



**T.C.
BATMAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**Diyabetli Hastaların Kan ve İdrar Metabolitlerinin Yüksek Alan NMR ile
İncelenmesi**

Gölnur ÖZKORKMAZ YÜKSEL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Fizik Anabilim Dalı

**MAYIS -2021
BATMAN
Her Hakkı Saklıdır**

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all materials and results that are not original to this work.

Gölnur ÖZKORKMAZ YÜKSEL

Tarih:

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Diyabetli Hastaların Kan ve İdrar Metabolitlerinin Yüksek Alan NMR ile İncelenmesi

Gülnur ÖZKORKMAZ YÜKSEL

Batman Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

Fizik Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Ali YILMAZ

2021, 55 Sayfa

Jüri

Prof. Dr. Ali YILMAZ

Prof. Dr. Mehmet Zafer Köylü

Doç. Dr. Osman PAKMA

ÖZET

1990'lı yıllardan itibaren kan, idrar ve diğer sıvıların metabolitleri ile ilgili pek çok yayın yapılmıştır. Ancak bu yayınlarda su sinyali baskılamak için presaturasyon puls teknikleri kullanılmıştır. Bu teknikler, çoklu puls adımları kullandıklarından karmaşıktır. NMR T_1 ve T_2 durulmalarının direkt ölçümüne izin vermez. Yüksek tarama sayısı kullandıklarından, deneysel zaman israfına da yol açar. Bu çalışmanın amacı, su baskılama yapmaksızın ve tek puls kullanarak, diyabetli kan ve idrar örneklerinin metabolit profilini 400 MHz' de elde etmektir. Diyarbakır Memorial Hastane' sinin kliniklerinden, 29 diyabetli ve 28 sağlıklı kan ve idrar örneği toplandı. Kan örneğinden alınan 0,02 ml kan 0,98 ml D_2O ya ve yine idrar örneğinden alınan 0,06 ml idrar 0,94 ml D_2O ya eklenerek karışımlar hazırlandı. Her bir karışımın metabolit spektrumu, 400 MHz NMR ile elde edildi. Deneyde sadece 90 derecelik radyo frekans pulsı kullanıldı. Her bir ölçüm için 16 tarama yapıldı. Diyabetli ve sağlıklı kan örneklerinin NMR spektrumu iyi çözünmemiş olup, birbirinden farklılık arz etmemektedir. Buna karşın gerek normal ve gerek diyabetli idrar örnekleri, 400

MHz NMR ile ve su baskılama yapmaksızın, oldukça iyi çözünür bir spektrum verdi. Spektrumdaki pik sayısı ve genel profil, normal diyabetli örneklerde farklı bulundu.

Bu tez çalışması, su baskılama için pre-saturasyon puls teknikleri ve ayrıca ultra yüksek NMR cihazları kullanmadan da idrar metabolitlerinin elde edilebileceğini göstermiştir. Kullanılan metot basit ve yeni olup, H_2O T_1 ve T_2 durulmalarının ölçümüne uygun olmaktadır. Ayrıca düşük tarama sayısı (16) kullanıldığından deneysel zamanda da tasarrufa yol açmaktadır.

Anahtar Kelimeler: 400 MHz NMR, D_2O içeren karışımlar, Diyabet, İdrar, Kan, Metabolit



ABSTRACT

MS THESIS

Investigation of Blood and Urine metabolite profiles of Diabetic Patients with High Field NMR

