

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BEYİN VE SİNİR CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

**GLİOMALARDA MR SPEKTROSKOPİ İLE
Ki-67 PROLİFERASYON İNDEKSİ ARASINDAKİ
KORELASYONUN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ebru GERÇEK AKTAŞ

TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Fatih S. EROL

ELAZIĞ -2008

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ömer L. ERHAN.....

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tez standartlarına uygun bulunmuştur.

Yrd. Doç. Dr. Fatih S. EROL.....

Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Fatih S. EROL

Danışman

Uzmanlık Sınav Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince gerek tıbbi gerekse hayata dair eşsiz bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Fırat Üniversitesi Nöroşirurji Kliniği Anabilim Dalı Başkanı Sayın Yrd. Doç. Dr. Fatih S. EROL' a

Tez konusunun belirlenmesi sırasında yardımlarını esirgemeyen, cerrahi nosyon kazanmamda büyük katkıları olan Sayın Yrd. Doç. Dr. Metin KAPLAN' a

Asistanlığım süresince benden desteklerini esirgemeyen hocalarım Sayın Doç. Dr. Faik ÖZVEREN ve Doç. Dr. Cahide TOPSAKAL' a

Birlikte çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimizin tüm sekreter, hemşire ve görevlilerine,

Beni yetiştiren ve hekimlik mesleğini seçmeme vesile olan sevgili aileme,

Ve

Her zaman olduğu gibi tezimin gerçekleşmesi sırasında da hep desteğini bulduğum sevgili eşime

SONSUZ TEŞEKKÜRLER.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ.....	3
3. 1 TARİHÇE	3
3. 2. BEYİN TÜMÖRLERİ SINIFLANDIRILMASI	4
3. 3. EPİDEMİYOLOJİ.....	5
3. 4. ASTROSİTER TÜMÖRLER	6
3.4.1 Mitotik Figür Sayısı.....	12
3.4.2 H Timidin	12
3.4.3 Bromodeoksiüridin Iododeoksiüridin	12
3.4.4 Nükleolar organize edici bölge ilişkili proteinler	12
3.4.5 Endotelin-1	13
3.4.6 Ki-67 / MIB 1	14
3.5 MR SPEKTROSKOPİ.....	16
3.5.1 Spektrumun Sayısal Değerlendirilmesi	19
3.5.2 Normal Metabolit Oranları.....	19
3.5.3 Metabolitlerin Klinik Önemi.....	22
3.5.4 Beyin Metabolizması Enerji Üretimi.....	22
3.5.5 Klinik MRS’de Saptanan Metabolitler	23
3.5.5.1 Kreatin	23
3.5.5.2 Laktat.....	24
3.5.5.3 Myo-inositol.....	25
3.5.5.4 N-Asetylaspartate.....	25
3.5.5.5 Glutamat-Glutamine.....	26
3.5.5.6 Lipitler	27
3.5.5.7 Kolin.....	27
3. 6 BEYİN TÜMÖRLERİNDE MRS.....	29
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
4.1 RADYOLOJİK İNCELEME.....	32
4.2 PATOLOJİK İNCELEME.....	32
4.3 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	33

5. BULGULAR.....	34
6. TARTIŞMA.....	49
7. KAYNAKLAR.....	55
8. ÖZGEÇMİŞ	65

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1. MRS 'de yaş ve pik değerleri	20
Şekil 2. MRS 'de değişik yaşlardaki normal bazal spektral değerler.....	21
Şekil 3. GBM'li hastanın Ki-67 ile boyanmış patoloji görüntüsü	37
Şekil 4. AA'lı hastanın Ki-67 ile boyanmış patoloji görüntüsü	37
Şekil 5. Düşük grade'li hastanın Ki-67 patoloji görüntüsü	38
Şekil 6. (A, B) GBM' li hastanın spektroskopik görüntüsü.....	40
Şekil 7. Ki-67 proliferasyon indeksi ile Cho arasındaki ilişki.....	41
Şekil 8. Ki-67 proliferasyon indeksi ile Lipit düzeyi arasındaki ilişki ...	42
Şekil 9. (A,B) Düşük grade'li hastanın spektroskopik görüntüsü.....	44
Şekil 10. (A,B) AA' lı hastanın spektroskopik görüntüsü	46
Şekil 11. Ki-67 ile Ch/NAA düzeyi arasındaki ilişki	47
Şekil 12. Ki-67 ile Cho/Cr düzeyi arasındaki ilişki	48

KISALTMALAR

AA	: Anaplastik Astrositom
AgNOR	: Nükleolar organize edici bölge ilişkili protein
ATP	: Adenozin trifosfat
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BUDR	: Bromodeoksiüridin Iododeoksiüridin
Cho	: Kolin
Cr	: Kreatin
DNA	: Deoksiribonükleik asit
ET-1	: Endotelin-1
ECE	: Endotelin dönüştürücü enzim
GBM	: Glioblastoma multiforme
GFAP	: Glial fibriler asidik protein
Glx	: Glutamat-Glutamine
Kd	: Kilo dalton
Lac	: Laktat
LL	: Laktat-Lipit
MIB I	: Ki-67 monoklonal antikoru
MI	: Myo-inositol
mM	: Milimolar
MR	: Magnetik Rezonans
MRS	: MR Spektroskopisi
NAA	: N-Asetylaspartate
NAAG	: N-acetyl aspartylglutamate

NOR	: Nükleolar organize edici bölge
Ppm	: Parts per million
RNA	: Ribonükleik asit
SNR	: Sinyal noise oranı
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
SSS	: Santral sinir sistemi
T	: Tesla
TE	: Uzun yankı zamanları
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

1. ÖZET

Beyin tümörleri; tüm hastalıklar içinde en dramatik türlerden birini oluşturmaktadır. Beyin tümörü olan hastalarda tümörün proliferatif aktivitesinin tedavi öncesi belirlenmesinin terapötik strateji üzerinde çok önemli bir etkisi vardır. Fakat proliferasyon belirteci olan Ki-67 indeksi ile yapılan histolojik inceleme yalnızca cerrahi yolla elde edilen tümör numunelerine uygulanabilmektedir.

Çalışmamızın amacı beyin tümörlerinde MRS (MR Spektroskopi) ile ölçülebilen kolin (Cho), kreatin (Cr), N-Asetil Aspartat (NAA), lipid seviyeleri ile tümörün proliferasyon aktivitesinin tahmininin mümkün olup olamayacağını araştırmak ve ardından bu seviyeleri cerrahi olarak elde ettiğimiz tümör numunesinin Ki-67 işaretleme indeksi ile karşılaştırmaktır.

Bu çalışmaya Haziran 2005 - Temmuz 2007 tarihleri arasında kliniğimizde cerrahi olarak tedavi edilen 30 gliomalı hasta dahil edildi. 30 hastanın tümüne cerrahi öncesi MRS yapıldı. Postoperatif tümör dokuları immünohistokimyasal boyanma yöntemi ile boyanıp Ki-67 proliferasyon indexi hesaplandı.

Çalışmamızda yüksek grade'li glial tümörlerin hem Ki-67 proliferasyon indekslerinin hemde Cho, lipid, Cho/Cr, Cho/NAA değerlerinin oldukça yüksek olduğu saptandı. İstatistiksel analizlerde MRS'de ki Cho, NAA, lipid, Cho/Cr ve Cho/NAA oranları ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulundu ($p < 0.001$). Bu sonuçlarla glial bir kitlede invivo olarak ölçtüğümüz MRS değerleri ile tümörün proliferasyon aktivitesinin tahmininin mümkün olacağını düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Glial kitle, MR Spektroskopi, Ki-67

2. ABSTRACT

INVESTIGATION OF CORRELATION BETWEEN MRI SPECTROSCOPY AND KI-67 PROLIFERATION INDEX IN GLIAL MASS

Brain tumors form one of the most dramatic types in all diseases. Proliferative activity of tumor or preoperative evaluation of malignancy in brain tumor patients has a very important effect on therapeutic strategy. Histological examination performed with Ki-67 index which is proliferation markers can be applied to tumor samples only that are obtained by surgery.

Purpose of our study is to research whether estimation of choline (Cho), creatine (Cr), N-Acetyl aspartate (NAA), lipid levels that can be measured in brain tumor by MRS (MR Spectroscopy) and proliferation activities of tumor could be possible, and then compare these levels with the Ki-67 marking index of the tumor sample we have obtained by surgery.

30 patients with glioma that have been treated in our clinic between June 2005 and July 2007 were included in this study. Preoperative MRS was applied to all of the 30 patients. Postoperative tumor tissues were stained by immunohistochemical staining method and Ki-67 proliferation index was calculated.

A complete linear relation has been observed in Ki-67 proliferation index linear regression analysis with the Cho, Cho/Cr, Cho/NAA and lipid values obtained from MRS at the end of the study ($p < 0.001$). Finally, it may be considered that estimation of MRS values we have measured in a glioma and proliferation activity of the tumor could be possible.

Key Words: Glioma, MR Spectroscopy, Ki-67

3. GİRİŞ

Beyin tümörleri, tüm hastalıklar içinde en dramatik türlerden birini oluşturur. Erişkinlerde primer beyin tümörleri en sık 6. malignite olarak karşımıza çıkmaktadır (1,2). Son dönemlerde beyin tümörlerinin özellikle tanısında sağlanan gelişmeler beyin tümörlerinin sıklığının artmasında önemli rol oynamıştır. Aynı zamanda cerrahi tecrübelerin ve teknik gelişmelerin ilerlemesi de primer beyin tümörlerinin giderek tedavi edilebilir veya önlenebilir olmasını sağlamaktadır.

Beyin tümörü olan hastalarda tümörün proliferatif aktivitesinin veya malignensisinin operasyon öncesi değerlendirilmesinin, terapötik strateji üzerinde çok önemli bir etkisi vardır. Bir proliferasyon markeri olan Ki-67 işaretleme indeksi ile yapılan histolojik incelemede, gliomalarda yüksek malignensiyi gösteren Ki-67 pozitif hücrelerin miktarı değerlendirilmektedir, fakat bu metod yalnızca cerrahi yolla elde edilen tümör numunelerine uygulanabilmektedir.

Bu çalışmanın amacı; beyin tümörlerinde MR Spektroskopi ile ölçtüğümüz kolin, N- Asetylaspartate, lipid ve kreatin seviyeleri ile tümörün proliferasyon aktivitesinin tahmininin mümkün olup olamayacağını araştırmak ve ardından bu seviyeleri cerrahi olarak elde ettiğimiz tümör numunesinin Ki-67 proliferasyon indeksi ile karşılaştırmaktır.

3.1 BEYİN TÜMÖRLERİ TARİHÇE

Modern beyin tümör cerrahisi 1884'de Rickman Godlee tarafından yapılan operasyon ile başlamıştır (1). Her ne kadar mezolitik çağlarda dahi kraniumda operasyon kanıtları ve 19. yüzyıl öncesinde beyin tümörlerinin çıkarıldığına dair bilgiler mevcut ise de, nörolojik metodlar ile lokalizasyonun yapıldığı ve modern antiseptik cerrahi tekniklerinin uygulandığı ilk modern cerrahi Rickman Godlee

tarafından İngiltere’de yapılmıştır (2) . Modern nöroloji ve nöroanatominin gelişimi ilk olarak Galen tarafından başlatılmış ardından gelen ana gelişmeler ise Andreas Vesalius ve ardından Thomas Willis tarafından sağlanmıştır (3). 19. yüzyıl boyunca tüm cerrahların korkulu rüyası olan süpurasyon, pütrefikasyon ve infeksiyon ise 1850’li yıllarda Lord Joseph Lister tarafından geliştirilen modern antiseptik metodlar sayesinde minimuma indirgenmiştir (1,2). 1884’deki Godlee’nin operasyonundan sonraki beyin tümörleri gelişmeleri ise daha çok cerrahi teknikler ile ilişkilidir.

3.2 BEYİN TÜMÖRLERİ SINIFLANDIRILMASI

Santral sinir sistemi tümörlerinin belirgin çeşitlilik göstermesi nedeni ile herkes tarafından kabul görmüş bir sınıflama gerçekleştirmek zordur. Günümüzde hemen hemen tamamen sınıflama patolojiye dayanmaktadır. Beyin tümörleri ilk olarak 1829’da Cruveilhier tarafından makroskobik olarak tanımlanmış 1836’da ise Bressler tarafından makroskobik olarak sınıflandırılmıştır (3). Ancak beyin tümörlerinin bugünkü sınıflamanın temelini Virchow atmıştır. 1860’da beynin hücrelerarası matriksi olarak nörogliaı tariflemiştir. Yine Virchow tarafından tümörlerin makroskobik ve mikroskobik özellikleri arasında bağlantı kurulmasını sağlamış ve “*glioma*” tarifini de ilk kez yapmıştır. Bailey ve Cushing 1926 yılında gliomaların bir sınıflamasını yaptılar (1,2). Yapmış oldukları şema 14 tümör tipini içermekte idi. Ancak sınıflama karmaşıklığı dolayısı ile geniş bir kabul görmedi. Yirminci yüzyılın ortasında Kernohan yeni ve basit bir sınıflama geliştirdi (3). Daha önce tanımlanmış olan karmaşık histogenetik sınıflama basit 5 glial tümör kategorisine indirgendi. Astrositoma, Ependimoma, Nöroastrositoma, medulloblastoma ve oligodendroglioma. Ancak daha önemlisi, glial tümörleri 4 grade şeklinde kendi içinde gruplandırma sistemini geliştirdi. Bu sistem artan

anaplazi ve azalan farklılaşmayı göstermekte idi. Ancak Grade I ve II arasında, Grade III ve IV arasında bir benzerlik olmasına karşılık, bu iki grup arasında belirgin bir biyolojik davranış farkı mevcut değildi. Bu nedenler ile Ringertz 1950'de 3 grade'li bir sistem ortaya koydu (4). Yine 1980'lerde Doumas ve Duport şimdi St Anne-Mayo diye anılan hücre morfolojik özelliklerine dayanan bir basamaklı grade sistemini ileri sürdü (5). 1993'de WHO (World Health Organisation) tümörlerin sınıflandırmasını yayınlamış ve Grade I-IV arasında tümörler benign'den malign'e doğru sınıflandırmıştır (6). Bu sınıflama histopatolojik özellikler kadar yaşam süresi verilerine de dayanmaktadır. Bugün için en sık kullanılan sistem ise 2000 yılında yeniden gözden geçirilerek düzenlemeler yapılan 1993'deki WHO sınıflandırmasıdır.

3.3 BEYİN TÜMÖRLERİ EPİDEMİYOLOJİ

Santral sinir sistemi tümörleri yeni tanı konulan tüm malignitelerin %2'sini, çocukluk çağı malignitelerinin ise %20'sini oluştururlar (5). Santral sinir sistemi tümörlerinin ilk 15 yaşda yaklaşık % 40-45'i erişkin yaş grubunda ise %50-60'ı astrositer kökenli tümörlerdir (6,7). Santral sinir sistemi tümörleri yaş dağılımı incelendiğinde çocukluk çağında pik yaptığı gözlenir. Yirmi yaşlarından 70 yaşına kadar giderek artan bir sıklık göstererek 70 yaşından sonra tekrar sıklığında azalma saptanır (7). Hemen tüm yaş gruplarında erkeklerde kadınlara göre hafif bir fazlalık saptanmaktadır. Histolojik tiplerine göre insidens incelemelerinde ise çocukluk çağı ile erişkinlerde belirgin farklılık gözlenmiştir. Çocukluk çağında astrositoma ve medulloblastomalar diğer tümörlerden daha sık saptanırken erişkin yaş grubunda ise glial tümörler ve meningiomalar belirgin olarak sık gözlenirler (8). İnsidens çalışmaları, yıllar içinde santral sinir sistemi tümörlerinin sıklığında hafif bir artış olduğunu göstermektedir. Bunun oluşumunda çevresel etkenlerin derecesinin ne

olduğu tartışmalı olmakla beraber bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans incelemelerin yaygın olarak kullanılmaya başlanmasının tanıyı kolaylaştırması açısından bu durumu açıklayabileceği düşünölmüştür (6–8). Santral sinir sistemi tümörleri yaş, cins ve zaman içinde insidens oranlarında değişkenlik göstermekle birlikte popölasyonlar arasında da farklılık göstermektedir. Genetik ve çevresel etkenlerin önemli rol oynadığını gösteren kanıtlardan biri teknolojik olarak gelişmiş bir öлке olan Japonya’da, Amerika Birleşik Devletlerinden yaklaşık 3 kat daha az primer beyin tümörü saptanmasıdır (9). Aynı zamanda tüm Asya’da da SSS tümör sıklığı azdır. Beyaz ırkda SSS tümörü sıklığı siyah ırka göre belirgin olarak daha fazladır. Ailevi tümör sendromlarında belli herediter ve konjenital hastalıklar artmış bir SSS tümörü sıklığı ile birliktelik gösterir (Nörofibromatoz, Ataksiya Teleanjiektezi, Turcot sendromu gibi). Yine genetik çalışmalarda kromozom 9 ve 10’da kayıplar gliomalarda saptanabilir. Literatürde çok sayıda çevresel ajanlarla SSS tümörleri sıklığı arasında ilişki kuran yayınlar mevcuttur. Çevresel faktörler içinde en iyi ortaya konulan faktör radyasyondur. İn utero dönemde, çocukluk çağında ya da erişkin çağda radyasyonla tedavi veya tanısız amaç ile maruz kalma, artmış SSS tümörleri sıklığı ile birliktedir (10).

