KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

MRG DİFÜZYON KURTOSİS METODU İLE FARKLI DOKULARIN GÖRÜNTÜLENMESİ: KANSERLİ VE NÖROLOJİK OLGULARA UYGULAMASI

SEVİM ŞAHİN

KOCAELİ 2020

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ

ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

MRG DİFÜZYON KURTOSİS METODU İLE FARKLI DOKULARIN GÖRÜNTÜLENMESİ: KANSERLİ VE NÖROLOJİK OLGULARA UYGULAMASI

SEVİM ŞAHİN

Prof.Dr. Özcan GÜNDOĞDU Danışman,	Kocaeli Üniv.	.....
Prof.Dr. Yonca ANIK Jüri Üyesi,	Kocaeli Üniv.	.....
Prof.Dr. Nalan ÖZKAN GÜRAY Jüri Üyesi,	Kocaeli Üniv.	.....
Prof.Dr. Orhan GÜRLER Jüri Üyesi,	Uludağ Üniv.	.....
Doç.Dr. Meral KURT Jüri Üyesi,	Uludağ Üniv.	.....

Tezin Savunulduğu Tarih: 30.01.2020

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Doktora eğitimime başladığım günden bu yana desteğini ve engin bilgisini esirgemeyen, bana hep inanan, yol gösteren ve öğrencisi olabildiğim için çok şanslı hissettiğim danışmanım ve çok değerli bilim insanı hocam Sn. Prof. Dr. Özcan Gündoğdu'ya,

Lisans eğitimim sırasında bana bilimi, araştırmayı ve öğrenmeyi sevdirerek, yüksek lisans ve doktora eğitimime başlamam için beni cesaretlendiren değerli hocam Sn. Prof. Dr. Okan Özer'e, medikal fiziğin temellerini atmamı, çok değerli klinik tecrübeler edinerek medikal fizikçi olarak yetişmemi sağlayan ve üzerimde çok emekleri olan Sn. Doç. Dr. Meral Kurt'a, Uludağ Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi bölümündeki kıymetli hocalarıma ve tüm çalışma arkadaşlarıma,

Yüksek lisans ve doktora eğitimim sırasında bilgisi, tecrübesi ve yardımlarıyla yanımda olan Sn. Prof. Dr. Orhan Gürler'e ve tez projemi gerçekleştirmemde yardımları olan, bilgisini ve radyoloji alanında klinik olanaklarını esirgemeyen Sn. Prof. Dr. Yonca Anık'a

Tez çalışmamı tamamlayabilmem için desteklerini esirgemeyen, Sn. Uzm. Dr. Alper Özkan'a, İstanbul Onkoloji Hastanesi yönetimine, Radyoloji ve Radyasyon Onkolojisi bölümleri çalışanlarına,

Doktora eğitimim sırasında hep yanımda olan ve beni aileden biri olarak kabul eden Uzm. Dr. Şenay Kaplan, Op. Dr. Tolga Kaplan, Uzm. Dr. Neslihan Atabek ve Dr. Oğuzhan Atabek'e,

Bu süreçte manevi yardımlarıyla yanımda olan kıymetli arkadaşlarım Şebnem Terzioğlu, Dr. Rahime Şekerci, Dr. Başak Untuç, Abdullah Yeşil ve hakkını asla ödeyemeyeceğim Berna Tırpancı'ya,

Meslektaşı olmaktan mutluluk duyduğum, desteğini, dostluğunu ve huzurunu hep hissettiğim Dr. Cemile Ceylan'a, çok sevdiğim meslektaşım ve canım arkadaşım Zenciye Kıray'a,

Doktora eğitimim sırasında bana İzmit'teki güzel evlerinin kapılarını açan sevgili kuzenlerim Büşra Velioğlu ve Busem Velioğlu'na

Beni sevgiyle büyüten ve aldığım her kararda beni destekleyen canım aileme
En içten duygularımla teşekkürlerimi sunarım.

Ocak 2020 Sevim Şahin

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
ŞEKİLLER DİZİNİ iv
TABLOLAR DİZİNİ vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ vii
ÖZET ix
ABSTRACT x
GİRİŞ 1
1. MANYETİK REZONANS FİZİĞİ 2
1.1. Nükleer Spin 2
1.2. Presesyon 3
1.3. MR Sinyali 4
1.4. Relaksasyon 6
1.4.1. T1 relaksasyon 6
1.4.2. T2 relaksasyon 7
1.4.3. Proton ağırlıklı görüntüleme 10
2. MR CİHAZI 11
2.1. Ana Magnet 11
2.1.1. Permanent magnetler 11
2.1.2. Rezistif magnetler 11
2.1.3. Süperiletken magnetler 11
2.2. Gradyent Sarmallar 12
2.3. Radyofrekans Sarmalları 13
3. TEMEL PULS SEKANSLARI 14
3.1. Spin Eko 14
3.2. Fast Spin Eko 15
3.3. STIR 15
3.4. FLAIR 16
3.5. Gradyent Eko 17
3.6. Eko Planar Görüntüleme 17
4. DİFÜZYON AĞIRLIKLI GÖRÜNTÜLEME 19
4.1. Brown Hareketi 19
4.2. Difüzyon 19
4.3. ADC (Apparent Diffusion Coefficient) Haritaları 22
5. DİFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEME 23
6. DİFÜZYON KURTOSİS GÖRÜNTÜLEME 31
7. MULTİPL SKLEROZ 39
8. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ 44
9. GEREÇ VE YÖNTEM 48
9.1. MS Hasta Grubu 48
9.1.1. MRG çekim protokolü 48
9.1.2. Görüntü analizi 50
9.1.3. ROI analizi 51

9.1.4. İstatistiksel analiz....52
9.2. Beyin Metastazlı Hasta Grubu....52
9.2.1. MRG çekim protokolü....53
9.2.2. Görüntü analizi....54
9.2.3. ROI analizi....54
10. BULGULAR....56
10.1. MS Çalışması Bulguları....56
10.2. Beyin Metastazı Çalışması Bulguları....61
11. TARTIŞMA....64
12. SONUÇLAR VE ÖNERİLER....69
KAYNAKLAR....70
KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER....79
ÖZGEÇMİŞ....81

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Spin hareketi....2
Şekil 1.2. Manyetik alan içerisine konulmadan önce ve konulduktan sonra protonlar....3
Şekil 1.3. M_z denge konumunda spinler....4
Şekil 1.4. 90^o RF pulsu sonrası x-y düzlemine itilen net manyetizasyon vektörü....5
Şekil 1.5. Serbest indüksiyon bozunumu....6
Şekil 1.6. Farklı T1 relaksasyon sürelerine sahip iki doku için longitüdinal manyetizasyonun dengeye dönmesi....7
Şekil 1.7. T2 relaksasyon sırasında x-y düzlemi....8
Şekil 1.8. T2 relaksasyona bağlı transvers manyetizasyonun kaybı....9
Şekil 1.9. T1A ve T2A beyin görüntülemesi örnekleri....10
Şekil 2.1. Bobin şeklindeki sargılar....12
Şekil 2.2. (a) MR cihazı kesiti (b) Üç düzlemde bulunan gradyent sarmallar....13
Şekil 2.3. Kafa ve diz için RF sarmalları....14
Şekil 3.1. SE diagramı....15
Şekil 3.2. Standart SE (solda) ve 4 ekolu FSE (sağda) sekansları. G_z kesit seçme, G_y faz kodlama ve G_x frekans kodlama gradyentleridir. ADC, analog/dijital dönüştürücüdür ve sinyal kaydedileceği zaman açılıp kapatılır....16
Şekil 3.3. STIR sekansı kullanılarak koronal düzlemde elde edilmiş T2 görüntü....17
Şekil 3.4. (A) T1 FLAIR (B) T2 ve (C) T2 FLAIR kullanılarak elde edilmiş görüntüler....18
Şekil 3.5. GRE diagramı....18
Şekil 3.6. EPI diagramı....19
Şekil 4.1. Polenlerin serbest hareketleri....20
Şekil 4.2. Maddelerin çok yoğun ortamdan az yoğun ortama geçişi....21
Şekil 4.3. DAG için puls sekansı diagramı....22
Şekil 4.4. (A) T2 FLAIR (B) b1000 DAG (C) ADC haritası....24
Şekil 5.1. Kısıtlanmış dokuda molekül difüzyonu....23
Şekil 5.2. Lif traktusunun yönü ve üç boyutlu difüzyon elipsi....24
Şekil 5.3. A) Yön bilgisi olmayan ve (B) Yön bilgisi olan FA haritaları....25
Şekil 5.4. (a) b=0 ve (b), (c) ve (d) b=815 s/mm2 için sırasıyla x, y ve z yönlerinde elde edilen görüntüler....26
Şekil 5.5. (a) gri cevherdeki difüzyon elipsi ve (b) korpus kallozumdaki beyaz cevher elipsi....27
Şekil 5.6. (a) T2, (b) ortalama difüzyon sabiti (D_{av}), (c) rölatif anizotropik (RA), (d) x ekseni boyunca difüzyon sabiti D_{xx}, (e) D_{yy} ve (f) D_{zz}....27
Şekil 5.7. DTG lif traktografi ile elde edilen sagital sinir yolakları....28
Şekil 5.8. Difüzyon ters evrişim ile elde edilen koronal düzlemde lif yönelim dağılımı....29

Şekil 5.9. (A) DTG tabanlı traktografide arkuat ve kortikospinal traktusların arasındaki kesişim bölgesinde yanlış tanımlanmış lifler, (B) ileri lif izleme teknikleri (GQI) kullanılarak hatanın düzeltilmesi.....
Şekil 6.1. Gauss dağılımı.....30
Şekil 6.2. Gauss ve Gauss tipi olmayan dağılım örnekleri.....31
Şekil 6.3. Pozitif ve Negatif Kurtosis grafiklerinin Gauss dağılım grafiği ile karşılaştırılması.....32
Şekil 6.4. Korpus kallozumda ölçülen difüzyon ağırlıklı sinyalin, difüzyon ve kurtosis modelleri ile olan uyumu.....33
Şekil 6.5. Kurtosis dağılımının difüzyon elipsi ile gösterimi.....34
Şekil 6.6. Hücresel düzeyde homojen ve heterojen ortamda su molekülü etkileşimleri.....35
Şekil 6.7. Grade 3 astrositom tanılı bir hastanın DAG, ADC ve Kurtosis aksiyel kesitleri.....36
Şekil 6.8. (B), (F), (J) ve (n) difüzyon tensör, (C), (G), (K) ve (O) KT, (D), (H), (L) ve (P) DKG-ODF'ye ait geometrilerdir. (A), (E), (I) ve (M) ise bu geometrileri çıkarıldığı FA haritalarıdır.....37
Şekil 7.1. Sinir hücresi yapısı.....39
Şekil 7.2. Bir MS hastasına ait lezyonlar (a) Proton ağırlıklı, (b) T1A, (c) Mean diffusivity ve (d) Fractional anisotropy.....42
Şekil 8.1. WHO 2016 SSS tümörleri sınıflandırılması.....45
Şekil 9.1. DKE yazılımı optimizasyon ekranı.....50
Şekil 9.2. (A) Kontrol grubu WM ve (B) MS grubu NAWM.....51
Şekil 9.3. (a) Plak 1 ve 2, (b) Plak 2, (c) Plak 3.....52
Şekil 9.4. (A) Tümör hacmi B) Kontralateralde NAWM.....55
Şekil 9.5. Tümör hacmi ve kontralateralde NAWM.....55
Şekil 10.1. MS ve kontrol grubu arasında WM ve NAWM karşılaştırılması.....57
Şekil 10.2. NAWM ve MS plaklarında MK değerlerinin karşılaştırılması.....58
Şekil 10.3. NAWM ve MS plaklarında Skewness değerlerinin karşılaştırılması.....59
Şekil 10.4. NAWM ve MS plaklarında max. intensite değerlerinin karşılaştırılması.....60
Şekil 10.5. NAWM ve MS plaklarında min. intensite değerlerinin karşılaştırılması.....60
Şekil 10.6. NAWM ve MS plaklarında medyan intensite değerlerinin karşılaştırılması.....60
Şekil 10.7. Hasta grubunda NAWM'de ve tümör ölçülen ortalama MK değerleri.....61
Şekil 10.8. Beyin patolojisi bulunmayan grupta WM'de ve hasta grubu NAWM'de ölçülen ortalama MK değerleri.....62

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1.1. Dokuların 1,5 T manyetik alandaki T1 ve T2 relaksasyon süreleri.....9
Tablo 9.1. MS görüntülemesi için çekim parametreleri.....49
Tablo 9.2. Beyin metastazlı hasta grubu görüntülemesi için çekim parametreleri 53
Tablo 10.1. Deney gruplarının cinsiyete göre ilişkisi.....56
Tablo 10.2. Deney gruplarının yaşa göre ilişkisi.....56
Tablo 10.3. MS grubuna ait ROI mean değerleri.....58
Tablo 10.4. Beyin metastazlı hastalarda işaretlenen tümör hacmine ait Değerler…….....62
Tablo 10.5. Beyin metastazlı hastalarda işaretlenen NAWM hacmine ait değerler…….....62
Tablo 10.6. Beyinde patolojisi bulunmayan hastalarda işaretlenen WM hacmine ait değerler...…….....63
Tablo 10.7. Her iki hasta grubunda ölçülen tüm parametrelerin ortalama değerleri……...…...……...……...63

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

B_0 : Dış manyetik alan şiddeti
B : Difüzyon ağırlık faktörü
D : Difüzyon katsayısı
G : Difüzyon pulslarının amplitüdü
J : Akı
K : Kurtosis
M_z : Net nükleer manyetizasyon
S_0 : Difüzyon gradiyenti uygulanmadığında elde edilen sinyal yoğunluğu
T : Tesla
ω : Manyetik alandaki protonun dönüş hızı
γ : Gyromagnetik katsayı
δ : Difüzyon pulslarının süresi
Δ : Difüzyon pulsları arasında geçen süre

Kısaltmalar

ADC : Apparent Diffusion Coefficient
BOS : Beyin Omurilik Sıvısı
DAG : Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DKG : Difüzyon Kurtosis Görüntüleme
DKE : Diffusional Kurtosis Estimator
DTG : Difüzyon Tensör Görüntüleme
EPI : Echo Planar Görüntüleme
FA : Fractional Anisotropy (Fraksiyonel Anizotropi)
FID : Free Induction Decay (Serbest İndüksiyon Bozunum)
FLAIR : Fluid Attenuated Inversion Recovery
fMRG : Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
FOV : Field of View
FSE : Fast Spin Eko
GHz : Gigahertz
GM : Grey Matter (Gri Cevher)
GRE : Gradyent Eko
Int : Intensitite
MK : Mean Kurtosis
MS : Multipl Skleroz
NAWM : Normal Apperaring White Matter (Normal Görünümlü Beyaz Cevher)
NAGM : Normal Apperaring Grey Matter (Normal Görünümlü Gri Cevher)
NIfTI : Neuroimaging Informatics Technology Initiative
OG : Oligodendrosit
PD : Proton Dansitesi

RF	: Radyofrekans
SAR	: Spesific Absorbation Rate (Özgül Soğurma Oranı)
SE	: Spin Eko
SNR	: Signal to Noise Ratio (Sinyal Gürültü Oranı)
STIR	: Short Tau Inversion Recovery
T1A	: T1 Ağırlıklı
T2A	: T2 Ağırlıklı
TE	: Time to Echo
TR	: Repetation Time
WHO	: World Health Organizaiton (Dünya Sağlık Örgütü)
WM	: White Matter (Beyaz Cevher)

MRG DİFÜZYON KURTOSİS METODU İLE FARKLI DOKULARIN GÖRÜNTÜLENMESİ: KANSERLİ VE NÖROLOJİK OLGULARA UYGULAMASI

ÖZET

Bu çalışmada MRG difüzyon kurtosis metodu kullanılarak MS plakları ve intrakranyal tümörlerde gerçekleşen difüzyonel değişimler incelenmiştir.

Çalışmamızın ilk aşamasında 31 MS tanılı ve 21 sağlıklı gönüllü toplam 52 hasta 3T MR cihazı ile görüntülendi. Mean kurtosis parametrikleri elde edildi. Kontrol grubunda WM, MS grubunda ise NAWM ve MS plakları işaretlenerek ROI analizi yapıldı. İkinci aşamasında ise 5 beyin metastazlı hasta ve 5 kanser tanısı olan ancak beyinde patolojisi bulunmayan hasta 1,5T MR cihazı ile görüntülendi ve mean kurtosis parametrikleri elde edildi. Beyin patolojisi bulunmayan grupta WM, hasta grubunda ise kontralateral NAWM ve tümör hacimleri işaretlenerek ROI analizi yapıldı.

MS ve kontrol grubu WM kurtosis ve skewness karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,213$ ve $=0,390$). MS hastalarında, WM'de ölçülen kurtosis, skewness, maksimum intensite, minimum intensite ve medyan intensite değerleri, MS plaklarında ölçülen değerlerden anlamlı yüksektir. Beyin metastazlı ve beyin patolojisi bulunmayan hasta grubunda çizilen WM karşılaştırmasında mean kurtosis, skewness, minimum intensite, maksimum intensite ve medyan intensite değerleri incelendi. Tümöral yapıda ölçülen kurtosis değerlerinin, kontralateral NAWM ve beyin patolojisi bulunmayan WM ile ölçülen değerlerden daha az olduğu görüldü. Ayrıca tümöral yapıda ölçülen skewness, minimum intensite, maksimum intensite ve medyan intensite değerleri, kontralateral NAWM ve beyin patolojisi bulunmayan WM ile ölçülen değerlerden daha az bulundu. Bu durum azalan difüzyon kurtosis değerlerinin nöral defisite işaret etmesi olarak yorumlandı.

DKG, beyin dokusu mikro yapılarını değerlendirmede konvansiyonel görüntüleme tekniklerine göre daha ileri bir tekniktir ve rutin klinik uygulamada kullanıldığında, difüzyon tensöre ek, yeni bilgiler sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Beyin Tümörü, Diffusion Kurtosis Görüntüleme, MRG, Multipl Skleroz.

IMAGING OF DIFFERENT TISSUES BY MRI DIFFUSION KURTOSIS METHOD: APPLICATION TO CANCEROUS AND NEUROLOGICAL CASES

ABSTRACT

In this study, we investigated diffusional changes in MS plaques and metastatic intracranial tumors by using diffusional kurtosis imaging.

In the first part of our study, 31 patients with MS diagnosis and 21 healthy controls were evaluated by DKI on a 3T scanner. ROI were drawn as WM in control group and NAWM and MS plaques in patient group on mean kurtosis parametric maps. Following, 5 patients with brain metastasis and 5 cancer diagnosed patients with no brain pathology underwent MRI on 1.5 T scanner. ROI were drawn as WM in no brain pathology group and NAWM and tumor volumes in patient group on mean kurtosis parametric maps.

No significant difference was found between WM kurtosis and skewness parameters in MS and control group (p=0.213 ve =0.390). In MS patients, kurtosis, skewness, max. intensity, min. intensity and median intensity values of WM, plaque 1, plaque 2 and plague 3 were significantly higher for all. Afterwards, mean kurtosis, skewness , min. intensity, max. intensity and median intensity values of WM in no brain pathology group and contralateral NAWM and tumor in brain metastasis group were evaluated. Mean kurtosis values of tumor volumes were found lower than the contralateral NAWM and WM of no brain pathology group. Furthermore, skewness and all intensity values of tumor volumes were lower than the values of WM in no brain pathology group and contralateral NAWM.

DKI is an advanced imaging tecnique which has the potential to provide new information on the brain tissue microstructure.

Keywords: Brain Tumors, Diffusion Kurtosis Imaging, MRI, Multiple Sclerosis.

GİRİŞ

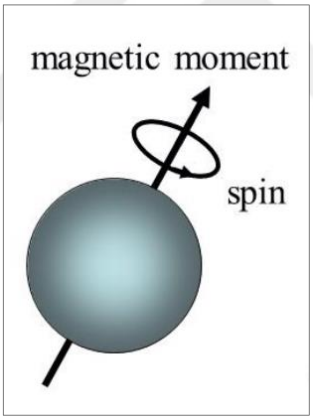
Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), bir manyetik alan içerisinde elektromanyetik radyo dalgalarının vücuda gönderilmesi, geri dönen radyofrekans sinyallerinin işlenmesi ve görüntüye dönüştürülmesi prensibine dayanan bir kesitsel görüntüleme yöntemidir [1, 2]. Böylece anatomik yapıların yüksek çözünürlükte dijital görüntüleri elde edilir. MRG'nin temeli, Jean-Baptise-Joseph Fourier'in, Fourier dönüşümünü geliştirmesine dayanmaktadır [3]. Çünkü, Fourier dönüşümü olmadan günümüzdeki Manyetik Rezonans (MR) görüntülerini elde etmek mümkün değildir. MR ilk kez, 1946 yılında Felix Bloch ve Edward Purcell tarafından birbirlerinden bağımsız olarak tanımlanmıştır [4, 5]. Çalışmalarında, bir atom çekirdeğinin yüksek manyetik alana yerleştirildiğinde, manyetik momentlerinin alan boyunca belirli bir frekans ile presesyon hareketi yaptığını keşfederek 1952 yılında Nobel ödülü almışlardır.

MR ilk kez 1973 yılında Paul Lauterbur tarafından görüntüleme yöntemi olarak kullanılmıştır. Ülkemizde ise ilk kez 1989 yılında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiyagnostik Anabilimdalı bünyesinde kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde gelişen teknoloji ile rutin klinik uygulamada Manyetik Rezonans Spektroskopisi (MRS), Fonksiyonel MRG (fMRI) ve Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG) gibi ileri görüntüleme yöntemleri yaygın olarak kullanılmakta, özellikle hastalıkların erken teşhis ve yanıt değerlendirmesinde büyük rol oynamaktadır [6-8]. Manyetik rezonans görüntülemenin ileri tekniklerinden biri olan Difüzyon Kurtosis Görüntüleme (DKG), henüz rutin uygulamalarda yer almayan ve su moleküllerinin Gauss tipi olmayan dağılımını inceleyen yeni bir teknolojidir [9]. Bu çalışmada DKG'nin nörolojik ve kanserli dokulardaki uygulaması incelenecektir.

1. MANYETİK REZONANS FİZİĞİ

1.1. Nükleer Spin

Çevremizde gördüğümüz tüm maddeler atomlardan oluşmaktadır. Atomlar ise proton, nötron ve elektronlardan oluşur. Proton ve nötronlar, yani nükleonlar atom çekirdeğinin temel yapısını oluştururlar. Protonlar sürekli olarak kendi etraflarında ve bir eksen etrafında dönüş yaparlar ve bu dönüş spin hareketi olarak adlandırılır (Şekil 1.1). Bu dönüş hareketi sırasında pozitif elektrik yükü de dönüş hareketi yaptığı için ortaya bir elektrik alanı çıkar. Ortaya çıkan bu elektrik alan, manyetik alanı oluşturmaktadır. MR temelde manyetik alan ile manyetik vektör, yani spin etkileşiminden oluşmaktadır [2,10].



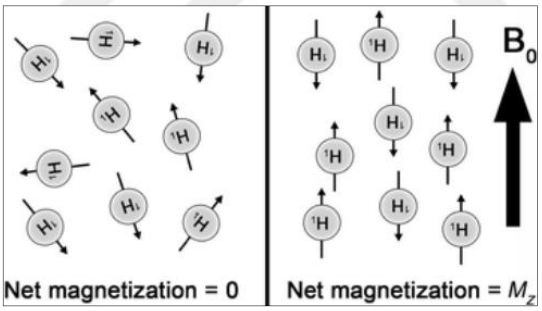
Şekil 1.1. Spin hareketi

Nükleonlar birbirlerinin etkisini yok edecek şekilde dizili oldukları için, çift sayılı proton ve nötronları olan çekirdeklerde manyetik moment bulunmaz. Ancak tek sayıda proton ya da nötron bulunan çekirdeklerde manyetik dipol momenti bulunmaktadır ve bu sebeple bu çekirdeklerde nükleer manyetizasyon mümkündür [1]. Periyodik tablo incelendiğinde, Argon ve Cerium haricindeki tüm elementlerin en az bir izotopu nükleer manyetizasyona sahiptir [11]. Biyolojik yapılarda bulunan Hidrojen, Sodyum ve Fosfor atomları bu özelliğe sahiptir.

İnsan vücudundaki dokuların yaklaşık %99,98'inde hidrojen atomu bulunmaktadır. Böylece MRG için yaygın olarak hidrojen atomu kullanılır. Ayrıca hidrojen atomunun çekirdeğinde tek proton olması sebebiyle MR hassasiyeti diğer atomlara kıyasla en yüksektir ve en güçlü manyetik dipol hareketine sahiptir [1, 11]. MRG 'de serbest su ve yağdaki protonlardan gelen sinyaller kullanılmaktadır. Böylece yumuşak dokuda en hassas ve detaylı görüntüleme MR ile elde edilir.

1.2. Presesyon

Normal şartlarda doku içerisindeki protonlar rastlantısal yönlenmiş olduklarından net nükleer manyetizasyon yoktur. Ancak doku bir manyetik alan içine yerleştirildiğinde, protonlar ya manyetik alan yönüne ya da tam tersi yöne dönerek spin hareketine devam ederler. Manyetik alan yönüne dönen protonlar düşük enerjili ve sayıca biraz daha fazla, zıt yöne dönen protonlar ise yüksek enerjilidir. Eşit sayıda aynı ve zıt yönde spin yapan protonların manyetik alanları birbirleri yok eder. Böylece, manyetik alan yönü ile aynı yönde olan fazla protonlar net nükleer manyetizasyonu (M_z) oluştururlar ve MRG için gerekli sinyali sağlarlar [12].



Şekil 1.2. Manyetik alan içerisine konulmadan önce ve konulduktan sonra protonlar

Manyetik alan içinde olan protonların dipol moment vektörleri tam olarak dik değildir ve tork sebebiyle dönen bir topacı andıran salınım hareketi yaparlar. Bu salınım hareketine presesyon denir [12, 13]. Bu hareket manyetik rezonansın temelidir.

Uygulanan dış manyetik alan şiddeti B_0 ile gösterilir ve birimi tesladır (T). Dış manyetik alanda kalan protonları uyarmak, yalnızca kendi frekanslarındaki bir radyofrekans (RF) pulsu ile mümkündür. Protonların bu dönüş hareketinin frekansı

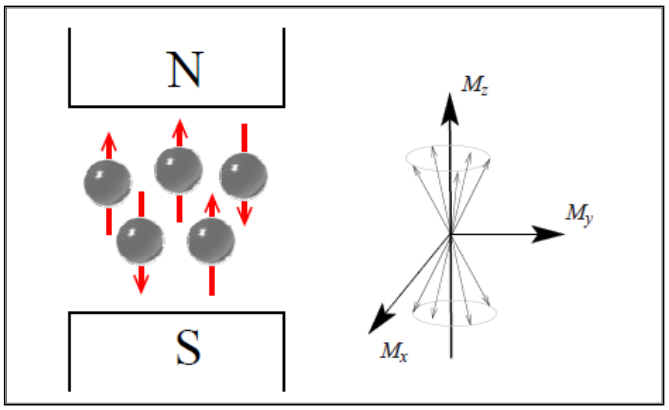
uygulanan dış manyetik alanın kuvveti ile doğrudan orantılıdır. Dış manyetik alan gücü ve prosesyon frekansı arasındaki ilişki ye Larmor kuralı adı verilir [2, 11, 12]. Denklem (1.1)'de Larmor frekansı gösterilmiştir.

$$\omega=\gamma.B_0 \qquad (1.1)$$

Denklem (1.1)'de; ω, manyetik alandaki protonun dönüş hızı, yani prosesyon frekansıdır ve birimi MHz'dir. γ, gyromagnetik katsayıdır ve her çekirdek için farklıdır. Hidrojen için 42,57'dir ve birimi MHz/T'dir.
Larmor frekansı manyetik alan şiddetiyle doğru orantılıdır ve Larmor frekansı arttıkça, MR sinyali artar [1].

1.3. MR Sinyali

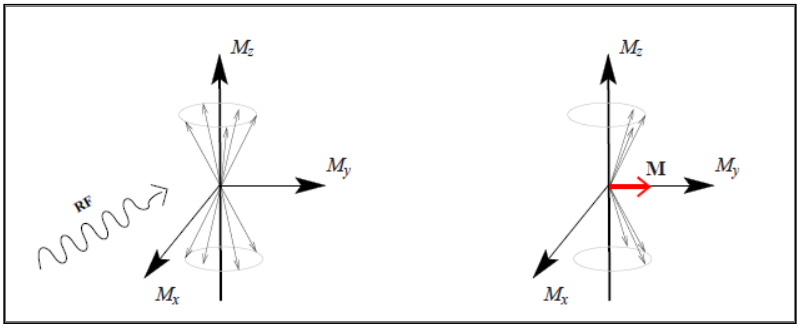
Bir manyetik alan içerisinde bulunan dokunun net manyetizasyonu yaklaşık 5 ile 10 sn arasında denge konumuna (M_z) gelir. Ancak net manyetizasyonun ölçülebilmesi için, kendisinden çok daha kuvvetli ana manyetik alan B_0 ile aynı düzlemde olmamalıdır. Bu yüzden dokunun net manyetizasyonu, B_0'ın yönüne dik olan x-y düzleminde ölçülmelidir. Bu da bir RF pulsu ile mümkündür [1, 2, 11].



Şekil 1.3. M_z denge konumunda spinler

Prosesyon halindeki protonlara uygulanacak RF, dokunun Larmor frekansında olmalıdır, aksi halde etkileşemez. Aynı frekansta olan RF pulsu gönderildiğinde, net manyetizasyonu oluşturan spinlerin yarısı anti-paralel konuma geçerler ve tüm spinler aynı fazda olur, yani tüm spin vektörleri aynı yöndedir. Böylece ortamda hiç B_0 yönünde (longitudinal) manyetizasyon kalmaz.

Paralel ve antiparalel spinlerin x-y (transvers) düzlemindeki izdüşümleri M_{x-y} vektörünü oluşturur. Bu vektör, M_0'a diktir ve buna neden olan RF dalgasına 90 derece RF pulsu denir [12, 14].

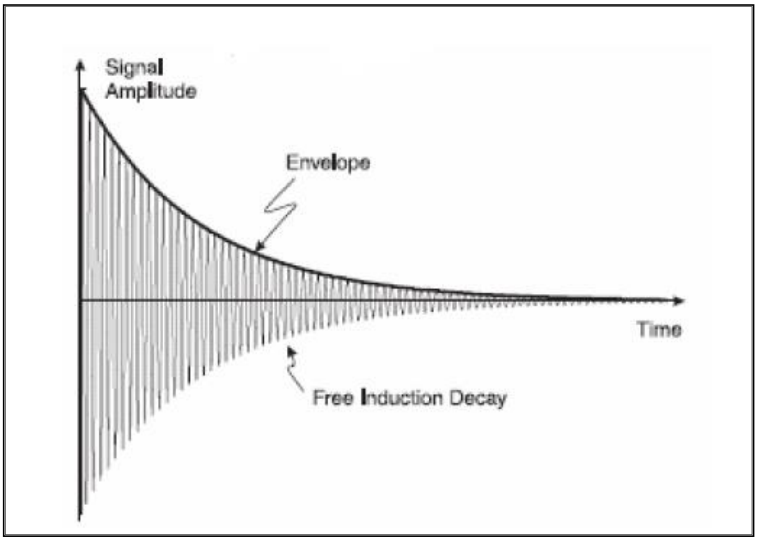


Şekil 1.4. 90º RF pulsu sonrası x-y düzlemine itilen net manyetizasyon vektörü

Manyetizasyondaki bu dönüş hareketi RF pulsu uygulandıkça devam eder. RF pulsu kesildiğinde ise, manyetizasyon bir açı boyunca döndürülür. Bu açı sapma (flip) açısıdır. Sapma açısı, MR manyetizasyonunun kaç derecelik bir açıda x-y düzlemine itildiği gösterir. Bu açı, spin eko (SE) pulslarında genellikle 90º ve gradyent eko için ise 5º ve 90º arasındadır. Sapma açısı özellikle gradiyent eko sekanslarında sekans ağırlığını belirleyen ana faktörlerden biridir [15].