Gölnur ÖZKORKMAZ YÜKSEL

**THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF
BATMAN UNIVERSITY**

Advisor: Prof. Dr. Ali YILMAZ

2021, 55 Pages

Jury

Prof. Dr. Ali YILMAZ

Prof. Dr. Mehmet Zafer Köylü

Doç. Dr. Osman PAKMA

ABSTRACT

Since the 1990s, many publications have been made about metabolites of blood, urine and other fluids. However, presaturation pulse techniques have been used in these publications to suppress the water signal. These techniques are complex as they use multiple pulse steps. In these techniques, high-field NMR does not allow direct measurement of T_1 and T_2 relaxations. It also wastes experimental time, as they use high scan counts. The aim of this study is to obtain the metabolite profile of diabetic blood and urine samples at 400 MHz without water suppression and using a single pulse. 29 diabetic and 28 healthy blood and urine samples were collected from the clinics of Diyarbakır Memorial hospital. Healthy samples were used for comparative purposes. The blood mixtures were prepared by adding 0,02 ml of blood to 0.98 mL of D_2O and urine mixtures were prepared by adding 0,06 mL of urine to 0,94 ml of D_2O . The metabolite spectrum of each mixture was obtained by 400 MHz NMR. Only a 90 degree radio frequency pulse was used in the experiment. 16 scans were made for each measurement. NMR spectrum of diabetic and healthy blood samples are not well dissolved and do not differ from each other. On the other hand, both healthy and

diabetic urine samples gave a highly soluble spectrum with 400 MHz NMR and without water suppression. The number of peaks and the general profile of diabetic samples were different than healthy samples. This thesis study has shown that urinary metabolites can be obtained without using pre-saturation pulse techniques for water suppression, as well as without ultra-high NMR devices. The method used is simple and novel, and is suitable for the measurement of H_2O T1 and T2 relaxation times. It also saves experimental time since it uses a low number of scans (16).

Keywords: 400 MHz NMR, mixtures with D_2O , Diabetes Urine, Blood, Metabolite



ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasında **“Yüksek miktarda D₂O ile sulandırılmış kan ve idrar örneklerinin metabolitlerinin yüksek alan NMR ile incelenmesi”** amaçlandı. Yüksek Lisans çalışması, Batman Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fizik Anabilim Dalı’nda “Yüksek Lisans Tezi” olarak hazırlanmıştır.

Tez çalışmam boyunca desteğini esirgemeyen, bilgi ve birikimlerinden yararlandığım danışman hocam Prof. Dr. Ali YILMAZ ’a desteğinden dolayı saygı ve şükranlarımı sunarım. Örnek toplamada bize yardımcı olan Memorial Hastanesi’nden Doç. Dr. Mehmet Nafi SAKAR’a ve NMR ölçümlerinde yardımcı olan Dicle Üniversitesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. M. Zafer KÖYLÜ’ ye de teşekkürlerimi arz ederim.

Desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen değerli eşime sonsuz teşekkür ederim.

Gülnur ÖZKORKMAZ YÜKSEL

BATMAN-2021

İÇİNDEKİLER

ÖZET	V
ABSTRACT	vii
ÖNSÖZ	ix
İÇİNDEKİLER.....	X
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	X
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI.....	3
2.2.NÜKLEER MANYETİK REZONANS (NMR) SPEKTROSKOPİSİ	26
2.2.1.NMR SPEKTROSKOPİSİNİN KISA TARİHÇESİ.....	26
2.2.2.NMR SPEKTROSKOPİSİ.....	26
2.2.2.1. Manyetik Alana Yerleştirilen Bir Protonun Davranışı	27
2.2.3. KİMYASAL KAYMA.....	28
2.3.1. Sıvılarda Kimyasal Kaymanın Nicel Anlatımı	28
3.MATERYAL VE YÖNTEM	31
3.1. Örneklerin Hazırlanması.....	31
4.ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA.....	32
5. SONUÇLAR.....	50
5.1.Diyabetli Ve Sağlıklı Kan Örneklerinin Sonuçları.....	50
5.2.Diyabetli Ve Sağlıklı İdrar Örneklerinin Sonuçları.....	50
5.3.Tartışma	50
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	51
6.1.Sonuçlar.....	51
6.2.Öneriler.....	51
KAYNAKLAR.....	52
ÖZGEÇMİŞ	58