3.4 ASTROSİTER TÖMÖRLER

WHO klasifikasyonu astrositik tümörleri iki ana kategoriye ayırır.

- 1) diffüz infiltran astrositer tümörler
- 2) daha iyi sınırlı astrositomların özel varyantları

Diffüz tipteki astrositomlar artan anaplazi oranına göre sınıflandırılırlar. WHO grade sistemine göre; WHO grade II (astrositom), WHO grade III (anoplastik astrositom), WHO grade IV (Glioblastoma multiforme).

Pilositik Astrositomlar düşük grade glial tümörlerin sık bir varyantıdır. Tipik olarak çocuk ve genç yaşta erişkinleri etkiler. 1993 WHO sınıflamasında spesifik tip astrositer tümörler içinde yer almaktadır. Tüm intrakranyal glial tümörler içinde % 4–5 civarında saptanır. Çocukluk çağı beyin tümörleri içinde ise %15’lik kısmı oluşturur (11). Serebellar pilositik astrositomlar tipik olarak 9–10 yaşlarda, serebral astrositomlar ise 20’li yaşlarda saptanır. Pilositik astrositomlar orta hat yapılarında yerleşim gösterirler. Serebellum, 3. ventrikül çevresi ve optik yollar sık yerleşim yerleridir. Tanı öncesi klinik semptomların ortalama süresi 1 yıl civarındadır. Klinik semptomlar diğer glial tümörlerdekinden farklılık göstermezler. Görüntüleme yöntemlerinde iyi sınırlı, oval veya yuvarlak şekilli tümörlerdir. Bilgisayarlı tomografide hipodens veya izodens, yoğun kontrast tutulumu gösterir. Kistik olanlarda ise mural nodul yoğun kontrast tutar. Manyetik rezonans incelemede tipik olarak iyi sınırlı etraf normal dokuya invazyon göstermeyen, T1’de hipointens, T2 de ise hiperintens lezyonlar olarak gözlenirler. Yoğun kontrast tutumu MR’da da izlenir. Histopatolojik olarak ise juvenil ve erişkin olarak iki tip ayrılabilir. Pilositik astrositomlu hastalarda, total rezeksiyon veya radikal subtotal rezeksiyon sonrası beklenen 10 yıllık yaşam süresi % 100’e ulaşmaktadır. Subtotal rezeksiyon sonrası ise beklenen yaşam süresi 10 yıllık % 85’e düşmektedir (12). Yalnız biopsi alınan hastalarda ise 10 yıllık beklenen yaşam süresi ise % 44’dür.

Diffüz düşük gradeli glial tümörler, astrositomaların yaklaşık olarak %10-15’ini oluştururlar (13). Genellikle daha genç yaşları etkilerler. Hafif bir erkek predominansı mevcuttur. Sıklıkla nöbet, başağrısı ve yavaş ilerleyici nörolojik defisitlerle bulgu verirler. Genellikle yıllar ile ölçülebilen bir periyod içinde semptomlar gelişir. Karakteristik yerleşim bölgeleri subkortikal akmaddede ve tercihan frontal bölgededir (11,12). Bilgisayarlı tomografide karakteristik olarak iyi

sınırlı, kontrast tutmayan, izodens veya hipodens, etrafında az miktarda ödem alanı bulunan tümörler olarak izlenirler. Manyetik rezonans incelemede ise T2 sekanslarda hiperintens, T1'de ise hipointens alanlar olarak görülürler. Genellikle MR incelemesinde BT incelemesine göre daha geniş bir lezyon alanı gözlenmektedir. Makroskobik morfolojileri tümör tipine göre değişkenlik göstermektedir. Protoplazmik tipte, tümör süperfisyal gri maddede kortikal genişleme alanı olarak gözlenirken, tümör sınırları net olarak izlenemez. Kist formasyonu ise sıktır. Yumuşak ve homojen bir tümördür. Fibriler tümörler ise daha sert lastik kıvamındadır. Diffuz infiltran astrositer tümörlerde tanımlanan histopatolojik tipler şunlardır.

- 1) Fibriler astrositom
- 2) Gemisitositik astrositom
- 3) Protoplazmik astrositom

Bir grade II astrositer tümör içinde her 3 hücre tipi de belli oranlar içinde bulunurken, önde gelen hücre tipine göre o tümör sınıflandırılır. Bunların içinde en sık görülen fibriler tümörlerdir. Gemisitositik astrositom grad II astrositer tümörlerin %20'sini oluşturur, sıklık açısından 2. sıradadır. Gemisitositik astrositomların prognozu diğerlerine göre daha kötüdür. Protoplazmik astrositer tümörler ise oldukça nadir olup tüm infiltran astrositomların %1'ini oluşturur (14). Fibriler astrositomlar değişken miktarda gliofibriler matriks içerirler. Astrositer tümör hücrelerinin sitoplazması perinükleer halka, fuziform veya belirgin elonge sitoplazma içerir. Gemisitositik astrositomlarda ise yuvarlak veya hafif angüle hücreler, eosinofilik sitoplazma ve ekzantrik nükleus mevcuttur. Protoplazmik astrositomlarda zayıf fibriller matriks mevcut olup, hücreler yıldızsal şekillidir (13,14). Bu hücre tiplerinin hepsinde hafif düzeyde atipi özellikleri mevcuttur. Hücresel yapısal değişkenlik

derecesi minimal düzeyden belirgin kade farklılık gösterebilir. Mitoz, endotelyal hiperplazi ve nekroz ise yoktur. Tüm diffüz infiltran astrositomların anaplastik astrositomaya progresyon riski mevcuttur. Özellikle fibriler astrositik tümörlerde bu oran %80'e kadar çıkmaktadır (14). Ancak bu diferansiyasyon farklılığının ne kadar bir latent periyoddan sonra geliştiği konusu tartışmalıdır. Düşük grade glial tümörlerde prognozun iyi olabileceğine işaret eden faktörler şöyle sıralanabilir. Genç yaş; gross total veya radikal subtotal rezeksiyon uygulanmış olması; Karnofsky performans skalasının yüksek olması; BT veya MR'da kontrast tutumu; Operasyon öncesi semptomların süresinin uzun olması. Düşük grad glial tümörlerde ortalama yaşam süresi 7,5 yıl kadar olup, beklenen 5 yıllık yaşam süresi % 60, 10 yıllık ise % 40 dolayındadır.

Glioblastoma Multiforme (GBM) ve Anaplastik Astrositoma (AA) erişkin yaş grubundaki en sık primer beyin tümörleridir. Primer beyin tümörlerinin dağılımı büyük oranda yaşla ilişkilidir. Glioblastoma ve anaplastik astrositomanın insidansı 14 yaş altında 100,000'de 0,2–0,5 iken 45 yaş üzerinde ise 100,000'de 4,5'a çıkmaktadır (15). Aynı şekilde astrositomaların yaş ile yerleşim alanları da değişkenlik göstermektedir. Yirmibeş yaş altında astrositomaların 2/3'ü infratentoryel iken 25 yaş üzerinde ise %90 supratentoryel yerleşim gösterirler. GBM ve AA'nın tüm primer beyin tümörleri içindeki oranı değişik yayınlarda % 20'den %50'e kadar değişmektedir (16). Sadece erişkin yaş grubu ele alınınca primer beyin tümörlerinin hemen hemen yarısından fazlasını GBM oluşturur. ABD' de GBM için ortalama yaş 60, AA ve diğer astrositomalarda ise ortalama yaş 50 dolayındadır (17–19). GBM primer olabileceği gibi daha düşük grade'li glial tümörlerden de progresyon ile gelişebilmektedir. Bu iki tip GBM, primer ve sekonder GBM olarak anılmaktadır. Primer GBM daha yaşlı insanlarda ve daha kısa bir klinik tablo ile

karşımıza çıkarken, sekonder GBM, daha genç hastalarda ve genellikle aylar veya yıllar süren klinik tablolar ile kliniklere başvururlar. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda ortaya atılan hipotezlere göre düşük grade astrositomlardan basamak basamak GBM'e ilerleyiş kromozom 10 ve 17'de yerleşim gösteren supresör genlerin kademeli kayıplarından ileri gelmektedir (20,21). Bu kayıplar tümör büyümesini ve heterojenitesini artıran dominant onkojenlerin aktivasyonuna yol açmaktadır. Kromozom 10 ve 17'de kayıplar gliomalı hastalarda sıklıkla saptanmaktadır. Primer ve sekonder GBM'lerde genetik profiller de farklılık göstermektedir. Primer GBM'lerde PTEN mutasyon veya delesyonları saptanırken sekonder GBM'lerde ise sıklıkla p 53 mutasyonları gözlenmektedir. Tüm bu bulgular glial tümörlerde bir genetik köken olduğunu göstermektedir (22).

GBM ve AA genellikle serebral hemisferlerin derin beyaz maddesinde yerleşirler. Bu tümörlerin büyük çoğunluğu hemisferlerde geniş dağılım göstermekle birlikte en sık olarak frontal lob ve oksipital lob parietal lob sınırlarında gözlenirler. Genellikle dağınık yerleşim gösterme özellikleri ve derin yerleşimleri nedenleri ile birden fazla fonksiyonel beyin bölgesini işgal ederler ki bu da cerrahilerini zorlaştıran ana etkenlerdendir. Hemisferler dışında da yerleşim gösterebilirler. Örneğin beyin sapı glial tümörlerinin de hemen hemen yarısı yüksek malinite özellikleri gösterirler. Ayrıca GBM'lerin yaklaşık %10'u derin yerleşimli değildir, beyaz-gri madde sınırında yerleşerek metastazları taklit edebilirler.

AA ve GBM otopsi sırasında veya cerrahi sırasında karşılaşılan en dramatik lezyonlardır. Tümör genellikle soliddir. Santral bölgede likefaksiyon, nekroz ve mikrokistik yapılar gözlenebilir. Genellikle geniş kist yapısı içermez. Bazen kırmızıya çalan gri-kahve renktedir. Kapsül içermez, normal dokuya diffüz infiltrasyon gösterir. Pia veya araknoid alana yayılabilir. Tümörün infiltrasyon

alanını sınırlamada dura iyi bir bariyer oluşturur. Çevre doku parlak ve ödemlidir. Kalsifikasyon genellikle yoktur.

GBM’de hücre morfolojisi ve doku yapılanmasındaki ileri derecede değişkenlik Hemotoxylin-Eosin gibi rutin boyalarda ışık mikroskopisinde gözlenir. Hücrelerde hiperkromatik farklı büyüklüklerde nükleuslar izlenir. Mitotik figürler her zaman mevcuttur. GBM’lerde endotelial hiperplazi ve nekroz alanları mevcuttur. Bu iki değişiklik olmaksızın GBM tanısının konulmamasıdır (23). AA’da ise artmış hücre yoğunluğu, sık mitotik figürler, atipik nükleer ve sitoplazmik morfoloji gözlenir ancak nekroz alanları mevcut değildir. Histolojik özelliklerin bazılarının; nükleer değişkenlik, hücre dansitesi, endotelial hiperplazi ve nekroz yaşam süresi üzerine anlamlı derecede etken olduğu gösterilmiştir. Astrositlerin sitoplazmalarında bulunan glial fibriler asidik protein (GFAP), doğal olarak da astrositer tümörlerde de yüksek oranda saptanırlar. Ancak ileri derecede yüksek grade’lı astrositer tümörlerde GFAP saptanmayabilir (24). Son zamanlarda, “nükleolar organizasyon bölgeleri” (NOR’s)’ı gösteren gümüş boyaları ve Ki-67 proliferasyon indeksi histopatolojik incelemelerde rutin tetkikler haline gelmeye başlamışlardır. NOR’s nükleolusda bulunur ve genlerin transkripsiyonunun bir göstergesidir. Dolayısı ile AgNOR astrositik tümörlerde histolojik grade ile korelasyon gösterir.

Astrositer kaynaklı tümörler için bazı proliferasyon göstergeleri, tümörün agresif davranışını öngörmede, alışlagelmiş histopatolojik tanı ve grade’leme sisteminden daha çok bilgi vermektedir. Hoshino ve ark. tümörlerin histopatolojik olarak aynı olmasına karşın farklı proliferatif potansiyelleri olabileceğini ortaya koymuştur (23–25). Bu amaç ile kullanılan tümör proliferasyon göstergeleri aşağıda özellikleri ile tartışılmıştır.

3.4.1 Mitotik figür sayısı

Mitotik indeks olarak da tanımlanan bu ölçüm, doku kesitlerinde rutin Hemotoksilin- Eosin boyası ile mitotik figürlerin basitçe sayımına dayanır. Bir mikroskopik alanda sayılabilen mitotik figür sayısı “mitotik indeks” olarak tanımlanır (24,25). Glial tümörler dahil tümörlerin çoğunda grade’leme şemasını belirleyen en önemli özellik tanımlanabilir mitotik figürlerdir. Mitotik figürlerin apoptotik hücrelerden ve parçalanmış nükleuslarda tanımlanması kısmen subjektiftir. Aynı zamanda en malign tümörlerde bile mitotik figürler durmuş olabilir. Ayrıca mitotik figür sayılması ile hücre siklusunda sadece M fazının tanımlanabileceği unutulmamalıdır.

3.4.2 H timidin

Bu yöntem, cerrahi öncesi tritium ile işaretlenmiş timidinin hastaya sistemik yolla verilmesi ve radyoaktif pirimidin’in replike olan DNA’ya girmesi ile işaretlenmiş DNA’nın biopsi materyallerinde saptanması esasına dayanır. Radyoaktif madde kullanımı bu tetkiki sınırlandıran en önemli etkidir (24,25).

3.4.3 Bromodeoksiüridin Iododeoksiüridin (BUdR-IUdR)

5 Bromodeoksiüridin halojene edilmiş timidin analogudur. Hücre siklusunun S fazında DNA’a integre olur. Tıpkı H timidin gibi cerrahi öncesi hastaya BUdR’nin verilmesini gerektirir. Biopsi materyalinde. BUdR’e karşı monoklonal antikorlar standart immunohistokimyasal metodlarla saptanır. BUdR işaretli indeksler tümör büyümesi, rekürens oranı, hasta yaşam süresi ile korelasyon gösterir. Direkt sistemik uygulama gerektirmesi yaygın kullanımını sınırlamaktadır. Gerekli olan doku miktarının fazla olması, suboptimal doku elde edilebilmesi yaygın kullanımını engelleyen diğer nedenlerdir (25).

3.4.4 Nükleolar organize edici bölge ilişkili proteinler (AgNOR)

Nükleolar organize edici bölgeler (NOR's), ribozomal RNA genlerini encode eden nükleolusda bulunan DNA loop'larıdır. NOR's 13, 14, 15, 21 ve 22. kromozomların kısa kollarında lokalizedir. NOR's ile birliktelik gösteren arginofilik nonhiston proteinler mevcuttur (24,25). Bu NOR's ile birlikte olan proteinleri, interfaz nükleus da gösterebilen gümüş kolloid histolojik teknikler mevcuttur (AgNOR's). Bu şekilde ortaya konulabilen proteinler RNA polimeraz 1, C 23 ve B 23 proteinleridir. AgNOR diğer göstergelerden farklı olarak hücre siklusunda 1 veya daha fazla faza sıkı bir şekilde bağımlı olan bir tetkik değildir. Tümör büyüme potansiyelini indirekt bir ölçümünü gösterir. AgNOR smear örneklerinde, frozen kesitlerinde ve parafin kesitlerde kolaylıkla ve çabukça uygulanabilir. AgNOR sayısı ile glial tümörlerde histolojik grade arasında pozitif bir korelasyon gösterilmiştir. AgNOR tekniğinin standardizasyonunun çok kötü olması ve gözlemciler arası uyumsuzluk bu tetkiki sınırlamaktadır.

