

## BEYİN TÜMÖRLERİNİN 3T MANYETİK ALANDA İN VİVO FOSFOR MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİK GÖRÜNTÜLEME PİKLERİNİN Z-SKORLARINA DAYALI İNCELENMESİ

### Z-SCORE BASED INVESTIGATION OF IN VIVO PHOSPHORUS MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPIC IMAGING PEAKS OF BRAIN TUMORS AT 3T

Esin ÖZTÜRK İŞİK\*

#### ÖZET

**Amaç:** Fosfor manyetik rezonans spektroskopik görüntüleme (<sup>31</sup>P-MRSG) beyin tümörlerinin enerji metabolizması hakkında non-invazif olarak bilgi sağlar. Bu çalışmanın amacı, beyin tümörlerinin 3T manyetik alanda in vivo fosfor manyetik rezonans spektroskopik görüntülenmeleri sonucunda elde edilen piklerin oranlarına bağlı z-skorları tanımlamak ve değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** On üç beyin tümörü teşhisi konmuş hastanın ve beş sağlıklı gönüllünün beyin <sup>31</sup>P-MRSG verileri retrospektif olarak incelendi. Hastalarda tümörlü ve normal görünen bölgelerden, ve sağlıklı gönüllülerden elde edilmiş olan <sup>31</sup>P-MRSG pik değerlerine bağlı z-skorları tanımlandı. Pik oranlarının ve z-skorlarının bu üç grup arasındaki farklılıkları karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Hastaların ortalama yaşı 53.2±12.4, sağlıklı gönüllülerin ortalama yaşı ise, 34.4±11.6 yıl olarak saptandı. Retrospektif planlanan bu çalışmada, beyin tümörlü hastalarda tümörlü bölgelerde, normal görünen bölgelerine ve sağlıklı gönüllülerin beyin bölgelerine göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek GPC/PCr, GPE/PCr, Pi/PCr, PC/PCr, PE/PCr, γATP/PCr, αATP/PCr, βATP/PCr, (GPE+PE)/PCr, ve (GPC+PC)/PCr pik oranları tespit edildi. Beyin tümörlü dokuda, GPC/PCr, PC/PCr, PE/PCr, β-ATP/PCr, ve (GPC+PC)/PCr pik oranlarına bağlı hesaplanan z-skorları normal görünen dokudan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

**Sonuç:** Bu çalışmanın sonucunda, beyin tümörlerinin lokalizasyonu, biyopsi hedefi tanımlanması ve tedavi sonrası takiplerinde, standardize edilmiş ve objektif bir ölçüm olarak kullanılabilir <sup>31</sup>P-MRSG pik oranlarına bağlı z-skorları tanımlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** fosfor manyetik rezonans spektroskopik görüntüleme; beyin tümörü; z-skoru; 3 Tesla

#### ABSTRACT

**Objective:** Phosphorus magnetic resonance spectroscopic imaging (<sup>31</sup>P-MRSI) provides information about the energy metabolism of brain tumors noninvasively. The aim of this study is to define and assess the z-scores of the in vivo phosphorus magnetic resonance spectroscopic imaging peak ratios of brain tumors at 3T.

**Materials and Methods:** <sup>31</sup>P-MRSI data of thirteen brain tumor patients and five healthy volunteers were retrospectively analyzed. z-scores were defined based on the <sup>31</sup>P-MRSI peak ratios obtained from the tumor and normal appearing regions of the brain tumor patients and the healthy volunteers. The peak ratios and the z-scores were compared between these three groups.

**Results:** The mean age was 53.2±12.4 years in brain tumor patients, and 34.4±11.6 years in volunteers. In this retrospective study, statistically significantly higher GPC/PCr, GPE/PCr, Pi/PCr, PC/PCr, PE/PCr, γATP/PCr, αATP/PCr, βATP/PCr, (GPE+PE)/PCr, and (GPC+PC)/PCr peak ratios were observed in tumor regions than both normal appearing regions of patients and healthy volunteers. The z-scores calculated based on GPC/PCr, PC/PCr, PE/PCr, β-ATP/PCr, and (GPC+PC)/PCr peak ratios were statistically significantly higher in brain tumor regions than normal appearing regions.

**Conclusion:** As a result of this study, z-scores based on <sup>31</sup>P-MRSI peak ratios were defined that might be used as a standardised and objective measure in brain tumor localization, biopsy target definition and followup after treatment.

**Key words:** phosphorus magnetic resonance spectroscopic imaging; brain tumor; z-score; 3 Tesla

Date received/Dergiye geldiği tarih: 22.04.2016 - Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 17.05.2016

\* Boğaziçi Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği Enstitüsü, İstanbul, TÜRKİYE  
(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: esin.ozturk@boun.edu.tr)

*Istanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 79 • Sayı / Number: 2 • Yıl/Year: 2016*