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. $I=1/2$ spinli bir çekirdeğin H_0 dış manyetik alan içerisindeki farklı iki yönelimi ve bu yönelimlere karşılık gelen enerji seviyeleri (Yılmaz ve Korunur, 2012).....	27
Şekil 2.2. Bir Spinin Enerji Soğurma ve Salma Mekanizmaları	28
Şekil 2.3. Küresel bir molekülün kimyasal kaymasına yol açan yerel manyetik alanın dış H_0 alanına eklenmesi(Alan Carrington 1967).....	29
Şekil 4.1. D_2O ile hazırlanan diyabetli kan örneğinin 400 MHz NMR spektrumu	32
Şekil 4.2. D_2O ile hazırlanan diyabetli kan örneğinin 400 MHz NMR spektrumu Elektron spininin enerji seviyesindeki bağlı hareketi.....	33
Şekil 4.3. D_2O ile hazırlanan diyabetli kan örneğinin 400 MHz NMR spektrumu.....	34
Şekil 4.4. D_2O ile hazırlanan diyabetli kan örneğinin 400 MHz NMR spektrumu.....	35
Şekil 4.5. D_2O ile hazırlanan diyabetli kan örneğinin 400 MHz NMR spektrumu.....	36
Şekil 4.6. D_2O ile hazırlanan normal kan örneğinin 400 MHz NMR spektrumu.....	37
Şekil 4.7. D_2O ile hazırlanan normal kan örneğinin 400 MHz NMR spektrumu.....	38
Şekil 4.8. D_2O ile hazırlanan kanserli kan örneğinin 400 MHz NMR spektrumu	39
Şekil 4.9. D_2O ile hazırlanan diyabetli idrar örneğinin 400 MHz NMR spektrumu	40
ŞEKİL4.10. D_2O ile hazırlanan diyabetli idrar örneğinin 400 MHz NMR Spektrumu....	41
Şekil 4.11. D_2O ile hazırlanan diyabetli idrar örneğinin 400 MHz NMR spektrumu.....	42
Şekil 4.12. D_2O ile hazırlanan diyabetli idrar örneğinin 400 MHz NMR spektrum.....	43
Şekil 4.13. D_2O ile hazırlanan diyabetli idrar örneğinin 400 MHz NMR spektrumu.....	44
Şekil 4.14. D_2O ile hazırlanan diyabetli idrar örneğinin 400 MHz NMR spektrumu....	45
Şekil 4.15. D_2O ile hazırlanan diyabetli idrar örneğinin 400 MHz NMR spektrumu.....	46
Şekil 4.16. D_2O ile hazırlanan diyabetli idrar örneğinin 400 MHz NMR spektrumu.....	47
Şekil 4.17. D_2O ile hazırlanan normal idrar örneğinin 400 MHz NMR spektrumu.....	48
Şekil 4.18. D_2O ile hazırlanan normal idrar örneğinin 400 MHz NMR spektrumu.....	49

1. GİRİŞ

Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) spektroskopisi 1945 yılında keşfedildikten sonra Fizik, Kimya, Biyoloji ve Tıp alanındaki araştırmalarda sürekli kullanıla gelmiştir.(Bloembergen 1948, Seymour 1969, Paula 1977, McLachan 1980, Schumacher 1987, Bryant 1996). 1970' li yıllardan itibaren pulslu NMR cihazları üretildi. Ayrıca T_1 durulması için inversion recovery ve T_2 durulması için de spin-eko ölçüm teknikleri geliştirildi (Meibom 1958, Raj 1980). Bu teknik gelişmelerle beraber çeşitli kimyasal ve biyolojik bileşiklerin yapısı ve moleküler dinamiği üzerine çalışmalar daha da yoğunlaştı (Wevers 1994).

Önceleri düşük alan spektrometreleriyle kan ve idrar örnekleri incelenirken; sadece su sinyali incelenebiliyordu. Proteinlere ve metabolitlere ait sinyaller ortaya çıkamıyordu. Doksanlı ve iki binli yıllarda 800 MHz ve 1000 MHz' lik cihazlarının üretimi, serum, kan ve idrarda bulunan diğer piklerinde kaydedilmesi şansını ortaya çıkardı (Santhosh et al 2008).Ayrıca su baskılama için pre-saturasyon puls tekniğinin kullanılması da metabolitlerin kaydını daha da kolaylaştırmıştır (Foxell ve ark. 1992).

Nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi, biyolojik numunelerde metabolitlerin saptanması için kullanılan en önemli tekniklerden biridir (Boss ve ark. 2000, Kumar ve ark. 2014). Yüksek çözünürlüklü bir NMR ile elde edilen metabolik profiller, tip II diyabetik hastalıkların ve çeşitli kanser türlerinin erken teşhisinde kullanılmıştır (Mesaena ve ark. 1999, Van ve ark. 2011). Ek olarak, kanser için potansiyel biyobelirteçler olarak çeşitli metabolitleri tanımlamak için metabolit çalışmaları yapılmıştır (Wang ve ark. 2007).

