

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**AKUT LÖSEMİLİ ERİŞKİNLERDE KEMİK İLİĞİNİN DİFÜZYON
AĞIRLIKLI GÖRÜNTÜLEME İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. BURAK TANRIVERDİ**

**DANIŞMAN
DOÇ.DR. ALİ KOÇYİĞİT**

DENİZLİ - 2015

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**AKUT LÖSEMİLİ ERİŞKİNLERDE KEMİK İLİĞİNİN DİFÜZYON
AĞIRLIKLI GÖRÜNTÜLEME İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. BURAK TANRIVERDİ**

**DANIŞMAN
DOÇ.DR. ALİ KOÇYİĞİT**


**Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulunun 13.08.2013 tarih ve 11 sayılı kurul kararı ile desteklenmiştir.**

DENİZLİ - 2015

DOÇ. Dr. Ali KOÇYİĞİT danışmanlığında Dr. Burak TANRIVERDİ tarafından yapılan "Akut Lösemili Erişkinlerde Kemik İliğinin Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme ile Değerlendirilmesi" başlıklı tez çalışması 15/07/2015 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Radyoloji Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.


BAŞKAN Prof. Dr. Nevzat KARABULUT


ÜYE Prof. Dr. Can ZAFER KARAMAN


ÜYE Doç. Dr. Ali KOÇYİĞİT

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.
gün.../ay..../yıl.


Prof. Dr. Hüseyin BACI
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı y.

TEŐEKKÜR

Tezimin hazırlanması sırasında büyük emeği geçen değerli tez danıőmanım Sn. Doç. Dr. Ali KOÇYİĞİT'e, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaőan değerli hocalarım Sn. Prof. Dr. Nevzat KARABULUT'a, Sn. Prof. Dr. Nuran Sabir AKKOYUNLU'ya, Sn. Prof. Dr. Baki YAĞCI'ya, Sn. Doç. Dr. Yılmaz KIROĞLU'na, Sn. Yrd. Doç. Duygu HEREK'e ve uzmanlık eğitimimin son yılında beraber çalışma fırsatı bulduğum Sn. Yrd. Doç. Dr. Kadir AĞLADIOĞLU'na ve Sn. Doç. Dr. Fahri TERCAN'a sonsuz teőekkülerimi sunarım.

Ayrıca bu çalışmada katkıları bulunan İç hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji öğretim üyesi Doç. Dr. Hakan İsmail Sarı'ya, İç hastalıkları asistan arkadaşlarıma, Biyoistatistik Ana Bilim Dalı asistan arkadaşım Hande őENOL'a ve asistan arkadaşım Dr. M. TEKİNHATUNA'a teőekkür ederim.

Birlikte alıőtıđım tüm asistan arkadaşlarıma, tüm radyoloji teknisyen ve sekreterlerine teőekkür ederim.

Her zaman ve her koőulda manevi desteğini esirgemeyen eőim Dr. Yasemin Anıl TANRIVERDİ'ye ve aileme çok teőekkür ederim.

İÇİNDEKİLER	Sayfa No
TABLolar ÇİZELGESİ	IV
ŞEKİLLER ÇİZELGESİ	VI
RESİMLER ÇİZELGESİ.....	VII
KISALTMALAR.....	VIII
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER	3
NORMAL KEMİK İLİĞİ.....	3
KÖK HÜCRE	4
HEMATOPOEZ.....	5
LÖSEMİK KÖK HÜCRE.....	5
AKUT LÖSEMİLERİN TANIMI VE SINIFLANDIRMASI	6
Akut Lenfoblastik Lösemi	6
Akut Myeloid Lösemi	7
KEMİK İLİĞİ BİYOPSİSİ & ASPİRASYONU.....	8
KEMİK İLİĞİ GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ.....	8
Düz Grafi	8
Kemik Sintigrafisi.....	8
Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi (FDG-PET).....	8
Bilgisayarlı Tomografi.....	9
Manyetik Rezonans Görüntüleme	9
T1A ve T2A spin-eko görüntüleme	9
Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme	11
MRG ile Difüzyonun Ölçümü.....	13
Difüzyon Ağırlıklı Görüntülemede Artefaktlar	16
Difüzyon Ağırlıklı Görüntülemenin Klinik Kullanımı	16
GEREÇ ve YÖNTEM.....	18
ÇALIŞMA GRUBU	18
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME	19
DİFÜZYON AĞIRLIKLIL GÖRÜNTÜLEME	20
RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME	20
LABORATUVAR SONUÇLARI ve DOKU TANISI	25
HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME	26
NORMAL OLGULARDA ADC VE SGO'NUN DEĞERLENDİRMESİ	26

İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	26
BULGULAR	28
HASTA GRUBUNDA KEMİK İLİĞİ SİNYAL ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRMESİ	29
ADC VE SGO ÖLÇÜMLERİ ROİ ORTALAMA DEĞERLERİ	31
HASTA VE KONTROL GRUBU ADC DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI ..	32
HASTA VE KONTROL GRUBUNDA b DEĞERİNİN ADC'YE ETKİSİ	35
ADC'NİN TANISAL PERFORMANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	35
HASTA VE KONTROL GRUBU SGO DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI .	37
HASTA VE KONTROL GRUBUNDA b DEĞERİNİN SGO'YA ETKİSİ.....	40
SGO'NUN TANISAL PERFORMANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	40
KEMİK İLİĞİ BLAST YÜZDESİ VE BEYAZ KÜRE DEĞERLERİNİN ADC/SGO ile KORELASYONU	42
NORMAL OLGULARDA ADC VE SGO'NUN YAŞ ve CİNSİYET ile İLİŞKİSİ...	46
TARTIŞMA	49
SONUÇLAR.....	61
ÖZET	63
YABANCI DİL ÖZETİ.....	65
KAYNAKLAR	67

TABLolar ÇİZELGESİ

Tablo 1: Pelvik MRG ve DAG çekim parametreleri.....	20
Tablo 2: İliak kemik iliği T1A FSE ve T2A STIR FSE sekans için görsel olarak MRG infiltrasyon paterni tanımlaması	21
Tablo 3: Hasta ve kontrol grubunun temel tanımlayıcı bilgileri.....	28
Tablo 4 : AML ve ALL tanılı hastalarının temel tanımlayıcı bilgileri	28
Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunda kemik iliği sinyal paterni tiplerinin sayı ve yüzdesi	29
Tablo 6: Kemik iliği sinyal paternine göre gruplandırılan hasta ve normal olguların ADC değerleri	30
Tablo 7: Kemik iliği sinyal paternine göre gruplandırılan hasta ve normal olguların SGO değerleri.....	31
Tablo 8: AML, ALL hastaları ile kontrol grubu liak kemik iliği ortalama ADC değerleri	33
Tablo 9: Hasta ve kontrol grubu iliak kemik iliği ortalama ADC değerleri	34
Tablo 10: b= 300, 600 ve 900 sn/mm ² iken ADC değerlerinin ROC analizi sonuçları	36
Tablo 11: b= 600 ve 900 sn/mm ² iken ADC için tanısal etkinlik değerleri.....	37
Tablo 12: b= 600 ve 900 sn/mm ² iken ADC'nin tanısal performansları	37
Tablo 13: AML, ALL hastaları ile kontrol grubu iliak kemik iliği ortalama SGO değerleri.....	38
Tablo 14: Hasta ve kontrol grubu iliak kemik iliği SGO ölçümleri	39
Tablo 15: b= 300, 600 ve 900 sn/mm ² iken SGO ölçümleri için ROC analizi sonuçları	41

Tablo 16 : b= 300, 600, 900 sn/mm ² iken sağ ve sol taraf iliak kemik iliği için SGO'nun tanısal etkinlik değerleri	41
Tablo 17 : b= 300, 600 ve 900 sn/ mm ² iken SGO'nun tanısal performansları	42
Tablo 18 : Beyaz küre ile blast yüzdesinin ADC ile korelasyonu	42
Tablo 19 : Beyaz küre ile blast yüzdesinin SGO ile korelasyonu	43
Tablo 20 : Hasta grubunda beyaz küre sayısına göre ADC değerleri	44
Tablo 21 : Hasta grubunda beyaz küre sayısına göre SGO değerleri.....	44
Tablo 22 : Blast yüzdelerine göre grupların ADC değerlerinin karşılaştırılması.....	45
Tablo 23 : Blast yüzdelerine göre grupların SGO değerinin karşılaştırılması..	46
Tablo 24 : Kontrol grubunda erkek ve kadın hastaların ADC değerleri	48
Tablo 25 : Kontrol grubunda erkek ve kadın hastaların SGO ortalamaları	48
Tablo 26 : Literatürdeki iliak kemik iliği DAG çalışmalarının sekans, b değerı, hasta sayısı, bölge/patoloji ve normal/patolojik ADC değerleri açısından karşılaştırması..	59

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

- Şekil 1** : Hasta grubunun şematik gösterimi. 19
- Şekil 2** : AML ve ALL tanılı hasta gruplarıyla, kontrol grubunda normal olguların $b= 600 \text{ sn/mm}^2$ (a) ve $b= 900 \text{ sn/mm}^2$ (b) iken sağ iliak kemik iliğinden ölçülen ADC değerlerinin dağılımını gösteren "box and whisker" grafiği 33
- Şekil 3** : Kontrol ve hasta grubunda $b= 600 \text{ sn/mm}^2$ (a) ve $b= 900 \text{ sn/mm}^2$ (b) iken sağ iliak kemik iliğinden ölçülen ADC değerlerinin dağılımını gösteren "box and whisker" grafiği 34
- Şekil 4** : Kemik iliği infiltrasyonunda maligniteyi öngörmede $b= 300, 600$ ve 900 sn/mm^2 iken iliak kemik iliği ADC ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi..... 35
- Şekil 5** : AML ve ALL tanılı hasta gruplarıyla, kontrol grubunda normal olguların $b= 600 \text{ sn/mm}^2$ (a) ve $b= 900 \text{ sn/mm}^2$ (b) iken sağ iliak kemik iliğinden hesaplanan SGO değerlerinin dağılımını gösteren "box and whisker" grafiği 39
- Şekil 6** : Kontrol ve hasta grubunda $b= 600 \text{ sn/mm}^2$ (a) ve $b= 900 \text{ sn/mm}^2$ (b) iken sağ iliak kemik iliğinden hesaplanan SGO değerlerinin dağılımını gösteren "box and whisker" grafiği 39
- Şekil 7** : Kemik iliği infiltrasyonunda maligniteyi öngörmede $b= 300, 600$ ve 900 sn/mm^2 iken sağ ve sol taraf SGO ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi.....40
- Şekil 8** : $b= 900 \text{ sn/mm}^2$ değerinde normal iliak kemik iliği ADC ve yaş ilişkisini gösteren box plot grafiği..... 46
- Şekil 9** : $b= 600 \text{ sn/mm}^2$ iken sol taraf normal iliak kemik iliği SGO ve yaş ilişkisini gösteren box plot grafiği..... 47

RESİMLER ÇİZELGESİ

- Resim - 1:** 55 yaş AML tanılı erkek hastada tip 1 kemik iliği sinyal paterni.....22
- Resim - 2:** 31 yaş AML tanılı bayan hastada tip 2 kemik iliği sinyal paterni.....22
- Resim - 3:** 51 yaş AML tanılı bayan hastada Tip 3 kemik iliği sinyal paterni.....22
- Resim - 4:** 42 yaş kontrol grubundaki erkek olguda tip 4 kemik iliği sinyal paterni.....23
- Resim - 5:** 25 yaş ALL tanılı erkek hastada DAG ve ADC haritasında ROI yerleştirilmesi.....24
- Resim - 6:** Kemik iliği ve havanın sinyal intensitesinin ROI yerleştirilerek hesaplanması.....25

KISALTMALAR

Az	:Eğri altında kalan alan
ADC	: Apparent diffusion coefficient
ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
AML	: Akut miyeloblastik lösemi
ASSET	: Array spatial sensitivity encoding technique
b	: Difüzyon duyarlılık faktörü
BK	: Beyaz küre
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BW	: Band width
DAG	: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
EPI	: Echo planar imaging
FDG	: Fluorodeoksiglukoz
FGE	: Fast gradiyent echo
FSE	: Fast spin echo
FOV	: Field of view (Görüntüleme alanı)
GE	: Gradiyent echo
HKH	: Hematopoetik kök hücre
KİA/B	: Kemik iliği aspirasyonu ve biopsisi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NEX	: Number of excitations
RF	: Radyo frekans
ROC	: Receiver Operating Characteristic
ROI	: Region of interest
SE	:Spin eko
SGO	: Sinyal gürültü oranı
S_{ort}	: Sinyal intensite
STIR	: 'Short-Tau Inversion Recovery'
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SSFSE	: Single shot fast spin echo
SSEPI	: Steady state echo planar görüntüleme
SSFP	: Steady state free precession
T1A	: T1 ağırlıklı
T2A	: T2 ağırlıklı

TE : Time to echo
TI : İnverson zamanı
TR : Time to repetition

GİRİŞ

Akut lösemiler miyeloid ve lenfoid öncül hücrelerin malign dönüşümü ve kontrolsüz çoğalması sonucu kemik iliğinde immatür hücrelerin artışıyla gelişen hastalıklardır (1). Lösemi hücreleri kemik iliğinde ve lenfoid dokularda çoğaldıktan sonra periferik kana geçerek diğer dokulara yayılır (2). Periferik yayma, kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi (KİA/B), akım sitometri incelemesi akut lösemilerin tanısında genellikle yeterli olmaktadır (3).

Hematolojik malignitelerde, konvansiyonel radyolojik inceleme ve bilgisayarlı tomografi (BT) kemik iliğinin difüz tutulumunu göstermede yetersizdir (4, 5). Normal erişkin kemik iliği (Kİ) yağlı özelliğinden dolayı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile T1-ağırlıklı (T1A) ve T2-ağırlıklı (T2A) görüntülerde hiperintens, yağ baskılı MRG sekanslarında hipointens izlenir (4). Travma, tümör veya enfeksiyon ile infiltrasyonu halinde, yağlı Kİ'nin kaybı, T1A görüntülerde izo veya hipointens, 'Short-Tau Inversion Recovery' (STIR) sekans ile elde olunan T2A görüntülerde hiperintens sinyalde izlenmektedir (6-9). Bu özelliği MRG'yi Kİ'ni tutan hemoproliferatif hastalıkların tanısında, daha çok tercih edilen duyarlılığı yüksek bir tanı aracı yapmaktadır (4). Bununla birlikte yağlı kemik iliği infiltrasyonu esasına dayanan görüntüleme bulguları nonspesifik olup travma, enfeksiyon, tümör, yağlı iliğin selüler iliğe dönüşümü gibi bir çok durumla karışabilmektedir (7).

Lösemik kemik iliği infiltrasyonu tipik olarak difüz şekilde izlenir ve T1A görüntülerde düşük sinyal, T2A STIR görüntülerde yüksek sinyal intensitesi izlenir. Ancak erken hastalık evresinde kemik iliği sinyali konvansiyonel MRG ile normal izlenebilir (10). Standart konvansiyonel manyetik rezonans (MR) sekansları ile neoplastik hücre infiltrasyonunun saptanabilmesi için kemik iliğinin %30'dan daha fazla tutulumu gerektiği, kemik iliğinin neoplastik hücrelerce %20'den az infiltrasyonunda ise normal kemik iliğinden ayırt edilemediği bildirilmektedir (11).

Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG) ile dokuda su moleküllerinin intravoksel rastgele mikroskopik hareketleri (Brownian hareket) in vivo olarak gösterilebilir. Açık difüzyon katsayısı ("Apparent Diffusion Coefficient" = ADC) ise su molekülünün hareketine bağlı değerini kantitatif olarak gösteren bir parametredir. Malign hücrelerde artmış hücresel yoğunluk ve çekirdek / sitoplazma oranı, azalmış

ekstraselüler boşluk nedeniyle su moleküllerinin serbest difüzyonunda kısıtlanma ve ADC değerlerinde azalma beklenir (12-14). Kas iskelet sisteminde kasların (15), kırıkdağın (16), yumuşak doku patolojilerinin (17, 18) nekrotik ve canlı tümör dokularının (19), travmatik kemik iliği ödeminin (20) ve metastazların kemoterapiye cevabının değerlendirilmesinde (21-23) yeni bir tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır.

Yakın zamanda kemik iliğini tutan lenfoma ve multiple myelom görüntülemesinde (24, 25) ve lösemi hastalarının tedaviye yanıtını değerlendirmede DAG'nin önemini gösteren çalışmalar yapılmıştır (26). Ancak literatürde yetişkin akut lösemi hastalarında kemik iliği blast yüzdesi ve kandaki beyaz küre sayısı ile ADC değerleri arasındaki ilişkiyi gösteren çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmadaki amacımız; akut lösemi tanılı erişkinlerde, tedavi öncesi iliak kemik iliği blast yüzdesi ve BK sayılarına göre DAG bulgularını karşılaştırmak ve DAG'nin invazif olmayan bir test olarak tanıda kullanılabilirliğini değerlendirmektir.

GENEL BİLGİLER

NORMAL KEMİK İLİĞİ

Kemik iliği, uzun ve aksiyel kemiklerin ortasında, trabeküler kemik kavimleri arasını dolduran dokuyu temsil eder. Kemik, trabekül ve ilik olmak üzere iki bileşenden oluşmaktadır. Kemik iliğinin osseöz kısmı süngerimsi kemiktir. Bu kemik birincil ve ikincil trabeküllerden oluşup, yapısal destek sağlamanın yanı sıra osteoblastik, osteoklastik ve osteositik görevler için mineral deposu olarak görev görmektedir (4). Kemik iliğinin hücresel yapısı karmaşık olup eritrosit, granülosit, monosit, lenfosit ve plateletler gibi vücuttaki oksijen dağılımını sağlayan, koagülasyon ve immun sistemin önemli bir parçasını oluşturan hücrelerin üretilmesini sağlayan kök hücreler içermektedir. Ayrıca makrofaj, adiposit, osteoblast, osteoklast ve adventisyal retiküler hücreler, hemopoetik hücrelerin diferensiyasyon, proliferasyon ve maturasyonu için gerekli besin ve sitokinlerin üretimini sağlamaktadır (27).

Erişkinlerde iliak kristada kemik iliğinin %50-60'ı hematopoetik hücrelerden oluşmaktadır (28). Kemik iliği, hematopoetik olarak aktif olup olmadığına göre ikiye ayrılmaktadır. Aktif ilik (kırmızı ilik) % 40 su, % 40 yağ ve % 20 protein içermekte olup bunun % 60'ı hematopoetik, %40'ı yağ hücrelerinden meydana gelmektedir. İnaktif ilik (sarı ilik) ise % 80 yağ, % 15 su ve % 5 protein içerir ve bunun %95'i yağ hücrelidir. Bu oranlara göre kemik iliğinin MRG özelliği değişmektedir (4).

Doğum sonrasında kırmızı iliğin sarı kemik iliğine dönüşümü simetrik dinamik bir şekilde, periferden (apendiküler iskelet) santrale (aksiyal iskelet) ve uzun kemiklerde, diyafizden metafize doğru gelişmektedir. Hayatın ilk dekadında önce epifiz ve apofizlerdeki kırmızı ilik, sarı kemik iliğine döner (29). Uzun kemiklerin medüller kavimlerinde izole veya birleşen hematopoetik adacıklar kalabilir (30, 31). Vertebralar, kostalar, kafatası ve pelvis aksiyal iskeleti oluşturur. Aksiyal iskelet, apendiküler iskelete göre daha yavaş ve daha az kemik iliği dönüşümü nedeniyle yaşam boyu kırmızı kemik iliği deposu olarak çalışmaktadır (32). Kırmızı ilik ağırlıkla aksiyal iskelette; sternumda, kostalarda apendiküler iskelette ise proksimal femur ve humerusta bulunur (30, 31). Yetişkinlerde kırmızı kemik iliği, apendiküler iskelette temel olarak iyi kanlanan metafizde aksiyel iskelette ise vertebral uç plakları

yakınında yer almaktadır (29, 33). Kemik iliği dönüşümü erişkin dönemde yavaşlar ve erişkin kemik iliği dağılım paterni 25 yaş civarında kazanılır (30, 31).

Yeni doğanda kemik iliği selüleritesi ortalama % 100 iken, bu oran çocukta % 70, erişkinde % 50, yaşlılarda ise % 30' a gerilemektedir. Hemostazı sağlamada kan hücrelerinin desteği yetersiz kaldığında, vücut kemik iliği geri dönüşümü ile kan hücresi üretimini arttırabilir. Geri dönüşüm sarı kemik iliğinin baskın olduğu bölgelerde kırmızı kemik iliğinin tekrar proliferasyonu ya da hiperplazisi anlamına gelmekte olup bu geri dönüşüm, kemik iliği dönüşümünde görülen paternin tersine gerçekleşmektedir. Geri dönüşüm tipik olarak sentripedal yolla, aksiyal iskeletten apendiküler iskelete doğru gerçekleşmektedir (34).

Hematopoez ihtiyacının arttığı kronik hemolitik anemilerde (orak hücreli anemi, talasemi, herediter sferositoz gibi) ve kemoterapi sırasında granülosit stimülan faktör verilen hastalarda kemik iliği hiperplazisi gelişebilir. Ayrıca siyanotik kalp hastalıkları, böbrek ve karaciğer yetmezliği, aşırı spor yapan erişkinlerde, uzun süreli menstrüasyonda, sigara kullanımı ve obezite gibi hematopoez ihtiyacının arttığı durumlarda da dönüşüm gecikebilir (32, 35, 36). Hemoglobinopati ve kronik enfeksiyon gibi anemiye yol açan hastalıklar, difüz kemik iliği hiperplazisine neden olabilir. Bu nedenle bu hastalıkların MRG tekniği ile kemik iliği malignitelerinden ayırmasını yapmak zorlaşmaktadır (37, 38). Sternum, skapula ve vertebra gibi hayat boyu selüler kemik iliği barındıran yassı kemiklerde geri dönüşüm daha hızlı gelişmektedir (39).

KÖK HÜCRE

Hematopoetik kök hücreler (HKH), kendi kendini yenileyebilme, multipotent hematopoetik kök hücreyi ve her türlü olgun kan hücre hattını oluşturma özelliğine sahip hücre tipleridir. Bu hücreler pluripotent ve multipotent olmak üzere 2 ana gruba ayrılmaktadır. Pluripotent kök hücreler (örneğin embriyonik kök hücreler) endoderm, mezoderm ve ektoderm tabakalarına farklılaşabilir. Multipotent kök hücreler ise çeşitli fetal ve erişkin dokudan izole edilebilmektedir. Hematopoetik kök hücreler mezenkimal kök hücre, nöronal kök hücre ve hepatik kök hücre gibi çeşitli özgün hücre hatlarını oluşturabilmektedir. Hematopoetik kök hücreler normalde hücre proliferasyon döngüsünde değildir ve çok az bir oranı gerektiğinde farklılaşmış progenitör hücreleri yapmak üzere proliferere olabilmektedir. Enfeksiyon, akut kanama

ya da kemoterapi gibi hematopoetik stres durumları, HKH'lerin proliferere olmasına neden olmaktadır. Lösemi ya da myeloproliferatif hastalıklar, sitopeni ya da aplastik anemi hematopoetik süreçteki bozulmaların sonuçlarıdır. Hematopoetik kök hücrelerin proliferasyon sürecinin düzeni genetik kontrol altındadır. Bu nedenle HKH'nin proliferasyon ve farklılaşma basamaklarının bilinmesi bozulmuş hematopoezin anlaşılması için önem taşımaktadır (40).

HEMATOPOEZ

Hematopoez, oksijeni vücuda dağıtmak, hemostaz ve immüniteyi sağlamak gibi farklı görevi olan hücre hatlarının üretilmesini sağlayan hassas olarak düzenlenmiş bir süreçtir. Hücrel ve hüremoral kontrol mekanizmaları bu sürecin işlemlerine katkı sağlamaktadır. Hücre dışı sinyaller ve transkripsiyon faktörlerinin ardışık ekspresyonları, HKH'lerin kendilerini yeniden oluşturmalarına ya da belli bir kan hücre hattına doğru farklılaşmaları ile sonuçlanır (41).

Hematopoetik kök hücreler; hematopoez süreci aşamaları sorunsuz işlediğinde T ve B hücresi, mast hücresi, eritrosit, nötrofil, monosit ve trombosit gibi periferik kan hücrelerine farklılaşır. Bu miyeloid ya da lenfoid multipotent kök hücrelerin kendi kendini yenileme kapasiteleri yoktur ancak periferik kan hücrelerine farklılaşabilirler (41).

LÖSEMİK KÖK HÜCRE

Lösemi patobiyolojisi için önemli kavramlardan biri de "lösemik kök hücre" varlığıdır. Lösemik kök hücre teorisine göre, bu hücrelerin kendilerini yenileyebilme ve klonal olarak lösemik progenitör hücreleri oluşturabilme yetenekleri bulunmaktadır. Bu yeni oluşan lösemik progenitör hücrelerin kendi kendini yenileme ve normal hematopoetik farklılaşma kapasitesinin olmadığı kabul edilmektedir. Bu konuyla ilgili olarak yapılan in vivo çalışmalar bu hipotezi desteklemektedir (42).

Lösemilerde, kemik iliği hücrelerinin gelişim aşamaları sırasında bir nesilde hücrelerin çoğalma hızının arttığı görülmektedir ve artan neoplastik klon kemik iliğinde çoğalıp diğer kemik iliği hücrelerinin yerini almaya başlar. Ayrıca anormal hücre sayısında periferik kandaki kan hücrelerinin yerini tutacak ölçüde bir artış görülür (2).

AKUT LÖSEMİLERİN TANIMI VE SINIFLANDIRMASI

Akut lösemiler hematopoetik öncül hücrelerin malign dönüşümü ve kontrolsüz çoğalması sonucu, kemik iliğinde immatür hücrelerin artışıyla gelişen hastalık grubudur (1). Kemik iliğinde çoğalan miyeloid ve lenfoid seri hücrelerinden köken almaktadırlar (43). Lösemi hücreleri kemik iliğinde ve lenfoid dokularda çoğaldıktan sonra periferik kana geçerek diğer dokulara yayılır (2).

Akut lösemiler genel olarak akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve akut myeloblastik lösemi (AML) olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Morfoloji, histokimya, immünoloji ve moleküler incelemeler ile sınıfı belirlenemeyen akut lösemilere akut farklılaşmamış indifferansiye lösemi denir (43).

Akut Lenfoblastik Lösemi

ALL, çocukluk çağında daha sık görülür ve tüm çocukluk çağı kanserlerinin ~%25'ini oluşturmaktadır. Yıllık insidansı coğrafi bölgelere göre değişmektedir ve ABD verilerine göre 1.4/100 000 oranındadır (44). Erkeklerde daha sık görülmekte olup erkek/kadın oranı 1.3/1.0'dır. Çocuklarda ALL, akut nonlenfoblastik lösemiden 4 kat daha fazla görülmektedir. Erişkin grupta ALL, yine bu yaş grubundaki akut lösemilerin %20'sinden, tüm malignitelerin %1'den daha azını oluşturmaktadır (45). Bimodal yaş insidans paternine göre 2-5 yaş arası ve 50 yaş üstünde olmak üzere iki kez zirve yapmaktadır (46). Baskın olarak lenfoblastlar veya immatür hematopoetik öncül hücrelerden gelişen heterojen bir grup hastalıktır ve löseminin en iyi tedavi edilebilen tipidir (47). Dünya Sağlık Örgütü tanımlamasına göre; kemik iliğinde lenfoid özellikler taşıyan blastların en az %25 oranında olması gerekmektedir (48).

Sitogenetik ve immünolojik fenotipik çalışmaları için kemik iliği incelemeleri yapılır. Ancak tanı aşamasında kemik iliğinden örnek alınamadığında akım sitometri incelemesi ve sitogenetik inceleme (ve gerektiğinde FISH incelemesi) periferik kandan yapılabilir (48, 49).

Erişkin ALL'li hastaların %7'sinde K₁ tamamen blastik hücrelerce infiltredir. Retikülin depozitlerde artma yaygındır, fibrozis nadiren gözlenir (46). Periferik kan yaymasında, lenfoblastlar az sitoplazmalı, yoğun nükleer kromatinli, çekirdekçiği ayırt edilemeyen hücrelerden, daha büyük, orta dereceli sitoplazmalı, dağınık kromatin yapılı, çok çekirdekçiği olan hücrelere değişkenlik gösterir (50).