## **GİRİŞ**

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) klinikte beyin tümörlerinin çalışılmasında en sık kullanılan görüntüleme tekniğidir. Moleküler MR görüntüleme teknikleri beyin tümörlerinin daha iyi lokalizasyonu ve karakterizasyonunu sağlamaktadır (1). Proton MR spektroskopik görüntüleme (<sup>1</sup>H-MRSG) insan vücudunda yüksek proton içeriğinin bulunmasına bağlı olarak en yaygın kullanılan moleküler MR tekniğidir. Sağlıklı beyin dokusunun proton MR spektroskopisinde kolin (Cho), kreatin (Cr), ve N-asetil aspartat (NAA) metabolitlerine ait üç ana pik görünür. Tümörlü dokularda Cho değerlerinde artış ve NAA değerlerinde azalma yaygın olarak gözlemlenmiştir (1). Nekrotik dokularda lipid, ve oksijenasyon eksikliğinde ise laktat da gözlemlenebilir. Proton MR spektroskopisi sağladığı yoğun bilgiye rağmen, su baskılama ve beyin çevresindeki yağ dokusundan gelen lipid sinyal problemleri (2) sebebiyle uygulanması zorlu olan bir yöntemdir. NAA miktarının doğru olarak ölçümü için, lipid piklerini bastırmak (2, 3) veya veri alımı sonrasında işleme yöntemleri (4) kullanarak lipidi azaltmak için çalışmalar da yapılmıştır.

Fosfor manyetik rezonans spektroskopik görüntüleme (<sup>31</sup>P-MRSG) fosfor içeren bileşikleri tanımlayabilen ve böylece dokunun enerji metabolizması, oksijen metabolizması ve pH değeri hakkında kantitatif bilgi verebilen bir başka moleküler MR görüntüleme tekniğidir (5). Fosfokreatin (PCr), fosforilkolin (PC), fosforiletanolamin (PE), inorganik fosfat (Pi), gliserofosforilkolin (GPC), gliserofosforiletanolamin (GPE), ve adozintrifosfat (ATP) molekülüne ait  $\alpha$ -ATP,  $\beta$ -ATP ve  $\gamma$ -ATP pikleri <sup>31</sup>P-MRSG ile gözlemlenen başlıca metabolitlerdir. Fosfokreatin (PCr), 0 ppm'de tek bir pik olarak görülmektedir ve fosforilatif enerji metabolizmasının bir işaretleyicisi ve <sup>31</sup>P spektrumunda referans olarak kabul edilir. Fosforilkolin ve fosforiletanolaminin ortak sinyali fosfomonoester (PME) olarak ölçülür, ve membran sentezi sırasında üretilmektedir. Gliserofosforilkolin ve gliserofosforiletanolamin membran yıkımı sırasında oluşur ve bu iki pikin toplamı fosfodiester (PDE) sinyalini oluşturur.  $\beta$ -ATP piki içerisinde adozinmonofosfat (AMP) ve adozindifosfat (ADP) kontaminasyonu olmadığı için, ATP düzeyini tahmin etmekte kullanılır. Metabolik bilgilere ek olarak, <sup>31</sup>P-MRSG'de inorganik fosfat (Pi) ve PCr piklerinin arasındaki frekans farkı kullanılarak hücre içi pH düzeyi hesaplanabilir (6). Proton MR spektroskopisi ile oksijen yetersizliğini ölçmede kullanılan laktat pikinin tespiti aynı frekansta görünen lipid pikleri nedeniyle özel spektral düzenleme planları gerektirirken (7), <sup>31</sup>P MR spektrumu PCr, Pi ve  $\beta$ -ATP piklerinin ölçümü sayesinde iskemik durum hakkında kolayca bir değerlendirme verebilir. Tümör büyümesi hem artan hücre zarı sentezi hem de artan hücre zarı bozulması ile ilişkilidir (8). Membran sentezi ve yıkımı <sup>1</sup>H MR spektroskopide tek bir Cho pikindeki değişiklikleri gözlemleyerek anlaşılabilirken, bu iki mekanizma <sup>31</sup>P-MRSG kullanılarak ayrıştırılabilir, çünkü PME ve PDE düzeylerindeki değişiklikler membran sentez ve parçalanma aktivitelerini ayrı ayrı işaret eder.

Önceki çalışmalar, beyin tümörü ve sağlıklı beyin dokusunun fosfor metabolik seviyelerinde farklılıklar olduğunu göstermiştir. Beyin dokusu iskemik olduğunda <sup>31</sup>P-MRSG'de fosfokreatinin  $\beta$ -adenozintrifosfata oranında (PCr/ $\beta$ -ATP) azalma (6) ve inorganik fosfatın PCr'a oranında (Pi/PCr) artma (5) gözlemlenmiştir. Hubesch ve ark. beyin tümörlerinde 1.5T MR spektroskopik görüntülerde metabolit yoğunluklarında %20-70 oranında bir azalma ve pH seviyelerinde bir artış gözlemlenmişlerdir (5). Maintz ve ark. menenjiyom hastalarında alkalik bir ortam (pH=7.16) ve PCr ve PDE piklerinde düşüş, ve düşük dereceli gliom hastalarında hafif alkalizasyon (pH=7.09) ve PDE/ $\alpha$ -ATP oranında iki kattan daha fazla bir azalma gözlemlenmişlerdir (6). Bir başka çalışmada, gliom derecesinin artması ile birlikte fosforilkolinin gliserofosforilkoline oranında (PC/GPC) artış gözlemlenmiştir (9). Ayrıca, antianjiyojenik tedavi sonrası PC/GPC oranındaki artışın tümör ilerlemesini gösterdiği ve kısa sağkalım süresi ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (10). Ek olarak, normal görünen dokuda gözlemlenen fosforiletanolominin gliserofosforiletanolomine oranındaki (PE/GPE) artışın tümör infiltrasyonuna işaret ettiği düşünülmüştür (10).

