kelebek tarzı tutulum görülür. Yüzeysel yerleşim gösterenlerde leptomeningeal ve dural tutulum ile sonuç olarak subaraknoid yayılım görülür(23).

Büyük, irregüler lezyonlardır, santral nekroz, hemoraji, hipervaskülerite sık görülür. Küçük tümörlerde bile kitle etkisi ve beyaz cevherde ödem sıktır(23).

MRG' de nekroz, hemoraji ve hipervasküleriteyi yansıtan heterojenite görülür. Kistik nekroz ve hemoraji en iyi T2 ağırlıklı sekansa görülür. Lineer veya sepenginöz sinyal- void alanları hipervasküleriteyi gösterir(23).

GBM' li hastalar cerrahi sonrası radyoterapi ve kemoterapi alırlar. 2 yıllık yaşam süresi %10' dur(23).

### **6.3.3. GLİOMATOZİS SEREBRİ:**

Sinir sisteminin büyük bir kısmını tutan diffüz infiltratif gliomlardır. Geniş infiltrasyon gösteren ve diğer histopatolojik özelliklere (anaplazi ve sellülarite bakımından) uymayan lezyonlar için kullanılan bir terimdir. Posterior fossa, beyin sapı ve spinal kord da tutulabilir(23).

MRG' de özellikle beyaz cevheri tutan, T2 ağırlıklı sekansa silik sınırlı yüksek intensiteli lezyon şeklinde görülür. Kontrast tutulumu tipik özelliği değildir. Diffüz tutulumu ile demyelinizan veya dismyelinizan hastalıklarla karışabilir. Ayırıcı tanıya varmada biyopsi gerekebilir(23).

### **6.3.4. OLİGODENDROGLİOM:**

En sık 4.- 5. dekatta görülür. Çoğulukla frontal ve frontotemporal kortekste yüzeysel yerleşir ancak ventriküler duvar, serebellum ve spinal kordda da görülebilir. İyi diferansiye oligodendrogliomda 5- 10 yıllık yaşam süresi %53-71, anaplastik oligodendrogliomlarda % 3-40' dır(23).

Patolojik olarak solid- infiltratif lezyonlardır. Yoğun sellülariteye sahiptirler. Korteksi ekstensiv infiltre ederler. Fokal kistik nekroz, intratümöral hemoraji, kalsifikasyon sıklıdır(23).

Tipik olarak periferal yerleşirler ve frontal lobda sık görülürler. MRG' de en tipik bulgusu kortikal tutulumun olmasıdır. % 50-90 sıklıkla BT' de kalsifikasyon görülür. % 50' sinde kontrast tutulumu görülür(23).

Tedavide cerrahi ve kemoterapi uygulanır(23).

## **7. MEDİKAL GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ:**

### **7.1. ULTRASONORAFİ:**

İnsan kulağı 20- 20.000 Hz (20 Hz- 20 kHz) arasındaki frekansa sahip ses dalgalarını duyabilir. İşitilebilir bu limitin üzerindeki frekansta ses dalgalarına ultrasonografik, altındakilere infrasonografik ses dalgaları denilir. Görüntüleme alanında kullanılan ses dalgalarının frekansı 1-20 MHz (MHz= 10<sup>6</sup> Hz) arasındadır. Vücuda gönderilen ses doku yüzeyinden yansır. Görüntüler yansıyan bu sesin amplitüdü ve dönüş süresi ile oluşturulur. Yankının geldiği derinliğin saptanabilmesi için ses kısa atımlar şeklinde gönderilir. İki atım arasındaki süre yankının kaydedilmesine yetecek kadar uzun olmalıdır. Bu yöntemin genel adı puls-eko sistemidir (24).

Sesin kesintisiz olarak gönderilip yankının da başka bir transdüsrarla kesintisiz kaydedildiği sürekli dalga (continous wave) Doppler yönteminde akımla ilgili çok duyarlı bilgiler elde edilir. Fakat bu bilgilerin nereden geldiği saptanamaz (22).

BT ve MRG'ye göre ucuz bir yöntemdir, taşınabilir ve bilinen zararlı bir etkisi yoktur. Bu özellikleri nedeniyle genellikle radyolojide ilk uygulanan yöntem konumundadır. Bir yumuşak doku inceleme yöntemidir. Kemik ve hava US incelemeleri için engel oluşturur, yumuşak dokuların incelenmesinde ise çok başarılı bir yöntemdir (22).

Ultrasonografi günümüzde meme hastalıklarında, boyun ve tiroid patolojilerinde, batin içi solid organların değerlendirilmesinde, damarsal hastalıklarda, testis patolojilerinde kullanılmaktadır (22).

## **7.2. BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ:**

Bir X ışını yöntemidir. Vücudu kesitler şeklinde görüntüler. Röntgenogramlardaki üst üste düşme ortadan kaldırılmıştır. Görüntüleri röntgenden çok daha ayrıntılıdır (22).

BT, X ışınının bilgisayar teknolojisi ile birleşmesinin ürünüdür. Ana fikir 1917 yılında Radon tarafından ileri sürülen 'eğer bir objenin her yönden sınırsız sayıda görüntüleri elde edilebilirse, kesit görüntüsü yapılabilir' hipotezine dayanmaktadır. Bir BT kesiti oluşturabilmek için, kesit düzlemindeki her noktanın x- ışını zayıflama değerini bilmek gerekir. Bu amaçla kesit düzleminin her yönünden çepeçevre x-ışını geçirilir. Yapılan ölçümler güçlü bilgisayarlarla işlenir. Bulunan sayısal değerler, karşılığı olan gri tonlarla boyanarak kesit görüntüleri elde edilir (22).

BT' de görüntü resim elementi (piksel) denilen minik karelerin yan yana dizilimi ile oluşturulur. Pikselin yüzeyinin, kesit kalınlığı ile çarpımıyla ortaya çıkan hacme hacim elementi anlamına gelen 'voksel' denilir. Pikseller, voksellerin ortalama x- ışını zayıflama değerini temsil eder (22).

BT' nin iki temel endikasyonu yer kaplayan lezyonlar ve travmadır. Yer kaplayan lezyonları saptar, çevre ilişkilerini belirler. Tümörlerde evreleme, tedaviye yanıtın belirlenmesi, rezidü ve rekürrensini saptanması, postoperatif kontrol ve radyoterapi planlanması yapılır (22).



Diğer temel endikasyonu travmadır. Kemik yapıyı çok iyi görüntülemesi, hematomun ayırtedilebilmesini sağlaması, MRG' ye göre daha kolay yapılabilmesi nedeni ile travmalı hastalarda ilk tercih edilen tanı yöntemidir (22).

### **7.3. MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME:**

Manyetik rezonans görüntüleme, BT gibi bir kesit görüntüleme yöntemidir. Görüntüleri BT' de olduğu gibi dijitalize edilen sinyallerden gelişmiş bilgisayar programları ile oluşturulur. MRG'nin 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) (22).

Manyetik rezonans olayı ilk defa 1946 yılında birbirinden ayrı olarak çalışan Bloch ve Purcell isimli bilim adamları tarafından tanımlanmış ve bu buluş araştırmacılara fizik dalında 1951 yılında Nobel ödülünü kazandırmıştır. MR spektroskopi ile yapılan çalışmalarda karmaşık moleküller analiz edilir ve dinamik kimyasal süreçle incelenir (22).

Manyetik rezonans, görüntüleme yöntemi olarak ilk defa 1973 yılında Paul Lauterbur tarafından uygulandığı kabul edilir. 2003 yılı Nobel Tıp ödülü, bu alandaki çalışmalarından dolayı Paul Lauterbur ve Sir Peter Mansfield' e verilmiştir (22).

MRG vücudun değişik bölgeleri için değişik amaçlarla uygulanabilir. Migren, baş ağrılarında, nörolojik rahatsızlıklarda, beyin tümöründen şüphelenilen hastalarda, epileptik nöbet geçiren hastalarda, göz, kulak, çene eklemi problemi olan hastalarda, omurga problemi, disk kaymaları ve disk fıtıklarında, omuz, diz gibi eklemler ve bağların değerlendirilmesinde, spor yaralanmalarında, kalp hastalıklarında, göğüs ve karın iç organ rahatsızlıklarında, kemik yapı rahatsızlıklarında MRG değerlendirme yapılabilir (22).

MR incelemelerinde bir nükleus, tek sayıda kütle numarasına sahip olduğunda paramanyetiktir. Bu durumda manyetik bir momente sahiptir. Güçlü bir manyetik alan varlığında, tüm manyetik nükleuslar, manyetik alan doğrultusunda sıralanma eğilimi

gösterirler. Fizik kuralı olarak bilinir ki, pozitif yüklü proton hareket halindeyken (spin hareketi) manyetik güç oluşturur. Aynı şekilde, hareket halindeki manyetik güç de elektrik akımı oluşturur (24,25).

Güçlü manyetik alan içindeki, net manyetik vektörü magnetin manyetik vektörü ile paralel olan dokuya  $90^\circ$  RF puls uygulandığında, dokunun net manyetik vektörü Z ekseninden  $90$  derece saparak X-Y ekseninde dönmeye başlar. Bu anda sisteme alıcı sargı eklenecek olunursa, belirli frekansta devamlı dönmekte olan bu manyetik vektör, alıcı sargıda elektrik akımına (sinyal) neden olmaktadır (25,26).