3.4.5 Endotelin-1

Endotelin damar düz kaslarındaki endotelde yapılan, parakrin ve otokrin etki gösteren, 21 aminoasitli, bilinen en potent vasokonstriktör bir polipeptiddir. Endotelin dolaşımında çok küçük konsantrasyonda (nanomolar/ pikomolar) bulunur (25). Endotelin sadece endotelde değil; beyin, böbrek ve bazı hücrelerde de sentez edilmektedir. Endotelin ilk olarak 1988 yılında Yanagisaka ve arkadaşları tarafından idendifiye edilmiştir (24,25). Üç farklı endotelin geni tarafından (farklı kromozomlarla) kodlanmaktadır; Endotelin-1 (ET-1), Endotelin-2 (ET-2), Endotelin-3 (ET-3). Preproendotelin önce Big endoteline (inaktif prekürsör) dönüşür. Endotelin converting enzim (ECE-1) big endotelini endoteline çevirir. Dolaşımdaki ET-1 çok kısa yarı ömürlüdür (4-7 dakika). Plazma, akciğer ve

böbrekte endopeptidazlar tarafından parçalanır. Preproendotelin mRNA'nın yarı ömrü ise 15 dakikadır, bunun için vazomotor tonusun ayarlamasında hızlı ET yapımı sağlanır. ET-2 ise esas olarak böbrek ve barsakta, ET-3 ise nöronal hücrelerde ve beyinde yapılır (22–25).

3.4.6 Ki-67 / MIB 1

İlk defa Gerdes ve arkadaşları tarafından 1983 tarihinde Hodgkin lenfoma hücre kültüründen derive edilen nükleer fraksiyon ile immünize edilmiş olan farelerde üretilmiş olan monoklonal bir antikordur (24).

İnsan Ki-67 proteinine karşı antikorların mikroenjeksiyonu sonrasında hücre bölünmesinde azalma tesbit edilmiştir. Bunun sonucunda Ki-67' nin hücre proliferasyonunda önemli rol oynadığı saptanmıştır (24,25).

Ki-67; 395 kilodalton ağırlığında non-histon bir proteindir. Ki-67 yapısında bilinen tek durum yaklaşık 122 aminoasit kalıntısının oluşturduğu; santral bölgesinde izlenen 16 tekrarlayıcı elementin varlığıdır. Ki-67 tekrarları %43–62 oranında birbirine benzer aminoasit kalıntılarını paylaşırlar. Tekrarlayan elementler içinde Ki-67 motif denilen bir bölge bulunmaktadır. Ki-67 motif; ilk bulunan Ki-67 antikor tarafından tanınan epitopu (F K E L) içerir. Bu bütün tekrarlanan bölge Ki-67 geninin tek ekzonu tarafından kodlanır (ekzon 13) (25).

Proteinin temel yapısında 10 nükleer hedefleyici dizi, protein kinaz c için 143 potansiyel fosforilasyon bölgesi, casein kinaz II için 89 bölge, tirozin kinaz için 2 bölge, cdc2 kinaz için 8 bölge mevcuttur. İki nükleer dizi ve sekiz potansiyel nükleer dizi proteinin interfazdaki hücrelerin çekirdeklerinin içindeki özel lokalizasyonunu açıklar (21–25).

Ki-67 proteinin fosforilasyonu ile defosforilasyonu *invivo* olarak hücrelerin mitoza geçişi ile aynı zamana rastlar. Bu işlemler düzenleyici kompleks olan siklin B/cdc2 tarafından kontrol edilir (25).

İlk tarifinden on yıl sonra 1993 yılında Ki-67'yi kodlayan bütün cDNA serisi Schlüter ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır. Proteinin mRNA ile tek genden kopyalanan iki protein yapıda izoformu tarif edilmiştir. Bunların molekül ağırlıkları 320 ve 359 kD olarak saptanmıştır. Uçuca eklenmiş bu iki mRNA dizeleri Ki-67 nin ekzon 7 tarafından kodlanan bölgesinin olup olmasına göre ayrılmaktadır (24,25).

İnterfaz sırasında Ki-67 proteini; çekirdek ve çekirdekçik içindeki belirgin yapılardan biridir. Çekirdeğin kendisi 3 ana elemandan oluşur. Fibiller merkez, yoğun fibriller komponent, granüler komponent. Ribozomal RNA oluşum sürecinde bu kompartmanlar içinde düzenlenir. Yoğun fibriller komponentten granüler komponente doğru ilerler. İmmünoelektron mikroskop çalışmalarında Ki-67 proteininin ekspresyonunun yoğun fibriller komponentte olduğu saptanmıştır (25).

Ki-67 antikorunun tam olarak fonksiyonu bilinmemektedir. S fazında, hücrenin Ki-67 antijeni ile boyanmasının artmakta olduğu; bununla birlikte erken evre G₁ fazında boyanmanın nükleoplazmada sayılı odaklarda olduğu izlenmiştir. Bu odaklar satellit DNA bölgeleri ile uyumlu olarak bulunmuştur. G₁ fazının ilerlemesi sırasında bu birlikteliğin zayıflamaya başladığı ve Ki-67 proteinin çekirdekçik içinde bütünleşmesi sonrası sadece birkaç satellit bölgenin boyandığı izlenmiştir. S fazında Ki-67 boyanması çoğu yazarlar tarafından sadece çekirdekçik içinde izlendiği bildirilmiştir. G₂ fazında ilave olarak nükleoplazmada boyanma görülmüştür (25). Mitoz sırasında belirgin olarak Ki-67'nin tekrar bir dağılımı izlenir. Mitoz; sitoplazmik komplekslerin Ki-67 pozitif olarak izlendiği tek dönemdir. Profaz sırasında Ki-67 protein tekrar organize olur ve yoğunlaşmış kromatin ile birlikte

izlenmeye başlanır. Metafaz sırasında kromozomların yüzeyini kaplamış şekilde parlak Ki-67 antijen boyanması izlenir. Çekirdek zarının yırtılmasından sonra diffüz olarak protein sitoplazmada izlenmeye başlanır. Mitoz sonunda (anafaz ve telofaz) antijen taneli boyanma özelliği gösterir ve bu evrelerde boyanma düşmeye başlar. Telofaz sırasında küçük nükleer yapılar içinde lokalize hale gelir (20-25).

Ki-67 boyanma paterni değerlendirilirken, özellikle Bujia ve arkadaşlarının yöntemi esas alınmaktadır (24,25). Değerlendirmeye alınan lamalar üzerinde 400 büyük büyütme alanında 150 ile 500 hücre sayılır ve Ki-67 nükleer boyanma gösteren hücrelerin sayısının, toplam hücre sayısına oranı yüzde olarak hesaplanır.

Ki-67 “labeling indeks” diğer proliferasyon indeksleri ile ve bir çok primer beyin tümöründe grade ile doğru korelasyon gösterir. Ki-67 düzeyine bakabilmek için mutlaka donmuş kesitler üzerinde çalışmak gerekmektedir. Bu kullanımını sınırlayıcı bir neden olarak karşımıza çıkmaktadır. Çünkü genellikle arşivlerde biopsi materyalleri parafin kesitlerde saklanmaktadır. Ancak son 10 yılda Ki-67 indeksini gösteren monoklonal antikorların (MIB I gibi) kullanılması bu dezavantajı ortadan kaldırmıştır. Monoklonal antikorlar rutin parafin bloklardan elde edilen kesitlerde uygulanabilmektedir.

3.5 MR SPEKTROSKOPİ

MR spektroskopisi (MRS) tıbbi uygulamalarına 1966 yılında Odeblad ve arkadaşları öncülük etmişlerdir (26). İlk tıbbi uygulamalarını vücut ısısı ve salgıları üzerinde yapmışlardır. 1971 yılında Damadian ve arkadaşları, tümörlü ve normal doku ile yaptıkları çalışmada tümörlü dokuya ait T1 zamanının, normal dokuya göre fazla olduğunu bulmuşlardır (27-29). Buna benzer bir çalışma da Weisman ve arkadaşları tarafından 1972 yılında yapılmıştır (30,31). 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 (31,32). Yakın zamana kadar MRS çalışmalarının çoğu küçük gruplar ve sınırlı donanımlar ile yapılmaya çalışılmıştır. Günümüzde birçok 1.5 Tesla(T) Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sistemlerinde proton spektroskopi seçeneği bulunmaktadır. Bu şekilde uygun proton spektrumları yaklaşık 10 dakikada elde edilebilmektedir. Aynı zamanda 1 T ve 1.5 T sistemlerde uygulanmaktadır (32). MRS değişik metabolitlerin doku düzeylerini ölçebilmektedir. Bu yüzden metabolik ve biyokimyasal bilgi veren tek noninvaziv yöntemdir. Uzun yankı zamanları (TE) kullanıldığı zaman, proton MR spektrumunda ortaya çıkan başlıca spektral pikler; 3.2 ppm'de kolin (Cho), 3,0 ppm'de kreatin (Cr), 2.0 ppm'de Nasetil Aspartat (NAA) ve 1.3 ppm'de laktattır (Lac). Kısa TE kullanıldığı zaman myoinositol, glisin, glutamin/glutamat, makromoleküller ve lipid varlığı saptanabilmektedir.

MRS, BT ve MRG bulgularının spesifik olmadığı bir çok olguda preoperatif radyolojik tanıyı kolaylaştırabilir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar normal ve tümörlü serebral dokudaki metabolitlerin spektrumlarında belirgin farklılıklar ortaya koymuştur. İlk defa 1946 yılında Bloch ve Purcellin temel ilkelerini tanımlamasından sonra, Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS), 20 yılı aşkın bir süredir, in vivo biyokimyanın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. MRS ve MRG arasındaki temel fark, MRG'de yüksek rezolüsyonlu uzaysal görüntülerle, bir anlamda "resim" oluşturarak, MRS ise dokular hakkında "grafikler" oluşturarak kimyasal bilgi verir (31,32).

Spektrumdaki her pik, bulunan kimyasal metabolit miktarı ile orantılı olup, hangi kimyasal metabolitin ne oranda bulunduğunu tespit, ana prensibi oluşturur

(32). MRS, vücuttaki çeşitli kimyasal metabolitleri, farklı rezonans frekansları temelinde ayırdedebilen tek noninvaziv tekniktir. MRS ile doku hakkında 6 farklı bilgi edinilebilmektedir:

1. Metabolitlerin tanımlanması,
2. Metabolitlerin sayısal analizi,
3. Metabolitlerin miktar ve çeşitlerindeki dinamik değişiklikler,
4. Eksojen metabolitler
5. Doku ve hücrel çevre:
 - A. İntraselüler ve ekstraselüler PH
 - B. Isı
 - C. İntraselüler katyonlar
6. Manyetizasyon transferinin neden olduğu kimyasal reaksiyonlar ve ilişkilerin kinetikleri.

Proton MRS'de tek voksel görüntüleme ve multivoksel görüntüleme olarak iki temel teknik kullanılmaktadır. Tek voksel görüntüleme, lokalize bir bölgede ve homojen lezyonu olan hastalara önerilirken, multivoksel görüntüleme ile geniş bir kesitte lezyonun değişik bölümlerinden (örneğin aksiyal bir beyin kesitinin her yerinde) multipl spektrumlar gösterilebilmektedir (33). Beyindeki metabolitler farklı T2 relaksasyon zamanlarına sahip olup, kısa eko zamanlarında elde olunan beyin spektrumunda, uzun TE'de elde olunandan daha çok pik ortaya çıkar. Sadece choline, creatine, N-acetylaspartate ve lactate pikleri yazdırılabilir. Buna karşıt olarak, kısa TE'ler myoinositol, glutamate, glutamin ve glycin gibi pekçok metabolitin tanımlanmasını sağlar. Multivoksel tekniği, anomalinin tam olarak yeri

bilinmediğinde, patoloji yaygın ise, daha etkili bir teknik olarak görünmektedir. 2D-CSI yöntemi ile geniş bir doku volümü ile çevrili birbirine komşu kompartmanlardaki metabolitleri değerlendirmek mümkün olup, yazılımlar ile donanmış bilgisayarlar aracılığıyla, metabolit konsantrasyonlarını haritalandırmak (mapping) ve görüntüde anormal alan üzerinde süperpoze olan metabolitlerin dağılımını göstermek mümkündür (32–34). Tek voksel verilerin elde edilmesi hem daha kolaydır, hem de patolojinin yerinin belirgin olduğu durumlarda daha yararlıdır. Klinikte spektroskopi en fazla beyine uygulanmaktadır.

3.5.1 Spektrumun Sayısal Değerlendirilmesi

Bilgisayarın kendi yapmış olduğu değerlendirmede, baseline çizildikten sonra, pik yükseklikleri veya pikler altındaki alanlar (integral) hesaplanır. Piklerin net değerleri yerine "pik oranları" tercih edilmelidir. Creatin (Cr) ile yapılan oranlamalar en sık kullanılandır. Çünkü Cr, spektrumda görünen metabolitler arasında en sabit konsantrasyona sahip olandır (35). Bununla beraber, Cr oranının değiştiği bazı patolojiler de sözkonusudur. Bu sebeple metabolit oranları, Cr'in normal olduğu olgular için geçerlidir. Bazı araştırma grupları Cho/NAA gibi farklı oranlar kullanmışlardır (35–37).

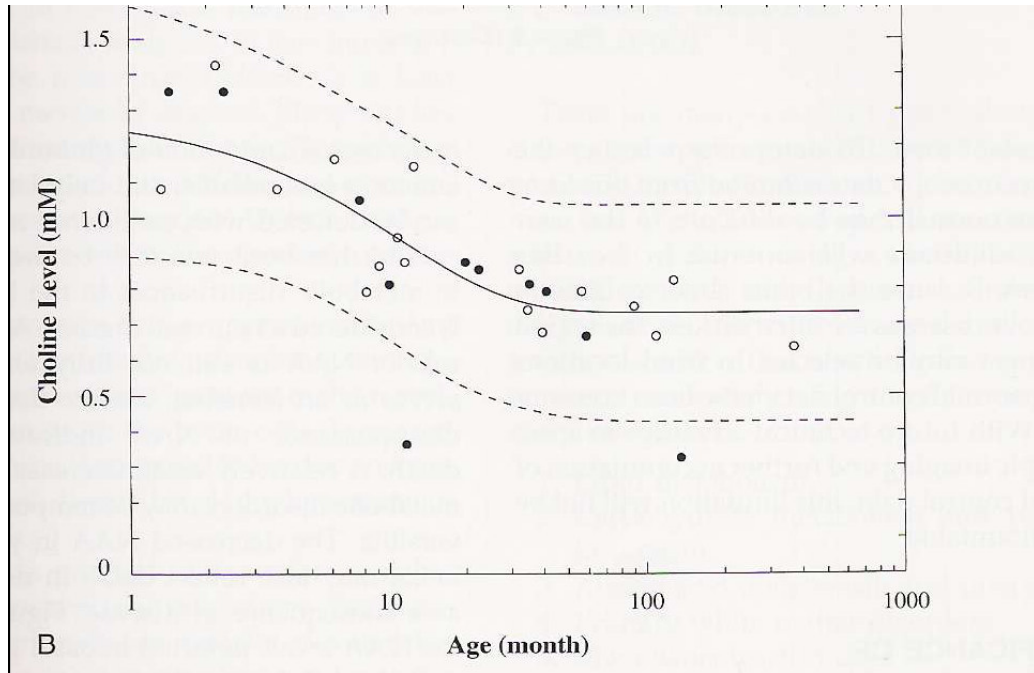
3.5.2 Normal Metabolit Oranları

Metabolit oranları, dünyanın her yerinde, tüm ölçüm parametreleri aynı olduğunda, herhangi bir cihazla, normallerde yapılan ölçümlerde aynı olacaktır. Yaş gruplarına göre belirgin farklılıklar izlenmektedir (34,35). Basitçe 4 yaş grubu irdelenebilir:

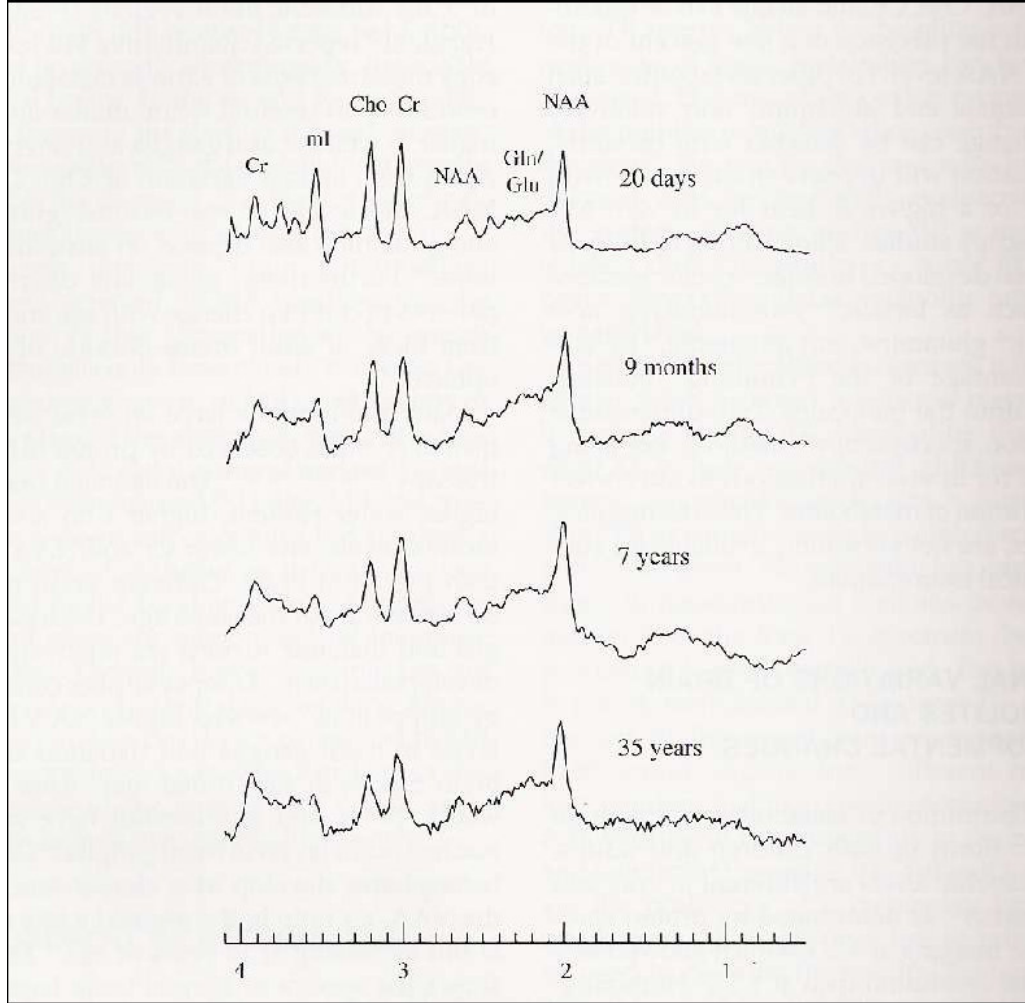
1. Onsekiz aya kadar olan bebeklik,

2. Çocukluk,
3. Erişkin,
4. Yaşlılık.