Bu çalışmada, beyin tümörlerinde in vivo koşulda iki boyutlu <sup>31</sup>P MR spektroskopik görüntülemeye elde edilmiş metabolitlerin pik yükseklik değerleri kullanılarak, beyin tümörlü vokselleri belirlemek için z-skora dayalı standardize edilmiş ve objektif metrikler tanımlanması amaçlanmıştır. Benzer bir çalışma <sup>1</sup>H-MRSG için yapılmıştır (11), ancak fosfor MR spektroskopik görüntüleme piklerinin z-skorlarının belirlenmesi daha önce çalışılmamıştır.

## **GEREÇ ve YÖNTEM**

On üç beyin tümörlü hastanın (ortalama yaş=53.2±12.4 yıl, 5 glioblastoma multiform (GBM), 2 non-Hodgkin lenfoma, 1 anaplastik oligodendrogliom, 3 derece II gliom, 1 derece I oligodendrogliom, 1 metastaz) ve 5 sağlıklı gönüllünün (ortalama yaş=34.4±11.6 yıl) çift kanallı bir <sup>31</sup>P/<sup>1</sup>H kranyal hacim bobini kullanılarak 3T klinik MR tarayıcısında (Philips Medical Systems, Best, Hollanda) alınmış olan MR görüntüleri retrospektif olarak incelenmiştir. Bu hasta çekimlerinde, bir T1 ağırlıklı hızlı alan eko (fast field echo (FFE)) veya bir T2 ağırlıklı spin eko (SE) MR görüntüsü alınmış ve sonraki spektroskopik veri alımında anatomik referans olarak kullanılmıştır. Darbe ve alım (pulse and acquire (PA)) sekansı ile alınmış iki boyutlu <sup>31</sup>P-MRSG verileri (TR=5s, NSA=4, 3000Hz, 1024 nokta, FOV=160x160mm, 20x20x40mm voksel boyutu, tarama süresi=21.5 dakika) incelenmiştir.

MR spektroskopik veriler jMRUI yazılımı içindeki AMARES paketi (12) kullanılarak işlenmiştir. Art arda iki 10Hz Lorentzian filtreleme kullanılarak sinyal filtrelenmiş, ve sekanstaki radyofrekans (RF) darbesi ve veri alımı arasındaki 1.4072 ms gecikme süresi sonucu oluşan birinci derece faz hatası düzeltilmiştir. jMRUI kullanılarak anatomik MR görüntüleri ve spektra üst üste getirilmiştir, ve sağlıklı ve tümörlü vokseller belirlenmiştir. jMRUI kullanılarak yapılan ön-işlemeden sonra, laboratuvarımızda MATLAB (The Matworks

Inc., Natick, MA) kullanılarak hazırlanmış olan yazılımlarla spektra verileri okunup MATLAB ortamına aktarılmıştır. Her bir vokselle için, fosfor içeren metabolitlerin frekans aralıkları belirlenmiş, ve piklerin yükseklikleri ve birbirlerine oranları hesaplanmıştır. Her vokseldeki metabolit intensiteleri aynı vokselin PCr pik intensitesi ile normalize edilmiştir.

Her bir denek için alınmış olan fosfor MR spektroskopik veriler analiz edildikten sonra, tüm vokselde belirlenen iki pikin yüksekliklerinin birbirine göre dağılımına, sıfır kesişimi olan bir doğrusal regresyon çizgisi oturtulmuştur. Her bir vokseldeki iki pike bağlı değer noktalarının doğrusal regresyon çizgisine mesafeleri hesaplanmıştır. Regresyon çizgisinden iki standart sapmadan uzak olan vokseller atılmış ve herhangi bir aykırı nokta kalmayınca kadar kalan noktalara yeni bir doğru oturtulmuştur. Her bir voksel için son z-skoru, son regresyon hattına olan uzaklığından sağlıklı voksellerin çizgiye ortalama uzaklığı çıkartılıp, sağlıklı voksellerin çizgiye uzaklıklarının standart sapmasına bölünmesi ile bulunmuştur. Bu prosedür, her metabolit pik oranı için yapılmış ve sonuçta Pi/PCr indeksi gibi isimlendirilmiş metrikler tanımlanmıştır.