Ancak elde ettiğimiz bu sinyalin amplitüdü, çok hızlı bir biçimde azalmaktadır, bunu zamana karşı grafiklersek, manyetik vektör frekansı ile uyumlu, amplitüdü gittikçe, hızlı biçimde azalan bir grafik elde ederiz. Bu olaya *Free Induction Decay (FID)* (serbest induksiyonun kayboluşu) adı verilir. FID, sinyal büyüklüğünün kayboluşunun, zamanın bir fonksiyonu olarak ifadesi olup, frekansın fonksiyonuna dönüştürülebilir (Fourier Transformation). Bu halde, farklı nükleusların varlığında, her nükleusa özgü rezonanslar, farklı pikler şeklinde bir spektrumda ortaya çıkar. Bu pikler, metabolitlerdeki protonların rezonans frekansı ile o frekansta rezonans gösteren nükleusların sayısını temsil ederler (25,26).

## 7. FOSFOR MR SPEKTROSKOPİ FİZİĞİ:

MR spektroskopisi (MRS) tıbbi uygulamalarına 1966 yılına Odebrand ve arkadaşları öncülük etmişlerdir (26). İlk tıbbi uygulamalarını vücut ısısı ve salgıları üzerine yapmışlardır. 1971 yılında Damadin ve arkadaşları, tümörlü ve normal doku ile yaptıkları çalışmada tümörlü dokuya ait T1 zamanının, normal dokuya göre fazla olduğunu bulmuşlardır (27). Buna benzer bir çalışma da Weisman ve arkadaşları tarafından 1972 yılında yapılmıştır (28). Beyinle ilgili ilk spektroskopisi sonuçları 1983'te Yale Üniversitesi'nde Behar ve arkadaşları tarafından elde edilmiştir. Bu çalışmalarda fare beyin dokusunun yüzey bobini içine doğrudan yerleştirilmesi ile elde edilen spektrumlar değerlendirilmiştir (29,30).

Manyetik Rezonans Spektrokopi'nin önemli bir özelliği, farklı molekülleri tanımlayabilmesidir. Nükleuslar elektronlarla çevrili olup, bu elektronlar nükleusu, uygulanan dış manyetik alandan gizler, bir anlamda korurlar (shielding). Bu sebeple farklı kimyasal ortamlarda nükleuslar, bu elektronlar tarafından gizlenme derecelerine bağlı olarak farklı titreşirler. Bu, spektruma farklı rezonans pikleri şeklinde yansır. Pikler altındaki alanlar, nükleusların konsantrasyonları ile orantılıdır (31).

MRS' de insan vücudundaki bazı atomlar görüntüleme amaçlı kullanılabilir (31P, 1H, 13C, 1H-31P, 1H-13C, 1SN, 23Na, 19 florin) (30). Yüksek manyetik duyarlılığı ve vücutta bol miktarda bulunduğu için 1H en çok kullanılan atomdur. 1H MRS' de, insan beyinde rezidüel su ve lipid de dahil olmak üzere 17 pik tanımlanmıştır. Beyinde izlenen esas ana metabolitler NAA, Cr, kolin' dir. Laktat, alanin (yalnızca patolojik olarak artmış konsantrasyonları göstermektedir), ve glutamin' dir. Proton spektroskopide bu metabolitlerin konsantrasyonu, var olan patoloji hakkında bilgi verir. Örneğin NAA' de azalma, nöronal ve aksonal hasara işaret ederken, Cr' de azalma enerji metabolizmasında bozukluğu yansıtır. Cho' deki değişiklik membrane değişikliklerine ve sellüleritenin artışına işaret eder. Anormal anaerobik metabolik tumor durumlarında kreatinin fosforilasyonu rölatif olarak daha düşüktür. Kolin/ PCr/ Cr oranı kullanılarak yapısal ve metabolik değişikliklerin konkomitan değerlendirilmesi tanıya varmada yardımcı olur(31,32) .

İkinci en sık ölçülen atom <sup>31</sup>P'dir. <sup>31</sup>P MRS, ATP, membran fosfat gibi beyin metabolitleri, intrasellüler pH'ın in vivo ve noninvaziv ölçümünü sağlayan bir yöntemdir (32). <sup>31</sup>P MRS proton MRS'den farklı olarak dokudaki oksijen yetersizliği ve pH hakkında bilgi sağlamaktadır (33). <sup>31</sup>P MRS' de PME ve PDE piklerini birbirinden ayırt edilerek membran sentez ve yıkımının ayrı ayrı ölçümüne olanak sağlamaktadır. Tüm tümörlerde membran sentez artışını gösteren PME'de yükselmeye karşın malign olgularda membran yıkımını gösteren PDE artışı saptanmıştır (34) . Bununla birlikte, fosfor spektroskopinin düşük uzaysal rezolüsyon, uzun inceleme süresi ve sınırlı koil derinliği gibi limitasyonları vardır (31,32).

Manyetik Rezonans Görüntüleme, vücudun çekim yapılan bölümünden elde edilmiş dilimlerini kapsar. Beynin çekim yapılacak kesiminde küçük bir kutu yer alır. Bu kutu, biyokimyasal ölçümlerin elde edilebileceği voksel yahut volume of interest (VOI)'ı

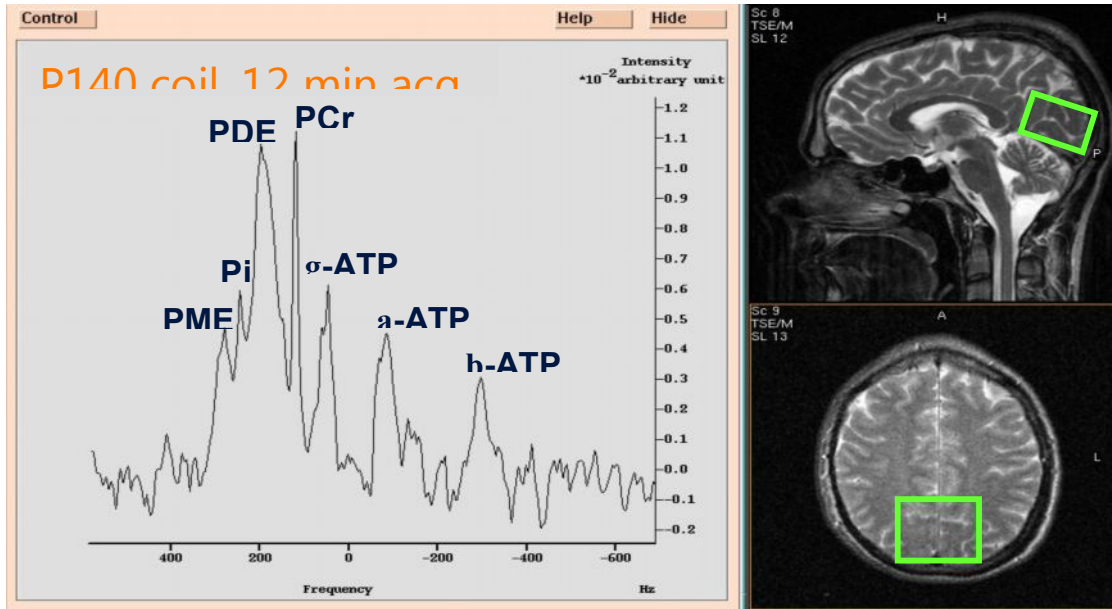
ifade eder. Bu VOI'deki biyokimyasal konsantrasyonu ölçmek için MRS uygulanmalıdır (31).

Görüntüden ziyade, MRS verileri bir doğru üzerinde oluşturulan spektrum iledir. Her bir pik altındaki alan, bahsedilen kimyasal maddenin nükleuslarının bağlı sayısını verir. X aksisi frekansa işaret eder (o frekansta rezonans gösteren kimyasalın nükleus miktarı). Spektrum oluşturabilen MR cihazları farklı magnet gücüne sahip olabilmektedir. Bu nedenle X aksisinin birimi ppm (parts per million) olarak tanımlanır. Ppm manyetik alan gücünden bağımsız, birimi olmayan bir sayıdır (31).

Güçlü bir manyetik alanda, 3.0 T gibi, herhangi bir kimyasal yapının kimyasal kayması (chemical shift), 1.5 T'dakinden daha fazla olacaktır. Ancak yukarıdaki eşitlik sonucu kimyasal bileşiğin ppm'i sabit kalacaktır. <sup>1</sup>H spektroskopi için kimyasal kayma referans değeri tetrametilsilan'dır. Bu değer  $\delta=0.0$ 'dir. TMS'de gölgelenme etkisi (shielding), diğer organik moleküllere göre daha fazla olup, piki diğer piklerle örtüşmemektedir. TMS, <sup>13</sup>C spektroskopi için de referans değer olup, <sup>31</sup>P için referans, fosfokreatin'dir (PCr) (31,32).

<sup>31</sup>P MRS' de ölçülebilen parametreler: PCr,  $\beta$ -ATP,  $\alpha$ -ATP,  $\gamma$ -ATP, Pi, PE, PC, GPE, GPC' dir (29).