En büyük değişiklik hayatın ilk yılında görölmektedir. Bu değişiklikler büyük ölçüde, myelinizasyonun yansımasıdır (Şekil 1-2).



Şekil 1: MRS 'de yaş ve pik değerleri (34)



Şekil 2: MRS 'de değişik yaşlardaki normal bazal spektral değerler (34)

Basit olarak, erişkin değerler normal olarak kabul edilerek, pratikte çocuk ve yaşlılar için yalnızca NAA/Cr oranının etkilendiği söylenebilir. Bu durumda çocuklarda NAA/Cr değerinin %10–20'den daha yüksek ve yaşlılar için %10–20'den daha az olacağı akılda tutulmalıdır. Yenidoğan ve erken çocukluk evrelerinde elde edilen değerler yaş bağımlı eğrilerde karşılaştırılmalıdır (37,38).

3.5.3 Metabolitlerin Klinik Önemi

Metabolitlerin klinik önemini anlamak için beyin hastalıkları şu şekilde sınıflandırılabilir:

1. Yapısal (Dejeneratif hastalıklar, tümörler, embriyojenik defektler)
2. Fizyolojik (Özellikle kan akımında bozulmayla olan)
3. Biyokimyasal veya genetik

Sonuncusunda bazı hastalıklar reseptör ve nörotransmitter ilişkilidir (Parkinsonda dopaminin olduğu gibi). Fakat çoğu, doğrudan veya dolaylı olarak oksidatif yollardaki, anabolik ve katabolik ara yollardaki, TCA siklusu, glutamin/glutamat dönüşümü, glikoliz, ketogenez veya yağasit metabolizmasındaki bozukluklarla oluşur. MRS'de, insan beyinde rezidüel su ve lipid de dahil olmak üzere 17 pik tanımlanmıştır. Beyinde izlenen esas, ana metabolitler NAA, Cr, Cholin dir. Laktat ve alanin, normal ve önemli metabolitler olup, şimdiki MRS teknikleriyle yalnızca patolojik olarak artmış konsantrasyonları gösterilebilmektedir. Normal spektral patern bilindiğinde, bu paterndeki değişiklikler gözden geçirilir.

3.5.4 Beyin Metabolizması ve Enerji Üretimi

Beyin spektrumundaki belki de en çarpıcı özellik, değişiklik göstermiyor oluşudur (36–38). Bunun için en basit açıklama, enerji üretim ve tüketimi ile hücrelerin sabit iyonik ve osmotik dengeleridir. Serebral enerji düzeyi, beyin hücre volümü ve MRS birbirleriyle sıkı sıkıya ilişkilidir (37,38). Beyin yakıtlarını, ATP ve PCr'e dönüştüren başlıca 3 adım vardır. Bu üretim, kimyasal enerji, elektron geçişi ve beyin fonksiyonlarının devamı için elzem olan tüm biyosentezler için gereklidir.

1.Adım; Glukoz, keton (çocuklarda), aminoasit ve lipidler gibi birincil yakıtların 2 Karbonlu parçacıklara dönüştürülmesi.

2.Adım; 2 karbonlu parçacıkların Krebs siklusunda oksidasyonu ve sonuçta beyin mitokondrisinde, oksidatif fosforilasyonla ATP'nin oluşumu. Bu adımda bozulma oluşu, beyini ATP'den yoksun bırakır, bu durumda enerji metabolizması piruvattan laktat oluşum yönüne kayar.

3.Adım; Kreatin Kinaz ATP'den, yüksek enerjili PCr oluşumunu sağlarken, diğer taraftan PCr serbest Cr vermek üzere, ATP oluşumunda ek kaynak oluşturur. Substrat PCr ve ürün Cr, hemen hemen eşit konsantrasyonda oluşurlar.

3.5.5 Klinik MRS'te Saptanan Metabolitler

3.5.5.1 Kreatin (Cr)

Cr ve PCr toplamı olan pik, beyin spektrumunda santralde yer alır. Sağlam beyin enerji metabolizmasının oldukça güvenilir göstergesidir (3.Adım). Buna bağlı olarak oranlar ifade edilirken Cr:1 olarak kabul edilir. Bununla birlikte Cr'in ekstraserebral sentezlerle beyine taşındığı bilinmelidir. Bu sebeple sistemik bir hastalık beyindeki Cr'i ve dolayısıyla MR spektrumunu etkileyebilir (38). Bu durumu yansıtan çarpıcı ve nadir bir örnek, böbreğinde metabolik defekti olan hastada, Cr pikinin yokluğudur. Böbrek Cr biyosentez zincirindeki halkalardan biridir. Yine çarpıcı *olarak*, kreatine kinase enziminden yoksun primer bir dokudan olan metastatik tümörün spektrumunda Cr piki yoktur. Cr'e ait primer pik $\delta=3.03$ 'te görülür. Bu pik, Cr ile birlikte, Cr fosfat ve az miktarda δ -aminobütirik asit, lizin ve glutatyon'u yansıtır. Cr için bir başka pik $\delta=3.94$ 'te görülebilir (35–38). Bu yüzden total Cr olarak anılır. Çoğu hastalık durumlarında Cr piki nispeten etkilenmemiş olduğundan, diğer pikler için referans değer olarak alınır. Bu sabit pike, Cr içeren bileşiklerin olduğu reaksiyonlarda, kreatine kinase'in sıkı bir biçimde regüle ediliyor olmasındandır. Cr, beyin hücrelerinde enerji bağımlı sistemlerin sağlanmasında,

yüksek enerjili fosfat rezervi oluşu nedeni ile önemli rol oynar. Cr, hipometabolik durumlarda artış gösterirken, hipermetabolik durumlarda azalır. Normal spektrumda, Cr, Cho'in hemen sağında yer alan, 3. en yüksek piktir. Hastalık olgularında dahi oldukça sabit kaldığından kontrol değeri olarak kullanılır (37,38).

3.5.5.2 Laktat(Lac)

Primer piki $\delta=1.33$ 'te yapar. Normal fonksiyon gören beyin dokusunda, ölçülebilir miktarlarda bulunmaz. Anaerobik glikolizin son ürünü olan laktat, anaerobik metabolizmanın önemli bir göstergesidir. Bu sebeple, iskemik ve hipoksik dokularda birikir. Krebs siklusunun bozulması (mitokondrial hasar), TCA siklusuna girecek 2 karbonlu bileşiklerin olduğu yolda son enzim olan *piruvat dehidrogenaz*'ın yokluğu veya inhibisyonu, daha sık olarak glikozün artması (tümör dokularında ve iyileşen hipoksik dokularda), beyin spektrumunda laktatın görülmesinin başlıca nedenleridir. Laktat piki 1.33 ppm'de "doublet" şeklindedir. Laktat'ın bir başka piki 5–4,3 ppm'dedir. Bu pik "quartet" olup, 4,7 ppm'deki su pikine çok yakın olduğundan rutin spektroskopide genellikle görülmez (38). 1.33 ppm'deki "doublet" pikten, laktat molekülündeki -CH₃ (metil) protonları sorumluyken, "quartet" pikten laktat yapısındaki -CH protonları sorumludur. Laktat yapısındaki -CH₃ ve -CH protonları arasında 7 Hz'lik rezonans farkı bulunur. Bu 7 Hz, "J değeri", bu iki proton arası etkileşim ise "J coupling" olarak bilinir. Standart quantum mekaniği etkileri ile modülasyon etkileri, laktat pikinin TE=135 msn'de ters dönüşüyle sonuçlanır. Gerçekte "doublet" TE=270 msn'de yukarı yönlü ve en yüksek değere sahiptir. TE değeri azaldıkça pik ters dönerek TE=135 msn'de en yüksek değerine ulaşır. Böylece, "J modülasyon" etkileri yukarı ve aşağı yönlü laktat "doublet"leri arasında $1/J=135$ msn periodunda siklus oluştururlar. Pikin yukarı veya aşağı yönlü oluşu,

CH₃ ve -CH yapılarındaki protonların 1/J=135 msn'de bir, faze ve defaze oluşlarıyla ilgilidir. Yine laktat yapısındaki -CH₃ (metil) ve -CH (methine) grubundaki protonlar, birbirleriyle ilişki içinde olmakla birlikte, bu iki grup çok az farklı frekanslarda titreşirler. Laktatın esas "doublet" piki -CH₃ protonlarındandır. CH'ın etkisiyle bu pik "doublet" iken, ikinci pike -CH₃'ün 3 protonunun etkisiyle, pik "quartet" tarzındadır. Bu etkileşimin esas nedeni yine "J coupling, J modülasyon" etkileridir. Lipid rezonansı ($\delta = 1,1-1,6$ ppm) laktat pikini kirletebileceğinden, yüzeysel beyin lezyonlarında ve iskelet kasında laktatın geçerliliği tartışmalıdır (37,38).

3.5.5.3 Myo-inositol(ml)

Yaygın olarak astrositlerde bulunur. Önemli bir ozmolit ve hücre volüm regülatörü olarak bilinir. Hormon duyarlı nöroreseptif rol oynayan bir metabolittir. Xenobiotiklerin konjugasyon yoluyla detoksifikasyonunda rol oynayan *glukuronik asitin* prekürsörüdür. Ml piki $\delta = 3.56$ ppm'de görülür. Beyinde ml'un azalmış oluşu, manide lityumun koruyucu etkisi ve diyabetik nöropati gelişimiyle yakın ilişki gösterir. Bununla birlikte, ml'un fosforlanmış türevi olan myoinositol-1.4.5 trifosfat intraselüler kalsiyum mobilize eden hormonların 2. ulaşığı olarak görev görür. Alzheimer hastalıklı olgularda artmış ml ve azalmış NAA seviyeleri birlikte görülebilir. Myo-inositol piki, SSS dışındaki dokularda, örneğin baş ve boyun karsinomlarında anlamlıdır (33-38).

3.5.5.4 N-Asetylaspartate(NAA)

Beyin 1H spektrumundaki en yüksek pik olan NAA'nın gerçek fonksiyonu bilinmemektedir. 2,00ppm'de rezonans gösterir. NAA nöronal belirteç olarak kabul

edilir. NAA ve daha az oranda da analogu N-acetyl aspartylglutamate (NAAG)'nin nöron gövdesinde olduğu, immünokimyasal olarak kanıtlanmıştır. NAA, nöron gövdesinde sentezlendiği mitokondriden aksona hareket eder. NAA pikinin olmayışı nöronal ölümü (çoğunlukla geri dönüşsüz) ve aksonal hasarı (çoğu kez geri dönüşlü) gösterir. NAA yalnızca beyinde ve spinal kordda bulunur. Varlığı ve seviyesi kabaca nöronal bütünlüğü ve neoplazm içindeki nöronal elementlerin oranını ifade eder. NAA, SSS dışındaki tümörlerde bulunmaz. *Canavan Hastalığı*, NAA'in artış gösterdiği tek hastalıktır. Normal spektrumda NAA en yüksek piki oluşturur (38).

3.5.5.5 Glutamat-Glutamine(Glx)

Glutamat, mitokondrial metabolizmada rol oynayan uyarıcı bir nörotransmitterdir. *Y*-amino butiric acid, glutamat'ın önemli bir ürünüdür. Glutamin, detoksifikasyonda ve nörotransmitter aktivitesinde rol alır. Bu iki metabolit birbirine çok yakın rezonans göstermekte olup birbirlerinin toplamı şeklinde, Glx olarak ifade edilir ve pikleri 2.1 ile 2.5 ppm arasındaki piklerin toplamıdır. İkinci bir Glx piki 3,7–3,9 ppm (α bölgesi) arasında görülmektedir (37,38).

Glutamin aynen ml'de olduğu gibi *astrosit marker*'dir. Glutamat, nörotransmisyon için gereken konsantrasyonları aştığında, nörotoksik etkiler başlamaktadır. Hipoksik, iskemik beyinde Glx artar. Bu laktatta olduğu gibi kötü prognostik bir bulgu değildir. Aksine, astrositlerin koruyucu fonksiyonunu yansıtır. Glutamine synthetase, potansiyel toksik, fazla orandaki glutamata daha zararsız glutamine dönüştürür. Dolayısıyla spektrumda Glx pikinde, değişmeyen beyin glutamat sinyali üzerinde, çoğunlukla glutamine ait değişiklikler görülür (38).

3.5.5.6 Lipidler:

Beyin membran lipidleri oldukça kısa relaksasyon zamanlarına sahip olup çok kısa TE değerleri kullanılmadıkça gözlenemezler. Lipidlere ait protonlar 0.8,1.2,1.5,6.0 ppm'de pik yaparlar. Bu pikler metil, methilene, allelik ve doymamış yağ asitlerinin vinil protonlarına aittir. Bu frekanslarda, geniş bir bölümde, belirgin olarak izlenen rezonanslar patolojiktir. Ancak spektrumun bu bölümünde normalde izlenebilecek elevasyondan ayırılması çoğu kez güçtür. Hangi durumlarda, hangi uzun zincirli yağ asitlerinin görüldüğünü tanımlamak güçtür (38). Ancak şunu belirtmek yeterli olacaktır ki, beyin ağırlığının %20 kadarı (ki bu oran yeni doğanda fazladır) lipiddir. Bu lipidler fosfolipid, sfingomyelin, lesitin yapısındadır. Bu makromoleküller, bazı ciddi patolojik olaylar, trigliseridleri ve uzun zincirli yağ asitlerini serbestleştirmedikçe görülmezler. Enfeksiyon, enflamasyon, tümör nekrozu ve inme gibi patolojik durumlarda lipidler spektrumda görülür hale gelirler. Çocuklarda beyin hasarında (travma, hipoksi veya viral enfeksiyon gibi) lipid sinyalleri sıklıkla görülür. Lipidler yüksek grade'li astrositomalarda, meningiomalarda artabilir. Ancak şu da hatırlanmalıdır ki, subkütan yağ dokuya çok yakın yerleştirilen VOI'de, bu görünüm, yağ dokunun kontaminasyonu olabilir.

3.5.5.7 Kolin(Cho)

Kolin piki 3,2 ppm'de oluşur. Gliserofosfokolin, fosfokolin ve fosfatidilkolin piklerini içeriyor olup, total beyin kolin havuzunu yansıtır. Pikin %5'ten azını serbest kolin yapar. Cho, acetylcholine ve phosphatidylcholine prekürsörü olup, hücre membranındaki fosfolipid metabolizmasının bir parçasıdır ve membran "yapım-yıkım"ını yansıtır. Fosfatidilkolin hücre membran yapımında

kullanılırken, asetilkolin hafıza, algılama ve duygulanım üzerine etkili önemli bir nörotransmitterdir. Bu durumda artmış Cho, membran yapımını ve/veya artmış hücre sayısını yansıtabilir. Cho, membran bütünlüğünü de yansıtır. Cho'deki değişikliklerin önemini anlamada, normalde beyindeki majör Cho metaboliti olan *phosphatidylcholin*, myelin ve hücre yapısında, görünmez olduğunu bilmek gerekir. Ancak çoğu patolojik durumda, görünür Cho bu havuzdan salınabilir. Bazı hastalıklarda beyin fosfolipidleri, artmış kolinin nedenidir. Kolinin yalnızca küçük miktarları çizgi üzerinde görünür ki, bu buzul dağının görünen kısmı gibidir beyin spektrumuna katılır. Bu normalde de, membran yapım-yıkım'ı olmaksızın spektrumdaki Cho varlığın açıklamaktadır (35–38). Tüberküloz, multipl skleroz, neoplazi, metabolik beyin hastalıkları gibi değişik intrakranial lezyonlardaki metabolik değişiklikleri izlemede *in vivo* PMRS'de lipidler 0,9ppm, 1,3ppm, 2,0ppm, 2,8 ppm'de görülmektedir.