Yüksek alan spektrometreleri ile sulu çözeltiler incelenirken yüksek su sinyali sıkıntılara yol açmaktadır. Bu sorunu çözmenin bir yolu önceki paragrafta verilen su baskılama tekniği olmaktadır. Bir diğer yol ise sulu örneğin D_2O ile sulandırılması yolu ile su pikine ait sinyal şiddetini azaltmaktır. Bu yol da metabolit sinyallerinin kayıt edilmesini sağlayabilir. Bu tez çalışmasında ikinci yol seçilmiştir.

Bu çalışmanın amacı, % 98 D_2O ve % 2 tam diyabetli kan ve % 94 D_2O ve % 6 diyabetli idrar içeren numuneler kullanılarak karışımlar hazırlamak ve bu karışımların metabolite profillerini elde etmektir. Benzer şekilde hazırlanmış sağlıklı kan ve idrar örneklerinin yüksek alan NMR metabolit profillerinin elde edilmesi de, karşılaştırmada kullanılmak üzere, amaçlanmıştır. Bu amaçlar için diyabetli hastalardan ve sağlıklı

gönüllülerden kan ve idrar örnekleri alındı. Yüksek miktarda D₂O kullanılarak hazırlanan kan ve idrar karışımlarının metabolit profilleri yüksek alan NMR ile elde edildi. Elde edilen profiller daha sonra bu çalışmanın amaçları doğrultusunda değerlendirildi.



2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Beckonert O. ve arkadaşları, ^1H -NMR spektroskopisi ve kendi kendini düzenleyen haritalar kullanarak meme kanseri dokusundaki metabolik değişiklikleri görselleştirme adlı çalışmalarında;

Doku özütlerinin in-vitro NMR spektroskopik incelemeleri, doku sınıfları arasındaki karakteristik metabolik farklılıkları izlemek için uygun örüntü tanıma ve görselleştirme teknikleriyle birleştirmişlerdir. Bu çalışmada, bu tür teknikler, çeşitli doku sınıfları arasındaki tipik farklılıkları belirlemek amacıyla 88 göğüs dokusu örneğine uygulanmıştır. Set, çeşitli tümör derecelerinden 49 meme tümörü örneği ve 39 sağlıklı doku örneği içermiştir. Doku ekstraktlarının metabolit bileşimleri, bir ikili ekstraksiyon tekniği ve yüksek çözünürlüklü (1) H-NMR spektroskopisi kullanılarak incelenmiştir. Hidrofilik ve lipofilik bileşiklerin spektrumları, ilgili doku örneklerinin farklı malignite derecelerine göre üç gruba ayrılmıştır. Grup özellikleri k-en yakın komşu yöntemi ve kendi kendini organize eden harita görselleştirmeleri kullanılarak analiz edilmiştir. Sonuçlar, tümör derecesine göre UDP-heksoz, fosfokolin ve fosfoetanolamin konsantrasyonlarında bir artış olduğunu göstermektedir. Kötü huylu örneklerde daha yüksek taurin konsantrasyonları tespit edilmiştir. Miyo-inositol ve glukoz içeriği, malign doku ile karşılaştırıldığında kontrol örneklerinde yüksek çıkmıştır. Her iki bileşik de, yağ içeriğine veya fibroza bağlı olarak etkilenmemiş doku numuneleri havuzundaki farklı alt grupları karakterize etmiştir. Birkaç lipid metabolit, yüksek malignite ile karakteristik bir yükselme göstermiştir. **(Beckonert ve ark., 2003)**

Boss EA ve arkadaşları, Yumurtalık kisti sıvısının yüksek çözünürlüklü proton nükleer manyetik rezonans spektroskopisi adlı çalışmalarında;