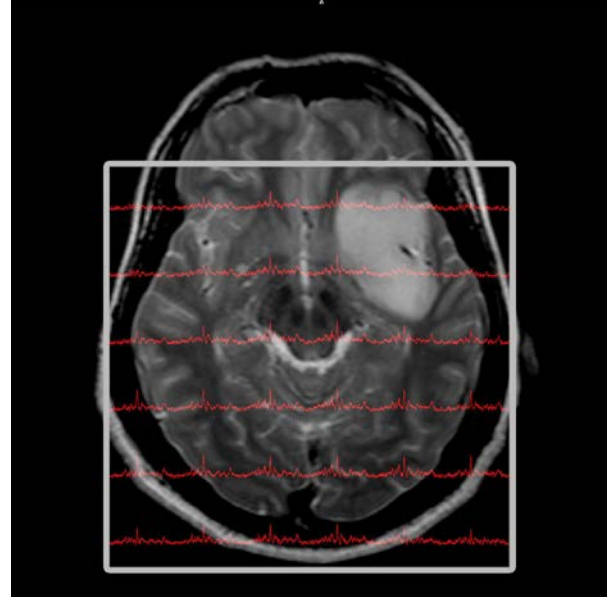
Mann-Whitney sıra toplam testi kullanılarak, beyin tümörlü hastalarda tümörlü ve normal görünen bölgelerden, ve sağlıklı gönüllülerden elde edilen pik oranları arasında istatistiksel farklılıklar olup olmadığına bakılmıştır (13). Wilcoxon işaretli sıra testi kullanılarak, beyin tümörlü ve normal görünen bölgeler arasında z-skorumların istatistiksel olarak anlamlı farklı olup olmadığı incelenmiştir (14). Çoklu karşılaştırma hatası için Holm's düzeltmesi uygulanmış ve p değeri  $0.05/(k-j+1)$ 'den daha düşük olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Elde edilen p değerleri küçükten büyüğe doğru sıralanmıştır, ve 'j' değeri olarak elde edilmiş p değerlerinin sıra numarası kullanılmıştır. 'k' değeri çalışmaya göre, yapılan toplam karşılaştırma sayısı olarak alınmıştır, ve pik oranları karşılaştırmasında 30, z-skorumları karşılaştırmasında ise 10 olarak belirlenmiştir.

## BULGULAR

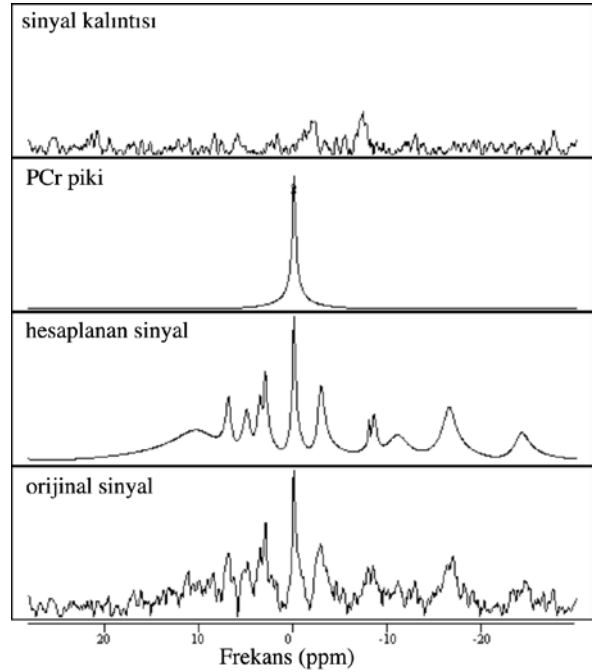
Şekil 1'de, 30 yaşında erkek 2. derece astrositom hastasında, temporal ve insular lob yerleşimli bir tümörden alınmış fosfor MR spektroskopik görüntüleme verileri T2 ağırlıklı MR görüntüsünün üzerine oturtularak verilmiştir. Şekil 2'de bu hastadan seçilen bir vokselde yapılmış olan AMARES kantitatif analizi verilmiştir. Beyinde bulunması beklenen tüm pikler (PCr, PC, PE, GPC, GPE, Pi, ve 3 ATP pik grubu) doğru frekans aralıklarında ve net biçimde gözlenmiş ve analiz edilebilmiştir. Bu hastada, tümörlü bölgedeki fosfor MR spektrada normal bölgeden daha düşük PCr, ATP, PME ve PDE pik değerleri gözlemlenmiştir.

Şekil 3'te z-skoru hesaplamasına bir örnek verilmiştir. Sağlıklı gönüllülerden elde edilen GPC ve PCr piklerinin değerleri doğrusal bir regresyona oturtularak, 2 standart sapmadan daha uzak değer kalmayana kadar iterasyon yapılmıştır. Yukarıdan aşağıya, ilk, ikinci ve beşinci iterasyonlarda elde edilen GPC/PCr regresyon çizgisinin eğimi ve hesaplanan  $r^2$  değerleri verilmiştir.

Bu örnekte, ikinci iterasyondan sonra  $r^2$  değeri az miktarda artmış, ama eğim değeri anlamlı oranda değişmemiştir.