RF pulsu kesildiğinde, antiparalel konumdaki spinler almış oldukları enerjiyi çevrelerine yayarlar ve tekrar paralel konumlarına dönerler. Böylece spinler defaze olur. Tümüyle defaze olduktan ve tüm antiparalel spinler paralel olduktan sonra longitudinal manyetizasyon geri kazanılır. RF pulsu hemen kesildikten sonra M_{x-y} vektörü transvers düzlemde Larmor frekansında salınımına devam eder.

Dönen bu manyetik çubuğun oluşturduğu elektrik akımı bir sarmal yardımıyla ölçülebilir. RF sarmalı olarak adlandırılan bu sarmal optimize edilmil bir antendir. Sarmal sinyal kaynağına yaklaştıkça saptanan sinyal gücü artar. Bu elektrik sinyali MR sinyalidir ve serbest indüksiyon bozunum (free induction decay-FID) olarak tanımlanır (Şekil 1.5). Sinyale katılan çekirdek sayısının az olması nedeniyle FID sinyali zayıftır. FID sinyalleri yakalanıp Fourier dönüşümü ile sayısallaştırılarak MR görüntüsü oluşturulur [12, 13].



Şekil 1.5. Serbest indüksiyon bozunumu

1.4. Relaksasyon

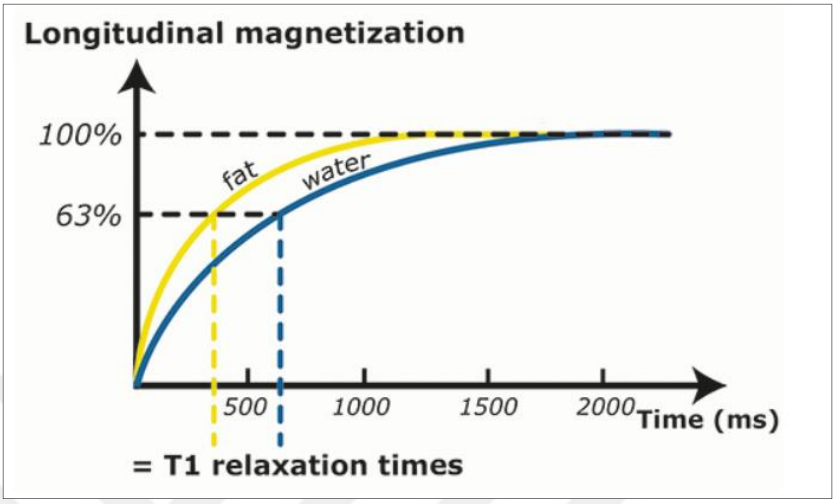
1.4.1. T1 relaksasyon

Manyetik alan içerisinde kalan protonlar longitudinal net manyetizasyonunu oluştururlar. 90^o RF pulsundan sonra x-y transvers düzlemine itilen net manyetizasyon, burada M_{x-y} net manyetizasyon vektörünü oluşturur. Antiparalel ve paralel konumlu spinler sayıca eşitlenmiştir. RF pulsu kesildiğinde, antiparalel dizilen spinler, enerjilerini salarak tekrar paralel konuma, yani düşük enerji düzeyine geçerler. Bu sırada longitudinal manyetizasyon tekrar artar. İşte longitudinal manyetizasyonun yeniden kazanılması olayına T1 relaksasyonu denir [1, 14, 16]. T1 relaksasyon, spin-örgü relaksasyon olarak da adlandırılır. T1 süresi ise bu sürenin tamamını değil, yaklaşık %63'ünü oluşturur. Longitudinal manyetizasyon, başlangıç noktasından transvers manyetizasyona, T1 zaman sabitine bağlı ve üstel olarak katlanarak ulaşır. T1 ağırlıklı (T1A) görüntüde MR sinyali, Denklem (1.2)'deki gibidir.

$$\text{MR Sinyali}_{T1A} \propto PD.\left[1-e^{-TR/T1}\right] \quad (1.2)$$

Burada; PD proton dansitesi, yani dokudaki yüzde su oranı; T1 dokunun, T1 değeri; TR ise repetition time, puls sekanslarında bir biri ardına gelen 90^o RF pulsları arasındaki zamandır. Tek atımlık sekanslarda sadece 1 tane 90^o RF pulsu olduğu için TR değeri kullanıcı tarafından seçilebilir.

Sapma açısı ile birlikte elde edilen görüntüdeki T1 kontrastını belirler. Diğer tüm parametreler aynı kaldığında daha uzun TR daha az T1 kontrastı anlamına gelir. Yani TR süresi kısaldıkça elde edilen görüntünün T1A artar.

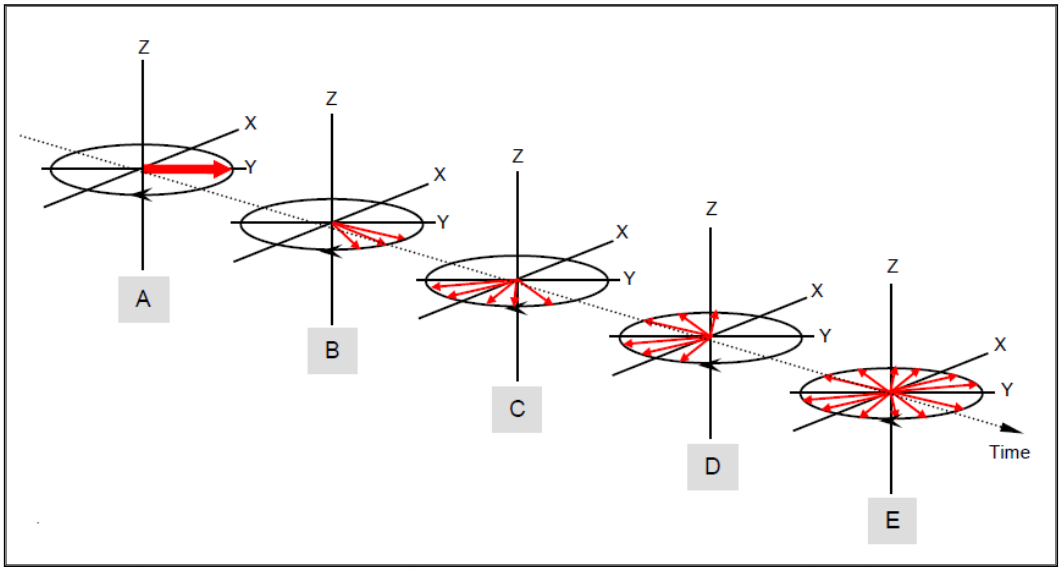


Şekil 1.6. Farklı T1 relaksasyon sürelerine sahip iki doku için longitüdinal manyetizasyonun dengeye dönmesi

Şekil 1.6'da farklı dokular için T1 relaksasyon eğrileri gösterilmiştir. T1 sıvı maddelerde daha uzun, orda akışkanlıktaki maddelerde ve yağda daha kısadır. Gadolinyumlu kontrast ajanlar T1 zamanını kısaltır. Manyetik alan gücü arttıkça, T1 zamanı da artar.

1.4.2. T2 relaksasyon

T1 relaksasyon nedeniyle transvers manyetizasyon tekrar eski konumuna (longitudinal) dönerken, x-y düzleminde bir arada bulunan spinler dağılmaya başlarlar (Şekil 1.7). Zamanla spinlerin dönüş hızlarındaki farklılık nedeniyle aralarındaki mesafe de değişir. Bu olay spinlerin defaze olmasıdır. Sinyal kaybının hızı T2 relaksasyon süresidir. FID sinyali transvers manyetizasyon vektörü ile doğru orantılıdır. T2 relaksasyon, birbirlerine yakın spinlerin manyetik alanları arasındaki etkileşimler sayesinde gerçekleştiği için spin-spin relaksasyon olarak da adlandırılır.

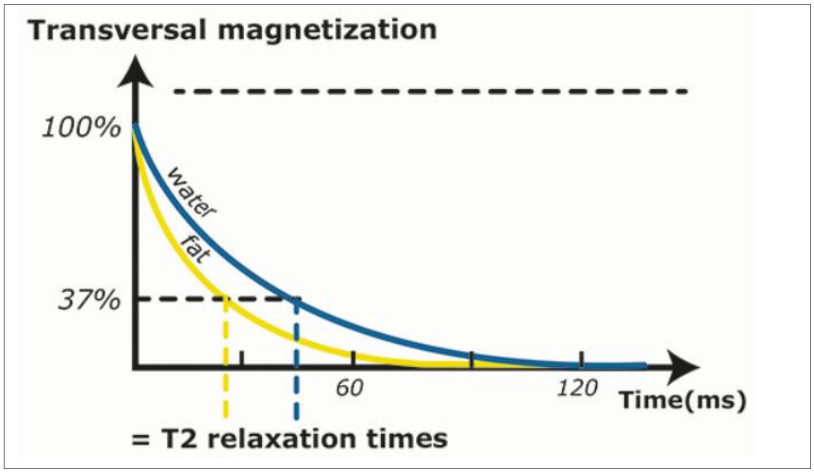


Şekil 1.7. T2 relaksasyon sırasında x-y düzlemi

Transvers manyetizasyon T2 zaman sabitinde üstel şekilde katlanarak kaybolur. T=T2 olduğunda, sinyal başlangıçtaki değerinin %37'sini kaybeder [13, 14, 16]. T2 ağırlıklı görüntüde MR sinyali, Denklem (1.3)'teki gibidir.

$$\text{MR Sinyali}_{T2A} \propto PD.e^{-TE/T2} \quad (1.3)$$

Burada; T2, dokunun T2 değeri; TE ise echo time, puls sekansında RF pulsun ortasından sinyalin maksimum olduğu ekonun ortasına kadar geçen süredir. Daha uzun TE'de protonlar x-y düzleminde daha fazla yayılır ve daha düşük sinyal elde edilir. Şekil 1.8'de farklı dokular için T2 relaksasyon eğrileri gösterilmektedir. T2 değeri sıvılarda uzun, yoğun ve solid maddelerde kısadır. Viskositedeki artış ve molekül hareketindeki yavaşlama ile T2 değeri azalır [1]. Dokuların T2 relaksasyon süreleri genellikle manyetik alan gücünden bağımsızdır. Örneğin yağ dokusundaki T2 süresi, suya göre daha kısadır. TE çok kısa ise, yağdaki ve sudaki T2 sinyallerindeki fark anlaşılamayabilir. Bu sebeple daha uzun TE ile daha iyi kontrast ve sinyal yakalanır. Yaklaşık 4 T2 zamanı sonrası, transvers manyetizasyon sinyali ihmal edilebilir seviyededir [12].



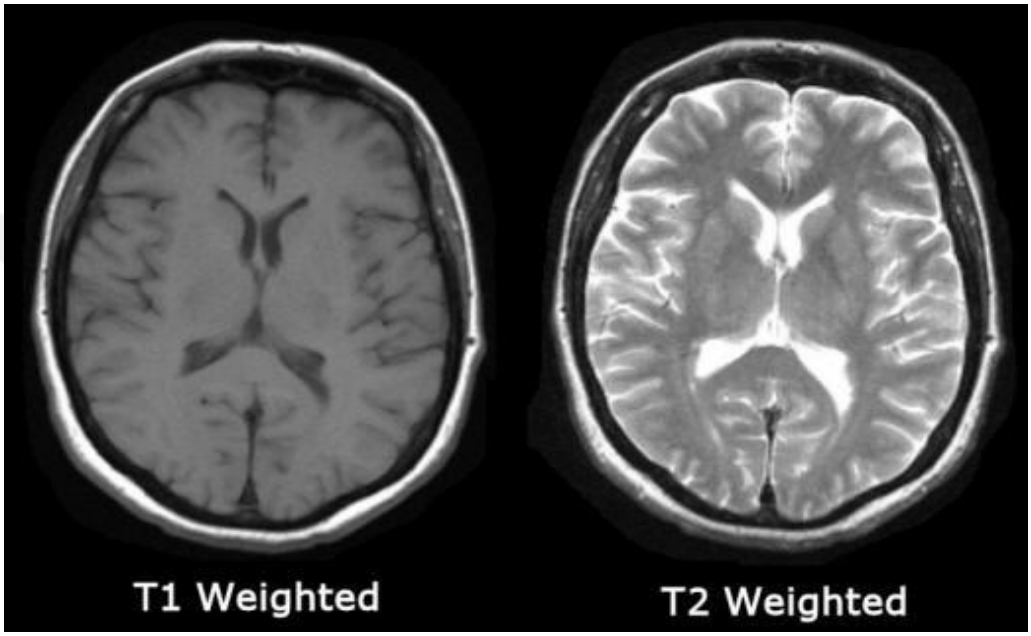
Şekil 1.8. T2 relaksasyona bağlı transvers manyetizasyonun kaybı

Tablo 1.1'de bazı dokuların 1.5T manyetik alandaki relaksasyon süreleri verilmiştir. T1 ve T2 relaksasyonları aynı anda başlayı birlikte devam eden ancak birbirlerinden bağımsız proseslerdir. T1 değeri sıfırdan başlayıp maksimuma doğru ilerlerken, T2 değeri maksimumdan başlayarak sıfıradoğru azalma gösterir [17]. Bir genelleme ile, küçük moleküllerde T1 ve T2 sürelerinin uzun, biraz daha büyük moleküllerde her ikisinin de kısa, çok büyük ya da sıkı bağlı moleküllerde ise T1 süresinin uzun, T2 süresinin kısa olduğunu söyleyebiliriz [1].

Tablo 1.1. Dokuların 1.5T manyetik alandaki T1 ve T2 relaksasyon süreleri

Doku	**T1(ms)**	**T2(ms)**
Adipoz	240-250	60-80
Karaciğer	500	45
Böbrek	650	60-75
Beyaz cevher	800	90
Gri Cevher	900	100
BOS	4200-4500	2100-2300
Oksijenli kan	1350	50
Oksijensiz kan	1350	200
Kas dokusu	860-900	50

T2A bir görüntü elde etmek için TE değeri dokuların T2 süresine yakın seçilir. Bu sayede farklı dokuların sinyal seviyelerindeki fark belirginleşir. T1A görüntüler anatomik değerlendirme açısından iyidir. Kan, yağ dokusu ve beyin omurilik sıvısı (BOS) parlaktır. Patolojik değerlendirma için yeterli değildir [1, 15]. T2A görüntülerde BOS daha belirgindir ve patolojik değerlendirmede daha üstündür. Şekil 1.9'da T1A ve T2A görüntülere örnek verilmiştir.



Şekil 1.9. T1A ve T2A beyin görüntülemesi örnekleri

1.4.3. Proton ağırlıklı görüntüleme

Proton ağırlıklı görüntüleme, organ ya da doku içinde bulunan su miktarı (yoğunlu) ile orantılıdır. Dolayısı ile katı yapıdaki, yani yoğun yağ içeren organ ve dokuların PD'si düşüktür. BOS gibi yoğun su içeren yapıların ise PD'si yüksektir. T1A ya da T2A görüntüler incelendiğinde PD etkisi vardır fakat baskın değildir [15].

2. MR CİHAZI

2.1. Ana Magnet

Ana magnet MR sisteminin kalbidir. Görüntüleme yapabilmek için gerekli manyetik alanı (B_0) sağlar. Bu manyetik alanın olabilidiğince homojen olması gereklidir. Manyetik alan tesla (T) ile gösterilir. 1T , 10000 gauss'a eşittir [1,16]. MR görüntüleme için kullanılan üç tür magnet bulunur. Günümüzde görüntüleme merkezlerinde kullanılan MR cihazları genellikle 1.5T ya da 3T'dir. Yeryüzü manyetik alanının 50 μT olduğunu düşündüğümüzde MR cihazlarında oluşan homojen manyetik alan oldukça kuvvetlidir.

2.1.1. Permanent magnetler

Kalıcı magnetler olarak da adlandırılan permanent magnetler, nikel, kobalt veya demir gibi metallerin ferromanyetik özelliğinden yararlanır. Manyetik alan homojenitesi düşüktür ve gücü en fazla 0,35T'dır. Yaklaşık 100 ton ağırlığında olan bu magnetler, manyetik alan üretmek için elektrik ya da soğutucu gaz gerektirmediğinden diğer sistemlere nazaran düşük maliyetlidir [18].

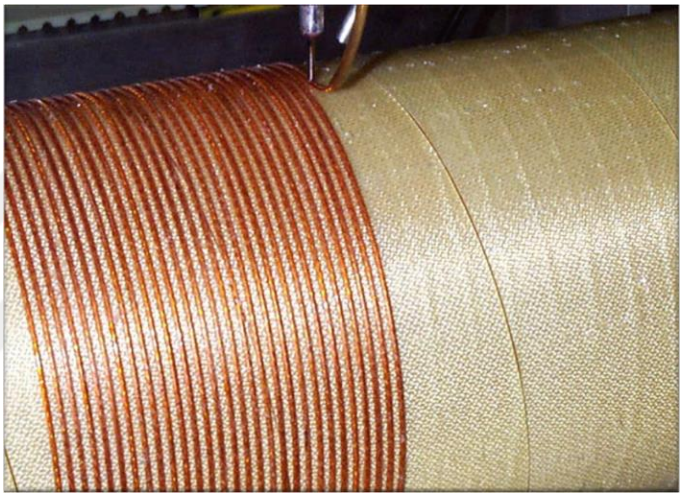
2.1.2. Rezistif magnetler

Rezistif ya da dirençli magnetlerde elektrik akımı geçen bobin şeklinde sarmallar kullanılarak manyetik alan oluşturulur. En fazla 0.5T gücünde manyetik alan elde edilebilir. Çok fazla ısı meydana gelmesi ve yine çok fazla elektrik sarfı olması neticesinde klinik kullanıma çok uygun değillerdir, ancak açılıp kapatılabilme avantajına sahiplerdir [16, 18].

2.1.3. Süperiletken magnetler

Direnç olmadan elektrik akımını iletme özelliğine süperiletkenlik denir ve yalnızca belirli maddelerde bulunur. MR cihazlarında en çok kullanılan magnet tipi olan

süperiletken magnetlerde, genellikle nobium-titanyum alaşımı gibi alaşımlardan üretilmiş teller bir silindir etrafına sarılarak homojen bir manyetik alan elde edilir [12]. Şekil 2.1'de bobin şeklindeki sargılar görülmektedir. Manyetik alan gücü 3T ya da daha yüksek olabilir. Süperiletkenliğin sağlanması için magnetler yaklaşık -269 C^o ve daha az değerlerde soğutulur ve bu sebeple soğutucu olarak helyum ya da helyum-nitrojen kriyojenleri kullanılmaktadır [1, 18]. Sıcaklığın yükselmesi halinde magnet süperiletkenlik özelliğini kaybeder ve direnç meydana gelir. Artan direnç ile manyetik alan yok olur. Böylece helyum gaza dönüşerek boşalır ve manyetik özellik tamamen kaybolur. Bu duruma quench denmektedir [18].



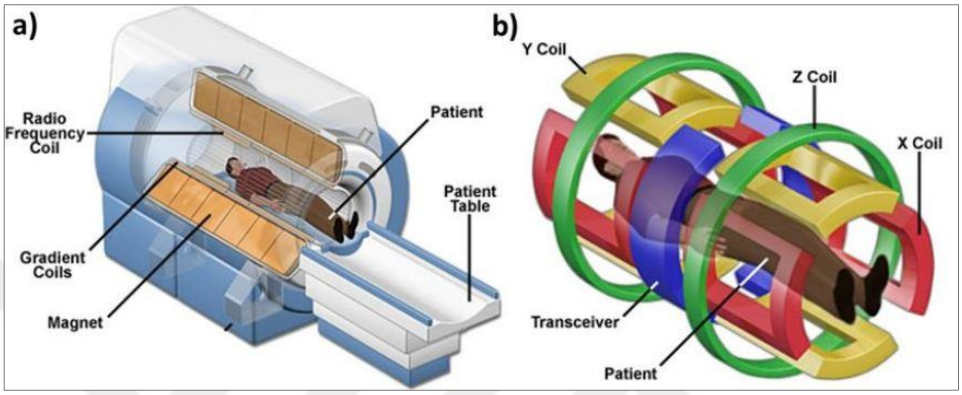
Şekil 2.1. Bobin şeklindeki sargılar

Süperiletken magnetler kullanılarak 20T manyetik alan gücü oluşturulabilmektedir. Manyetik alan gücünün artmasıyla hem T1 relaksasyon süresi hem de sinyal gürültü oranı (SNR) artar. Böylece daha ince kesitler ile görüntüleme yapılabilir.

2.2. Gradyent Sarmallar

Gradyent sarmalların görevi MR sinyalinin konumunu belirleyerek görüntü oluşturmaktır. MR sistemlerinde x, y ve z düzlemlerine yerleştirilmiş gradyent sarmalları bulunur ve bu sayede sinyalin uzaysal konumu tespit edilir. Bu amaçla manyetik alan üç düzlemde de kontrollü bir şekilde değiştirilir. Ana manyetik alan üzerine küçük ve eğimli bir başka manyetik alan eklenir. Oluşan manyetik alan ile ana manyetik alan üst üste bindiğinde, manyetik alanın her bir konumundaki Larmor frekansı farklı derecelerde değişebilir.

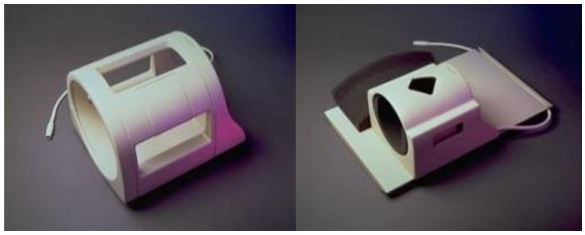
Sarmallardan biri kesit düzlemini tespit eder. Diğerleri ise bu düzlemden gelen sinyalin tam olarak nereden geldiğini belirler. Aksiyel gradyent sarmallarında Helmholtz sarmalları kullanılırken, x ve y yönlerindeki gradyentler için eyer sarmallar kulanılır. MR görüntüleme sırasında meydana gelen gürülünün sebebi, gradyent sarmalların çalıştıklarında ana magnete çarpmalarıdır [1, 16]. Şekil 2.2'de MR cihazının kesiti ve her üç düzlemde bulunan gradyent sarmallar gösterilmiştir.



Şekil 2.2. (a) MR cihazı kesiti (b) üç düzlemde bulunan gradyent sarmallar

2.3. Radyofrekans Sarmalları

Radyofrekans sarmallarının görevi; frekansı 1 MHz ile 10 GHz arasında değişen RF pulsunu üretmek ve hastadan gelen sinyalleri saptamaktır. Bu yüzden alıcı ve verici sarmallar olarak da isimlendirilirler. Fiziksel olarak aynı ya da ayrı sarmallar şeklinde olabilirler. Bu iki görev için iki ayrı RF sarmalı bulunduğunda, verici sarmallar genellikle büyük ve magnet boşluğunda bulunurlar. Büyük sarmal kullanmanın avantjı ise daha homojen bir RF alanı elde etmektir [18]. Alıcı sarmallar, her bir vücut bölgesi için farklı tasarlanmıştır. Lokalize ve küçük alıcı sargılar kullanılarak sadece inelenen bölgeden sinyal alınır ve böylece gürültü azalır. Diz ve vertebra için özelleştirilmiş RF sarmalları kullanılır. Şekil 2.3'de kafa ve diz için farklı RF sarmalları gösterilmiştir.



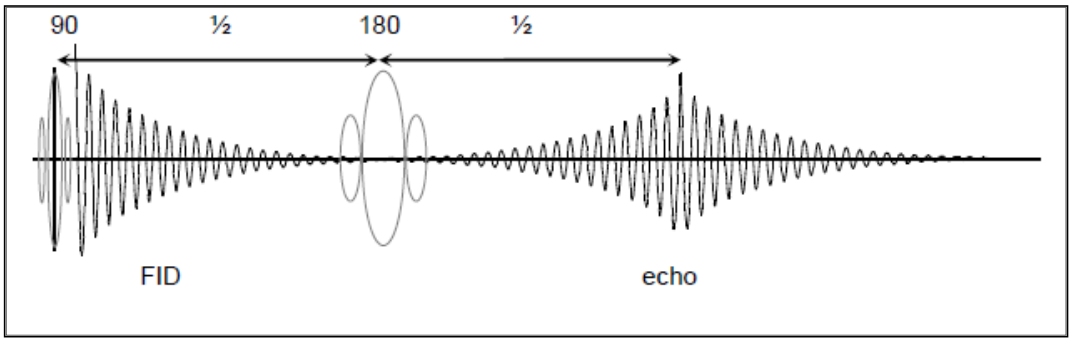
Şekil 2.3. Kafa ve diz için RF sarmalları

3. TEMEL PULS SEKANSLARI

Puls sekansı, MR görüntülerinin elde edilebilmesi için birbirini takip eden olaylar dizisidir. Bu olaylar, RF pulsları, gradyent değişimleri ve sinyal toplanmasıdır [14]. Puls sekansları genel olarak eko tipine, uzaysal kodlama tipine ve hızlarına göre sınıflandırılabilirler. Günümüzde rutin kullanımda bir çok amaç için dizayn edilen puls sekansları vardır. En sık kullanılan bazı sekanslar aşağıda açıklanmıştır.

3.1. Spin Eko

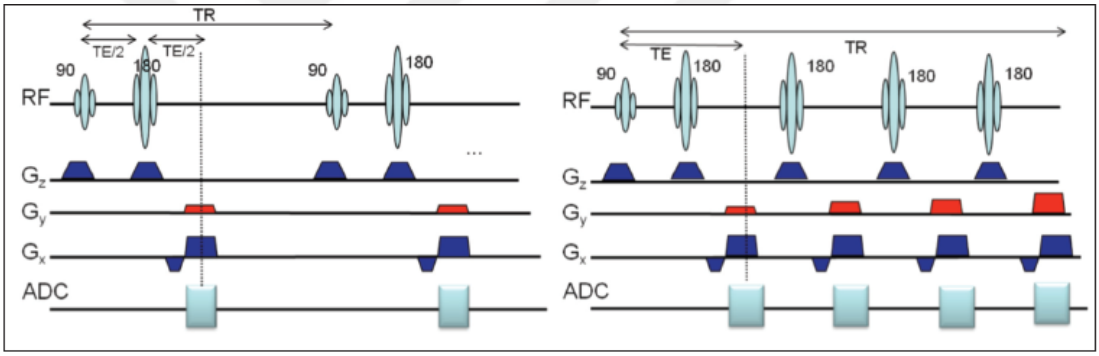
Konvansiyonel sekans olarak da bilinen SE sekansında 90^o ve 180^o RF pulsları kullanılır. Görüntülenmesi istenen kesitin seçilebilmesi için G_z gradyenti ile 90^o pulsu aynı anda aktif olur (Şekil 3.1). Görüntü kalitesi yüksektir. TR ve TE değerlerine bağlı olarak T1, T2 ve PD görüntüler elde edilir. Ancak görüntü alma süresi nispeten uzundur ve gradyent eko sekanslarına oranla vücuda daha fazla rf enerji gönderir. 90^o RF pulsundan sonra uygulanan 180^o RF pulsu ile defaze olmaya başlayan protonlar tekrar in-phase konumuna gelirler. Böylece sinyal yakalama sırasında spinlerin çoğu in-phase konumdadır. Manyetik alan inhomojenite etkisi ortadan kalkmış olur. Bu işlem faz kodlama sayısı kadar devam eder. Optimum sinyal gürültü oranı ve kontrast gürültü oranı sağlanır. Suseptibilite artefaktlarına daha az duyarlıdır. [15, 16].



Şekil 3.1. SE diagramı

3.2. Fast Spin Eko

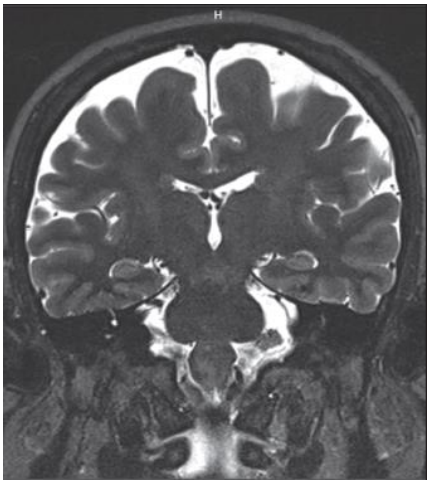
Fast Spin Eko (FSE), Turbo Spin Eko olarak da bilinir. Spin Eko sekansından farkı, 180^o RF pulsunun kullanıcı tarafından istenilen sayıda belirlenebilmesidir. Böylece kısa sürelerde yüksek kaliteli T1, T2 ve PD ağırlıklı görüntüler elde edilir. FSE sekansında, TE anında spinler aynı fazda olduklarından, ilk ekodan TE/2 süre sonra yeniden bir 180 derece RF pulsu uygulanır. Böylelikle devam edilerek üçüncü ve dördüncü ekolar kaydedilebilir. Burada T2 ve T1 relaksasyonlarından dolayı eko seviyeleri gittikçe düşer. FSE sekansında amaç, tek bir eko yerine birden fazla eko kullanılarak görüntülenen nesne hakkında daha fazla bilgi elde etmektir. Böylece inceleme süresi de kısaltılmış olur [15, 19]. Örneğin, 1 TR'de 16 tane 180 derece RF pulsu kullanılarak 16 tane TR'de elde edilecek bilgi kaydedilir. Şekil 3.2'de standart SE ile 4 ekolu FSE sekansları gösterilmiştir.



Şekil 3.2. Standart SE (solda) ve 4 ekolu FSE (sağda) sekansları. G_z kesit seçme, G_y faz kodlama ve G_x frekans kodlama gradyentleridir. ADC, analog/dijital dönüştürücüdür ve sinyal kaydedileceğizi zaman açılıp kapatılır.