Farklı yumurtalık tümörlerinden kist sıvısının genel metabolik bileşiminin değerlendirilmesinde (1) H-nükleer manyetik rezonans spektroskopisinin potansiyelini incelemişlerdir. Primer yumurtalık tümörlü (12 malign ve 28 benign) 40 hastadan alınan yumurtalık kisti sıvısı örnekleri incelenmiştir. Deproteinizasyon ve pD standardizasyonundan sonra, (1) H-NMR spektroskopisini 600 MHz' lik bir alet üzerinde gerçekleştirilmiştir. (1) H-NMR spektroskopisi ile yüksek numuneler arası varyasyona

sahip 36 metabolitin saptanabilir konsantrasyonlarını bulunmuştur. Bir dizi kimliklendirilmemiş rezonans ve beklenmedik metabolitler bulunmuş. Karşılık gelen rezonanslarla birlikte yumurtalık kisti sıvısındaki düşük moleküler ağırlıklı metabolitlerin genel bir envanteri sunulmuştur. Kötü huylu ve iyi huylu yumurtalık kistleri arasında çeşitli metabolitler (bilinmeyen bir metabolit dahil) için konsantrasyonda önemli farklılıklar ($p < 0.01$) bulunulmuştur. Ayrıca, normal serum değerlerine göre daha yüksek malign ve benign sıvılarda daha düşük konsantrasyonlar bulunmuştur. (1) H-nükleer manyetik rezonans spektroskopisinin yumurtalık kisti sıvısı örneklerinde bulunan düşük moleküler ağırlıklı proton içeren metabolitlere genel bir bakış sunabileceği sonucuna varılmıştır. Kist sıvısının metabolik bileşimi, iyi huylu ve kötü huylu yumurtalık tümörleri arasında önemli ölçüde farklılık göstermiştir. Ayrıca, muhtemelen histopatolojik davranışla ilişkili olan iyi huylu alt gruplar arasındaki farklılıklar tespit edilmektedir. Yalnızca seröz kistadenom örneklerinde N-asetil aspartik asit ve 5-oksoprolinin varlığı dikkat çekicidir. Gelecekteki çalışmalar, bu bulgular üzerinde yoğunlaşacak ve in vitro çalışmalardan elde edilen bilgilerin, malign ve iyi huylu alt tipler arasındaki metabolik farklılıkların ameliyat öncesi bir aşamada büyük öneme sahip olabileceği in vivo uygulamaya geçme olasılıklarını araştıracaktır. **(Boss ve ark., NMR Biomed 2000)**

Chawla S1 ve arkadaşları, Proton manyetik rezonans spektroskopisi kullanılarak domuzun farklı tercih bölgelerinden cysticercus cellulosae metacestode metabolit paterni adlı çalışmalarında;

Enfekte domuzun iskelet kası ($n = 16$) ve beyninden ($n = 9$) eksize edilen systicerci'den aspire edilen sıvının proton manyetik rezonans spektroskopisi (1H MRS) deneylerini, farklı tercih bölgelerinde systicerci'nin metabolit modelini karşılaştırmak için gerçekleştirmişlerdir. İskelet kaslarından ($n = 16$) eksize edilen sistisercus kistlerinin perklorik asit ekstresi de 1H MRS kullanılarak suda çözünür, düşük moleküler ağırlıklı metabolitleri belirlemek için hazırlanmıştır. Farklı kist lokasyonlarındaki önemli farklılıkları aramak için farklı metabolitlerin mutlak kantifikasyonu ve istatistiksel analizi yapılmıştır. Cysticerci'nin metabolit modelinin çeşitli tercih bölgelerinde benzer olduğu bulunmuştur. Gözlenen metabolitler, lösin, valin, alanin, lizin, glisin, lipid içerikleri, laktat, glutamat, asetat, süksinat, kreatin, kolin ve glukozdu. Kas içinden çıkarılan kistlerin sistisercus sıvısındaki kreatinin konsantrasyonu beyinde bulunan kistlere göre

anlamlı derecede yüksek ($p = 0,001$) bulunmuştur. Cysticerci'deki metabolit modelinin, çevreleyen doku konumundan etkilenmediği sonucuna vardık; ancak bazı metabolitlerin konsantrasyonu doku konumuna bağlı olabilir. **(Chawla ve ark., Parasite 2004)**

Duarte IF ve arkadaşları, Hastalık araştırmalarında insan kanı ve idrarının NMR metabolomiği adlı çalışmalarında;