- PCr 0 ppm, 1 pik, referans
- $\gamma$ -ATP -2.4 ppm, 2 pik
- $\alpha$ -ATP -7.5 ppm, 2 pik
- $\beta$ -ATP -16 ppm, 3 pik, ATP ölçümü
- Pi 4.8 ppm, 1 pik, pH ölçümü
- PE 6.77 ppm, 1 pik, membran sentez
- PC 6.23 ppm, 1 pik, membran sentez
- GPE 3.48 ppm, 1 pik, membran yıkımı
- GPC 2.95 ppm, 1 pik, membran yıkımı



Şekil 11: Normal fosfor spektroskopisi diagramı

31P MRS ve H MRS arasında birtakım farklar vardır. 31P MRS' de yağ baskılama problemi yokken H MRS' de vardır. İskemide 31P MRS' de direkt olarak Pi, PCr, ATP ölçümü yapılabilirken, H MRS' de laktat seviyesi özel bir sekansla indirekt olarak hesaplanır. pH ve Mg değerleri 31P MRS' de hesaplanırken, H MRS' de hesaplanamaz. 31P MRS' de PME ve PDE değerleri ayrı ayrı hesaplanarak membran sentez ve yıkımı hakkında ayrı ayrı bilgi elde edilirken, H MRS' de sadece cho seviyesi ölçülerek tek bir veri elde edilir. Bununla birlikte 31P MRS' nin sensitivitesi 1, H MRS' nin sensitivitesi 15' dir (29,32).

Tablo 2: 31P MRS ve H MRS arasındaki farklar.

	31P	1 H
Su ve yağ baskılanması problemleri	(-)	(+)
İskemi	Direkt: Pi, PCr, ATP	İndirekt, laktat (lipid sebebiyle)
pH	(+)	(-)
Magnezyum	(+)	(-)
Tümör mekanizması	PME (membran sentez), PDE (membran yıkım)	Cho (membran sentez ve yıkım)
Sensitivite	1	15

<sup>31</sup>P MRS klinikte bir çok kullanım alanı vardır. Nöroradyolojide tümör, iskemi durumlarında PCr/  $\square$ -ATP oranı azalır, Pi/PCr artar. Menenjiomda ilave olarak pH artışı izlenir. Kardiyolojide kardiyak myopatiler, koroner arter hastalıklarında kullanılmaktadır. Kas-iskelette mitokondrial myopatiler, metabolik myopatiler (glikolitik defekt, endokrin hastalıklar), destrüktif myopatilerde (distrofi, inflamatuvar myopatiler) kullanılmaktadır (29,32).

Fosfor elementi hidrojene göre vucutta miktar olarak 15 kat daha azdır ve bu da fosfordan elde edilen MR sinyalinin hidrojenden gelen sinyale göre daha az olmasına neden olur. 1.5 T klinik MR tarayıcıları yaygın olarak tüm dünyada kullanılmaktadır. Bu tarayıcılarda fosfor sinyali çok düşük olarak elde edilmektedir ve bu fosfor spektroskopisi çalışmalarının yaygınlığını azaltmıştır. Bir çözüm, verinin alındığı her bir vokselin hacmini artırmaktır, fakat bu kısmi hacim problemi oluşturmaktadır. Son yıllarda 3T gibi daha yüksek manyetik alanla çalışan MR tarayıcılarının yaygınlaşması ile birlikte fosfordan alınan MR sinyali artmış, fosfor spektroskopisi de tekrar değerlendirilmiş ve MR sistemlerinde multi-nukleer çalışma yapma kapasitesi olan araştırma merkezleri tarafından ilave değişik kimyasal bilgi sağlanması ve dokunun özellikle enerji metabolizmasının yakından anlaşılması, doku yapım ve yıkım mekanizmalarının ayrılması ve dokuda non-invasif pH ölçümü yapılması için kullanılmaya başlanmıştır(30,32).

## **8. GEREÇ ve YÖNTEM:**

Temmuz 2010- Ekim 2010 tarihleri arasında çalışmamıza 5 hasta, 8 normal gönüllü dahil edildi. Fosfor spektroskopisi incelememizde karşılaştığımız bir takım limitasyonlar oldu ve bunların yüzeyel koil yerine bird-cage koil ile aşılabılır olduğunu düşünmekteyiz. Bazı hastalarda çok düşük fosfor sinyali alınmış, bu hastalarda doğru kantitatif ölçüm yapılamayacağı için verileri değerlendirmeye dahil edilmemiştir. Sinyal düşüklüğünün sebepleri bazı hastalarda tümörün yüzeyden çok derinde yerleşik olup sinyalinin yüzeyel koilin 7 cm veri alım çerçevesinin dışında kalması, bazı hastalarda yanlış voksel yerleşimi ve bazı hastalarda ise koilden kaynaklanan donanım bozukluğu hatalarıdır(32).

Tüm ölçümler 3T Philips MRG cihazında yüzeyel fosfor P-140 koil kullanılarak gerçekleştirildi. Olgulardan tümürlü veya normal bölgelerde 3x3x3 cm<sup>3</sup> boyutunda tek

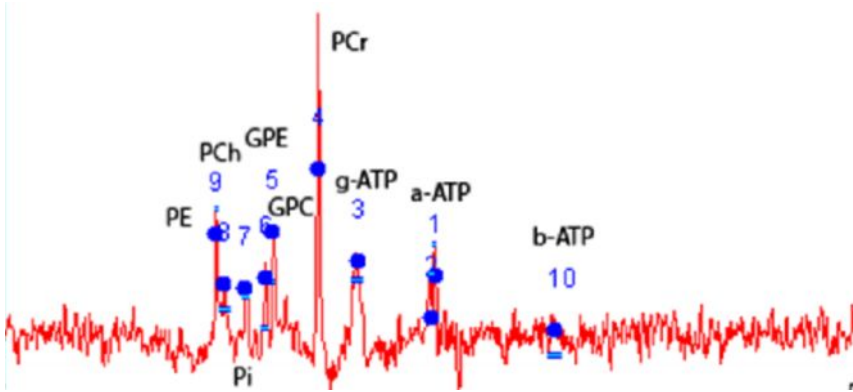
vokselde fosfor spektroskopisi (TR=4500 ms, spektral band genişliği = 3000 Hz, 1024 data points, 128 ölçüm, zaman = 9:54 dakika) verisi alındı. Elde edilen  $^{31}\text{P}$  verileri JMRUI (Java-based Magnetic Rezonans User Interface) adlı yazılım paketinin içindeki AMARES programı kullanılarak "time-domain" analizine tabii tutuldu. Her spektra gerekli faz düzeltmesi yapıldıktan sonra 10-15 Hz Gaussian filtreden geçirildi. Sonra spektranın baseline düzeltilmesi yapıldı. Piklerin frekans yerleri yaklaşık olarak AMARES (Advanced Magnetic Rezonans) programına verildi ve çeşitli ön bilgiler (piklerin frekans farkları gibi) ile programın çalışması optimize edildi. PCr pik yeri 0 ppm referans noktası olarak belirlendi. PE (6.77 ppm), PCh (6.23 ppm), Pi (4.8 ppm), GPE (3.48 ppm), GPC (2.95 ppm),  $\gamma$  - ATP (-2.4 ppm),  $\alpha$ -ATP (-7.5 ppm),  $\beta$ -ATP (-16 ppm) piklerinin intensiteleri ve intrasellüler pH değerleri AMARES programı ile hesaplandı (32).

## 10. SONUÇLAR:

Tablo 3 tüm olgulardaki fosfor metabolit seviyelerini göstermektedir. Şekil 12 normal bir insan beynindeki fosfor spektroskopisi pik değerlerine örnek olarak sunulmuştur. Şekil 13 ise menenjiyom teşhisi ile gelen bir hastanın fosfor spektroskopisini göstermektedir. Normal gönüllülerde medyan ( $\pm$ std)  $\gamma$  - ATP/PCr  $0.56 \pm 0.20$ ,  $\alpha$ -ATP/PCr  $0.82 \pm 0.36$ ,  $\beta$ -ATP/PCr  $0.43 \pm 0.27$ , Pi/PCr  $0.22 \pm 0.12$ , PCh/PCr  $0.39 \pm 0.18$ , PE/PCr  $0.26 \pm 0.06$ , GPC/PCr  $0.47 \pm 0.13$ , GPE/PCr  $0.18 \pm 0.07$ , pH  $7.01 \pm 0.10$  olarak hesaplanmıştır. DNET hastasında ATP değerlerinin normalden düşük, PME ve PDE değerlerinin ise oldukça yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Fosfor spektrumundaki değişimler bu hastada fosforilatif mekanizmada yavaşlama ve membran sentez ve yıkımında artışı düşündürmüştür. Menenjiyom hastasında literatür ile de uyumlu olarak yüksek pH (7.18) değeri saptanmıştır. Ayrıca, bu hastada normalden çok yüksek ATP, Pi ve PME değerleri gözlenirken PDE bölgesinde belirgin pik saptanmamıştır. Bu değişimler bu hastadaki tümör dokusunda oksijen yetersizliği ve membran sentez artışını işaret etmektedir. Son olarak, serebellum bölgesinde tümör olan hastamızda PME ve PDE piklerinde yoğun artış membran sentez ve yıkımındaki hızlanmayı göstermiştir(34,35).