Akut Myeloblastik Lösemi

Akut myeloblastik lösemi, kemik iliğinde ve periferik kanda immatür hematopoetik myeloid hücrelerin anormal çoğalması ile seyreden heterojen seyirli bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü tanımlamasına göre; periferik yaymada veya kemik iliğinde (500 hücre sayımında) myeloid özellikler taşıyan blastların en az %20 oranında olması gerekmektedir. AML'nin insidansı yaklaşık 3–4/100 000'dir. AML'nin ortalama tanı yaşı 65 olup, AML sıklığı yaş ilerledikçe artmaktadır. AML yetişkin yaş grubunda tüm lösemilerin %90'ını ve 10 yaş altı çocukluk çağı lösemilerinin ise %13'ünü oluşturmaktadır (51).

AML, ALL ile benzer klinik özelliklere sahiptir fakat morfolojik, immunofenotipik ve sitogenetik özellikleri farklılık göstermektedir. AML'de blastlar myeloid ya da monositik farklılaşma gösterir. Ayrıca %5-10 hastada blastlar eritroid ya da megakaryositik farklılaşma gösterebilmektedir. Akut lösemilerin sınıflandırılması; morfolojik, sitokimyasal bulgularla ve flow sitometri ile yapılmaktadır (51).

Lökosit sayısı hastaların çoğunda artmıştır. Tanı anında medyan lökosit sayısı yaklaşık $15 \times 10^9/L$ (15000 hücre/ μL) kadardır ancak hastaların %20'sinde hücre sayısı $100 \times 10^9/L$ (100000 hücre/ μL) 'den fazla, %25-40 hastada ise lökosit sayısı $5 \times 10^9/L$ (5000 hücre/ μL)'den azdır. Periferik yayma ile hastaların %95'inde myelodisplazi bulguları olsun ya da olmasın myeloblast saptanabilir (52). Sitopeni, nötropeni, normokrom normositer anemi, trombositopeni tanı anında saptanabilir. Hiperürisemi, LDH yüksekliği, hipokalemi hızlı tümör devinimi sonucu görülmektedir (53).

Kemik iliği aspirasyonu veya biyopsisi AML tanısı koymak için anahtar görevi görür. Kemik iliği genelde immatür veya blast hücreleri ile difüz infiltrerdir ve hiperselüler özelliktedir. Hastaların küçük bir kısmında hiposelüler kemik iliği görülebilir (54). İmmünohistokimyasal çalışmaların yapılabilmesi, blast oranı ve multilineage tutulumun miktarının belirlenebilmesi ve kemik iliği fibrozisi tanısının konulabilmesi için hastalardan KİA/B yapılmaktadır. Ayrıca hastaların iyi veya kötü sitogenetik prognostik özelliğinin belirlenebilmesi amacıyla konvansiyonel sitogenetik çalışmalar da yapılmaktadır. Tanı aşamasında kemik iliğinden örnek alınmadığında konvansiyonel sitogenetik inceleme (ve gerektiğinde FISH incelemesi) periferik kandan yapılabilir (48, 49).

KEMİK İLİĞİ BİYOPSİSİ & ASPİRASYONU

Kemik iliği biyopsisi, aspirasyon bulgularını destekleyen, aspirasyonda saptanamayan bazı bilgilere ulaşmamızı sağlayan aspirasyon ile aynı seansta uygulanabilen histopatolojik incelemeye olanak sağlayan bir işlemdir. Kemik iliği biyopsisi genellikle, kemik iliği yapısı, hücresellik oranının değerlendirilmesi, metastaz veya granülomatöz hastalık araştırılması, evreleme, primer veya sekonder myelofibrozis açısından değerlendirme ve kemik iliği aspirasyonunun yeterli olmadığı durumlarda kullanılmaktadır.

Kemik iliği biyopsisi işlemi için en uygun iki yer posterior iliak çıkıntı ve bunun tam altında yer alan iliumdur (3).

KEMİK İLİĞİ GÖRÜNTÜLEME TEKNİKLERİ

Düz Grafi

Düz grafiler kemik yapısı hakkında genel bir bilgi vermekte olup spesifik bulgular varlığında tanı koydurucu olabilmektedir. Ancak bir kemik iliği patolojisinin radyografik olarak belirgin hale gelmesi için %30'dan fazla trabekül kaybının olması gereklidir. Bu nedenle de kemik lezyonları tanısında düz grafilerin duyarlılığı düşüktür. Düz grafi; kemik iliği patolojilerinin ilk basamak değerlendirilmesinde ucuz bir tanı yöntemi olmakla birlikte, kemik iliği hakkında yeterli anatomik ve fizyolojik bilgi sağlamamaktadır (4).

Kemik Sintigrafisi

Kemik sintigrafisi kemiğin kan akımı, kemik metabolizması ve döngüsü gibi önemli fizyolojik bilgileri verir. Düşük radyasyon dozu ile tüm iskelet sisteminin görüntülenmesi klinik açıdan büyük avantaj sağlamakta olup duyarlılığı da yüksek bir tanı yöntemidir. Diğer yandan kemik sintigrafisinin özgüllüğü düşüktür ve diğer görüntüleme yöntemleri ile korele edilmesi sonrasında tanıya ulaşılabilmektedir (55).

Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi (FDG-PET)

Florodeoksiglukoz bir glikoz analogu olup, tüm vücut dağılımı modern PET görüntüleme ile değerlendirilebilir. FDG kemik iliği spesifik bir ajan olmamasına rağmen benign ve malign hastalıklarda kırmızı kemik iliği fonksiyonunu göstermede faydalı bilgiler verir. Diğer ajanlarla yapılan kemik iliği görüntüleme yöntemleri normal kemik iliğinde tipik tutulumu, aktif veya inaktif kemik iliğinde artmış veya azalmış tutulumu gösterirken, FDG-PET ile yapısal değişimden çok metabolik

aktivitedeki farklılık görüntülenir. Aktif hematopoetik kemik iliğinin FDG tutulum düzeyi ve dağılımı, yaş ve kemik iliği fonksiyonuna bağlı değişiklik gösterir (30).

Bilgisayarlı Tomografi

Bilgisayarlı Tomografi ile kemik iliğinin kemik bileşeni olan trabeküller oldukça iyi değerlendirilebilirken, infiltrat ile normal kemik iliği sınırını ayırt etmede yetersizdir. Ayrıca, kemik iliğinin simetrik olmayan dağınık metastazları BT ile tespit edilebilirken, lösemi gibi simetrik ya da yaygın tutulum yapan patolojilerde tanı zorlaşmaktadır. Bunların yanı sıra kemik iliği tutulumlarında, erken hematojen tümör odakları ile komşu dens kortikal kemik sınırında oluşan çizgisel artefaktlar da görüntü kalitesini ve dolayısıyla tanıyı etkileyebilmektedir. Bu nedenle kemik iliğinin değerlendirmesinde duyarlılığı düşüktür (4).

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik Rezonans Görüntüleme kemik iliğini değerlendirmede yağa yüksek duyarlılığı nedeniyle diğer görüntüleme yöntemlerinden üstündür. Birden çok düzlemde görüntüleme özelliği, yüksek kontrast çözünürlüğü ve yumuşak doku ayrıntısının daha net değerlendirilebilmesi nedeniyle kemik iliği hastalıklarında en duyarlı görüntüleme yöntemidir (4).

Uygulanan MRG tekniği dışında, kemik iliği MR sinyal intensitesini etkileyen üç faktör; yağ-su içeriği, kemik trabekül varlığı ve kontrast madde kullanımı olarak özetlenebilmektedir (56). Yağ içeriği hem kırmızı hem de sarı kemik iliğinin sinyal intensite paternini belirleyen ana bileşendir (57). Kemik iliğinin yağdan ve sudan zengin olması MRG'de kemik iliği sinyalinin güçlü olmasını sağlar. Kemik iliğinde, lipid su dengesinin değişikliği MRG'de kemik iliği sinyal yoğunluğunu etkileyen temel faktördür (58).

Normal kemik iliği varyasyonları ve lezyonlar en iyi T1-ağırlıklı spin-eko (T1A SE) ve yağ baskılı olan T2A STIR MR görüntülerde izlenebilmektedir (4, 27, 56, 57).

T1A ve T2A spin-eko görüntüleme

Lipid protonlarının T1 relaksasyon süreleri kısa olduğundan sarı kemik iliğinde T1A spin eko (SE) sekansta cilt altı yağa benzer yüksek sinyal intensitesi izlenir. Sarı kemik iliğinden daha fazla su içeriği olan kırmızı ilik ise T1 ağırlıklı SE sekansta cilt altı yağ dokudan daha düşük, kas ve intervertebral diskten daha yüksek sinyalde

izlenir. Benign ya da malign bir çok lezyon, T1A SE sekansda kas ile benzer veya düşük sinyalde izlenirken ve arka planda sarı ilik ile yüksek kontrast sağlanır (10).

Kemik iliğinin MR ile görüntülenmesinde, kırmızı ve sarı kemik iliğinde bulunan adipositlerdeki lipid içeriğini en iyi gösteren, yüksek duyarlıklılı en önemli sekans T1A SE sekansdır. Kırmızı kemik iliği için sinyal normalliliği kriteri sağlayan güvenilirliğı kesinleşmiş tek MRG sekansdır. Kemik iliğindeki fokal değişimlere çok duyarlıdır ve lezyonları saptamada kullanılır. T1A SE sekansın yağ görüntülemeye iki önemli zayıflılı mevcuttur. Bunlar, kemik iliğı patolojilerinde T1A SE sekansının özgülülüğünün düşük olması ve yağa aşırı duyarlı olmasıdır. Bunun nedeni, lezyonu normal kemik iliğı yağında azalma ya da kaybolma şeklinde tanımlamasıdır. Kemik iliğı patolojisi bulunsa bile, kalan yağ dokusu nedeniyle T1A görüntüler yanlılıkla normal kemik iliğı olarak yorumlanabilir. Sonuç olarak, T1A SE görüntülerle kemik iliğı infiltrasyonu her zaman dışlanamaz (4, 57).

Kemik iliğı lezyonlarında yağ baskısız T2A SE sekansı, normal sinyal intensite standardının olmaması nedeniyle tanısal değerlendirmede kullanılamaz. Ayrıca fokal kemik iliğı lezyonlarında da duyarlılığı kısıtlıdır. Çünkü birçok kemik iliğı lezyonunda su içeriğı kısıtlı ve değişkendir. Medüller kavitenin önemli hacim değişikliklerine izin vermeyen bir alan olması, yağ ve su içeriklerinin bu değişken davranışını açıklayabilir (57). Kas ve iskelet sistemi MRG'de yağ baskılı incelemeler tanıda önemli rol oynamaktadır. Yağ baskılama tekniğı sıvı duyarlı sekanslar (proton dansite veya T2A) veya kontrastlı T1A sekanslar ile beraber kullanılabilir. Yağ baskılı görüntüleme ile fokal lezyon ile komşu kemik iliğindeki sinyal intensite kontrastı fokal lezyonun yüksek sinyal intensitesinde olmasına veya komşu kemik iliğinin düşük sinyal intensitesinde olmasına bağlı azalabilir. Bununla birlikte, bazı kemik iliğı alanları yağ baskısız sekanslarda alıcı sargılarının yakın olması nedeniyle güçlükle seçilir ve bunlar yağ baskılı imajlarda daha kolay görülür. Bundan dolayı yağ baskılı incelemeler sıvı duyarlı sekansların kemik iliğı lezyonlarını yakalamadaki duyarlılığı artırır. Lezyonlar, sıvı duyarlı yağ baskılı sekanslarda arka plana göre daha yüksek sinyal intensiteli olarak izlenir. T1A sekansda İV kontrast madde enjeksiyonu sonrasında da yağ baskılı görüntüleme alınabilir. Bu sekansda lezyonlar normal kemik iliğine kıyasla daha fazla kontrastlanmaktadır. Kemik iliğindeki yağdan gelen sinyalleri baskılayarak kemik iliğı lezyonlarının tespitini kolaylaştırır (4, 57).

Lipid ile aynı frekansta radyofrekans (RF) pulsü, eksitasyon pulsundan önce sıra ile uygulandığında T1 relaksasyon zamanı yağ ile benzer olan dokulardan (örn., hematoma, kontrastlanan dokular) gelen sinyalleri etkilemeden yağdan gelen sinyaller baskılanabilir. Hızlı (veya turbo) SE T2A sekans kullanırken yağ baskılama kullanımını gerektirmektedir. Bu seçici yağ baskılama tekniği aşırı duyarlılık artefaktına duyarlıdır. Bu nedenle yüksek magnetik alan homojenitesi ve yüksek magnetik alan gücü gerektirmektedir. İnceleme alanında metal ya da hava olması halinde ya da görüntüleme alanı geniş tutulduğunda, meydana gelen yağ baskılama homojen olmaz. Yanlışlıkla su sinyalinin baskılanması, patolojilerin gözden kaçmasına neden olabilir (58, 59).

Alternatif olarak STIR sekansı inhomojen magnetik alandan daha az etkilenir. Bu sekansda 180 derece RF pulsü sekansın başında uygulanarak longitudinal magnetizasyon ters döner, böylece dokulardan gelen sinyaller arasındaki fark belirginleşir. Yağın longitudinal magnetizasyonunun sıfıra geldiği inversiyon zamanı (TI) seçildiğinde yağdan gelen eko sinyali baskılanır ve kemik iliği anormallikleri daha belirgin olur (60). 1.5 T tarayıcıda, 150-170 ms aralığında bir TI kullanımı ile baskılama yapılmaktadır. STIR tekniği kemik iliği lezyonlarının tespitinde son derece hassastır ve bazı çalışmalarda T1A görüntülerden üstün bulunmuştur (61). Ancak T1 relaksasyon zamanı yağ ile benzer lezyonlar da baskılandığından bu tekniğin spesifitesi düşüktür. Ayrıca, STIR sekansı onkolojik görüntülemelerde kemik iliği lezyonuna komşu alandaki geniş ödem alanı lezyonun abartılmasına yol açabilir (10).

Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme

Partiküllerin sıvı ve gaz içerisinde serbest hareketine "Brownian hareketi" denilmektedir (62). Bütün moleküllerin ortalama hareketi sıfır olmasına rağmen moleküller bir süre sonra başlangıç noktasından farklı bir noktada olurlar. Uygun ortamda bu hareket ısı kaybı olmadıkça kendiliğinden başlar ve sonsuza kadar, her yönde, birbirine eşit bir şekilde devam eder. Partiküllerin belli bir zaman içindeki, ortalama hareket uzaklığının; partikül boyutuna, ortam yoğunluğuna ve ısısına bağlı olduğu formüle edilerek Brownian hareketi istatistiksel olarak verilebilmiştir (63). Difüzyon katsayısı ve moleküler yer değiştirme arasındaki bu ilişki 'Einstein ilişkisi' olarak tanımlanmaktadır.

$$\Delta r^2 = 2 D \Delta t$$

Δr^2 (bir boyuttaki moleküllerin tüm yer değiştirmesinin karekökü)

Δt (difüzyon zamanı)

Bu formüle göre ortalama yer değişiminin karekökünün geçen zamanın kareköküne oranı bize çalışılan sıvının D (difüzyon katsayısı sabiti) değerini verir. Bu değer moleküler düzeyde hareketliliğin ölçüsü olarak da kabul edilebilir (63, 64).

İnsan vücut sıcaklığında su molekülleri herhangi bir engel olmadan 50 ms`de yaklaşık 30 μm hareket eder. Çoğu insan hücresinin aynı sırada bir düzen içerisinde olmasından ve hücre içi daha küçük boyutlara sahip yapılar olduğundan, su moleküllerinin karşılaşacağı engel belirgindir. Sonuç olarak dokulardaki suyun hareketi ne tamamen özgürdür ne de rastgeledir. Hidrofobik lipid içeren hücre zarlarının, hücre içi organellerin, makromoleküllerin, duktus ve kan damarları gibi tübüler yapıların etkileşimleri tarafından modifiye edilir. Yani, dokudaki suyun hareketi dokunun mikroskobik yapısı ile ilgilidir (13).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, su moleküllerinin dokudaki difüzyonuna bağlı hareketinin sinyal intensite değişikliğine dayanan invazif olmayan bir görüntüleme tekniğidir. Biyolojik dokuların organizasyonu ve mikroyapıları hakkında bilgi sağlayarak organ ve dokulardaki çeşitli patolojilerin ayırıcı tanısına yardımcı olmaktadır (65). Biyolojik dokulardaki su difüzyonundaki kısıtlanmanın derecesi hücre membranlarının sağlamlığı ve doku selüleritesi ile orantılıdır. Su moleküllerinin hareketi, yüksek hücre yoğunluğa sahip dokularda daha fazla kısıtlanmaktadır. Bunun nedeni lipofilik hücre membranlarının hem intraselüler hem de ekstraselüler su moleküllerinin hareketine engel olmasıdır. Düşük selüeriteye veya hasarlı hücre membranına sahip alanlarda, su moleküllerinin difüzyonu için daha geniş ekstraselüler mesafe oluşmaktadır. Bu durum moleküllerin ekstraselüler alandan intraselüler alana defektif hücre membranlarını kullanarak serbestçe geçmesine neden olmaktadır. İncelenen alanın DAG'si eş zamanlı olarak perfüzyonu ve difüzyonunu gösterdiğinden, biyolojik dokulardaki difüzyon farklılığına bağlı olarak anormal ve normal alanlar ayırt edilebilmektedir (22).

MRG ile Difüzyonun Ölçümü

Difüzyon ağırlıklı MR sekansları çoğu standart MR sekansına difüzyon gradientleri ekleyerek elde edilebilir. İlk defa 1965 yılında Stejskal-Tanner yöntemi kullanılarak MRG ile difüzyonun ölçümü mümkün olmuştur. Bu yöntemde standart SE sekansını difüzyona duyarlı hale getirmek için 180 derece radyofrekans (RF) dalgasından önce ve sonra güçlü gradientler uygulanır (66).

DAG ile dokulardaki su protonlarının rastgele hareketine bağlı difüzyon miktarı değerlendirilebilmektedir. Dokulardaki su moleküllerinin difüzyonu, hücre sayısına, hücreler arası bağlantılara, hücre içi organellere, ekstraselüler sıvı miktarına ve makromoleküllere bağlı olarak değişiklik gösterir. Dokulardaki su protonlarının hareketi difüzyon duyarlı sekansların kullanımı ile görüntülenebilir. Difüzyon ağırlıklı görüntülemeye temel sekans olan ekoplanar spin eko sekasta 180° RF pulsundan önce uygulanan gradient ile spinlerde faz kaybı oluşturulur. 180° RF pulsundan sonra uygulanan gradient ise spinleri tekrar aynı faza getirmeyi sağlar. Ancak hareketli protonlar ikinci gradientin etkisine maruz kalmadıklarından dolayı faz kaybı devam eder. Buna bağlı serbest difüzyon sinyal kaybı görülür. Difüzyonun kısıtlandığı durumlarda ise sinyal artışı olur (67).

Dokunun voksel başına sinyal yoğunluğu aşağıdaki formülle hesaplanabilir.

$$SI = SI_0 \times \exp(-b \times D)$$

SI 0: T2A görüntüdeki sinyal intensitesi

D: Su molekülünün difüzyon katsayısı

b: Difüzyon duyarlılık faktörüdür. Şu formül ile hesaplanır:

$$b = \gamma^2 G^2 t^2 (T - t/3)$$

b: Difüzyon duyarlılık faktörü

γ: Giromanyetik oran

G: Gradiyent puls amplitüdü

T: iki gradient pulsu arasındaki süre

t: Uygulanan gradientin süresi

Bu denklemden sinyalin difüzyon ağırlığını; “b” değeri, yani uygulanan ekstra gradient pulsunun gücü ve süresi belirler. Milimetrekare ya da santimetrekarede saniye (sn/mm²) cinsinden ifade edilir. Difüzyon ağırlıklı bir görüntü elde edebilmek için uygulanan gradientlerin amplitüdü yüksek, uygulama süresi ise kısa olmalıdır

(68, 69). Difüzyon ağırlıklı görüntüleme için genellikle 400-1000 sn/mm² arasında b değerleri kullanılmaktadır. Görüntülerde “b” değeri arttıkça difüzyon ağırlığı artar ve serbest difüzyon bölgeleri siyah olarak görülür. “b” değeri düştükçe görüntünün difüzyon etkisi azalır ve daha çok T2 etkisi ortaya çıkar (63, 65, 70).

Bu yöntemle difüzyonun in vivo ölçümü ancak güçlü gradientlerin geliştirilmesinden sonra mümkün olabilmektedir. Sinyal kaybının derecesi, difüzyon sabitinin üssü, kodlama gradientinin gücü ve süresi ile doğru orantılıdır. Pratik uygulamada bunun anlamı; düşük difüzyon sabitli maddelerin, gradient puls uygulanmasından sonra, yüksek difüzyon sabitli maddelere göre daha az sinyal kaybı gösterecekleri beklentisidir. Böylece belirli bir difüzyon kodlama gradienti için yüksek difüzyon sabitine sahip maddeler, düşük difüzyon sabitine sahip maddelere oranla daha hızlı sinyal kaybedeceklerdir. Yüksek D değerine sahip alanlarda, düşük D değerli alanlara göre daha fazla sinyal düşüşü ve görüntü kontrastı ortaya çıkacaktır (70).

Difüzyon katsayısı, difüzyon denkleminde elde edilen sinyalin doğal logaritması ile b değeri grafiğinin çizilmesi ile hesaplanabilir ve bu eğrinin eğimi katsayıyı verir (71). Biyolojik dokularda difüzyon katsayısı yerine, ADC terimi kullanılır. Fick kanununa göre; gerçek difüzyon, konsantrasyon gradiyentine bağlı olarak moleküllerin net hareketidir. MRG ile konsantrasyon gradiyentine bağlı moleküler hareket; termal gradient, basınç gradiyenti ya da iyonik etkileşimlerin sonucundaki moleküler hareketten net olarak ayırt edilemez. Mikroskopik su hareketinin ölçümü difüzyon görüntüleme ile yapılır ancak, ölçümü yapılan hareketin ne olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Bu yüzden, DAG ile su moleküllerinin hareketinin ölçümü sırasında D ile simgelenen gerçek difüzyon katsayısı yerine, sadece ADC hesaplanabilmektedir. Canlı ortamda ölçülen sinyal kaybı cansız ortamdaki farklı olarak sadece su difüzyonuna bağlı değildir. Damar içi kan akımı, BOS akımı ve kalp atımları gibi faktörlerden de etkilenmektedir. Bu nedenle daha iyi tanımlamak için ‘görünür ya da açık’ ifadesi kullanılmaktadır. Değiştirilebilen güçlü gradientler (farklı b değerleri) ile görüntüler elde edilerek ADC hesaplanabilir. ADC değeri, manyetik alan ve gradientin gücünden bağımsız olarak suyun rastgele hareketi için kantitatif bir değerlendirmeye imkan sağlar. Dolayısıyla yukarıdaki formülü şöyle modifiye etmek daha uygun olacaktır.

$$SI(\text{Sinyal İntensitesi})=SI_0 \times \exp^{-b \times ADC}$$

Difüzyon görüntüleri çok kullanışlı olmasına rağmen görülen sinyal intensitesi tamamen difüzyon sabitini yansıtmaz. Bunun nedeni difüzyon ağırlıklı görüntünün sadece difüzyon ağırlığından (b değeri bağımlı) değil, T_2 ve/veya proton yoğunluğundan da etkilenmesidir. Yani T_2A hiperintens lezyonlar kısıtlanmış difüzyon olmasa da DAG'de yüksek sinyalli görünür ve kısıtlanmış difüzyon ile karışır. Buna T_2 parlaması (T_2 shine-through) denir. Dokudaki ADC değerinin ölçülebilmesi için en az iki farklı b değeri olmalıdır. Her bir b değeri ile bu b değerine karşılık gelen sinyal intensitesinin doğal logaritması arasında lineer bir grafik elde edilir. Bu grafiğin negatif eğimi ADC değerini verir. Bu logaritmik değerlerle daha sonra ADC görüntü haritası oluşturulmaktadır.

İki farklı b değeri için;

$$ADC = (\log SI_1/SI_2) / (b_2 - b_1) \text{ olur.}$$

ADC değeri patofizyolojik olaylara çok duyarlıdır. Membran geçirgenliğindeki bozulma ilk olarak ADC'yi etkilemektedir. ADC hesaplamasının başka bir avantajı da T_2 etkisinin görüntü oluşumundaki etkisinin yok edilmesidir. DAG'lerde kısıtlanmış difüzyon yüksek sinyalli, hızlı difüzyon ise düşük sinyalli olarak izlenir (70). ADC haritası, ölçülen difüzyon büyüklüğünün mutlak değerini gösterir; yani kısıtlanmış difüzyon düşük ADC değeri ve düşük sinyal; hızlı difüzyon ise yüksek ADC değeri ve yüksek sinyal olarak izlenmektedir. ADC haritası sinyal değerlerinin DAG'deki tam tersi olduğuna dikkat edilmelidir (69).

DAG MR görüntülemeye genel kabul görmüş esaslara göre; yüksek b değerlerinde DAG de yüksek, ADC haritada düşük sinyalli alanlar genel olarak yüksek hücreli tümör, nadiren apse, visköz sıvı veya kan içeriği olarak kabul edilir. Her ikisinde de yüksek sinyalli alanlar T_2 parlama etkisi; likefaksiyon nekrozu; ikisinde de düşük sinyalli alanlar fibromüsküler doku, yağ veya duyarlılık artefaktı olarak kabul edilir (71).

Difüzyon Ağırlıklı Görüntülemede Artefaktlar

DAG'nin en önemli dezavantajı anatomik detayın konvansiyonel sekanslara göre yetersiz olmasıdır. Bu durum sekansın çok güçlü gradientler gerektirmesi ve sinyal-gürültü oranının yeterli düzeyde olmamasından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle konvansiyonel MRG sekansları eşliğinde değerlendirme yapılmalıdır. EPI sekansı manyetik duyarlılık artefaktına çok duyarlıdır (70). Özellikle kas-iskelet sistemi görüntülemesinde hava ve kemik veya yumuşak doku ara yüzlerinde ortaya çıkan aşırı duyarlılık (*susceptibility*) artefaktı major kısıtlamalardandır. Ayrıca yerleştirilen metal implantlara aşırı duyarlı olması nedeniyle oluşan geometrik distorsiyonlar da kontrastı azaltan sorunlardandır (13).

Hasta hareketi de diğer önemli artefaktır. Bu yüzden DAG de görüntü elde etmek için çok hızlı sekansların kullanılması şarttır. Hareket, görüntü kalitesini bozar ve ADC ölçümlerinin güvenilirliğini azaltır. Hızlı ya da ultra hızlı görüntüleme teknikleri ile bu artefaktın önüne geçilmiştir. En belirgin hareket artefaktı hayalet artefaktıdır. Nedeni faz kodlama basamakları arasında olan hareket nedeni ile faz kontaminasyonu olmasıdır. Bu artefaktan kurtulmanın yolu Navigator Eko tekniği ile faz kodlamanın düzeltilmesidir (64, 72).

Difüzyon Ağırlıklı Görüntülemenin Klinik Kullanımı

SE sekansların görüntü kaliteleri sinyal gürültü oranının yüksek olması ve duyarlılık artefaktlarına kısmen duyarsız olmaları nedeniyle iyidir. Ancak uzun veri toplama zamanı gerektirmeleri ve buna bağlı hareket artefaktlarının fazla olması dezavantajıdır. Bu hareket artefaktlarını azaltmak için, ilave navigatör ekolar eklenmiş veya veri toplama zamanını düşüren k-uzayı teknikleri kullanılmıştır (73, 74).

Sonraki çalışmalarda difüzyon gradientleri SSFP sekansına eklenerek, iyi görüntü kalitesi ve daha kısa veri toplama süresinde başarılı sinyal gürültü oranı (SGO) elde edilmesine rağmen, kantitatif analize olanak sağlamaması dezavantajıdır (75).