Son 5 yıldaki hastalık araştırmalarında kan ve idrarın NMR metabolomiklerinin ana uygulamalarını gözden geçirmişlerdir. Ele alınan geniş hastalık türleri yelpazesi, akademik ve tıbbi topluluklarda, (1) altta yatan hastalık patogenezinin içgörü sağlamak ve (2) hastalık teşhisi ve takibi için yeni metabolik belirteçleri ortaya çıkarmak için kabul edilen metabolomik potansiyelini keşfetmeye yönelik artan ilgiyi doğrulamaktadır **(Duarte ve ark., 2014)**

Duarte LF ve arkadaşları, İnsan biyoyakıtlarının NMR spektroskopisi ile ortaya çıkan kanserin metabolik imzaları adlı çalışmalarında;

Bu çalışmada, akciğer kanseri taraması ve teşhisi için bu yaklaşımın potansiyelini değerlendirmek için, akciğer kanseri hastalarından ve sağlıklı kontrollerden kan plazmasının metabolik profilindeki varyasyonlar NMR tabanlı metabonomi aracılığıyla araştırılmıştır. Plazmadan CPMG spektrumlarının PLS-DA modellemesi, Monte Carlo Çapraz Doğrulamasına tabi tutularak, kanser hastalarının yaklaşık % 90 duyarlılık ve özgüllük seviyeleri ile kontrollerden ayırt edilmesine izin verilmiştir. Artmış laktat ve piruvat ve azalan glikoz, sitrat, format, asetat, birkaç amino asit (alanin, glutamin, histidin, tirozin, valin) ve metanol seviyeleri ile birlikte hasta plazmasında nispeten daha düşük HDL ve daha yüksek VLDL + LDL, tespit edilebilir. Bu değişikliklerin ilk hastalık aşamalarında mevcut olduğu bulunmuştur. Yaşın, sigara içme alışkanlıklarının ve diğer kontrol edilemeyen faktörlerin olası kafa karıştırıcı etkisine rağmen, bu sonuçlar NMR temelli kan plazması metabonomisinin daha sonraki, daha spesifik radyolojik testler için şüpheli vakaları belirlemek için bir tarama aracı olarak faydalı olabileceğini ve dolayısıyla iyileşmeye katkıda bulunduğunu göstermektedir **(Duarte ve ark., 2012)**

Du ZQ ve arkadaşları, Farklı büyüklükte piyogenik karaciğer absesinin klinik özellikleri ve sonucu: Tek bir merkezden 15 yıllık deneyim adlı çalışmalarında;

Farklı boyuttaki PLA' nın klinik özelliklerini, hastalığın ilerlemesini, tedavi seçeneklerini ve sonuçları araştırmışlardır. 2000 ile 2014 yılları arasında PLA' lı 410 hasta retrospektif olarak kaydedilmiş ve küçük apse (≤ 5 cm, n = 125), büyük apse (5 cm ila 10 cm, n = 218) ve dev apse (> 10 cm) olarak gruplandırılmıştır, n = 36). En sık görülen bakteriler, irin kültürü ile Klebsiella pnömoni (% 22) ve Escherichia coli (% 11), kan kültürü ile Escherichia coli (% 36,7), gram-pozitif kok (% 36,7) ve Klebsiella pnömoni (% 33,3) imiş. 115 hastaya (% 28.0) tek başına antibiyotik tedavisi, 161 hastaya (% 39.3) perkütan drenaj (PD) ve 134 hastaya (% 32.7) cerrahi insizyon ve drenaj (SD) uygulanmıştır. Apse boyutu, lökosit artışı, albümin azalması ve vücut ısısının normalleşmesi için geçen süre ile korele imiş (tümü p <0.05). Tek başına antibiyotik tedavisi, PD ve SD ağırlıklı olarak küçük apse (% 42.4), büyük apse (% 44.0) ve dev apse (% 47.2) olan hastalarda kullanılmıştır. Dev apsesi olan hastalarda, SD grubu (n = 17) PB grubuna (n = 14) göre daha yüksek morbiditeye sahiptir (% 76,4'e karşı % 35,7, p = 0,022). PD, dev absede SD ile aynı küratif oranı sağlayabilmiş, ancak daha az travma, daha düşük morbidite ve daha kısa hastanede kalış süresi ile. (Du ZQ ve ark., Sci Rep 2016)