Tablo 3: Tüm olgulardaki PCr ile normalize edilmiş fosforspektroskopi pik değerleri

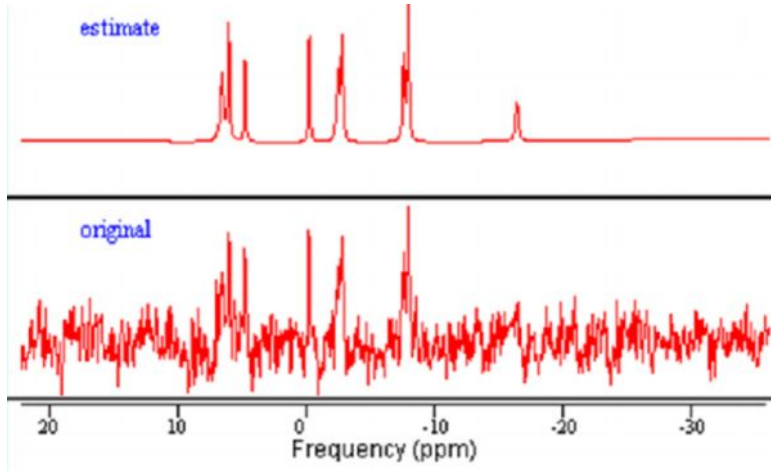
/PCr	g-ATP	a-ATP	b-ATP	Pi	PC	PE	GPC	GPE	pH
<b>N1</b>	0.58	0.49	0.06	0.19	0.18	0.36	0.33	0.21	7.01
<b>N2</b>	0.70	0.87	0.47	0.32	0.24	0.26	0.62	0.08	7.02
<b>N3</b>	0.45	0.81	0.38	0.07	0.34		0.45		6.95
<b>N4</b>	0.28	0.82	0.22	0.44	0.42	0.24	0.46	0.25	7.01
<b>N5</b>	0.66	1.36	0.36	0.24	0.64		0.61		6.73
<b>N6</b>	0.15	0.73	0.91	0.13	0.36		0.28	0.15	7.09
<b>N7</b>	0.61	1.22	0.62	0.29	0.46		0.48		7.01
<b>N8</b>	0.53	0.70	0.68	0.06	0.68		0.53		6.93
<b>DNET1</b>	0.25	0.13	0.19	0.15	0.64	0.33	0.27	0.23	7.0
<b>Menenjiyom</b>	2.15	2.47	0.68	0.79	1.25	1.31	-	-	7.18
<b>Tumor</b>	0.42	0.30	0.81	0.17	0.98		2.52		6.9



pH = 7.01  
PME/PCr = 0.54  
PDE/PCr = 0.54  
Pi/PCr = 0.19  
 $\gamma$ -ATP/PCr = 0.58  
 $\alpha$ -ATP/PCr = 0.49  
 $\beta$ -ATP/PCr = 0.06

Şekil 12: Normal insan beyininde örnek fosfor spektroskopi.





pH = 7.18  
PME/PCr = 2.5  
Pi/PCr = 0.79  
γ-ATP/PCr = 1  
α-ATP/PCr = 2.47  
β-ATP/PCr = 0.67

Şekil 13: Menenjiyom hastasında fosfor spektroskopisi örneği.

## 11. TARTIŞMA:

Beyin tümörleri, malign tümörler içinde en öldürücü olan ve en az kontrol edilebilen tümörlerdir (36). ABD' de beyin tümörleri tüm kanserlerin %1,5' ini oluşturur (37) . Nadir görülen tümörler olmakla birlikte, bütün toplumlardaki kansere bağlı ölümlerde, ilk beş nedenden biridir (38). Kansere bağlı ölümlerin % 2'sinden gliomlar sorumludur (39). ABD'de her yıl 39.500 civarında erişkin insan beyin tümörü tanısı almaktadır ve bu vakaların 17.000 tanesi yüksek evreli glial tümörler olarak rapor edilmiştir (%1.3)(35). Çocukluk çağının da en sık görülen solid tümörleridir. Beyin tümörleri 15 yaşın altındaki çocuklarda kansere bağlı ölümlerde 2'nci sırayı alır. 15-34 yaş arası adölesan ve adultlarda 3'ncü sırayı almaktadır. Bununla birlikte en sık 45 yaş üzerindeki insanlarda ortaya çıkarlar (40).

Beyin tümörü şüphesi ile gelen hastalarda tanıda en yararlı radyolojik yöntem MRG' dir. MRG' de anatomik anormallikler, MRS' de biyokimyasal bozukluklar tespit edilebilir. MRS, MRG' den daha erken tanı konulmasını sağlar. İncelenen bölgede normal olan ve olmayan doku arasındaki metabolik spektraya göre patolojik sürecin metabolik durumu anlaşılabilir. MRS, non- invaziv olarak metabolik durum hakkında bilgi veren tek tanı yöntemidir (41).

MRS' de kullanılabilen bazı atomlar  $^{31}\text{P}$ ,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{1\text{H}}\text{-}^{13}\text{C}$ ,  $^{23}\text{Na}$ ,  $^{19}\text{F}$  florin'dir. Diğer manyetik nükleuslarla karşılaştırıldığında ,MRS' de genellikle, yüksek

manyetik sensitivitelere nedeni ile hidrojen çekirdekleri (proton) kullanılır (27) . Bunun nedeni diğer manyetik momente sahip çekirdeklere göre yüksek duyarlılıkları ve organik yapılarda bol miktarda bulunmasıdır (28).

H-1 MRS kullanılarak normal beyin dokusunda tespit edilebilen metabolitler:

MI: Myoinositol

Cho: Kolin

Cr: Kreatin

NAA: N- asetil aspartat

Glx: Glutamin ve Glutamat

Normal beyin dokusunda elde edilen bu metabolitler dışında, değişik patolojilerde, proton MRS kullanılarak tespit edilen diğer metabolitler ise laktat ve lipid'dir (39).

Fosfor manyetik rezonans spektroskopisi ATP, membran fosfat gibi beyin metabolitleri ve intrasellüler pH' ın in vivo ve noninvaziv ölçümünü sağlayan bir yöntemdir (32).

Hücre membran fosfolipidlerinin görevinin membranda pasif yapısal komponent olma özelliklerinden ziyade hücre fonksiyonlarının düzenlenmesinde aktif olarak yer aldığı anlaşılmıştır. Sekonder mesenjerlar hücre proliferasyonu ve diferansiasyonun düzenlenmesinde rol alır. Bu nedenle normal ve tümöral dokuların fosfolipid kompozisyonlarının bilinmesi önem kazanmıştır. Bu günkü çalışmalar göstermektedir ki, kolin fosfolipidleri bile (fosfotidilkolin, sfingomyelin, ve bunların metabolitleri) sekonder mesenjer olarak görev alır ve mitojenik sinyal iletiminde rol oynarlar(33).

Beyin fosfolipidlerinin (PL) <sup>31</sup>P MRS ile in- vivo ölçümü, PL prekürsörlerinin (PME) biyosentezine ve PL katabolizması (PDE) ürünlerine bağlıdır. Bu çalışmalar göstermiştir ki, PME ve PDE konsantrasyonu tümörlü dokularda daha fazladır. PME/ PDE oranı, membran fosfolipid pateni hakkında bilgi verir Bu orandaki değişiklik, membran sentez ve metabolik turnoverı belirler. PME konsantrasyonundaki artış hücre proliferasyonunu ve membran sentezinde artışı gösterir(44).

Fosfokreatin (PCr) ve beta- adenzin tri fosfat ( $\beta$ -ATP) fosforilatif enerji metabolizmasının, fosfomonoester (PE, PCh), fosfodiester (GPE, GPC) membran sentez ve yıkımının markerlarıdır (42).

PME birçok monoesteri içerir. Fosfatidilethanolamin normal ve tümörlü dokuda bulunan majör komponent, fosfokolin minör komponenttir (42).

Pi, birçok dokuda bulunan serbest intrasellüler inorganik fosfatı temsil eder. Kemik yapıdaki mineral fosfat ve bağlı fosfat büyük bir kısmını oluşturur (42).

PDE, glisero-3-fosfoethanolamin ve glisero-3-fosfokolin gibi mobil fosfolipidleri içerir. PCr rezonans sadece PCr molekülünü içerir. Dar spektrumlu PCr piki 0 ppm referans noktası olarak alınır.  $\gamma$ -ATP rezonans, ATP' nin  $\gamma$  komponentini oluşturur. Buna, ADP' nin  $\beta$ - fosfatı da az miktarda katkıda bulunur.  $\alpha$ - ATP rezonans ATP' nin  $\alpha$ - fosfatından oluşur. Buna ADP' nin  $\beta$ - fosfatı da az miktarda katkıda bulunur.  $\beta$ - ATP, ATP' nin  $\beta$  komponentinden başka molekül içermez, bu nedenle ATP referans noktası olarak kabul edilir (43,44).

Fosfor MR spektroskopisi ile ayrıca H spektroskopiden farklı olarak inorganik fosfat (Pi) ve PCr piklerinin frekans değerleri farkını (d) kullanarak intrasellüler pH' ı aşağıdaki formülle ölçebiliriz (33) .

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

Yapılan çeşitli çalışmalarda normal beyin dokusu ve beyin tümörü karşılaştırıldığında, fosfor metabolit miktarlarında fark olduğu anlaşılmıştır. Pi/PCr ve  $\beta$ -ATP/PCr değerlerindeki yükselmeler oksijen yetersizliğini belirlerken, PME ve PDE değerlerindeki yükselmeler membran sentez ve yıkımının göstergeleridir (33).