3.3. STIR

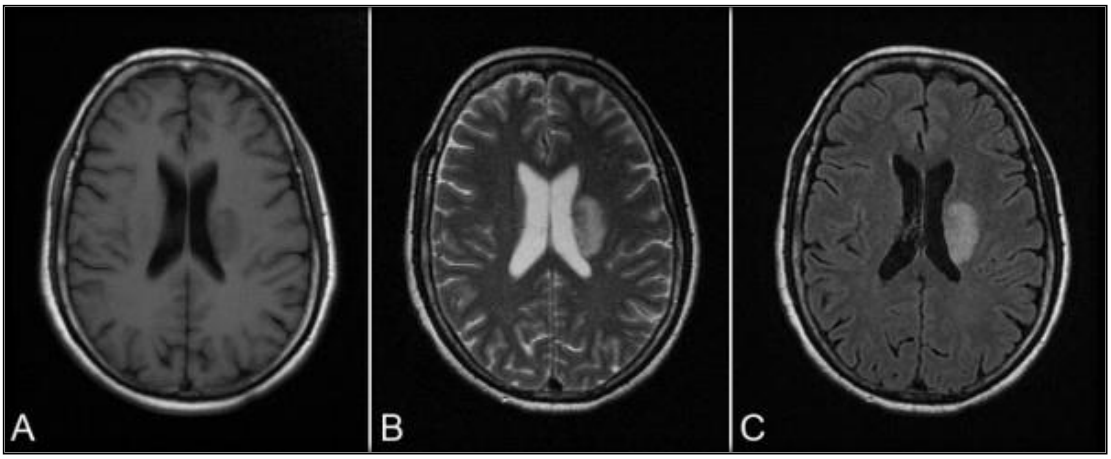
Short Tau Inversion Recovery (kısa zamanlı inversiyon düzelme) anlamına gelen STIR sekansında, 90^o RF pulsundan önce 180^o inversion pulsu gelir. Bu puls, x-y düzelmindeki magnetizasyonu -z düzlemine döndürür. İyi görüntü kalitesiyle T1 ve T2 ağırlık görüntüler oluşur. Yağ baskılama homojendir. STIR sekansı, yağ dokularında sinyal gelmemesini sağlar. Böylece yalnızca su ve diğer dokularda sinyal alınarak görüntü elde edilir. Düşük manyetik alanlı sistemlerde de sıklıkla kullanılır. Şekil 3.3'de STIR sekansı kullnılarak elde edilmiş örnek görüntü yer almaktadır [15, 19, 21].



Şekil 3.3. STIR sekansı kullanılarak koronal düzlemde elde edilmiş T2 görüntü.

3.4. FLAIR

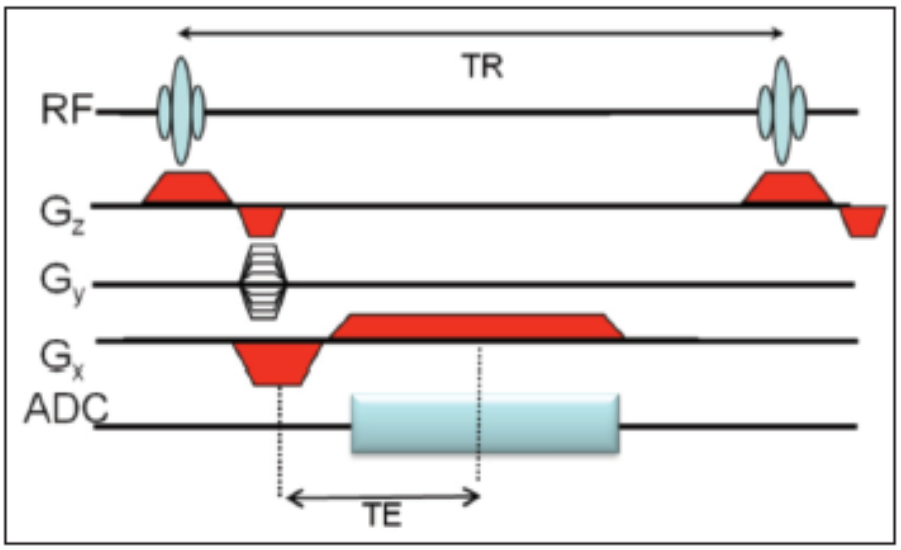
Fluid Attenuated Inversion Recovery'nın baş harflerinden oluşan bu sekans, T1 FLAIR ve T2 FLAIR olamak üzere ikiye ayrılır. T2 FLAIR sekansında TR değeri, T1 değerinin yaklaşık 4 katı kadar seçilir ve BOS sinyali baskılanmaya çalışılır. Böylece, BOS'a yakın yerleşimli dokulardaki farklılıklar daha iyi görülür. T1 FLAIR sekansında ise, T1 ağırlığı arttırılır ve BOS sinyali daha da azalır. BOS baskılanması ile akıma bağlı artefaktlar daha da azalır ve görülmesi güç alanlar daha iyi görülür. FLAIR sekansı ile daha iyi kontrast elde edilir. Şekil 3.4'de transvers düzlemde T1 FLAIR, T2 ve T2 FLAIR görüntülerine ait örnekler gösterilmiştir [20, 21, 22].



Şekil 3.4. (A) T1 FLAIR, (B) T2 ve (C) T2 FLAIR kullanılarak elde edilmiş görüntüler

3.5. Gradyent Eko

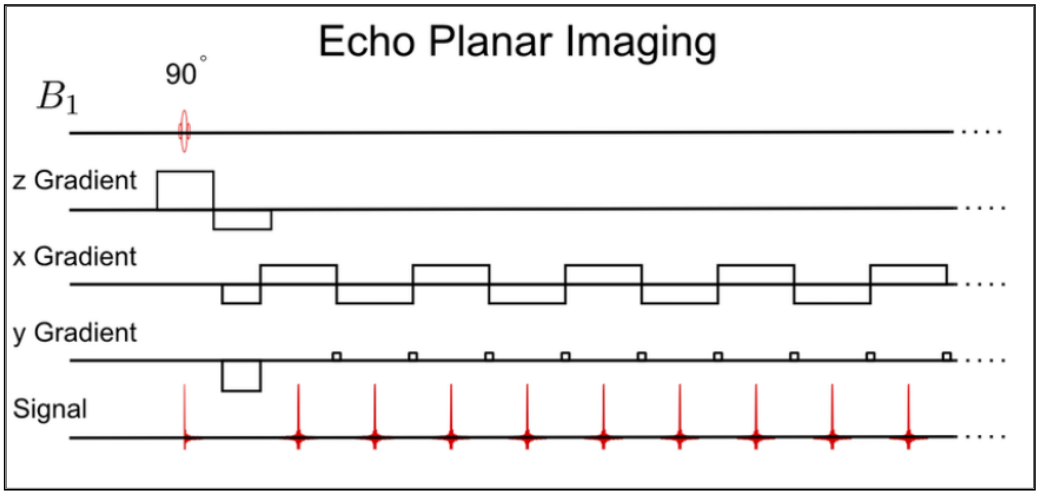
Gradyent Eko (GRE), SE sekansına benzer ancak, GRE'de 90^o ve 180^o RF pulsları yerine 90^o'den küçük bir flip açısı kullanılan tek bir RF pulsu vardır. TR kısa olduğu için SE sekanslara kıyasla daha kısa sürede görüntü alır. Kısa sürede görüntü alındığı için nefes tutmalı sekanslarda ve dinamik çekimlerde avantajlıdır. SAR (özgül soğurma oranı) değeri düşüktür ve yüksek tesla cihazlar için uygundur. Ancak SNR düşüktür ve daha çok gürültü olması, çekim sırasında hastalara rahatsızlık verebilir. Ayrıca manyetik duyarlılık etkilerinin fazla olması bir dezavantajdır. Kan akımına hassas olması ile MR anjiografi görüntülemede kullanılır [15, 19, 22].



Şekil 3.5. GRE diagramı

3.6. Echo Planar Görüntüleme

Echo Planar Görüntülemede (EPI), çok hızlı görüntü alınır. Frekans yönünde gradyentlerin çok hızlı bir şekilde değiştirilmesi prensibine dayanır. EPI sekansında flip açısı genellikle 90^o olarak seçilir ve böylece sinyal daha kısa zamanda doyuma ulaşır (Şekil 3.6). SNR düşüktür ve çözünürlük azdır. T1A ve PD görüntüleme için uygun değildir. Difüzyon ağırlıklı görüntülemenin temel sekansıdır ve en hızlı puls sekansıdır. DTG ve fMRG tekniklerinde bu sekans kullanılmaktadır [15, 19, 21].

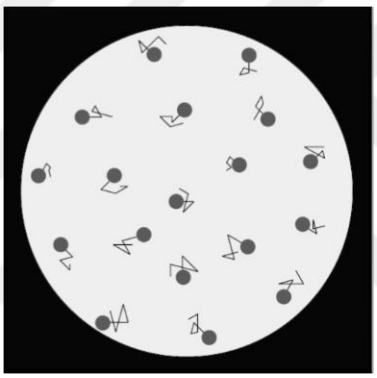


Şekil 3.6. EPI diagramı

4. DİFÜZYON AĞIRLIKLI GÖRÜNTÜLEME

4.1. Brown Hareketi

1828 yılında İskoç botanikçi Robert Brown, sulu bir ortamdaki polenleri incelerken bir kısım polenlerin sürekli hareketini gözlemlemiştir. Tamamen düzensiz ve rastlantısal olan bu hareket Brown hareketi olarak adlandırılmıştır [23]. Polenler mikroskop altında incelendiğinde, daha küçük parçacıkların hareketinin daha belirgin olduğu görülmüştür. Şekil 4.1'de polenlerin serbest hareketleri görülmektedir.



Şekil 4.1. Polenlerin serbest hareketleri

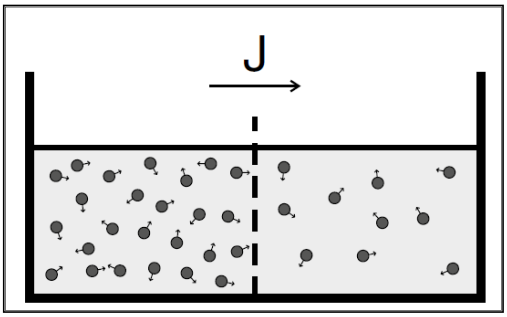
4.2. Difüzyon

Alman bilim adamı fizyolog Adolf Eugen Fick, 1855 yılında moleküllerin bir bölgeden diğer bir bölgeye difüzyon hızını tanımlayarak Fick'in birinici yasasını açıklamıştır. Buna göre difüzyon hızı, yani akı (J) iki bölge arasındaki derişimle ilişkilidir [24]. İki bölge arasındaki derişim gradyenti sıfır oluncaya dek molekül hareketi devam eder [25].

$$J=-D\frac{\Delta C}{\Delta x} \tag{4.1}$$

Denklem (4.1)'de , J net vektörel akı, D difüzyon katsayısı, $\Delta C/\Delta x$ ise parçacık derişimidir ve zamandan bağımsızdır. Dolayısı ile, difüzyon gerçekleşirken az yoğun

ve çok yoğun bölgeler arasındaki derişim farkı her bir birim mesafede olmak üzere, zamandan bağımsızdır ve değişmez [26].



Şekil 4.2. Maddelerin çok yoğun ortamdan az yoğun ortama geçişi

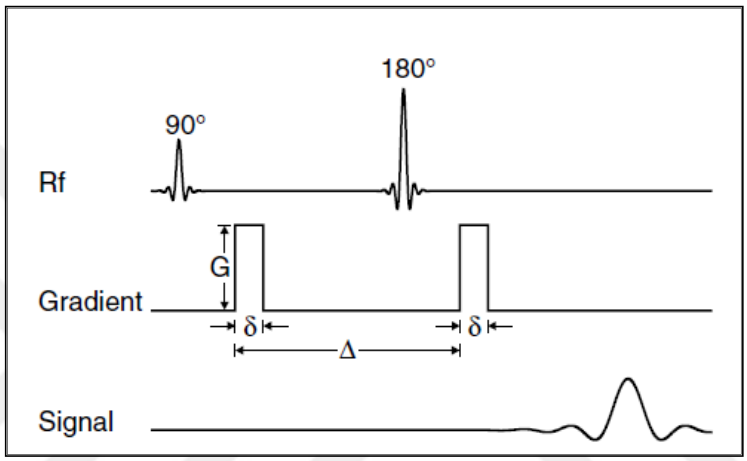
Yayılma olarak da bilinen difüzyon, moleküllerin kinetik enerjilerine bağlı olarak yaptıkları rastlantısal harekete olarak tanımlanır. Ayrıca maddelerin çok yoğun ortamdan az yoğun ortama kendiliğinden geçişi olarak da tanımlanabilir (Şekil 4.2) [27].

Difüzyon, vücudumuzun yaklaşık %60-80'ini oluşturan su moleküllerinin devamlı hareketi ile oluşmaktadır. Vücut ısımız ile kinetik enerji kazanan su molekülleri sürekli rastgele hareket etmektedir [28]. Bu hareket Brown hareketidir. Difüzyon, dokudaki su moleküllerinin devamlı hareketine bağlı olarak oluşan rastlantısal bir durumdur. Çevresinde sınırlayıcı bir yapı yok ise bu hareket her yöne rastlantısal olarak devam eder. MR ile difüzyonun ölçülmesinde manyetik alan gradyentleri kullanılır [29]. Hasta bir MR cihazının içerisinde oluşan statik manyetik alana yerleştirildiğinde, nükleer spinlerin hepsi manyetik alan ile aynı yöne doğru çevrilir. Manyetik alan gradyentleri, aynı dokudaki ancak farklı bir bölgedeki spinlere bir süre sonra ikinci bir küçük manyetik alan ekler. Eklenen gradyent puls ile aradan geçen zaman zarfında spinlerin ne kadar yayıldığı belirlenir.

Eğer çevrede sınırlayıcı yapılar bulunmuyorsa, difüzyon her yöne doğru doğru rastlantısal olarak devam eder. Buna izotropik difüzyon adı verilir [28]. Beynin, fibröz, globüler ve diğer birçok karmaşık yapı ve membrandan oluşan bir organ olması sebebiyle, su molekülleri serbest olarak hareket edemeyebilir. Çünkü, su moleküllerindeki spinler, farklı hücresel bölümlerde bulunan farklı hücre

konsantrasyonlarının bileşenlerinde değişik oranlarda yayılırlar. Ayrıca, farklı yönlere dağılırken aynı şekilde davranmazlar. Böylece sınırlayıcı yapıların varlığında oluşan difüzyon yöne bağlı olmak zorundadır ve bu tür difüzyona anizotropik difüzyon adı verilir [24].

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) için GRE ya da EPI gibi hızlı sekanslar kullanmak gerekir. Kullanılacak sekansa 180 derece pulsunun önüne ve arkasına eşit güçte iki difüzyon gradyenti eklenir (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. DAG için puls sekansı diagramı

Birinci gradyent ile defaze olan ekzite protonlar, ikinci gradyent ile refaze edilirler. Aradan geçen süre boyunca protonların hareket etmesi durumunda defaze ve refaze olan aynı olacağı için, elde edilen sinyal oldukça güçlüdür. Protonlar gradyentler arasında harekete bağlı olarak faz farkları oluşturmuş olabilir. Bu durumda refaze olan proton sayısında azalma olur ve ve sinyal azalır. Difüzyonun neden olduğu sinyal kaybı Denklem (4.2)'de görülmektedir.

$$S=S_0 \cdot e^{-bD} \tag{4.2}$$

Burada S_0; difüzyon gradyenti kullanılmadığında elde edilen sinyal yoğunluğu, b; gradyent faktör ve D; difüzyon katsayısıdır.

Difüzyon ağırlık faktörü olarak da adlandırılan b, puls sekansında kullanılan gradyentlerin, sürelerinin ve diğer faktörlerin toplamı olarak tanımlanır, s/mm^2 olarak ifade edilir. Böylece sekansın difüzyona olan duyarlılığını belirtir. Denklem (4.3)'de

görüldüğü gibi b değeri sıfır ise, difüzyon ölçülemez ve elde edilen görüntü T2 olur [30].

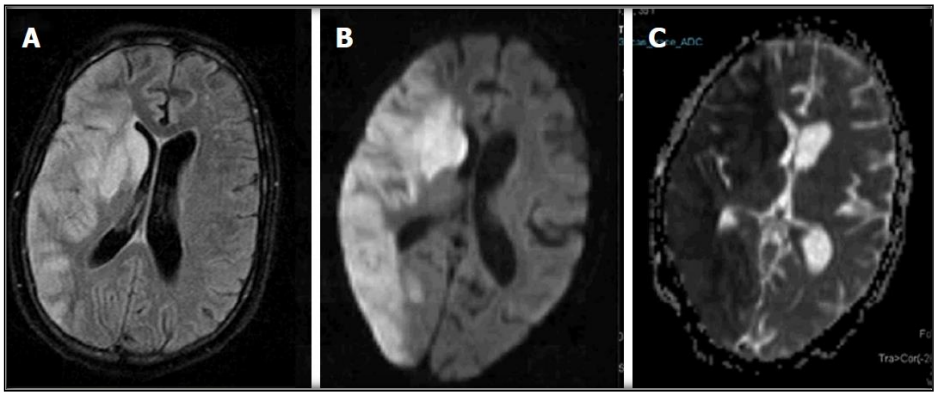
$$b=\gamma^2G^2\delta^2(\Delta-\Delta\delta/3) \quad (4.3)$$

Burada γ; gyromanyetik katsayı, G ; difüzyon pulslarının amplitüdü, δ; difüzyon pulslarının süresi ve Δ; difüzyon pulsları arasında geçen süredir.

b değeri arttıkça, artan difüzyon ağırlığı ile patojenik bölgelerdeki kontrast da artar ancak sinyal azalır. Yüksek b değerleri kullanıldığında SNR zayıflasa bile artan TE'ye bağlı olarak lezyonlar çok daha iyi görüntülenebilir. Bu durumda çekim süresi uzar. b değerini değiştirmek, TE, kesit kalınlığı ve FOV (field of view) gibi parametreleri etkilemektedir [31].

4.3. ADC (Apparent Diffusion Coefficient) Haritaları

En az bir difüzyon gradyentli ve bir difüzyon gradyentsiz (b=0) iki görüntü alarak elde edilen görüntülere ADC haritaları denir. ADC değeri bu görüntülerdeki sinyal oranlarının negatif logaritmasıdır [1, 20]. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme temel olarak T2A bir sekanstır. Bu sebeple T2A görüntülemede hiperintens olarak yorumlanan bir lezyon, difüzyon ağırlıklı görüntülemede de hiperintens olarak yorumlanabilir. Buna T2 parlama etkisi (T2 shine through) denir [28]. Yani parlamanın difüzyon kısıtlılığı yüzünden mi olduğu ya da T2A görüntülemedeki uzun TE yüzünden mi olduğu anlaşılamaz. Bu etkiyi ortadan kaldırmak için ADC haritaları kullanılır. Şekil 4.4'te T2 FLAIR, b1000 DAG ve ADC haritası teknikleri kullanılarak elde edilen imajlar gösterilmektedir.

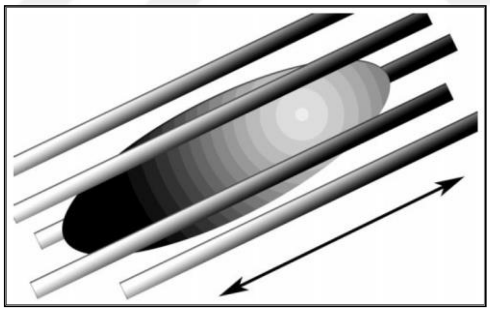


Şekil 4.4. A) T2 FLAIR B) b1000 DAG C) ADC haritası

5. DİFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEME

Difüzyon üç boyutlu bir işlemdir ve doku içindeki molekül hareketi her yönde eşit olamaz. Bu durumda difüzyon anizotropik yani yön bağımlıdır (Şekil 5.1). Beyaz cevher içindeki ölçümler, su moleküllerinin belli yönlerde daha çok kısıtlandığını gösterir. Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG) anizotropik difüzyonu kullanarak beyindeki aksonal yapının yani beyaz cevherin incelenmesini mümkün kılar [32]. ADC haritaları ile anizotropik difüzyonun büyüklüğü ya da yönü tanımlanamaz. Anizotropik dağılımı hesaplamak için daha karmaşık bir difüzyon modeli gereklidir. Difüzyon tensör modelde difüzyon 3x3 simetrik bir tensör olarak ifade edilir (Denklem (5.1).

$$\overline{\overline{D}}=\begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{pmatrix} \quad (5.1)$$



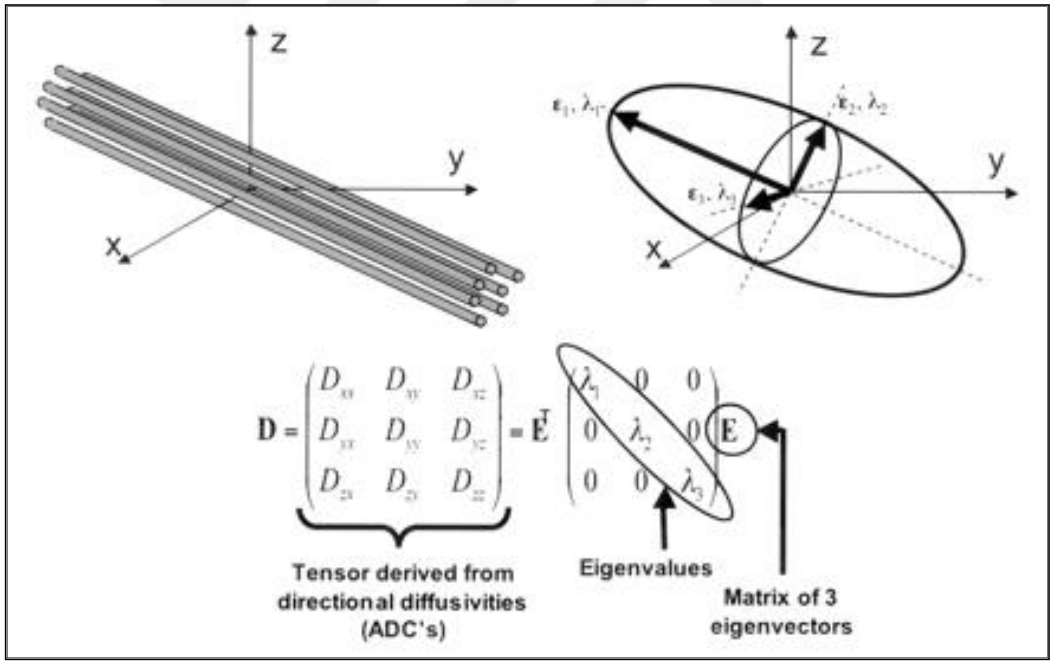
Şekil 5.1. Kısıtlanmış dokuda molekül difüzyonu

Genel anlamda tensör, karmaşık fiziksel olayları açıklayabilen özgün özelliklere sahip soyut matematiksel bir ifadedir. DTG'de ise tensör, farklı yönlerde yapılan difüzyon ölçümlerinden elde edilen sayılardan oluşan matrisi ifade eder [32].

Tensör matrisi, her bir yöndeki yarı çapın o yöndeki difüzyonu ve en büyük ana eksenin ise maksimum difüzyon yönünü temsil ettiği bir elips ile görselleştirilebilir [33]. DTG'nin kullanılması ile anizotropi derecesi ve lokal lif yönleri voksel bazda

haritalandırılabilir ve böylece beyaz cevher yapısının in vivo araştırılmasına imkan sağlayabilir. Böylece tensör ana yönü kullanılarak aksonal yön hesaplanabilir.

3x3 matristen oluşan tensör modeli en az 6 eşdoğrusal olmayan yönde yapılan difüzyon ölçümlerinden elde edilir. Tensör matrisi 6 serbest yönde diyagonal olarak simetriktir. Böylece tensörü tam olarak tanımlayabilmek için en az 6 difüzyon ölçümü gerekir. 6'dan fazla yönde difüzyon ölçümü ile tensör daha kesin tanımlanmaktadır [34, 35]. Tensör matrisi bir lineer cebir işlemi olan köşegenleştirme işlemine tabi tutulur. Bu işlemde, üç eigen vektör (ε_1, ε_2, ε_3) bir elipsin majör, orta ve minör asal eksenini temsil eder. Bunlara karşılık gelen üç (λ_1, λ_2, λ_3) ise bu eksenler boyunca görünen difüzyonu ifade eder. Beyin lif traktusunun tarayıcının geometrisinden bağımsız olarak rastgele bir yönelimi olabilir. Bu durumda üç boyutlu difüzyon elipsi üç eigen vektör ile, difüzyon şekli ise üç eigen değeri ile ifade edilir ve elips modeli en az 6 eşdoğrusal yönde alınan difüzyon ölçümlerine oturtulur (Şekil 5.2).



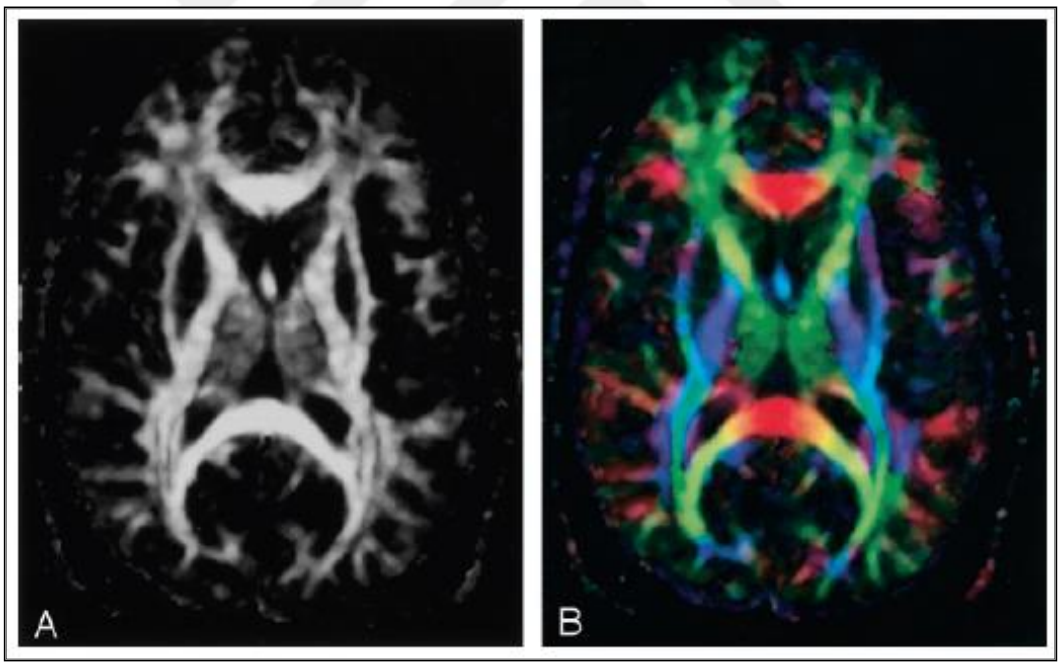
Şekil 5.2. Lif traktusların yönü ve üç boyutlu difüzyon elipsi [32]

Fraksiyonel Anizotropi (FA), su moleküllerinin her yöne olan difüzyonunu değil, rastgele bir yöndeki difüzyon eğiliminin en sık kullanılan ölçüsüdür. Üç eigen değerinin standart sapmasından elde edilir. 0 (izotropi) ile 1 (maksimum anizotropi) aralığındadır [32].

Denklem (5.2) kullanılarak FA hesaplanabilir. $\bar{\lambda}$, üç eigen değerinin ortalamasını ifade etmektedir.

$$FA=\sqrt{\frac{3}{2}}\sqrt{\frac{(\lambda_1-\bar{\lambda})^2+(\lambda_2-\bar{\lambda})^2+(\lambda_3-\bar{\lambda})^2}{\lambda_1^2+\lambda_2^2+\lambda_3^2}} \quad (5.2)$$

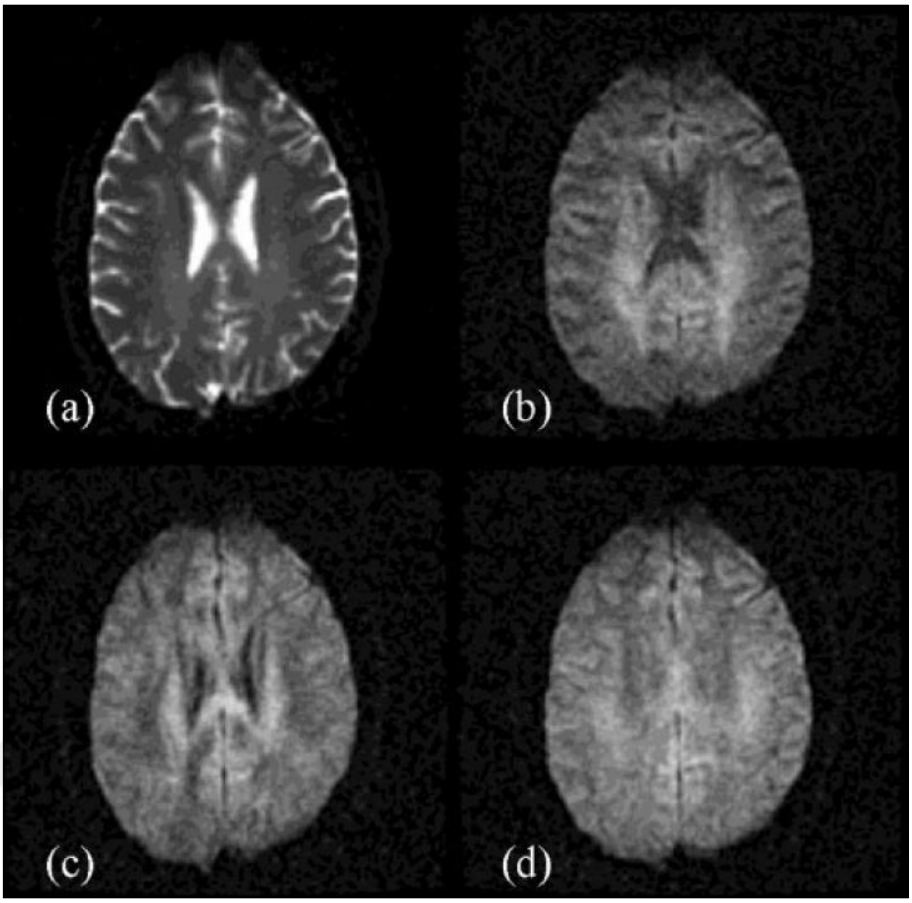
FA haritalarında maksimum yayınırlık yönü, FA değeri ile renk parlaklığının ayarlandığı kırmızı, mavi, ve yeşil renk kanalları kullanılarak haritalanabilir. Böylece, anizotropi derecesi ve lokal lif yönleri incelenebilir. FA değerindeki değişim lif traktusunun yapısındaki değişimi gösterir [33]. Örneğin, FA değerindeki azalma, santral ve periferik sinir sisteminde aksonal lif dejenerasyona ve miyelin yıkıma işaret edebilir. Şekil 5.3'de yön bilgisi olan ve olmayan FA haritaları görülmektedir. Bu FA haritalarında kırmızı, sağ-sol; yeşil, anterior-posterior; mavi ise, superior-inferior yönlerini temsil eder. Renk parlaklığı FA ile doğru orantılıdır [32].



Şekil 5.3. (A) Yön bilgisi olmayan ve (B) Yön bilgisi olan FA haritaları [32]

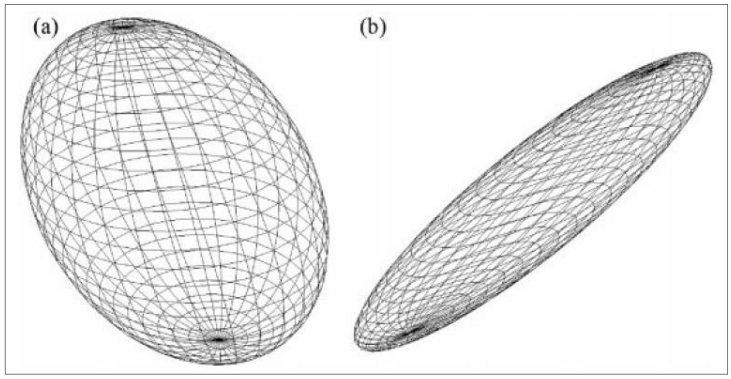
Ölçülen MR sinyali hem yöne hem de difüzyon ağırlık gradyenti, $\bar{g}$ 'nin büyüklüğüne bağlıdır [36]. Difüzyon tensörü hesaplayabilmek için, eş doğrusal olmayan en az altı difüzyon ağırlık gradyenti ve bir b=0 s/mm^2 görüntü almak gerekir. Şekil 5.4'de b=0

s/mm^2 sıfır ile b=815 s/mm^2 difüzyon ağırlığı ile x, y ve z yönlerinde elde edilen eko planar görüntüler gösterilmiştir.