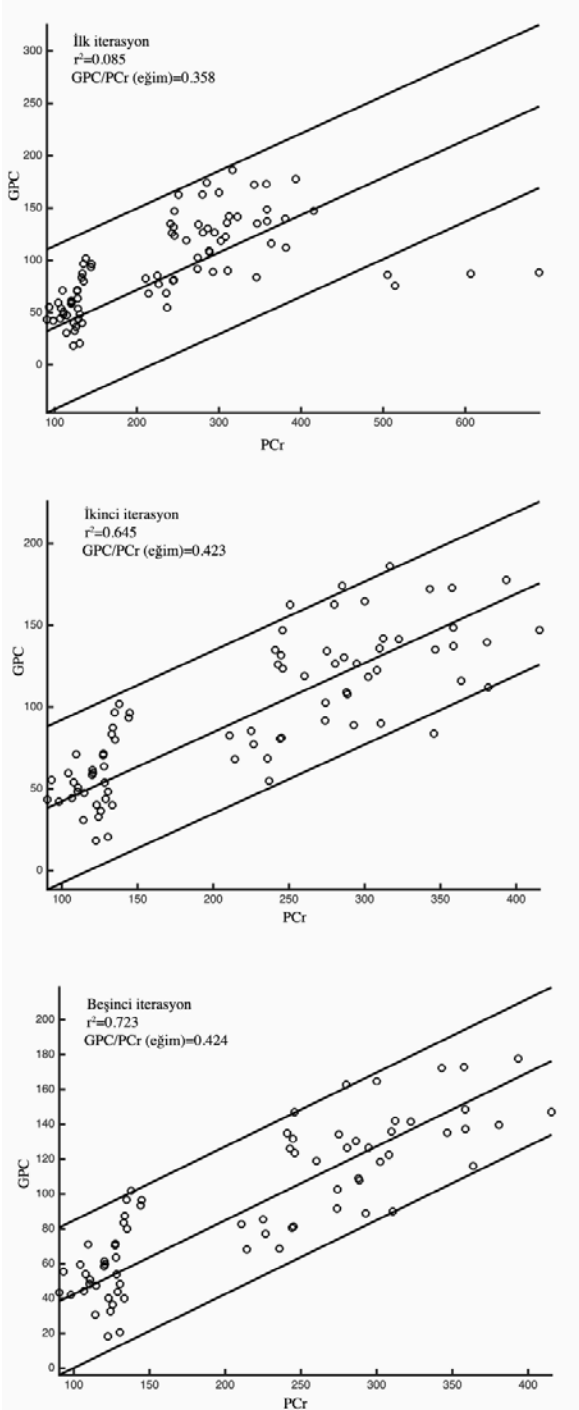
Şekil 1: Beyin tümörlü 30 yaşında erkek bir hastadan alınmış T2 ağırlıklı MR görüntüsü üzerine oturtulmuş bir fosfor MR spektroskopik görüntüleme veri seti.



Şekil 2: Seçilmiş bir fosfor MR spektrumunun jMRUI AMARES kullanılarak elde edilen modele oturtulmuş sonucu ve geriye kalan sinyal kalıntısı.

Tablo 1'de beyin tümörlü hastalarda tümör ve normal görünen (normal hasta) bölgelerden ve sağlıklı gönüllülerden elde edilen pik oranlarının ortalama±standart sapma değerleri ve veri tipleri arasındaki istatistiksel farklılıkların p değerleri verilmiştir. Sağlıklı gönüllülerin beyinlerinden ve beyin tümörlü hastaların normal görünen bölgelerinden elde

edilen pik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı hiç bir farklılık görülmemiştir. Beyin tümörlü hastalarda, bakılan tüm pik oranları için, tümörlü bölgelerde normal görünen bölgelerden istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek pik oranları elde edilmiştir ( $p<0.001$ ). Sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında ise, tümörlü bölgelerde GPC/PCr ve  $\alpha$ ATP/PCr pik oranları dışında, tüm pik oranları anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır ( $p<=0.003$ ).



**Şekil 3:** Sağlıklı gönüllülerde GPC ve PCr piklerinin z-skorumu hesaplanması. Yukarıdan aşağıya, ilk, ikinci ve beşinci iterasyonda elde edilen GPC/PCr regresyon çizgisinin eğimi ve hesaplanan  $r^2$  değerleri.

Tablo 2’de beyin tümörlü hastalarda tümörlü ve normal görünen bölgelerde ve sağlıklı gönüllülerde pik oranlarına göre hesaplanan z-skorumu ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir. Bu sonuçlara göre, beyin tümörlerinde, tümörlü bölgelerde  $^{31}\text{P}$ -MRSg pik oranlarına bağlı hesaplanan z-skorumu normal görünen dokudan daha yüksek olarak bulunmuştur. Hesaplanan GPC/PCr, PC/PCr, PE/PCr,  $\beta$ -ATP/PCr, (GPC+PC)/PCr z-skorumu, bu hasta popülasyonunda, tümörlü bölgelerde normal görünen dokudan istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p<=0.007$ ). Pi/PCr,  $\gamma$ -ATP/PCr, (GPE+PE)/PCr pik oranlarına bağlı z-skorumu değerlerinde ise, çoklu karşılaştırma düzeltmesi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, tümörlü bölgelerde daha yüksek olma eğilimi saptanmıştır ( $p<0.05$ ).

### TARTIŞMA

Bu çalışmada, beyin tümörlerinden elde edilmiş  $^{31}\text{P}$ -MRSg verilerinin standardize ve objektif bir biçimde incelenebilmesi için, spektral pik değerlerine bağlı z-skorumu tanımlanmıştır. Elde edilen fosfor MR spektroskopik pik oranlarına bağlı z-skorumu, beyin tümörlü dokuda normal görünen dokuya göre daha yüksek olarak gözlemlenmiştir. Çoklu vokselde elde edilmiş fosfor MR spektroskopik verilerde, bu skorlama ile,  $^{31}\text{P}$ -MRSg pik oranlarına bağlı normal beyin dokusu ve beyin tümörü ayrımı yapılabilir. Klinikte yaygın olarak, sağlıklı ve beyin tümörlü dokular, subjektif bir biçimde anatomik MR görüntülerinin görsel değerlendirilmesi ile tanımlanmaktadır. Fakat, anatomik T1 ve T2 ağırlıklı MR görüntülerinde, beyin tümörlerinin infiltrasyonu ve sınırları tam olarak değerlendirilememektedir. Normal dokudan farklılık gösteren tümörlü dokuyu belirlemede, metabolik MR görüntülemeye bağlı tanımlanmış objektif metriklerin, anatomik MR görüntüleri ile birlikte kullanılarak, daha etkin sonuç vereceği düşünülmektedir.