Neoplazilerde karakteristik olarak büyük kolin rezonansı, değişken kreatin, NAA olduğu bilinmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki; spinecho görüntülerde mixed intensiteye sahip post-kontrast çalışmalarda lipidlerin yanı sıra geniş kolin-değişken kreatin rezonansına sahip lezyon bölgeleri hem MR hem de PMRS'de neoplazileri taklit edebilmektedir.

Mobilitesi yüksek tümörlerde kolin konsantrasyonunun artması sellülaritenin artışına ve membranın yapı miktarlarındaki relatif artışa bağlıdır. Anormal aneorebik metabolik tümör durumlarında kreatinin fosfolirasyonu relatif olarak daha düşüktür. (39,40).

3.6 BEYİN TÜMÖRLERİNDE MRS

MRS, farklı tümör tiplerinin ayrımında, evrelendirilmesinde, aktif tümöral dokunun radyasyon nekrozu ve skar dokusundan ayırt edilmesinde ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde kullanılan bir yöntemdir. Ancak MRS ile elde edilen bilgilerin ve ortaya çıkan sonuçların nonspesifik olması nedeni ile henüz tek başına yeterli bir yöntem olarak kabul görmüş değildir (40). Örneğin bazen hamartom, histiositik lezyonlar veya displastik lezyonların düşük evreli neoplazmlardan ayrımı yapılamamaktadır (41). MRS incelemede aktif beyin tümörlerinde saptanan genel bulgular, NAA değerinde düşüş veya silinme, Cho değerinde artış ve bazen laktat-lipid (LL) piklerinin görülmesi olarak özetlenebilir. Yetişkinlerde görülen tümörlerde NAA/Cho ve NAA/Cr oranları sıklıkla normal beyin dokusuna göre düşük izlenirken Cho/Cr oranı yüksektir (40,41). Fulham ve ark. beyin tümörü olan 50 yetişkinde MRS inceleme ile tüm tümöral dokularda ve radyasyon nekrozu alanlarında NAA değerlerinin düştüğünü ve solid tümöral doku alanlarında Cho değerlerinin yükseldiğini göstermişlerdir (42). Tek voksel MRS inceleme ile beyin neoplazmı olan 75 çocukta yapılan başka bir çalışmada tümöral dokularda yetişkinlerdekine benzer şekilde düşük NAA ve yüksek Cho değerleri gösterilmiştir (43). Diğer bazı araştırmacılar da yetişkinlerdeki beyin tümörlerine benzer şekilde çocuklardaki neoplazmlarda da Cho/NAA oranında artış, NAA/Cr oranında düşüş (42,43), NAA ve Cr piklerinde düşüş ve Cho pikinde artış saptamışlardır (44). MRS tümöral lezyonun tanımlanmasında etkili olduğu gibi konvansiyonel MR ve klinik bilgi ile kombine edildiğinde tümörün histolojik tipinin de saptanmasında etkili olabilir (45).

MRS prognoz açısından da bilgi sağlayabilir. Byrd ve ark. beyin tümörü olan 75 çocukta yaptığı bir çalışmada daha agresif tümörlerin daha yüksek Cho değerlerine sahip olduğunu, artmış laktat ve lipid değerlerinin de buna eşlik ettiğini

göstermiştir (44,45). Rekürren veya progresif beyin tümörü olan 27 pediatrik olguyu kapsayan başka bir çalışmada maksimum Cho/NAA oranı $>4,5$ olan olgularda ortalama yaşam süresi 22 hafta iken, maksimum Cho/NAA oranı $<4,5$ olan olgularda bu süre belirgin derecede daha uzun bulunmuştur (40–45).

MRS tümörün tedaviye verdiği yanıtın değerlendirilmesinde de etkili olabilir. Radyoterapi veya kemoterapiye cevap veren olgularda Cr değerleri, tedaviye cevap vermeyenlere göre yüksek olarak ölçülmüştür (45). Düşük evreli glial tümörü olan 11 pediatrik olguyu kapsayan başka bir çalışmada ise 2 yıl içerisinde progresyona uğrayan tümörlerde Cho/Cr oranlarının stabil kalan tümörlere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (41–45).

Yetişkin ve pediatrik olgularda beyin tümörlerinin MRS ile değerlendirilmesi sonucu elde edilen veriler birçok noktada benzerlik gösterse de yine de bazı önemli farklılıklar göze çarpmaktadır. Örneğin birçok pediatrik beyin tümöründe laktat değerleri tümörün evresi ile korele edilememiştir (45). Histolojik olarak evre 1 kabul edilen pilositik astrositomlarda agresif tümörlerde olduğu gibi Cho, laktat ve lipid değerlerinin yüksek, NAA ve Cr değerlerinin düşük olduğu gösterilmiştir (44,45). Genel olarak tüm yaş grupları göz önünde bulundurularak bakıldığında, laktat varlığı daha yüksek evreli bir tümörü düşündürmektedir ve genellikle glioblastome multiforme (GBM)' de görülmektedir. Cho değerleri ise gliomların solid komponentlerinde evre 3 ve 4 olanlarda evre 2 olanlara göre daha yüksektir. GBM ve metastazlarda serbest lipid pikleri de izlenebilir.

Santral sinir sistemi dışından köken aldıklarından dolayı menenjiomalar NAA içermezler ve bu tümörlerde alanin pikinin izlenmesi önemlidir. Birçok olguda NAA görülmesi komşu normal parenkimden parsiyel volüm etkisi nedeniyle. Menenjiomalarda Cho piki çok fazla yükselebilir (46).

Gecikmiş tip radyasyon nekrozu tedavinin tamamlanmasından 6–24 ay sonra görülür. Yüksek evreli astrositomlu olgularda daha sık karşılaşılr. Bu olgularda NAA, Cho ve Cr düzeylerinde belirgin baskılanma, 0–2,0 ppm arasında geniş tabanlı bir pik izlenir. Bu geniş tabanlı pik doku nekrozu ile ilişkili olup serbest yağ asitleri, laktat ve aminoasitleri içerir (47).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

Haziran 2005 - Temmuz 2007 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Nöroşirurji kliniğinde cerrahi olarak tedavi edilen 30 gliyal tümörlü hasta değerlendirmeye alındı. Bu hastaların yaş ortalaması 50.2 olup hastaların yaşı 12 ile 79 arasında değişiyordu.

4.1 RADYOLOJİK İNCELEME

Hastaların tümüne preoperatif olarak MR ve MRS incelemeleri yapıldı. MR incelemeleri Siemens 1,5 T MRG cihazlarda yapıldı. Önce axial, koronal, sagittal planda spinecho T2 sekanslar alındı. T2 spinecho (4800. 100. 2 {tekrarlama zamanı, (TE) / echotime (TR) / exitasyon}) kesit kalınlığı 5mm matrix 256x256 ve 180-225x200-225mm FOV. Mevcut kitle lezyonlarına voxel (voxel of interest) yerleştirildi. Voxel, komşu dokuların kontaminasyonunu engellemek için özellikle lezyon üzerine yerleştirildi. Sinyal noise oranı (SNR): 1 olacak şekilde voksel boyutlandırıldı. TR/TE 1500/30 ve 1500/135 değerlerinde spektralar elde edildi. Tüm hastalar için kolin, kreatin, lipid, NAA değerleri ayrı ayrı kayıtlandı.

4.2 PATOLOJİK İNCELEME

Patolojik değerlendirmeler için 4-5' luk parafin kesitler %3'lük hidrojen peroksit ile 15 dk yıkandı ve sonra PBS ile 5 dk. yıkandı. Primer antikorda (Ki -67 – Clone MIB I- Rabbit monoclonal antibody) 1 dk bekletildikten sonra PBS ile 10 dk. Biotinli Linkde 10 dk bekletildikten sonra PBS ile 5 dk, Streptavidin HRP'de 1 dk beklettikten sonra PBS ile 5 dk yıkandı. AEC/DAB solüsyonunda 5 dk beklettikten sonra 3 ayrı distile su kabında 5'er dk yıkandıktan sonra Mayer hemotoksilende 5 dk. bekletildikten sonra tekrar distile suda yıkandı. Amonyaklı su

ardından gliserin jeli ile kapatıldı (24,25). Ki-67 proliferasyon indeksi değerlendirilirken Bujia ve arkadaşlarının yöntemi esas alındı (25). Lam üzerinde 400 büyük büyütme alanında 150–500 hücre sayıldı. Ki-67 nükleer boyanma gösteren hücrelerin sayısının toplam hücre sayısına oranı yüzde olarak hesaplandı.

4.3 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel hesaplamalar için yaygın olarak kullanılan ve bulunabilen SPSS programı (SPSS for Windows; version 15. 0; SPSS, Inc. Chicago, IL) kullanıldı. Hastalarda; tümörün radyolojik özellikleri, MRS 'de kolin, kreatin, NAA, lipid değerleri ve KI-67 proliferasyon indeksleri araştırıldı. Nümerik değişkenler için ANOVA, nominal ve ordinal değişkenler için Pearson testi kullanılarak hesaplandı. P değeri 0.05'den düşük değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

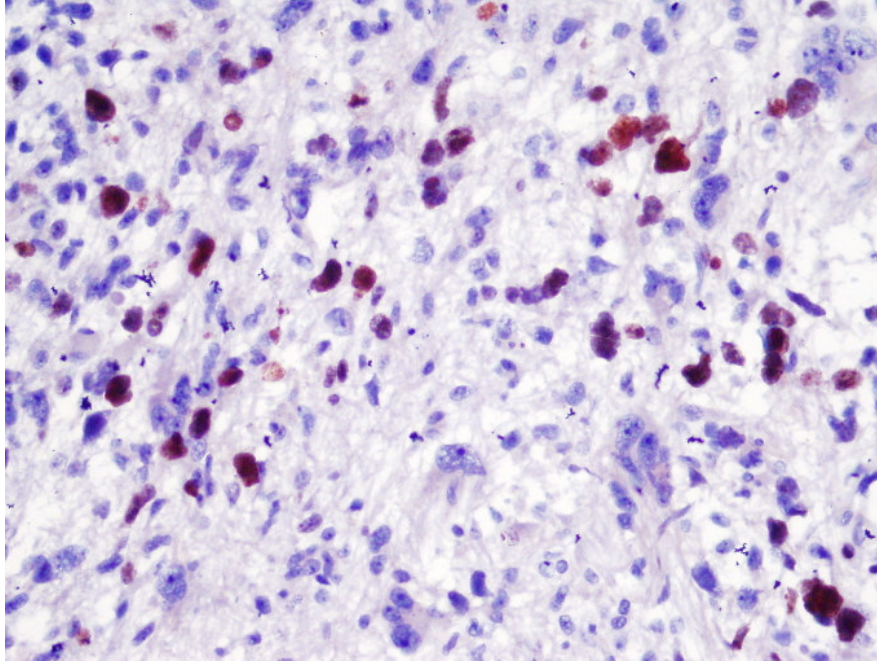
Haziran 2005 - Temmuz 2007 tarihleri arasında kliniğimizde opere edilen 30 gliomalı hastanın tüm klinik bulguları, MRS değerleri ve patoloji piyeslerine ulaşıldı. Olguların 14 'ü (%46.7) kadın, 16'si (%53.3) erkekti. Yaş ortalaması tüm hastalarda 50,2 olup hastaların yaşı 12 ile 79 arasında değişiyordu.

Hastaların 16 tanesi GBM, 5 tanesi Anaplastik astrositom, 9 tanesi düşük dereceli astrositomdu. Hastaların patolojik tanıları Ki-67 proliferasyon indeksleri ve MRS değerleri Tablo-1' de gösterilmiştir.

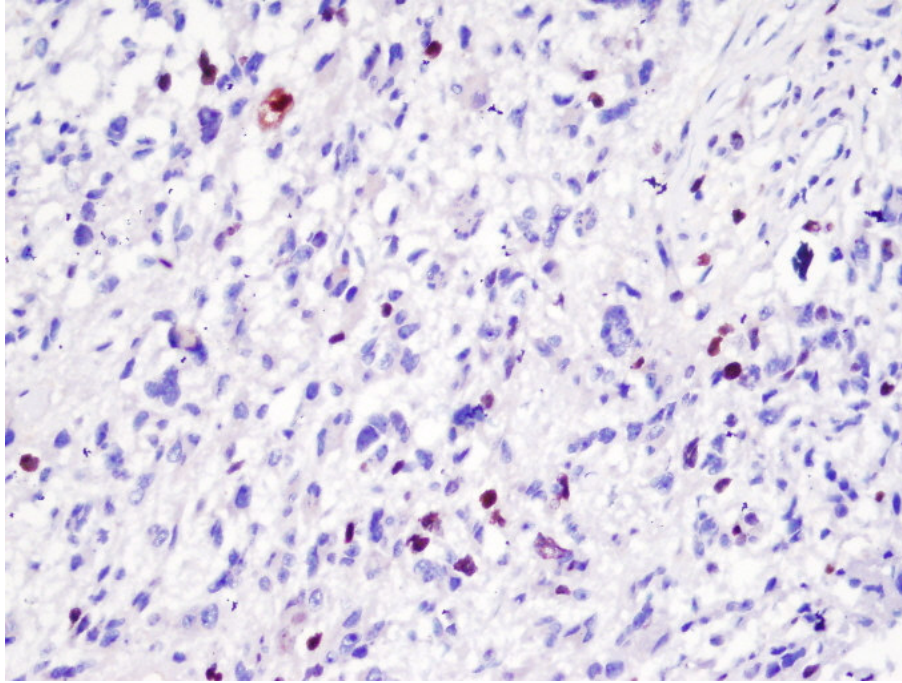
Tablo 1: Hastalarla ilgili Ki-67 indexleri ve MRS bulguları

Vaka No	Yaş	Cinsi yet	Patolojik tanı	Ki-67 indexi (%)	Cho	Cr	NAA	Cho/Cr	Cho/NAA	Lipid
1	49	K	Gemistositik astrositom	4.8	1055	245	533	4.31	1.98	64
2	36	K	Oligoastroitom	3.3	1035	225	513	2.02	2.01	54
3	27	E	Pilositik Astrositom	4.7	672	576	570	1.16	4.32	84
4	52	E	Diffüz Astrositom(Grade2)	3.1	1670	665	610	2.51	2.73	65
5	45	K	Oligoastroitom	1.2	652	556	630	1.14	2.69	190
6	42	E	Oligoastroitom	3.2	632	536	680	1.18	1.13	120
7	12	K	Pilositik Astrositom	3.9	692	596	640	1.16	1.14	148
8	35	K	Fibriller Astrositom	2.1	702	606	660	1.15	1.02	100
9	40	E	Oligoastroitom	5.1	1025	215	503	4.76	2.04	149
10	34	E	Anaplastik Astrositom(Grade3)	4.5	672	576	592	1.16	3.65	280
11	52	K	Anaplastik Astrositom(Grade3)	7.45	1690	685	572	2.47	2.87	104
12	71	E	Anaplastik Astrositom(Grade3)	18.3	2230	850	542	2.61	3.44	297
13	53	E	Anaplastik Astrositom(Grade3)	12.2	2220	830	612	2.67	4.01	290
14	57	K	Anaplastik Astrositom(Grade3)	1.2	2200	810	622	2.71	3.06	170
15	59	K	Glioblastome Multiforme(Grade4)	13.84	2448	450	552	5.47	5.01	975
16	40	K	Glioblastome Multiforme(Grade4)	21.2	1837	517	374	3.53	4.95	1309
17	55	E	Glioblastome Multiforme(Grade4)	30	2030	585	534	3.47	3.8	1001
18	56	E	Glioblastome Multiforme(Grade4)	36.9	1887	567	424	3.33	4.45	1349
19	34	E	Glioblastome Multiforme(Grade4)	34.7	2010	565	514	3.56	3.91	983
20	68	E	Glioblastome Multiforme(Grade4)	50.4	3990	595	544	3.42	3.76	1020
21	66	K	Glioblastome Multiforme(Grade4)	20.63	3970	880	880	4.51	4.51	365
22	79	E	Glioblastome Multiforme(Grade4)	38.17	1827	507	364	3.6	5.02	1300
23	44	E	Glioblastome Multiforme(Grade4)	50.2	1807	487	344	3.71	5.25	1279
24	76	K	Glioblastome Multiforme(Grade4)	20.81	1650	920	820	4.34	4.87	350
25	64	K	Glioblastome Multiforme(Grade4)	32.84	1857	537	394	3.46	4.71	1348
26	42	E	Glioblastome Multiforme(Grade4)	39.9	2730	780	920	3.49	2.96	380
27	58	K	Glioblastome Multiforme(Grade4)	31.7	3940	850	830	4.64	4.75	395
28	46	E	Glioblastome Multiforme(Grade4)	10.6	1437	516	375	2.78	3.83	1250
29	61	E	Glioblastome Multiforme(Grade4)	35.63	2025	545	534	3.72	3.79	970
30	53	K	Glioblastome Multiforme(Grade4)	50.4	2260	379	362	5.96	6.24	1018