“*Single Shot Echo Planar Imaging*” (SSEPI) sekansı hızlı görüntüleme zamanı ve iyi SGO sağlaması nedeni ile beynin DAG'sinde en çok kullanılan sekanstır (76). Abdomende difüzyonla ilgili çalışmalar ultrafast dizinlerin tanımlanmasıyla gerçekleştirilmiş olup tüm bilgiyi tek nefeste elde etmeyi olanaklı kılmıştır. Böylece

SGO düşüren ve nicel analizleri zorlaştıran artefaktlar azaltılmıştır. Bu ultrafast dizinler 30-60 ms civarında bilgi toplayan ekoplanar görüntüleme dizinleridir. Böylece makroskopik düzeyde fizyolojik hareketlerin neden olduğu artefaktlar azaltılmış olur (77).

SSEPI sekansı DA-MRG sinyaline katkıda bulunan difüzyon ve relaksasyon etkilerini ayırabilmesi sebebiyle difüzyonun sayısal ölçümünde tercih edilen bir sekans haline gelmiştir (75). SSEPI sekansı, difüzyon etkilerinin kesin ölçümünü sağlayarak, görüntü içindeki farklı sinyalleri eleyebilmekte ve takip çalışmalarda karşılaştırma yapılmasına olanak sağlamaktadır (65, 70).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme klinikte ilk olarak nöroradyoloji alanında kullanılmıştır (78). Akut inmenin tanısı, multiple skleroz, tümör ve beyin apsisi karakterizasyonunda kullanılmaktadır (79-82). Eko-planar görüntüleme sekanslarının geliştirilmesi abdomen ve pelvis görüntülemesinde de kullanılmasını sağlamıştır (83, 84).

DAG abdomen görüntülemesinde benign ve malign hepatik lezyonların ayırımında rutin pratikte kullanılmaktadır (85). Böbreklerde hidronefroz-piyonefroz ayırımında, akut ve kronik renal yetmezlik ayırımında, renal arter stenozunu değerlendirmede kullanılmakla beraber çocuklarda vezikoüreteral reflü hastalığında ümit vaat eden çalışmalar mevcuttur (86, 87).

Kas iskelet sistemindeki kasların (15), kırırdağın (16), yumuşak doku patolojilerinin (17, 18) nekrotik ve canlı tümör dokularının (19), travmatik Kİ ödeminin (20) ve metastazların kemoterapiye cevabının değerlendirilmesinde (17, 21-23) DAG yeni bir tanı yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Son yıllarda vertebra kırıklarının değerlendirilmesinde, osteoporotik / neoplastik ayırımında ve kemoterapi sonrası tümör takibini değerlendirmede önemli potansiyeli olduğu anlaşılmıştır (21, 88, 89).

Yakın zamanda hematolojik malignansiler alanında, lenfoma ve multiple myelom tanısına yardımcı olmaya (24, 25) ve lösemi hastalarının tedaviye yanıtını değerlendirmeye yönelik çalışmalar yapılmıştır (26). Tüm vücut DAG ile maligniteleri saptama ve tedaviye yanıtı değerlendirme amaçlanmıştır (65, 90, 91).

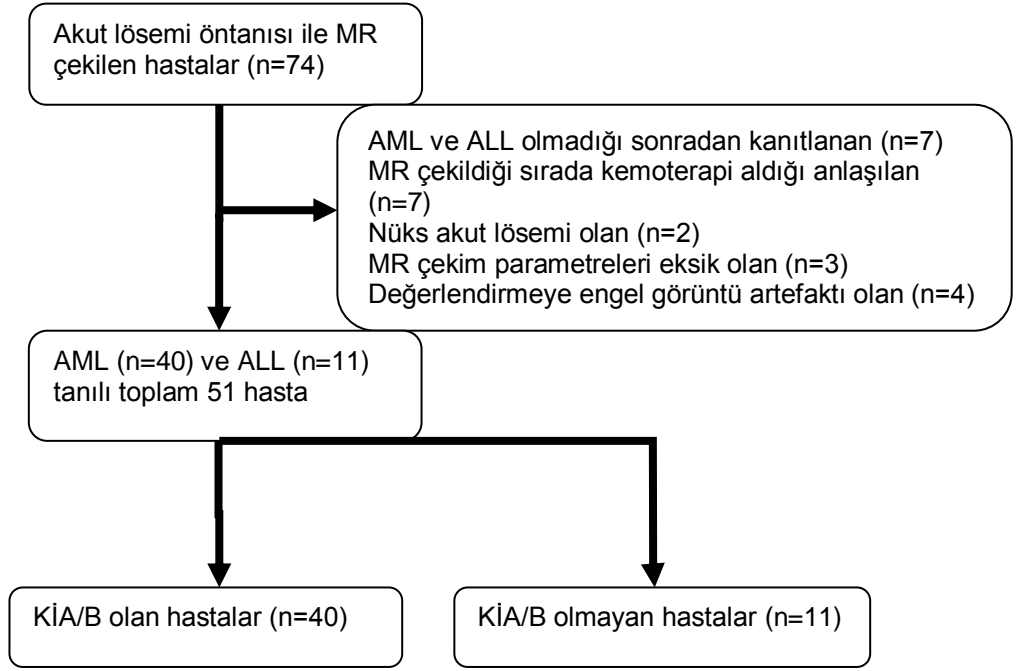
GEREÇ ve YÖNTEM

ÇALIŞMA GRUBU

Çalışmamız için Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulundan (06.08.2013 tarih ve 11 sayılı karar) onay alındı. Çalışma öncesinde tüm hastalar tetkikin içeriği, amacı ve uygulanışı konusunda bilgilendirildi ve aydınlatılmış onamları alındı.

Ocak 2013 ve Eylül 2014 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji polikliniğinden akut lösemi ön tanısı ile Radyoloji kliniğine yönlendirilen ve MR çekimi için engel durumu olmayan yetişkin 74 hasta çalışmaya alındı. Hastaların iliak kemiklerini değerlendirmek amacıyla pelvik MR çekildi. Bu hastalardan histopatolojik olarak sonradan akut lösemi olmadığı anlaşılan (n=7), MR çekildiği tarihte remisyon indüksiyon kemoterapisi aldığı anlaşılan (n=7), nüks akut lösemi tanısı olan (n=2), çekim parametreleri eksik olan (n=3) veya görüntü artefaktı nedeniyle değerlendirme yapılamayan (n=4) hastalar çalışma kapsamı dışında bırakıldı. Remisyon indüksiyon tedavisi veya başka bir malign hastalık nedeniyle kemoterapi almamış AML (n=40) ve ALL (n=11) tanılı 51 hasta (26 Erkek, 25 Kadın, ortalama 54.2 yaş \pm 17.5, ortanca 58, aralık 18-86 yıl) çalışma grubunu oluşturdu. Hasta grubunda K1A/B yapılmış 40 hasta (20 Erkek, 20 Kadın, ortalama 52.4 yaş \pm 18.08, ortanca 54, aralık 18-86 yıl) ve K1A/B yapılmamış 11 hasta (6 Erkek, 5 Kadın, ortalama 60.55 yaş \pm 13.94, ortanca 63, aralık 32-78 yıl) vardı. K1A/B yapılmamış 11 hastanın tanısı periferik yayma mikroskopik incelemeleri ile konuldu. Hasta grubunun oluşumu şekil - 1'de şematik olarak gösterilmiştir.

Kontrol grubunu hemoproliferatif hastalığı olmayan, herhangi bir nedenle daha önce kemoterapi almamış, başka sebeplerle pelvik MR tetkiki yapılan, hasta grubu ile benzer yaş ve cinsiyette 30 kişi (11 Erkek, 19 Kadın, ortalama 50.9 yaş \pm 13.92, ortanca 49, aralık 26-80 yıl) oluşturdu. Kontrol ve hasta grupları yaş ve cinsiyet dağılımı açısından karşılaştırıldı.



Şekil - 1: Hasta grubunun şematik gösterimi.

MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

Tüm olgularda tetkikler, 1.5 Tesla süperiletken magnet (Signa Excite HD, GE Healthcare, Milwaukee, WI, ABD) ve 8 kanallı vücut sarmalı kullanılarak elde edildi. Kullanılan MRG cihazının gradiyent gücü her ekseninde 33 mT/m, maksimum gradiyent gücüne ulaşım zamanı 275 ms ve “slew rate” değeri 120 mT/m/ms idi. Bu çalışmada geometrik bozulmanın minimum olması için geniş FOV (40 cm), kalın kesit kalınlığı (8 mm) minimum TE süresi kullanıldı.

Tüm incelemeler supin pozisyonda yapıldı. Sagittal ve aksiyal T1A “Fast Gradyent Echo” (FGE) lokalizer görüntüler üzerinden, krista iliakadan iskiyum pubisin bitimine kadar pelvis pozisyonuna göre, çekim protokolümüzdeki sekansların planlaması yapıldı. Daha sonra, axial düzlemde T1A FSE ve T2A STIR FSE sekans kullanılarak konvansiyonel görüntüler elde edildi. Tüm olgularda T1A ve T2A STIR FSE sekanslar yaklaşık 2 dakika 15 saniyede tamamlandı. Çekim parametreleri tablo - 1’de verildi.

DİFÜZYON AĞIRLIKLI GÖRÜNTÜLEME

Konvansiyonel MRG incelemenin ardından, difüzyon ağırlıklı görüntüler transvers düzlemde “*Single Shot Echo Planar Imaging*” (SSEPI) sekansı kullanılarak elde edildi. Difüzyon ağırlıklı görüntülerdeki EPI sekansında hareket artefaktını azaltmak ve SGO’yu artırmak için paralel görüntüleme faktörü '*Array Spatial Sensitivity Encoding Technique*' (ASSET)= 2 seçildi. MRG cihazında difüzyon ağırlıklı görüntüler, $b=0$ sn/mm² ve $b= 300, 600, 900$ sn/mm² değerleri ile her 3 yönde (x,y,z) difüzyon duyarlı gradiyentler kullanılarak farklı üç ayrı görüntü elde edildi. TR değerleri $b=300, 600$ ve 900 sn/mm² için sırasıyla 4200, 4900 ve 5575 msn olarak belirlendi. Her sekans için diğer çekim parametreleri tablo - 1’de verilmiştir.

RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Elde edilen MR ve difüzyon ağırlıklı görüntüler iş istasyonuna (Advantage Workstation 4.3; GE Healthcare) aktarıldı. Konvansiyonel MRG ve DAG tetkikleri önce T1A FSE ve T2A STIR FSE sekanslar, takiben DAG olacak şekilde aynı anda klinik ve histopatolojik sonuçlara kör olarak biri 8 yıllık uzman (AK) ve diğeri ise 4 yıllık asistan (BT) olan iki okuyucu tarafından ortak görüş birliğinde değerlendirildi.

Tablo 1: Pelvik MR ve DAG çekim parametreleri

	T1A	STIR	DAG b =300/ 600/ 900 sn/mm ²
TE (ms)	10,8	35	86,8
TR (ms)	5000	7025	4200/4900/5575
Echo train length	3	20	-
İnversiyon zamanı (ms)	-	145	-
BW (kHz)	31,25	41,67	-
Matris (FazXFrekans)	352x224	320x192	128x96
NEX	1	3	6
Kesit kalınlığı (mm)	8	8	8
Kesit aralığı (mm)	1,5	1,5	1,5
FOV (cm)	40x40	40x40	40x40
Görüntüleme zamanı (sn)	48	91	313

BW: Band width (Bant genişliği), DAG: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, FOV: Field of view

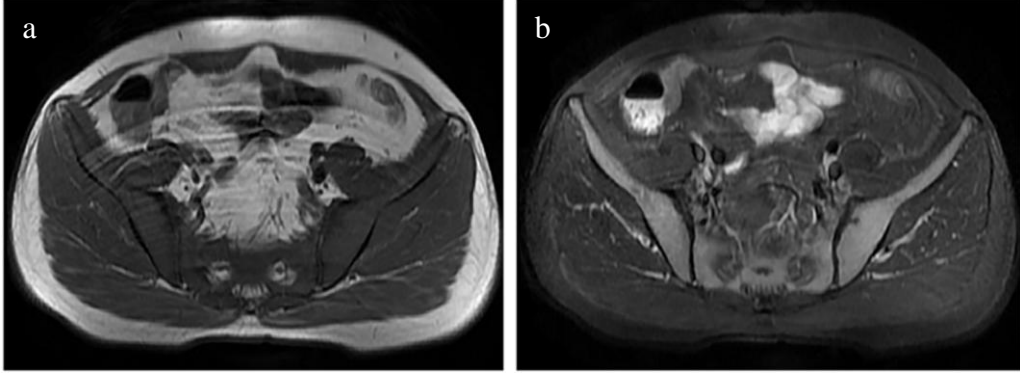
(Görüntüleme alanı), NEX: 'Number of excitations, TE: Time to echo (Eko zamanı), TR: Time to repeat (Tekrarlama zamanı)

Kemik iliği görünümünün tiplendirilmesi için T1A FSE ve T2 STIR FSE görüntüleri kullanıldı. Kemik iliği sinyal paterni sınıflaması T1A için aynı kesitteki yağ ve T2A için aynı kesitteki kas sinyal intensitesleri karşılaştırılarak yapıldı. Buna göre tip 1; T1A homojen difüz hipointens ve T2A homojen difüz hiperintens, tip 2; T1A yaygın heterojen hipointens ve T2A yaygın heterojen hiperintens (patolojik sinyalli alanlar >%50), tip 3; T1A nadir heterojen hipointens ve T2A nadir heterojen hiperintens (patolojik sinyalli alanlar <%50) ve tip 4; T1A homojen hiperintens ve T2A homojen hipointens sinyal özelliğine göre sınıflama yapıldı (Tablo - 2) (Resim 1, 2, 3, 4).

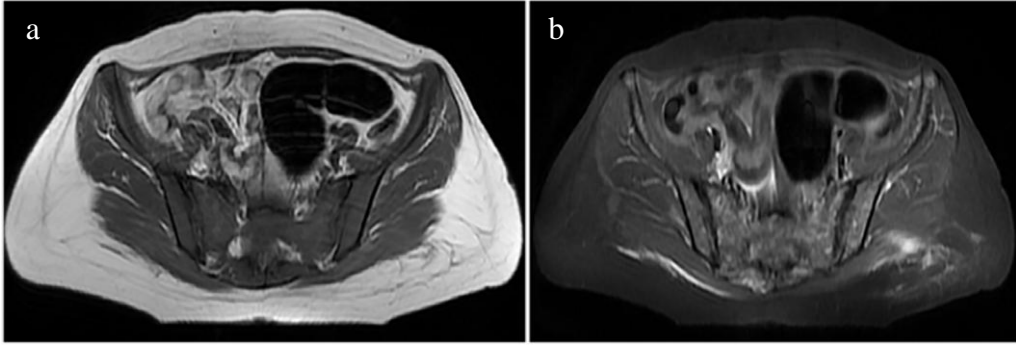
Tablo 2 : İliak kemik iliği T1A FSE ve T2A STIR FSE sekans ile görsel olarak MR infiltrasyon paterni tanımlaması

	Tip 1	Tip 2	Tip 3	Tip 4
T1A FSE	Homojen difüz hipointens	Yaygın heterojen hipointens	Nadir heterojen hipointens	Homojen hiperintens
T2A STIR FSE	Homojen Difüz Hiperintens	Yaygın heterojen hiperintens (patolojik sinyalli alanlar >%50)	Nadir heterojen hiperintens (patolojik sinyalli alanlar <%50)	Homojen hipointens

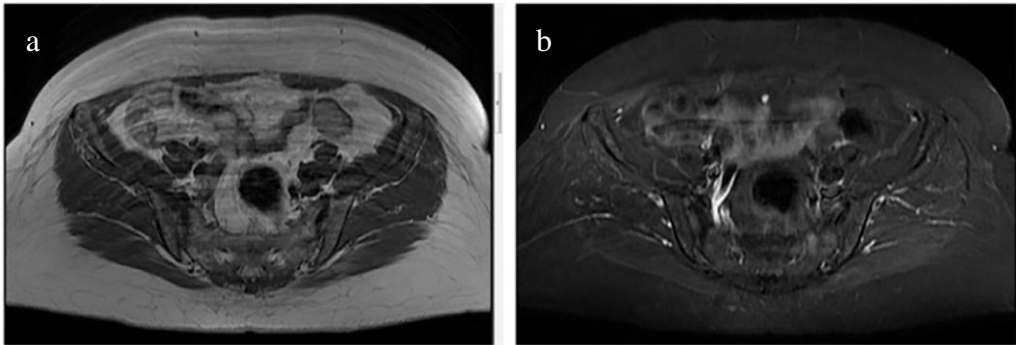
Kemik iliği sinyal paternine göre gruplara ayrılan hasta ve normal olguların ADC ortalama değerleri ve hesaplanan SGO'ları karşılaştırıldı. Hasta grubunda tip 1, tip 2 ve tip 3 kemik iliği sinyal paternine sahip hastalar beyaz küre (BK) değerleri bakımından ayrıca karşılaştırıldı.



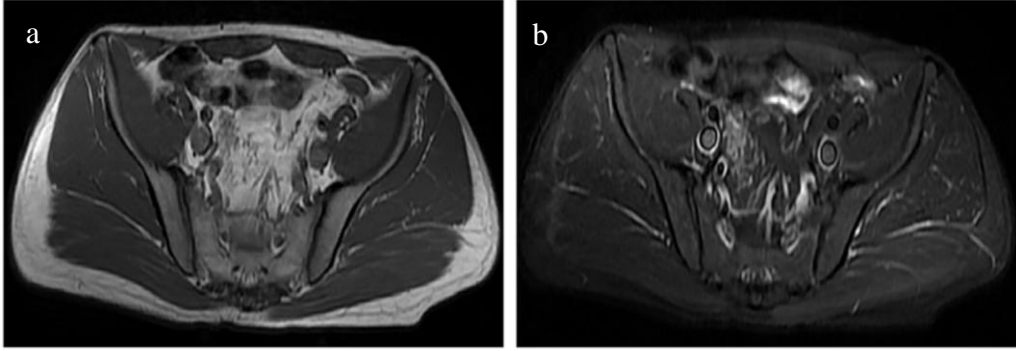
Resim - 1: Tip 1 kemik iliği sinyal paterni. 55 yaş AML tanılı erkek hastaya ait T1A FSE sekansta **(a)** homojen difüz hipointens sinyal, T2A STIR FSE sekansta **(b)** homojen yüksek sinyalli kemik iliği sinyali görülüyor.



Resim - 2: Tip 2 kemik iliği sinyal paterni. 31 yaş AML tanılı bayan hastaya ait T1A FSE sekansta **(a)** yaygın heterojen hipointens sinyal T2A STIR FSE sekansta **(b)** yaygın heterojen yüksek sinyalli patolojik alanlar >%50 olan kemik iliği sinyali görülüyor.

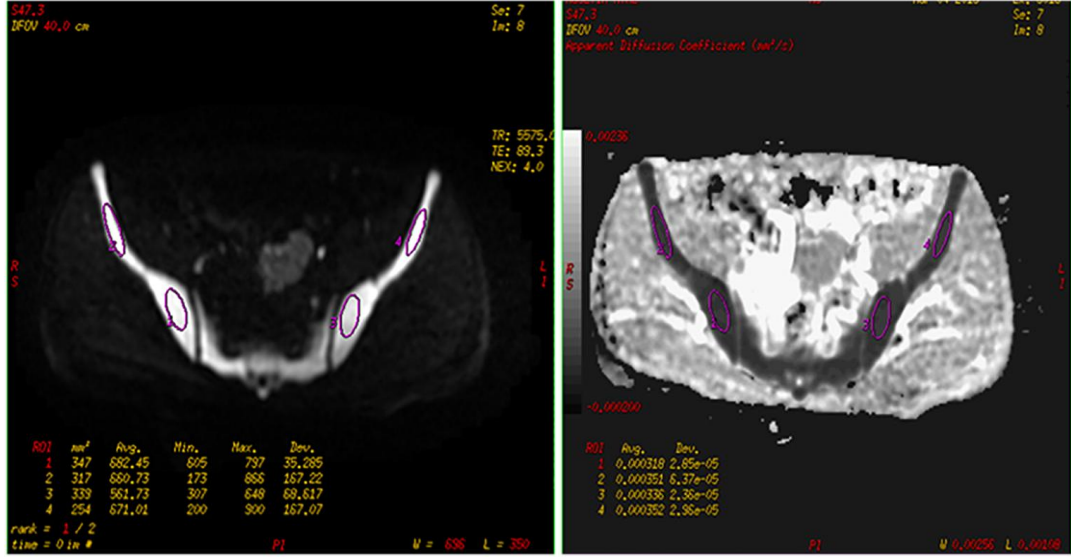


Resim - 3: Tip 3 kemik iliği sinyal paterni. 51 yaş AML tanılı bayan hastaya ait T1A FSE sekansta **(a)** nadir heterojen hipointens sinyal T2A STIR FSE sekansta **(b)** nadir heterojen hiperintens sinyalli patolojik alanlar < %50 olan kemik iliği sinyali görülüyor.



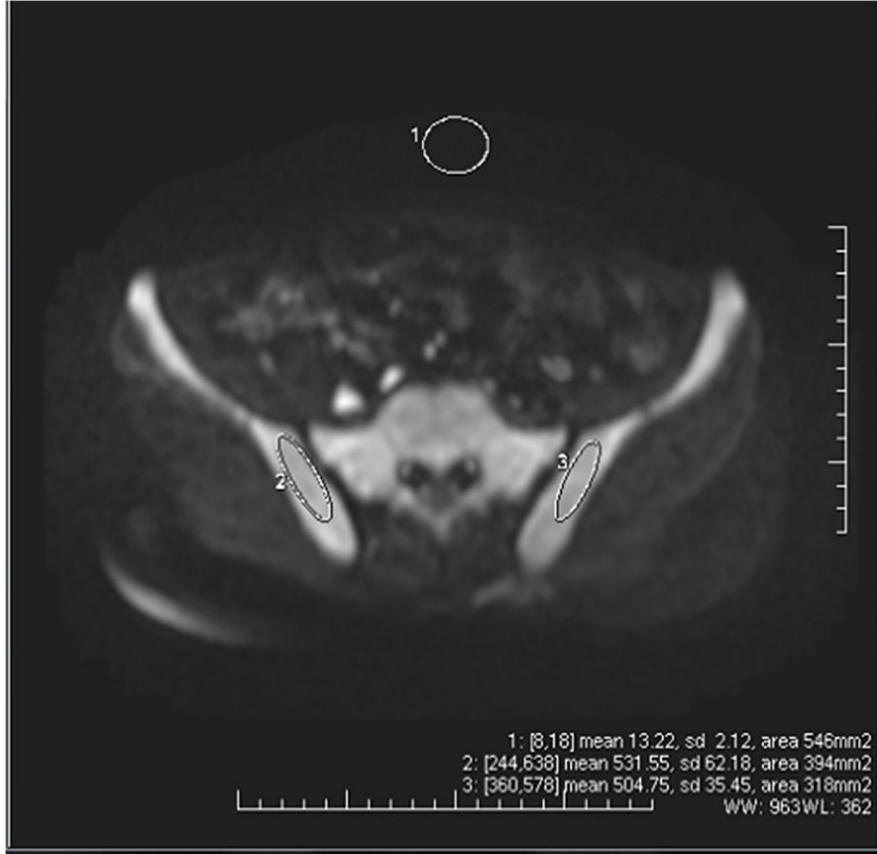
Resim - 4 : Tip 4 kemik iliği sinyal paterni. 42 yaş kontrol grubundaki erkek olguya ait T1A FSE sekansta **(a)** homojen difüz hiperintens sinyal, T2A STIR FSE sekansta **(b)** homojen düşük sinyalli kemik iliği sinyali görülüyor.

DAG'ye ait gri skala ve ADC haritaları iş istasyonundaki yazılım (Functool 2.6.9, GE Medical Systems) aracılığıyla otomatik olarak oluşturuldu. Transvers gri skala ADC haritası üzerinde, posterior iliak krest ve iliak kanatlara gelecek şekilde elle çizilen mümkün olduğunca geniş alanı olan iki elipsoid ilgi alanı (ROI, "region of interest") okuyucu tarafından yerleştirildi. Sağ ve sol taraf için ADC değerleri ayrı ayrı hesaplandı. ROI yerleştirilirken kemik iliğinden taşmamasına ve sklerotik kemik bileşenlerinin olmamasına dikkat edildi. ADC ölçümleri DAG'de yüksek sinyalli ve ADC haritada düşük sinyalli alanlardan yapıldı. MRG öncesi kemik iliği biyopsisi yapılmış olan hastalarda, ADC değerlerini etkileyebileceğinden ölçümler biyopsi alanı dışından yapıldı. Aynı kesitte yerleştirilen iki ROI alanından ölçülen ADC değerinin ortalaması sağ ve sol iliak kanat için tüm b değerlerinde ayrı ayrı kaydedildi. Ayrıca her iki ROI alanının ortalaması da sağ ve sol iliak kanat için tüm b değerlerinde ayrı ayrı kaydedildi. ADC ölçümleri tüm b değerlerinde gruplar arasında karşılaştırıldı. Farklı b değerlerinin ADC değerlerine etkisini araştırmak için hasta ve kontrol grubunda ölçülen değerler kendi aralarında karşılaştırıldı. Tanısal performans değerlendirmesi için ROC ("Receiver Operating Characteristic") analizi yapıldı. ADC ölçümü için örnek resim - 5'de gösterilmiştir.



Resim - 5: 25 yaş ALL tanılı erkek hastanın solda DAG, sağda ADC haritasında ROI yerleştirilmesi ve ADC ölçümü gösteriliyor

DAG'de posterior iliak kristanın en iyi görüldüğü kesitte sağ ve sol için simetrik yerleştirilen iki elipsoid ROI alanından ölçülen ortalama kemik iliği sinyal intensite ($S_{I_{ort}}$) değerleri tüm b değerlerinde ayrı ayrı kaydedildi. Sağ ve sol için ROI alan değerleri her b değeri için ayrı ayrı kaydedildi ve karşılaştırıldı. Posterior iliak krest ile aynı düzeyde karın ön duvarı komşuluğunda havadan tek ROI yerleştirilerek ölçülen ortalama sinyalin standart sapma (SD) değeri ve ROI alanı tüm b değerlerinde ayrı ayrı kaydedildi. Kemik iliği $S_{I_{ort}}$ değeri ile havanın sinyal intensitesinin SD değerine bölerek tüm b değerlerinde her iki taraf için sinyal / gürültü oranları (SGO) hesaplandı. SGO tüm b değerlerinde gruplar arasında karşılaştırıldı. Farklı b değerlerinin SGO'ya etkisini araştırmak için hasta ve kontrol grubunda hesaplanan değerler kendi aralarında karşılaştırıldı. Tanısal performans değerlendirmesi için ROC ("Receiver Operating Characteristic") analizi yapıldı. Sinyal intensite ve havanın gürültüsünün ölçümü için örnek resim - 6'da gösterilmiştir.



Resim - 6: Sinyal intensite ve gürültünün ROI yerleştirilerek ölçülmesi. Sırasıyla [minimum, maximum], ortalama, standart sapma ve ROI alanları gösteriliyor.

LABORATUVAR SONUÇLARI ve DOKU TANISI

Hastalara ait beyaz küre (BK) sayıları, histopatolojik olarak belirlenmiş kemik iliği blast ve hücre oranları, Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) ve hematoloji polikliniğinde arşivlenen hasta dosyaları kullanılarak kayıt edildi. KİA/B olan hasta grubunda blast yüzdesi ve BK sayıları ile her iki taraf ADC ortalamaları ve SGO değerlerinin korelasyonuna bakıldı. Tüm hasta grubunda (n=51) BK değerlerine göre hastalar <4 K/uL (n=15) , 4-10 K/uL (n=8) ve >10 K/uL (n=28) olacak şekilde 3 gruba ayrıldı. Gruplar ADC değerlerine ve hesaplanan SGO'ya göre kendi aralarında karşılaştırıldı.

Hasta grubunda 40 hastadan MR çekilmeden önce k rleme olarak kemik iliğine ait trephine biyopsi materyali ve aspirasyon materyali, sağ veya sol posterior iliak çıkıntıdan tek taraflı alındı. Bu hastaların 24'ünde kemik iliği biopsisi sonrasında ayrıca Kİ aspirasyonu uygulandı. KİA/B olan 40 hasta kemik iliği blast yüzdesine göre %20-49 (n=11), %50-79 (n=13) ve %80-100 (n=16) olmak üzere üç grupta değerlendirildi. Gruplar ADC değerlerine ve hesaplanan SGO'ya göre kendi aralarında karşılaştırıldı.