$^{31}\text{P}$ -MRSg klinikte beyin tümörlerinin değerlendirilmesinde çok önemli bilgiler sağlamasına rağmen, fosforun vücutta protondan 15 kat daha az bulunmasına bağlı sinyal düşüklüğü temel bir problemdir. Aynı bölgede birden fazla fosfor MR spektroskopik verisinin ortalamasının alınması ile sinyal yükseltilebilir, ama bu da veri alım süresini uzatmaktadır. Bir diğer problem ise, sinyal-gürültü oranı (SGO) kaygılarına bağlı uzaysal çözünürlük düşüklüğüdür. Son zamanlardaki teknolojik ilerlemeler ışığında, yüksek manyetik alanlı MR tarayıcıları ve çok kanallı radyofrekans (RF) yüzey bobinlerinin geliştirilmesi sonucu, daha yüksek SGO ve spektral çözünürlük ve duyarlılık, ve daha kaliteli fosfor MR spektroskopik görüntüleme sağlanmıştır (15). Yüksek manyetik alanlı tarayıcılardan elde edilen  $^{31}\text{P}$ -MRSg’de, PC, PE, GPC ve GPE pikleri birbirinden daha iyi ayrılabilir. Ayrıca, 1.5T’da iyi gözlemlenemeyen ve küçük bir pik olan inorganik fosfat piki net olarak gözlemlenmekte, ve bu pik yükselmesi pH ölçümlerinin daha doğru yapılabilmesine olanak sağlamaktadır. Yüksek manyetik alanda oluşan fosfor sinyalindeki yükselme, hızlı MR görüntüleme teknikleri uygulanarak, daha az sürede veri alımı yapılabilmesi

**Tablo 1: Beyin tümörlü hastalarda tümör ve normal görünen (normal hasta) bölgelerden ve sağlıklı gönüllülerden elde edilen pik oranlarının ortalama±standart sapma değerleri ve veri tipleri arasındaki farklılıkların p değerleri.**

Pik oranı	Veri Tipi	$\mu\pm\sigma$	Normal Hasta	Sağlıklı Gönüllü
GPC/PCr	Tümör	0.5±0.23	p=6.53E-05*	p=0.089
	Normal Hasta	0.38±0.12		p=0.010
	Sağlıklı Gönüllü	0.43±0.14		
GPE/PCr	Tümör	0.41±0.18	p=0.0008*	p=0.003*
	Normal Hasta	0.31±0.10		p=0.539
	Sağlıklı Gönüllü	0.32±0.11		
Pi/PCr	Tümör	0.39±0.15	p=5.15E-07*	p=3.10E-08*
	Normal Hasta	0.25±0.12		p=0.684
	Sağlıklı Gönüllü	0.26±0.09		
PC/PCr	Tümör	0.41±0.17	p=1.91E-09*	p=2.83E-09*
	Normal Hasta	0.25±0.10		p=0.616
	Sağlıklı Gönüllü	0.27±0.11		
PE/PCr	Tümör	0.53±0.20	p=8.05E-09*	p=1.00E-06*
	Normal Hasta	0.34±0.11		p=0.118
	Sağlıklı Gönüllü	0.37±0.13		
$\gamma$ ATP/PCr	Tümör	0.54±0.18	p=1.28E-09*	p=1.82E-09*
	Normal Hasta	0.34±0.12		p=0.893
	Sağlıklı Gönüllü	0.36±0.11		
$\alpha$ ATP/PCr	Tümör	0.57±0.24	p=0.0002*	p=0.061
	Normal Hasta	0.41±0.13		p=0.022
	Sağlıklı Gönüllü	0.48±0.16		
$\beta$ ATP/PCr	Tümör	0.51±0.20	p=6.64E-09*	p=3.04E-07*
	Normal Hasta	0.32±0.13		p=0.095
	Sağlıklı Gönüllü	0.36±0.12		
(GPE+PE)/PCr	Tümör	0.94±0.34	p=9.58E-08*	p=7.91E-06*
	Normal Hasta	0.65±0.19		p=0.119
	Sağlıklı Gönüllü	0.69±0.20		
(GPC+PC)/PCr	Tümör	0.92±0.30	p=6.47E-10*	p=5.06E-06*
	Normal Hasta	0.63±0.15		p=0.02
	Sağlıklı Gönüllü	0.69±0.20		

\*: istatistiksel olarak anlamlı ( $p < 0.05/(30-j+1)$ , Holm's çoklu karşılaştırma düzeltmesi), p değerleri Mann-Whitney sıra toplam testi kullanılarak hesaplanmıştır.

için kullanılabilir ve bu sayede  $^{31}\text{P}$ -MRSG kullanımı yaygınlaştırılabilir.