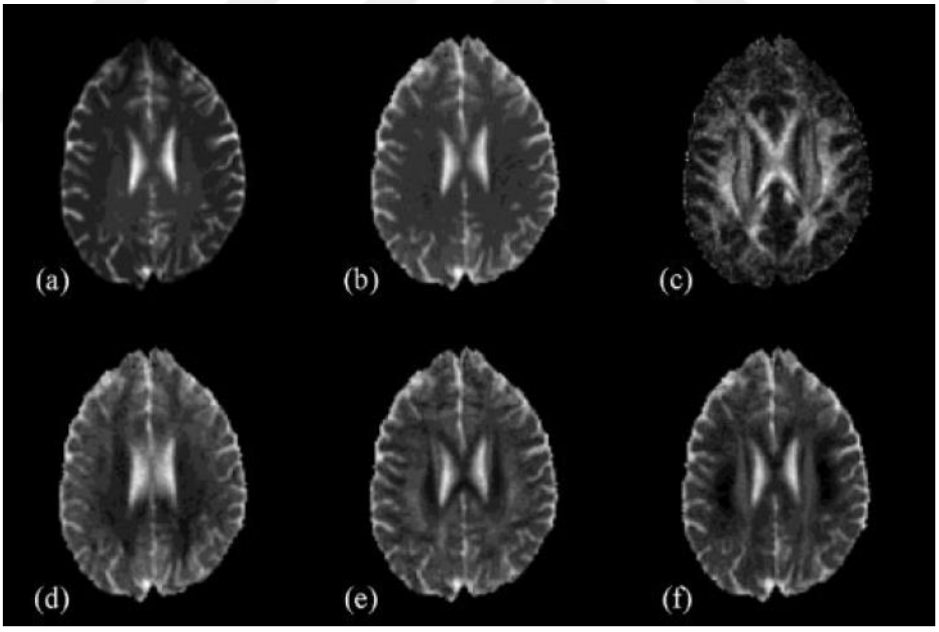
Şekil 5.4. (a) b=0 ve (b), (c) ve (d) b=815 s/mm^2 için sırasıyla x, y ve z yönlerinde elde edilen görüntüler

Difüzyon tensörü, Şekil 5.5'te görüldüğü gibi bir difüzyon elipsi olarak imgelenebilir. Elipsin dış yüzeyi, beyinde olduğu varsayılan imgesel bir mürekkep damlasının birim vokseldeki difüzyonunu temsil eder. Elipsin üç ekseni, difüzyon tensörünün üç eigen değeri ve eigen vektörünü karşılar. Şekil 5.5'de gri cevherdeki difüzyon elipsini ve korpus kallozumdaki beyaz cevher elipsi görülmektedir. Kortikospinal traktus ve korpus kallozum gibi büyük beyaz cevher lif traktusunda, lifler ile aynı doğrultudaki difüzyon sabiti diğer yönlerden üç kat daha fazla olabilir [36, 37].



Şekil 5.5. (a) gri cevherdeki difüzyon elipsi ve (b) korpus kallozumdaki beyaz cevher elipsi

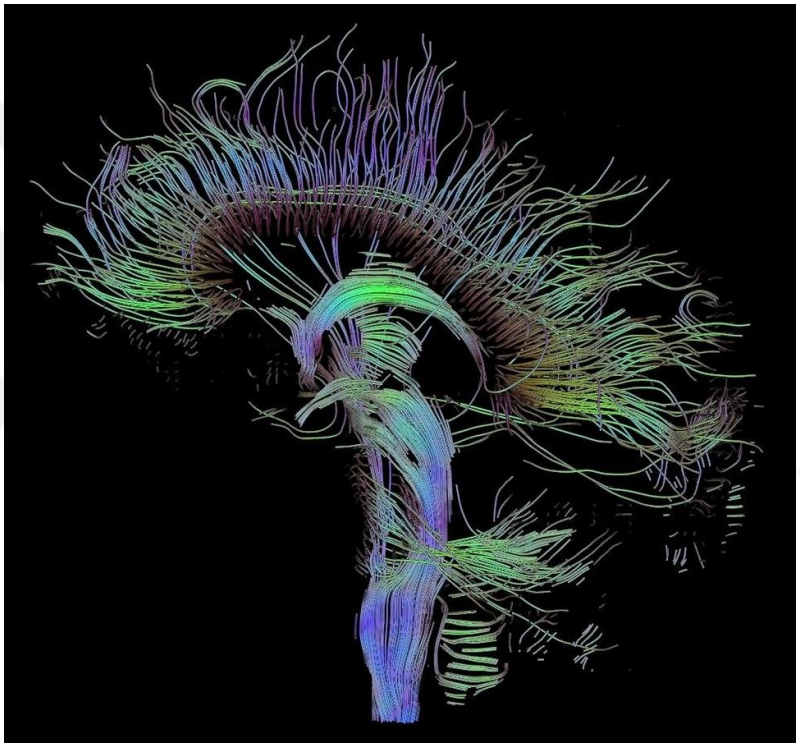
Difüzyon tensör hesaplandığında, birçok farklı parametrik üretilebilir. Şekil 5.6'da üretilen parametrik örnekleri belirtilmiştir. Yapılan çalışmalar, DTI ile elde edilen parametriklerin manyetik alan gücü, b değeri, gradyent yönlerin sayısı, uzaysal rezolüsyon, parsiyel hacim etkisi, kafa hareketi ve kesişen lif yolakların konfigürasyondan etkilendiğini göstermiştir [38-47].



Şekil 5.6. (a) T2, (b) ortalama difüzyon sabiti (D_{av}), (c) rölatif anizotropik (RA) (d) x ekseni boyunca difüzyon sabiti D_{xx}, (e) D_{yy} ve (f) D_{zz}.

DTG sayesinde lif traktografi kullanılarak hasara uğrayan lif yolakları tespit edilebilmektedir. Traktografi, WM yapısının DTG ile elde edilen veriler kullanılarak hesaplayan bilgisayar tabanlı bir rekonstrüksiyon metodudur [48]. Bu sayede nörolojik ya da psikiyatrik disfonksiyonların noninvaziv görüntüleme teknikleri kullanılarak

değerlendirilebilmesi sağlanmış ve yeni bir bakış açısı kazanılmıştır. Tensör ana yönüne dayanarak, lif yolakların difüzyonu izlenir ve aksonal bağlantıların takip ettiği yol ortaya çıkar [49]. Böylece sinir yolakları üç boyutlu olarak görüntülemiş olur (Şekil 5.7). Traktografinin kullanılmaya başlanması ile beyin patolojisi ve özellikle kapalı kafa travması ve inme gibi durumlarda meydana gelen WM abnormaliteleri daha iyi anlaşılmıştır. SSS'ne göre daha basit yapıda olan periferik sinir sistemi ve çizgili kas dokusu üzerinde de traktografi kullanılarak sinir hasarları incelenebilmektedir [50].

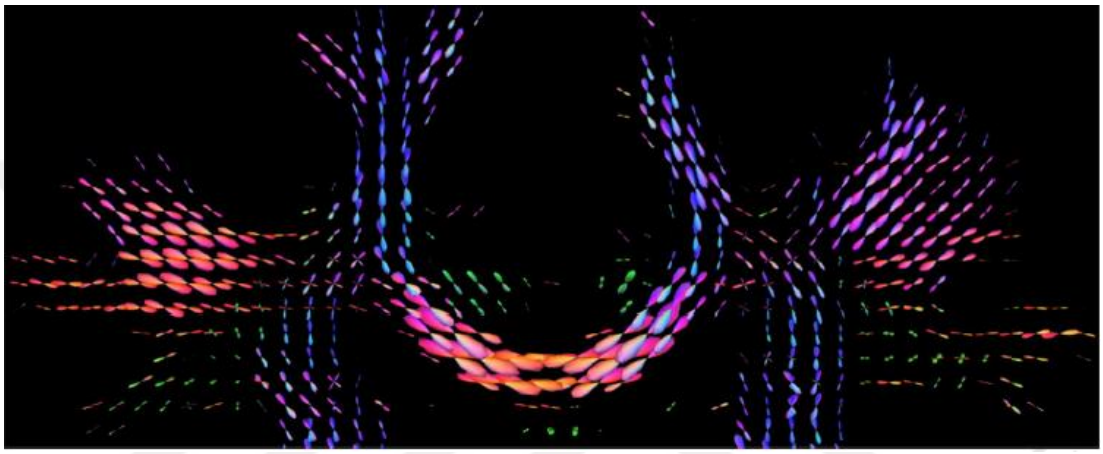


Şekil 5.7. DTG lif traktografi ile elde edilen sagital sinir yolakları

Traktografi için kullanılan lif çözümleme metodları model tabanlı olan ve model tabanlı olmayan şeklinde iki gruba ayrılmaktadır. Analitik yaklaşımlar ise voksel tabanlı analiz, trakt spesifik analiz, bağlanırlık analizi, yolak görselleştirme ve trakt morfoloji analizi olarak sınıflandırılabilir [49].

DTG'nin yetersiz kaldığı noktaları geliştirmek için çeşitli difüzyon modelleri geliştirilmiştir. Model tabanlı yaklaşımlar difüzyon paterni tanımlamak için bir model kullanırlar. Bu modellerde parametreler sayısal optimizasyon kullanılarak hesaplanmaktadır. Ball-and-stick model ve CHARM model bu metodlarda en fazla

kullanılam modellerdir [51, 52]. Difüzyon tabanlı spektrum görüntüleme vazojenik ödem, hücre infiltrasyonu ve aksonal hasar etkilerini ayırabilmektedir. Ayrıca hücre-lif oranı, lokal ödem ve aksonal liflerin yoğunluk dağılımı bilgisini sağlayabilir. Küresel ters evrişim, lif yolakların yönelim dağılımını tek bir lif yolağın sinyal profilini model olarak kullanır. Yönelim dağılımını elde etmek için MR sinyallerini ters evriştirir [49]. Ters evrişimden elde edilen lif dağılımı lokal aksonal bağlantıları gösterebilir ve ek bilgiler sağlayabilir (Şekil 5.8).

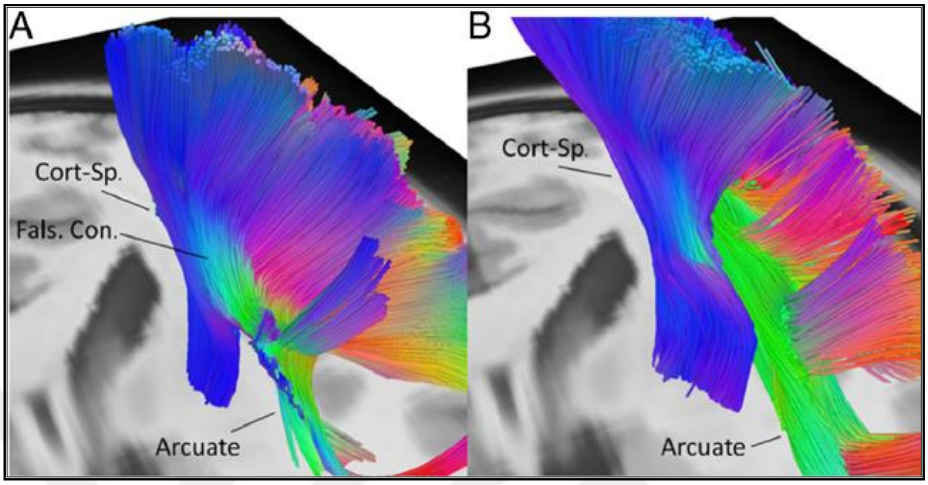


Şekil 5.8. Difüzyon ters evrişim ile elde edilen koronal düzlemde lif yönelim dağılımı

Model tabanlı modellerin temel avantajı az sayıda difüzyon örnekleme yönlerinin kullanılmasıdır. Böylece çekim süresi büyük miktarlarda azalmaktadır. Model tabanlı olmayan metodlarda ise difüzyon dağılımının modellenmesi için dağılım fonksiyonu kullanılır. Q-space görüntüleme buna bir örnektir [53].

Model tabanlı olan ve model tabanlı olmayan metodlar kullanılarak bir voksel içerisindeki lokal lif yönelimi elde edilebilir. Deterministik lif izleme algoritması tüm sinir yolaklarının izlenebilmesi için lokal lif yönelimlerinin kullanır. Bir noktadan başlayarak sonlandırma kriterlerine ulaşana kadar lif yönelimi doğrultusunda ilerler. Lif belirleme devamlı izleme yöntemi ve ana hat lif izleme algoritması bu yaklaşıma örnek olarak verilebilir [54, 55]. Her iki yöntemde de voksel başına tek bir lif yönelimi varsayılır. Açısal çözünürlüğü yüksek olan bir veri ile çoklu lif yönelimleri voksel başına hesaplanabilir. Şekil 5.9'de yüksek açısal rezolüsyon data kullanılan ve kullanılmayan verilerden elde edilen DTI tabanlı lif traktografilerde kesişen lif trakturların gösterimi ifade edilmiştir.

Deterministik lif izleme yönteminin yetersiz kaldığı başlıca problem kesişen yolaklardır [56]. Bu yöntem dönüşlü traktusları göstermede yetersiz kalır ve dolayısıyla az sayıda da olsa bu yolakları tanımlayamayabilir. Yapılan bir çalışmada, yanlış bağlantı oranının %7 ile %35 arasında olduğu gösterilmiştir [57].



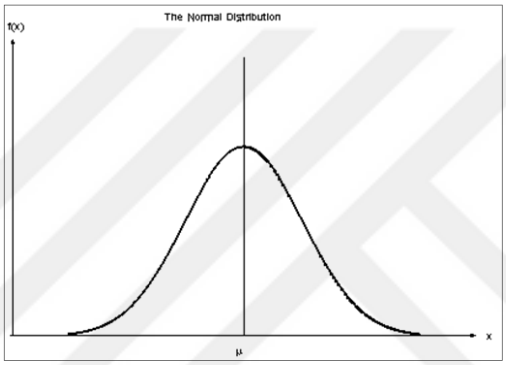
Şekil 5.9. (A) DTG tabanlı traktografide arkuat ve kortikospinal traktusların arasındaki kesişim bölgesinde yanlış tanımlanmış lifler, (B) ileri lif izleme teknikleri (GQI) kullanılarak hatanın düzeltilmesi [49]

Deterministik lif izleme yönteminin tam tersine, olasılıklı lif izleme yöntemi bağlantı olasılığını araştırmayı hedefler. Genel olarak olasılıklı lif izleme, birim vokseldeki lif izlemeyi elde etmek için lif yönelimlerinin olasılıklı dağılımı kullanır. Birim vokseldeki lif miktarı bağlantıdaki farklılıkları ortaya çıkarmada bir belirteç olarak kullanılabilir [49].

DTG'nin, kesişen lif traktuslarını izlemede yetersiz kalmasının yanında, bunların parsiyel hacim etkisine olan kantatif indislerinin hassasiyetine bağlı olarak kısıtlandığı uygulamaları vardır. Son zamanlarda bu kısıtlamaların üstesinden gelmek için ileri MR görüntüleme teknikleri ve ve bunların analitik yaklaşımlarına yoğunlaşılmıştır. İleri WM görüntüleme teknikleri, kesişen çoklu lif traktusların üç boyutlu uzaysal yönelimlerinin gösterimi açısından daha üstün nitelikli bilgi sağlamaktadır.

6. DİFÜZYON KURTOSİS GÖRÜNTÜLEME

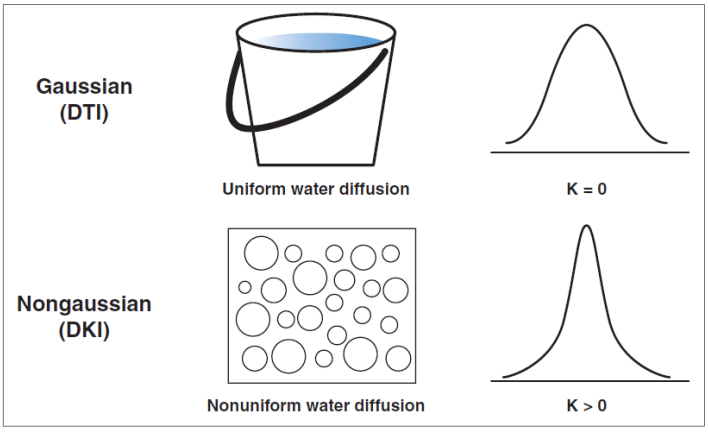
DAG ve DTG ile insan beyninde gerçekleşen moleküler difüzyon hakkında birçok bilgi elde edilmesine rağmen, her iki teknik de biyolojik sistemlerde su difüzyonunun Gauss dağılımı modeline dayanmaktadır. Gauss dağılımı, çan şekliye bilinen normal dağılımı tanımlayan matematiksel bir modeldir [58]. Şekil 6.1'de Gauss dağılımı gösterilmektedir.



Şekil 6.1. Gauss dağılımı

Difüzyon Kurtosis Görüntüleme (DKG) ise heterojenik dokularda su difüzyonunun hem Gaussian hem de non-Gaussian özelliğini ölçtüğü için anizotropik ve izotropik yapısal değişimlerde daha DTG'ye göre daha fazla biyometrik sağlar [59]. Böylece su moleküllerinin dağılımına ikinci dereceden bir yaklaşım geliştirilmiştir. Bu yaklaşımda hem ADC hem de ADK (Görünür Difüzyon Kurtosis) sağlanabilmektedir. Yapılan klinik uygulamalarda, DKG'nin beyin tümörlerinin değerlendirilmesinin yanı sıra, dejeneratif hastalıkların, demyelinizan hastalıkların ve serebrovasküler hastalıkların değerlendirilmesinde başarılı olduğu gözlemlenmiştir [60].

DTG'de difüzyon ağırlıklı sinyal mono eksponansiyel bir eğri çizer. Ancak gerçek dokularda bulunan karmaşık hücresel yapılar sebebiyle bir vokselde bulunan su molekülleri, Gauss tipi dağılımdan saparak her yönde heterojen bir yayılım gösterir. Şekil 6.2'de farklı difüzyon ortamlarında Gauss ve Gauss tipi olmayan difüzyon yer değiştirmesi görülmektedir.



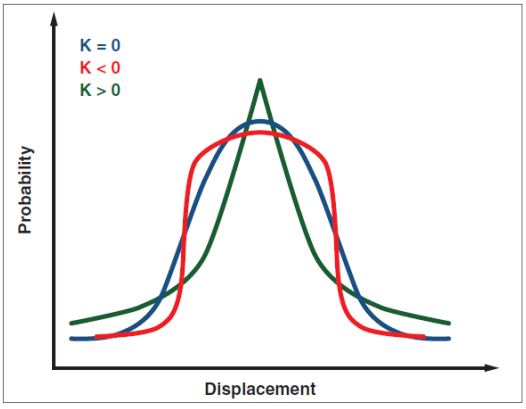
Şekil 6.2. Gauss ve Gauss tipi olmayan dağılım örnekleri

DKG modelinde, difüzyon ağırlıklı sinyale Kurtosis, K terimi eklenmiştir (Denklem 6.1).

$$\ln[S/S_0] = -bD_{app} + \frac{1}{6}b^2D_{app}^2K_{app} \quad (6.1)$$

Yukarıdaki eşitlikte D_{app}, görünen difüzyon katsayısı, K_{app} ise difüzyon doğrultusu boyunca kurtosisi temsil etmektedir.

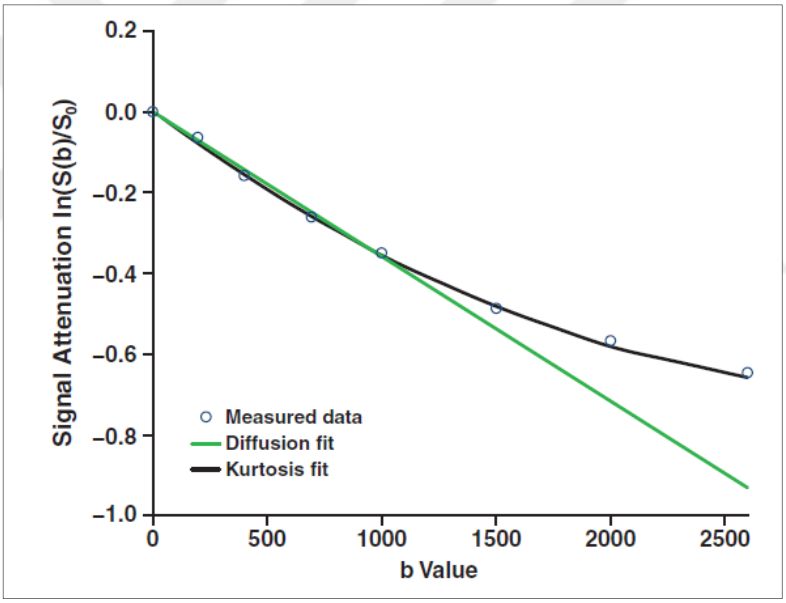
Basıklık olarak da ifade edebileceğimiz Kurtosis, boyutsuz bir istatistiksel ölçüdür [61]. Olasılık teorisinde Kurtosis, Gauss tipi dağılım grafiğindeki çan şekli ile kıyaslanan bir olasılık dağılımı grafiğinde görülen pik noktası farkıdır. Pozitif kurtosiste pik noktası daha yukarıda iken negatif kurtosiste pik noktası daha aşağıdadır. Şekil 6.3.'de bu durum karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir.



Şekil 6.3. Pozitif ve Negatif Kurtosis grafiklerinin Gauss dağılım grafiği ile karşılaştırılması

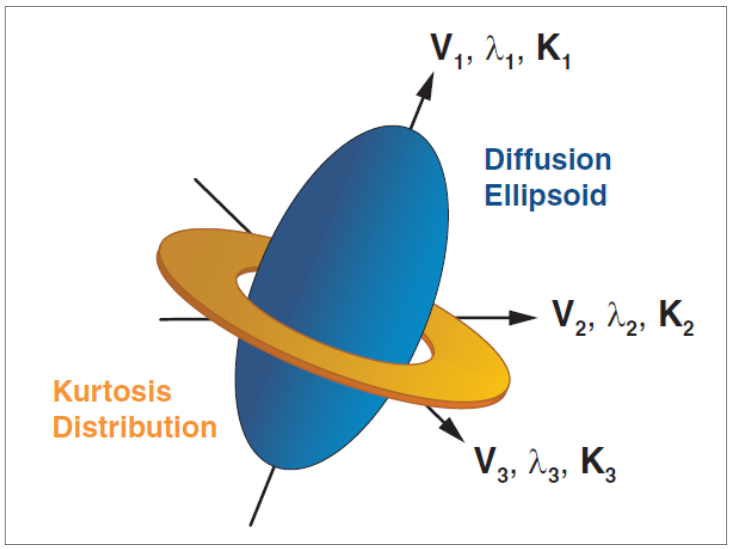
Eşitlik (6.1)'de K_{app} değeri 0 olduğunda kurtosis model tensör modele dönüşür. Negatif Kurtosis matematiksel olarak mümkün olmasına rağmen, difüzyon modelleri kurtosisin her zaman pozitif olduğunu göstermiştir [62]. Difüzyon hızlı başlayan ancak su moleküllerinin hücresel etkileşiminin armasıyla yavaşlayan bir prosestir. Yüksek Kurtosis değerleri, ortamda normal difüzyon gerçekleşebilmesi için çok fazla engel ve dolayısıyla görüntülenen dokunun heterojenitesinin yüksek olduğuna işaret eder.

Şekil 6.4'de korpus kallozumda ölçülen difüzyon ağırlıklı sinyalin, difüzyon ve kurtosis modelleri ile olan uyumu ifade edilmiştir. B değeri 1500 s/mm^2'den büyük olduğunda, model daha kısa molekül uzaklıklarına ve heterojen hücresel yapılara artarak hassaslaştığı için, difüzyon ağırlıklı sinyal eğrisi mono-eksponansiyel eğriden uzaklaşarak DKG modeline uymaktadır.



Şekil 6.4. Korpus kallozumda ölçülen difüzyon ağırlıklı sinyalin, difüzyon ve kurtosis modelleri ile olan uyumu

Kurtosis yönsel olduğu için, difüzyon kurtosis ölçüldüğü yol boyunca değişim gösterir. Yönsel difüzyon profili, difüzyon elipsinin üç ekseni üzerinde olan üç eigen vektör ve her bir eksen boyunca difüzyon katsayısını temsil eden eigen değerleri ile bir 3x3 matris olarak gösterilebilir. Yönsel kurtosis ise 3x3x3x3 bir tensör matrisi ile karakterizedir ve daha kompleks bir uzaysal dağılımı ifade eder. Şekil 6.5'de, beyaz cevherde difüzyon kurtosis dağılımı difüzyon tensör bağlantılı olarak gösterilmektedir.



Şekil 6.5. Kurtosis dağılımının difüzyon elipsi ile gösterimi

En yaygın kullanılan kurtosis parametreleri; mean kurtosis (MK), aksiyel kurtosis ve radyal kurtosisdir [59].

Mean kurtosis, tüm difüzyon yönleri boyunca ortalama difüzyon kurtosis olarak tanımlanır. Aksiyel kurtosis, difüzyon elipsinin aksiyel yönü boyunca, radyal kurtosis, radyal yönü boyunca olan kurtosisi tanımlar.

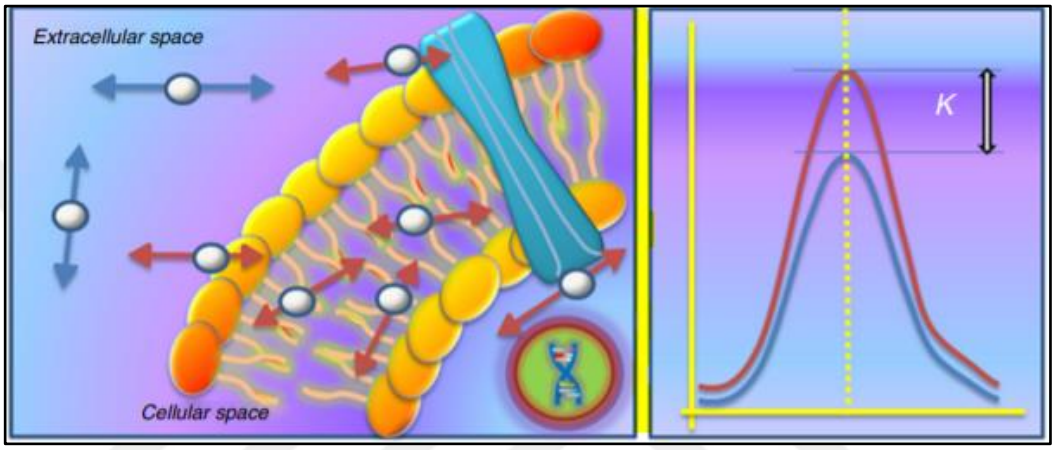
Mean kurtosis matematiksel olarak Denklem (6.2)'de gösterilmiştir.

$$\bar{K} \equiv \frac{1}{4\pi} \int d\Omega_n K(n) \qquad (6.2)$$

$d\Omega_n$, *n* yöndeki açı elementini temsil eder.

İdeal bir Gauss dağılımında kurtosis sıfır olarak ölçülmeli ve dağılım modelden uzaklaştıkça bu değer artmalıdır. Beyaz cevherdeki aksonların aksiyel yöndeki difüzyonu serbest ve nispeten kısıtlanmamış olduğu için aksiyel kurtosis tipik olarak düşük bir değerdedir. Ayrıca, yine beyaz cevherde heterojen yapıya neden olan hücresel membranlar ve miyelin kılıfları, Gauss tipi olmayan dağılıma neden olduğu için radyal kurtosis daha yüksek değerdedir [59].

Kurtosis model, dağılım merkezinin etrafındaki değerlerle gösterilen konsantrasyon derecesininden yararlanan istatistiksel bir değerdir. Şekil 6.6'da hücresel membranlar ile su moleküllerinin etkileşimi gösterilmiştir. Bu etkileşime bağlı olarak meydana gelen ve Gauss tipi olmayan dağılım kırmızı oklar ile, ekstasellüler alanda ise mavi oklar ile ifade edilmektedir. kurtosis, normal dağılım ile heterojen ortamdaki dağılım arasındaki fark olarak gösterilmiştir. Heterojen yapılarda ölçülen kurtosis değeri, homojen yapılara göre daha yüksektir [63].



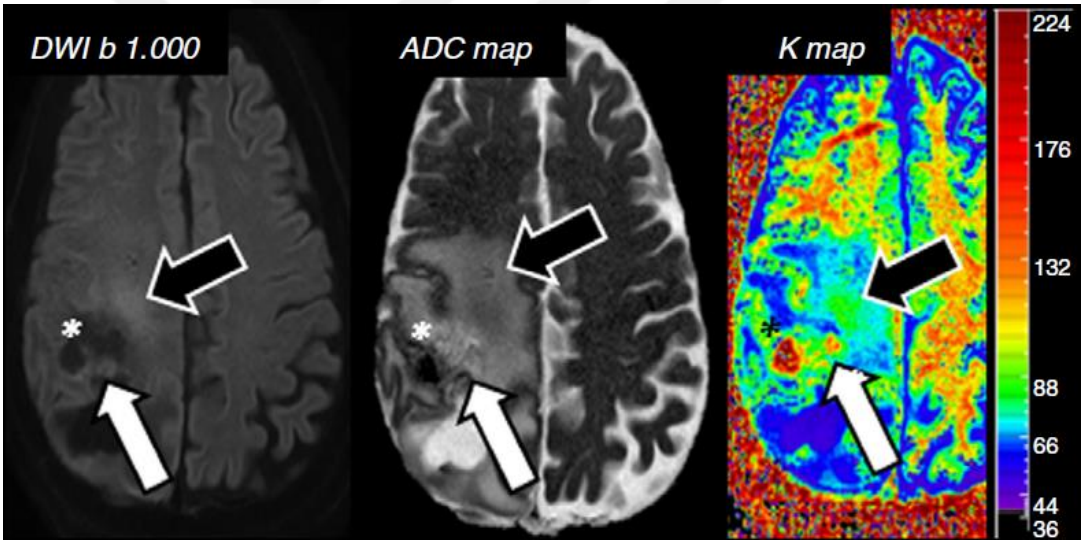
Şekil 6.6. Hücresel düzeyde homojen ve heterojen ortamda su molekülü etkileşimleri

Yüksek kurtosis değerleri, incelenen biyolojik dokunun daha karmaşık ve heterojen yapıda, gerçekleşen dağılımın ise normal dağılımdan çok daha olduğuna işaret eder [59]. Bu heterojenite, genellikle dokuda çok sayıda hücre, membran, damar ve nekroz olmasına bağlıdır. Kurtosis, konvansiyonel MR görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırıldığında doku karakterizasyonuna yüksek derecede özgünlük katar. Yapılan çalışmalarda, yüksek gradeli ve düşük gradeli tümörler incelenerek, yüksek gradeli tümörlerin yapısındaki fazla mitoz, hücresel membran, anjiojenez ve nekroz sebebiyle kurtosis değerinin daha yüksek olduğu görülmüştür [64].

Kurtosis modeli inceleyen diğer çalışmalarda, DKG ile elde edilen paremetrikler ile değişken peritümöral sinyal yoğunluğu belirlemede, FA ya da mean diffusivity değerlerine göre daha yüksek derecede statistiksel anlamlı fark elde edildiği görülmüştür.