Hasta grubunda KİA/B yapılmayan 11 hastanın tanısı ise klinik bulgular, periferik kan yayması, flow sitometri, sitogenetik incelemeler yapılarak belirlendi.

HİSTOPATOLOJİK DEğerLENDİRME

Formol fiksasyonu ve dekalsifikasyon işlemleri sonrası biyopsi ve aspirasyon materyalinde Giemsa ile boyama ve immünohistokimyasal incelemeler ile hücre tiplendirilmesi yapıldı. Alınan piyeslerin mikroskopik incelemesi Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirildi. KİA/B incelemelerinde %20'nin üzerindeki blast değerleri pozitif olarak kabul edildi.

NORMAL OLGULARDA ADC VE SGO'NUN DEğerLENDİRİLMESİ

Kontrol grubunda b 300, 600 ve 900 sn/mm² iken her iki taraf iliak kemik iliği ortalama ADC değerleri ve hesaplanan SGO'nun cinsiyete göre karşılaştırılması yapıldı. b 300, 600 ve 900 sn/mm² iken her iki taraf iliak kemik iliği ortalama ADC değerleri ve hesaplanan SGO ile yaş arasındaki korelasyon ilişkisi araştırıldı.

VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALİZİ

Veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 21. paket programıyla analiz edildi. Sürekli değerkenler ortalama ± standart sapma ve kategorik değerkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Hasta ve kontrol grubunda ADC&SGO  l mlerinin karşılaştırılmasında, normal olgularda cinsiyete göre ADC/SGO karşılaştırılmasında, parametrik test varsayımları sağlandığında İki Ortalama Arasındaki Farkın  nemlilik Testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kemik iliği sinyal özelliğine göre tiplere ayrılan olguların ADC&SGO  l mlerinin karşılaştırılmasında, hasta grubunda BK sayılarına göre gruplara ayrılan olguların ADC&SGO  l mlerinin karşılaştırılmasında, kemik iliği blast yüzdesine göre gruplara ayrılan olguların

ADC&SGO ölçümlerinin karşılaştırılmasında parametrik test varsayımları sağlandığında Tek Yönlü Varyans Analizi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanıldı. b değerinin ADC ve SGO'ya etkisini araştırırken hasta ve kontrol grubunda ölçülen ADC ortalamaları ve hesaplanan SGO'ların kendi aralarındaki karşılaştırmasında parametrik test varsayımları sağlandığında, Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Friedman Testi kullanıldı. Hasta grubunda KİA/B olan hastaların kemik iliği blast yüzdesi ve BK sayıları ile ADC&SGO ölçümleri arasında; kontrol grubunda yaşın ADC ve SGO arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı.

Difüzyon ağırlıklı görüntülemenin kemik iliği karakterizasyonunda ADC değerlerinin ve SGO oranlarının benign-malign ayırımındaki eşik değerlerinin saptanmasında ve tanısal performanslarının değerlendirilmesinde ROC (“Receiver Operating Characteristic”) analizi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık sınırı $p < 0.05$ kabul edildi.

BULGULAR

Hasta grubunu oluşturan 51 hastanın (26 Erkek, 25 Kadın, ortalama 54.2 yaş \pm 17.4, ortanca 58, aralık 18-86 yıl) 40'unda AML (%78.4), 11'inde ALL (%21.6) tespit edildi. Hasta grubunda KİA/B olan 40 hastanın (20 Erkek, 20 Kadın, ortalama 52.4 yaş \pm 18.04, ortanca 54, aralık 18-86 yıl) 29'unda AML (%72.5), 11'inde ALL (%27.5) tespit edildi. Hasta grubunda KİA/B olmayan, 11 hastanın tamamı (6 Erkek, 5 Kadın, ortalama 60.55 yaş \pm 13.94, ortanca 63, aralık 32-78 yıl) AML tanısı aldı. Kontrol grubunu 30 olgu (11 Erkek, 19 Kadın, ortalama 50.9 yaş \pm 13.92, ortanca 49, aralık 26-80 yıl) oluşturdu. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo - 3). Hasta grubunda AML ve ALL tanılı olanlar ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo - 4).

Tablo 3: Hasta grubunun, yaş ve cinsiyet için temel tanımlayıcı bilgilerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

Çalışma grubu	Cinsiyet		Yaş	
	E	K	Ortalama	Ortanca (min-max)
Hasta grubu (n=51)	26	25	54.2 \pm 17.40	58 (18 - 86)
Kontrol grubu (n=30)	11	19	50.9 \pm 13.92	49 (26 - 80)
p	>0.05		>0.05	

AML: Akut myeloblastik lösemi, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, KİA/B: Kemik iliği aspirasyonu veya biopsisi

Tablo 4 : Hasta grubunda AML ve ALL tanılı hastaların, yaş ve cinsiyet için temel tanımlayıcı bilgilerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

Tanı	Cinsiyet		Yaş	
	E	K	Ortalama	Median (min-max)
AML	19	21	54.2 \pm 17.50	58 (23 - 86)
ALL	7	4	52.4 \pm 18.08	35 (17 - 67)
Kontrol	11	19	50.9 \pm 13.92	49 (26 - 80)
p	>0.05		>0.05	

AML: Akut myeloblastik lösemi, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, E: Erkek, K: Kadın, (min-max): minimum-maximum

Hasta Grubunda Kemik İliği Sinyal Özelliklerinin Değerlendirmesi

Hasta grubunda kemik iliği sinyal paternine göre tip 1 sinyal özelliği gösteren 34 (% 66.6), tip 2 sinyal özelliği gösteren 10 (%19.6), tip 3 sinyal özelliği gösteren 7 (%13.8) hasta saptandı. Hasta grubunda tip 4 sinyal özelliği gösteren hasta saptandı. Kontrol grubunun tamamında (n=30) tip 4 sinyal özelliği tesbit edildi. Kontrol grubunda 7 hastanın kemik iliği sinyal özelliği T1A FSE' de heterojen hafif hipointens iken T2A STIR FSE' de normal difüz hipointens olarak saptandı. Bu olgularda T1A hipointens alanlar kemik iliği yağlanmamış alanlar olarak kabul edildi ve tip 4 sinyal özelliği gösteren grup içinde gösterildi.

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunda kemik iliği sinyal paterni tiplerinin sayısı ve yüzde olarak gösterilmesi

Kemik iliği sinyal tipi	Tip1	Tip 2	Tip 3	Tip 4
Hasta grubu	34 (%66.6)	10 (%19.6)	7 (%13.8)	0
Kontrol grubu	0	0	0	30 (%100)

Kemik iliği sinyal özelliklerine göre tiplere ayrılan hasta ve normal olguların ADC değerlerinin farklı b değerlerinde karşılaştırması tablo - 6'da verilmiştir. Buna göre b 300, 600 ve 900 sn/mm² iken tip 1 ve tip 4 kemik iliği sinyal paternine sahip hasta grupları arasında b= 300 (sağ, p=0.014; sol, p=0.016), 600 (sağ, p<0.001; sol, p=0.001) ve 900 (sağ, p=0.001; sol, p=0.015) sn/mm² iken anlamlı farklılık saptandı. Tip 1 ve tip 3 kemik iliği sinyal paternine sahip hasta grupları arasında b 600 sn/mm² iken sol iliak Kl'den ölçülen ADC değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı.

Tablo 6: Kemik iliği sinyal paternine göre gruplandırılan hasta ve normal olguların ADC değerlerinin farklı b değerlerinde karşılaştırması

<i>b</i>	Taraf	Tip 1 sinyal (n=34) Ortalama	Tip 2 Sinyal (n=10) Ortalama	Tip 3 sinyal (n=7) Ortalama	Tip 4 sinyal (n=30) Ortalama	p
300	Sağ	0.783 ± 0.25	0.861 ± 0.16	0.962 ± 0.24	0.919 ± 0.14	0.014
	Sol	0.749 ± 0.23	0.794 ± 0.20	0.887 ± 0.24	0.872 ± 0.13	0.011
600	Sağ	0.588 ± 0.25	0.665 ± 0.11	0.716 ± 0.21	0.750 ± 0.09	<0.001
	Sol	0.572 ± 0.12	0,711 ± 0.32	0.757 ± 0.18	0.689 ± 0.75	<0.001
900	Sağ	0.520 ± 0.12	0,520 ± 0.12	0.669 ± 0.16	0.634 ± 0.10	0.001
	Sol	0.519 ± 0.12	0,567 ± 0.15	0.612 ± 0.02	0.607 ± 0.08	0.017

Kemik iliği sinyal özelliklerine göre tiplere ayrılan hasta ve normal olguların SGO değerlerinin farklı b değerlerinde karşılaştırması tablo - 7'de verilmiştir. Buna göre b= 300, 600 ve 900 sn/mm² iken tip 1 ve tip 4 Kemik iliği sinyal paternine sahip hasta grupları arasında b= 300 (sağ, p<0.001; sol, p<0.001), 600 (sağ, p<0.001; sol, p<0.001) ve 900 (sağ, p<0.001; sol, p<0.001) sn/mm² iken anlamlı farklılık saptandı. Tip 1 ve tip 3 Kemik iliği sinyal paternine sahip hasta grupları arasında b= 300 (sağ, p<0.001; sol, p=0.003), 600 (sağ, p=0.001; sol, p=0.003), 900 (sağ, p<0.001; sol, p<0.001) sn/mm² iken her iki taraf kemik iliğinden hesaplanan SGO ölçümleri arasında anlamlı farklılık saptandı.

Tablo 7: Kemik iliği sinyal paternine göre gruplandırılan hasta ve normal olguların SGO değerlerinin farklı b değerlerinde karşılaştırması

<i>b</i>	Taraf	Tip 1 sinyal (n=34)	Tip 2 Sinyal (n=10)	Tip 3 sinyal (n=7)	Tip 4 sinyal (n=30)	p
		Ortalama	Ortalama	Ortalama	Ortalama	
300	Sağ	271.4 ± 89.6	170.6 ± 72.3	102.4 ± 64.5	106.2 ± 59.8	<0.001
	Sol	257.9 ± 84.8	173.1 ± 77.3	122.3 ± 83.6	117.1 ± 85.02	<0.001
600	Sağ	209.7 ± 79.9	116.3 ± 56.5	86.1 ± 46.2	84.8 ± 48.16	<0.001
	Sol	199.0 ± 73.9	123.2 ± 62.3	91.3 ± 55.7	92.3 ± 47.95	<0.001
900	Sağ	191.9 ± 64.8	117.1 ± 52.8	61.5 ± 34.3	64.5 ± 35.11	<0.001
	Sol	184.9 ± 85.3	118.2 ± 62.6	67.2 ± 36.1	70.7 ± 35.1	<0.001

Tip 1 Kemik iliği sinyal paterni gösteren hastaların BK sayılarının ortalaması 45.8 ± 50.9 K/uL ortanca 27.9 (aralık, 1.99-195 K/uL), Tip 2 kemik iliği sinyal paterni gösteren hastaların BK ortalaması 38.6 ± 65.5 K/uL ortanca 10.8 (aralık, 1.89-204 K/uL), Tip 3 kemik iliği sinyal paterni gösteren hastaların BK sayılarının ortalaması 10.7 ± 22.5 K/uL ortanca 2 (aralık, 0.67-65.9 K/uL) olarak bulundu. Tip 1 ve tip 3 kemik iliği sinyal paterni gösteren hastaların arasında BK sayıları açısından anlamlı fark saptandı ($p=0.015$). Tip 2 ve tip 3 ($p=0.564$), tip 1 ve tip 2 ($p=1.000$) kemik iliği sinyal paterni gösteren hastaların BK sayıları arasında anlamlı fark saptanmadı.

ADC VE SGO ÖLÇÜMLERİ ROI ORTALAMA DEĞERLERİ

ADC haritasında $b= 300, 600$ ve 900 sn/mm² iken hasta grubu ADC ölçümü için ROI ortalamaları sağda sırasıyla 265 ± 58 mm² (aralık 139-436 mm²), 278 ± 59.3 mm² (aralık 133-438 mm²), 283 ± 53 mm² (aralık 160-374 mm²) sol taraf için sırasıyla; 265 ± 63 mm² (aralık 93-523 mm²), 265 ± 58 mm² (aralık 156-423 mm²), 281 ± 58 mm² (aralık 125-432 mm²) ölçüldü. Kontrol grubunda $b= 300, 600$ ve 900 sn/mm² iken ADC ölçümü için ROI ortalamaları sağda sırasıyla 278.2 ± 58.1 mm² (aralık 120-392 mm²), $278.6 \pm 51,3$ mm² (aralık 185-380 mm²), 273.3 ± 60.1 mm²(aralık 143-382 mm²), sol taraf için sırasıyla 251.5 ± 59.1 mm² (aralık 123-372 mm²), $258.7 \pm 58,9$ mm² (aralık 160-389 mm²), 261.5 ± 61.6 mm² (aralık 145-401

mm²) ölçüldü. Gruplar arasında karşılaştırmada ADC ölçümü için ROI ortalamalarında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme SGO hesaplamasında b= 300, 600 ve 900 sn/mm² iken hasta grubu S_{ort} ölçümü için ROI ortalamaları sağ iliak kanatta sırasıyla 321 ± 76.4 mm² (aralık 156-517 mm²), 331 ± 71 mm² (aralık 213-507 mm²), 335 ± 79 mm² (aralık 138-504 mm²), sol iliak kanatta sırasıyla 320 ± 73.4 mm² (aralık 176-546 mm²), 345 ± 79 mm² (aralık 190-549 mm²), 329 ± 68 mm² (aralık 208-466 mm²) ölçüldü. Kontrol grubunda b 300, 600 ve 900 sn/mm² iken S_{ort} için ROI ortalamaları sağda sırasıyla 317 ± 76.4 mm² (aralık 201-465 mm²), 307 ± 75.4 mm² (aralık 171-472 mm²), 331 ± 75.9 mm² (aralık 218-512 mm²), solda sırasıyla 294 ± 73.8 mm² (aralık 203-442 mm²), 300 ± 68.4 mm² (aralık 172-450 mm²), 300 ± 66.4 mm² (aralık 183-419 mm²) ölçüldü. Ayrıca hasta grubunda b= 300, 600 ve 900 sn/mm² iken karın ön duvarından havanın SD'si ölçülürken kayıt edilen ROI ortalamaları sırasıyla 383.4 ± 74.9 mm² (aralık 221-552 mm²), 390 ± 70 mm² (aralık 254-569 mm²), 380 mm² (aralık 179-689 mm²) ölçüldü. Kontrol grubunda b= 300, 600 ve 900 sn/mm² iken havanın SD'si ölçülürken kayıt edilen ROI ortalamaları sırasıyla 432.3 ± 77.9 mm² (aralık 285-584mm²), 428 ± 78 mm² (aralık 276-547 mm²), 436 ± 89 mm² (aralık 200-588 mm²) ölçüldü. Gruplar arasında karşılaştırmada S_{ort} ve SD ölçümü için ROI ortalamalarında anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05).

HASTA VE KONTROL GRUBU ADC DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI

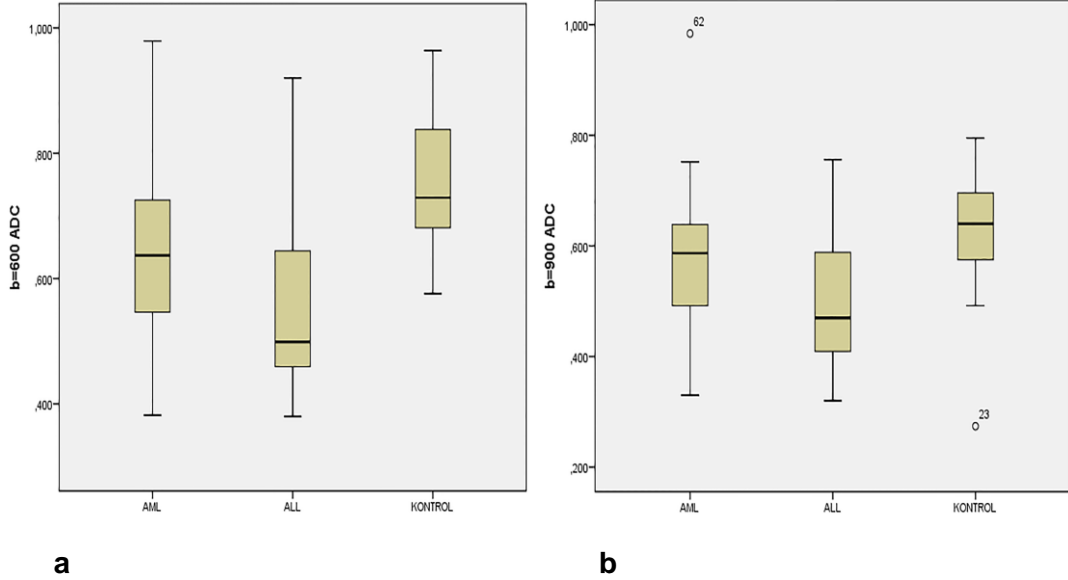
AML ve ALL tanılı hastalar ile kontrol grubu arasında iliak kemik iliğinde her iki taraf için farklı b değerlerinde ölçülen ADC ortalamaları tablo - 8' de verilmiştir. AML (n=40) ve ALL (n=11) hastaları ile kontrol grubu arasında 3'lü karşılaştırmada sağ ve sol taraf için tüm b değerlerinde anlamlı fark saptandı (tablo - 8'de verilmiştir). AML ve kontrol grubu arasında ikili karşılaştırmada sağ iliak kemik iliği ADC değerlerinde b= 600 (p=0.01) ve 900 (p=0.031) sn/mm² iken anlamlı fark saptandı. Diğer b değerlerinde ise sağ ve sol iliak kanat için iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. ALL ve kontrol grubu arasında ise ikili karşılaştırmada sağ ve sol taraf iliak kemik iliği ADC değerleri için b= 300 (sağ, p=0.017; sol, p=0.011), 600 (sağ, p<0.001; sol, p= 0.024) ve 900 (sağ, p=0.01; sol, p=0.031) sn/mm² iken anlamlı farklılık saptandı. AML ve ALL tanılı hastaların ortalama ADC değerleri arasında tüm b değerlerinde sağ ve sol taraf iliak kanat için anlamlı farklılık saptanmadı (p>0.05). Ayrıca AML,

ALL ve kontrol grubu sağ iliak kanat için $b = 600$ ve 900 sn/mm^2 iken box-whisker grafiğine göre ADC ölçümlerinin dağılımı şekil 2'de verildi.

Tablo 8: AML, ALL hastaları ile kontrol grubu arasında iliak kemik iliğinde ölçülen ortalama ADC değerlerinin her iki taraf için karşılaştırılması

b	Taraf	Kontrol Grubu (n=30) Ortalama	ALL (n=11) Ortalama	AML (n=40) Ortalama	p
300	Sağ	0.919 ± 0.14	0.718 ± 0.21	0.852 ± 0.24	0.023
	Sol	0.872 ± 0.13	0.690 ± 0.19	0.800 ± 0.23	0.010
600	Sağ	0.750 ± 0.09	0.569 ± 0.16	0.634 ± 0.12	0.001
	Sol	0.689 ± 0.75	0.569 ± 0.15	0.639 ± 0.20	0.013
900	Sağ	0.634 ± 0.10	0.496 ± 0.14	0.569 ± 0.12	0.004
	Sol	0.607 ± 0.08	0.495 ± 0.14	0.553 ± 0.11	0.022

AML: Akut myeloblastik lösemi, ALL: Akut lenfoblastik lösemi

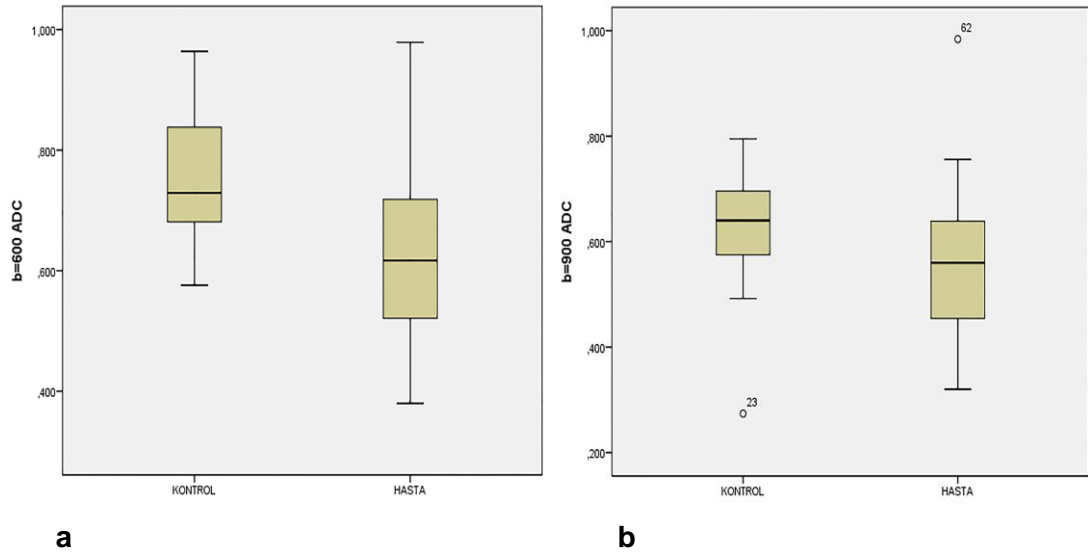


Şekil 2: AML ve ALL tanılı hasta gruplarıyla, kontrol grubunda normal olguların $b = 600 \text{ sn/mm}^2$ (a) ve $b = 900 \text{ sn/mm}^2$ (b) iken sağ iliak kemik iliğinden ölçülen ADC değerlerinin dağılımını gösteren "box and whisker" grafiği

Hasta grubunun tamamı ile kontrol grubunda her iki iliak kemik iliğinden ölçülen ortalama ADC değerleri karşılaştırması tablo - 9'da verilmiştir. Hasta ve kontrol grubu arasında sağ ve sol iliak kemik iliğinde tüm b değerlerinde ADC değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı. Hasta grubunun ortalama ADC değerleri tüm b değerlerinde kontrol grubundan anlamlı düşük bulundu. Hasta ve kontrol grubu sağ iliak kanat için b= 600 ve 900 sn/mm² iken box-whisker grafiğine göre ADC ölçümlerinin dağılımı şekil 3'de verildi.

Tablo 9: Kontrol ve hasta grubunda ilak kemik iliği ortalama ADC değerleri karşılaştırılması

b	Taraf	Kontrol grubu	Hasta Grubu	p
		(n=30)	(n=51)	
		Ortalama	Ortalama	
300	Sağ	0.919 ± 0.14	0.823 ± 0.24	0.025
	Sol	0.872 ± 0.13	0.780 ± 0.23	0.011
600	Sağ	0.750 ± 0.09	0.621 ± 0.14	0.001
	Sol	0.689 ± 0.75	0.625 ± 0.19	0.007
900	Sağ	0.634 ± 0.10	0.554 ± 0.13	0.002
	Sol	0.607 ± 0.08	0.542 ± 0.13	0.014



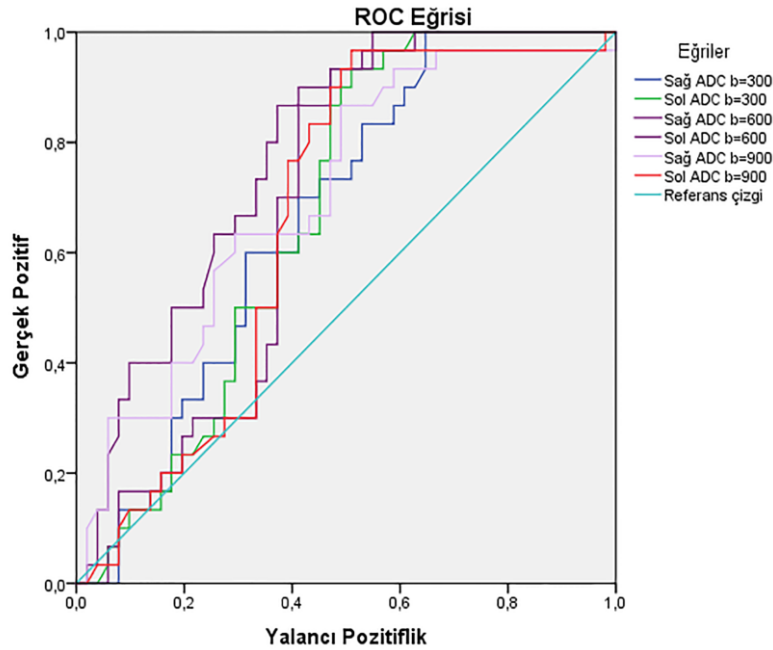
Şekil 3 : Kontrol ve hasta grubunda b= 600 sn/mm² (a) ve b= 900 sn/mm² (b) iken sağ iliak kemik iliğinden ölçülen ADC değerlerinin dağılımını gösteren "box and whisker" grafiği

HASTA VE KONTROL GRUBUNDA b DEĞERİNİN ADC'YE ETKİSİ

Hasta grubunda ve kontrol grubunda her iki iliak kemikten b= 300, 600, 900 sn/mm² iken ölçülen ADC değerleri arasında anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla p=0.001 ve p=0.001). Buna göre hasta ve kontrol grubunda her iki tarafta b= 300 sn/mm² iken ölçülen ADC değerleri, b= 600 ve 900 sn/mm² iken ölçülen değerlerden daha yüksek bulundu. b= 600 sn/mm² iken ölçülen ADC değerleri b= 900 sn/mm² iken ölçülen ADC değerlerinden yüksek bulundu. b= 900 iken ölçülen ADC değerleri b= 300 ve b= 600 sn/mm² iken ölçülen ADC değerlerinden daha düşük bulundu. Buna göre b değeri arttıkça ADC ortalamalarında anlamlı düşme saptandı.

ADC'NİN TANISAL PERFORMANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Gradyent gücü b= 300, 600 ve 900 sn/mm² iken ölçülen ADC değerleri kullanıldığında normal-lösemik kemik iliği ayrımı öngörmek için tanisal performansı gösteren ROC eğrisi şekil 4'de verildi.



Şekil 4 : Kemik iliği infiltrasyonunda maligniteyi öngörmeye b= 300, 600 ve 900 sn/mm² iken iliak kemik iliği ADC ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi

Gradyent gücü b= 300, 600 ve 900 sn/mm² değerinde sağ ve sol taraftan ölçülen ADC değerleri kullanıldığında normal-lösemik kemik iliği ayrımında ROC eğrisi altında kalan alan tablo - 10'de verilmiştir.

Tablo 10: b 300, 600 ve 900 sn/mm² iken sağ ve sol tarafta hesaplanan ADC değerlerinin ROC analizi sonuçları

Değişkenler	b	Taraf	AZ	Std Hata	P	95% Güvenlik Aralığı	
						Alt Sınır	Üst Sınır
ADC	300	Sağ	,665	,059	,014	,549	,781
ADC	300	Sol	,669	,059	,011	,554	,784
ADC	600	Sağ	,777	,050	,000	,678	,876
ADC	600	Sol	,681	,059	,007	,566	,796
ADC	900	Sağ	,706	,059	,002	,590	,821
ADC	900	Sol	,663	,061	,014	,544	,783

ADC : "Apparent Diffusion Coefficient" , Az: Eğri altında kalan alan, b: Difüzyon duyarlılık faktörü, Std: Standart, p<0.05 anlamlı

Normal/lösemik kemik iliğini ayırt edebilmede tanısal performans açısından en iyi sonuçlar b= 600 ve 900 sn/mm² iken sağ iliak kemik iliği ortalama ADC değerleri için bulundu. ROC analizinde b= 600 ve 900 sn/mm² iken sağ taraftan ölçülen değerler kullanıldığında normal-lösemi kemik iliği ayrımında en uygun eşik ADC değeri sırasıyla 0.685×10^{-3} sn/mm² ve 0.633×10^{-3} sn/mm² saptandı. ADC için b= 600, 900 sn/mm² iken eğri altında kalan alan (Az) sırasıyla; 0.777, (%95 güvenlik aralığı, 0.678-0.876) ve 0.706 (%95 güvenlik aralığı, 0.590-0.821) hesaplandı. Difüzyon ağırlıklı görüntülerde normal-lösemik kemik iliği ayrımında b= 600 iken eşik değer 0.685×10^{-3} sn/mm² seçildiğinde ADC' nin duyarlılığı % 64.7 ve özgüllüğü % 73.3, pozitif öngörü değeri % 78.5, negatif öngörü değeri % 54 ve doğruluğu %67, b= 900 iken eşik değer 0.633×10^{-3} sn/mm² seçildiğinde ADC' nin duyarlılığı % 63.3 ve özgüllüğü % 70.6 pozitif öngörü değeri % 68, negatif öngörü değeri % 42.5 ve doğruluğu %55.5 bulundu. b= 600 ve 900 sn/mm² değerinde ADC için tanısal etkinlik değerleri ve tanısal performansları tablo - 11 ve tablo - 12'de verilmiştir.