Bu çalışmanın bir başka limitasyonu, hasta sayısının azlığı ve vaka grubunun heterojen bir yapıda olmasıdır. Diğer bir eksiklik ise, beyin tümörlerinde z-skorlarının normal görünen doku değerlerine bağlı hesaplanmasının gerekliliğidir. Eğer ki, yeterli sayıda normal görünen vokselle elde edilemezse, doğrusal regresyon çizgisi tam oturtulamaz, ve z-skoru hesaplamalarında hata oluşabilir. Ek olarak, z-skorlarının değişik beyin patolojileri ve farklı beyin bölgeleri arasında varyasyon gösterebileceği de düşünülmelidir. Bu çalışmada, farklı beyin patolojileri veya beyin bölgelerindeki z-skorları varyasyonu irdelenmemiştir.

Geçmişte yapılan çalışmalarda, fosfor içeren bileşiklerin beyin dokusunda oluşan çeşitli patolojilerde direkt metabolik bilgi sağladığı gözlemlenmiştir. Beyin

tümörlü dokularda gözlemlenen pH, PME, PDE ve PCr seviyesi değişiklikleri dışında, Alzheimer hastalığında GPE değerlerinde yükselme ile membran yıkımının fazlaştığı ve NAA değerlerinde düşme olduğu daha önceki çalışmalarda raporlanmıştır (16). Şizofreni hastalarında PME değerlerinde düşme ve PDE değerlerinde artış ile fosfolipid metabolizmasında hızlanma gözlemlenmiştir (17). Multipl skleroz (MS) hastalarında görülen lezyonlar hastalığın dış yüzü olup, aslında MS hastalığının beyinde normal görünen bölgelerde de var olduğu bilinmektedir. Daha önce yapılan fosfor MR spektroskopik çalışmalarda, MS hastalarının normal görünümlü beyaz cevher bölgelerinde, PDE seviyesinde düşüş ve PCr değerinde artış gözlemlenmiştir (18). Ayrıca, yaşlı hastalarda gözlemlenen beyaz cevher sinyal yüksekliklerinin kökeni fosfor MR spektroskopik inceleme ile daha

## Beyin tümörlerinin fosfor MR spektroskopik görüntüleme piklerinin Z-skorumları

doğru anlaşılabilir (19). Fosfor MR spektroskopik görüntülemenin objektif ve standardize metrikler kullanılarak değerlendirilmesinin kolaylaştırılması ile, beyin tümörlerinin dışında, multipl skleroz, Alzheimer hastalığı, ve şizofreni gibi diğer kranyal hastalıklarda da

<sup>31</sup>P-MRSG uygulanması yaygınlaştırılabilir. Kranyal çalışmalar dışında, fosfora hassas uygun bobinler kullanılarak, <sup>31</sup>P-MRSG'nin kas, karaciğer ve kardiyak rahatsızlıklarının teşhis ve takibinde de uygunluğunun araştırılması mümkün olabilir.

**Tablo 2: Beyin tümörlü hastalarda tümör ve normal görünen (normal hasta) bölgelerden ve sağlıklı gönüllülerden elde edilen pik oranlarına bağlı hesaplanan z-skorumlarının ortalama±standart sapma değerleri, ve hastaların tümörlü ve normal görünen bölgeleri arasındaki z-skoru farklarının p değerleri.**

	Veri Tipi	z-skoru ( $\mu\pm\sigma$ )	p değeri
GPC/PCr	Tümör	2.41±3.88	0.001*
	Normal Hasta	0.01±0.19	
	Sağlıklı Gönüllü	0.07±0.14	
GPE/PCr	Tümör	2.38±5.39	0.413
	Normal Hasta	0.09±0.16	
	Sağlıklı Gönüllü	0.10±0.19	
Pi/PCr	Tümör	1.82±3.26	0.014
	Normal Hasta	-0.09±0.17	
	Sağlıklı Gönüllü	0.09±0.11	
PC/PCr	Tümör	2.45±2.89	0.001*
	Normal Hasta	0.01±0.16	
	Sağlıklı Gönüllü	-0.14±0.16	
PE/PCr	Tümör	1.19±1.22	0.002*
	Normal Hasta	0.11±0.16	
	Sağlıklı Gönüllü	0.12±0.24	
$\gamma$ ATP/PCr	Tümör	1.20±1.38	0.024
	Normal Hasta	0.06±0.12	
	Sağlıklı Gönüllü	-0.04±0.19	
$\alpha$ ATP/PCr	Tümör	1.01±1.55	0.052
	Normal Hasta	0.09±0.16	
	Sağlıklı Gönüllü	0.21±0.16	
$\beta$ ATP/PCr	Tümör	0.96±0.78	0.002*
	Normal Hasta	0.04±0.08	
	Sağlıklı Gönüllü	0.01±0.17	
(GPE+PE)/PCr	Tümör	1.21±2.26	0.016
	Normal Hasta	0.12±0.21	
	Sağlıklı Gönüllü	0.05±0.31	
(GPC+PC)/PCr	Tümör	3.4±6.01	0.007*
	Normal Hasta	0.04±0.13	
	Sağlıklı Gönüllü	-0.02±0.19	

\*: istatistiksel olarak anlamlı ( $p<0.05/(10-j+1)$ ), Holm's çoklu karşılaştırma düzeltmesi), p değerleri Wilcoxon işaretli sıra testi kullanılarak hesaplanmıştır.