Primer tümöre ait neoplastik hücrelere bağlı tümör infiltrasyonu olan ödemli bölgelerde ölçülen MK, vazojenik ödem metastatik lezyonlardan çok daha yüksektir [65]. Bu bilgi, SSS tümörleri ile metastazları arasındaki ayırım için yardımcı olmaktadır.

Şekil 6.7'de, 73 yaş astrositom grade 3 tanılı ve cerrahi sonrası kemo-radyoterapi alan bir hastanın DAG, ADC ve Kurtosis haritalarına ait aksiyel kesitleri görünmektedir. Sağ pariyetal lobda solid ve kistik bileşenleri bulunan lezyon, şiddetli vazojenik ödem olarak sınıflandırılabilir. Kurtosis analizi, beyaz ok ile işaretlenen operasyon lojundaki artan tümör heterojenitesini ve buna bağlı artan MK değerini göstermiştir. Siyah ok ile gösterilen bölge ise vazojenik ödem yoğunluğundaki MK artışı olup, tümör infiltrasyonu izlenimi vermekte, DAG ve ADC haritalarında bu ayrım yapılamamıştır [65].

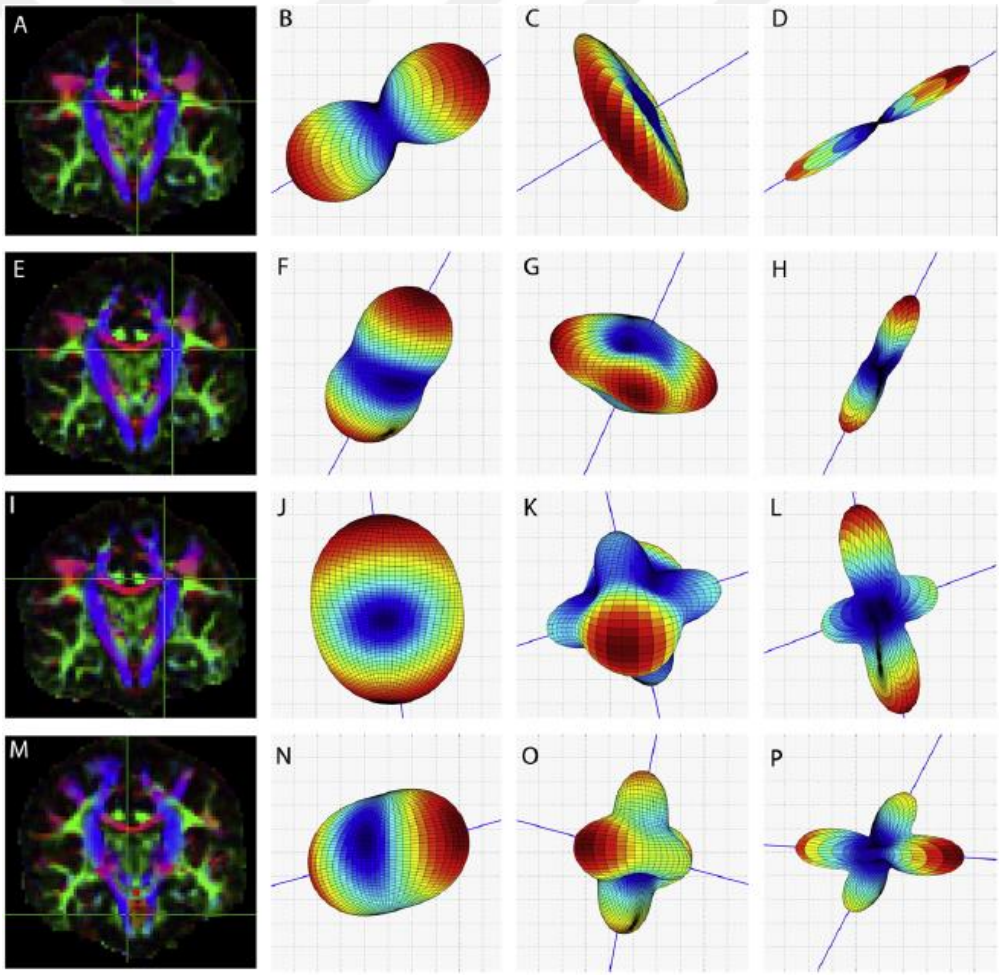


Şekil 6.7. Astrositom grade 3 tanılı bir hastanın DAG, ADC ve Kurtosis aksiyel kesitleri [65]

Yapılan diğer çalışmalarda ise azalan kurtosis değeri nöral kayıp olarak değerlendirilmiştir. Böylece Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıklara çok daha erken teşhis konulabilmesi beklenmektedir [66].

DTG ile lif yolaklarının incelenmesinde, özellikle kesişen lifleri incelemede yetersiz kalan DTG tabanlı traktografiye alternatif olarak DKG tabanlı traktografi çalışmaları yapılmıştır.

DKG tabanlı traktografi tekniği ile, su ve miyelin kılıfların etkileşimlerinin daha ayrıntılı incelenebilmesine sayesinde yüksek uzaysal çözünümlü görüntüleme imkanı sağlanmıştır. Henriques ve ark. [67] yaptıkları çalışmada, intraselüler ve ekstraselüler ortam arasındaki difüzyon heterojenitesi hesaba katılarak oluşturulan çok bileşenli modelden elde edilen sentetik data kullanılarak kurtosis tensör geometrisini incelenmişlerdir. Ayrıca, maksimum kurtosis tensörün sıralı dizilimiş lif demetlerine olan dağılımın dik olduğu tahmini ile, kurtosis tensörden direk olarak lif yönünü tahmin eden bir algoritma geliştirilmiş ve DKG tabanlı yön dağılım fonksiyonundan (ODF) çıkarılan lif yönleri ile karşılaştırılmıştır. Şekil 6.8'de gerçek hasta görüntüsünden elde edilen difüzyon tensör, kurtosis tensör ve DKG-ODF geometrileri görülmektedir. Bu geometrikler FA haritaları üzerinde çizilen ROI'lerden üretilmiştir.



Şekil 6.8. (B), (F), (J) ve (n) difüzyon tensör , (C), (G), (K) ve (O) KT, (D), (H), (L) ve (P) DKG-ODF 'ye ait geometrilerdir. (A), (E), (I) ve (M) bu geometrileri çıkarıldığı FA haritalarıdır.

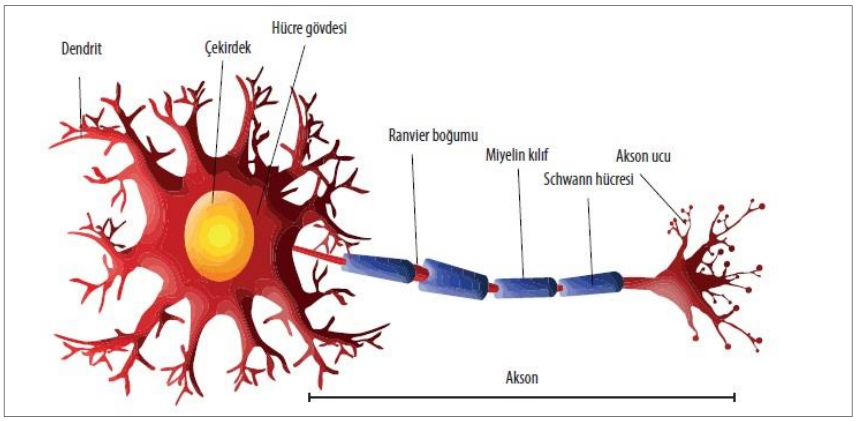
FA haritaları en büyük difüzyon tensör eigen vektörü yönünde ve renk kodlu olarak elde edilmiştir. Kırmızı, sağ-sol; mavi, inferior-süperior; sarı ise posterior-anterior yönlerini temsil etmektedir. (B), (C) ve (D) panellerinde, corpus callosumdaki liflerden, (F), (G) ve (H) panellerinde ise asendan liflerden elde edilen geometriler gösterilirken, (J), (K) ve (L) panellerinde corpus callosum ve asendan liflerin kesiştiği ve (N), (O) ve (P) panellerinde ise corpus callosum ve pontoserebellar liflerin kesiştiği bölgeden elde edilen geometriler gösterilmiştir.

Sentetik datadan elde edilen sonuçlara göre, yüksek açılar ile kesişen lifler için Kurtosis tensörden kullanılarak elde edilen yön tahmini, DKG-ODF yaklaşımına göre daha doğru daha az hata içermektedir. Bununla birlikte, DKG-ODF metodu daha küçük açısal rezolüsyon sağlamıştır. Elde edilen traktrografide lif kesişimleri incelendiğinde kurtosis tensör, DKG-ODF'ye göre daha detaylı bilgi sağlamış, ancak hızlı çekim protokolleri kullanıldığında bu detayları sağlayamamıştır.

7. MULTİPLE SKLEROZ

İlk olarak Jean-Martin Charcot tarafından 1868 yılında bildirilen Multipl skleroz (MS) bir santral sinir sistemi (SSS) hastalığıdır. MS genellikle beyaz cevherin tutulduğu, derin gri cevher ve korteksi de etkileyen, inflamatuar, kronik nörodejenaratif ve çoğunlukla progresif bir hastalıktır [68].

SSS; beyin, beyincik, beyinsapı ve omur ilikten oluşur. Bu hastalık beyin ve omuriliğin birden çok yerinde görülebilir, bu yüzden multiple yani çoklu ve hasar gören dokuların sertleşmesinden dolayı da skleroz yani sertleşme adı verilmiştir [69-70]. SSS'ni oluşturan sinir hücreleri, yani nöronlar, duyuları algılama, motor ve emisyonel yanıtları oluşturma, öğrenme ve hafıza gibi fonksiyonları yerine getirmeyi sağlayan ve uyarılabilme özelliği olan hücrelerdir [71]. Tipik bir nöronda dört kısım bulunur; hücre gövdesi (corpus neurale), akson, dendritler ve sinaptik terminaller. Şekil 7.1'de sinir hücresi kısımları gösterilmiştir.



7.1. Sinir hücresi yapısı

Nöronların gövdeleri nucleus ve sitoplazmadan oluşmaktadır. Hücre gövdesinde akson ve dendrit adı verilen iki tür uzantı bulunur. Dendritler dallanırlar ve diğer nöronların uzantıları ile bağlantı kurarlar. Aynı zamanda nöronlardan gelen impulsları hücre gövdesine iletirler. Akson ise çoğunlukla dendritlere göre nispeten daha uzun yapıdadır ve hücre gövdesinden gelen impulsların diğer nöronlara ya da efektör

organlara iletilmesini sağlar. Aksonların bir kısmı ise SSS'nin dışına çıkarlar ve periferik sinirleri (nervus) oluştururlar.

Büyük çaplı aksonlar çoğunlukla bir kılıf ile sarılıdır. Bu kılıflara miyelin kılıf adı verilir. Bu aksonlara miyelinli aksonlar denir. Miyelin kılıfının görevi aksondaki impuls iletiminin hızını artırmaktır. Ancak sinir sisteminde miyelinsiz aksonlar da bulunur [71].

Miyelin, sinir hücrelerini korumanın yanı sıra görevlerini getirmelerini de sağlar. Miyelin, sağlıklı beyin fonksiyonlarının sağlanması için oldukça kritiktir. Aksiyon potansiyelinin hızını saptamada temel rolü oynamaktadır ve miyelin bütünlüğü zarar gördüğünde beyin fonksiyonları etkilenir. Bunun yanında yeni beyin fonksiyonları geliştirildiğinde ya da nöral hasar sonrası dengeleyici yolaklar geliştiğinde, traktuslardaki miyelinizasyonda artış gözlenmesi beklenir. Bu sebeple, miyelin yapısının incelenmesi, beyin plastisitesi ve nörodejeneratif hastalıkların anlaşılması açısınında çok önemlidir [72].

MS hastalarında akson ve/veya miyelin tabakası bir çok bölgede hasar görebilir. Bu durumda sinirsel uyarılar düzgün iletilemez. Bu hasara bağlı olarak duyularda, dengede, görme yetisinde, konuşma ve yürümede bazı bozulmalar da görülebilir. MS'te görülen bu kalıcı nörolojik hasarların ana sebebi demiyelinizasyon ve aksonal dejenerasyon olarak tanımlanır [73]. MS özellikle genç erişkinleri etkilemektedir ve hastalığa bağlı verimlilik kaybı gibi nedenler ile yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkileri sebebiyle mühim sosyal, ekonomik ve psikolojik sonuçlar doğurur. Genellikle 15 ile 50 yaş aralığında görülür. MS'in kadınlarda görülme oranı erkeklere göre 2-3 kat daha fazladır [74]. MS prevelansı 2013 yılında 2,3 milyon olarak rapor edilmiştir ve artan sağkalım süreleri, gelişen teknoloji ile görüntüleme tekniklerinin tanı ve raporlamada avantaj kazanması gibi durumlara bağlı olarak bu sayının gittikçe artacağı ön görülmektedir [75]. Prevelansı bölgelere göre farklılık gösterir. MS beyaz ırkta, diğer ırklara kıyasla daha sık görülmektedir [76, 77].

Ülkemizdeki MS prevelansı tam olarak bilinmemekle birlikte ülkemiz, hastalığın sık görüldüğü Kuzey Avrupa ve nadir görüldüğü Asya arasında bir geçiş bölgesi konumundadır. [78]. MS'in etiyolojisi henüz kesin değildir, ancak yapılan deneysel

çalışmalar birçok farklı immün mekanizmanın demiyelinizasyon ve aksonal hasarlanmaya neden olabileceğini göstermiştir [79].

MS'e nelerin yol açtığı kesin olarak bilinmemekte, ancak normalde immün sistemde meydana gelen bir anormalliğin, akson veya miyelin dokusuna zarar vermesinin neden olduğu bilinmektedir. Bu duruma da olası çevresel faktörlerin ve olası genetik yatkınlığın neden olduğu düşünülmektedir [80-82].

MS plaklarına ait patolojik bulgular dört farklı paternde incelenmektedir. Patern I ve patern II'de , T hücreleri ve makrofaj ilişkili demiyelinizasyon görülür, plak sınırları net değildir. Remiyelinizasyon görülebilir. Patern II en sık karşılaşılan paterndir. Patern III'de inflamasyonda makrofajla ilişkili demiyelinizasyon, lenfosit ve oligodendrosit (OG) apoptozu tespit edilmiştir. Miyelin ilişkili glikoprotein yıkımı görülür. Patern IV'de, makrofajlar ve T hücreleri ilişkili inflamatuar yanıt görülür. [83, 84]. MS lezyonlarında remiyelinizasyon da görülebilir ancak sonradan miyelin kılıf, öncekine kıyasla daha ince yapıdadır [85].

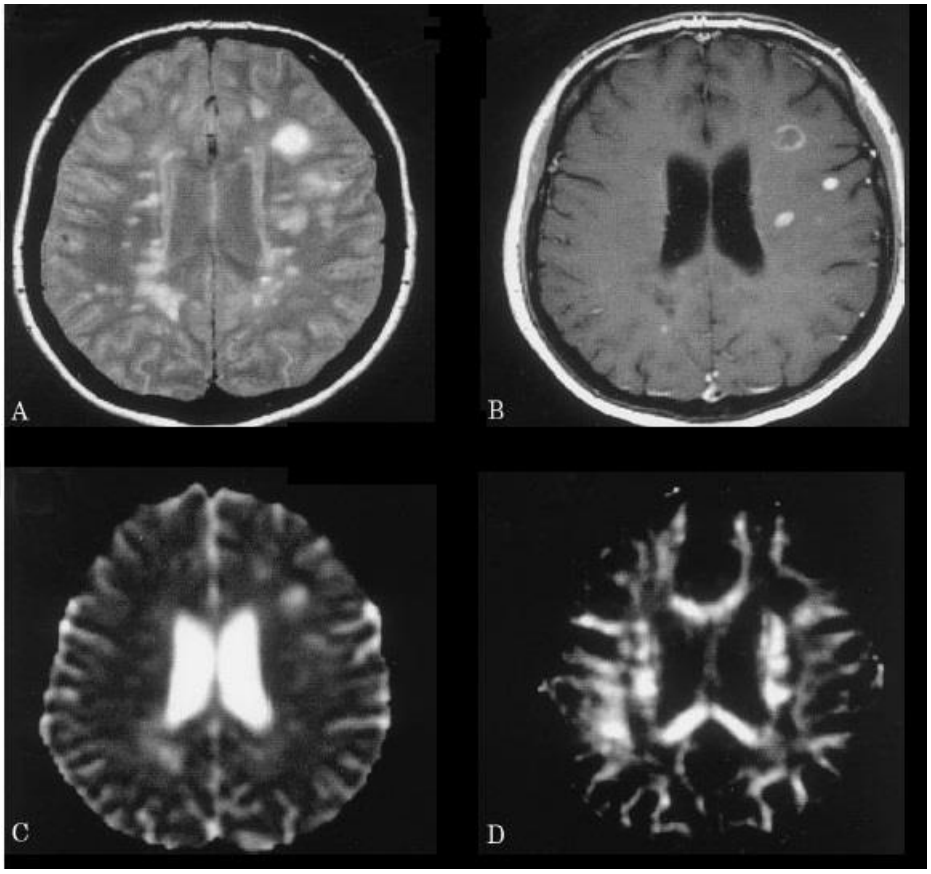
MS hastalığına tanı koymak her zaman kolay olmayabilir. Özellikle başlangıç dönemlerinde MS'i taklit edebilen bir çok hastalık vardır. MS tanısı için tek bir test yöntemi yeterli değildir, bu sebeple çeşitli test ve tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulur. Ayrıntılı bir nörolojik muayene ve MR görüntülemesi yapılmalıdır. MR görüntülemesi ile hastalık ile oluşan plakları durumu araştırılır. Ayrıca uyarılmış potansiyel testlerin uygulanması çok faydalı olabilir. Ancak kesin teşhis için MR'da MS ile uyumlu bulguların görülmesi gerekir [86].

MRG, SSS patolojilerinin incelenmesinde kullanılan görüntüleme yöntemleri arasında demiyelinizan plakları hızla ve daima kesin bir doğrulukla görüntüleyebilen tek görüntüleme yöntemidir [87, 88]. MRG bu üstünlüğünü, görüntüyü elde etmede kullandığı fizik prensiplerinden kazanmaktadır. MRG, SSS'de yerleşimli ve klinik olarak nöral nefisite sebep olmuş lezyonların yanı sıra, klinik olarak sessiz olan lezyonları da büyük bir hassasiyetle saptayabilmektedir [89].

Günümüzde gelişen teknoloji sayesinde MRG'de yeni görüntüleme tekniklerine ulaşılmış ve bu sayede MS tanısında aktif ve aktif olmayan lezyonları da birbirinden ayırd ederek yüksek duyarlılıkta bilgilere erişme şansı kazanılmıştır. Son yıllarda

rutinde sıklıkla kullanılan DAG teknikleri sayesinde MS'de aktif plak tanımlamasının yanı sıra, bu lezyonlar iskemik lezyonlardan ayırd edilebilmektedir [90].

Bir MS hastasının MRG görüntülmesinde elde edilen hiperintens lezyonların tamamı tam olarak demiyelinizasyonu temsil etmez, fakat gerçekte geçici inflamasyonu gösterir. Bu sebeple akut dönemde belirlenen bazı lezyonlar, aylar sonra yapılan incelemelerde tamamen kaybolabilir. [91]. Şekil 7.2'de bir MS hastasına ait farklı teknikler kullanılarak elde dilen MR görüntüleri gösterilmiştir.



Şekil 7.2. Bir MS hastasına ait lezyonlar (A) Proton ağırlıklı (B) T1A (C) Mean diffusivity ve (D) Fractional anisotropy

MS'de DAG ilk kez Larsson ve ark. [92] tarafından kullanılmıştır. Çalışmada, akut ve kronik MS lezyonlarını incelemişler, akut plaklardakı difüzyonun kronik plaklara göre daha yüksek olduğunu gözlemlemişler ve demiyelinizasyon derecesi ile ekstraselüler su boşluğu artışı arasında bir ilişki olduğunu düşünmüşlerdir. Bir başka çalışma Droogan ve ark. [93] tarafından yapılmış, MS plaklarında ölçülen difüzyonun normal görünümlü beyaz cevhere (NAWM) göre daha yüksek ve anisotropy'nin ise daha düşük olduğu bulunmuştur.

Cercignani ve ark. [94] tarafından yapılan bir çalışmada, primer progresif MS, sekonder progresif MS ve relapsing-remitting MS hastalarda difüzyon, FA ve vokseller arası difüzyon uyumu incelenerek T2 ağırlıklı plak ve NAWM'deki doku hasarı ölçülmüştür. Relapsing-remitting MS ya da primer progresif MS hastalarına göre, sekonder progresif MS hastalarda corpus collosumda yüksek difüzyon, düşük FA ve vokseller arası difüzyon uyumu değerleri bulmuşlardır. Ayrıca, sekonder progresif MS hastalarında hem relapsing-remitting MS hem de primer progresif MS hastalarına göre daha yüksek ortalama lezyon difüzyon değerleri görülmüştür.

Benzer sonuçlar, Rovaris ve ark. [95] tarafından yapılan bir çalışmada görülmüş, sekonder progresif MS tanılı hastalar ile primer progresif MS tanılı hastalar arasında hem NAWM hem de NAGM incelenerek, difüzyon farkında anlamlı fark bulunurken ve FA'da anlamlı fark bulunamıştır.

8. SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ

Kanser, bir organ ya da dokudaki hücrelerin kontrolsüz olarak bölünerek çoğalmasıyla başlayan ve bulunduğu doku ya da organın görevini yerine getirememesine neden olan zararlı oluşum manasına gelir. Tedavi edilmediği takdirde ciddi sağlık problemlerine, ve dahi ölüme neden olabilir. Sağlıklı yapıdaki hücreler belli bir kontrol altında bölünerek çoğalırlar ve yenilenerek hücre ölümü sonucu ortaya çıkan doku hasarlarını tamir edebilirler. Bununla birlikte yine programlı olarak apoptoza giderler ve yok olurlar. Hücrelerin çoğalma, bölünme ve yok olma süreçleri DNA zincirini oluşturan proteinler aracılığıyla kontrol edilmektedir. DNA'da oluşan hasarlar sonucunda bölünme ve çoğalmanın kontrolsüz olduğu hücreler 'Kanser' hücreleri olarak adlandırılır. Hücrenin normal yaşam siklusunda DNA hasarı olduğunda hücre bu hasarı onarır veya ölür. Kanserli hücrelerde ise hasarlı DNA onarılamaz ve kontrolsüz çoğalma başlar. DNA genetik ya da çevresel etkenler sebebiyle hasar görebilir. Kontrolsüz büyüme sebebiyle artan hücre sayısı bir organ ya da dokuda iyi huylu ya da kötü huylu olarak adlandırılan tümörlerin oluşmasına neden olur [96].

SSS tümörleri, 1979 yılından itibaren Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından kurulmuş ve nöropatologlardan oluşan bir konsorsiyum tarafından hazırlanan bir WHO sınıflaması ile sınıflandırılmaktadır. 2014 yılında Hollanda'nın Haarlem kentinde gerçekleşen konsensusa nöropatologların yanında nöroradyologlar, onkologlar ve beyin cerrahları da katılarak, beyin tümörlerinin histopatolojik olmayan özelliklerinin beyin tümör sınıflandırma ve evrelemedeki katkısı değerlendirilmiştir [97]. Bu sebeple tümörleri görüntüleme, klinik ve moleküler özellikleri irdelenmiş ve beyin tümörleri tanısında hali hazırda kullanılmakta olan Histopatolojik tanı ve WHO evrelemesinin yanı sıra, beyin tümörlerinin moleküler özelliklerini de kapsayan entegre tanı sistemine geçilmesi kararlaştırılmıştır. Böylece WHO 5 sınıflaması yerine WHO 4 sınıflamasının güncellemesi yapılmıştır. Burada amaç tümörün kendisini değil kök hücresini öldürmektir. Böylece standart tedavi yerine, beyin tümörlerinin moleküler ve genetik özelliklerine göre kişiselleştirilmiş tedavi seçeneklerinin

kullanılabilmesi mümkün olacaktır [98]. Şekil 8.1'de WHO 2016 SSS tümörleri sınıflaması görülmektedir.

Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours	
Diffuse astrocytoma, IDH-mutant	9400/3
Gemistocytic astrocytoma, IDH-mutant	9411/3
Diffuse astrocytoma, IDH-wildtype	*9400/3*
Diffuse astrocytoma, NOS	9400/3
Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant	9401/3
Anaplastic astrocytoma, IDH-wildtype	*9401/3*
Anaplastic astrocytoma, NOS	9401/3
Glioblastoma, IDH-wildtype	9440/3
Giant cell glioblastoma	9441/3
Gliosarcoma	9442/3
Epithelioid glioblastoma	*9440/3*
Glioblastoma, IDH-mutant	9445/3*
Glioblastoma, NOS	9440/3
Diffuse midline glioma, H3 K27M–mutant	9385/3*
Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	9450/3
Oligodendroglioma, NOS	9450/3
Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	9451/3
Anaplastic oligodendroglioma, NOS	*9451/3*
Oligoastrocytoma, NOS	*9382/3*
Anaplastic oligoastrocytoma, NOS	*9382/3*
Other astrocytic tumours	
Pilocytic astrocytoma	9421/1
Pilomyxoid astrocytoma	9425/3
Subependymal giant cell astrocytoma	9384/1
Pleomorphic xanthoastrocytoma	9424/3
Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma	9424/3
Ependymal tumours	
Subependymoma	9383/1
Myxopapillary ependymoma	9394/1
Ependymoma	9391/3
Papillary ependymoma	9393/3
Clear cell ependymoma	9391/3
Tanycytic ependymoma	9391/3
Ependymoma, *RELA* fusion–positive	9396/3*
Anaplastic ependymoma	9392/3
Other gliomas	
Chordoid glioma of the third ventricle	9444/1
Angiocentric glioma	9431/1
Astroblastoma	9430/3
Choroid plexus tumours	
Choroid plexus papilloma	9390/0
Atypical choroid plexus papilloma	9390/1
Choroid plexus carcinoma	9390/3
Neuronal and mixed neuronal-glial tumours	
Dysembryoplastic neuroepithelial tumour	9413/0
Gangliocytoma	9492/0
Ganglioglioma	9505/1
Anaplastic ganglioglioma	9505/3
Dysplastic cerebellar gangliocytoma (Lhermitte–Duclos disease)	9493/0
Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma	9412/1
Papillary glioneuronal tumour	9509/1
Rosette-forming glioneuronal tumour	9509/1
Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumour	
Central neurocytoma	9506/1
Extraventricular neurocytoma	9506/1
Cerebellar liponeurocytoma	9506/1
Paraganglioma	8693/1
Tumours of the pineal region	
Pineocytoma	9361/1
Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation	9362/3
Pineoblastoma	9362/3
Papillary tumour of the pineal region	9395/3
Embryonal tumours	
Medulloblastomas, genetically defined	
Medulloblastoma, WNT-activated	9475/3*
Medulloblastoma, SHH-activated and *TP53*-mutant	9476/3*
Medulloblastoma, SHH-activated and *TP53*-wildtype	9471/3
Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH	9477/3*
Medulloblastoma, group 3	
Medulloblastoma, group 4	
Medulloblastomas, histologically defined	
Medulloblastoma, classic	9470/3
Medulloblastoma, desmoplastic/nodular	9471/3
Medulloblastoma with extensive nodularity	9471/3
Medulloblastoma, large cell / anaplastic	9474/3
Medulloblastoma, NOS	9470/3
Embryonal tumour with multilayered rosettes, C19MC-altered	9478/3*
Embryonal tumour with multilayered rosettes, NOS	*9478/3*
Medulloepithelioma	9501/3
CNS neuroblastoma	9500/3
CNS ganglioneuroblastoma	9490/3
CNS embryonal tumour, NOS	9473/3
Atypical teratoid/rhabdoid tumour	9508/3
CNS embryonal tumour with rhabdoid features	*9508/3*
Tumours of the cranial and paraspinal nerves	
Schwannoma	9560/0
Cellular schwannoma	9560/0
Plexiform schwannoma	9560/0

Şekil 8.1. WHO 2016 SSS tümörleri sınıflaması [94]

Merkezi sinir sistemi tümörleri benign ve malign olmak üzere ikiye ayrılırlar. Benin tümörler genellikle kafatası içinde ancak beyin dokusu dışındaki çevre dokularda gelişir. Meningiomalar, hipofiz adenomları, dermoid ve epidermoid tümörler,sık rastlanan türleridir. Zamanla malign olma riski taşıyan menengiomalar en yaygın benin tümörlerdendir. Malign Tümörler ise çoğunlukla agresif yapıda ve kötü pognozludurlar. Hızla büyüyerek yakın ya da nadir de olsa uzak metastaz yapabilirler. Grade I ve Grade II düşük gradeli, Grade III ve Grade IV yüksek gradelidir. Düşük gradeli tümörler için tedavi seçenekleri daha geniş olup, sağ kalım ve kür şansı yüksektir. Ancak yüksek gradeli tümörler kötü prognozludur ve sağkalım şansı yüksektir [99].

Metastatik beyin tümörleri, vücudun bir başka yerinde ortaya çıkan bir kanser hücresinin, büyüyüp lenfatik ya da kan dolaşımı aracılığı ile beyne ulaşması sonucu oluşan tümörlerdir. Sıklıkla akciğer, meme ya da melanoma primer kanseri ile görülür. Metastatik beyin tümörleri en yaygın intrakranial tümörlerdir ve tüm kanser hastalarında yaklaşık %20-40 aralığında görülmektedir [100].

SSS tümörlerinin görüntülemesi tanı, tedavi ve erken yanıt değerlendirme basamakları açısından oldukça önemlidir. Glioma, menengiom ya da beyin metastazı gibi intrakranial tümörler kontrastlı (gadolinyum) MR çekimleri sonrası morfolojik olarak ayrılabilseler de bazı durumlarda benzer görünebilirler [101, 102]. Biyopsi hali hazırda altın standart yöntem olsa da , biyopsinin mümkün olmadığı durumlarda girişimsel olmayan görüntüleme yöntemleri klinik değerlendirme açısından çok değerlidir. İleri kantatif MRG yöntemleri ile SSS tümörleri arasında belirgin metabolik, yapısal ve biyofiziksel farklılıklar ortaya konmaktadır.

Bu tümörlerin tedavi seçenekleri cerrahi, tüm beyin radyoterapisi, stereotaksik radyocerrahi (SRS), hedefe yönelik tedavi ve immünoterapi olabilir. Tedaviye yanıtın erken değerlendilmesi ile tedavinin etkinliği değerlendirilir. Böylece tedaviye yanıt vermeyen hastalar için mevcut tedaviden vazgeçilerek yeni tedavi seçenekleri değerlendirilirken, tedaviye yanıt veren hastalar için ise tedavi süreci analiz edilir [100]. Klinik yaklaşımda SSS kanserlerinde tedavi yanıtını değerlendirmek için anatomik MR olarak da anlandırılan, gadolinyum kontrastlı T1A ve T2A FLAIR görüntüleri üzerinde tümör hacminin değişimi incelenir [103].

SSS tümörlerini görüntülemede konvansiyonel MRG yöntemleri yeterli değildir. Multiparametrik MRG'nin rutinde kullanılmasıyla yüksek çözünürlüklü anatomik yapıların yanından doku karakteristiği hakkında da bilgiler elde edilmiş olur [104].