Tablo 11: b= 600 ve 900 sn/mm² iken ADC için tanısal etkinlik değerleri

	b değeri	Taraf	Eşik Değer	Gerçek Pozitif	Gerçek Negatif	Yanlış Pozitif	Yanlış Negatif
ADC	600	Sağ	0.685	33	22	8	18
ADC	900	Sağ	0.633	28	17	13	23

ADC: "Apparent Diffusion Coefficient", b: Difüzyon duyarlılık faktörü, SGO: Sinyal gürültü oranı

Tablo 12: b= 600 ve 900 sn/mm² iken ADC'nin tanısal performansları

	b değeri	Taraf	Eşik Değer	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PÖD (%)	NÖD (%)	Doğruluk (%)
ADC	600	Sağ	0.685	64.7	73.3	78.5	54	67
ADC	900	Sağ	0.633	63.3	70.6	68	42.5	55.5

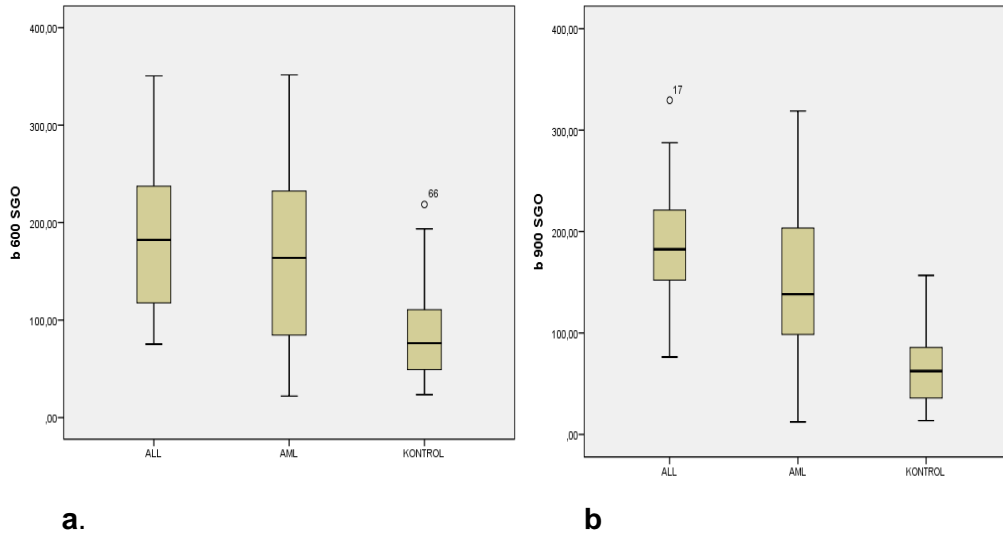
ADC: "Apparent Diffusion Coefficient", b: Difüzyon duyarlılık faktörü, NÖD: Negatif öngörü değeri PÖD: Pozitif öngörü değeri, SGO: Sinyal gürültü oranı

HASTA VE KONTROL GRUBU SGO DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRMASI

AML ve ALL tanılı hastalar ile kontrol grubu arasında farklı b değerlerinde SGO ortalamalarının sağ ve sol taraf için karşılaştırılması tablo - 13'de verilmiştir. AML (n=40) ve ALL (n=11) hastaları ile kontrol grubu arasında 3'lü karşılaştırmada b= 300, 600 ve 900 sn/mm² iken gruplar arasında sağ ve sol taraf kemik iliği SGO'larında anlamlı farklılık saptandı (sağ, p<0.001; sol, p<0.001). AML ve kontrol grubu SGO'larının ikili karşılaştırmasında b= 300 (sağ, p<0.001; sol, p=0.001), 600 (sağ, p<0.001; sol, p<0.001) ve 900 (sağ, p<0.001; sol, p<0.001) sn/mm² iken anlamlı farklılık saptandı. ALL ve kontrol grubu arasında ikili karşılaştırmada b= 300 (sağ, p<0.001; sol, p<0.001), 600 (sağ, p=0.001; sol, p= 0.005) ve 900 (sağ, p<0.001; sol, p<0.001) sn/mm² SGO'larında anlamlı farklılık saptandı. AML ve ALL hasta grupları SGO sonuçları açısından karşılaştırıldığında ise gruplar arasında b= 300 (sağ p=0.430, sol; p=0.106), 600 (sağ, p=0.1000; sol, p= 0.1000) ve 900 (sağ, p=0.531; sol, p=0.814) sn/mm² anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca AML, ALL tanılı hastalar ile kontrol grubu olgularında sağ iliak kanat için b= 600 ve 900 sn/mm² iken box-whisker grafiğine göre hesaplanan SGO ölçümlerinin dağılımı şekil 5'de verildi.

Tablo 13 : AML, ALL hastaları ile kontrol grubu için b= 300, 600 ve 900 sn/mm² iken SGO ortalamaları ve standart sapma değerleri

b	Taraf	Kontrol Grubu (n=30) Ortalama	ALL (n=11) Ortalama	AML (n=40) Ortalama	p
300	Sağ	106.2 ± 59.8	269.3 ± 96.9	207.7 ± 99.4	<0.001
	Sol	117.1 ± 57.1	250.1 ± 76.4	206.4 ± 95.6	<0.001
600	Sağ	84.8 ± 48.2	189.8 ± 89.2	169.4 ± 88.2	<0.001
	Sol	92.3 ± 47.9	174.4 ± 74.1	167.4 ± 84.1	<0.001
900	Sağ	64.5 ± 35.1	189.1 ± 76.5	149.7 ± 76.1	<0.001
	Sol	70.7 ± 35.0	162.9 ± 52.2	152.4 ± 95.6	<0.001



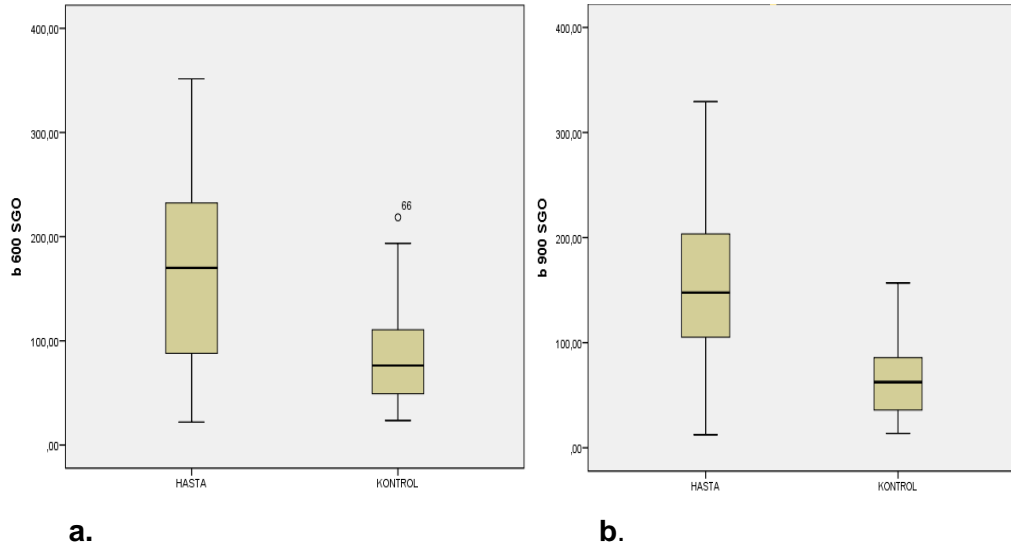
Şekil 5 : AML ve ALL tanılı hasta gruplarıyla, kontrol grubunda normal olguların b= 600 sn/mm² (**a**) ve b= 900 sn/mm² (**b**) iken sağ iliak kemik iliğinden hesaplanan SGO değerlerinin dağılımını gösteren "box and whisker" grafiği

Hasta grubu ile kontrol grubunda her iki iliak kemik iliğinden ölçülen SGO karşılaştırması tablo - 14'de verilmiştir. Hasta ve kontrol grubunda her iki taraf iliak kemik iliğinde üç b değerlerinde de SGO sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0.001). Hasta grubunda b= 300, 600 ve 900 sn/mm² iken SGO ölçümleri kontrol grubundan anlamlı yüksek bulundu. Hasta ve kontrol

grubunda sağ iliak kanat için $b= 600$ ve 900 sn/mm^2 iken box-whisker grafiğine göre SGO ölçümlerinin dağılımı şekil - 6'da verildi.

Tablo 14: Kontrol ve hasta grubunda $b= 300, 600$ ve 900 sn/mm^2 iken SGO ortalamalarının ve standart sapma değerlerinin her iki taraf için karşılaştırılması

b	Taraf	Kontrol grubu (n=30) Ortalama	Hasta Grubu (n=51) Ortalama	p
300	Sağ	106.2 ± 59.8	227.1 ± 105.0	<0.001
	Sol	117.1 ± 85.0	221.6 ± 97.8	<0.001
600	Sağ	84.8 ± 48.2	173.9 ± 87.9	<0.001
	Sol	92.3 ± 47.9	168.9 ± 81.4	<0.001
900	Sağ	64.5 ± 35.1	158.2 ± 77.2	<0.001
	Sol	70.7 ± 35.1	154.6 ± 87.7	<0.001



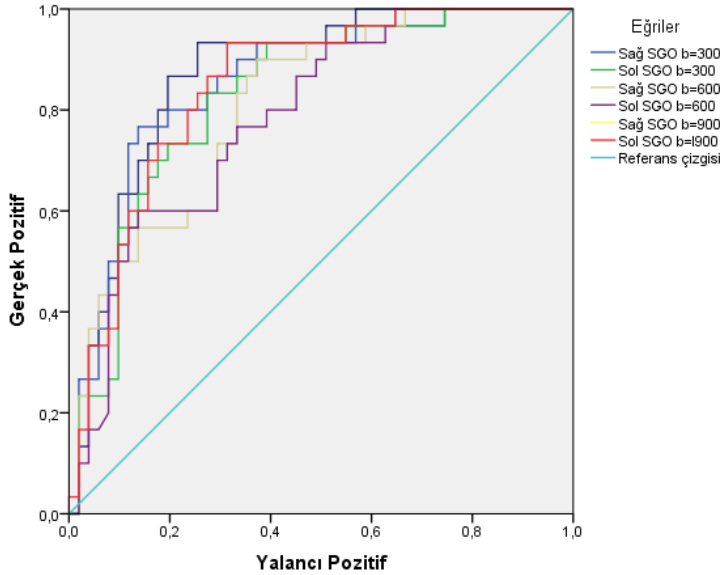
Şekil 6: Kontrol ve hasta grubunda $b= 600 \text{ sn/mm}^2$ (a) ve $b= 900 \text{ sn/mm}^2$ (b) iken sağ iliak kemik iliğinden hesaplanan SGO değerlerinin dağılımını gösteren "box and whisker" grafiği

HASTA VE KONTROL GRUBUNDA b DEĞERİNİN SGO'YA ETKİSİ

Hasta grubunda ve kontrol grubunda her iki tarafta $b= 300, 600, 900 \text{ sn/mm}^2$ iken hesaplanan SGO sonuçları arasında her iki taraf için anlamlı farklılık saptandı ($p<0.001$). Buna göre hasta ve kontrol grubunda her iki tarafta $b= 300 \text{ sn/mm}^2$ iken hesaplanan SGO, $b= 600$ ve 900 sn/mm^2 de hesaplanan ölçümlerden; $b= 600 \text{ sn/mm}^2$ iken hesaplanan SGO ölçümleri $b= 900 \text{ sn/mm}^2$ iken hesaplanan SGO ölçümlerinden yüksek bulundu.

SGO'NUN TANISAL PERFORMANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Gradyent gücü $b= 300, 600$ ve 900 sn/mm^2 iken hesaplanan SGO ölçümleri kullanıldığında normal-lösemik kemik iliği ayrımını öngörmeye tanisal performansı gösteren ROC eğrisi şekil - 7.'de verilmiştir.



Şekil 7 : Kemik iliği infiltrasyonunda maligniteyi öngörmeye $b= 300, 600$ ve 900 sn/mm^2 iken sağ ve sol taraf SGO ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi

Gradyent gücü $b= 300, 600$ ve 900 sn/mm^2 iken sağ ve sol taraftan ölçülen değerler kullanıldığında normal-lösemik kemik iliği ayrımında ROC eğrisi altında kalan alan, standart (std) hata, %95 güvenlik aralığı, alt ve üst sınır değerleri tablo - 15 'de verilmiştir.

Tablo 15: b= 300, 600 ve 900 sn/mm² iken sağ ve sol taraf SGO ölçümleri için ROC analizi sonuçları

	b	Taraf	AZ	Std Hata	P	95% Güvenlik Aralığı	
						Alt Sınır	Üst Sınır
SGO	300	Sağ	,854	,043	<0.001	,769	,939
SGO	300	Sol	,829	,046	<0.001	,739	,920
SGO	600	Sağ	,808	,048	<0.001	,715	,902
SGO	600	Sol	,786	,051	<0.001	,687	,885
SGO	900	Sağ	,872	,040	<0.001	,794	,950
SGO	900	Sol	,848	,043	<0.001	,764	,932

Az: Eğri altında kalan alan, SGO: Sinyal-gürültü oranı, Std: Standart, b Difüzyon duyarlılık faktörü

b= 300, 600 ve 900 sn/mm² için DAG'lerde SGO için duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif öngörü değeri, doğruluk için hesaplanan tanısal performans sonuçları ve tanısal etkinlik değerleri tablo - 16 ve tablo - 17'de verilmiştir. Tüm değerlerde pozitif öngörü değeri %80'nin üzerinde ölçülmüştür. Negatif öngörü değeri b= 300 ve 900 sn/mm² iken sağda %70 ve üzeri ölçülmüştür. Duyarlılık 300 ve 900 sn/mm² iken %70'in üzerinde, özgüllük ise tüm değerlerde %70'in üzerinde bulunmuştur.

Tablo 16 : b= 300, 600, 900 sn/mm² iken sağ ve sol taraf iliak kemik iliği için SGO'nun tanısal etkinlik değerleri

	b	Taraf	Eşik Değer	Gerçek Pozitif	Gerçek Negatif	Yanlış Pozitif	Yanlış Negatif
SGO	300	Sağ	137.80	41	25	5	10
SGO	300	Sol	148.06	41	22	8	10
SGO	600	Sağ	106.30	34	22	8	17
SGO	600	Sol	122.40	41	24	6	17
SGO	900	Sağ	90.90	41	24	6	17
SGO	900	Sol	105.00	37	25	5	14

b: Difüzyon duyarlılık faktörü, SGO: Sinyal gürültü oranı

Tablo 17: b= 300, 600, 900 sn/mm² iken sağ ve sol taraf iliak kemik iliği için SGO'nun tanısal performansı

b	Taraf	Eşik Değer	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PÖD (%)	NÖD (%)	Doğruluk (%)
SGO 300	Sağ	137.80	72.5	83.3	89.1	71.4	81.4
SGO 300	Sol	148.06	80.4	73.3	83.6	68.7	78.7
SGO 600	Sağ	106.30	66.6	73.3	80.9	56.4	69.1
SGO 600	Sol	122.40	66.6	76.6	82.9	57.5	70.3
SGO 900	Sağ	90.90	80.3	80	87.2	70.5	80.2
SGO 900	Sol	105.00	72.5	83.3	88.1	64.1	76.5

b: Difüzyon duyarlılık faktörü SGO: Sinyal gürültü oranı, PÖD: Pozitif öngörü değeri, NÖD: Negatif öngörü değeri

KEMİK İLİĞİ BLAST YÜZDESİ VE BEYAZ KÜRE DEĞERLERİNİN ADC/SGO ile KORELASYONU

KİA/B olan hastaların (n=40) b= 300, 600 ve 900 sn/mm² iken sağ ve sol iliak kemik iliği ortalama ADC değerleri ile blast yüzdesi ve BK sayıları arasındaki korelasyon analizlerine ait r ve p değerleri tablo - 18'de özetlenmiştir. BK ve iliak kemik iliği b= 300, 600 ve 900 sn/mm² iken ortalama ADC değerleri arasında sağ ve sol tarafta tüm b değerlerinde düşük-orta dereceli negatif anlamlı korelasyon bulundu. Blast yüzdesi ve ortalama ADC değerleri arasında sağ tarafta sadece b= 300 sn/mm² değerinde, sol tarafta ise üç b değerinde düşük dereceli negatif korelasyon bulundu.

Tablo 18: KİA/B olan (n=40) hastaların b= 300, 600 ve 900 sn/mm² iken iliak kemik iliği ortalama ADC değerlerinin, blast yüzdesi ve BK arasındaki korelasyon ilişkisi

b	Taraf	Blast Yüzdesi		Beyaz Kan Hücre Sayısı	
		r	p	r	p
300	Sağ	-0.363	0.021	-0.472	<0.001
	Sol	-0.330	0.037	-0.375	0.017
600	Sağ	-0.274	0.087	-0.557	<0.001
	Sol	-0.314	0.049	-0.540	0.001
900	Sağ	-0.308	0.053	-0.607	<0.001
	Sol	-0.440	0.029	-0.473	0.020

r=0-0,5; düşük dereceli, 0,5-0,7; orta dereceli, >0,7; güçlü dereceli korelasyon

KİA/B olan hastaların (n=40) b= 300, 600 ve 900 sn/mm² iken sağ ve sol iliak kemik iliği SGO değerleri ile blast yüzdesi ve BK sayıları arasındaki korelasyon analizlerine ait r ve p değerleri tablo - 19'de özetlenmiştir. BK ve blast yüzdesi ile sağ ve sol iliak kemik iliği SGO değerleri arasında tüm b değerlerinde korelasyon saptanmadı.

Tablo 19: KİA/B olan (n=40) hastaların b= 300, 600 ve 900 sn/mm² için iliak kemik iliği SGO değerlerinin blast yüzdesi ve beyaz küre sayıları arasındaki korelasyon ilişkisi

b	Taraf	Blast Yüzdesi		Beyaz Kan Hücre Sayısı	
		r	p	r	p
300	Sağ	-0.270	0.868	0.128	0.430
	Sol	-0.020	0.903	0.076	0.640
600	Sağ	-0.041	0.804	0.207	0.201
	Sol	-0.005	0.977	0.122	0.455
900	Sağ	0.061	0.710	0.124	0.446
	Sol	0.047	0.775	0.087	0.592

p <0,05 anlamlı , r=0-0,5; düşük dereceli, 0,5-0,7; orta dereceli, >0,7; güçlü dereceli korelasyon,

Hasta grubunda BK > 10 K/uL olan 28 hasta (%55), BK = 4-10 K/uL olan 8 hasta (%15.7), BK < 4 K/uL 15 hasta (%29.3) saptandı. Akut lösemi hastalarında (n=51) BK sayısına göre grupların ortalama ADC değerleri ve karşılaştırılması tablo - 20'de özetlenmiştir. BK sayılarına göre gruplar arasında 3'lü karşılaştırmada b= 300, 600 ve 900 sn/mm² iken tüm b değerlerinde sağ ve sol taraf için anlamlı farklılık saptandı.

BK > 10 K/uL olan hastalar ile BK < 4 K/uL olan hastalar arasında iliak kemik iliği ADC değerlerinin ikili karşılaştırmasında b= 300 (sağ, p=0.031; sol, p=0.016), 600 (sağ, p=0.004; sol, p=0.001) ve 900 (sağ, p=0.004; sol, p=0.002) sn/mm² iken sağ ve sol tarafta ölçülen değerlerde anlamlı farklılık saptandı. BK > 10 K/uL ve BK = 4-10 K/uL olan hastalar arasında ikili karşılaştırmada b= 300 (sağ, p=1.000; sol, p=1.000), 600 (sağ, p=1.000; sol, p=1.000) ve 900 (sağ, p=1.000; sol, p=1.000) sn/mm² iken sağ ve sol tarafta iliak kemik iliği ADC değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. BK = 4-10 K/uL olan hastalar ile BK < 4 K/uL olan hastalar arasında da b= 300 (sağ, p=0.438; sol, p=0.332), 600 (sağ, p=0.135; sol, p=0.059) ve 900 (sağ, p=0.123; sol, p=0.072) sn/mm² iken sağ ve sol tarafta iliak kemik iliği ADC değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 20: Tüm hasta grubunda (n=51) BK sayısına göre ADC değerlerinin karşılaştırılması

b	Taraf	BK > 10 K/uL (n=28)	BK = 4- 10 K/uL (n=8)	BK <4 K/uL (n=15)	p
		Ortalama	Ortalama	Ortalama	
300	Sağ	0.772 ± 0.25	0.792 ± 0.17	0.935 ± 0.19	0.031
	Sol	0.720 ± 0.23	0.753 ± 0.18	0.894 ± 0.18	0.016
600	Sağ	0.546 ± 0.12	0.600 ± 0.91	0.731 ± 0.12	0.004
	Sol	0.556 ± 0.12	0.577 ± 0.11	0.778 ± 0.25	0.001
900	Sağ	0.507 ± 0.12	0.527 ± 0.09	0.654 ± 0.11	0.004
	Sol	0.498 ± 0.13	0.512 ± 0.08	0.635 ± 0.09	0.002

BK; Beyaz küre, K/uL; İnternasyonal sistem birimi

BK sayısına göre gruplara ayrılmış hastalarda hesaplanan SGO değerleri ve karşılaştırılması tablo - 21'de özetlenmiştir. BK sayılarına göre gruplara ayrılmış hastaların b= 300, 600 ve 900 sn/mm² iken hesaplanan SGO değerlerinde gruplar arası 3'lü karşılaştırmada sağ ve sol taraf için anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 21: Tüm hasta grubunda (n=51) BK sayısına göre SGO değerlerinin karşılaştırılması

b	Taraf	BK > 10 K/uL (n=28)	BK = 4- 10 K/uL (n=8)	BK <4 K/uL (n=15)	p
		Ortalama	Ortalama	Ortalama	
300	Sağ	234.3 ± 101.1	268.1 ± 101.5	226.2 ± 93.5	0.239
	Sol	226.2 ± 93.5	256.1 ± 96.8	194.9 ± 105.6	0.467
600	Sağ	184.3 ± 93.8	192.6 ± 80.5	144.3 ± 77.6	0.299
	Sol	176.9 ± 84.4	181.3 ± 83.7	147.5 ± 75.7	0.559
900	Sağ	170.4 ± 75.01	173.7 ± 69.2	127.3 ± 81.1	0.174
	Sol	168.9 ± 95.3	164.3 ± 74.9	123.1 ± 74.9	0.206

BK; Beyaz küre, K/uL; İnternasyonal sistem birimi

KİA/B olan hastaların 9'unda (%22.5) kemik iliği blast yüzdesi %20-49; 11'inde (%27.5) %50-79; 16'sinde (%40) %80-100 arasında kemik iliği blast yüzdesi saptanmıştır. KİA/B olan hastaların kemik iliği blast yüzdesi ortalaması ve standart sapma değeri; 66.2 ± 24.3 , ortanca; 65, aralık 20-98 bulundu. kemik iliği blast yüzdesine göre gruplara ayrılan hastaların; ADC ortalamaları, standart sapma değerleri, tablo - 22'de özetlenmiştir. Buna göre gruplar arasında ADC ortalama değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 22: Blast yüzdelere göre gruplara ayrılmış hastaların (n=40) kemik iliği ADC değerlerinin karşılaştırılması

b	Taraf	Blast yüzdesi; %20-49 (n=9)	Blast yüzdesi ; %50-79 (n=11)	Blast yüzdesi; %80-100 (n=20)	p
		Ortalama	Ortalama	Ortalama	
300	Sağ	0.863 ± 0.157	0.922 ± 0.172	0.802 ± 0.249	0.181
	Sol	0.826 ± 0.225	0.822 ± 0.262	0,787 ± 0.261	0.715
600	Sağ	0.665 ± 0.138	0.690 ± 0.105	0.603 ± 0.154	0.167
	Sol	0.664 ± 0.169	0.686 ± 0.111	0.627 ± 0.254	0.120
900	Sağ	0.579 ± 0.083	0.646 ± 0.133	0.536 ± 0.135	0.146
	Sol	0.568 ± 0.082	0.610 ± 0.107	0.534 ± 0.139	0.185

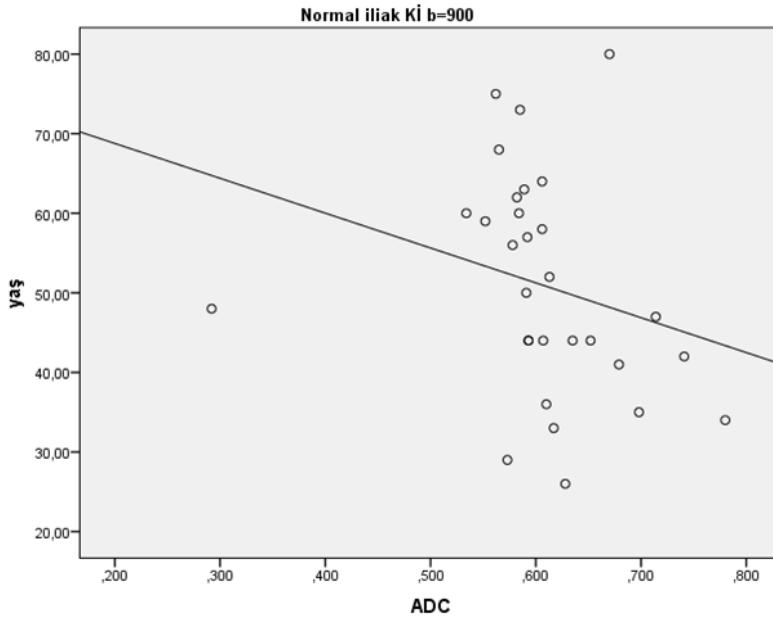
Kemik iliği blast yüzdesine göre gruplara ayrılmış hastalarda hesaplanan SGO değerleri ve karşılaştırılması tablo - 23'de özetlenmiştir. Kemik iliği blast yüzdesine göre gruplara ayrılmış hastaların b= 300, 600 ve 900 sn/mm² iken hesaplanan SGO değerlerinde gruplar arası üçlü karşılaştırmada sağ ve sol taraf için anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 23: Blast yüzdelere göre gruplara ayrılmış hastaların (n=40) kemik iliği SGO değerlerinin karşılaştırılması.

b	Taraf	Blast yüzdesi; %20-49 (n=9)	Blast yüzdesi ; %50-79 (n=11)	Blast yüzdesi; %80-100 (n=20)	p
		Ortalama	Ortalama	Ortalama	
300	Sağ	247.2 ± 129.4	219.7 ± 106.9	229.2 ± 102.2	0.877
	Sol	234.9 ± 110.9	215.7 ± 89.8	219.5 ± 96.1	0.927
600	Sağ	171.8 ± 86.3	173.9 ± 86.3	182.7 ± 95.5	0.952
	Sol	170.5 ± 77.4	170.3 ± 85.4	170.8 ± 78.3	0.950
900	Sağ	146.1 ± 80.3	159.8 ± 85.6	159.9 ± 80.1	0.923
	Sol	135.5 ± 72.8	153.2 ± 65.1	145.1 ± 74.6	0.752

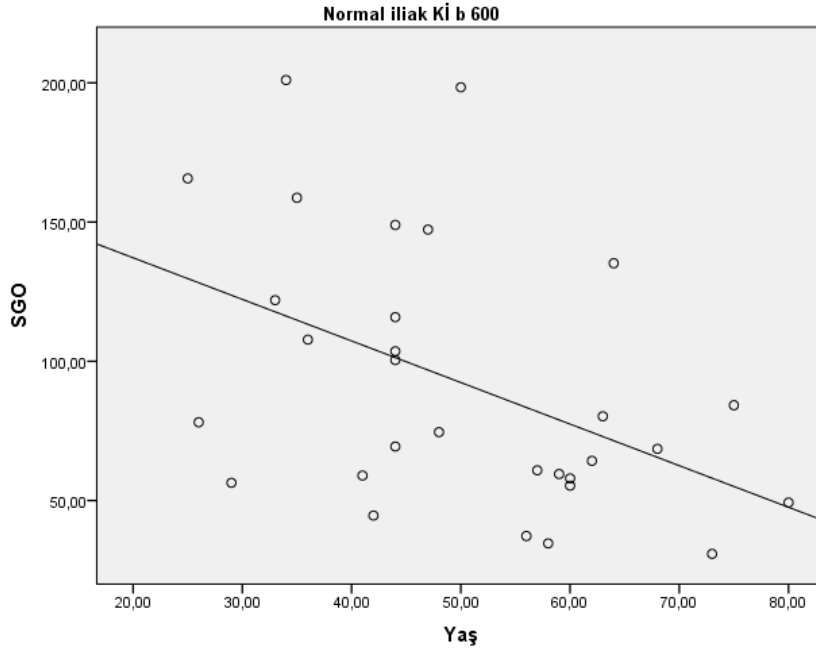
NORMAL OLGULARDA ADC VE SGO'NUN YAŞ ve CİNSİYET ile İLİŞKİSİ

Kontrol grubunda yaş ile ortalama ADC arasında b= 300, 600, 900 sn/mm² iken korelasyon ilişkisi araştırıldı. Sol iliak kemik iliğinde b= 900 sn/mm² değerinde orta düzeyde negatif korelasyon saptandı (r= -0.519, p= 0.03). Diğer b değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Yaş ile ADC'nin negatif korelasyonunu gösteren box plot grafiği şekil 8'de gösterilmiştir.