Bizim çalışmamızda, evre 2 gliom (astroitom)' lu olguda pH normal (7.0) bulundu; ATP' de azalma (0.13-0.25) fosforilizasyon mekanizmasında yavaşlamayı, PDE (0.97) artışı (membran yıkımında artış) göstermektedir. Evre 1 posterior fossa menenjiomlu olguda PDE artışı membran yıkımında artışı, PCr azalması enerji azalmasını göstermektedir. Atipik menenjiom olgusunda pH' da artış ( 7.18) bulundu. PME/PCr artışı (2.56) membran sentezinde artışı, Pi/PCr artışı (0.79) oksijen yetersizliğini göstermektedir. Metastatik akciğer adenokanserli olgumuzda  $\gamma$ -ATP/PCr = 1,  $\alpha$ -ATP/PCr = 2.47,  $\beta$ -ATP/PCr = 0.67 oranları fosforilizasyonda artışı

göstermektedir.  $PME/PCr = 0.99$ ,  $PDE/PCr = 1.28$ ,  $\alpha\text{-ATP}/PCr = 0.94$ ,  $\beta\text{-ATP}/PCr = 0.63$  olarak bulundu. PME ve PDE değerlerindeki artış membran sentez ve yıkımındaki artışı göstermiştir. ATP değerlerindeki artış ise fosforilasyon mekanizmasındaki hızlanmayı belirtmektedir.

Grade 4 glioblastom olgusunda  $PDE/PCr = 0.72$ ,  $\gamma\text{-ATP}/PCr = 0.52$ ,  $\alpha\text{-ATP}/PCr = 0.62$ ,  $\beta\text{-ATP}/PCr = 0.65$  olarak bulundu. PDE değerlerinde yükselme (0.72) membran yıkımında artışı göstermektedir. Legnhardt ve ark' nın yaptığı çalışmada düşük evreli gliomlarda fosfolipid yıkım ürünlerinde (PME/PDE) normal gönüllülere göre anlamlı farklılık bulunmadı. Astrositom ve glioblastomlar karşılaştırıldığında ise major PL yıkım ürünlerinde %22-55' lik azalma görüldü (44). Hubesch ve ark' nın 8 anaplastik astrositom, 1 gliosarkom, 1 GBM ve 2 meningiomlu hasta ile yaptığı çalışmada  $PCr/Pi$  değerinde normal gönüllülere göre azalma görüldü.  $Pi'$  de anlamlı farklılık gözlenmedi. Diğer tüm fosfor metabolitlerinde azalma görüldü (45). Aintz ve ark' nın yaptığı çalışmada, 7 tane evre 2 gliomlu hastalarda ortalama pH değeri normale göre alkali ( $p < 0.05$ ) bulundu. Düşük ve yüksek enerjili fosfat değerlerinde normale göre anlamlı farklılık saptanmadı ( $PCr/\alpha\text{-NTP}: 0.5$ ,  $Pi/\alpha\text{-NTP}: 0.16$ ,  $PCr/Pi: 1.49$ )  $PDE/\alpha\text{-NTP}$  değeri 2,63 ölçülmüş olup normale göre (3,65) düşük bulundu,  $PME/\alpha\text{-NTP}$  değerinde anlamlı farklılık gözlenmedi (0.40). 11 glioblastomalı hastada pH değeri (ortalama 7.12) normale göre yüksek bulundu. Yüksek ve düşük enerjili fosfat değerlerinde anlamlı farklılık izlenmedi ( $PCr/\alpha\text{-NTP}: 0.48$ ,  $Pi/\alpha\text{-NTP}: 0.17$ ,  $PCr/Pi: 1.79$ ).  $PDE/\alpha\text{-NTP}$  normale göre azalmıştı (2.81). Normale göre en büyük fark meningiomlu hastalarda (12) bulundu. Bu hastalarda belirgin alkalizasyon (pH: 7.04), fosfokreatin pikerinde azalma ( $p < 0.0001$ ) ve fosfodiester değerlerinde belirgin azalma ( $p < 0.0001$ ) saptandı (32,33).

Şimdiki durumda fosfor spektroskopisi verileri yüzeyel koille alınmakta olup, bu verisi alınabilecek tümörlerin sadece derin olmayan tümörler olmasına sebep olmakta ve astrositomlar gibi sıkça derin beyaz cevher yerleşimi tercih eden tümörlerin verileri alınamamaktadır. Bu problem üç boyutlu ve tüm beyin veri alımı sağlayacak bir hacim koili ile çözümlenebilir. Fosfor spektroskopisi verilerinin alımı sinyalinin düşük olması sebebiyle proton spektroskopisiye göre daha uzun sürmektedir ve tek voksel veri alımı yapılmaktadır. Hacim koili multi voksel çalışma yapılmasına olanak

sağlayacaktır. Fakat, sinyal düşüklüğü sebebiyle fosfor spektroskopisi voksellerinin büyük olması yine de gerekecek ve bu kısmi hacim problemlerine yol açmaya devam edebilecektir. 7T gibi daha yüksek manyetik alanlı tarayıcılar çok daha kaliteli fosfor spektroskopisi verisi alınmasına olanak sağlayacaktır(32,33).

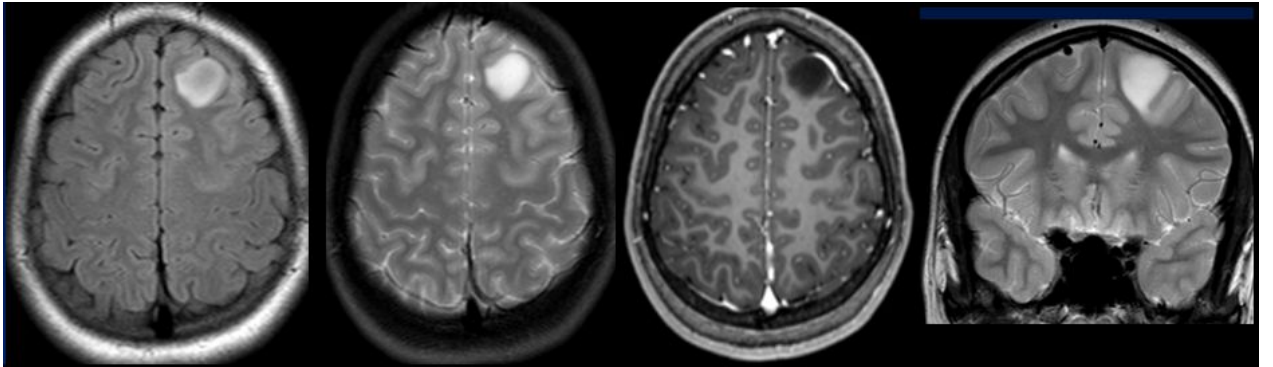
Sonuç olarak fosfor spektroskopisinin uzun çalışma süresi ve düşük rezolüsyon gibi bir takım dezavantajları vardır. Ancak metabolitlerin ayrı ayrı değerlendirilebilmesi, pH ve Mg değerlerinin ölçülmesi, H MRS' ye göre avantajlarıdır. Bu bilgiler, beyin tümörlerinin metabolizmasını anlamada önemlidir (32,33).

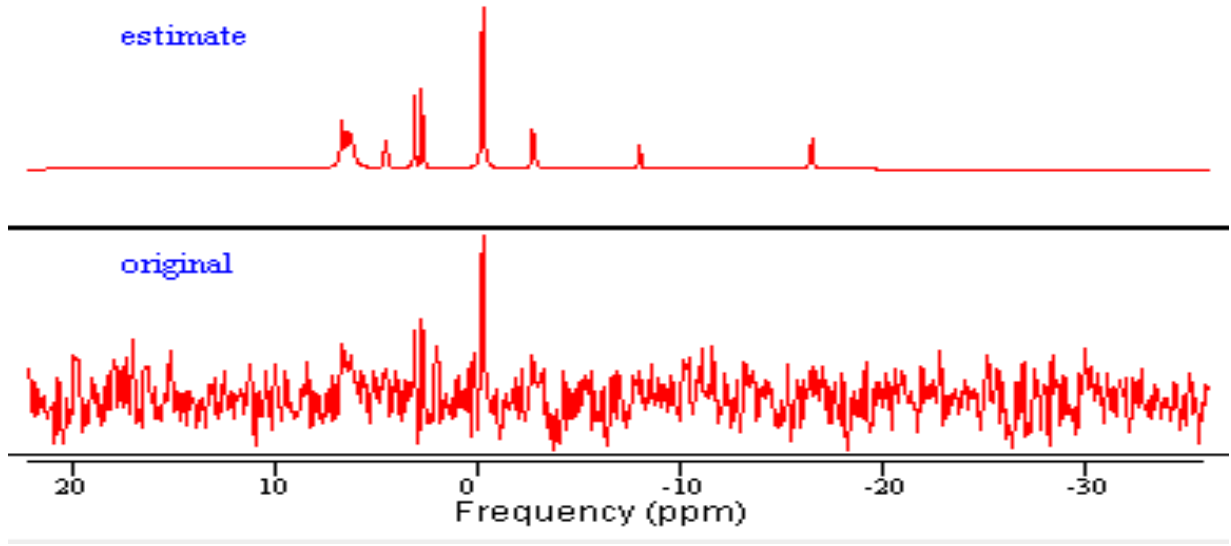
## 12. SONUÇ:

Fosfor spektroskopisi standard proton spektroskopiden farklı olarak özel sekans gelişimine gerek olmadan dokudaki oksijen yetersizliği ve asidite hakkında direkt bilgi sağlamaktadır. Ayrıca, H spektroskopisinde membran yapım ve yıkımı aynı Cho piki ile ifade edilirken, fosfor spektroskopisi PME ve PDE piklerini birbirinden ayırt edebilmek için membran sentez ve yıkım değerlerinin ayrı ayrı ölçümüne olanak sağlamaktadır. Daha fazla sayıda olgu ile yapılacak çalışmalarımız fosfor spektroskopisinin hem normal beyindeki hem de çeşitli beyin patolojilerindeki değerlerinin daha doğru ve tekrarlanabilir şekilde tanımlanmasına olanak sağlayacaktır(32).