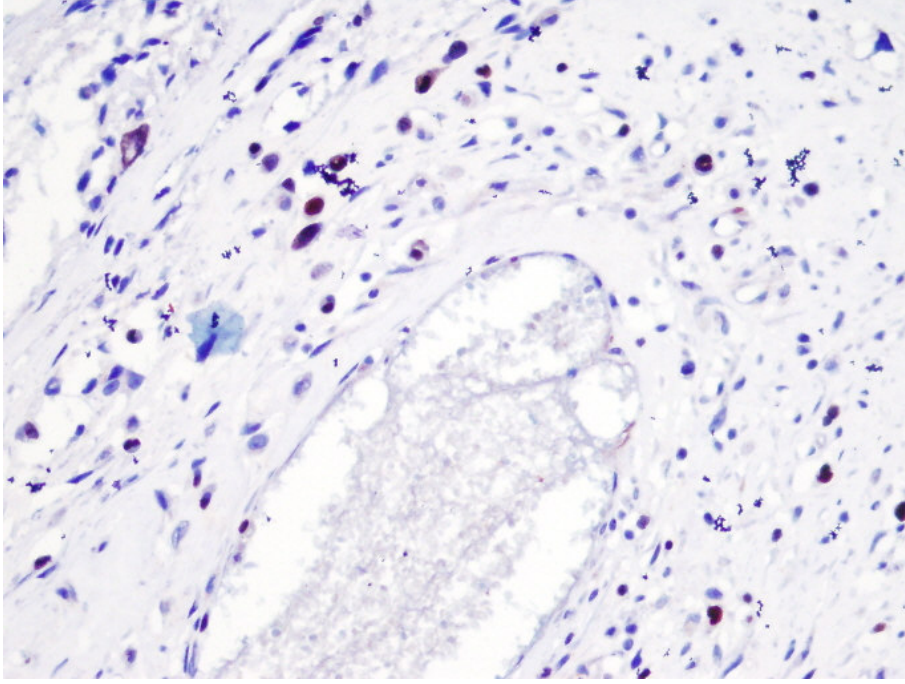
Çalışmamızda Ki-67 proliferasyon indeksi ortalaması 18.58 ± 2.85 olarak saptandı. Ki-67 değerleri minimum 1.2 ve maksimum 50.4 arasında değişiyordu. 16 tane GBM hastasının Ki-67 proliferasyon indeksi ortalaması %30.14 bulundu (Şekil-3). AA hastalarının Ki-67 indeks ortalaması %8.73 (Şekil-4) ve düşük grade'li olguların Ki-67 ortalaması ise %3.48 (Şekil-5) gibi düşük bir değere sahipti. Bu sonuçlar ile tümörün evresi ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki bulundu ($p < 0.001$).



Şekil 3: GBM'li hastanın Ki-67 (%32.84) ile boyanmış patoloji görüntüsü
(x125 büyütme)

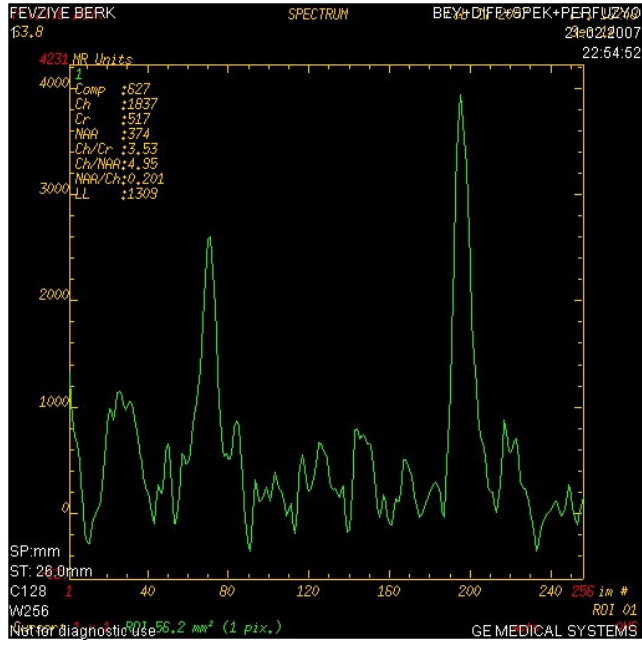


Şekil 4: AA'lı hastanın Ki-67 (%12.2) ile boyanmış patoloji görüntüsü
(x125 büyütme)

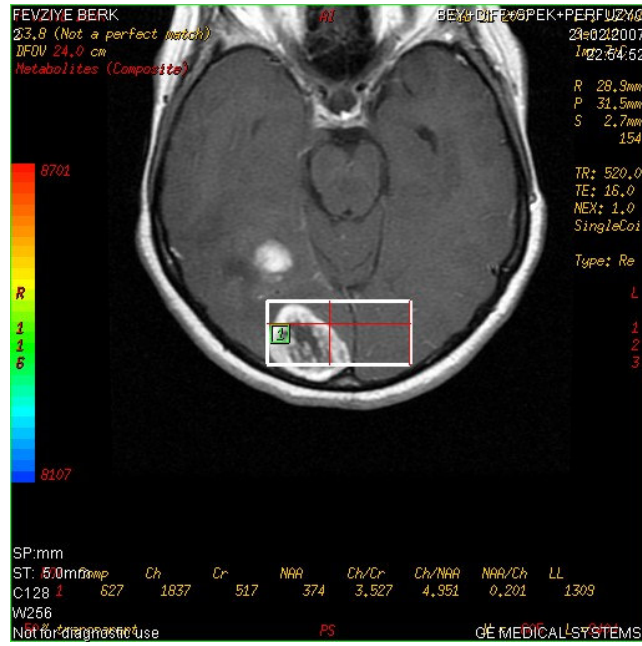


Şeki 5: Düşük grade'li hastanın Ki-67 (% 5.1) ile boyanmış patoloji görüntüsü
(x125 büyütme)

30 hastanın MRS 'de Cho ortalaması 1840.06 ± 172.62 olarak saptandı. GBM'lerin Cho ortalaması 2267.43 ± 1.87 bulundu (Şekil-6). AA' larda bu oran 670 ± 2.73 ve düşük gradeli 9 hastanın Cho ortalaması ise $173,33 \pm 1,98$ ölçüldü. Tümörün grade arttıkça MRS'de elde edilen Cho değerleride artıyordu. Ki-67 proliferasyon indeksi yüksek olan GBM olgularında Cho değeride oldukça yüksekti İstatistiksel değerlendirilme sonucunda Ki-67 indeksi ile Cho düzeyi arasında tam bir lineer ilişki saptandı ($r=0.81$, $p< 0.001$) (Şekil-7).

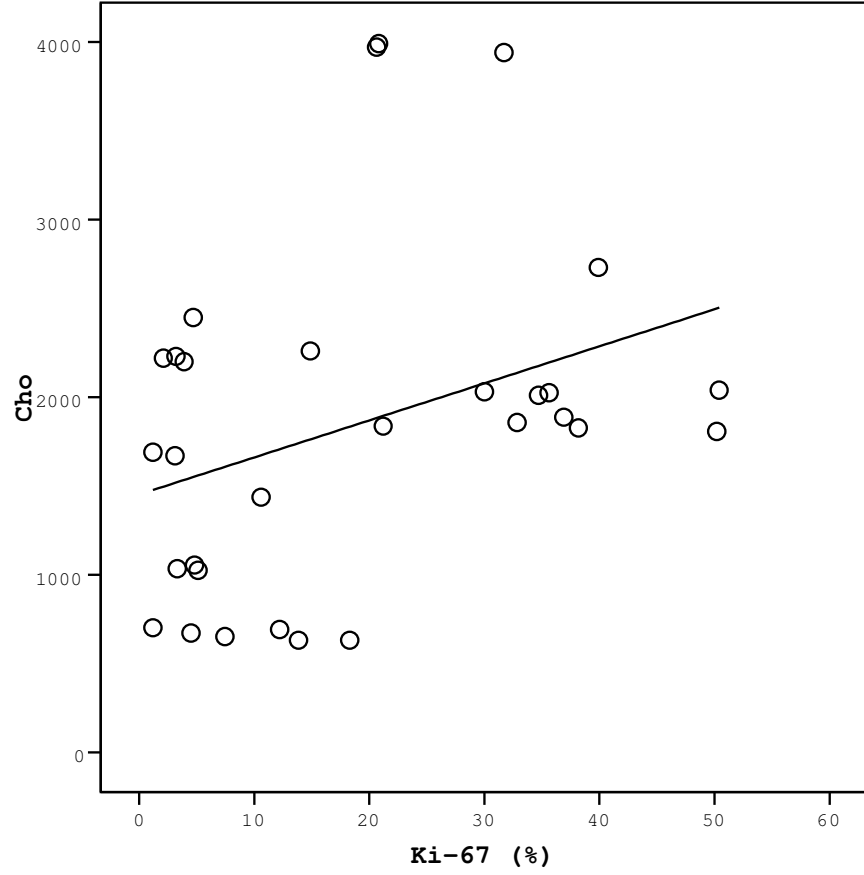


A



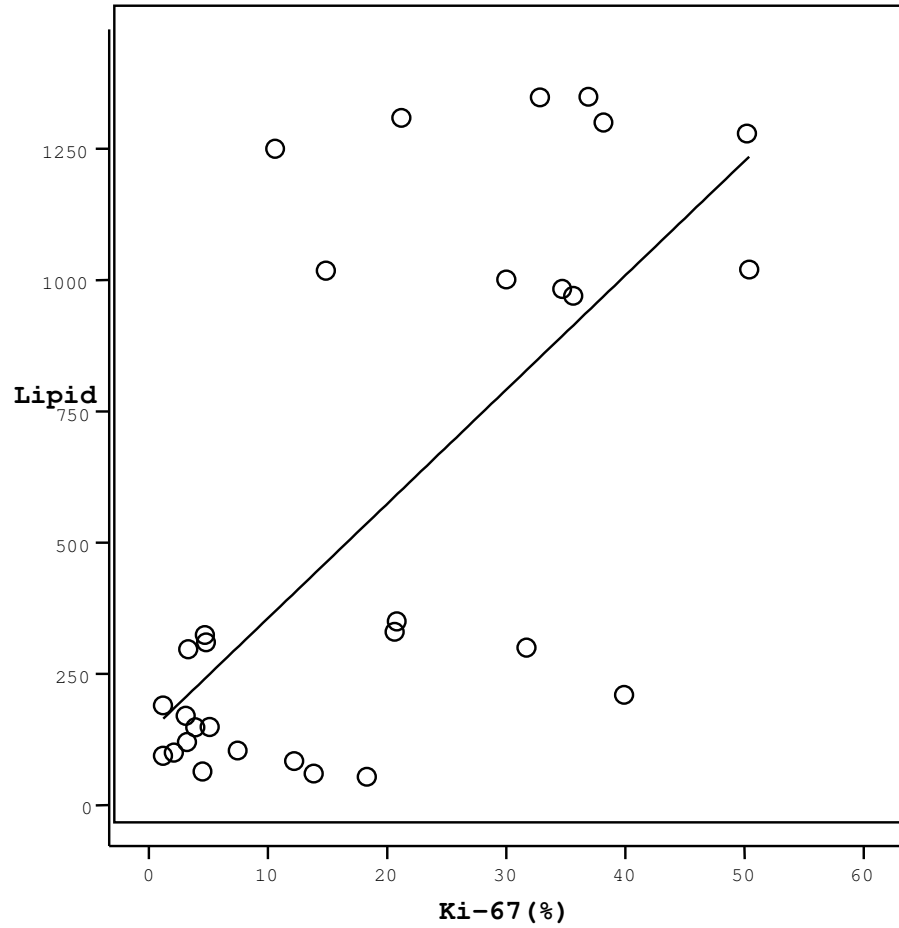
B

Şekil 6 (A, B) : Preop sağ occipital lobun spektroskopik incelemesinde kolin pikinin arttığı izleniyor (patoloji sonucu GBM).



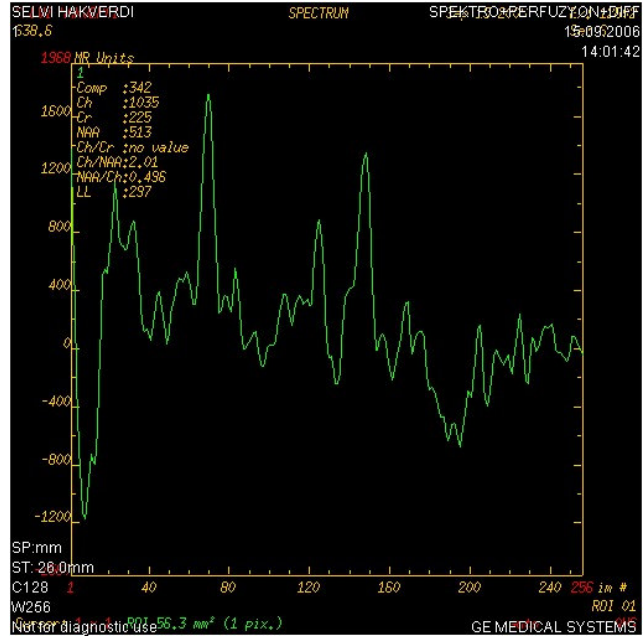
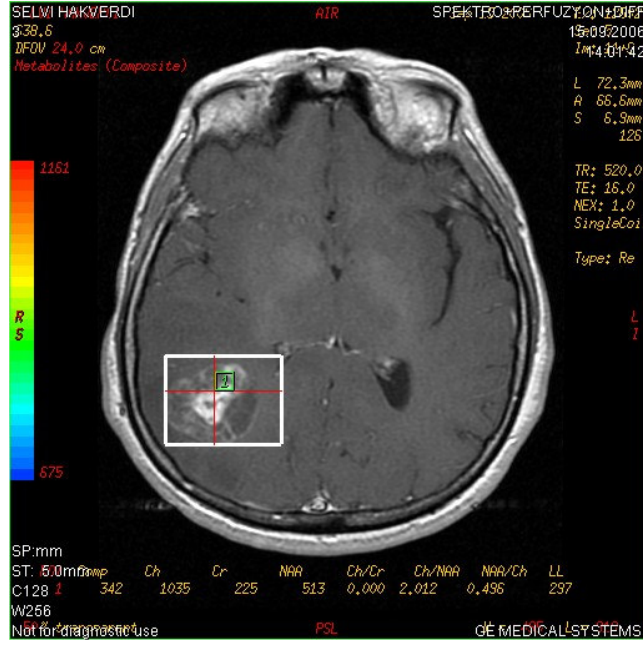
Şekil 7: Ki-67 indeksi ile Cho arasındaki ilişki ($r=0.81$, $p<0.001$)

MRS'de yapılan lipid ölçümlerinde GBM'lerde lipid ortalaması 879.81 ± 91.03 gibi yüksek bir değeri. AA'lu 5 hastada bu oran 200 ± 73.04 ve düşük grade'li olgularda 80 ± 83.01 lipid ortalamaları saptandı. MRS 'de saptanan lipid oranı yükseldikçe tümörün evresinin de arttığı bulundu. Özellikle GBM'ler içerisinde en düşük lipid düzeyinin 350 gibi yüksek bir değer olması dikkat çekiciydi. Ayrıca lipid oranı yüksek tümörlerin Ki-67 proliferasyon indekslerinde yüksek olduğu saptandı. Verilerimizin istatistiksel değerlendirilmesi sonucunda Ki-67 indeksi ile lipid düzeyi arasında tam bir lineer ilişki vardı ($r=0.84$, $p<0.001$) (Şekil-8).