Şekil 8 : b= 900 sn/mm² iken sol taraf normal iliak kemik iliği için ADC ve yaş ilişkisini gösteren box plot grafiği

Kontrol grubunda yaş ile ortalama SGO arasında $b= 300, 600$ ve 900 sn/mm^2 iken korelasyon ilişkisi araştırıldı. $b= 300 \text{ sn/mm}^2$ iken sol iliak kemik iliğinde ($r= -0.396, p= 0.03$), $b 600 \text{ sn/mm}^2$ iken sağ ($r= -0.399, p= 0.029$) ve sol ($r= -0.458, p= 0.011$) iliak kemik iliğinden, $b= 900 \text{ sn/mm}^2$ iken sağ ($r= -0.364, p= 0.048$) iliak kemik iliğinde hesaplanan SGO ölçümleri ile yaş arasında düşük düzeyde negatif korelasyon saptandı. Diğer b değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı. Yaş ile ADC'nin negatif korelasyonunu gösteren box plot grafiği şekil 9'de gösterilmiştir.



Şekil 9: $b= 600 \text{ sn/mm}^2$ iken sol taraf normal iliak kemik iliği SGO ve yaş ilişkisini gösteren box plot grafiği

Kontrol grubunda cinsiyete göre gruplara ayrılan olguların sağ ve sol taraf iliak kemik iliği ortalama ADC değerlerinin karşılaştırması ve standart sapma değerleri tablo - 24'de verilmiştir. Kontrol grubunda $b= 300$ (sağ, $p=0.802$; sol, $p=0.735$), 600 (sağ, $p=0.999$; sol, $p=0.234$), 900 (sağ, $p=0.611$; sol, $p=0.582$) sn/mm^2 iken her iki taraf iliak kemik iliğinden ölçülen ADC değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 24 : Kontrol grubunda erkek ve kadın hastaların ADC değerlerinin karşılaştırması

<i>b</i>	Taraf	Ekek (n=26)	Kadın (n=25)	<i>p</i>
		Ortalama	Ortalama	
300	Sağ	0.927 ± 0.129	0.913 ± 0.149	0.802
	Sol	0.857 ± 0.141	0.880 ± 0.132	0.735
600	Sağ	0.750 ± 0.101	0.750 ± 0.096	0.999
	Sol	0.710 ± 0.076	0.676 ± 0.072	0.234
900	Sağ	0.652 ± 0.087	0.622 ± 0.113	0.611
	Sol	0.623 ± 0.053	0.598 ± 0.095	0.582

Kontrol grubunda cinsiyete göre gruplara ayrılan olguların sağ ve sol taraf iliak kemik iliğinden hesaplanan SGO değerlerinin karşılaştırması ve standart sapma değerleri tablo - 25'de verilmiştir. Kontrol grubunda b= 300 (sağ, p=0.471; sol, p=0.582), 600 (sağ, p=0.268; sol, p=0.171), 900 (sağ, p=0.112; sol, p=0.171) sn/mm² iken her iki taraf iliak kemik iliği için hesaplanan SGO değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 25 : Kontrol grubunda erkek ve kadın hastaların SGO ortalamalarının karşılaştırması

<i>b</i>	Taraf	Ekek (n=11)	Kadın (n=19)	<i>p</i>
		Ortalama	Ortalama	
300	Sağ	102.3 ± 71.7	108.5 ± 53.9	0.471
	Sol	110.7 ± 61.4	120.7 ± 55.7	0.582
600	Sağ	74.4 ± 51.9	90.9 ± 46.2	0.268
	Sol	77.5 ± 45.4	100.9 ± 48.4	0.171
900	Sağ	55.1 ± 36.5	69.9 ± 34.1	0.112
	Sol	60.8 ± 32.2	76.4 ± 36.1	0.171

TARTIŞMA

Akut lösemiler, hematopoetik öncül hücrelerin malign transformasyonu ve kontrolsüz çoğalması sonucu, kemik iliğinde immatür hücrelerin artışıyla gelişen hastalıklardır (1). ALL ve AML olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar. Periferik yayma, KİA/B, akım sitometri incelemesi akut lösemilerin tanısında genelde yeterli olan invazif tanı yöntemleridir (3). Akut lösemilerin tanı ve tedavi sonrası takibinde hematopoez durumunu ve hücreliliği değerlendirmek için KİA/B gereklidir (3). Yüksek BK sayısı olan (hiperlökoz) hastalarda periferik kan yayması ve sitogenetik incelemeyle de tanı konulmakta ve tedavi buna göre planlanabilmektedir (48). Hematopoetik doku miktarının bölge bölge değişiklik göstermesi nedeniyle alınan küçük miktarda örnek tüm hematopoetik alanı yansıtmayabilir. Ek olarak yetersiz ya da başarısız örnek alınması ile sonuçlanabilir (92-94). Bu nedenle noninvazif bir yöntem olarak MRG ve difüzyon ağırlıklı MR görüntülemenin kullanılabilirliği tanı ve tedavi takibi için yararlı olabilir. MRG, aplastik anemi (95), myelodisplastik sendrom (96), akut ve kronik lösemi (97), hairy cell lösemi (98), multiple myelom (99) malign lenfoma (25, 90), myelofibroz (100), kemik iliği nekrozu (101), kemik iliği ödemi (102), gibi çoğu kemik iliği hastalığını değerlendirmek için kullanılan non-invazif önemli bir görüntüleme yöntemi haline gelmiştir (103). Ayrıca MR kemik iliğinin normal yaşa bağlı değişikliklerini ve selüler kemik iliğini değerlendirmek için önemli bilgiler sağlar (32).

Hematolojik malignensili hastalarda neoplastik kemik iliği tutulumunun yayılımı fokal, multifokal veya difüz olabilir. NHL tanılı hastalarda fokal veya multifokal tutulum difüz tutulumdan daha yaygındır. Multifokal tutulumun özellikle AML tanılı küçük bir hasta grubunda olabileceği raporlanmıştır (99, 104, 105). MRG ile difüz olmayan kemik iliği infiltrasyonunu tespit etmek kısıtlıdır. Standart konvansiyonel MR sekansları ile kemik iliğinin %30'undan daha fazla neoplastik hücre ile infiltrasyonu durumunda T1A difüz azalmış ve T2A difüz artmış sinyal saptanır (11). %20 den daha az neoplastik hücre ile kemik iliği infiltrasyonu halinde normal kemik iliğinden ayırım standart MR sekansları ile yapılamaz (57). Çoğu araştırmacı; lösemi hastalarında, erken evre kemik iliği invazyonu olan lenfoproliferatif hastalıklarda ve hatta stage 3 MM tanılı hastaların 1/4 'ünde MRG ile normal kemik iliği sinyali olduğunu raporlamıştır (57). Konvansiyonel MRG'nin, akut lösemili hastalarda kemik iliği değişikliklerini göstermede çok hassas olduğu ve lösemi hücreleri ile kemik iliği

infiltrasyonunun genelde difüz ve homojen anormal sinyal değişikliğine neden olduğu belirtilmiştir.

Yakın zamanlı bir çalışmada Tatsuya Nishii ve ark. çocuklarda sebebi bilinmeyen ateş etyolojisini araştırırken en çok istenen beyin MRG tetkikinde klivusu DAG'de ADC ve SI değişikliklerine göre değerlendirerek lösemi hastalarını lösemi olmayanlardan ayırt edebilmeyi amaçlamışlardır (106). Buna göre T1A ve DAG'de sinyal özelliğine göre vizüel skorlama yaparak gruplara ayrılmış 13 pediatrik lösemi hastası ile normal kontrol grubu arasındaki fark araştırılmıştır. Vizüel skorlamada klivus pons sinyali temel alınarak güçlü hipointens, hafifçe hipointens, izointens, hafifçe hiperintens ve güçlü hiperintens olmak üzere 5 evrede tanımlamışlardır. T1A ve DAG kullanılarak yapılan vizüel skorlamada lösemi hastaları ile normal kontrol grubu arasında anlamlı fark bulmuşlardır (106). Bizim çalışmamızda ise T1A ve T2A STIR sekansında sakroiliak kemik değerlendirildi ve 4 paternde tiplendirildi. Hastalarımızın tamamı tip 1, 2 ve 3 paterndeydi. Tip 4 paternde hasta yoktu. Kontrol grubunun tamamı tip 4 paterne gösterdi. Önceki çalışmalarla benzer şekilde konvansiyonel MRG görüntülemesinde standart sekanslar içerisinde STIR sekansının T1A ile kullanılması akut lösemi için klinik şüpheli olgularda tanıya katkı için kullanılabilir. Farklı klinik sebeplerle alt batın MR çekilen yetişkin hastalarda STIR sekansı eklenerek kemik iliği değerlendirmesi de yapılabilir ve kemik iliği infiltrasyonları erken fark edilebilir. Bununla ilgili daha büyük hasta grubunda prospektif yeni çalışmalar faydalı olabilir. Ayrıca çalışmamızda b= 300, 600 ve 900 sn/mm² iken tip 1 ile tip 4 Kemik iliği sinyal paterni grupları arasında farklılık saptandı. Tip 1 ile tip 3 Kemik iliği sinyal paternine sahip hasta grupları arasında ise b= 600 sn/mm² iken sol iliak kemik iliğinden ölçülen ADC değerlerinde farklılık saptandı. Bu sonuç yağlı kemik iliğinin selüler kemik iliği ile yer değiştirmesi sonucu ortaya çıkan konvansiyonel MRG bulguları ile uyumludur.

Çalışmamızda akut lösemi hastalarında iliak kemik iliği DAG bulguları araştırıldı. DAG onkolojik değerlendirmede; artmış selüleritede su moleküllerinin difüzyonunun kısıtlanması; T2 parlama etkisi; normal kemik iliği zemin SI nin yağ baskılama ile kaldırılması gibi nedenlerden dolayı çok duyarlıdır (107, 108). Kemik iliği değerlendirmesinde de hücre yoğunluğuna, yağ ve kemik iliği hücrelerinin su içeriğine, kemik iliğinin perfüzyonuna duyarlı olması nedeniyle kullanımı giderek artmaktadır (65, 109) ve kemik iliği görüntüleme için yeni bir kontrast sağlayarak

ayırıcı tanıya katkıda bulunacağını gösteren çalışmalar yapılmıştır (110). DAG'de sinyal intensite ve ADC'nin kemik iliği selüleritesini yansıttığı çalışmalarda gösterilmiştir (65, 105). Kas iskelet sisteminde de DAG kullanımı için temel biyolojik dayanak malign dokuların benign/normal dokulara göre hücreliliğinin fazla olması ve daha yüksek su içeriğine sahip olmasıdır. Buna ek olarak, su difüzyonunu etkileyebilecek diğer mikroskopik yapısal özellikleri; doku perfüzyonu, hücre çekirdek sitoplazma oranı, bir doku içinde hücre boyutu dağılımı, hücre dışı alanın yapısal özelliği, hücre zarlarının bütünlüğüdür. Böylelikle metastatik lezyonlarda ve lösemi hücreleri ile infiltrasyon durumlarında hücreden zengin kemik iliğinde DAG'de yüksek sinyal, ADC değerlerinde azalma görülmesi beklenir (13, 14).

Ballon ve ark. (97) 21 lösemi hastasında (AML (n=6), ALL (n=5), kronik lenfoblastik lösemi (KLL) (n=5), kronik myeloblastik lösemi (KML) (n=5)) Kİ tutulumunu DAG ve T2A eko planar MR görüntüleme ile değerlendirdikleri çalışmada; posterior iliak krestten SGO ve b= 1000 sn/mm² iken ADC ölçümü yapmışlardır. Hiperselüler ALL, KLL ve KML tanılı 7 hastanın ortalama ADC değeri ile 8 sağlıklı gönüllü arasında anlamlı farklılık saptamamışlardır. Lösemi tanılı hastaların ve sağlıklı gönüllülerin ortalama ADC değerleri sırasıyla; $0.48 \pm 0.13 \times 10^{-3}$ sn/mm² ve $0.53 \pm 0.07 \times 10^{-3}$ sn/mm² olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda ise AML (n=40) ve ALL (n=11) hastaları ile kontrol grubu arasında b 300, 600 ve 900 sn/mm² iken ADC ölçümlerinde anlamlı fark saptandı. AML ve kontrol grubu arasında ikili karşılaştırmada ADC değerlerinde b= 600 ve 900 sn/mm² iken; ALL ve kontrol grubu arasında ise b= 300, 600 ve 900 sn/mm² iken anlamlı farklılık saptandı. AML ve ALL tanılı hastaların ortalama ADC değerleri arasında ise tüm b değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Balon ve ark.'nın (97) yaptığı çalışmada kontrol grubu sayısının 8 ile sınırlı kalması, ayrıca yaş ve cinsiyet bakımından çalışma grubuyla (ortalama yaş 48.5 ± 15.8) kontrol grubunun (ortalama yaş 27.8 ± 9.3) benzer olmaması ADC ölçümlerini ve sonuçları etkilemiş olabilir. Çalışma grubuna ALL, AML, KLL ve KML tanılı hastaların dahil edilmesi ve hasta sayı dağılımının yetersiz kalması nedeniyle ADC ölçümlerinde heterojenite ve buna bağlı sonuçlarda istatistiksel anlamın ortaya çıkmamasına neden olmuş olabilir. Bizim çalışmamızda ölçümlerin güvenilirliğini artırmak için hasta ve kontrol sayıları ile kontrol grubu yaş ve cinsiyet dağılımları benzer tutuldu. Çalışmamızda ADC ile yaş arasında negatif anlamlı korelasyon bulunması kontrol grubunun yaş dağılımının önemini göstermektedir. Jochen Herrmann ve ark. (111) yaptığı lomber vertebral kemik iliğinde yaşa bağlı

değişiklikleri araştırdıkları çalışmada da bizim çalışmamızla benzer şekilde yaş ile ADC arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir.

Intravoksel incoherent motion teorisine göre DAG'de bir vokseldeki veya ROI'deki MR sinyali difüzyon ve perfüzyon etkisine bağlıdır (112). Kemik iliği beslenmesi geniş kapiller ağ ile sağlanır. Aktif kemik iliğinde, lenfoma ya da lösemi gibi hematolojik malignansilerde kemik iliği mikrosirkülasyonu artar ve buna bağlı perfüzyon etkisi de artış gösterir (113, 114). DAG'de düşük b değerlerinde perfüzyonun ağırlığı ADC ortalamasında artarken yüksek b değerlerinde perfüzyon etkisi azalır ve difüzyonun ağırlığı belirginleşir. Bu nedenle sinyalin difüzyona bağlı olması için görüntü kalitesini bozmayacak yüksek b değerleri kullanılmalıdır (112, 115). Çalışmamızda b değerlerinin ADC ortalaması üzerine etkisini gösterebilmek ve kemik iliği görüntüleme için ideal b değerini belirlemek için 300, 600 ve 900 sn/mm² değerlerinde görüntüler elde edildi. Ayrıca tüm olgularda iş istasyonunda ADC haritaları rekonstrükte edilerek ölçüm yapıldı. Tang ve ark. (115) vertebra metastazlarını değerlendirirken çoklu b değerinde ölçüm yapmışlar ve b değeri artışıyla ADC değerlerinde düşme olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde hasta ve kontrol grubunda grup içi ADC değerlerinde b= 300, 600, 900 sn/mm² iken her iki taraf iliak kemik iliği ADC değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Buna göre b değeri artıkça ADC ortalamalarında anlamlı düşme bulundu.

Literatürde akut lösemi hastalarında ADC'nin tanısal performansını gösteren yeterli veri yoktur. Çalışmamızda anormal kemik iliğini ayırt edebilmede tanısal performans açısından en iyi sonuçlar b= 600 ve 900 sn/mm² iken sağ iliak kemik iliği ortalama ADC değerleri için bulundu. ADC için b= 600 sn/mm² için, ROC eğrisi altında kalan alan (Az) 0.777, (%95 güvenlik aralığı, 0.678-0.876), b= 900 sn/mm² için ROC eğrisi altında kalan alan (Az) 0.706, (%95 güvenlik aralığı, 0.590-0.821) hesaplandı. DAG'de normal-lösemik Kİ ayırımında b= 600 sn/mm² iken eşik değer 0.685×10^{-3} sn/mm² seçildiğinde ADC'nin duyarlılığı %64.7 ve özgüllüğü %73.3 pozitif öngörü değeri %78.5, negatif öngörü değeri %54 ve doğruluğu %67, b 900 sn/mm² iken eşik değer 0.633×10^{-3} sn/mm² seçildiğinde ADC'nin duyarlılığı %63.3 ve özgüllüğü %70.6 pozitif öngörü değeri %68, negatif öngörü değeri %42.5 ve doğruluğu %55.5 bulundu. Bu sonuçlara göre b= 600 sn/mm² iken ADC eşik değeri 0.685×10^{-3} sn/mm² olarak belirlendiğinde pozitif öngörü değeri %80'e yakın olmakta

ve tanısal açıdan kullanılabilir görünmektedir. Negatif öngörü değerindeki düşüklük kemik iliği hücresel değişiminin oran ve evresine göre difüzyon ve perfüzyonun çok farklılık göstermesine bağlanabilir. Normal bir erişkinde histolojik hematopoetik kemik iliğinde %30-70 arasında değişen oranlarda yağ içeren alanların olduğu ve kemik iliği hematopoetik hücre sayısında artış olduğunda yağ hücrelerinin sayısında azalma, intersinüzoidal boşlukta bulunan hücre sayısında artış olduğu belirtilmektedir. Yağ hücreleriyle hematopoetik hücrelerin yer değiştirmesiyle hematopoetik aktif ilikte daha az aktif iliğe göre daha fazla intra- ve interselüler serbest su ve hareket alanı ortaya çıkar ve moleküler difüzyonda artış meydana gelir (105). Selüler kemik iliğinde su içeriğinin daha fazla olmasından dolayı hücre sayısı az olan kemik iliğine göre difüzyon etkisi daha fazla olacaktır (105, 115). Kemik iliği hücreliliği ile ADC'nin bifazik korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (13). Sarı kemik iliğinde, yüksek b değerlerinde düşük sinyal intensitesi ve azalmış ADC değerlerinin izlendiği belirtilmiştir. Bunun nedeninin sarı kemik iliğinde su içeriğinin azalması ve daha büyük hacimli yağ hücrelerinin küçük hematopoetik hücrelerle karşılaştırıldığında suyun hareketine teorik olarak daha belirgin engel oluşturması (ekstraselüler boşluk tortiyositesinde artış nedeniyle) olabileceği bildirilmiştir. Kemik iliği selüleritesindeki artış yağ hücrelerinin normal kırmızı kemik iliği hücreleriyle ya da tümör hücreleriyle yer değiştirmesi anlamına gelir. Bu durumda ADC değerlerinde yükselme beklenir. Hücre yoğunluğunda artış sürdükçe difüzyon kısıtlanır ve ADC değerleri tekrar düşmeye başlar. Buna göre yüksek b değerleri difüzyonu daha iyi yansıtacağından KI'deki hücrelilik değişimlerini daha iyi gösterebilir (13, 105, 115). Bu bilgiler ışığında ölçülen ADC değerlerinde lenfoproliferatif hastalığın evresine göre değişim kaçınılmaz olmakta ve kemik iliğinde hücresel infiltrasyon artışı devam ettikçe ADC'de tekrar kısıtlanma ortaya çıkmaktadır (13). kemik iliğinin bifazik difüzyon davranışı bizim hastalarımızda da ADC ölçümlerinde yanlış negatif oranının fazlalığını açıklayabilir.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme ADC'nin dışında kemik iliği selüleritesini gösteren diğer parametre SGO'dur. Padhani ve ark. (116)'nın yaptığı çalışmada 21 meme kanseri metastazı olan ve 12 multiple myelom (MM) tanılı (5'i relapse) hastada tüm vertebra ve tüm vücut MRG görüntülerini b= 800-900 sn/mm² iken değerlendirmişlerdir. SGO değerleri arasında normal kemik iliği ile patolojik kemik iliği karşılaştırmasında anlamlı farklılık bulmuşlardır. Çalışmamızda hasta grubunda tüm b değerlerinde ortalama SGO değerleri kontrol grubundan anlamlı yüksek

bulundu. AML ile kontrol grubu ve ALL ile kontrol grubu arasında ikili karşılaştırmada tüm b değerlerinde anlamlı farklılık saptandı. Ayrıca b= 300, 600 ve 900 sn/mm² iken tip 1 ve tip 4; tip 1 ve tip 3 kemik iliği sinyal paternine sahip hasta grupları arasında her iki taraf kemik iliğinden hesaplanan SGO değerleri için anlamlı farklılık saptandı. Bilgilerimize göre çalışmamız literatürde SGO'nun kemik iliği sinyal tiplerine göre farkına bakılan ilk çalışmadır. Çalışma sonuçlarına göre kemik iliği tümöral infiltrasyonunun yoğunluğu SGO ve kemik iliği sinyal paternini etkilemektedir. Herneth ve ark. (117) vertebral metastazlarda ADC ölçümleriyle ilgili yaptıkları çalışmada kas ve iskelet sistemi için 500-1000 sn/mm² arasındaki b değerlerinin, iyi SGO sağladığı ve doku difüzyonu hakkında daha fazla bilgi veren görüntüler elde edildiğini belirtmişlerdir. Tang ve ark. (115)'nin 1.5 T manyetik alan gücünde, dokuz farklı b değeri kullanarak EPI sekansı ile yaptıkları çalışmada ise b değeri arttıkça sinyal intensitesinde azalma ve gürültüde artma olduğu gösterilmiş ve bununla SGO'da azalmaya neden olduğunu belirtmiştir. Çalışmaya göre; vertebral patolojilerde 400 sn/mm²'nin üzerindeki b değerlerinde görüntü kalitesinin önemli derecede bozulduğunu saptamışlar ve ADC değerlerinin doğruluğunu azaltmasına rağmen kabul edilebilir bir görüntü kalitesi elde etmek için en düşük b değerlerinin 300 sn/mm² olması gerektiğini öne sürmüşlerdir (115). Çalışmamızda b değerleri 300, 600 ve 900 sn/mm² olarak seçildi. Ayrıca hasta ve kontrol grubunda b değeri arttıkça SGO değerlerinde azalma bulunmasına rağmen b= 900 sn /mm² için ADC değerlerinde bozulma oluşturacak belirgin manyetik duyarlılık artefaktı oluşmadı. Çalışmalarda görüntüleme alanının vertebral bölge olması nedeniyle FOV ve görüntüleme planı ve artefaktlar iliak kanatlardan farklılık gösterebilir. Buda bizim çalışmamız ile diğer çalışmalar arasında b değerleriyle ilgili ortaya çıkan farkı açıklayabilir.

Padhani ve ark. (116)'nin yaptığı çalışmada b= 800-900 sn/mm² iken SGO'nun duyarlılığının ADC'den daha yüksek olduğu ancak SGO'nun özgüllüğünün ADC'den daha düşük olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise SGO'nun duyarlılık ve özgüllüğü b 300 ve 900 sn/mm²'de ADC'den daha yüksek bulundu. Padhani ve ark. (116)'nin yaptığı çalışmada 21 meme kanseri metastazı olan ve 12 multiple myelom (MM) tanılı (5'i relapse) hastada tüm vertebra ve tüm vücut MRG görüntüleri ile değerlendirme yapmışlardır. ADC ve SGO ölçümleri hastalarda farklı lokasyonlardan yapılmıştır. Bu heterojen ölçüm lokasyonları sonuçları etkilemiş ve bizim çalışmamızdan farklı sonuçların çıkmasına neden olmuş olabilir. Ayrıca ROC

analizine göre $b= 800-900 \text{ sn/mm}^2$ iken ADC (AZ, 0.94) ve SGO (AZ, 0.86) karşılaştırıldığında normal ve metastatik kemik iliği infiltrasyonunu ayırt etmede ADC'nin daha iyi olduğunu göstermişlerdir. Doku karakterizasyonunda SGO değerlerinin duyarlılığı (% 88-96) yüksek iken, ADC'nin özgüllüğünü (% 90) yüksek bulmuşlardır. ADC ve SGO için normal ve malign kemik iliği eşik değerini sırasıyla $774 \mu^2\text{m/s}$ ve 49.7 olarak saptamışlardır (116). Bizim çalışmamızda ise ROC analizine göre $b= 600$ iken ADC (AZ, 0.77) ve $b= 900$ iken SGO (AZ, 0.87) karşılaştırıldığında normal ve metastatik kemik iliği infiltrasyonunu ayırt etmede SGO'nun daha iyi olduğu bulundu. Doku karakterizasyonunda ise SGO değerinin duyarlılığı % 80.3 iken, ADC'nin özgüllüğü % 73.3 bulundu. ADC ve SGO için normal ve lösemik kemik iliği eşik değeri sırasıyla $685 \mu^2\text{m/s}$ ve 90.9 olarak saptandı. Bizim duyarlılık ve özgüllük için bulduğumuz sonuçların Padhani'ye göre düşük olması hasta grubumuzun Kİ'ni difüz infiltratif tutan lösemi hastaları olması ve fokal kitle lezyonlarının çalışmamızda yer almamasıyla ilgili olabilir.