## 13. OLGU ÖRNEKLERİ:

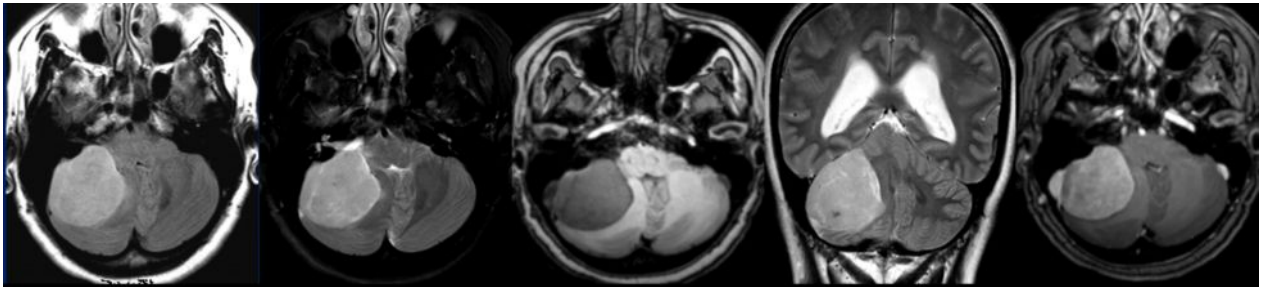
### 1. OLGU:

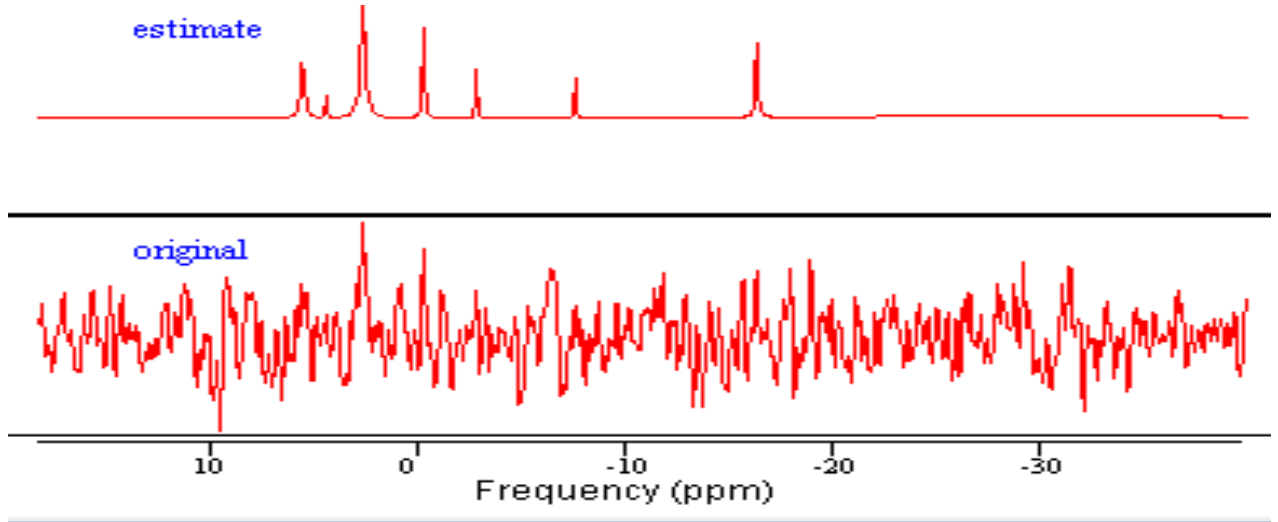




15 yaşında bayan hastanın yapılan kontrastlı MR incelemesinde sol frontal lob superior girus düzeyinde kortikal yerleşimli, T1 hipo, T2 hiperintens, kontrastlı sekanslarda kontrast tutulumu gözlenmeyen 22x20x12 mm lezyon saptandı. Patoloji sonucu grade 2 astrositom gelen hastanın yapılan fosfor spektroskopisinde pH =7.0 normal bulundu. ATP' de azalma (0.13-0.25) fosforilizasyon mekanizmasındaki yavaşlamayı, PDE' deki artış (0.97) membrane yıkımındaki artışı göstermektedir.

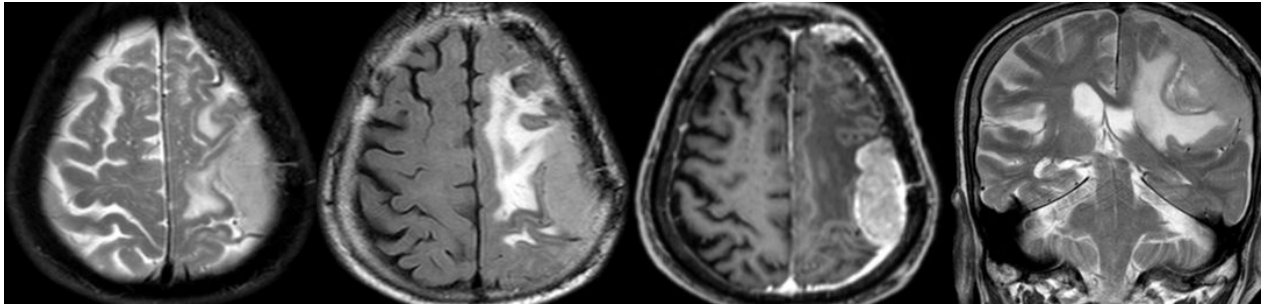
## 2. OLGU:

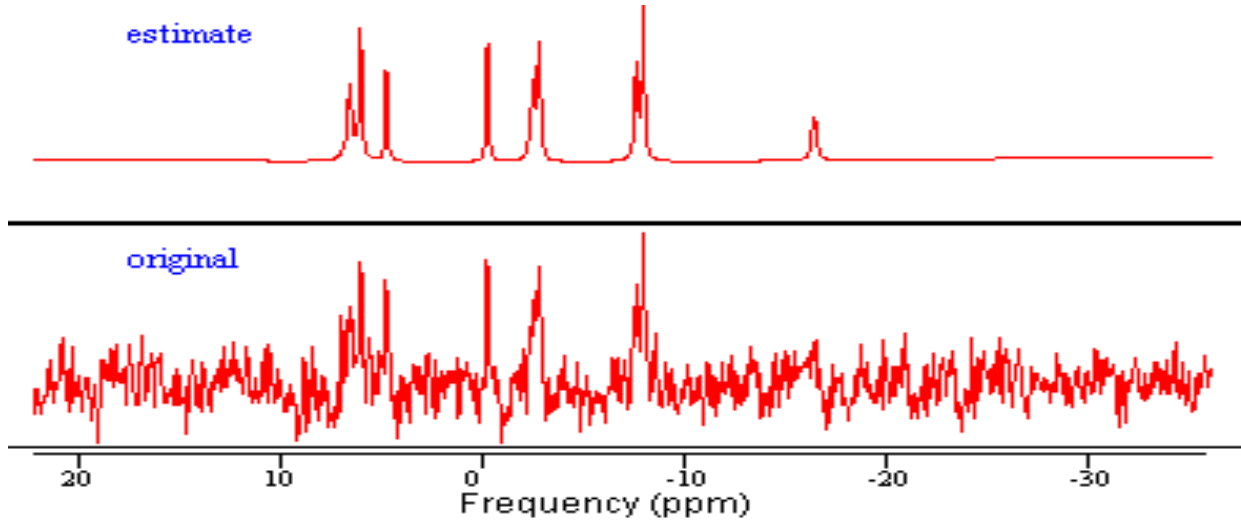




45 yaşında bayan hastanın yapılan MR incelemesinde sağ serebellar hemisfer lateralinde, ekstraaksiyel yerleşimli, tüm sekanslarda kortikal gr cevher ile izointens, 4.5 cm çaplı, yoğun kontrastlanan memenjiyom ile uyumlu olabilecek lezyon saptandı. Yapılan fosfor spektroskopisinde elde edilen PDE' de artış membrane yıkımındaki artışı, PCr' deki azalma enerji azalmasını göstermektedir.