Şekil 8: Ki-67 indeksi ile lipid düzeyi arasındaki ilişki ($r=0.84$, $p<0.001$)

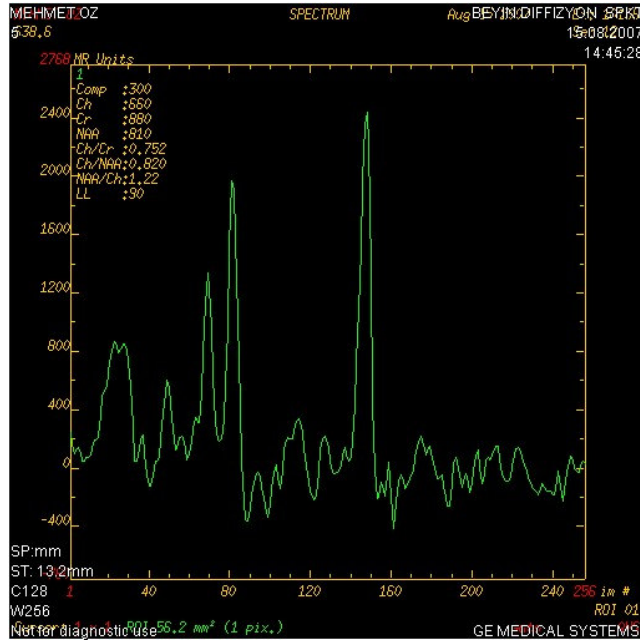
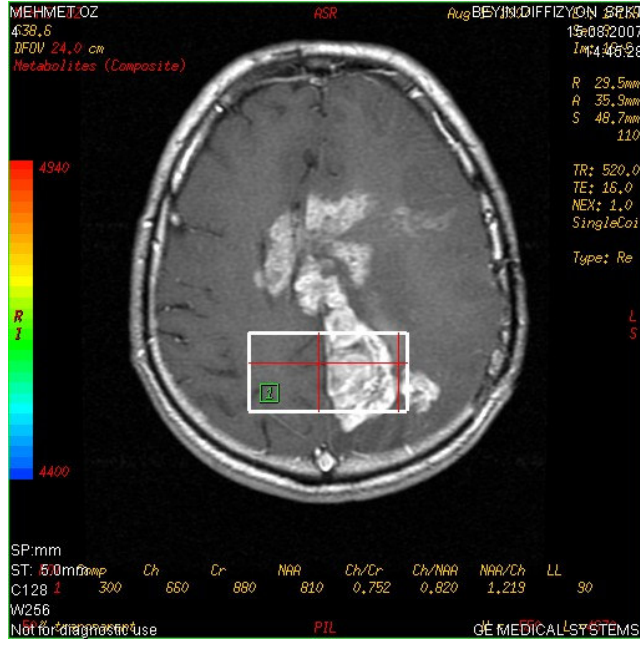
30 hastanın MRS'de Cr ortalaması 587.033 ± 33.62 olarak saptandı. 16 tane GBM' li hastanın Cr düzeyi ortalaması 609.31 ± 1.85 ' dı. AA' larda bu değer 574 ± 0.65 ve düşük grade'li gliomlarda 552.77 ± 2.73 olarak bulundu (Şekil-9). Tümörün evresi arttıkça Cr düzeyinde normal beyin dokusuna göre belirgin artış olmadığı saptandı. Çalışmamız sonucunda Ki-67 proliferasyon indeksi ile MRS'de ölçülen Cr düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($r= 0.58$, $p= 0.63$).



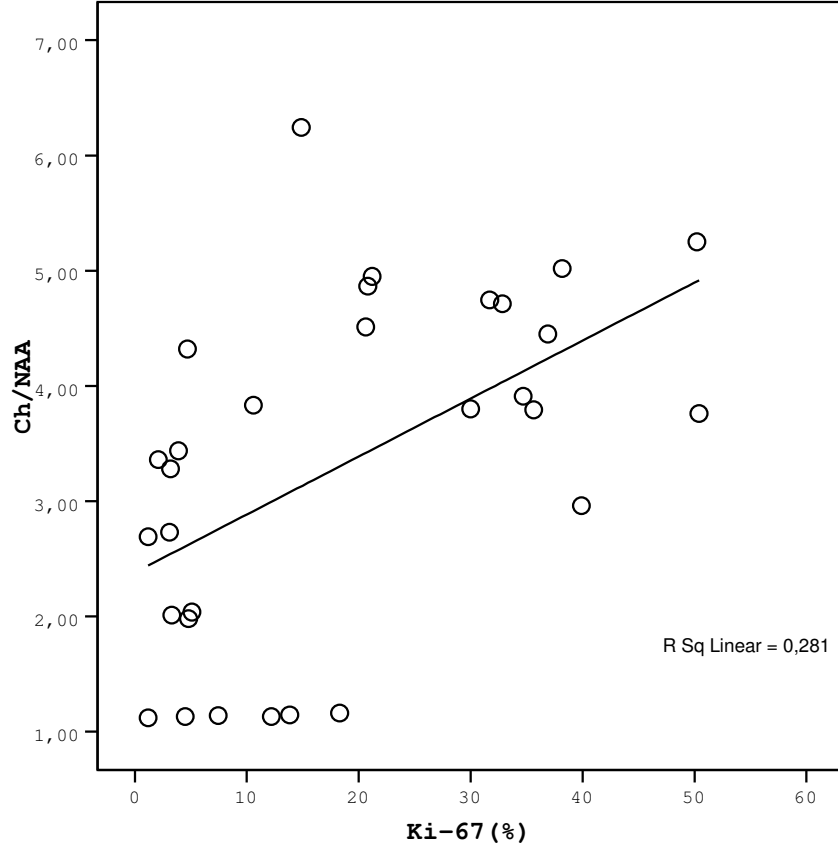
Şekil 9 (A, B): Sağ parietal bölge spektroskopik incelemesinde kolin ve NAA pikinde ılımlı bir artış, kreatinde azalma izlendi. Hastada düşük grade’li tümör düşünüldü. Kraniyotomi sonrası patolojisi oligoastrozitoma olarak rapor edildi.

Çalışmamızda MRS'de NAA ortalaması 568.133 ± 27.66 olarak ölçüldü. GBM'li hastalarda NAA ortalaması 547 ± 11.54 iken, düşük grade'lilerde bu değer 593.22 ± 8.32 olarak saptandı. Yüksek evreli tümörlerin düşük evreli tümörlere göre daha düşük NAA oranına sahip olduğu izlendi. Verilerin analizinde Ki-67 proliferasyon indeksi büyük tümörlerin, NAA değerlerinin daha düşük olduğu bulundu ($p=0.05$).

16 tane GBM hastasının Cho / NAA ortalaması 4.246 ± 0.28 iken AA'larda bu oran 1.136 ± 0.33 (Şekil-10), düşük grade'li glial kitlelerde 1.025 ± 0.12 ' idi. Yüksek evreli tümörlerde düşük evreli tümörlere göre daha yüksek Cho / NAA oranı saptandı. Yine Cho/NAA oranı yüksek olan hastaların Ki-67 proliferasyon indekslerinin de daha yüksek olduğu bulundu. Ki-67 proliferasyon indeksi ile MRS' de saptanan Cho / NAA oranı arasında istatistiksel olarak zayıf bir lineer ilişki vardı ($r=0.28$, $p<0.05$) (Şekil- 11).

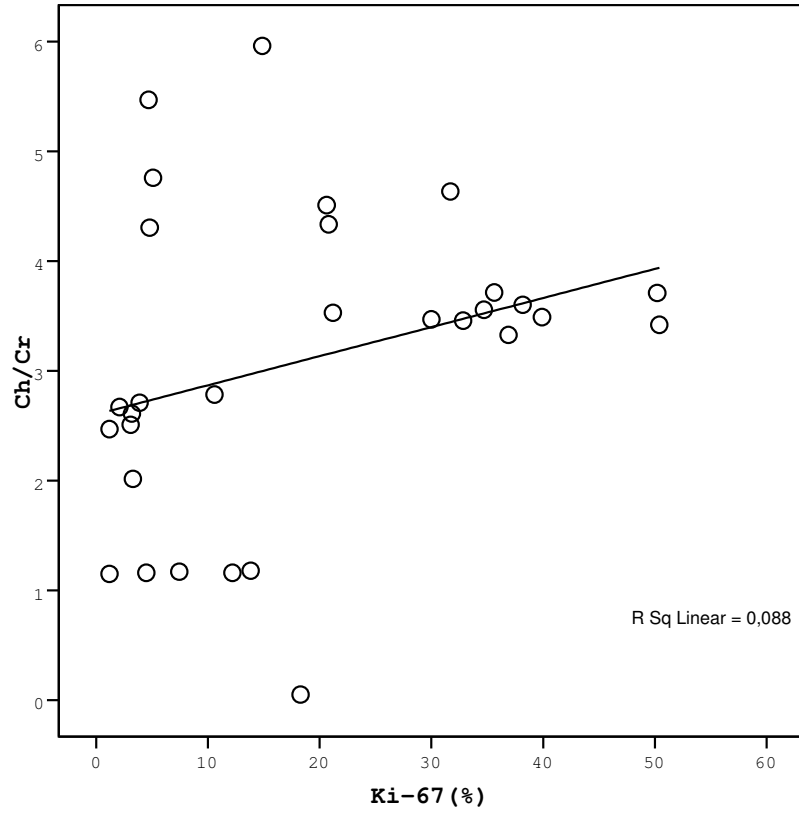


Şekil 10 (A,B) : MRS bulguları yüksek grade'li gliom olan hastanın patolojisi AA olarak geldi.



Şekil 11 : Ki-67 indeksi ile Ch/NAA düzeyi arasındaki ilişki

MRS'de ölçülen Cho/Cr oranının ortalama değeri 3.096 ± 0.25 , GBM hastalarının 3.93 ± 0.68 ve düşük grade'li gliomlarda bu değer 1.15 ± 0.44 olarak bulundu. Tümörün evresi arttıkça Cho/Cr değerinde arttığı gözlemlendi. Ki-67 proliferasyon indeksi yüksek olan hastaların MRS' de ki Cho/Cr değeride yüksekti. İstatistiksel olarak Ki-67 proliferasyon indeksi ile Cho/Cr oranı arasında anlamlı bir ilişki vardı ($r=0.60$, $p<0.05$)(Şekil- 12).



Şekil 12: Ki-67 indeksi ile Cho/Cr düzeyi arasındaki ilişki

6.TARTIŞMA

Beyin tümörlerinde patolojik ayırım ve sınıflandırma etkin tedavi için şarttır (48,49). SSS tümörlerinde en sık görülen tipi diffüz fibriler astrositomlardır (49). Astrositer tümörler düşük greade'li (Evre I, II), anaplastik astrositom (Evre III), glioblastoma multiforma (Evre IV) olarak alt gruplara ayrılırlar. Bu gruplarda tedaviye yaklaşım ve klinik seyir farklılık gösterir. Düşük grade'li astrositomlar daha masum olup postoperatif radyoterapi ile sağ kalım oranı yüksektir. Anaplastik astrositom (Grade III) daha agresiftir. Bu gruptaki hastalar, radyoterapinin yanı sıra kemoterapi ile postoperatif dönemde tedavi edilmektedir (50). Glioblastoma multiforme'li (Grade IV) hastalara postoperatif dönemde radyoterapinin yanı sıra kemoterapi ile kısmen yarar sağladığı gösterilmiştir.

MRS, farklı tümör tiplerinin ayırımında, evrelendirilmesinde, aktif tümöral dokunun radyasyon nekrozu ve skar dokusundan ayırıcı tanısında ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde kullanılan bir yöntemdir.

MRS incelemede aktif beyin tümörlerinde saptanan genel bulgular, NAA değerinde düşüş veya silinme, Cho değerinde artış ve bazen laktat-lipid (LL) piklerinin görülmesi olarak özetlenebilir. Yetişkinlerde görülen tümörlerde NAA/Cho ve NAA/Cr oranları sıklıkla normal beyin dokusuna göre düşük izlenirken Cho/Cr oranı yüksektir (50).

Fulham ve ark.'ı glial tümörü olan 50 yetişkin glial kitleli hastada yaptığı MRS inceleme de tüm tümöral dokularda ve radyasyon nekrozu alanlarında NAA değerlerinin düştüğünü ve solid tümöral doku alanlarında Cho değerlerinin yükseldiğini göstermişlerdir (51).

75 çocuk hastada yapılan tek voksel MRS inceleme ile tümöral dokularda yetişkinlerdekine benzer şekilde düşük NAA ve yüksek Cho değerleri gösterilmiştir (52).

Byrd ve ark. beyin tümörü olan 70 hastalık çalışmada agresif tümörlerin daha yüksek Cho değerlerine sahip olduğunu, artmış laktat ve lipid değerlerinin de buna eşlik ettiğini göstermiştir (53). Biz de çalışmamızda yüksek evreli astrositomlarda daha belirgin olmak üzere tüm neoplastik lezyonlarda Cho değerlerinde artış, NAA değerlerinde düşüş saptadık. Ayrıca tümörün Cho düzeyindeki artmayla orantılı olarak Ki-67 indeksinin de arttığı görüldü. Çalışmamızda en yüksek kolin değeri 3990 olarak bulundu. Bu yüksek kolin değerine sahip hastanın Ki-67 proliferasyon indeksi de %50,4 idi.

Houkin ve ark. yaptıkları çalışmalarda normal beyin dokusu ile karşılaştırıldığında tümöral doku bölgesinde artmış Cho/Cr ve Cho/NAA oranlarını göstermişlerdir. Bu artışı nöron kaybına bağlı NAA düşüşüne ve hücre membran yıkımına bağlı Cho artışına bağlamışlardır (54).

Poptani ve ark. intrakranyal kitlesi olan 120 olguda yüksek evreli ve düşük evreli tümörleri karşılaştırmışlar; yüksek evreli tümörlerde Cho/NAA ile Cho/Cr oranlarının düşük evreli olanlara göre daha yüksek olduğunu, laktat ve/veya lipid varlığının daha yüksek evreli bir maligniteyi düşündürdüğünü belirtmişlerdir. İn vivo MRS'nin lezyonların doku karakterizasyonuna yardımcı olduğunu, Cho/NAA, Cho/Cr oranları ile laktat ve lipid piki varlığının kombinasyonunun gliomaların evrelendirilmesinde güvenilir olduğu sonucuna varmışlardır (55).

Martin ve ark ise düşük ve yüksek evreli tümörler arasındaki farkın en fazla Cho/NAA oranında ortaya çıktığını ileri sürmüşlerdir (56). Çalışmamızda GBM hastalarının Cho / NAA ortalaması 4.246 ± 0.28 bulundu. AA'larda bu oran $1.136 \pm$

0.33 ve düşük grade'li glial kitlelerde 1.025 ± 0.12 ' idi. Hastalarımızdan Cho/NAA oranı en yüksek olan hastanın Ki-67 proliferasyon indeksi %50.4 iken, Cho/NAA oranı en düşük olan hastanın Ki-67 proliferasyon indeksi %1.02 bulundu.

Bendszus M ve ark.'da 8 glial kitle olgusunda yüksek evreye sahip lezyonların Cho/Cr ve Cho/NAA oranlarının artmış olduğunu bildirmişler, düşük evreli olgularda en yüksek Cho/NAA oranını 1.3, yüksek evreli olgularda en düşük Cho/NAA değerini 2.5 olarak ölçmüşlerdir (57). Bizim bulgularımız literatür bilgileri ile paralellik göstermektedir. Düşük evreli olgularımızda Cho/Cr ve Cho/NAA oranları yüksek evreli olguların değerlerine göre daha düşüktü. GBM olgularında Cho/Cr oranı 3.93 ± 0.68 ve Cho/NAA oranı ortalaması 4.246 ± 0.28 iken düşük grade'li olgularda bu oranlar sırasıyla 1.15 ± 0.44 ve 1.025 ± 0.12 olarak ölçüldü.

Tümör hücrelerinde oksijen seviyesi yeterli düzeyde olsa dahi yüksek glikoz oranları mevcuttur. Artmış laktat oranı her evredeki astrositomlarda gösterilmiştir (55-57).

Tümörde ki nekroz derecesi ile lipid miktarı arasında ilişki mevcuttur (54). Negendank WG ve arkadaşları tümörlerde lipid varlığının lezyonun malign olabileceğinin göstergesi olduğunu bildirmişlerdir (58). Bizim çalışmamızda lipid düzeyi GBM'li hastalarda $879,81 \pm 91,03$ gibi yüksek değer iken, AA'larda 200 ± 73.04 ve düşük grade'li hasta grubunda 80 ± 83.01 idi. Yine düşük grade'li olguların hiç birinde lipid piki saptanmazken 16 tane GBM olgusunun 12' sinde lipid piki saptandı.

Ki-67 nonhiston nükleer proteini hücrenin proliferasyona uğradığı G1,S,G2 fazlarında ortaya çıkarken, sessiz G0 fazında saptanamaz. Ki-67 aktivitesinin tümör grade sistemi ile belirgin ilişileşim gösterdiği daha önceki çalışmalarda izlenmiştir (59). Özellikle düşük grade glial tümörlerde prognostik özellik taşıması açısından

daha çok üzerinde durulmuş ve literatürde çeşitli araştırmacılar tarafından Ki-67 indeksin rekürrens ve prognoz ile uyumlu olduğu izlenmiştir (60,61). Buna karşılık Hilton ve ark. Ki-67'nin astrositer tümörlerde yaşam süresini tahmin etmede etkili olmadığını saptamışlardır (62). Ancak genel olarak astrositer tümörlerde grade ile uyumluluk göstereceği Ki-67 indeksi GBM vakalarında belirgin varyasyon gösterir (63). Kern GBM tümör hücreleri ve tümör içi mikrovasküler hücrelerde ayrı ayrı Ki-67 hesaplayarak prognoz ile ilişkilerini araştırmış, aynı tümör içinde farklı hücre tipleri arasındaki Ki-67 farklılığını göstermiştir. Tümörde prognoz ile ilişki izlerken mikrovasküler hücrelerin indeksi ile prognoz arasında ise ilişki bildirmemişlerdir (64). BouvierLabit' de 1998' de sadece GBM'leri aldığı seride Ki-67 boyamasının prognostik değeri olmadığını vurgulamıştır (65). Bizim çalışmamızdaki Ki-67 indeksleri ortalaması GBM hastalarında %30.14, AA' larda %8.73 ve düşük grade'lilerde %3.48 olarak bulundu. Bu bulgular gliyal kitlelerin evreleri yükseldikçe Ki-67 indekslerinin de yükseldiğini ve gliomaların grade'leri ile Ki-67 indeksleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğunu gösteriyordu ($p < 0.001$).