Tümör selüleritesi ile ADC değerlerini korele etmenin en ideal yolu histopatolojik değerlendirmedir (67). kemik iliği selüleritesi ile ADC arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar literatürde bulunmaktadır (105) Ancak en iyi bilgilerimize göre literatürde akut lösemi hastalarında kemik iliği blast yüzdesi ve periferik kan BK sayısı ile ADC arasındaki korelasyonu inceleyen daha önce yapılmış çalışma yoktur. Nonomuro ve ark. (105) posterior iliak krest için kemik iliği selüleritesi ile ADC arasındaki ilişkiyi araştırdıkları ve b değeri aralığını $30-300 \text{ sn/mm}^2$ olarak belirledikleri çalışmada; lenfoma tanılı 37 hastanın KİA/B sonuçlarına göre hiposelüler ($n=21$), normoselüler ($n=13$), hiperselüler ($n=3$) olarak hastaları gruplandırmışlar. Ayrıca 5 çocuk hastayı hiperselüler olarak kabul etmişler ve çalışmaya dahil etmişlerdir. Çalışmada selülerite artışıyla ADC arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır. Lenfoma hastalarında olduğu gibi kemik iliği infiltrasyonu ile giden lenfoproliferatif hastalıklarda kemik iliği sinuzoidlerinde kanlanmanın ve perfüzyonun artacağı bildirilmiştir. Buna bağlı düşük b değerinde ($30-300 \text{ sn/mm}^2$) perfüzyon etkisinin artacağı ve ADC değerlerinde yükselme olacağı belirtilmiştir. Ayrıca bu çalışmada hastaların MRG incelemesi öncesinde kemoterapi tedavisi aldığı belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda KİA/B sonucuna göre blast yüzdesi ve ortalama ADC değerleri arasında sağ tarafta sadece $b=300 \text{ sn/mm}^2$ değerinde, sol tarafta ise $b=300, 600$ ve 900 sn/mm^2 değerinde düşük dereceli negatif korelasyon bulundu. Ayrıca BK ve iliak kemik iliği $b=300, 600$ ve 900 sn/mm^2 iken ortalama

ADC değerleri arasında sağ ve sol tarafta tüm b değerlerinde düşük-orta dereceli negatif anlamlı korelasyon bulundu. Çalışmamızda negatif korelasyon bulunması kemik iliğinde blast yüzdesinin artışıyla difüzyonun kısıtlandığını göstermektedir. Ayrıca periferik kanda BK sayısının artışı kemik iliğindeki selüleritenin artışı gösteren sekonder bir bulgudur (2, 118) ve çalışmamızda negatif korelasyon olması kemik iliği selüleritesinin artışıyla difüzyonun kısıtlandığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda kemoterapi alan hastalar dışlanmıştır. Bunun nedeni kemoterapi sonrası kemik iliğinde tümör hücrelerinin kaybı ve suyun difüzyonunun kolaylaşması sonucu DAG'de kısıtlanmış suya bağlı sinyalin azalmasına ve ADC değerlerinde artışa neden olmasıdır (21, 26, 119, 120). Ballon ve ark. (97) kemoterapi sonrası ortalama ADC değerlerinde terapi öncesi ortalama değerlere göre üç kate yakın artış bulmuşlardır. Dolayısıyla lenfoma tanılı hiperselüler kemik iliği olan hastalarda Nonomura ve ark. (105) 'nın buldukları yüksek ADC değerlerinin yanıltıcı olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızda KİA/B sonucuna göre blast yüzdesi ve periferik kan BK sayıları ile SGO değerleri arasında tüm b değerlerinde anlamlı korelasyon bulunmadı. Difüzyon ağırlıklı görüntülerde ölçülen SGO'da ADC de olduğu gibi saf difüzyon etkisi yoktur. DAG'de sinyal intensitesi proton yoğunluğu, T1 ve T2 relaksasyon oranları ile selülerite gibi fiziksel ve biyolojik faktörlere bağlıdır (116). Bu durum SGO ile BK ve blast yüzdeleriyle olan anlamsız korelasyona neden olmuş olabilir.

Hasta grubunda BK > 10 K/uL olan hastalar ile BK < 4 K/uL olan hastalar arasında iliak kemik iliği ADC değerlerinin ikili karşılaştırmasında b= 300, 600 ve 900 sn/mm² iken sağ ve sol tarafta anlamlı farklılık saptandı. BK > 10 K/uL ve BK = 4-10 K/uL olan hastalar arasında ise tüm b değerlerinde ikili karşılaştırmada anlamlı farklılık saptanmadı. BK = 4-10 K/uL olan hastalar ile BK < 4 K/uL olan hastalar arasında da tüm b değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Yüksek BK (> 10 K/uL) olan hasta grubunun ADC değerlerinin diğer gruplardan anlamlı düşük bulunduğu halde BK = 4-10 K/uL olan hastalar ile BK < 4 K/uL olan hastalar arasında tüm b değerlerinde anlamlı farklılık saptanmaması kemik iliği bifazik difüzyon davranışı ile açıklanabilir. Bilindiği gibi kemik iliği selüleritesindeki artış yağ hücrelerinin normal kırmızı kemik iliği hücreleriyle ya da tümör hücreleriyle yer değiştirmesi anlamına gelir ve bu durumda ADC değerlerinde yükselme beklenir. Hücre yoğunluğunda artış sürdükçe difüzyon kısıtlanır ve ADC değerleride tekrar düşmeye başlar (13, 71, 105). BK sayısı kemik iliğindeki selüleriteyi gösteren sekonder bir parametredir. BK

sayısındaki artış ile doğru orantılı olarak kemik iliği selüleritesinde artması beklenir (2, 118). Bu bilgiler ışığında ölçülen ADC değerlerini kemik iliğindeki hücrel infiltrasyonun miktarı etkilemekte ve selülerite artışı devam ettikçe ADC'de tekrar kısıtlanma ortaya çıkmaktadır (13). kemik iliğinin bifazik difüzyon davranışı BK'nin <10 K/uL ve 4-10 K/uL olan hastalarda henüz ADC'yi düşürecek hücrel yoğunluğun oluşmaması ve >10 K/uL olan hastalarda ise kemik iliği selüleritesinin ADC'yi kısıtlayacak düzeylere ulaşmasıyla açıklanabilir. Ayrıca çalışmamızda hesaplanan SGO ölçümlerinde BK sayılarına göre gruplara ayrılan hastalar arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Yukarıda belirttiğimiz şekilde DAG'de sinyal intensitesi proton yoğunluğu, T1 ve T2 relaksasyon oranları ile selülerite gibi fiziksel ve biyolojik faktörlere bağlıdır (116). Bu nedenle SGO ile BK arasında anlamlı farklılık bulunmaması bu faktörlere bağlı olabilir. Bu konuda geniş hasta popülasyonunda yeni çalışmalar aydınlatıcı olabilir.

Kemik iliği blast yüzdesine göre gruplara ayrılan akut lösemi hastalarında gruplar arası ADC ortalama değerleri ile SGO açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bunun nedeni blast yüzde değerlerine göre ayrılan gruplarda hasta sayılarının az olması olabilir. Ayrıca kemik iliğinin selüleriteye bağlı bifazik difüzyon davranışı nedeniyle bu sonuç çıkabilir (13). Çalışmamızda kemik iliği blast artışı ile birlikte $b = 900 \text{ sn/mm}^2$ iken ADC değerleri blast yüzdesi %20-49 olan grupta 0.593 sn/mm^2 , %50-79 olan grupta 0.622 sn/mm^2 ve %80-100 olan grupta 0.527 sn/mm^2 bulundu. İstatistiksel olarak anlam bulunmasa da ADC değerleri bifazik difüzyon fenomeni ile uyumlu olarak ilk grupta düşük olup ikinci grupta artış göstermiş ve üçüncü grupta tekrar düşmüştür. Ancak diğer b değerlerinde ADC değerlerinde bifazite ile uyumlu değişim gözlenememiştir. Bu konuda geniş vaka serilerinde çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kemik iliğinde meydana gelen dinamik değişikliklerin bir sonucu olarak yaşa ve anatomik bölgeye göre normal değerleri bilmek yanlış yorumlamaların önüne geçmek için gereklidir (121). Yaşla beraber yağlı kemik iliğinin arttığını gösteren niceliksel histolojik ve MR spektroskopik çalışmalar yapılmıştır (122, 123). Schellinger ve ark. (123) normal erişkinlerde lomber vertebrada proton MR spektroskopisi ile kemik iliğinde yaş ve cinsiyete bağlı değişiklikleri araştırdıkları çalışmada 20 yaşta kırmızı kemik iliği su içeriğinin %81-89, 70 yaşta ise %37-45 olduğunu bulmuşlardır. Hematopoetik iliğin kıvamı yarı sıvı olmasına rağmen,

trabekül denilen boşluklar tarafından sınırlanır, retikulum ve yağ hücreleri ile doldurulur (124). Trabekül ve yağ içeriği az ve toplam su içeriği fazla ise daha az tortuyosite ile birlikte, suyun kemik iliğinde difüzyonu daha aktiftir (105). Yağdan zengin sarı kemik iliğinde düşük sinyal intensitesite ve düşük ADC değerlerinin görüleceği belirtilmiştir (106, 109). Bunun da büyük yağ hücreleriyle beraber düşük hücre dansitesi ve su proton dansitesinin azlığı (10, 125), kırmızı kemik iliği ile karşılaştırıldığında azalmış kemik iliği perfüzyonu ve yağın hidrofobik doğası (126) ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır. Kırmızı kemik iliğindeki düşük yağ oranı ve yüksek su içeriği ADC değerinin sarı kemik iliğinden daha yüksek olmasına katkı sağladığı düşünülmektedir (24, 109, 127, 128). Padhani ve ark. (116) $b=50$ ve $b= 800-900$ sn/mm^2 iken kırmızı kemik iliğinde ortalama ADC değerlerinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (116). Kranial iskelette, pelviste ve femurda daha önce yapılan çalışmalarda gençlerde bulunan ADC ortalama değerlerinin yaşlı kişilere göre yaklaşık üç kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (111, 121, 129, 130). Herrmann ve ark.(111) da $b=50, 400$ ve $800 s/mm^2$ değerinde lomber vertebral kemik iliği ADC değerlerinde yaş ile negatif korelasyon bulmuşlardır ($r=-0,398, p=0.001$). Griffith ve ark. (131) bayan hastalarda vertebra kemik iliği difüzyon ve perfüzyon indeksi çalışmalarında yaş ile ADC arasında düşük negatif korelasyon bulmuşlardır . Çalışmamızda da benzer şekilde $b= 900 sn/mm^2$ iken ADC değerlerinde yaş ile birlikte anlamlı azalma bulundu. Buna göre yaş arttıkça ADC değerlerinde literatür ile benzer şekilde azalma saptanmıştır.

Selülerite yaş ile beraber değişen bir parametredir. 0 yaşında kırmızı kemik iliğinde hematopoetik hücreler %100'e yakındır ve neredeyse hiç yağ hücresi yoktur. Hayatın ilk 3 ayında selülerite yaklaşık %100, 10 yaşında yaklaşık %80, 30 yaşında ise yaklaşık %50, 70 yaşında %30 civarındadır. Normal erişkinlerde beklenen kemik iliği selüleritesi yaklaşık %40-70 arasında değişmektedir (132). Kemik iliğinde izlenen hücre selüleritesi ile sinyal intensitesindeki artış doğru orantılı ilişki gösterir (133). Buna göre yaş artışıyla kemik iliği selüleritesinde azalma ve DAG'de sinyal/gürültü oranında düşme beklenir. Bizim çalışmamızda da sağlıklı kontrol grubunda hesaplanan SGO değerlerinde yaş ile anlamlı negatif korelasyon saptandı. Bilgilerimize göre kemik iliğinde literatürde SGO'nun yaş ile ilişkisini araştıran tek çalışma Chun ve ark. (14) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 3T MRG cihazında yapılmış ve kemik iliğinde fokal ya da difüz hastalığı olmayan yetişkin olgularda yaş ile SGO arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır. Ancak bu

çalışmada yaş dağılımı belirgin heterojenite göstermektedir. Ayrıca 3T magnet kullanımının beklenenin aksi sonuçlara neden olabileceğini düşünmekteyiz.

Litaratürde cinsiyetin vertebral Kİ'de yağlanmayla olan ilişkisini araştıran spektroskopik çalışmalar yapılmıştır. Buna göre 20-60 yaş öncesinde erkek ve kadınlarda yaş artışıyla beraber kemik iliği yağ oranlarında benzer artış saptanmışken, erkeklerde 60 yaş öncesinde %6-10 daha fazla yağlanma olduğu belirtilmiştir. 65 yaş sonrasında ise bayanlarda %10 daha fazla yağlanma olduğu gösterilmiştir (125, 131). Hillengas ve ark. (24) 30 sağlıklı gönüllü ile yaptıkları çalışmada 148 lomber vertebrada b 400 ve 750 sn/mm² iken kemik iliği ADC değerlerini ölçmüşlerdir. Bu çalışmada erkek ve kadın olgularda ölçülen değerler arasında anlamlı farklılık bulmamışlardır. Bizim çalışmamızda da kontrol grubunda erkek ve kadın cinsiyette b 300, 600, 900 sn/mm² iken her iki taraf iliak kemik iliğinden ölçülen ADC değerlerinde ve SGO'da anlamlı farklılık saptanmadı.

En iyi bilgilerimize göre literatürde iliak kemik iliği DAG ve ADC değerleriyle ilgili yapılan çalışmalar tablo - 26'de özetlenmiştir.

Tablo 26 : Literatürdeki iliak kemik iliği DAG çalışmalarının Sekans, b değeri, hasta sayısı, bölge/patoloji ve normal/patolojik ADC değerleri açısından karşılaştırması

Çalışma	Sekans	b	Sayı	Bölge/Patoloji	ADC (x10 ⁻³ sn /mm ²)	
					Patolojik	Normal
Nonomur a ve ark. 2001	SS-EPI	30, 300	37	İliak Kİ/ lenfoma	1.310 ± 0.33* 0.360 ± 0.31	0.830 ± 0.71
Ballon ve ark. 2000	SS-EPI	0, 100 0	21	İliak Kİ/ ALL, AML, KLL, KML	0.480 ± 0.13	0.530 ± 0.07
Anwar R. Padhani ve ark. 2013	SS-EPI Tüm vücut	50, 800/ 900	69/ 34	Femur, lomber, iliak, S1/ meme CA metastaz-MM	0.942 ± 0.15- 0.875 ± 0.18	0.675 (aralık, 0.61-0.73), 0.376 (aralık, 0.31-0.44)**
Bu Çalışma	SS-EPI	0, 300 600 900	51	iliak Kİ/ Akut lösemi	0.780 ± 0,23, 0.625 ± 0,19, 0.542 ± 0,13	0.872 ± 0.13 0.689 ± 0.75 0.607 ± 0.08

AML; Akut myeloblastik lösemi, ALL; Akut lenfoblastik lösemi, Kİ; Kemik iliği, KLL; Kronik lenfoblastik lösemi, KML; Kronik myeloblastik lösemi, MM; multiple myelom, *(Normal hiposelüler kemik iliği), **Sarı Kİ

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardı. Hasta grubunda tanı anında 36-204 K/uL BK değeri olan 11 hastanın KİA/B sonucu olmadığından bu hastaların histopatolojik korelasyonu yapılamamıştır. KİA/B yapılan hastalarda alınan küçük miktarda örnek, hematopoetik doku miktarının bölge bölge değişiklik göstermesinden dolayı, ROI alanını veya tüm hematopoetik alanı yansıtmayabilir. Ek olarak kontrol grubundaki hastalara KİA/B yapılamaması, klinik ve laboratuvar verilerine göre Kİ normal kabul edilmeleri çalışmanın diğer kısıtlayıcı faktörüdür. Kontrol grubunun sayısının 30 olarak belirlenmesi yaşa ve cinsiyete göre bakılan normal kişilerde kemik iliği DAG'de ADC ve SGO için korelasyon analizlerinin sınırlılığıdır. Bu konuda geniş çalışma gruplarında araştırmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda kemik iliği ortalama ADC değerleri akut lösemi hastalarında normal kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu. SGO ise akut lösemi hastalarında normal kemik iliğine göre anlamlı yüksek bulundu. Kemik iliği blast yüzdesi ve BK yüzdesi ile ADC'nin negatif korelasyonu kemik iliğinde ADC'nin hücrelilik ile olan doğrudan ilişkisini yansıtabilir. Ancak kemik iliğinin hücrelilik ile bifazik difüzyon davranışı göstermesi akılda tutulmalıdır. Akut lösemi hastalarında ADC'nin düşük duyarlılığı ve özgüllüğü ADC'nin tanısal performansını sınırlayabilir. Buna karşın SGO'nun yüksek duyarlılık ve özgüllüğünün %80'nin üzerinde olması ADC'ye göre tanısal performans açısından avantajdır. SGO için bulduğumuz yüksek duyarlılık ve özgüllük değerleri göz önünde tutulduğunda DAG akut lösemi tanısında kemik iliği tümöral infiltrasyon yoğunluğunu değerlendirmede KİA/B öncesi noninvazif bir teknik olarak kullanılabilir. Özellikle periferik kandan yapılan sitogenetik ve akım sitometrik incelemelere ek görüntüleme yöntemi olarak tanıya katkı açısından noninvazif bir test olarak kullanılabilir. En iyi bilgilerimize göre bu çalışma akut lösemi hastalarında DAG'de ADC ve SGO'nun tanısal etkinliğini araştıran ilk çalışmadır. Bu nedenle bulduğumuz sonuçların literatüre katkısı olabilir. Ayrıca kontrol grubunda yaş ile ADC arasında bulduğumuz negatif korelasyon kemik iliğinin yaş arttıkça yağlanması ve su içeriğinin azalmasını destekler niteliktedir.

SONUÇLAR

- Çalışma grubunda kemik iliği sinyal intensitesi T1A ve STIR görüntülerde vizüel inspeksiyon ile tip 1 (n=34); tip 2 (n=10), tip 3 (n=7), tip 4 (n=30) olarak gruplandırıldı.
- Tip 1 sinyal paterni gösteren hastaların ADC değerleri tip 3 ve tip 4 de ölçülenlerden daha düşük, SGO değerleri ise daha yüksek bulundu.
- Tip 1 hastaların BK sayıları tip 3 hastalardan daha fazla bulundu.
- AML hastalarında b= 600 ve 900 sn/mm² iken sağ iliak kemik iliğinde ölçülen ADC değerleri ve ALL hastalarında b= 300, 600 ve 900 sn/mm² iken her iki taraf iliak kemik iliği ADC değerleri kontrol grubundan daha düşük bulundu.
- Hasta grubunun ortalama ADC değerleri tüm b değerlerinde kontrol grubundan düşük bulundu.
- Hasta ve kontrol grubunda b değeri artıkça ADC ortalamalarında azalma bulundu.
- Anormal kemik iliğini ayırt edebilmede tanısal performans açısından en iyi sonuçlar b= 600 ve 900 sn/mm² iken sağ iliak kemik iliği ortalama ADC değerleri için bulundu.
- b= 600 sn/mm² iken eşik değeri 0.685×10^{-3} sn/mm² seçildiğinde ADC' nin duyarlılığı % 64.7 ve özgüllüğü % 73.3 pozitif öngörü değeri % 78.5, negatif öngörü değeri % 54 ve doğruluğu %67 bulundu
- b= 900 iken eşik değeri 0.633×10^{-3} sn/mm² seçildiğinde ADC' nin duyarlılığı % 63.3 ve özgüllüğü % 70.6 pozitif öngörü değeri % 68, negatif öngörü değeri % 42.5 ve doğruluğu %55.5 bulundu
- AML ve ALL hastalarının b= 300, 600 ve 900 sn/mm² iken her iki taraf iliak Kİ'den hesaplanan SGO değerleri kontrol grubundan yüksek bulundu.
- Hasta grubunda tüm b değerlerinde ortalama SGO değerleri kontrol grubundan anlamlı yüksek bulundu.
- Hasta ve kontrol grubunda b değeri artıkça SGO değerlerinde düşme bulundu.
- Sağ ve sol taraftan üç b değerinde ölçülen SGO değerleri kullanıldığında normal-lösemik kemik iliği ayırımında en iyi sonuçlar b= 900 değerinde bulundu.
- b= 900 sn/mm² iken sağ tarafta normal-lösemik kemik iliği ayırımında eşik değeri 90.9 seçildiğinde SGO'nın duyarlılığı % 80.3 ve özgüllüğü % 80 pozitif

öngörü değeri % 87.2, negatif öngörü değeri % 70.5 ve doğruluğu % 80.2 bulundu

- BK ve iliak kemik iliği ortalama ADC değerleri arasında sağ ve sol tarafta tüm b değerlerinde düşük-orta dereceli negatif anlamlı korelasyon bulundu.
- Blast yüzdesi ve ortalama ADC değerleri arasında sağ tarafta sadece b=300 değerinde, sol tarafta ise üç b değerinde düşük dereceli negatif korelasyon bulundu.
- BK > 10 K/uL olan hastaların üç b değerinde her iki tarafta ölçülen ADC değerleri BK < 4 K/uL olan hastalardan daha düşük bulundu.
- Kontrol grubunda sol iliak Kİ'de b= 900 sn/mm² değerinde yaş ile ADC değerleri arasında orta düzeyde negatif korelasyon saptandı.
- Kontrol grubunda yaş ile ortalama SGO arasında tüm b değerlerinde negatif korelasyon bulundu.

ÖZET

AKUT LÖSEMİLİ ERİŞKİNLERDE KEMİK İLİĞİNİN DİFÜZYON AĞIRLIKLI GÖRÜNTÜLEME ile DEĞERLENDİRİLMESİ

Burak Tanrıverdi

Çalışmamızın amacı; akut lösemili erişkinlerde, tedavi öncesi iliak kemik iliği (Kİ) blast yüzdesi ve beyaz küre (BK) sayılarına göre difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) bulgularının karşılaştırılması ve DAG'nin invazif olmayan bir test olarak tanıda kullanılabilirliğini değerlendirmektir.

Akut lösemi tanılı 40'ı akut myeloid lösemili (AML) ve 11'i akut lenfoblastik lösemili (ALL) toplam 51 hasta (26 Erkek, 25 Kadın, ortalama 54.2 yaş \pm 17.5, ortanca 58, aralık 18-86 yıl) hasta grubunu oluşturdu. Yaş ve cinsiyet olarak benzer 30 kişi (11 Erkek, 19 Kadın, ortalama 50,9 yaş \pm 13,92, ortanca 49, aralık 26-80 yıl) kontrol grubu olarak belirlendi. Çalışmada 1.5 T MR cihazı ile T1 ağırlıklı (T1A) ve T2 ağırlıklı (T2A) 'Short-Tau Inversion Recovery' (STIR) sekans görüntüleri ve b= 300, 600 ve 900 sn/mm² iken aksiyal planda pelvik DAG yapıldı. Kemik iliği sinyal paterni T1A ve T2A görüntüleri ile vizüel olarak tiplendirildi ve her iki iliak kemik iliğinden axial planda ADC ölçümleri ($\times 10^{-3}$ sn/mm²) ve sinyal gürültü oranı (SGO) hesaplandı. Hastalar beyaz küre (BK) sayısına göre <10 K/uL, 4-10 K/uL ve >10 K/uL; kemik iliği aspirasyonu veya biopsisi (KİA/B) olan (n=40) hastalar ise blast yüzdesine göre %20-49, %50-79 ve %80-100 olacak şekilde gruplara ayrıldı. Gruplar ADC ve SGO ölçümlerine göre karşılaştırıldı. "Receiver operating characteristic" (ROC) analizi ile normal/lösemik kemik iliği ayırımında ADC ve SGO için en uygun eşik değerler bulunarak tanısal etkinlikleri değerlendirildi. Kontrol grubunda yaşın ADC ve SGO ile korelasyonuna bakıldı.

DAG'de ortalama ADC değerleri lösemi hastalarında kontrol grubundan düşük, SGO ölçümleri ise yüksek bulundu. Hasta grubunda b= 300, 600 ve 900 sn/mm² iken sağ iliak Kİ'den ölçülen ADC ortalamaları ve standart sapma değerleri sırasıyla (0,823 \pm 0,24) (p=0.025), (0,621 \pm 0,14) (p=0.001) ve (0,554 \pm 0,13) (p=0.002); sol taraftan ölçülen ADC değerleri ortalamaları ve standart sapma değerleri sırasıyla (0,78 \pm 0,23) (p=0.011), (0,625 \pm 0,19) (p=0.007) ve (0,542 \pm 0,13) (p=0.014) bulundu. b= 300, 600 ve 900 sn/mm² iken sağ iliak kemik iliğinden hesaplanan SGO değerleri sırasıyla (227.1 \pm 105) (p<0.001), (173.9 \pm 87.95) (p<0.001) ve (158.2 \pm 77.2) (p<0.001); sol taraftan hesaplanan SGO değerleri sırasıyla (221.6 \pm 97.8) (p<0.001), (168.9 \pm 81.4) (p<0.001) ve (154.6 \pm 87.75) (p<0.001) bulundu. SGO ölçümlerinde sağ taraftan ADC için normal-lösemik Kİ ayırımında b= 600 sn/mm² iken eşik değeri 0.685

$\times 10^{-3}$ sn/mm² seçildiğinde ADC' nin duyarlılığı % 64.7 ve özgüllüğü % 73.3, SGO için b= 900 sn/mm² iken eşik değeri 90.9 seçildiğinde SGO'nun duyarlılığı % 80.3 ve özgüllüğü % 80 bulundu. Kontrol grubunda yaş ile ortalama ADC arasında b 900 sn/mm² iken düşük düzeyde negatif korelasyon saptandı (r= -0.519, p= 0.03). Yaş ile SGO arasında b= 300 sn/mm² iken (r= -0.396, p= 0.03), b= 600 sn/mm² iken (r= -0.458, p= 0.011) ve b= 900 sn/mm² iken (r= -0.364, p= 0.048) düşük düzeyde negatif korelasyon saptandı.

En iyi bilgilerimize göre bu çalışma akut lösemi hastalarında DAG'de ADC ve SGO'nun tanısal etkinliğini araştıran ilk çalışmadır. Akut lösemi hastalarında ADC'nin düşük duyarlılığı ve özgüllüğü tanısal performansını sınırlayabilir. Buna karşın SGO'nun yüksek duyarlılık ve özgüllüğünün %80'nin üzerinde olması ADC'ye göre tanısal performans açısından avantajdır. SGO için bulduğumuz yüksek duyarlılık ve özgüllük değerleri göz önünde tutulduğunda DAG akut lösemi tanısında kemik iliği tümöral infiltrasyon yoğunluğunu değerlendirmede KİA/B öncesi noninvazif bir teknik olarak kullanılabilir. Normal olgularda yaş ile ADC arasında bulduğumuz negatif korelasyon kemik iliğinin yaş arttıkça yağlanması ve su içeriğinin azalmasını destekler niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: Akut lösemi, Kemik iliği, Erişkin, İlium, Manyetik rezonans görüntüleme, Difüzyon ağırlıklı görüntüleme

SUMMARY

EVALUATION OF BONE MARROW VIA DIFFUSION-WEIGHTED IMAGING IN ADULT PATIENTS WITH ACUTE LEUKEMIA

Burak Tanrıverdi

The present study aimed to compare diffusion-weighted imaging (DWI) findings with pretreatment iliac bone marrow (BM) blast percentage and white blood cell (WBC) count in adult patients with acute leukemia and to evaluate availability of DWI in diagnosis as a non-invasive test.

The patient group consisted of a total of 51 patients (26 Males, 25 Females, mean age 54.2 ± 17.5 years, median 58, range 18-86 years), of whom 40 had acute myeloid leukemia (AML) and 11 had acute lymphocytic leukemia (ALL). Age and gender matched 30 subjects (11 Males, 19 Females, mean age 50.9 ± 13.92 years, median 49, range 26-80 years) were predetermined as the control group. In the study, T1-weighted (T1W) and T2-weighted (T2W) 'Short-Tau Inversion Recovery' (STIR) sequence images were obtained by 1.5 T MR Device and pelvic DWI was performed on the axial plane while b was 300, 600 and 900 sec/mm². BM signal pattern was visually typed by T1W and T2W images, and ADC ($\times 10^{-3}$ sec/mm²) and signal noise ratio (SNR) were calculated on the axial plane from BM of both iliac bones. Patients were divided into groups according to white blood cell (WBC) count (<10 K/uL, 4-10 K/uL and >10 K/uL); and the patients with available bone marrow aspiration or biopsy (BMA/B) (n=40) were divided into groups according to blast percentage (20-49%, 50-79% and 80-100%). Groups were compared in terms of ADC and SNR measurements. The most suitable threshold values for ADC and SNR in discriminating normal BM from leukemic BM were identified by "Receiver operating characteristic" (ROC) analysis and its diagnostic value was evaluated. In the control group, correlation of age with ADC and SNR was analyzed.

On DWI, mean ADC values were lower but mean SNR was higher in leukemia patients as compared to the normal subjects. In the patient group, the mean ADC values and standard deviations, which were measured from the right iliac BM while b= 300, 600 and 900 sec/mm², were (0.823 ± 0.24) ($p=0.025$), (0.621 ± 0.14) ($p=0.001$) and (0.554 ± 0.13) ($p=0.002$), respectively; the mean ADC values and standard deviations measured from the left side were (0.78 ± 0.23) ($p=0.011$),

(0.625±0.19) (p=0.007) and (0.542±0.13) (p=0.014), respectively. SNR of the right iliac BM while b= 300, 600 and 900 sec/mm² were (227.1±105) (p<0.001), (173.9±87.95) (p<0.001) and (158.2±77.2) (p<0.001), respectively; SNR of the left side were in turn (221.6±97.8) (p<0.001), (168.9±81.4) (p<0.001) and (154.6±87.75) (p<0.001). With regard to SNR measurements, when the threshold value for normal-leukemic discrimination for the right ADC was considered to be 0.685 x10⁻³ sec/mm², the sensitivity and specificity of ADC were 64.7% and 73.3%, respectively when b= 600 sec/mm²; however, the sensitivity and specificity of ADC were 80.3% and 80%, respectively when threshold value was considered to be 90.9 x10⁻³ sec/mm² while b= 900 sec/mm². In the control group, a weak negative correlation was determined between age and mean ADC value while b= 900 sec/mm² (r= -0.519, p= 0.03). Weak negative correlation was determined between age and SNR while b= 300 sec/mm² (r= -0.396, p= 0.03), b= 600 sec/mm² (r= -0.458, p= 0.011) and b= 900 sec/mm² (r= -0.364, p= 0.048).