Emwas AH ve arkadaşları, Metabolomik Araştırmalar için NMR Spektroskopisi adlı çalışmalarında;

Bu derlemenin amacı okuyucuları NMR tabanlı metabolomikler alanına tanıtmak ve metabolomik çalışmalar için NMR spektroskopisinin hem avantajlarını hem de dezavantajlarını vurgulamaktır. Ayrıca NMR tabanlı metabolomiklerin, özellikle izotop seçimi/tespiti, 2D spektroskopi yoluyla karışım ters erişimi, otomasyon ve doğal doku örneklerini noninvaziv olarak analiz etme yeteneği ile ilgili bazı benzersiz güçlerini de keşfetmektedir. Son olarak, bu inceleme, NMR' ın faydasını güçlendirmek ve metabolomik uygulamalardaki doğal sınırlamalarının üstesinden gelmek için kullanılan bir dizi yeni NMR tekniği ve teknolojisini vurgulayacaktır. (Emwas ve ark., 2019)

Erol B ve arkadaşları, Çene kistlerinde MR gevşeme oranlarının belirleyicileri: Gevşeme zamanlarının tanısal değerleri için çıkarımlar adlı çalışmalarında;

23 kistin (16 radiküler ve 7 hemorajik) aspire edilen içeriği, 1T manyetik alan şiddetinde çalışan bir MR görüntüleyici kullanılarak taranmıştır. Bu sıvıların viskoziteler ve kuru ağırlık/su ağırlık oranları (M_s/M_w) da belirlenmiştir. Ayrıca, kist kategorilerinin ortalama değerleri istatistiksel analiz kullanılarak karşılaştırılmıştır. $1/T_1$ viskozite ile 0.6) ve M_s/M_w ile 0.56 gibi orta düzeyde bir korelasyona sahipken, $1/T_2$ ile viskozite 0.87 ve $1/T_2$ ile M_s/M_w 0.82 gibi daha iyi bir korelasyona sahip bulunmuştur. Radiküler kistlerde ortalama viskozite, M_s/M_w ve relaksasyon oranları, hemorajik kistlere göre anlamlı olarak daha düşük çıkmıştır. ($P < 0.05$). Radiküler ve hemorajik kistlerin durulma oranları arasındaki benzerlik ve farklılıkların, kistlerin katı içeriği ve viskozitesi ile açıklanabileceği ileri sürülmüştür. **(Erol B Dentomaxillofac Radiol 2004)**

Faghihi R ve arkadaşları, Manyetik Rezonans Spektroskopisi ve Klinik Uygulamaları: Bir gözden geçirme adlı çalışmalarında;

Bu çalışmada, MRS' nin beyindeki tümörler, nöral ve psikiyatrik bozukluk çalışmaları, meme, prostat, hepatik, gastrointestinal ve genitoüriner incelemeleri içeren tıbbi uygulamaları gözden geçirilmiştir. **(Faghihi ve ark., 2017)**

Foxall PJ1 ve arkadaşları, Polikistik böbrek hastalığı olan hastalardan alınan kist sıvılarının yüksek çözünürlüklü proton manyetik rezonans spektroskopisi adlı çalışmalarında;

Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (ADPKD) olan altı renal transplant alıcısının kistlerinden toplanan sıvının yüksek alan $1H$ -NMR spektrumları ölçülmüş ve majör metabolit sinyalleri kimliklendirilmiştir. Kantitatif NMR ölçümleri, kistik sıvıların hem kan plazmasından hem de idrardan farklı olduklarını gösteren alışılmadık biyokimyasal özelliklerinin bir kombinasyonunu ortaya çıkarmıştır. İzolösin, lizin, treonin ve valin mM konsantrasyonlarında, kist sıvısında mevcuttu ve bazı durumlarda normal plazma veya idrardan 2 kat daha yüksek seviyeler kaydedilmiştir. Kist sıvılarındaki ortalama glikoz konsantrasyonları 3,4-9,6 mM arasında değişmiştir ve asetat, laktat, süksinat, kreatinin ve dimetilamin dahil olmak üzere bir dizi organik asit ve baz da yüksek konsantrasyonda ve plazma veya idrarda bulunanlardan farklı oranlarda mevcuttur. İncelenen kist sıvılarının çoğunluğu, aynı zamanda, yüksek derecede moleküler hareketliliğe sahip olan N-asetil amino-şeker gruplarından ve siyalik asit yan zincirlerinden karakteristik $1H$ -NMR sinyallerine sahip önemli miktarlarda glikoprotein