## SONUÇ

<sup>31</sup>P-MRSG metabolik endekslerine bağlı tanımlanmış olan nicel metrikler, beyin tümörlerinde teşhis, biyopsi hedefi seçimi, ve radyasyon terapisi planlamada, en agresif bölgelerin tanımlanması için klinisyenlere bir araç sağlayabilir. İlerideki çalışmalarda, <sup>31</sup>P-MRSG'nin klinikte beyin tümörlerinin biyokimyasının daha iyi anlaşılmasında kullanımının yaygınlaşması için, aynı tanılardan oluşan daha çok sayıda olgularla geniş serili araştırmalar yapılacaktır.

## TEŞEKKÜR

Bu çalışma TÜBİTAK 3501 Kariyer Geliştirme Programı 112E036, EU Marie Curie IRG 256528, ve bir araştırma anlaşması çerçevesinde Philips Healthcare tarafından desteklenmiştir. Veri alımındaki yardımlarından dolayı Prof. Dr. Bahattin Hakyemez, Muhammed Yıldırım, ve Dr. Emre Ökeer'e, ve veri işlenmesindeki yardımlarından dolayı Gökçe Hale Hatay'a teşekkür ederim.

**KAYNAKLAR**

1. Nelson SJ. Multivoxel magnetic resonance spectroscopy of brain tumors. *Mol Cancer Ther* 2003;2(5):497-507.
2. Star-Lack J, Nelson SJ, Kurhanewicz J, Huang LR, Vigneron DB. Improved water and lipid suppression for 3D PRESS CSI using RF band selective inversion with gradient dephasing (BASING). *Magn Reson Med* 1997;38(2):311-21.
3. Tran TK, Vigneron DB, Sailasuta N, Tropp J, Le Roux P, Kurhanewicz J, et al. Very selective suppression pulses for clinical MRSI studies of brain and prostate cancer. *Magn Reson Med* 2000;43(1):23-33.
4. Ozturk-Isik E, Crane JC, Cha S, Chang SM, Berger MS, Nelson SJ. Unaliasing lipid contamination for MR spectroscopic imaging of gliomas at 3T using sensitivity encoding (SENSE). *Magn Reson Med* 2006;55(5):1164-9.
5. Hubesch B, Sappey-Marini 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.
6. 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.
7. Star-Lack J, Spielman D, Adalsteinsson E, Kurhanewicz J, Terris DJ, Vigneron DB. In vivo lactate editing with simultaneous detection of choline, creatine, NAA, and lipid singlets at 1.5 T using PRESS excitation with applications to the study of brain and head and neck tumors. *J Magn Reson*. 1998;133(2):243-54.
8. Gupta RK, Cloughesy TF, Sinha U, Garakian J, Lazareff J, Rubino G, et al. Relationships between choline magnetic resonance spectroscopy, apparent diffusion coefficient and quantitative histopathology in human glioma. *J Neurooncol* 2000;50(3):215-26.
9. Elkhaled A, Jalbert L, Constantin A, Yoshihara HA, Phillips JJ, Molinaro AM, et al. Characterization of metabolites in infiltrating gliomas using ex vivo H high-resolution magic angle spinning spectroscopy. *NMR Biomed* 2014;27(5):578-93.
10. Hattungen E, Bahr O, Rieger J, Blasel S, Steinbach J, Pilatus U. Phospholipid metabolites in recurrent glioblastoma: in vivo markers detect different tumor phenotypes before and under antiangiogenic therapy. *PLoS One* 2013;8(3):56439.
11. McKnight TR, Noworolski SM, Vigneron DB, Nelson SJ. An automated technique for the quantitative assessment of 3D-MRSI data from patients with glioma. *J Magn Reson Imaging* 2001;13(2):167-77.
12. Vanhamme L, Van Huffel S, Van Hecke P, van Ormondt D. Time-domain quantification of series of biomedical magnetic resonance spectroscopy signals. *J Magn Reson* 1999;140(1):120-30.
13. Glantz S. *Primer of Biostatistics*. 5th ed: McGraw Hill 2001;343-9.
14. Glantz S. *Primer of Biostatistics*. 5th ed: McGraw Hill 2001;354-62.
15. Qiao H, Zhang X, Zhu XH, Du F, Chen W. In vivo 31P MRS of human brain at high/ultrahigh fields: a quantitative comparison of NMR detection sensitivity and spectral resolution between 4 T and 7 T. *Magn Reson Imaging* 2006;24(10):1281-6.
16. Sweet RA, Panchalingam K, Pettegrew JW, McClure RJ, Hamilton RL, Lopez OL, et al. Psychosis in Alzheimer disease: postmortem magnetic resonance spectroscopy evidence of excess neuronal and membrane phospholipid pathology. *Neurobiol Aging* 2002;23(4):547-53.
17. Yacubian J, de Castro CC, Ometto M, Barbosa E, de Camargo CP, Tavares H, et al. 31P-spectroscopy of frontal lobe in schizophrenia: alterations in phospholipid and high-energy phosphate metabolism. *Schizophr Res* 2002;58(2-3):117-22.
18. Husted CA, Goodin DS, Hugg JW, Maudsley AA, Tsuruda JS, de Bie SH, et al. Biochemical alterations in multiple sclerosis lesions and normal-appearing white matter detected by in vivo 31P and 1H spectroscopic imaging. *Ann Neurol* 1994;36(2):157-65.
19. Constans JM, Meyerhoff DJ, Norman D, Fein G, Weiner MW. 1H and 31P magnetic resonance spectroscopic imaging of white matter signal hyperintensity areas in elderly subjects. *Neuroradiology* 1995;37(8):615-23.