Papageorgeu ve ark. [105] yaptıkları çalışmada DTG kullanarak preoperatif gliomalarda gradeleme ile birlikte gliomları beyin metastazları ile karşılaştırmışlar, DTG'nin hem düşük ve yüksek gradeli gliomları birbirinden ayırmada hem de gliomları beyin metastazlarından ayırmada başarılı olduğunu bulmuşlardır.

9. GEREÇ VE YÖNTEM

9.1. MS Hasta Grubu

Çalışmamızın ilk bölümünü oluşturan MR difüzyon kurtosis görüntülemenin nörolojik dokulardaki uygulamasını incelemek üzere, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı takibinde ve Mc Donald kriterleri ile kesin MS tanısı almış 24-56 yaş aralığında (median= 39,32) 20 kadın ve 11 erkek olmak üzere toplam 31 hasta alındı. Kontrol grubu olarak ise 20-60 yaş aralığında (median=38,29) 12 kadın ve 9 erkek olmak üzere toplam 21 sağlıklı kontrol alındı. Hasta grubu seçilirken inceleme tarihinden önceki 1 ay boyunca yeni atak geçirmemiş olmalarına ve kortikosteroid tedavisi almıyor olmalarına dikkat edildi. Bununla birlikte ileri derecede özürlülüğü olanlar, başka bir serebral lezyonu ve sistemik hastalığı bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların EDSS skorları 6 ve altındadır. Kontrol grubu, yaşı ve cinsiyeti hasta grubuna uyacak sağlıklı gönüllüler arasından seçildi. Kontrol grubu içinde olup gebeler, kalp pili bulunanlar, ya da herhangi bir protezi olan bireyler bulunmamaktadır. Hasta ya da kontrol grubuna psikotik bozukluklar, alkol ya da madde kullanımı gibi bilişsel defisite sebep olabilecek herhangi bir psikiyatrik rahatsızlığı olan bireyler dahil edilmemiştir. Çalışmaya katılan bütün hastalara ve sağlıklı gönüllülere, çalışma hakkında bilgilendirilme yapıldı ve yazılı onamları alındı. Çalışma protokolü Kocaeli Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (KAEK 14/18 Proje no: 2015/320).

9.1.1.MRG çekim protokolü

Çalışmamız için tüm hasta ve kontrol gurubu çekimleri Kocaeli Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda bulunan Philips Achieva 3T MR tarayıcı kullanıldı (Philips Medical Systems Achieva 1 2008-07-18 Release 2.3.6.7, Software 22). 16 kanallı kafa sargısı kullandı ve hastalar supin yatırıldı. T1A, T2A görüntüler ve FLAIR sekansı gibi rutin kontrastlı görüntülemelerden sonra difüzyon tensör görüntüleri alındı.

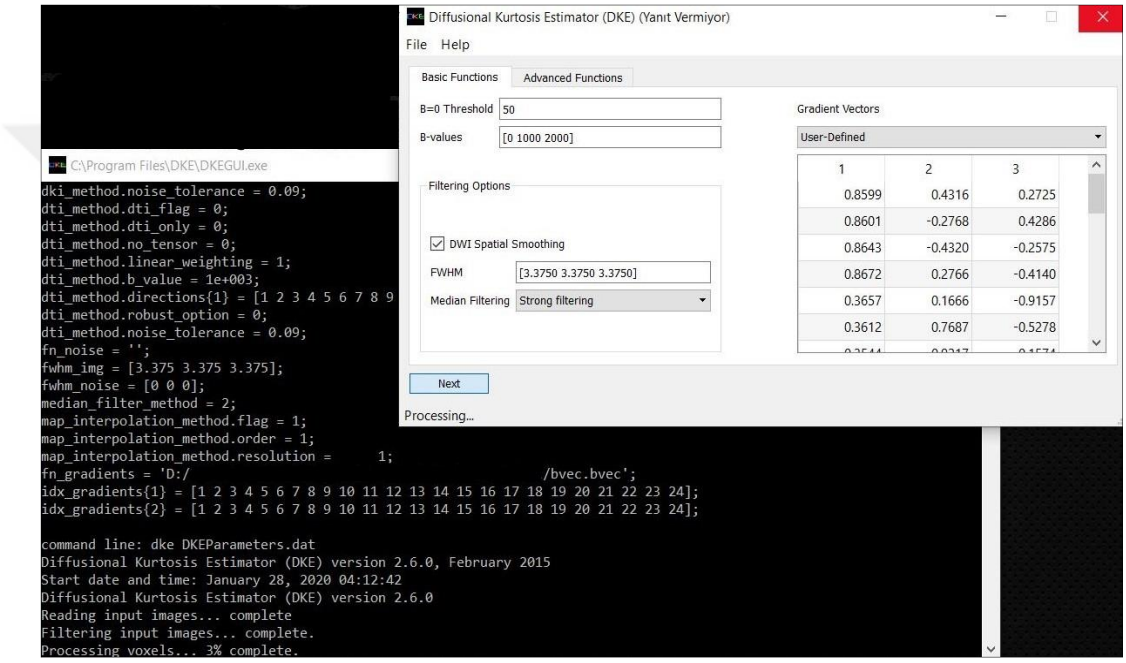
DTG incelemesinde 2mm kesit kalınlığı ile SE EPI sekansı aksiyel düzlemde tüm beyini görüntüleyecek şekilde alınmıştır. DTG çekim parametrelerinde, TR (ms)/TE(ms) 10077/55, voxel boyutu 0,88 x 0,88 x 2 mm^3 olarak tayin edilmiştir. Kullanılan b değerli ise 0, 500, 1000, 1500 ve 2000 s/mm^2 olmak üzere 5 tane ve difüzyon gradyenti her bir b değeri için 16 yöndedir. Ayrıntılı DTG çekim parametreleri Tablo 9.1'de gösterilmiştir.

Tablo 9.1. MS görüntülemesi için çekim parametreleri

Teknik	SE
Hızlı görüntüleme modu	EPI
TE	55 ms
TR	10077 ms
Flip angle	90°
Yağ baskılama	SPIR
Total tarama süresi	06:50
ACQ matriks MxP	112 x 112
ACQ voksel MPS (mm)	2,00 / 2,00 / 2,00
REC voksel MPS (mm)	0,88 / 0,88 / 2,00
PNS/Level	%82 / 1. Level
FOV (FH/AP/RL) (mm)	120 / 224 / 224
Voksel size (AP/RL) (mm)	2 / 2
Reconstruction matrix	256
SENSE	(+)
Kesit	60
Kesit oryantasyonu	Transvers
Kesit Kalınlığı	2 mm
Gap (mm)	0 mm

9.1.2. Görüntü analizi

Philips Achieva 3T sisteminde Difüzyon Kurtosis analizi için gerekli yazılım bulunmadığından, DICOM formatın olan tüm hasta görüntüleri, yüksek performaslı başka bir bilgisayara aktarıldı. Difüzyon Kurtosis analizi için, Medical University of South Carolina, Biyomedikal Görüntüleme Merkezi tarafından geliştirilen Diffusional Kurtosis Estimator (DKE) yazılımının kullanılmasına karar verildi. Şekil 9.1'de DKE yazılımına optimizasyon görülmektedir.



Şekil 9.1. DKE yazılımı optimizasyon ekranı

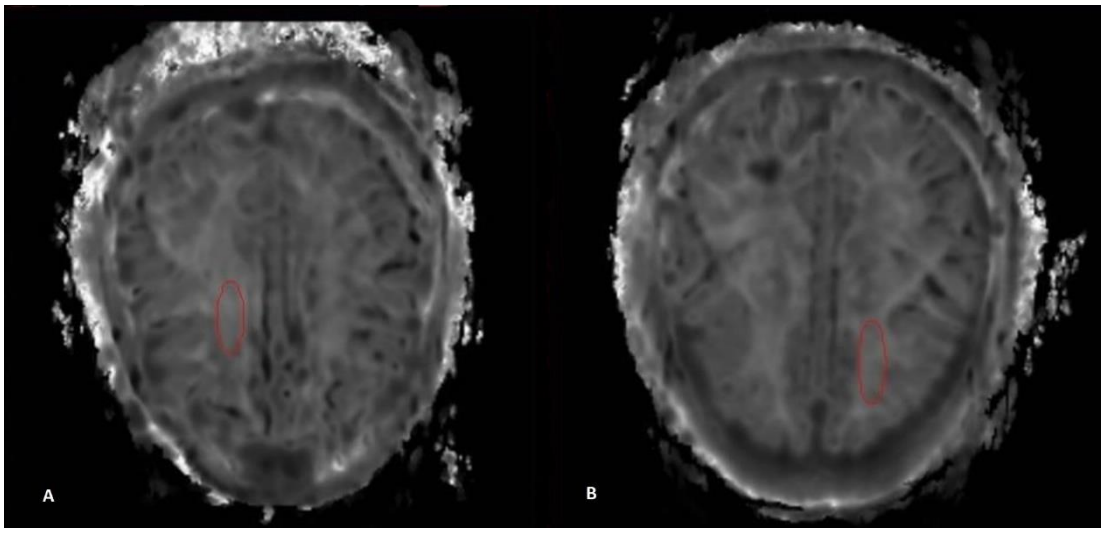
Philips üreticisinin MR görüntüleri oluştururken kullandığı yazılım tasarımı sebebiyle Philips tarayıcılar ile elde edilen MR görüntüleri ile DKE yazılımı kullanarak difüzyon Kurtosis analizi yapabilmek için bir takım ön hazırlıkların yapılması gereklidir. DKE yazılımı ile Kurtosis parametrik haritalarını elde etmek için MR görüntülerinin kullanılan her bir b değeri ve difüzyon yönü için belli sayıda olması ve her bir hasta için taramaya özel Bvec dosyasının kullanılması gereklidir. MR çekiminde Philips Achieva 3T tarayıcı kullanıldığı için, DICOM formatında olan tüm hasta görüntüleri öncelikle NIfTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) formatına çevrildi. Bu işlem için MRIcroGL ve MRIcron dcm2nii yazılımları kullanıldı. Bvec dosyası elde edildi ve tekrarlayan b0 imajları belirlenerek temizlendi. Bvec dosyasında yine üreticinin tasarımı sebebiyle 3x16 olan gradyent matrisleri, MATLAB (Matrix

Labroratory- Mathworks Versiyon R2013b) kullanılarak transpose edildi ve 16x3 matrisleri haline getirildi.

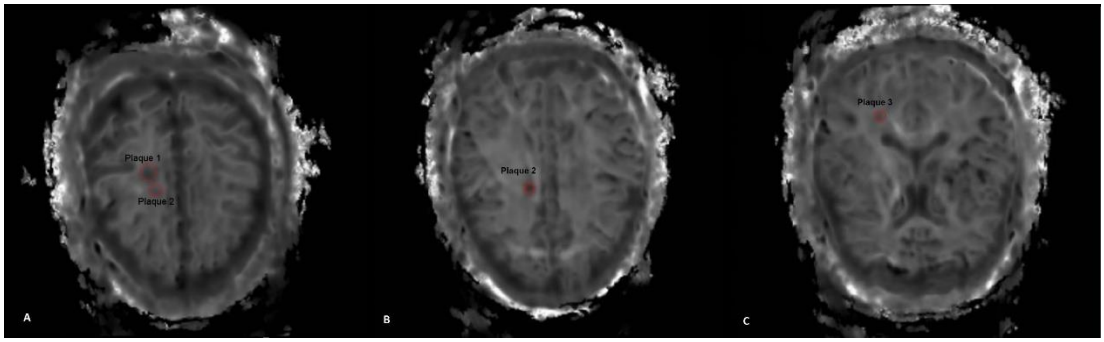
DKE yazılımı kullanılarak, her bir hasta için; mean kurtosis (MK), axial kurtosis, radial kurtosis, mean diffusivity, axial diffusivity, radial diffusivity, fractional anisotropy, diffusion tensor ve kurtosis tensor parametrik haritalar elde edildi.

9.1.3. ROI analizi

MK haritaları ile T2 FLAIR görüntüleri, National Institutes of Health ve Center for Information Technology tarafından geliştirilen Medical Image Processing, Analysis and Visualization (MIPAV) yazılımı kullanılarak üst üste bindirilerek füzyon yapıldı. T2 FLAIR görüntüleri üzerinde, MS hastalarında MS plakları ve normal görünen beyaz cevher (NAWM), kontrol grubunda ise beyaz cevher (WM) çizilerek ROI analizi yapıldı (Şekil 9.2). Her bir MS hastası için 3 MS plağı çizildi. En büyük ve en parlak olan plaklar Plak 1 olarak adlandırıldı. Plak 2 ve Plak 3 azalan boyut ve parlaklığa göre belirlendi (Şekil 9.3). Oluşturulan volümler, üst üste bindirilen MK haritalarına otomatik olarak aktarıldı. Yine MIPAV yazılımı kullanarak kurtosis, skewness, maks. intensite, min. intensite ve medyan intensite değerleri ölçüldü. Skewness değeri, kurtosis değeri üzerinden otomatik olarak ölçüldü.



Şekil 9.2. (A) Kontrol grubu WM (B) MS grubu NAWM



Şekil 9.3. (A) Plak 1 ve 2 (B)Plak 2 ve (C)Plak 3

9.1.4. İstatistiksel analiz

İstatiksel analiz SPSS 13.0 programı kullanılarak yapıldı. Basit tanımlama testi kullanılarak, MS ve kontrol grubu tüm olguların yaşları, cinsiyetleri, ortalama değerleri ve standart sapmaları değerlendirildi. MS grubunda plaklar ve NAWM değerlendirilirken, kontrol grubunda yalnızca WM değerlendirildi. T test kullanılarak, MS ve kontrol grupları arasında beyaz cevherde Kurtosis, skewness, maks. intensite, min. intensite ve medyan intensite değerleri incelendi. ANOVA post hoc testi kullanılarak MS hastalarında Plak 1, Plak 2, Plak 3 ve beyaz cevher değerleri analiz edildi. $p<0,05$ anlamlı kabul edildi.

9.2. Beyin Metastazlı Hasta Grubu

Çalışmamızın ikinci kısmını oluşturan MR difüzyon Kurtosis görüntülemenin kanserli dokulardaki uygulamasını incelemek üzere, İstanbul Onkoloji Hastanesi Radyoloji Bölümü'nde 2017 ve 2019 yılları arasında difüzyon tensör görüntülemesi yapılmış beyin metastazlı 46-78 yaş aralığında (median= 64,8) 2 kadın ve 3 erkek olmak üzere toplam 5 hasta alındı. Ayrı bir grup olarak ise 61-74 yaş aralığında (median=66,8) 2 kadın ve 3 erkek olmak üzere kanser tanısı olan ancak beyinde herhangi bir patolojisi olmayan toplam 5 hasta alındı. Beyin metastazlı hastaların primer tanısı mide, akciğer ve meme karsinomu şeklindedir. Beyinde patolojisi olmayan grup, yaşı ve cinsiyeti hasta grubuna uygun ve aynı parametrelerle çekimleri yapılmış, primer tanıları akciğer ve pankreas olan hastaların görüntüleri değerlendirilerek seçilmiştir. Bu grup içinde olup gebeler, kalp pili bulunanlar, ya da herhangi bir protezi olan bireyler bulunmamaktadır. Çalışma retrospektif bir çalışmadır. MR görüntülemeden önce tüm hasta ve kontrol grubundan ve yazılı onamları alınmıştır. Çalışma protokolü Kocaeli

Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (GOKAEK 2019/8.7 Proje no: 2019/159).

9.2.1. MRG çekim protokolü

Retrospektif çalışmamız için tüm hasta ve kontrol grubu çekimleri İstanbul Onkoloji Hastanesi Radyoloji bölümünde bulunan Siemens 1,5 T MR tarayıcı kullanıldı (SIEMENS Magnetom Symphony, A Tim System 1,5 T Eco). 12 kanallı kafa sargısı kullandı ve hastalar supin yatırıldı. T1A, T2A görüntüler ve FLAIR sekansı gibi rutin kontrastlı görüntülemelerden sonra difüzyon tensör görüntüleri alındı.

DTG incelemesinde 5 mm kesit kalınlığı ile SE EPI sekansı aksiyel düzlemde tüm beyini görüntüleyecek şekilde alınmıştır. DTG çekim parametrelerinde, TR (ms)/TE(ms) 3100/106, voxel boyutu 1,8 x 1,8 x 5 mm^3 olarak tayin edilmiştir. Kullanılan b değerli ise 0, 1000 ve 2000 s/mm^2 olmak üzere 3 tane ve difüzyon gradyenti her bir b değeri için 24 yöndedir.

Tablo 9.2. Beyin metastazlı hasta grubu görüntülemesi için çekim parametreleri

Teknik	SE
Hızlı görüntüleme modu	EPI
TE	106 ms
TR	3100 ms
Flip angle	90°
Total tarama süresi	07:30
REC voksel MPS (mm)	1,8 / 1,8 / 5,00
PNS/Level	%82 / 1. Level
FOV (read) (mm)	230
Voksel size (AP/RL) (mm)	2/2
Reconstruction matrix	230
SENSE	(+)
Kesit	20
Kesit oryantasyonu	Transvers
Kesit kalınlığı	5 mm
Gap (mm)	0 mm

9.2.2. Görüntü Analizi

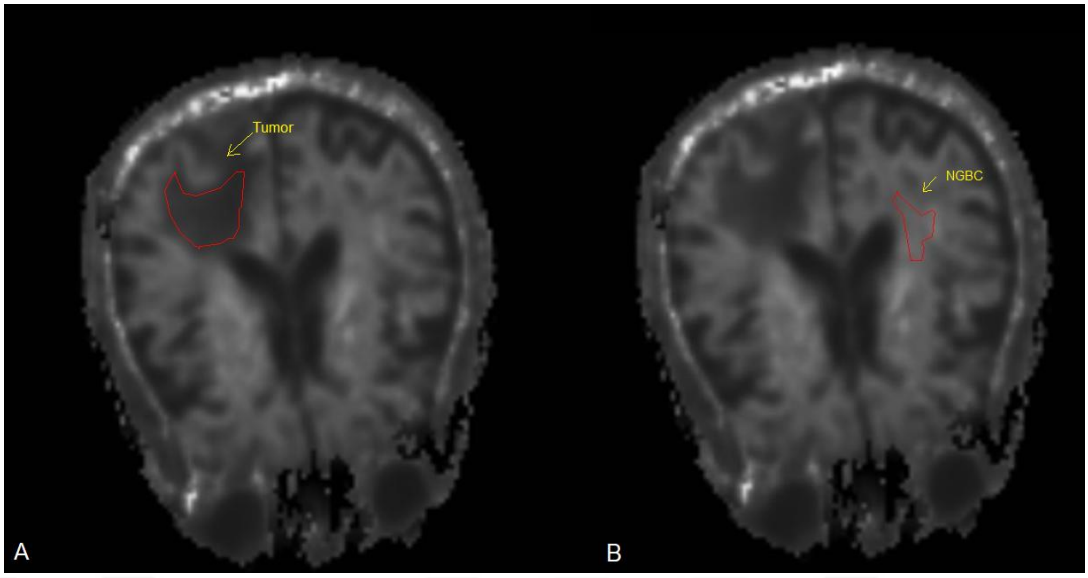
Siemens Magnetom Symphony 1,5 T sistemine entegre Difüzyon Kurtosis analizi için gerekli yazılım bulunmadığından, DICOM formatın olan tüm hasta görüntüleri, yüksek performaslı başka bir bilgisayara aktarıldı. Difüzyon Kurtosis analizi için, tekrar DKE yazılımı kullanıldı.

Çalışmamızın birinci kısmında Philips Achieva 3T tarayıcı ile elde ettiğimiz görüntüleri kullanmak üzere izlenen adımlar tekrarlandı. DICOM formatında olan tüm hasta görüntüleri öncelikle NIfTI formatına çevrildi. Bu işlem için MRIcroGL ve MRIcron dcm2nii yazılımları kullanıldı. BVEC dosyası elde edildi ve tekrarlayan tek b0 imajı belirlenerek temizlendi. BVEC dosyasında yine üreticinin tasarımı sebebiyle 3x24 olan gradyent matrisleri, MATLAB kullanılarak transpose edildi ve 24x3 matrisleri haline getirildi.

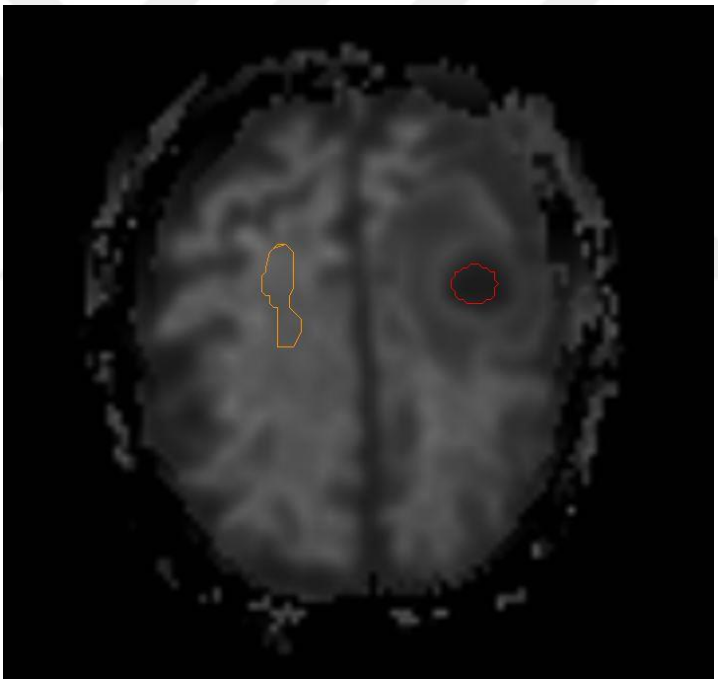
DKE yazılımı kullanıldı ve her bir hasta için; MK , axial kurtosis, radial kurtosis, MD, axial diffusivity, radial diffusivity, FA, diffusion tensor ve kurtosis tensor parametrik haritalar elde edildi.

9.2.3. ROI analizi

MK haritaları ile T2 görüntüleri, yeniden MIPAV yazılımı kullanılarak üst üste bindirilerek füzyon yapıldı. T2 görüntüleri üzerinde, beyin metastazı hastalarında tümör hacimleri ve konta-lateralde NAWM, beyinde patoloji olmayan kanserli hasta grubunda ise WM çizilerek ROI analizi yapıldı. Oluşturulan volümler, üst üste bindirilen MK haritalarına otomatik olarak aktarıldı. Yine MIPAV yazılımı kullanarak, kurtosis, skewness, maks. intensite, min. intensite ve medyan intensite değerleri ölçüldü. Skewness değeri, kurtosis değeri üzerinden otomatik olarak ölçüldü. Elde edilen değerlerin ortalaması (mean) hesaplandı. Şekil 9.4 ve Şekil 9.5'te beyin metastazlı bir hastada işaretlenmiş tümör hacmi ve kontralateralde NAWM hacmi görülmektedir.



Şekil 9.4. (A) Tümör hacmi (B) Kontralateralde NAWM



Şekil 9.5. Tümör hacmi (sağda) ve kontralateralde NAWM (solda)

10. BULGULAR

10.1. MS Çalışması Bulguları

MS çalışmasında, hasta ve kontrol grubunda cinsiyete göre anlamlı fark bulunmadı (p=0,604) (Tablo 10.1).

Tablo 10.1. Deney gruplarının cinsiyete göre ilişkisi

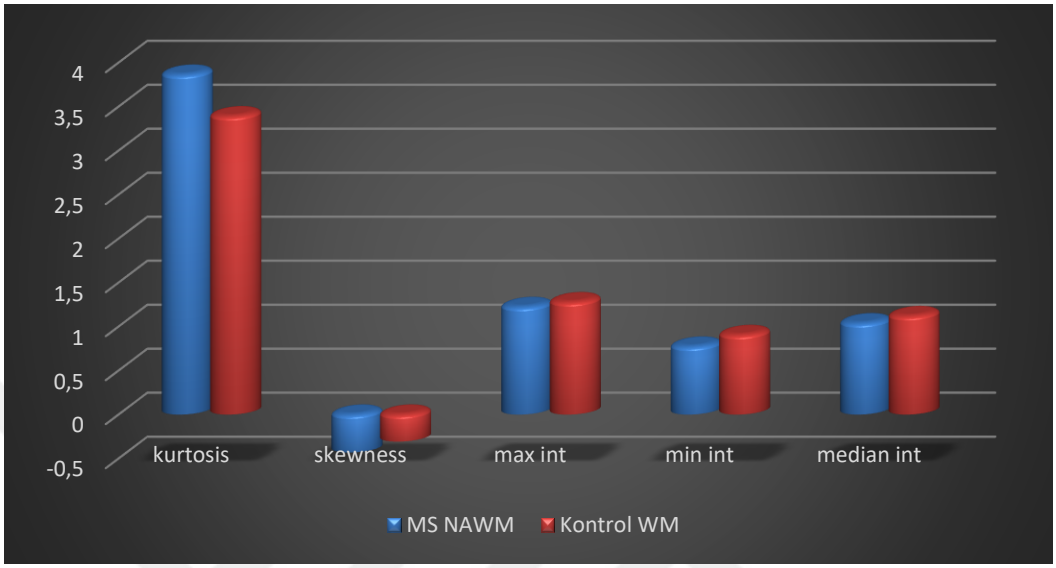
		Sıklık	Oran
MS	Kadın	20	64,5
	Erkek	11	35,5
	Toplam	31	100,0
Kontrol	Kadın	12	57,1
	Erkek	9	42,9
	Toplam	21	100,0

MS grubu yaş ortalaması 39,32±9,904 ve kontrol grubu yaş ortalaması 38,26±10,926 idi. İki grup arasında yaşa bağlı anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,71) (Tablo 10.2).

Tablo 10.2. Deney gruplarının yaşa göre ilişkisi

	N	Minimum	Maksimum	Medyan	Standart sapma
MS yaş	31	24	56	39,32	9,904
Kontrol yaş	21	22	60	38,29	10,626

MS ve kontrol grupları arasında WM kurtosis ve skewness parametrelerinde anlamlı fark bulunmadı (p=0,213 ve p=0,390). Grupları arasındaki WM ve NAWM karşılaştırması grafiği Şekil 10.1'de gösterilmiştir.



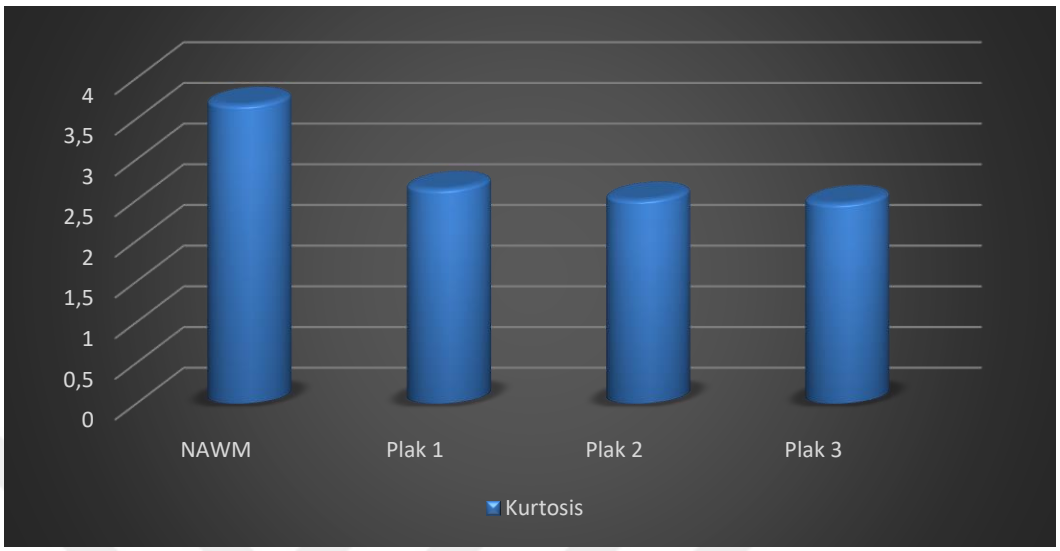
Şekil 10.1. MS ve kontrol grubu arasında NAWM ve WM karşılaştırılması

MS grubunda; NAWM, plak 1, plak 2 ve plak 3 için kurtosis, skewness, maksimum intensite, minimum intensite ve medyan intensite değerleri kontrol grubu WM ile elde edilen değerler ile karşılaştırıldığında tüm hastalar için anlamlı yüksekti (p<0,0001). MS hastalarında, kontrol grubu ile kıyaslandığında maksimum intensite, minimum intensite ve medyan intensite değerleri anlamlı düşük idi (p=0,034, p=0,001, p=0,004). MS hasta grubu sonuçları Tablo 10.3'de gösterilmiştir.