To our best knowledge, the present study is the first study that investigate diagnostic efficacy of ADC and SNR on DWI in acute leukemia patients. Low sensitivity and specificity of ADC in acute leukemia patients may limit diagnostic performance. On the contrary, high sensitivity and specificity over 80% is the advantage of SNR versus ADC in terms of diagnostic performance. Considering high sensitivity and specificity determined for SNR, DWI can be used as a non-invasive technique in assessing density of bone marrow tumoral infiltration in the diagnosis of acute leukemia before BMA/B. Negative correlation found between age and ADC in normal subjects appears to support increased fat and decreased water content of BM with age.

Key Words: Acute leukemia, bone marrow, adult, ilium, Magnetic resonance imaging, Diffusion-weighted imaging

KAYNAKLAR

1. Wujcik D. Molecular Biology of Leukemia. *Semin Oncol Nurs* 2003;19(2):83-89.
2. Finn W. G, Peterson L. C. Hematopathology in oncology. Cluwer Academic 2004;13-44.
3. Bain BJ. Bone marrow trephine biopsy. *J Clin Pathol* 2001;54(10):737–742.
4. Vogler JB 3rd, Murphy WA. Bone marrow imaging. *Radiology* 1988;168(3):679-693.
5. Steiner RM, Mitchell DG, Rao VM, Murphy S, Rifkin MD, Burk DL Jr, et al. Magnetic resonance imaging of bone marrow: diagnostic value in diffuse hematologic disorders. *Magn Reson Q* 1990;6(1):17-34.
6. Vahlensieck M, Lang P, Seelos K, Yang-Ho Sze D, Grampp S, Reiser M. Musculoskeletal MR imaging: turbo (fast) spinecho versus conventional spinecho and gradient-echo imaging at 0.5 T. *Skeletal Radiol* 1994;23(8):607-610.
7. Yuh WT, Zachar CK, Barloon TJ, Sato Y, Sickels WJ, Hawes DR. Vertebral compression fractures: distinction between benign and malignant causes with MR imaging. *Radiology* 1989;172(1):215–218.
8. Daffner RH, Lupetin AR, Dash N, Deeb ZL, Sefczek RJ, Schapiro RL. MRI in the detection of malignant infiltration of bone marrow. *AJR Am J Roentgenol* 1986;146(2):353–358.
9. Herneth AM, Dominkus M, Kurtaran A, Lang S, Rand T, Kainberger F. Bone metastases: new trends in diagnostic imaging. *Wien Med Wochenschr Suppl* 2002;(113):92–94.
10. Hwang S, Panicek DM. Magnetic resonance imaging of bone marrow in oncology, Part 1. *Skeletal Radiol* 2007;36(10):913–920.

11. Wasser K, Moehler T, Nosas-Garcia S, Rehm C, Bartl R, Goldschmidt H, et al. Correlation of MRI and histopathology of bone marrow in patients with multiple myeloma. *Rofo* 2005;177(8):1116–1122.
12. Ichikawa T, Haradome H, Hachiya J, Nitatori T, Araki T. Diffusion-weighted MR imaging with single-shot echo-planar imaging in the upper abdomen: preliminary clinical experience in 61 patients. *Abdom Imaging* 1999;24(5):456-461.
13. Khoo MM, Tyler PA, Saifuddin A, Padhani AR. Diffusion-weighted imaging (DWI) in musculoskeletal MRI: a critical review. *Skeletal Radiol* 2011;40(6):665–681.
14. Zhang CY, Rong R, Wang XY. Age-related changes of bone marrow of normal adult man on diffusion weighted imaging. *Chin Med Sci J* 2008;23(3):162-165.
15. Cleveland GG, Chang DC, Hazlewood CF, Rorschach HE. Nuclear magnetic resonance measurement of skeletal muscle: anisotropy of the diffusion coefficient of the intracellular water. *Biophys J* 1976;16(9):1043-1053.
16. Knauss R, Schiller J, Fleischer G, Kärger J, Arnold K. Self-diffusion of water in cartilage and cartilage components as studied by pulsed field gradient NMR. *Magn Reson Med* 1999;41(2):285-292.
17. Baur A, Huber A, Arbogast S, Dürr HR, Zysk S, Wendtner C, et al. Diffusion-weighted imaging of tumor recurrences and posttherapeutical soft-tissue changes in humans. *Eur Radiol* 2001;11(5):828-833.
18. Baur A, Stähler A, Wendtner CM, Arbogast S, Rahman SA, Santl M, et al. MR-imaging changes of musculoskeletal soft-tissue sarcomas associated with neoadjuvant chemotherapy and hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 2003;19(4):391-401.
19. Dietrich O, Raya JG, Sommer J, Deimling M, Reiser MF, Baur-Melnyk A. A comparative evaluation of a RARE-based single-shot pulse sequence for

diffusion-weighted MRI of musculoskeletal soft-tissue tumors. *Eur Radiol* 2005;15(4):772-783.

20. Ward R, Caruthers S, Yablon C, Blake M, Masi M, Eustace S. Analysis of diffusion changes in posttraumatic bone marrow using navigator-corrected diffusion gradients. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174(4):731-734.
21. Byun WM, Shin SO, Chang Y, Lee SJ, Finsterbusch J, Frahm J. Diffusion-weighted MR imaging of metastatic disease of the spine: assessment of response to therapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23(6):906-912.
22. Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188(6):1622-1635.
23. Lang P, Wendland MF, Saeed M, Gindele A, Rosenau W, Mathur A, et al. Osteogenic sarcoma: noninvasive in vivo assessment of tumor necrosis with diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 1998;227-235.
24. Hillengass J, Bäuerle T, Bartl R, Andrulis M, McClanahan F, Laun FB, et al. Diffusion-weighted imaging for non-invasive and quantitative monitoring of bone marrow infiltration in patients with monoclonal plasma cell disease: a comparative study with histology. *British Journal of Haematology* 2011;153(6):721-728.
25. Adams HJ, Kwee TC, Vermoolen MA, de Keizer B, de Klerk JM, Adam JA, et al. Whole-body MRI for the detection of bone marrow involvement in lymphoma: prospective study in 116 patients and comparison with FDG-PET. *Eur Radiol* 2013;23(8):2271-2278.
26. Ballon D, Watts R, Dyke JP, Lis E, Morris MJ, Scher HI, et al. Imaging Therapeutic Response in Human Bone Marrow Using Rapid Whole-Body MRI. *Magn Reson Med* 2004(6);52:1234-1238.
27. Travlos GS. Normal structure, function and Histology of Bone Marrow. *Toxicologic Pathology* 2006;34(5):548-565.

28. Wickramasinghe SN. Bone Marrow In: Mills SE. ed. Histology for Pathologist. 3rd Ed. Lippincott Williams&Wilkins 2007;799-836.
29. De Bruyn PP, Breen PC, Thomas TB. The microcirculation of the bone marrow. Anat Rec 1970;168(1):55-68.
30. Blebea JS, Houseni M, Torigian DA, Fan C, Mavi A, Zhuge Y, et al. Structural and functional imaging of normal bone marrow and evaluation of its age-related changes. Semin Nucl Med 2007;37(3):185–194.
31. Liney GP, Bernard CP, Manton DJ, Turnbull LW, Langton CM. Age, gender, and skeletal variation in bone marrow composition: a preliminary study at 3.0 Tesla. J Magn Reson Imaging. 2007 Sep;26(3):787-793.
32. Ricci C, Cova M, Kang YS, et al. Normal age-related patterns of cellular and fatty bone marrow distribution in the axial skeleton: MR imaging study. Radiology 1990;177(1):83-88.
33. Weiss L. The structure of bone marrow. Functional interrelationships of vascular and hematopoietic compartments in experimental hemolytic anemia: An electron microscopic study. J Morphol 1965;117(3):467-537.
34. Wang DT. Magnetic Resonance Imaging of Bone Marrow : a Review – Part I. J Am Osteopath Coll Radiol 2012;1(2):7–11.
35. Shellock FG, Morris E, Deutsch AL, Mink JH, Kerr R, Boden SD. Hematopoietic bone marrow hyperplasia: high prevalence on MR images of the knee in asymptomatic marathon runners. Am J Roentgenol 1992;158(2):335–338.
36. Poulton TB, Murphy WD, Duerk JL, Chapek CC, Feiglin DH. Bone marrow reconversion in adults who are smokers: MR imaging findings. Am J Roentgenol 1993;161(6):1217–1221.

37. Stabler A, Doma AB, Baur A, Kruger A, Reiser MF. Reactive bone marrow changes in infectious spondylitis: quantitative assessment with MR imaging. *Radiology* 2000;217(3):863–868.
38. Vande Berg BC, Lecouvet FE, Galant C, Maldague BE, Malghem J. Normal variants and frequent marrow alterations that simulate bone marrow lesions at MR imaging. *Radiol Clin North Am* 2005;43(4):761–770.
39. Steiner RM, Mitchell DG, Rao VM, Schweitzer ME. Magnetic resonance imaging of diffuse bone marrow disease. *Radiol Clin North Am* 1993;31(2):383–409.
40. Leung YH, V.C, Stem Cell Model of Hematopoiesis, in *Hematology: Basic principles and practice*, H. R, Editor. Elsevier Inc.: Philadelphia, PA. 2005;200-214.
41. Rosmarin A.G, Z. Yang, and K.K. Resendes. Transcriptional regulation in myelopoiesis: Hematopoietic fate choice, myeloid differentiation, and leukemogenesis. *Exp Hematol* 2005;33(2):131-143.
42. Cobaleda C, Gutiérrez-Cianca N, Pérez-Losada J, Flores T, García-Sanz R, González M, et al. A primitive hematopoietic cell is the target for the leukemic transformation in human philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2000;95(3):1007-1013.
43. Ruddon R. W. *Cancer Biology*. 3rd Ed. New York, Oxford University press 1995;78-79, 28-29.
44. *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975–1995*. In Ries L, Smith MA, Gurney JG, et al (eds): Vol. NNIH Pub. No. 99–4649. Bethesda, MD: National Cancer Institute, SEER Program, 1999.
45. Pierce M, Borges W, Heyn R, et al. Epidemiological factors and survival experience in 1770 children with acute leukemia treated by members of

- Children's Study Group A between 1975 and 1964. *Cancer* 1969;23:1296-1304.
46. Cao TM, Coutre SE. Acute Lymphoblastic Leukemia in Adult. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskeuas F, Olader B, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Vol 2. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams-Wilkins 2004;78:2077-2091.
47. Woo MH, Shuster JJ, Chen C, Bash RO, Behm FG, Camitta B, et al. Glutathione S-transferase genotypes in children who develop treatment-related acute myeloid malignancies. *Leukemia* 2000;14(2):232-237.
48. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC; 2008.
49. Nordic MPD Study Group Guideline 2009. <http://www.nordicmpd.org/guidelines.shtml> Erişim tarihi: 15 Mart 2015.
50. Tsieh S. In: *Flow Cytometry, Immunochemistry, and Molecular Genetics for Hematologic Neoplasms*, 2nd ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2012:150-153
51. John P. Greer, Maria R. Baer, Marsha C. Kinney. Acute Myeloid Leukemia in Adults. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskeuas F, Olader B, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Vol 2. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams-Wilkins 2004;79:2097-2130.
52. Kaleem Z, Crawford E, Pathan MH, Jasper L, Covinsky MA, Johnson LR, White G. Flow cytometric analysis of acute leukemias. Diagnostic utility and critical analysis of data. *Arch Pathol Lab Med*. 2003 Jan;127(1):42-48.
53. Wiernig PH. Diagnosis and treatment of adult, myelositic leukemia. In: Wiernig PH, Canellos GP, Butcher JP, Kyle RA, eds. *Neoplastic disease of the blood*. Newyork: Churhill Livingstone 1996;331-351.

54. Baer MR, Stewart CC, Dodge RK, Leget G, Sulé N, Mrózek K, et al. High frequency of immunophenotype changes in acute myeloid leukemia at relapse: implications for residual disease detection (Cancer and Leukemia Group B Study 8361). *Blood* 2001;97(11):3574-3580.
55. Ömür Ö, Kapulu C, Uğur Ö. Kas İskelet Sistemi Hastalıklarında Nükleer Tıp Yöntemleri. *TOTBID (Türk Ortop ve Travmatoloji Birliği Derneği) Derg* 2007;6(1-2):1-29
56. Vanel D, Missenard G, Le Cesne A, Guinebretiere JM. Red marrow recolonization induced by growth factors mimicking an increase in tumor volume during preoperative chemotherapy: MR study. *J Comput Assist Tomogr* 1997; 21(4):529-531.
57. Vande Berg BC, Malqhem J, Lecouvet FE, Maldaque B. Magnetic Resonance Imaging of the normal bone marrow. *Skeletal Radiology* 1998;27(9):471-483.
58. Panicek DM, Schwartz LH. MR imaging of bone marrow in patients with musculoskeletal tumors. *Sarcoma* 1999;3:37-41.
59. Disler DG, McCauley TR, Ratner LM, Kesack CD, Cooper JA. In-phase and out-of-phase MR imaging of bone marrow: prediction of neoplasia based on the detection of coexistent fat and water. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169(5):1439-1447.
60. Bushong S. *Magnetic resonance imaging: physical and biological principles*. 3rd edn. St. Louis: Mosby; 2003. 207-208
61. Mirowitz SA, Apicella P, Reinus WR, Hammerman AM. MR imaging of bone marrow lesions: relative conspicuousness on T1-weighted, fat-suppressed T2-weighted, and STIR images. *Am J Roentgenol* 1994;162(1):215-21.
62. Mori S, Barker PB. Diffusion magnetic resonance imaging: its principle and applications. *The Anatomical Record* 1999;257(3):102-109.

63. Chenevert TL. Principles of Diffusion-Weighted Imaging (DW-MRI) as Applied to Body Imaging. *Diffusion-Weighted MR Imaging* 2010;3–17.
64. Luybaert R, Boujraf S, Sourbron S, Osteaux M. Diffusion and perfusion MRI: basic physics. *Eur J Radiol* 2001;38(1):19–27.
65. Dietrich O, Biffar A, Reiser MF, Baur-Melnyk A. Diffusion-Weighted Imaging of Bone Marrow. *Semin Radiol* 2009;13(2):134–144.
66. Stejskal EO, Tanner JE. Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time-Dependent Field Gradient. *J Chem Phys* 1965;42(1):288.
67. Padhani AR, Liu G, Koh DM, Chenevert TL, Thoeny HC, Takahara T, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia* 2009;11(2):102-125.
68. Le Bihan D. Molecular diffusion nuclear magnetic resonance imaging. *Magn Reson Q* 1991;7(1):1-30.
69. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion weighted MR imaging of the brain. *Radiology* 2000;217(2):331–345.
70. Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. *Eur Radiol* 2003;45(3):169-184.
71. Padhani AR, Koh DM, Collins DJ. Whole-body diffusion-weighted MR imaging in cancer: current status and research directions. *Radiology* 2011;261(3):700-718.
72. Ordidge RJ, Qing ZX, Knight RA, Nagesh V. Correction of motional artifacts in diffusion weighted MR images using navigator echoes. *Magn Reson Imag* 1994;12(3):455–460.
73. Dietrich O, Herlihy A, Dannels WR, Fiebach J, Heiland S, Hajnal J V, et al. Diffusion-weighted imaging of the spine using radial k-space trajectories. *MAGMA* 2001;12(1):23–31.

74. Bammer R, Stollberger R, Augustin M, Simbrunner J, Offenbacher H, Kooijman H, et al. Diffusion-weighted imaging with navigated interleaved echo-planar imaging and a conventional gradient system. *Radiology* 1999;211(3):799–806.
75. Le Bihan DJ. Differentiation of benign versus pathologic compression fractures with diffusion-weighted MR imaging: a closer step toward the “holy grail” of tissue characterization? *Radiology* 1998;207(2):305–307.
76. Turner R, Le Bihan D, Chesnick AS. Echo-planar imaging of diffusion and perfusion. *Magn Reson Med* 1991;19(2):247–253.
77. Clark CA, Barker GJ, Tofts PS. Improved reduction of motion artifacts in diffusion imaging using navigator echoes and velocity compensation. *J Magn Reson* 2000;142(2):358–363.
78. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 1986;161(2):401–107.
79. Lee LJ, Kidwell CS, Alger J, Starkman S, Saver JL. Impact on stroke subtype diagnosis of early diffusion-weighted magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography. *Stroke* 2000;31(5):1081–1089.
80. Chien D, Kwong KK, Gress DR, Buonanno FS, Buxton RB, Rosen BR. MR diffusion imaging of cerebral infarction in humans. *Am J Neuroradiol* 1992;13(4):1097–1102.
81. Kim YJ, Chang KH, Song IC. Brain abscess and necrotic or cystic brain tumor: discrimination with signal intensity on diffusion-weighted MR imaging. *Am J Roentgenol* 1998;171(6):1487–1490.
82. Tievsky AL, Ptak T, Farkas J. Investigation of apparent diffusion coefficient and diffusion tensor anisotropy in acute and chronic multiple sclerosis lesions. *Am J Neuroradiol* 1999;20(8):1491–1499.

83. Namimoto T, Yamashita Y, Sumi S, Tang Y, Takahashi M. Focal liver masses: characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Radiology* 1997;204(3):739–744.
84. Moteki T, Ishizaka H. Evaluation of cystic ovarian lesions using apparent diffusion coefficient calculated from reordered turboFLASH MR images. *Magn Reson Imaging* 1999;17(7):955–963.
85. Gourtsoyianni S, Papanikolaou N, Yarmenitis S, Maris T, Karantanas A, Gourtsoyiannis N. Respiratory gated diffusion-weighted imaging of the liver: value of apparent diffusion coefficient measurements in the differentiation between most commonly encountered benign and malignant focal liver lesions. *Eur Radiol* 2008;18(3):486-492.
86. Thoeny HC, De Keyzer F, Oyen RH, Peeters RR. Diffusion-weighted MR imaging of kidneys in healthy volunteers and patients with parenchymal diseases: Initial experience. *Radiology* 2005;235(3):911-917.
87. Koçyiğit A, Bayram R, Yüksel S, Yılmaz I, Karabulut N. Diffusion weighted magnetic resonance imaging of kidneys in children with vesicoureteral reflux. *Eur J Radiol* 2014;83(1):56-60.
88. Baur A, Huber A, Dürr HR, Nikolaou K, Stäbler A, Deimling M, et al. Differentiation of benign osteoporotic and neoplastic vertebral compression fractures with a diffusion-weighted, steady-state free precession sequence. *Rofo* 2002;174(1):70-75.
89. Baur A, Stäbler A, Brüning R, Bartl R, Krödel A, Reiser M, et al. Diffusion-weighted MR imaging of bone marrow: differentiation of benign versus pathologic compression fractures. *Radiology* 1998;207(2):349–356.
90. Kwee TC, Takahara T, Ochiai R, Katahira K, Van Cauteren M, Imai Y, et al. Whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 2009;70(3):409–417.

91. Giles SL, Messiou C, Collins DJ, Morgan VA, Simpkin CJ, West S, et al. Whole-body diffusion-weighted MR imaging for assessment of treatment response in myeloma. *Radiology* 2014;271(3):785-794.
92. Weitberg AB. Study of bone marrow. In: Handin RI, editor. *Blood: principles and practice of hematology*. Philadelphia: Lippincott 1995;61–77.
93. Hjortholm N, Jaddini E, Halaburda K, Snarski E. Strategies of pain reduction during the bone marrow biopsy. *Ann Hematol* 2013;92(2):145–149.
94. Riley RS, Wang J, Weiss LM, Chang KL, Slovak ML, Gaal K, et al. Diagnostic utility of bilateral bone marrow examination: significance of morphologic and ancillary technique study in malignancy. *Cancer* 2002;94(5):1522-1531.
95. Kaplan PA, Asleson RJ, Klassen LW, Duggan MJ. Bone marrow patterns in aplastic anemia: observation with 1.5-T MR Imaging. *Radiology* 1987;164(2):441-444
96. Shick F, Weiß B, Einsele H. Magnetic resonance imaging reveals a markedly inhomogeneous distribution of marrow cellularity in a patient with myelodysplasia. *Ann Hematol* 1995;71(3):143-146.
97. Ballon D, Dyke J, Schwartz LH, Lis E, Schneider E, Lauto A, et al. Bone marrow segmentation in leukemia using diffusion and T2 weighted echo planar magnetic resonance imaging. *NMR Biomed* 2000;13(6):321-328.
98. Bentz M, Döhner H, Gückel F, Semmler W, Kauczor HU, van Kaick G, Ho AD, Hunstein W. Assessment of bone marrow infiltration by magnetic resonance imaging in patients with hairy cell leukemia treated with pentostatin or alpha-interferon. *Leukemia*. 1991;5(10):905-907.
99. Moulopoulos LA, Dimopoulos MA. Magnetic resonance imaging of the bone marrow in hematologic malignancies. *Blood* 1997;90(6):2127-2147.
100. Lanir A, Aghai E, Simon JS, Lee RGL, Clouse ME. MR imaging in myelofibrosis. *J Comput Assist Tomo* 1986;10(4):634-636.

101. Weissman DE, Negendank WG, Al-Katib AM, Smith MR. Bone marrow necrosis in lymphoma studied by magnetic resonance imaging. *Am J Hematol* 1992;40(1):42-46.
102. Schick F, Bongers H, Aicher K, Jung W-I, Duda S, Lutz O. Subtle bone marrow edema assessed by frequency selective chemical shift MRI. *J Comput Assist Tomo* 1992;16(3):454-460.
103. Caldemeyer K S, Smith R R, Harris A et al. Hematopoietic bone marrow hyperplasia: Correlation of spinal MR findings, hematologic parameters, and bone mineral density in endurance athletes. *Radiology* 1996;198(2):503-508.
104. Heike E, Daldrup-Link, Tobias Henning, Thomas M. Link. MR imaging of therapy-induced changes of bone marrow. *Eur Radiol* 2007;17(3):743-761.
105. Nonomura Y, Yasumoto M, Yoshimura R, Haraguchi K, Ito S, Akashi T, et al. Relationship between bone marrow cellularity and apparent diffusion coefficient. *J Magn Reson Imaging* 2001;13(5):757-760.
106. Nishii T, Kono AK, Akasaka Y, Mori T, Hayakawa A, Iijima K, et al. Bone marrow magnetic resonance imaging of the clivus in pediatric leukemia patients and normal controls. *Jpn J Radiol* 2015;33(3):146-152.
107. Spuentrup E, Buecker A, Adam G, van Vaals JJ, Guenther RW. Diffusion weighted MR imaging for differentiation of benign fracture edema and tumor infiltration of the vertebralbody. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176(2):351–358.
108. Nemeth AJ, Henson JW, Mullins ME, Gonzalez RG, Schaefer PW. Improved detection of skull metastasis with diffusion weighted MR imaging. *AJNR* 2007;28(6):1088-1092.
109. Messiou C, Collins DJ, Morgan VA, Desouza NM. Optimising diffusion weighted MRI for imaging metastatic and myeloma bone disease and assessing reproducibility. *Eur Radiol* 2011; 21(8):1713-1718.

110. Baur A, Dietrich O, Reiser M. Diffusion-weighted imaging of bone marrow: current status. *Eur Radio* 2003;13(7):1699–1708.
111. Herrmann J, Krstin N, Schoennagel BP, Sornsakrin M, Derlin T, Busch JD, et al. Age-related distribution of vertebral bone-marrow diffusivity. *Eur J Radiol* 2012;81(12):4046-4049.
112. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology* 1988; 168(2):497-505.
113. Trabowitz S, Davis S. The bone marrow matrix. In: *The human bone marrow: anatomy, physiology, and pathophysiology*. Boca Raton: CRC 1982;43–76.
114. Van Dyke D. Similarity in distribution of skeletal blood flow and erythropoietic marrow. *Clin Orthop* 1967;52:37–51.
115. Tang G, Liu Y, Li W, Yao J, Li B, Li P. Optimization of b value in diffusion-weighted MRI for the differential diagnosis of benign and malignant vertebral fractures. *Skeletal Radiol* 2007;36(11):1035-1041.
116. Padhani AR, Van Ree K, Collins DJ, D'Sa S, Makris A. Assessing the relation between bone marrow signal intensity and apparent diffusion coefficient in diffusion-weighted MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200(1):163-170.
117. Herneth AM, Philipp MO, Naude J, Funovics M, Beichel RR, Bammer R. Vertebral Metastases: assessment with Apparent Diffusion Coefficient. *Radiology* 2002; 225(3):889-894.
118. Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Robbins Pathologic Basis of Disease*. 6. ed. Philadelphia, PA. WB Saunders 1999;644-696.
119. Reischauer C, Froehlich JM, Koh DM, Graf N, Padevit C, John H, et al. Bone metastases from prostate cancer: assessing treatment response by using

diffusion-weighted imaging and functional diffusion maps—initial observations. *Radiology* 2010; 257(2):523-531.

120. Messiou C, Collins DJ, Giles S, de Bono JS, Bianchini D, de Souza NM. Assessing response in bone metastases in prostate cancer with diffusion weighted MRI. *Eur Radiol* 2011; 21(10):2169-2177.
121. MacKenzie JD, Gonzalez L, Hernandez A, Ruppert K, Jaramillo D. Diffusion weighted and diffusion tensor imaging for pediatric musculoskeletal disorders. *Pediatric Radiology* 2007;37(8):781–788.
122. Kugel H, Jung C, Schulte O, Heindel W. Age and sex specific differences in the ¹H-spectrum of vertebral bone marrow. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2001;13(2):263–268.
123. Schellinger D, Lin CS, Fertikh D, Lee JS, Lauerman WC, Henderson F, et al. Normal lumbar vertebrae: anatomic, age, and sex variance in subjects at proton MR spectroscopy – initial experience. *Radiology* 2000;215(3):910–916.
124. Stoller DW, Steinkirchner TM, Porter BA. Marrow imaging. In: Stoller DW, editor. *Magnetic resonance imaging in orthopedics and sports medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven 1999;1163–1229.
125. Laor T, Jaramillo D. MR imaging insights into skeletal maturation: what is normal? *Radiology* 2009; 250(1):28-38.
126. Chen WT, Shih TT, Chen RC, Lo SY, Chou CT, Lee JM, et al. Vertebral bone marrow perfusion evaluated with dynamic contrast-enhanced MR imaging: significance of aging and sex. *Radiology* 2001; 220(1):213-218.
127. Chen WT, Shih TT, Chen RC, Lo HY, Chou CT, Lee JM, et al. Blood perfusion of vertebral lesions evaluated with gadolinium-enhanced dynamic MRI: in comparison with compression fracture and metastasis. *J Magn Reson Imaging* 2002; 15(3):308-314.

128. Pui MH, Mitha A, Rae WI, Corr P. Diffusion weighted magnetic resonance imaging of spinal infection and malignancy. *J Neuroimaging* 2005; 15(2):164-170.
129. Li Q, Pan SN, Yin YM, et al. Normal cranial bone marrow MR imaging pattern with age-related ADC value distribution. *European Journal of Radiology* 2011;80(2):471–477.
130. Jensen KE, Grundtvig Sorensen P, Thomsen C, Christoffersen P, Henriksen O, Karle H. Magnetic resonance imaging of the bone marrow in patients with acute leukemia during and after chemotherapy. Changes in T1 relaxation. *Acta Radiol* 1990;31(4):361-369.
131. Griffith JF, Yeung DK, Antonio GE, Wong SY, Kwok TC, Woo J, et al. Vertebral marrow fat content and diffusion and perfusion indexes in women with varying bone density: MR evaluation. *Radiology* 2006; 241(3):831-838..
132. Orazi A, O'malley DP, Arber DA. *Illustrated Pathology of the Bone Marrow*. Cambridge University Press, 2006;1-4,39-42.
133. Padhani AR, Koh DM, Collins DJ. Whole-body diffusion-weighted MR imaging in cancer: current status and research directions. *Radiology*. 2011;261(3):700-718.