Ki-67 proliferasyon indeksinin tek olarak araştırıldığı çalışmalar yanında genetik, moleküler biyolojik diğer markerler ile birlikteliği ve prognoz ile korelasyonu da çalışılmıştır. Nafe ve ark. MRS 'de saptanan Cho değeri ile Ki-67 indeksi arasında ilişki incelenmiş ve Cho değerinin tümör proliferasyon aktivitesinin tahmininde önemli olduğunu vurgulamıştır (66).

26 gliyal kitlede Shimizu ve ark.'nın yaptığı çalışmada MRS'de saptanan Cho değeri ile Ki-67 indeksi arasında ilişki olduğunu vurgulamışlardır (67). Bizim çalışmamızda da hastaların Ki-67 proliferasyon indeksi ortalaması 18.58 ± 2.85 bulundu. Bu değer üzerinde Ki-67 proliferasyon indeksine sahip olan 14 hasta

vardı ve bu hastaların tümü GBM idi. Ayrıca bu 14 hastanın Cho değeri ortalaması, çalışmamızın Cho değeri ortalamasından yüksek idi.

Herminghaus ve ark. ise grade 3 ve 4 tümörlerde düşük grade'lere göre hem önemli derecede yüksek Ki-67 proliferasyon indeksi hem de MRS' de yüksek Cho seviyeleri bulmuşlardır (66).

Çalışmamızda düşük grade'li 9 hastanın Ki-67 proliferasyon indeksi ortalaması %3.48, Cho düzeyi ortalaması 173.33 ± 1.98 , Cr ortalaması 552.77 ± 2.73 , Cho/NAA ortalaması 1.025 ± 0.12 , Cho/Cr ortalaması 1.15 ± 0.44 ve lipit ortalaması 80 ± 73.04 bulundu. AA' lu hastalarda Ki-67 proliferasyon indeksi ortalaması %8.73, Cho düzeyi ortalaması 670 ± 2.73 , Cr ortalaması 574 ± 0.65 , Cho/NAA ortalaması 1.136 ± 0.33 , Cho/Cr ortalaması 2.32 ± 0.31 ve lipit ortalaması 200.08 ± 83.01 idi. 16 tane GBM olgusunda ise Ki-67 proliferasyon indeksi ortalaması %30.14, Cho düzeyi ortalaması 2267.43 ± 1.87 , Cr ortalaması 609.31 ± 1.85 , Cho/NAA ortalaması 4.246 ± 0.28 , Cho/Cr ortalaması 3.93 ± 0.68 ve lipit ortalaması 879 ± 91.03 bulundu. Bu verilerin analizinde yüksek evreli glial kitlelerin düşük evreli glial kitleler ile kıyaslandığında Cho, lipit, Cho/NAA, Cho/Cr oranlarının belirgin derecede yüksek olduğunu gördük. Ayrıca Cho, lipit, Cho/Cr ve Cho/NAA oranları yüksek hastaların Ki-67 proliferasyon indeksleri ortalamaya göre yüksek olarak bulundu.

Biz bu çalışmada glial bir kitlede operasyon öncesi MRS 'de ölçülen parametreler ile tümörün proliferasyon aktivitesinin tahmininin mümkün olup olmayacağını araştırdık. Yüksek evreli tümörlerin Cho, lipit, Cho/Cr ve Cho/NAA oranları ile Ki-67 proliferasyon indeks değerlerinin düşük evreli tümörlere göre daha yüksek olduğu bulundu.

Sonuç olarak bu çalışma; glial bir kitlede operasyon ncesi MRS’de llen Cho, NAA, lipid, Cho/Cr, Cho/NAA değerleri ile operasyon sonrası histopatolojik olarak değerlendirilen Ki-67 proliferasyon indeksi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu nedenle beyin tümörü olan hastalarda operasyon öncesi yapılacak MRS’ nin terapotik strateji üzerinde çok önemli bir etkisi vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Kaye HA, Laws ER. Historical perspective brain tumors. Churchill Livingstone, Philadelphia 2001; 320–810.
2. Bailey P, Cushing H. A Classification of Tumors of the Glioma Group on a Histogenetic Basis. JB Lippincott 1992; 146–167.
3. Kernohan JW, Mabon RF, Svien HJ. A simplified classification of gliomas. Lippincot-Raven 1999; 71–74.
4. Ringertz G. A Classification of tumor of the gliomas. Acta Pathol Microbiol Scand. 1950; 27: 51–64.
5. Daumas-Duport C, Scheithauer B, O'Fallon J, Kelly P. Grading of astrocytomas. Cancer 1988; 15: 2152–2165.
6. Kliehues P, Burger PC, Scheithauer BW. WHO International Histological Classification of Tumors. In: Histological typing of tumours of the central Nervous System. Springer-Verlag 1993; 756–760.
7. Kliehues P, Cavenee WK. WHO Classification of Tumors, Pathology and Genetics of tumors of the Nervous System. International Agency for Research on Cancer 1993; 784–788.

8. Giles GG, Gonzales MF, Kaye HA, Laws ER.(ed). Brain tumors. 2nd edn. Churchill Livingstone 2001; 51–70.
9. Parkin D, Whelan S, Ferlay J. International Agency for Research on Cancer Publication 1989; 17: 345–347.
10. Salvati M, Artico M, Caruso R, Rocchi G, Orlando ER, Nucci F. A report on radiation-induced gliomas. Cancer 1991; 392–397.
11. Krupp JH. Nine-year mortality experience in proton-exposed Macaca mulatta. Radiat Res 1976; 18: 244–251.
12. Kreth FW, Faist M, Rossner R, Birg W, Volk B, Ostertag CB. The risk of interstitial radiotherapy of low-grade gliomas. Radiother Oncol 1997; 43: 253–260.
13. Cohen A, Modan B. Some epidemiologic aspects of neoplastic diseases in Israeli immigrant population brain tumors. Cancer 1968; 22: 1323–1328.
14. Walker AE, Robins M, Weinfeld FD. Epidemiology of brain tumors: the national survey of intracranial neoplasms. Neurology 1985; 35: 219–226.
15. Mahaley MS Jr, Whaley RA, Blue M, Bertsch L. Central neurotoxicity following intracarotid BCNU chemotherapy for malignant gliomas. J Neurooncol 1986; 3: 297- 314.

16. Mao Y, Desmeules M, Semenciw RM, Hill G, Gaudette L, Wigle DT. Increasing brain cancer rates in Canada. *CMAJ* 1991; 145: 1583–1591.
17. Mahaley MS Jr, Mettlin C, Natarajan N, Laws ER Jr, Peace BB. National survey of patterns of care for brain tumor patients. *J Neurosurg* 1989; 71: 826–36
18. Greig NH, Ries LG, Yancik R, Rapoport SI. Increasing annual incidence of primary malignant brain tumors in the elderly. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 1621–1624.
19. Lacroix M, Abi-Said D, Fourney DR, Gokaslan ZL, Shi W, DeMonte F, Lang FF, McCutcheon IE, Hassenbusch SJ, Holland E, Hess K, Michael C, Miller D, Sawaya RJ. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *Neurosurg* 2001; 95: 190–198.
20. Fleury A, Menegoz F, Grosclaude P, Daures JP, Henry-Amar M, Raverdy N, Schaffer P, Poisson M, Delattre JY. Descriptive epidemiology of cerebral gliomas in France. *Cancer* 1997; 79: 1195–1202.
21. James CD, Carlbom E, Dumanski JP, Hansen M, Nordenskjold M, Collins VP, Cavenee WK. Clonal genomic alterations in glioma malignancy stages. *Cancer Res* 1988; 48: 5546–5551.

22. James CD, Carlbom E, Nordenskjold M, Collins VP, Cavenee WK. Mitotic recombination of chromosome 17 in astrocytomas. *Proc Natl Acad* 1989; 86: 2858–2862.
23. Hoshino T. A commentary on the biology and growth kinetics of low-grade and high grade gliomas. *J Neurosurg* 1984; 61: 895–900.
24. Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer* 1983; 31: 13–20.
25. Bujia S, Endl E, Gerdes J. The Ki-67 protein: fascinating and an unknown function. *Exp Cell Res* 2000; 257: 231–237.
26. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol* 2000; 182: 311–322.
27. Schuster H, Jellinger K, Gund A, Regele H. Extracranial metastases of anaplastic cerebral gliomas. *Acta Neurochir* 1976; 35: 247–325.
28. Salzman M. The value of cytoreductive glioma surgery. *Clin Neurosurg* 1994; 41: 464–468.

29. Odebland E, Lindstrom G. Some preliminary observation on the proton MR in biologic samples. *Acta Radiol* 1996; 43: 476–496.
30. Damadian R, Bolley V. Tumor detection by nuclear glioma proton MR. *Science* 1971; 171: 1151–1153.
31. Weisman ID, Bennet LH, Maxwell LR, et al. Recognition of cancer in vivo by nuclear MR. *Science* 1972; 1288–1290.
32. Behar KL, Hollander JA, Krost MN, Stromski ME, et al. High resolution MR study of cerebral hypoxia in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 4945–4948.
33. Prost RBS, Haughton V, Li SJ. Brain tumors: localized H MR spectroscopy at 0,5 T. *Radiology* 1997; 204: 235–238.
34. Dowling C, Bollen AW, Novorolski SM, Mc Dermott MW, Barbaro NM, Day MR, Henry RG. Preoperative proton MR spectroscopic imaging of brain tumors: Correlation with histopatologic analysis of resection specimens *AJNR Am J Neroradiol* 2001; 22: 604–612.
35. Purcell EM. Torrey HC, Pound RV. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in single crystal of CaF₂. *Physiol rev* 1946; 69: 37–38.

36. Proctor WG, Yu FC. The dependence of nuclear magnetic resonance frequency upon chemical shift. *Physiol Rev* 1950; 70: 717–718.
37. Lenkiski RE, Shnall MD. MR spectroscopy and the biochemical basis of neurological disease. In: Atlas SW, ed. *Magnetic Resonance Imaging of the brain and spine*. New York: Raven 1996; 12: 1619–1653.
38. Richars TL, Bowen JD, Alvord EC, et al. Magnetic Resonance brain spectroscopy; basic concepts with emphasis on multiple sclerosis. *Int J Neuroradiol* 1996; 25: 123–133.
39. Frahm J, Merboldt KD, Hanicke W. Localized proton spectroscopy using stimulated echoes. *J Magn Reson* 1992; 8: 502–508.
40. Moonen CT, Kienlin M, Ziji PC, Cohen J, Daly P. Comparison of single-shot localization methods (STEAM and PRESS) for in vivo proton NMR spectroscopy. *NMR Biomed* 2001; 35: 201–208.
41. Bottomly PA. The trouble with spectroscopy papers. *J Magn Reson Imaging* 1992; 25: 124–126.
42. Albernaz VS, Castilo M, Kwock L. Solitary brain metastasis versus primary astrocytoma: Evaluation with proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997; 26: 46–48.

43. Castillo M, Kwock L, Scatliff J, Mukherji SK. Proton MR spectroscopy in neoplastic and non-neoplastic brain disorders. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1998; 6: 1–20.
44. Salibi N, Brown MA, Weren S. Clinical MR Spectroscopy. *Magn Reson Imaging* 1998; 12: 30–35.
45. Castillo M, Kwock L, Mukherji SK. Clinical applications of proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996; 17: 1–15.
46. Warren KE, Bizi A. NMR spectroscopy and pediatric brain tumors. *Oncologist* 2004; 9: 312–314.
47. Yaman A, Erden İ, Keyik B, Akyar S. Beyin tümörlerinin MR spektroskopisi ile değerlendirilmesi. *Tanısal ve girişimsel radyoloji dergisi* 2006; 12: 275–282.
48. Erden İ, Ağıldere M. Proton manyetik rezonans spektroskopisi. *Manyetik rezonans derneği dergisi* 2003; 9: 165–173.
49. Bizzi A, Fulham MJ, Dietz MJ, et al. Mapping of brain tumor metabolites with proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 1992; 185: 675–686.
50. Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Principles and practice of oncology brain tumors. *Magn Reson Med* 1997; 24: 2013–2015.

51. Fulham I, Linder J. Cellular proliferation in pilocytic and diffuse astrocytomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 1990; 23: 216–219.
52. Peeling J, Sutherland G. High resolution ¹H NMR spectroscopy studies of extracts of human cerebral neoplasms. *Magn Reson Med* 1992; 24: 123–136.
53. Byrd M, Le Moyec L, Podo F. MRS of tumors: basic principles. *Magnetic Resonance Spectroscopy in Biology and Medicine* 1992; 45: 297–299.
54. Houkin AC, Donnelly SM, Halliday W, Sutherland GR, Smith ICP. Modern lipids and metabolic heterogeneity of brain tumors as detectable by *ex-vivo* ¹H MR spectroscopy. *NMR Biomed* 1994; 7: 172–180.
55. Poptani EP, Pitt A, Keller PJ, Coons SW, Heiserman EJ. Effect of voxel position on single-voxel MR spectroscopy findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21: 367–374.
56. Martin VS, Castilo M, Kwock L. Solitary brain metastasis versus primary astrocytoma: Evaluation with proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997; 26: 46–48.
57. Bendszus M, Kwock L, Scatliff J, Mukherji SK. Proton MR spectroscopy in neoplastic and non-neoplastic brain disorders. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1998; 6: 1–20.

- 58.** Negendak WG, Weren S. Clinical MR Spectroscopy. *Magn Reson Imaging* 1998; 12: 30–35.
- 59.** Ellison DW, Steart PV, Bateman AC, Pickering RM, Palmer JD, Weller RO. Prognostic indicators in a range of astrocytic tumours: an immunohistochemical study with Ki-67 and p53 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 413–419.
- 60.** Giannini C, Scheithauer BW, Burger PC, Christensen MR, Wollan PC, Sebo TJ, Forsyth PA. Cellular proliferation in pilocytic and diffuse astrocytomas. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1999; 58: 46–53.
- 61.** Karamitopoulou E, Perentes E, Diamantis I, Maraziotis T. Ki-67 immunoreactivity in human central nervous system tumors: a study with MIB 1 on archival material. *Acta Neuropathol* 1994; 87: 47–54.
- 62.** Hilton DA, Love S, Barber R, Ellison D, Sandeman DR. Accumulation of p53 and Ki-67 expression do not predict survival in patients with fibrillary astrocytomas or the response of these tumors to radiotherapy. *Neurosurgery* 1998; 42: 256–259.
- 63.** Cunningham M, Kimmel DW, Scheithauer BW, O'Fallon JR, Novotny J. Analysis of proliferation markers and p53 expression in gliomas of astrocytic origin: relationships and prognostic value. *J Neurosurg* 1997; 86: 121–130.

- 64.** Kern MA, Feisel KD, Friese M, Ernestus RI, Schroder R. Proliferative activity of microvascular cells in glioblastomas does not correlate with time to recurrence. *J Neurooncol* 2003; 63: 9–13.
- 65.** Bouvier-Labit C, Chinot O, Ochi C, Gambarelli D, Figarella-Branger D. Prognostic significance of Ki67 and epidermal growth factor receptor immunostaining in human glioblastomas. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1998; 24: 381–388.
- 66.** Nafe R, Herminghaus S, Raab P, Wagner S, Pilatus U, Schlote W, Zanella F. Correlation between preoperative magnetic resonance spectroscopic data on high grade gliomas and morphology of Ki-67-positive tumor cell nuclei. *Anal Quant Cytol Histol* 2003; 25: 131–138.
- 67.** Shimizu H, Kumabe T, Shirane R. Correlation between Choline Level Measured by Proton MR Spectroscopy and Ki-67 Labeling Index in Gliomas. *American Journal of Neuroradiology* 2000; 21: 659–665.

8.ÖZGEÇMİŞ

1979 Elazığ doğumluyum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Elazığ'da tamamladım. 1995 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesine başladım. 2001 yılında mezun oldum. Malatya'nın Darende ilçesinde 10 ay pratisyen hekimlik yaptıktan sonra 17 Temmuz 2002 tarihinde Fırat Üniversitesi Nöroşirurji Anabilim Dalı'nda ihtisasa başladım. Yabancı dilim İngilizcedir.