Tablo 10.3. MS grubuna ait ROI mean değerleri

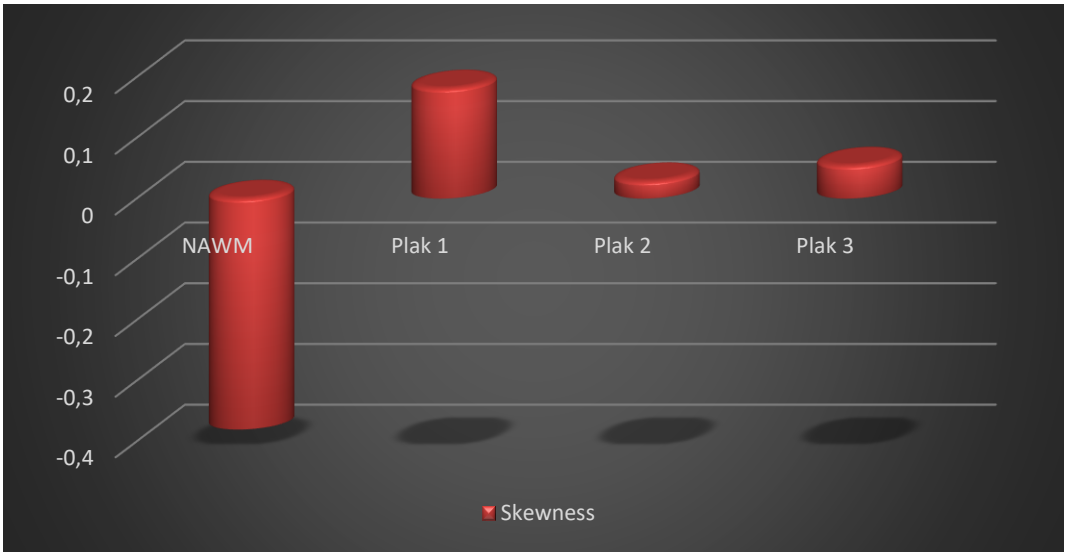
	Mean				
	Kurtosis	**Skewness**	**Maks. intensite**	**Min. intensite**	**Medyan intensite**
NAWM	3,672969	-0,380333	1,245475	0,826392	1,071567
Plak 1	2,638493	0,181370	1,151790	0,515163	0,791913
Plak 2	2,507323	0,028663	1,087263	0,512243	0,792313
Plak 3	2,463060	0,054363	1,123723	0,607573	0,853230
Toplam	2,952540	-0,083418	1,166535	0,648041	0,907361

Şekil 10.2'de MS grubunda NAWM'de ölçülen MK değerlerinin tüm MS plaklarına göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

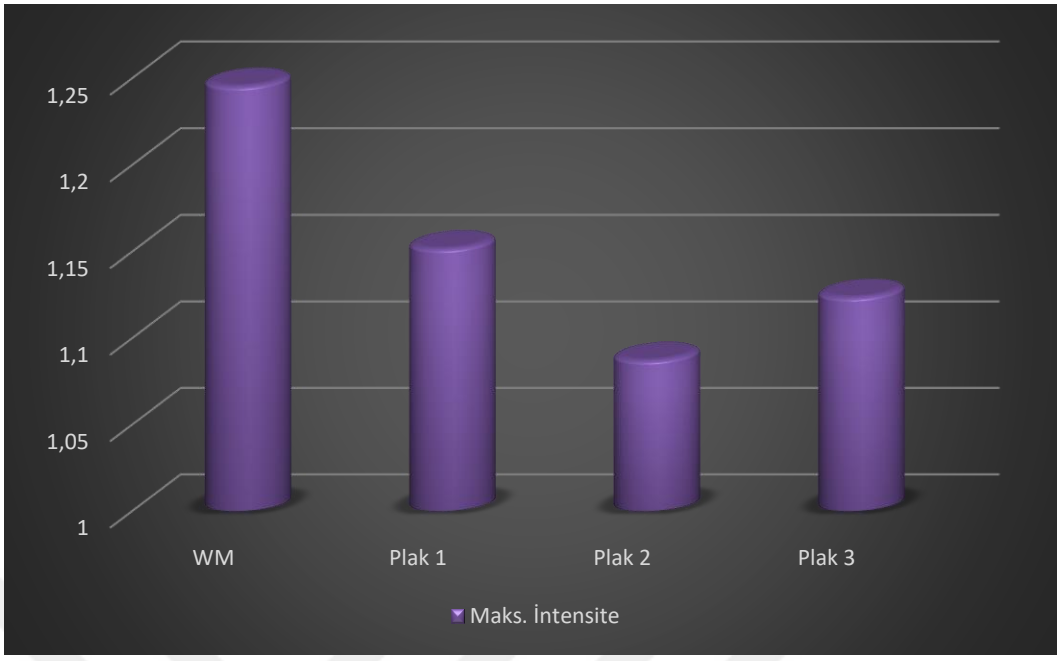


Şekil 10.2. NAWM ve MS plaklarında MK değerlerinin karşılaştırılması

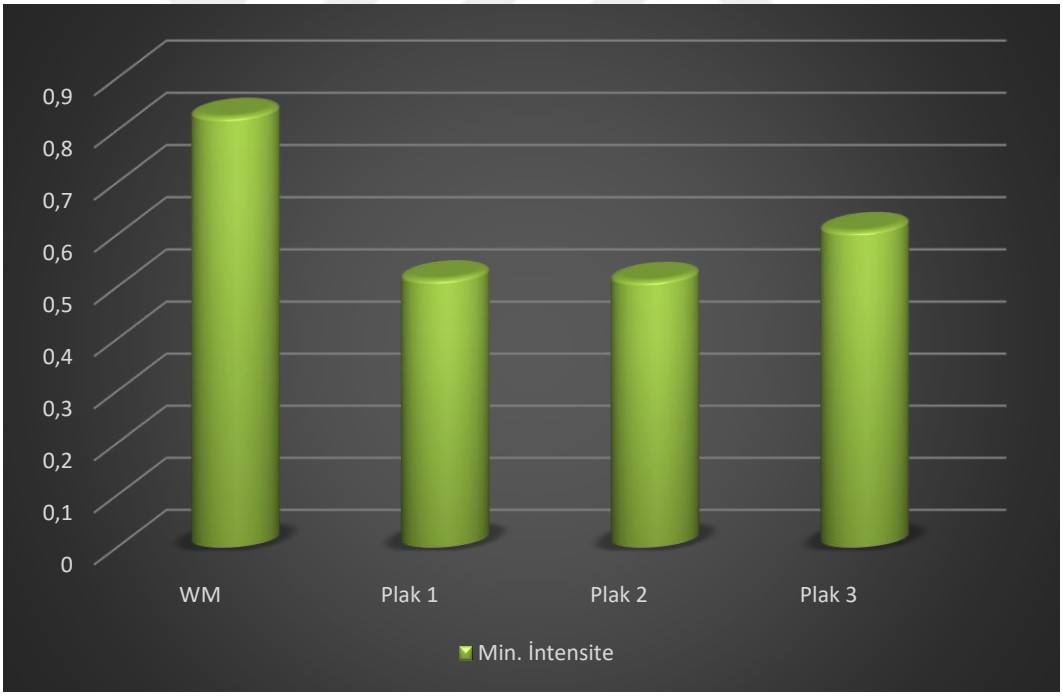
NAWM ile MS plakları incelemesinde skewness, maksimum, minimum ve medyan intensite incelemesi sırasıyla Şekil 10.3, Şekil 10.4, Şekil 10.5 ve Şekil 10.6'da gösterilmiştir. NAWM'de skewness değerleri plaklara göre daha az iken, maksimum, minimum ve medyan intensite değerlerinin daha fazla olduğu görülmüştür.



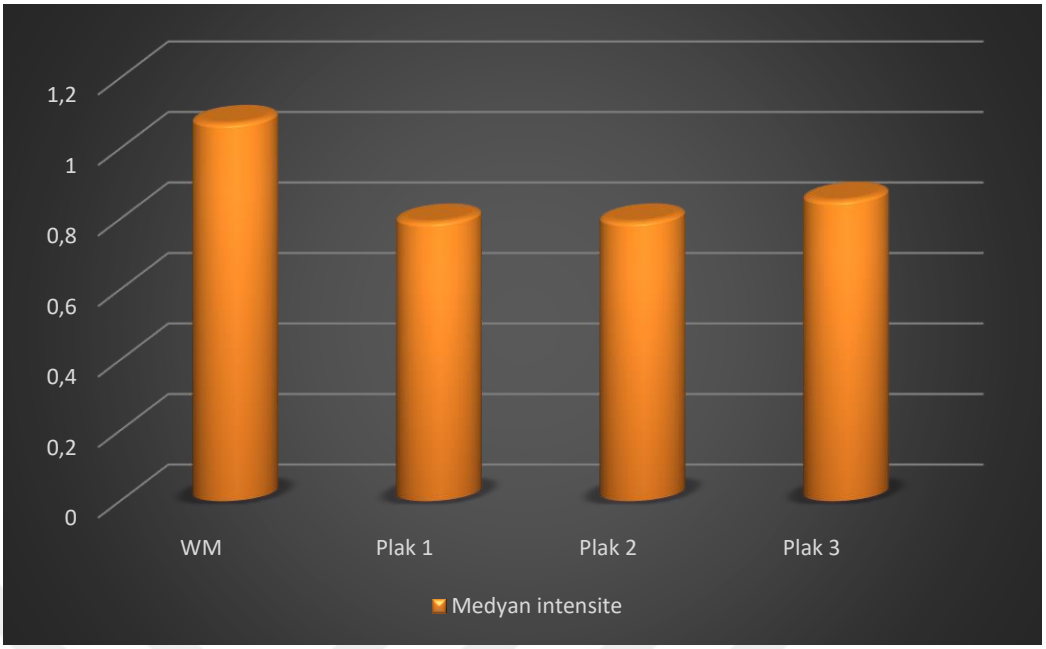
Şekil 10.3. NAWM ve MS plaklarında skewness değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 10.4. NAWM ve MS plaklarında maks. intensite değerlerinin karşılaştırılması



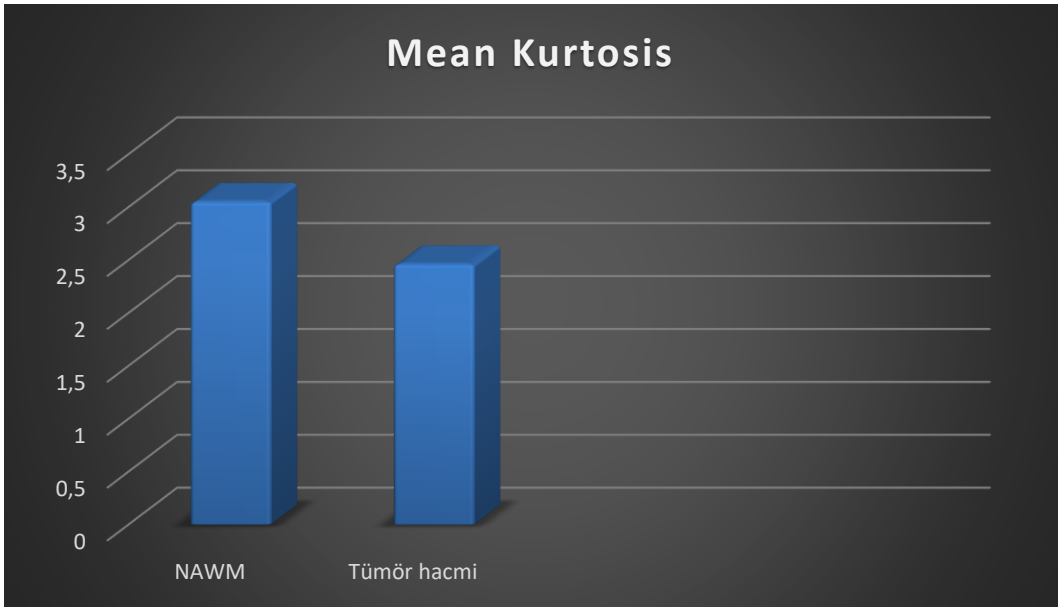
Şekil 10.5. NAWM ve MS plaklarında min. intensite değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 10.6. NAWM ve MS plaklarında medyan intensite değerlerinin karşılaştırılması

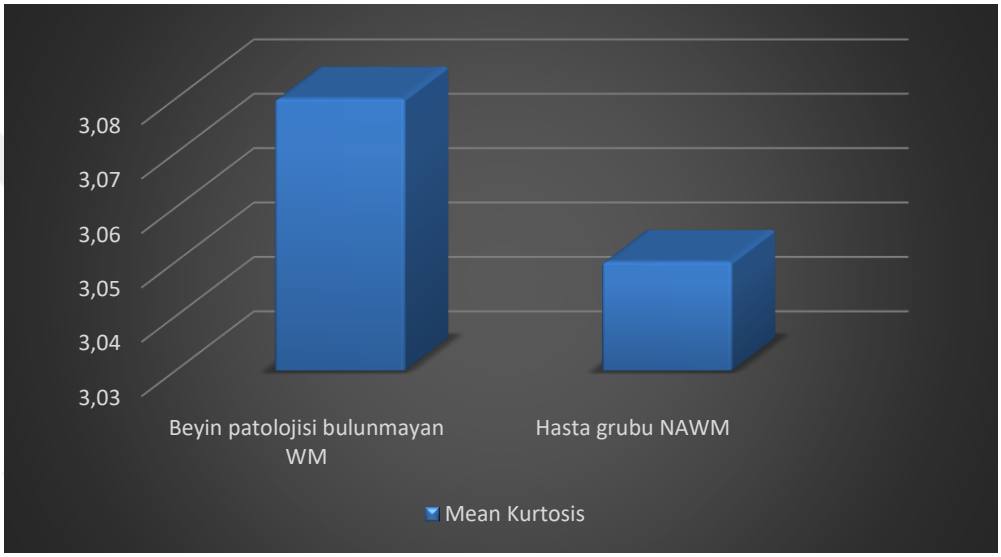
10.2. Beyin Metastazı Çalışması Bulguları

Çalışmamızın bu kısmında, 5 hastada tümör hacimleri ile kontralateral NAWM'in MK değerleri ölçüldü ve mean değerleri alındı. Tümör hacimleri üzerinde ölçülen mean MK değeri 2,46, kontralateral NAWM'nin ortalama MK değeri ise 3,04 olarak bulundu (Şekil 10.7).



Şekil 10.7. Hasta grubunda NAWM'de ve tümörde ölçülen ortalama MK değerleri

Beyin patolojisi bulunmayan grupta mean kurtosis parametrik haritaları üzerinde işaretlenen WM mean değeri 3,08 olarak bulunmuştur. Şekil 10.8'de beyin metazlı grup ile beyin patolojisi bulunmayan hasta gruplarına ait NAWM ve WM hacimlerinden elde edilen MK değerleri gösterilmektedir. Beyin patolojisi bulunmayan gruba ait NAWM'nin, beyin metastazlı gruba ait WM değerlerinden daha yüksek olduğu bulunmuştur. Beyin metastazlı ve beyinde patoloji bulunmayan hastalarda işaretlenen ROI ölçümleri sonrası elde edilen tüm sayısal veriler Tablo 10.4, Tablo 10.5 ve Tablo 10.6'de gösterilmiştir.



Şekil 10.8. Beyin patolojisi bulunmayan grupta WM'de ve hasta grubu NAWM'de ölçülen ortalama MK değerleri

Tablo 10.4. Beyin metastazlı hastalarda işaretlenen tümör hacmine ait değerler

Tümör	**Kurtosis**	**Skewness**	**Maks. İntensite**	**Min. İntensite**	**Medyan İntensite**
Hasta 1	2,27	0,6	0,68	0,46	0,52
Hasta 2	2,25	0,57	0,73	0,46	0,54
Hasta 3	2,76	0,81	0,46	0,32	0,35
Hasta 4	2,40	0,33	0,52	0,43	0,47
Hasta 5	2,62	0,79	0,52	0,45	0,47
Ortalama	2,46	0,62	0,58	0,42	0,47

Tablo 10.5. Beyin metastazlı hastalarda işaretlenen NAWM hacmine ait değerler

NAWM	Kurtosis	Skewness	Maks. İntensite	Min. İntensite	Medyan İntensite
Hasta 1	3,07	-0,13	1,31	0,96	1,14
Hasta 2	2,92	0,34	1,30	1,03	1,15
Hasta 3	3,12	-0,12	1,09	0,91	0,99
Hasta 4	3,05	-0,56	1,33	1,09	1,24
Hasta 5	3,11	0,34	1,28	0,94	1,09
Ortalama	3,05	-0,02	1,26	0,98	1,12

Tablo 10.6. Beyinde patolojisi bulunmayan hastalarda işaretlenen WM hacmine ait değerler

WM	Kurtosis	Skewness	Maks. İntensite	Min. İntensite	Medyan İntensite
Hasta 1	3,52	0,6	1,38	1,12	1,22
Hasta 2	2,91	0,18	1,35	1,11	1,22
Hasta 3	2,92	0,57	1,26	1,02	1,11
Hasta 4	3,14	0,64	1,33	1,10	1,19
Hasta 5	2,94	0,42	1,40	0,99	1,15
Ortalama	3,08	0,48	1,34	1,06	1,17

Tablo 10.7'de Beyin metastazlı hastalarda tümör ve NAWM üzerinde ve beyinde patolojisi olmayan hasta grubunda ölçülen WM üzerinde ölçülen tüm parametrelerin ortalama değerleri gösterilmiştir. Beyin metastazlı hasta grubunda ölçülen kontralateral NAWM MK değeri, tümör hacminde ölçülen MK değerinden, beyin patolojisi bulunmayan hasta grubunda ölçülen WM MK değeri ise her ikisinden fazla bulunmuştur. Skewness karşılaştırılmasında anlamlı bir sonuç elde edilemezken, maks., min. ve medyan intensite incelemesinde elde edilen sonuçlarda yine beyin metastazlı hasta grubunda ölçülen kontralateral NAWM intensite değerleri, tümör hacminde ölçülen intensite değerlerinden, beyin patolojisi bulunmayan hasta grubunda ölçülen WM intensite değerleri ise her ikisinden fazla bulunmuştur.

Tablo 10.7. Her iki hasta grubunda ölçülen tüm parametrelerin ortalama değerleri

	Kurtosis	**Skewness**	**Maks. İntensite**	**Min. İntensite**	**Medyan İntensite**
Beyin met Tümör	2,46	0,62	0,58	0,42	0,47
Beyin met NAWM	3,05	-0,02	1,26	0,98	1,12
Beyin pat. Olm. WM	3,08	0,48	1,34	1,06	1,17

11. TARTIŞMA

Su moleküllerinin intraselüler ve ekstraselüler boşluktaki mikrodifüzyon hareketindeki küçük değişikliklere duyarlı bir MRG sekansı olan DAG, kullanılan DTG metodu ile anizotropik sistemleri görüntülemede kullanışlı iken, Gauss tipi olmayan dağılımı görüntülemede yetersiz kalmaktadır. DKG ise hem su difüzyonunun Gauss tipi ve Gauss tipi olmayan özelliğini ölçtüğü için anizotropik ve izotropik yapısal değişimlerde DTG'ye göre daha fazla bilgi sunar [40]. Yapılan klinik uygulamalarda, DKG' nin beyin tümörlerinin, dejeneratif hastalıkların, demyelinizan hastalıkların ve selebravasküler hastalıkların değerlendirilmesinde başarılı olduğu gözlemlenmiştir [60].

MS çalışmasında elde ettiğimiz sonuçlar, en parlak ve büyük MS plaklarında anlamlı farkın daha yüksek olduğunu göstermiştir. MS grubunda NAWM MK, plak 1, plak 2 ve plak 3'e göre $p<0,001$'de anlamlı daha yüksektir. Bu durum, kurtosis değerlerindeki azalmanın nöral defisite işaret etmesi ile açıklanabilir [106]. Ancak MS grubunda NAWM ve kontrol grubunda WM mean kurtosis değerlerinde anlamlı fark bulunmamaktadır. Bunun sebebi incelenen MS hastalarının EDSS skorlarının 6 ve altında olması olabilir. Daha sonra yapılacak çalışmalarda bu durumun araştırılması hedeflenmektedir.

Yoshida ve ark. [106], 2013 yılında yaptıkları çalışmada DKG'nin NAWM'de bulunan anormalliği tespit edebileceğini göstermiştir. Çalışmalarında 11 hasta ve 6 sağlıklı kontrol üzerinde WM ve NAWM'in mean kurtosis değerlerini incelemişler, $p=0,002$ ile anlamlı fark görmüşlerdir. Bir başka çalışmada Zhang ve ark. [107] normal dokuya kıyasla MS plaklarında artan difüzyon axial , radial and mean diffusivity ve fakat azalan kurtosis görmüşlerdir. Li ve ark. [108] yaptıkları bir çalışmada, 36 relapsing-remitting MS tanılı hasta ve 49 yaş ve cinsiyet açısından eşleşmiş kontrol grubunda, DKG ile beyin dokusu bütünlüğünü traktus tabanlı uzaysal istatistik kullanarak incelemişler, mean kurtosis ve radyal kurtosisin karmaşık lif yapılardaki abnormaliteleri belirlemede daha hassas olduğunu bulmuşlardır. Raz ve ark. [109] DKG tekniği ile görüntüledikleri MS hastalarında , ROI analizi kullanarak

tüm spinal kord kesitsel alanı, NAGM ve NAWM incelemişler ve DKG ile spinal kord patolojisine ait ilave ve tamamlayıcı bilgiler sağladığını rapor etmişlerdir.

DKG'nin bir çok farklı nörolojik hastalıkların değerlendirilmesindeki kullanımı araştırılmış, hayvan modellerinde yapılan incelemeler ile beyin dokusundaki Gauss tipi olmayan su dağılımı bilgisini sağladığı ve nörodejeneratif hastalıklar için erken biyoişaretleyici olabileceği sonucuna varılmıştır [110]. Wang ve ark. [111] Parkinson tanılı 30 hasta ve 30 sağlıklı kontrol inceleyerek yaptıkları çalışmada bazal ganliada MK, FA, mean, aksiyel ve radyal difüzyonu değerlendirmişlerdir. Parkinson grubundaki mean kurtosis değerlerinin anlamlı yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bir diğer çalışmada ise Guan ve ark. [112] DKG tekniği kullanarak Parkinson tanılı hastalarda bilateral nükleus ruber ve substantia nigra bölgelerini incelemişlerdir. 26 Parkinson tanılı hasta ve 15 sağlıklı kontrolün dahil edildiği çalışmada, erken ve ileri evre Parkinson tanılı hastalarda, bilateral substantia nigra MK değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur. Ayrıca, sol substantia nigra tek başına incelenmiş, ileri evre hastalıkta, erken evreye göre MK değerlerinin anlamlı daha düşük olduğu rapor edilmiştir. Aynı çalışmada ileri evre hastalıkta bilateral nükleus ruber MK ölçümleri kontrol gurubuna göre anlamlı daha düşük olarak bulunmuş, böylece DKG'nin Parkinson hastalığında erken teşhis için faydalı olabileceği düşünülmüştür.

McKenna ve ark. [113] şizofreni hastalarında DKG kullanarak gri cevheri incelemişlerdir. 18 şizofreni hastası ve 19 sağlıklı gönüllünün DKG görüntülerinde mean kurtosis ve mean diffusivity ölçüldüğü çalışmada, şizofreni grubunda bu değerlerin anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur. DKG kullanarak şizofreni hastalarının incelendiği bir başka çalışmada Docx ve ark. [114] DKG tekniğini kullanarak yeti yitimi araştırmışlardır. 20 şizofreni tanılı hasta ile 16 yaş ve cinsiyet açısından eşleşmiş kontrol grubunda WM mikroyapısı ile volitif motor aktivitesinin ilişkisini incelemişler, MK ile artan motor aktivitesi seviyesi arasında pozitif korelasyon bulduklarını rapor etmişlerdir.

Aki ve ark. [115] yaptıkları bir çalışmada 15 otizm tanılı hasta ve 15 nörotipik sağlıklı kontrol ile DKG tekniği kullanarak Otizm Spektrum Bozukluğu'nu incelemişlerdir. Traktus tabanlı uzaysal istatistik yöntemi kullandıkları bu çalışmada, otizm tanılı

grupta corpus callosum gövde ve spleniumda ölçülen aksiyel kurtosis anlamlı düşük bulunmuştur.

Araştırmacılar, DKG tekniği ile nörodejeneratif hastalıklar hakkında elde edilen umut verici sonuçlar ışığında, en yaygın görülen demans türü olan Alzheimer hastalığını inceleyerek yeni bilgiler elde etmişlerdir. Falangola ve ark. [116] alzheimer hastalarında corpus callosumu inceleyerek azalan MK değerlerini rapor etmişler, DKG tekniğinin ileri evre alzheimer hastalıkta dahi hafif bilişsel bozukluk hakkında bilgi sağlayabileceğini belirtmişlerdir.

DKG tekniği ile huntington hastalığının incelendiği klinik öncesi bir çalışmada ise [117], DKG tekniğinin huntington hastalığına bağlı WM ve GM yapılarında oluşan abnormaliteleri belirlemede duyarlı olduğu rapor edilmiştir.

Çalışmamızın devamında beyin metastazı tümör hacimlerini incelediğimizde, tümör üzerinde ölçtüğümüz ortalama MK değeri, kontralateral NAWM hacimlerinde ölçtüğümüz değerden yüksektir. Beyin patolojisi olmayan hastalarda ölçülen WM'in MK ortalaması, hem tümör hem de NAWM'den daha küçüktür. Yan ve ark. [118] yaptıkları çalışmada, solid beyin tümör hacmi ve NAWM'de mean MK ölçmüşler, MK değerinin NAWM'de daha yüksek olduğunu sonucunu bulmuşlardır. Bu sonuçlar bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar ile örtüşmektedir. Böylece, beyin dokusu DKG yöntemi ile incelendiğinde, mean kurtosis değerinde görülen azalmanın nörolojik yada patolojik anormalliğe işaret edebileceğini söyleyebiliriz.

Yapılan bir diğer çalışma, yüksek ve düşük gradeli gliomlar incelenerek, mean, aksiyel ve radyal kurtosis değerleri yüksek gradeli gliomlarda anlamlı yüksek bulunmuştur [119]. Raab ve ark. [120] yaptıkları bir çalışmada ise serebral glioma mikroyapılarını incelemek üzere, grade II ve grade III astrositoma ve grade IV glioblastoma tanılı toplam 34 hastanın DKG görüntülerini elde ederek, MK ve FA haritalarını oluşturmuşlardır. Elde edilen MK değerleri yüksek gradeli gliomada anlamlı yüksek bulunurken, FA değerleri tümör grupları arasında anlamlı fark göstermemiştir. Bu çalışmalar bize DKG'nin glioma dokusunda grade belirlemede yardımcı olabileceğini göstermektedir. 2015 yılında yapılan bir çalışmada Jiang ve ark. [121], DKG tekniği ile gliomalarda grade belirlemenin yanı sıra Ki-67 proteini ile hücre proliferasyonunu incelemek amacıyla, 74 hasta görüntüsü üzerinde mean, aksiyel ve radyal kurtosis

metrikleri ile, FA ve ADC gibi konvensiyonel metrikler elde etmişler, bu metrikler ile Ki-67 etiketleme indisi arasındaki korelasyonu araştırarak, DKG metrikleri ile Ki-67 ekspresyonunu tahminlemenin ve gliomalarda hücresel proliferasyonu belirlemenin mümkün olduğunu rapor etmişlerdir.

DKG tekniği ile beyin dışında kanserli organ ve dokuların görüntülemesini inceleyen bir çok çalışmalar yapılmıştır. Örneğin Zhu ve ark. [122] yaptıkları çalışmada, rektal adenokarsinom hastalarda DKG parametriklerini incelemişlerdir. 56 hastanın incelendiği çalışmada MK değerleri, yüksek gradeli hastalarda, düşük gradeli olanlara göre daha fazla bulunmuştur. Yapılan bir başka çalışmada, 85 rektal karsinoma tanılı hastanın lenf nodları incelenmiş, elde edilen kurtosis katsayılarının metastatik lenf nodlarında, benin lenf nodlarına göre anlamlı daha düşük olduğu bulunarak, DKG tekniği ile lenf nodlarında malign-benin ayrımı yapılabileceği rapor edilmiştir [123].

Christau ve ark. [124], 2017 yılında DKG metodunun meme kanserli olgular üzerinde uygulamasını incelemek için 49 kadın hastaya meme MR görüntülemesi yaparak, elde edilen görüntüler üzerinde belirlenen 53 meme lezyonu, iki tecrübeli radyolog tarafından tanıdan habersiz olarak işaretlenmiş ve bu lezyonlara ait difüzyon ve kurtosis değerleri elde edilmiştir. Malign lezyonlardaki kurtosis değerleri benin lezyonlara göre anlamlı daha yüksek bulunurken, difüzon değerleri anlamlı düşük olarak bulunmuştur. Benzer bir çalışma Wu ve ark. [125] tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 103 hastaya ait 124 meme lezyonu incelenerek bu lezyonlara ait difüzyon ve MK değerleri elde edilmiştir. Malign lezyonlar için MK değeri anlamlı yüksek olarak bulunurken, benin lezyonlar için difüzyon değeri daha yüksek bulunmuştur.

Prostat rutin görüntülemesinde DKG tekniğinin kullanımını araştıran Quentin ve ark. [126], çalışmalarında prostat spesifik antijen artışı görülen ve prostat kanseri şüphesi taşıyan 21 erkek hasta ve 10 sağlıklı gönüllünün MR görüntülerini incelemişlerdir. Tümör üzerinde ölçülen aksiyel ve mean kurtosis değerleri, normal periferik zonda ölçülen değerler ile karşılaştırılmış, anlamlı fark görülerek, Gleason skoru ile aksiyel kurtosis arasında minör korelasyon rapor edilmiştir.

DKG tekniği ile prostat kanseri görüntülemesini inceleyen bir başka çalışma Suo ve ark. [127] tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada DKG metrikleri ile prostat kanserini periferdeki benin dokudan ayırt edebilme ve farklı Gleason skorlu tümör lezyonların

belirlenebilmesi araştırılmak üzere, prostat kanseri tanısı patolojik olarak doğrulanmış 19 hastanın MR görüntülemesi yapılmıştır. Tümör lezyonlarında ölçülen kurtosis değerleri, periferik benin dokuda ölçülenden değere göre anlamlı daha yüksek olarak rapor edilmiştir. Gleason skoru 6, 7 ve 8'den büyük tümör lezyonarında bu fark daha da yüksektir.

Rosenkrantz ve ark. [128] prostat kanserli dokuları sağlıklı dokudan, ayrıca yüksek ve düşük gradeli malign dokuları da birbirinden ayırmada DKG metriklerinin kullanılabilirliğini incelemek amacıyla 47 prostat kanserli hastaya MR çekimi yapmışlardır. ADC, kurtosis ve difüzyon katsayıları incelendiğinde, kurtosis değerinin kanserli dokuları benin periferik dokudan ayrımada ADC ve difüzyon katsayılarına göre daha hassas olduğu görülmüş, kurtosis değerinin kanserli dokuda benin periferik dokuya göre anlamlı daha yüksek olduğu rapor edilmiştir.

12. SONUÇ VE ÖNERİLER

Difüzyon kurtosis görüntüleme tekniği rutin uygulamada kullanıldığında, difüzyon tensöre ek, yeni bilgiler sağlayabilir. Bu teknik, önceleri ağırlıklı olarak beyin görüntülemesinde kullanılsa da, meme, prostat, ve rektum gibi kanserli olguların incelendiği çalışmalarda umut veren sonuçlar elde edilmiştir. DKG tekniği rutin klinik uygulamada kullanıldığında, teşhis ve tedavi değerlendirmesi için bir çok kolaylık sağlayabilecektir. Bunun için ise DKG'nin ürteticiler tarafından yazılım desteği sağlanması gerekir. Günümüzde DKG'nin kullanılabilmesi için bir çok farklı ek yazılım kullanarak görüntü işleme ve optimizasyon işlemlerinin yapılması gerekmekte, bu işlemler de kullanılan bilgisayarların donanımına bağlı olarak uzun zaman almaktadır. Ancak diğer ileri MR görüntüleme tekniklerinde de olduğu gibi, üreticilerin DKG için sağlayacağı kullanıcı arayüzü ve görüntü analizi araçları sayesinde rutinde kullanımı hızlanabilecektir.

DKG için DTG sekansları kullanılmakta olup, mevcut çalışmalarda deneyimli kullanıcıların hazırladığı çekim protokolleri kullanılmaktadır. Elde edilecek sinyal gürültüye oldukça duyarlı olduğu için, görüntülerde sinyal ve çözünürlük kaybı ihtimali yüksektir. MR cihazlarının yazılımsal ve donanımsal özelliklerine bağlı olarak Siemens, GE ve Philips üreticileri için hazırlanmış örnek protokoller MR çalışma grupları tarafından hazırlanarak paylaşılmaktadır. Ancak farklı anatomik bölgeler için farklı protokoller oluşturulmalıdır. Bu durumda üreticilerden yazılım desteği ile birlikte örnek çekim protokolü desteği de alınabilir.

DKG, özellikle beyin taktuslarının incelenmesinde kullanılan DTG'nin yetersiz kaldığı durumlarda faydalı olacağı gibi, kanserli olgularda daha doğru ve etkin teşhis için de faydalı bir araçtır. Gelecekte yapılacak çalışmalar ışığında farklı olgulardaki uygulamaları incelenmeli ve DKG tekniği geliştirilmelidir.

KAYNAKLAR

[1] Bloch F., Nuclear Induction, *Phys Rev*, 1946, **70** (7-8), 460-474.

[2] Purcell E.M., Torrey H.C., Pund R.V., Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid, *Phys Rev*, 1946, **69** (1-2), 37-38.

[3] Tuncel E., *Klinik Radyoloji*, 2.Baskı, Nobel & Güneş, Bursa, 2002.

[4] Möllenhoff K., Oros-Peusquens A., Shah N.J., Introduction to Basics of Magnetic Resonance Imaging, *Neuromethod*s, 2012, **71**, 75-98.

[5] Brigham O.E., *The Fast Fourier Transform*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, New Jersey, 1974.

[6] Young G.S., Advanced MRI of Adult Brain Tumors, *Neurol Clin*, 2007, **25**, 947-973.