### 3. OLGU:

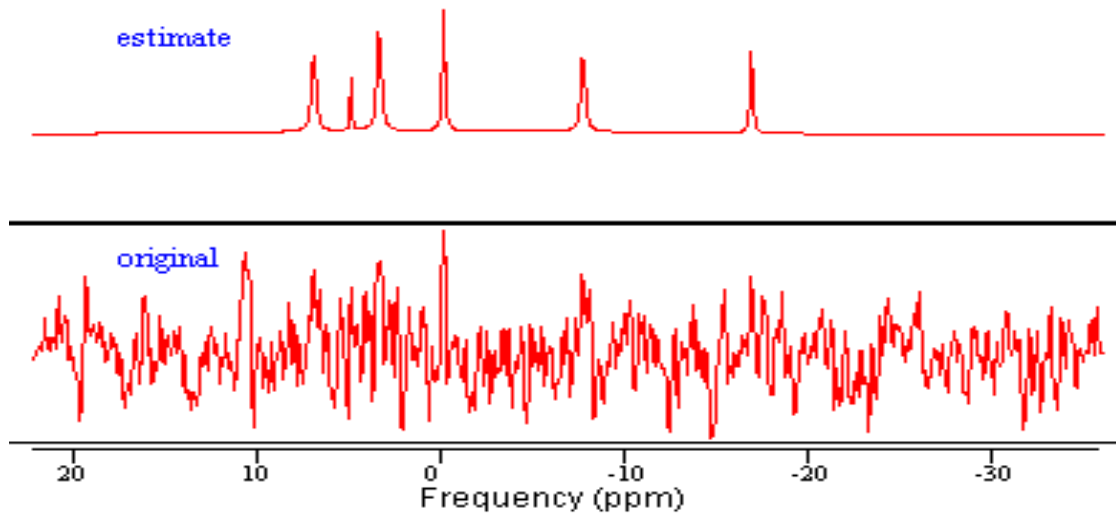
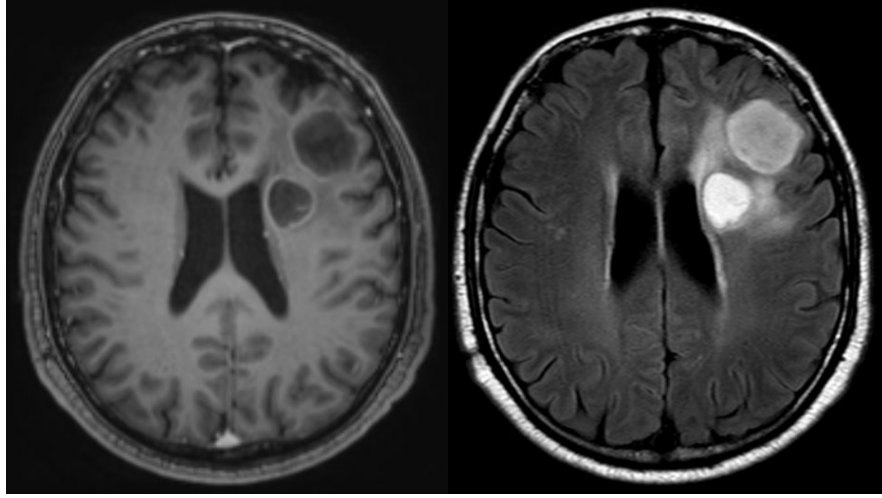




78 yaşında erkek hastanın yapılan beyin MR incelemesinde, sol parietal lob komşuluğunda 46x26x58 mm ve frontotemporal bölge boyunca 103x51x15 mm boyutlarında, ekstraaksiyel yerleşimli, tüm sekanslarda kortikal gri cevher ile izointens, frontoparietal alanlarda, sentrum semiovale, korona radiatada yaygın vazogenik ödem oluşturan ve yoğun kontrastlanan enplak menenjiyomlar izlendi. Patoloji sonucu atipik menenjiyom gelen hastanın yapılan fosfor MR spektroskopisinde, pH' da artış (7.18) görüldü ve bu değer literatürde Maintz ve ark' nın bulduğu değerlerle korreleydi. Ayrıca PME/ PCr' de artış membrane sentezinde artışı, Pi/ PCr' deki artış (0.79) oksijen yetersizliğini göstermekteydi.  $\gamma$ -ATP/PCr: 1,  $\alpha$ -ATP/PCr: 2.47,  $\beta$ -ATP/PCr: 0.67 değerleri fosforilizasyondaki artışı göstermekteydi.

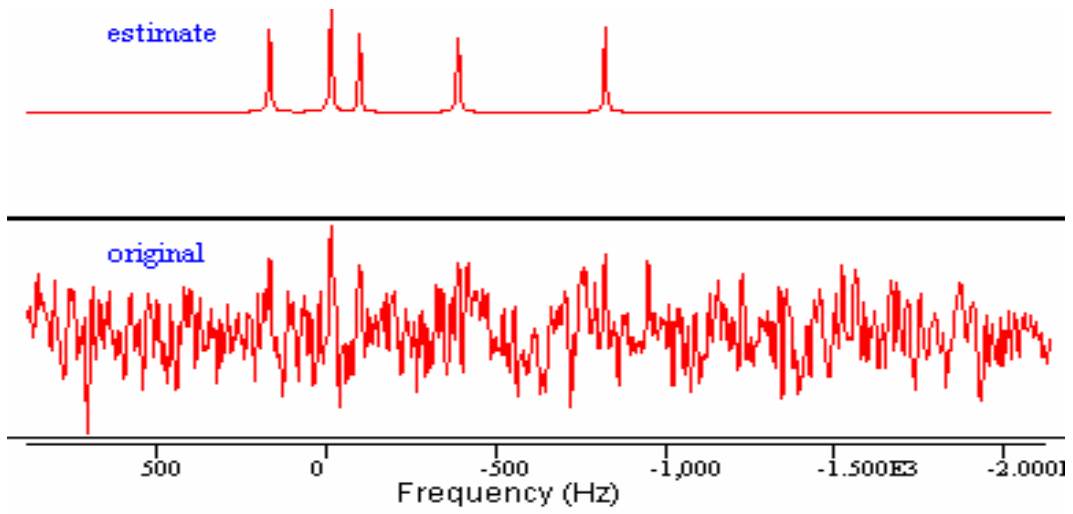
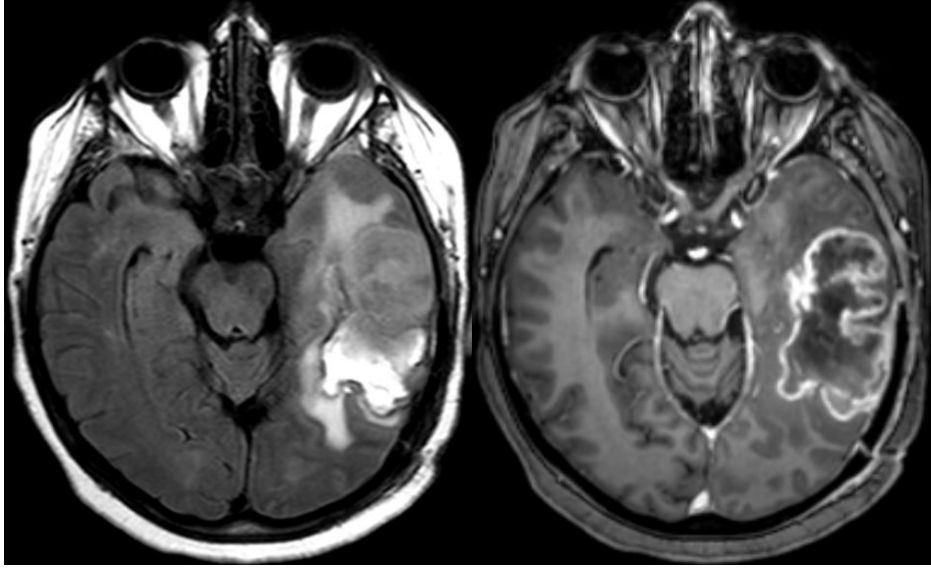


#### 4. OLGU:



61 yaşında erkek hastanın yapılan beyin MR incelemesinde, sol frontal lobda, korona radiatada ve sol inferior frontal girus düzeyinde, subkortikal yerleşimli, 31x29mm ve 19x19 mm boyutlarında çevrelerinde vertekse kadar uzanan geniş ödem alanı izlenen, IV kontrast sonrası çevrelerinde ring tarzında kontrast tutulumu saptanan 2 adet lezyon mevcuttu. Lezyonlar primer malinitesi bilinen hastada metastaz olarak değerlendirildi. Yapılan 31 P MRS' de PME/ PCr: 0.99, PDE/ PCr: 1.28,  $\alpha$ -ATP/PCr = 0.94,  $\beta$ -ATP/PCr = 0.63 bulundu. PME ve PDE değerlerindeki artış membran sentez ve yıkımındaki artışı göstermektedir. ATP değerindeki artış ise fosforilasyon mekanizmasındaki hızlanmayı belirtmektedir.

## 5. OLGU:



57 yaşında erkek hasta, yapılan MR incelemesinde sol temporal lob yerleşimli, temporookspital bileşkeye uzanım gösteren, kortikal tabanlı, fokal leptomeninjiyal yayılım bulunan, içerisinde hematoma bulunan 65x35x35 mm boyutlarında lezyon saptandı. Yapılan 31P MRS' de PDE/PCr = 0.72,  $\gamma$ -ATP/PCr = 0.52,  $\alpha$ -ATP/PCr = 0.62,  $\beta$ -ATP/PCr = 0.65 bulundu. PDE değerindeki yükselme (0.72) membrane yıkımındaki artışı göstermektedir.

## 14. ÖZET

### Amaç:

Fosfor manyetik rezonans spektroskopisi ATP, membran fosfat gibi beyin metabolitleri ve intrasellüler pH' ın in vivo ve noninvaziv ölçümünü sağlayan bir yöntemdir. Yapılan çeşitli çalışmalarda normal beyin dokusu ve beyin tümöründe fosfor metabolit miktarlarında fark olduğu anlaşılmıştır. Pi/PCr ve  $\beta$ -ATP/PCr değerlerindeki yükselmeler oksijen yetersizliğini belirlerken, PME ve PDE değerlerindeki yükselmeler membran sentez ve yıkımının göstergeleridir. Biz bu çalışmamızda normal volunterler ile beyin patolojisi olan hastalar arasında beyin fosfor metabolitleri arasındaki farkları ortaya koyduk.

### Gereç ve Yöntem:

Çalışmaya 8 normal gönüllü ve 5 hasta dahil edildi. Tüm ölçümler 3T Philips MRG cihazında yüzey fosfor P-140 koil kullanılarak gerçekleştirildi. Olgulardan tümürlü veya normal bölgelerde  $3 \times 3 \times 3 \text{ cm}^3$  boyutunda tek vokselde fosfor spektroskopisi (TR=4500 ms, spektral band genişliği = 3000 Hz, 1024 data points, 128 ölçüm, zaman = 9:54 dakika) verisi alındı. Elde edilen fosfor spektroskopisi verileri JMRUI adlı yazılım paketinin içindeki AMARES programı kullanılarak "time-domain" analizine tabii tutuldu. Her spektra gerekli faz düzeltmesi yapıldıktan sonra 10-15 Hz Gaussian filtreden geçirildi. Sonra spektranın baseline düzeltmesi yapıldı. Piklerin frekans yerleri yaklaşık olarak AMARES programına verildi ve çeşitli ön bilgiler (piklerin frekans farkları gibi) ile programın çalışması optimize edildi. PCr pik yeri 0 ppm referans noktası olarak belirlendi. PE (6.77 ppm), PCh (6.23 ppm), Pi (4.8 ppm), GPE(3.48 ppm), GPC(2.95 ppm),  $\gamma$  - ATP (-2.4 ppm),  $\alpha$ -ATP(-7.5 ppm),  $\beta$ - ATP (-16 ppm) piklerinin intensiteleri ve intrasellüler pH değerleri AMARES programı ile hesaplandı.

### Sonuç:

Fosfor spektroskopisi standard proton spektroskopiden farklı olarak özel sekans gelişimine gerek olmadan dokudaki oksijen yetersizliği ve asidite hakkında direkt bilgi sağlamaktadır. Ayrıca, H spektroskopide membran yapım ve yıkımı aynı Cho piki ile

ifade edilirken, fosfor spektroskopi PME ve PDE piklerini birbirinden ayırt edebilmek için membran sentez ve yıkım değerlerinin ayrı ayrı ölçümüne olanak sağlamaktadır. Daha fazla sayıda olgu ile yapılacak çalışmalarımız fosfor spektroskopinin hem normal beyindeki hem de çeşitli beyin patolojilerindeki değerlerinin daha doğru ve tekrarlanabilir şekilde tanımlanmasına olanak sağlayacaktır. Çalışmalarımız bu yönde devam etmektedir.

#### 14. KAYNAKLAR:

1. Lampman DA, Murdoch JB, Paley M. In vivo proton metabolite maps using the MESA 3D technique. *Magn Reson Med*. 1991;18(1):169-80.
2. Dowling C, Bollen AW, Noworolski SM, et al. Preoperative proton MR spectroscopic imaging of brain tumors: correlation with histopathologic analysis of resection specimens. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22(4):604-12.
3. Aksoy FG, Lev MH. Dynamic contrast-enhanced brain perfusion imaging: technique and clinical applications. *Semin Ultrasound CT MR*. 2000;21(6):462-77.
4. Nambu K, Suzuki R, Hirakawa K. Cerebral blood flow: measurement with xenon-enhanced dynamic helical CT. *Radiology*. 1995;195(1):53-7.
5. Aksoy FG, Yerli H. [Dynamic contrast-enhanced brain perfusion imaging: Technique, pitfalls and problems]. *Tani Girişim Radyol*. 2003;9(3):309-14.
6. Arioz U, Oguz KK, Senturk S, Cila A. Multislice mapping and quantification of brain perfusion MR imaging data: a comparative study of homemade and commercial software. *Diagn Interv Radiol*. 2005;11(4):182-8.
7. Yang S, Wetzel S, Law M, Zagzag D, Cha S. Dynamic contrast-enhanced T2\*-weighted MR imaging of gliomatosis cerebri. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;23(3):350-5.
8. Şeftalioğlu A. Genel İnsan Embriyolojisi, 1991.
9. Sadler TW. Langman's Medical Embryology egyption Edition ed. North Caroline, 1990: 352-387.
10. Yıldırım PDM. Temel Nöroanatomî, 2000.
11. Bahar S. Sinir Sisteminin Kısa Anatomisi. 2001.
12. Arıncı PDK. Anatomî. Ankara, 1995.
13. Alkan F. Sinir Dokusu ve Sinir Sistemi.
14. Guyton C, Hall, J. Textbook of Medical Physiology: W. B. Saunders, 2005: 1116.
15. Ganong W. Review of Medical Physiology. Hall do Brasil ed. Canada, 1993: 111-241.
16. Yakan B. Merkezi Sinir Sistemi Histolojisi. Erciyes Tıp Fakültesi Ders Notları; p. 62.
17. Demir N. Sinir Sistemi Histolojisi ve Embriyolojisi. 2009; p. 26.

18. Jungueria LC, Carneiro, J. Basic Histology. Padua, Italy, 1995: 152-181.
19. B. T. Malign Asrositer Tümörlü Hastalarda Yaşam Süresini Etkileyen faktörler ve Kİ-67 (MIB 1) Proliferasyon İndeksinin Prognoz Üzerine Etkisi. İstanbul: Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Nöroşirurji Kliniği, 2004.
20. M. L. Brain Tumors. The New England Journal of Medicine. 2001;344:114-23.
21. W. A. Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine. California, 2009.
22. Tuncel E. Klinik Radyoloji. Bursa, 1994: 1-245.
23. Atlas W. Scott, Magnetic Resonans Imaging of the Brain and Spine. 2009.
24. Richars TL BJ. Magnetic Resonance brain spectroscopy;basic concepts with emphasis on multipl sclerosis. Int J Neuroradiology. 1996;2:123-33.
25. Odebland E, Lindstrom, G. Some preminary observation on the proton MR in biologic samples. Acta Radiol. 1996(43):496.
26. Damadian R. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. Science. 1971;171(976):1151-3.
27. Weisman ID BL, Maxwell LR,. Recognition of cancer in vivo by nuclear MR. Science. 1972:1288-90.
28. Bendall MR, de Hollander JA, Arias-Mendoza F, Rothman DL, Behar KL, Shulman RG. Application of multipulse NMR to observe 13C-labeled metabolites in biological systems. Magn Reson Med. 1985;2(1):56-64.
29. Rudkin TM, Arnold DL. Proton magnetic resonance spectroscopy for the diagnosis and management of cerebral disorders. Arch Neurol. 1999;56(8):919-26.
30. B. S. MR Spektroskopi' nin Beyin Tümörlerindeki Önemi. İstanbul: Vakıf Gureba Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2005.
31. Buchli R, Martin E, Boesiger P, Rumpel H. Developmental changes of phosphorus metabolite concentrations in the human brain: a 31P magnetic resonance spectroscopy study in vivo. Pediatr Res. 1994;35(4 Pt 1):431-5.
32. Yetımoğlu B, O. Işık E, Cihangiroğlu M. Beyin Patolojilerinin Fosfor Spektroskopi Yöntemi ile Çalışılması: İlk Bulgular. TRD. Antalya2009; p. 164.
33. Arnold DL, Emrich JF, Shoubridge EA, Villemure JG, Feindel W. Characterization of astrocytomas, meningiomas, and pituitary adenomas by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. J Neurosurg. 1991;74(3):447-53.

34. Maintz D, Heindel W, Kugel H, Jaeger R, Lackner KJ. Phosphorus-31 MR spectroscopy of normal adult human brain and brain tumours. *NMR Biomed.* 2002;15(1):18-27.
35. Trojanowski T, Peszynski J, Turowski K, et al. Quality of survival of patients with brain gliomas treated with postoperative CCNU and radiation therapy. *J Neurosurg.* 1989;70(1):18-23.
36. CBTRUS (Central Brain Tumor Registry of the United States) 2002-2003 Report on Primary Brain Tumors in the United States. Chicago,. Central Brain Tumor Registry of the United States,, 2003.
37. Cancer Facts and figures. Atlanta: American Cancer Society, Surveillance Research, 2002.
38. H O. Neoplastic and Related Lesions. *Fundamentals of Neuropathology*1983; p. 183-200.
39. Weingart J, Brem H. Biology and therapy of glial tumors. *Curr Opin Neurol Neurosurg.* 1992;5(6):808-12.
40. Smith JK, Castillo M, Kwock L. MR spectroscopy of brain tumors. *Magn Reson I maging Clin N Am.* 2003;11(3):415-29, v-vi.
41. Jensen E, Miller J WPC, Neufeld R. Grey and white matter differences in brain energy metabolism in the first episode schizophreniz: 31P- MRS chemical shift imaging at 4 Tesla. *Neuroimaging* 2006;146:127- 35.
42. Hubesch B, Marinier DS, Hetherington HP, Twieg DB, Weiner MW. Clinical MRS studies of the brain. *Invest Radiol.* 1989;24(12):1039-42.
43. Lehnhardt FG, Rohn G, Ernestus RI, Grune M, Hoehn M. 1H- and (31)P-MR spectroscopy of primary and recurrent human brain tumors in vitro: malignancy-characteristic profiles of water soluble and lipophilic spectral components. *NMR Biomed.* 2001;14(5):307-17.
44. Hubesch B, Sappey-Marinier D, Roth K, Meyerhoff DJ, Matson GB, Weiner MW. P-31 MR spectroscopy of normal human brain and brain tumors. *Radiology.* 1990;174(2):401-9.