[7] Logothetis N.K., Pauls J., Augath M., Neurophysiological Investigation of the Basis of the fMRI Signal, *Nature*, 2001, **412**, 150-157.

[8] Gümüştaş S., İnan N., Sarısoy H.T., Malignant versus Benign Mediastinal Leisons: Quantitative Assessment with Diffusion Weighted Imaging, *Eur Soci Radiol*, 2011, **21**, 2255-2260.

[9] Jensen J.H., Helpern J.A., Ramani A., Diffusional Kurtosis Imaging: The Quantification of Non-Gaussian Water Diffusion by Mean of Magnetic Resonance Imaging, *Magnetic Resonance in Medicine*, 2005, **53**, 1432-1440.

[10] Thedens D.R., Basic Principles of MRI, International Center for Post-graduate Education, https://www.icpme.us/courses/mri_techs/, (Ziyaret tarihi: Aralık 2019).

[11] Brown M.A., Semelka R.C., *MRI Basic Principles and Applications*, 4th. Edition, Wiley-Liss, New Jersey, 2010.

[12] Huda W., *Review of Radiology Physics*, 3rd. Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2010.

[13] Brown W.R., Cheng Y.N., Haacke E.M., *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design*, 2nd. Edition, Wiley Blackwell, New Jersey, 2014.

[14] Hornak J.P., The Basics of MRI, Rochester Institude of Technology, Center for Imaging Science, https://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/, (Ziyaret tarihi: Aralık 2019).

[15] Elmaoğlu M., Çelik A., *MR El Kitabı*, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, 2014.

[16] Blink E.J., Basic MRI Physics, http://www.mri-physics.net/bin/mri-physics-en-rev1.3.pdf/, (Ziyaret tarihi: Aralık 2019).

[17] Karaali K., Temel MR Fiziği, TRD Kış Okulu , Antalya, 2012.

[18] McRobbie D.W., Moore E.A., Graves M.J., *MRI from Picture to Proton*, 2nd. Edition, Cambridge University Press, New York, 2006.

[19] Algın O., Özen A.Ç., Atalar E., Kısım 21: Manyetik Rezonans Görüntüleme Fiziği, Editörler: Sancak I.T., *Temel Radyoloji,* Güneş Tıp Kitapevleri, Ankara, 1-27, 2015.

[20] Gandy S., MRI Physics Lecture Series: Soft Tissue in MRI, Ninewells Hospital, NHS Tayside, 2004.

[21] Bitar R., Leung G., Perng R., MR Pulse Sequences: What Every Radiologist Wants to Know But is Afraid to Ask, *Radiographics*, 2006, **26**, 513-537.

[22] Karaali K., MR Sekansları ve Görüntü Kalitesi, TRD Kış Okulu , Antalya, 2012.

[23] Brown R., A Brief Account of Microscopical Observations Made in the Months of June, July, and August, 1827, on the Particles Contained in the Pollen of Plants; and on the General Existence of Active Molecules in Organic and Inorganic Bodies. *Phil Mag Series 2*, 1928, **4**(21), 161-173.

[24] Fick A., Über Diffusion. *Phil Mag*, 1855, **10**, 30.

[25] Kim C.J., *Diffusion: Advanced Pharmaceutics-Physicochemical Principles,* CRC Press, Washington D.C., 2004.

[26] Flynn G.L., Dermal Diffusion and Delivery Principles, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Marcel Dekker, Newyork, 1991.

[27] https://www.britannica.com/science/diffusion. (Ziyaret Tarihi: Aralık 2019).

[28] Moritani T., Ehkolm S., Westesson P.L., *Diffusion Weighted MR Imaging of the Brain*, Springer, New York, 2005.

[29] Stejeskal E.O., Tanner J.E., Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of Time-dependent Field Gradient, *J Chem Phys*, 1965, **42,** 288–292.

[30] Le Bihan D., Breton E., Lallemand D., MR Imaging of Intravoxel Incoherent Motions; Application to Diffusion and Perfusion in Neurologic Disorders, *Radiology*, 1986, **161**, 401- 407.

[31] Kingsley P.B., Monahan W.G., Selection of the Optimum b-factor for Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging Assessment of Ischemic Stroke, *MRM*,2004, **51**, 996-1001.

[32] Jellison, B.J., Field A.S., Medow J., Diffusion Tensor Imaging of Cerebral White Matter: A Pictorial Review of Physics, Fiber Tract Anatomy, and Tumor Imaging Patterns, *AJNR*, 2004, **25**, 356–369.

[33] Basser P.J., Mattiello J., LeBihanD., MR Diffusion Tensor Spectroscopy and Imaging, *Biophys J*, 1994, **66** (1), 259-267.

[34] Papadakis N.G., Murrills C.D., Hall L.D. ve diğ., Minimal Gradient Encoding for robust Estimation of Diffusion Anisotropy, *Magn Reson Imaging*, 2000, **18** (6), 671-679.

[35] Hasan K.M., PArker D.L., Alexander A.L., Comparision of Gradient Encoding Schemes for Diffusion-Tensor MRI, *Magn Reson Imaging*, 2001, **13** (5), 769-780.

[36] Jones D.K., *Diffusion MRI*, Oxford University Press, Oxford, 2011.

[37] Watts R., Liston C., Niogi S. ve diğ., Fiber Tracking Using Magnetic Resonance Diffusion Tensor Imaging and Its Applications to Human Brain Development, *MRDD Research Reviews*, 2003, **9**, 168-177.

[38] Huisman T.A., Loenneker T., Barta G., Quantitative Diffusion Tensor MR Imaging of the Brain: Field Strength Related Variance of Apperent Diffusion Coefficient (ADC) and Fractional Anisotropy (FA) Scalars, *Eur Radiol*, 2006, **16**, 1651-1658.

[39] Hui E.D., Cheung M.M., Chan K.C., B-value Dependence of DTI Quantitaion and Sensitivity in Detecting Neural Tissue Changes, *Neuroimage*, 2010, **49**, 2366-2374.

[40] Ouchi H., Yamada K., Sakai K., Diffusion Anisotropy Measurement of Brain White Matter is Affected by Voxel Size: Underestimation Occurs in Areas with Crossing Fibers, *AJNR*, 2007, **20**, 1102-1106.

[41] Alexander A.L., Hasan K.M., Lazar M., Analysis of Partial Volume Effects in Diffusion Tensor MRI, *Magn Reson Med*, 2001, **45**, 770-780.

[42] Pasternak O., Sochen N., Gur Y., Free Water Elimitation and Mapping from Diffusion MRI, *Magn Reson Med*, 2009, **62**, 717-730.

[43] Berlot R., Metzler-Baddeley C., Jones D.K., CSF Contamination Contributes to Apperent Microstructural Alterations in Mild Cognitive Impairment, *Neuroimage*, 2014, **92**, 27-35.

[44] Metzler-Baddeler C., O'Sullivan B.J., Bells S., How and How not Correct for CSF-contamination in Diffusion MRI, *Neuroimage*, 2012, **59**, 1394-1403.

[45] Yendiki A., Koldewyn K., O'Sullivan B.J., Spurious Group Differences Due to Head Motion in a Diffusion MRI Study, *Neuroimage*, 2013, **88**, 79-90.

[46] Jbabdi S., Behrens T.E., Smith S.M., Crossing Fibres in Tract-based Spatial Statistics, *Neuroimage*, 2010, **49**, 249-256.

[47] Tuch T.S., Reese T.G., Wiegell M.R., High Angular Resolution Diffusion Imaging Reveals Intravoxel White Matter Fiber Heterogeneity, *Magn Reson Med*, 2002, **48**, 577-582.

[48] Anık Y., Anık İ., Koç K., Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTI) ve Nöroşirürjide Kullanım, *Sinir Sistemi Cerrahisi Dergisi*, 2010, **3**(2), 49-60.

[49] Abhinav K., Yeh F., Pathak S., Advanced Diffusion MRI Fiber Tracking in Neurosurgical and Neurodegenerative Disorders and Neuroanatomical Studies: A Review, *Biochim Biophys Acta*, 2014, **1842**(11), 2286-2297.

[50] Khalil C., Budzik J.F., Kermarrec E., Tractography of Peripheral Nerves and Skeletal Muscles, *European Journal of Radiology*, 2010, **76**, 391-397.

[51] Behrens T.E., Woolrich M.W., Jenkinson M., Characterization and Propagation of Uncertanity in Diffusion-weighted MR Imaging, *Magn Reson Med*, 2003, **50**, 1077-1088.

[52] Assaf Y., Basser P.J., Composite Hindered and Restricted Model of Diffusion (CHARMED) MR Imaging of the Human Brain, *Neuroimage*, 2005, **27**, 48-58.

[53] Callaghan P.T., Xia Y., Velocity and Diffusion Imaging in Dynamic NMR Microscopy, *J Mag Reson*, 1991, **91**, 326-352.

[54] Mori S., Crain B.J., Chacko P.C., Three-dimensional Tracking of Axonal Projections in the Brain by Magnetic Resonance Imaging, *Ann. Neurol*, 1999, **45**, 265-269.

[55] Basser P.J., Pajevic S., Pierpaoli C., In vivo Fiber Tractography Using DT-MRI Data, *Magn Reson*, 2000, **44**, 625-632.

[56] Jbabdi S., Johansen-Berg H., Tractography: Where Do We Go From Here?, *Brain Connectivity*, 2011, **1**, 169-183.

[57] Yeh F.C., Verstynen T.D., Wang Y., Deterministic Diffusion Fiber Tracking Improved by Quantitative Anisotropy, *Plos One*, 2013, **8**, e80713.

[58] http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbase/Math/gaufcn.html. (Ziyaret Tarihi: Aralık 2019).

[59] Jensen J.H., Helpern J.A., MRI Quantification of non-Gaussion Water Diffusion by Kurtosis Analysis, *NMR Biomed*, 2010, **23**, 698-710.

[60] Raab P., Hattingen E., Franz K., Cerebral Gliomas: Diffusional Kurtosis Imaging Analysis of Microstructural Differences, *Radiology*, 2010, **81**, 854-876.

[61] Jensen J.H., Helpern J.A., Quantifying non-Gaussian Water Diffusion by Means of Pulsed-field-gradient MRI, *Proceedings of the 11th Annual Meeting of ISMRM Toronto*, Toronto, 2003.

[62] Steven J.A., Zhuo J., Melhem E.R., Diffusion Kurtosis Imaging: An Emerging Technique for Evaluating the Microstructural Enviroment of the Brain, *Neuroradiology*, 2014, **202**(1), 26-33.

[63] Noguerol T.M., Barbero J.P.M., Advanced Diffusion MRI and Biomarkers in the Central Nervous System: A New Approach, *Radiologia*, 2017, **59**(4), 273-285.

[64] Van Cauter S., Veraart J., Sijbers J., Gliomas: Diffusion Kurtosis MR Imaging in Grading, *Radiology*, 2012, **263**, 492-501.

[65] Tan Y., Wang X.C., Zhang H., Differentiation of High-grade Aastrocytomas from Solitary-brain-metastases: Compating Diffusion Kurtosis Imaging and Diffusion Tensor Imaging, *Eur J Radiol*, 2015, **84**, 2618-2624.

[66] Gong N.J., Wong C.S., Chan C.C., Correlations between Microstructural Alterations and Severity of Cognitive Deficiency in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Diffusional Kurtosis Imaging Study, *Magn Reson Imaging*, 2013, **31**, 688-694.

[67] Henriques R.N., Correia M.M., Nunes R.G., Exploring the 3D Geometry of the Diffusion Kurtosis Tensor- Impact on Development of Robust Tractography Proceduresand Novel Biomarkers, *Neuroimage*, 2015, **111**, 85-99.

[68] Gilmour H., Ramage-Morin P.L., Wong S.L., Multiple Sclerosis: Prevalence and Impact, *Health Reports*, 2018, **29**(1), 3-8.

[69] Altıntaş A., Multipl Sklerozun İmmunopatogenezi ve Patolojisi, *Turkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics*, 2009, **2**(2).

[70] Lassmann H., Brück W., Lucchinetti C.F., The Immunopathology of Multiple Sclerosis: An Overview, *Brain Pathol*, 2007, **17**(2), 210-218.

[71] Taner D., *Fonksiyonel Nöroanatomi*, 17. Baskı, Odtü Yayıncılık, Ankara, 2017.

[72] MacKay A.L., Laule C., Magnetic Resonance of Myelin Water: An in vivo Market for Myelin, *Brain Plasticity*, 2016, **2**, 71-91.

[73] Trapp B.D., Stys P.K., Virtual Hypoxia And Chronic Necrosis Of Demyelinated Axons in Multiple Sclerosis, *Lancet Neurol*, 2009, **8**(3), 280-291.

[74] Confavreux C., Vukusic S., Natural History of Multiple Sclerosis: A Unifying Concept, *Brain*, 2006, **129**(3), 606-616.

[75] Browne P., Chandraratna D., Angood C., Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A Growing Global Problem with Widespread Inequity, *Neurology*, 2014, **83**(11), 1022-1024.

[76] Noseworthy J.H., Lucchinetti C., Rodriguez M., Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*, 2000, **343**, 938-952.

[77] Yüceyar N., Sağduyu A., Multıpl Skleroz Tanı Kriterleri, *Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi*, 2009, **2**, 22-29.

[78] Compston A., Confavreux C., Lassmann H., *McAlpine's Multiple Sclerosis*, 4th ed., Elsevier, Philedelphia, 2005.

[79] Lassmann H., Mechanisms of Inflammation Induced Tissue Injury in Multiple Sclerosis, *J Neurol Sci*, 2008, **274** (1-2), 45-47.

[80] Frohman E.M., Racke M.K., Raine C.S., Multiple Sclerosis the Plaque and Its Pathogenesis, *N Engl J Med*, 2006, **354**, 942-955.

[81] Bradley W.G., Daroff R.B., Fenichell G.M., *J. Neurology in Clinical Practice*, 5th ed., Butterworth H, Boston, 2008.

[82] Ebers G.C., Environmental Factors and Multiple Sclerosis, *Lancet Neurol*, 2008, **7,** 268–277.

[83] Lucchinetti C.F., Bruck W., Parisi J., Heterogenity of Multiple Sclerosis Lesions: Implications for the Pathogenesis of Demyelination, *Ann Neurol*, 2000, **47**, 707-717.

[84] Lassmann H., Bruck W., Lucchinetti C., Heterogenity of Multiple Sclerosis Pathogenesis: Implications for Diagnosis and Therapy, *Trends Mol Med*, 2001, **7**, 115-121.

[85] Lucchinetti C.F., Parisi J., Bruck W., The Pathology of Multiple Sclerosis, *Neurol Clin*, 2005, **23**, 77-105.

[86] Efendi H., Kuşçu D.Y., *Multiple Skleroz Tanı ve Tedavi Klavuzu*, Galenos Yayınevi, İstanbul, 2018.

[87] Zivadinov R., Bakshi R., Role of MRI in Multiple Sclerosis I: Inflammation and Lesions, *Front Biosci*, 2004, **1** (9), 665-683.

[88] Pretorius P.M., Quaghebeur G., The Role of MRI in the Diagnosis of MS, *Clin Radiol*, 2003, **58** (6), 434-448.

[89] Diren H.B., Mulripl Skleroz'un Tanı ve İzleminde Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Yeni Uygulamalar, *Türkiye Klinikleri J Nuor,* 2004, **2**, 188-196.

[90] Horsfield M.A., Using Diffusion-Weighted MRI in Multicenter Clinical Trials for Multiple Sclerosis, *J Neurol Sci,* 2001, **1,** 186 Suppl 1**,** 51-54.

[91] Barkhof F., Filippi M., Miller D.H., Comparsion of MRI Criteria at First Presentation to Predict conversation to Clinically Definite Multiple Sclerosis. *Brain,* 1997, **120**, 2059-2069.

[92] Larsson H.B.W., Thomsen C., Frederiksen J., In Vivo Magnetic Resonance Diffusion Measurements in the Brain of Patients. *Biophys J* 1994, **66**, 259-267.

[93] Droogan A.G., Clark C.A., Werring D.J., Comparision of Multiple Sclerosis Clinical Subgroups Using Navigated Spin Echo Diffusion-Weighted Imaging. *Magn Reson Imaging* 1992, **10**, 7-12.

[94] Cercignani M., Bozzali M., Iannucci G., Magnetization Transfer Ratio and Mean Diffusivity of Normal Appearing White and Grey Matter from Patients with Multiple Sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001, **70**, 311-317.

[95] Rovaris M., Bozzali M., Iannucci G., Assessment of Normal- Appearing White and Gray Matter in Patients with Primary Progressive Multiple Sclerosis: a Diffusion-Tensor Magnetic Resonance Imaging Study. *Arch Neurol* 2002, **59**, 1406-1412.

[96] Ceylan C., Radyoterapide Srs/Sbrt Uygulamalarında Farklı Doz Fraksiyonasyonlarının Ve Değişen Doz Hızlı Tedavi Tekniklerinin Radyobiyolojik Etkisi: Farklı Hücre Kültürleri İle İn Vitro Çalışma, *Doktora Tezi,* Kocaeli Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kocaeli, 2019, 599202.

[97] Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: A Summary. *Neuropathol,* 2016.

[98] http://www.tnrd.org.tr/files/00.dr.nail.bulakbasi.1.pdf. (Ziyaret Tarihi: Aralık 2019).

[99] Gunderson L., Tepper J., *Clinical Radiation Oncology,* Elsevier, Londra, 2012.

[100] Mehrabian H., Detsky J., Solliman H., Advanced Magnetic Resonance Imaging Techniques in Management of Brain Metastases, *Frontiers in Oncology,* 2019, **9**, 440.

[101] Cha S., Lupo J.M., Chen M.H., Differentiation of Glioblastoma Multiforme and Single Brain Metastasis by Peak Height and Percentage of Signal Intensity Recovery Dervied From Dynamic Susceptibility-Weigted Contrast-enhanced Perfusion MR Imaging, *Am J Neuroradiol,* 2007, **28**, 1078-1084.

[102] Patel M., Nguyen H.S., Doan N., Glioblastoma Mimicking Meningioma: Report of 2 Cases, *World Neurosrug*, 2016, **95**, 624,e9,13.

[103] Lin N.U., Lee E.Q., Aoyama H., Response Assessment Criteria for Brain Metastases: Proposal from RANO Group, *Lancet Oncol*, 2015, **16**, e270, 8.

[104] Tosun A., Şerifoğlu İ., Imaging of Central Nervous System Tumors, *Acta Med. Alanya*, 2018, **2(1)**, 56-61.

[105] Papageorgiou T.S., Chourmouzi D., Drevelengas A., Diffusion Tensor Imaging in Brain Tumors: A study on gliomas and metastases. *Phys Med*, 2015, **31(7)**, 767-773.

[106] Yoshida M., Hori M., Yokoyama K. ve diğ., Diffusional Kurtosis Imaging of Normal-appearing White Matter in Multiple Sclerosis: Preliminary Experience, *Jpn J Radiol*, 2013, **31**, 50-55.

[107] Zhang Z., Jensen J.H., Jaggi H., Diffusional Kurtosis Imaging in Multiple Sclerosis, *Radiological Society of North America Scientific Assembly and Annual Meeting*, 2011.

[108] Li H.Q., Yin B., Quan C., Evaluation of Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Using Tract-based Spatial Statistics Analysis: Diffusion Kurtosis Imaging, *BMC Neurol*, 2018, **18**(1), 108.

[109] Raz E., Bester M., Sigmund E.E., A Better Characterizatin of Spinal Cord Damage in Multiple Sclerosis: A Diffusional Kurtosis Imaging Study, *AJNR AM J Neuroradiol*, 2013, **34**, 1846-1852.

[110] Arab A., Vojna-Pelczar A., Khairnar A., Principles of Diffusion Kurtosis Imaging and Its Role in Early Diagnosis of Neurodegenerative Disorders, *Brain Research Bullotin*, 2018, **139,** 91-98.

[111] Wang J.J., Lin W.Y., Lu C.S., Parkinson Disease: Diagnostic Utility of Diffusion Kurtosis Imaging, *Radiology*, 2011, **261** (1), 201-217.

[112] Guan J., Ma X., Geng Y., Diffusion Kurtosis Imaging for Detection of Early Brain Changes in Parkinson's Disease, *Frontiers in Neurology*, 2019, **10**, 1285.

[113] McKenna F., Miles L., Babb J.S., Diffusion Kurtosis Imaging of Gray Matter in Schizophrenia, *Cortex*, 2019, **121**, 201-224.

[114] Docx L., Emsell L., Hecke W.V., White Matter Microstructure Volitional Motor Activity in Schizophrenia: A Diffusion Kurtosis Imaging Study, 2017, *Neuroimaging*, **260**, 29-36.

[115] Aki H., Kamagata K., Kirino E., White Matter Alterations in Adult with Autism Spectrum Disorder Evaluated Using Diffusion Kurtosis Imaging, *Diagnostic Neuroradiology*, 2019, **61**(12), 1343-1353.

[116] Falangola M.F., Jensen J.H., Tabesh A., Non-Gaussian Diffusion MRI Assessment of Brain Microstructure in Mild Cognitive Impairtment and Alzheimer's Disease, *Magn Reson Imaging*, 2013, **31**(6), 840-846.

[117] Blockx I., Verhoye M., Van Audekerke J., Identification and Characterizastion of Huntington Related Pathology: An In vivo DKI Imaging Study, *Neuroimage*, 2012, **63**(2), 653-662.

[118] Tan. Y., Wang. X.C., Zhang. H., Differentiation of High-grade-astrocytomas from Solitary-brain-metastases: Comparing Diffusion KurtosisImaging and Diffusion Tensor Imaging, *European Journal of Radiology*, 2015, **84**(12), 2618–2624.

[119] Van Cauter S., Veraart J., Sijbers J., Gliomas:Diffusion Kurtosis MR Imaging in Grading, *Radiology*, 2012, **263**(2), 492-501.

[120] Raab P., Hattingen E., Franz K., Cerebral Gliomas: Diffusional Kurtosis Imaging Analysis of Microstructural Differences, *Radiology*, 2010, **254**(3), 876-881.

[121] Jiang R., Jiang J., Zhao L., Diffusion Kurtosis Imaging can Efficiently Assess The Glioma Grade and Cellular Proliferaiton, *Oncotarget*, 2015, **6**(39), 42380-42393.

[122] Zhu L., Pan Z., Ma Q., Diffusion Kurtosis Imaging Study of Rectal Adenocarsinoma Associated with Histopathologic Prognostic Factors: Preliminary Findings, *Radiology*, 2017, **284**(1), 66-76.

[123] Yu J., Dai X., Zou H.H., Diffusion Kurtosis Imaging in Identifying the Malignancy of Lymph Nodes During the Primary Staging of Rectal Cancer, *Colorectal Dis*, 2018, **20**, 165-125.

[124] Christou A., Ghiatas A., Priovolos D., Accuracy of Diffusion Kurtosis Imaging in Characterization of Breast Lesions, *Br J Radiol*, 2017, **90**, 20160873.

[125] Wu D., Li G., Zhang J., Characterizastion of Breast Tumors Using Diffusion Kurtosis Imaging (DKI), *PlosOne*, 2014, **9**(11), e113240.

[126] Quentin M., Pentang G., Schimmöller L., Feasibilirt of Diffusional Kurtosis Tensor Imaging in Prostate MRI fort he Assessment of Prostate Cancer: Preliminary Results, *Magn Reson Imaging*, 2014, **32**(7), 880-885.

[127] Suo S., Chen X., Wu L., Non-Gaussian Water Diffusion Kurtosis Imaging of Prostate Cancer, *Magn Reson Imaging*, 2014, **32**, 421-427.

[128] Rosenkrantz A.B., Sigmund E.E., Johnson G., Prostate Cancer: Feasibility and Preliminary Experience of a Diffusional Kurtosis Model for Detection and Assessment of Aggressiveness of Peripherral Zone Cancer, *Radiology*, 2012, **26**(1), 126-135.

KİŞİSEL YAYIN VE ESERLER

[1] **Şahin S.**, Çam İ., Öztürk O. ve diğ., White Matter Evaluation in Multiple Sclerosis Through Magnetic Resonance Kurtosis Imaging, *Cureus*, 2019, **11**(12), e6424 (2019).

[2] **Şahin S**., Çam İ., Anık Y. ve diğ., Manyetik Rezonans Görüntülemede Kalite Kontrol, *Türk Radyoloji Dergisi*, 2018, **37**(2), 20-26.

[3] **Şahin S.**, Gürler O., Gözcü S. ve diğ., Tedavi Planlama Sistemlerinde Hesaplanan Doz Dağılımlarının Dozimetrik Kontrolü, *Türk Onkoloji Dergisi*, 2011, **26**, 4.

[4] Şengül K., Kahraman S., Gözcü S., **Şahin S**. ve diğ., Elektron Işınlarının Farklı Kaynak Yüzey Mesafelerinde Dozimetrik Olarak İncelenmesi, *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 2011, **37** (1), 17-20.

[5] Atabek N., Yıldız A., **Şahin S**. ve diğ., Erken Evre Akciğer Kanseri ve Akciğer Metastazı Olan Oligometastatik Hastalıkta Stereotaktik Radyoterapi, Poster Bildiri, *XII. Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi*, Antalya, 2016.

[6] Atabek N., Yıldız A., **Şahin S.** ve diğ., Sürrenal Gland Metastazı Olan Oligometastatik Hastalıkta Stereotaktik Radyoterapi, Poster Bildiri, *XII. Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi*, Antalya, 2016.

[7] Tuncay E., Akpınar Z., Oymak E., **Şahin S.** ve diğ., Glioblastoma (GBM) Tanılı Hastalarımızın Tedavi Sonuçları, Poster Bildiri, *XI. Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi*, Antalya, 2014.

[8] **Şahin S.**, Tanriseven R., Oymak E. ve diğ., Prowess Panther Tedavi Planlama Sisteminde DAO IMRT Flash tekniği ve Tanjansiyel Sanal Wedgeli Alanlar Kullanılarak Meme Işınlaması Yapılan Meme Kanserli Olgularda Sonuçların Karşılaştırılması, Poster Bildiri, *XIV. Medikal Fizik Kongresi*, Antalya, 2013.

[9] Tarpıcı N., Meydancı T., **Şahin S.** ve diğ., Düşük Risk Prostat Kanserli Hastalarda Tomoterapi ve Step-and-Shoot IMRT Planlarının Dozimetrik Olarak Karşılaştırılması, Poster Bildiri, *XIV. Medikal Fizik Kongresi*, Antalya, 2013.

[10] Meydancı T., Tarpıcı N., **Şahin S**. ve diğ., Gastrik Kanserlerin Tedavisinde IMRT'nin Yeri: Tomoterapi ve Step-and-Shoot Tedavi Tekniklerinin Hedef Volüm ve Kritik Organ Dozları Açısından Değerlendirilmesi, Poster Bildiri, *XIV. Medikal Fizik Kongresi*, Antalya, 2013.

[11] **Şahin S**., Oymak E.,Yeşil A. ve diğ., Kaposi Sarkomu Radyoterapisinde Su Bolusu Uygulaması: Vaka Sunumu, Poster Bildiri, *XIV. Medikal Fizik Kongresi*, Antalya, 2013.

[12] Gözcü S., **Şahin S.,** Şengul K. ve diğ., IMRT Yöntemine Göre Oluşturulan Baş-Boyun Planlamasının Dozimetrik Doğrulaması, Poster Bildiri, *XIII. Medikal Fizik Kongresi*, İzmir, 2011.

[13] Kıray Z., Sarıhan S., Gözcü S., Kula Z., **Şahin S**. ve diğ., Malign Glial Tümörlü Olgularımızda 3D-CRT Sonuçları, Poster Bildiri, *XIII. Medikal Fizik Kongresi*, İzmir, 2011.

[14] Şengül K., Gözcü S., **Şahin S**. ve diğ., Alan İçinde Alan Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi Tekniği İle Meme Işınlaması Yapılan Meme Kanserli Olgularda Yakın Akciğer Dozlarının Değerlendirilmesi, Poster Bildiri, *XIII. Medikal Fizik Kongresi*, İzmir, 2011.

[15] Toksoy T., Gözcü S., **Şahin S**. ve diğ., 3D-CRT VE IMRT Tekniği İle Tedavi Edilen Prostat Kanserli Olgularda Sonuçların Dozimetrik Olarak Karşılaştırılması, Poster Bildiri, *XIII. Medikal Fizik Kongresi*, İzmir, 2011.

[16] **Şahin S.,** Gözcü S., Şengül K. ve diğ., Alan İçinde Alan Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi Tekniği İle Meme Işınlaması Yapılan Sol Meme Kanserli Olgularda Kalp Dozlarının Değerlendirilmesi, Poster Bildiri, *XIII. Medikal Fizik Kongresi*, İzmir, 2011.

[17] Gürlek Ü., Gözcü S., **Şahin S.** ve diğ., Eksternal Radyoterapi ve Brakiterapi Uygulanan Endometrium Kanserli Olgularda Kaynak Aktivitesinin Etkisi, Poster Bildiri, *IX. Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi*, KKTC, 2010.

[18] Gözcü S., Kemikler G., Acun H., Dönmez N., Karadağ N., Şengül K, **Şahin S**., Yüksek Enerjili Foton Huzmeleri İçin Küçük Alan Rölatif Doz Faktörünün Farklı Hacimli İyon Odalarıyla ve Film Dozimetrisiyle İncelenmesi, Poster Bildiri, *IX. Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi*, KKTC, 2010.

[19] Gözcü S., Gürlek Ü., **Şahin S.** ve diğ., Postoperatif Radyoterapi Uygulanan Serviks Kanserli Olgularda Kaynak Aktivitesinin Sağkalım Üzerine Etkisi, Poster Bildiri, *IX. Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi*, KKTC, 2010.

[20] Yeşil A., Kahraman S., Gözcü S., Altay A., Şengül K., **Şahin S**. ve diğ., Sol Meme Radyoterapi Uygulamalarında İki Farklı Yöntem İle Elde Edilen Dozların Birbirleriyle ve 3 Boyutlu Bilgisayarlı Tedavi Planlama Sistemi ve İn-vivo Dozimetriyle Elde Edilen Dozlarla Karşılaştırma, Poster Bildiri, *IX. Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi*, KKTC, 2010.

[21] Özkan L., Gürlek Ü., Gözcü S., **Şahin S.** ve diğ., Brakiterapi Uygulanan Erken Evre Endometrium Kanserli Olgularda Kaynak Aktivitesinin Etkisi ve Tedavi Sonuçlarımız, Poster Bildiri, *IX. Ulusal Radyasyon Onkolojisi Kongresi*, KKTC, 2010.

ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Balıkesir'de doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini Balıkesir'de tamamladı. Gaziantep Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Fizik Mühendisliği Bölümü'nden 2008 yılında mezun oldu. 2008-2010 yılları arasında, Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp-Radyasyon Onkolojisi (Tıbbi Radyofizik) yüksek lisans öğrenimini tamamladı. 2009-2011 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Bölümünde medikal fizik uzmanı olarak çalıştı. Daha sonra 2011-2016 yılları arasında Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi ve Medstar Antalya Hastanesi Radyasyon Onkolojisi bölümlerinde medikal fizik uzmanı olarak çalıştı. 2014 yılında başladığı doktora eğitimini 2020 yılında tamamaldı. Amerikan menşeili bir yazılım firmasında yurt içi ve yurt dışında çeşitli kliniklerde kullanıcı eğitimleri verdi. 2018-2019 yılları arasında ise Elekta Medikal Sistemler A.Ş.'de Ortadoğu, Afrika ve Türkiye bölgelerinde eğitim uzmanı olarak çalışmıştır.