içeriyor (nispeten uzun T2 durulma süreleri ile gösterildiği gibi). 120 ms' den büyük. Altı transplante hastadan alınan tüm sıvı örneklerinde yüksek seviyelerde etanol (0.5-12.6 mM / l) bulunmuştur. (geleneksel analizle onaylanmıştır). Genel olarak, protein makromoleküllerinin bireysel spektrumlara katkısı birkaç kistte daha düşük olmasına rağmen, hasta içi veya hasta arası kist sıvılarının ¹H-NMR spektral modellerinde çok az değişiklik çıkmıştır.

Biyokimyasal bileşimin bu sabitliği muhtemelen kist sıvısı birikiminin kronik doğasını ve ortalama bileşim etkisine sahip kistik sıvı bileşenlerinin uzun bir değişimini yansıtmıştır. Bu bulgular, ODPBH hastalarından alınan kist sıvısının dinamik bileşiminin diğer vücut sıvıları arasında benzersiz olduğunu ve olağandışı bileşimin, kistlerin büyümesine de katkıda bulunabilecek kistik epitelin epitel polaritesinin tersine çevrilmesiyle ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür (Foxall ve ark., 1992)

Giskeodegard GF ve arkadaşları, MR metabolomiklerini kullanarak meme kanseri prognostik faktörlerinin çok değişkenli modellemesi ve tahmini adlı çalışmalarında;

Bu çalışmada, bu prognostik faktörlerin tahmini için MR metabolomiklerinin kullanım potansiyeli değerlendirilmiştir. Göğüs kanseri hastalarından (n = 160) alınan biyopsiler, ameliyat sırasında eksize edilmiş ve yüksek çözünürlüklü sihirli açılı dönen MR spektroskopisi (HR MAS MRS) ile analiz edilmiştir. Spektral veriler önceden işlenmiş ve değişken kararlılık (VAST) ölçeklendirilmiş ve Kennard-Stone ve SPXY örnek seçim algoritmaları kullanılarak eğitim ve test setleri oluşturulmuştur. Veriler, kısmi en küçük kareler ayırıcı analizi (PLS-DA), olasılıklı sinir ağları (PNN'ler) ve Bayesian inanç ağları (BBN'ler) ile analiz edilmiş ve doğrulama için kör örnekler (n = 50) tahmin edilmiştir. Östrojen ve progesteron reseptör durumu, MR spektrumlarından başarıyla tahmin edilmiş ve en iyi sırasıyla 50 numunenin 44' ünün ve 50 numunenin 39' unun doğru sınıflandırması ile PLS-DA tarafından tahmin edilmiştir. Lenf düğümü durumu, metabolik profil ile lenf düğümü durumu arasında bir ilişki olduğunu gösteren 50 numuneden 34' ü doğru şekilde sınıflandırılarak en iyi BBN tarafından tahmin edilmiştir. Bu nedenle, MR profilleri, tedavi planlamasında faydalı olabilecek prognostik bilgiler içerir ve MR metabolomikleri, meme kanseri hastalarının teşhisinde önemli bir araç haline gelebileceği öne sürülmüştür (Giskeodegard ve ark., 2010)

Goryunov AS ve arkadaşları, H / D izotopunun protein hidrasyonu ve çözelti içindeki etkileşimi üzerindeki etkileri adlı çalışmalarında;

Bu çalışmada, (H₂O/D₂O) su çözeltilerinde düşük sıcaklıkta (1) H NMR kullanarak donmayan suyun içeriğini belirleyerek protein-su ve protein-protein moleküller arası etkileşimler üzerindeki H/D izotop etkisini incelemek için bir yaklaşım önerilmiştir. Ağır izotop (döteryum D) varlığında adsorbe edilen H₂O miktarı (mutlak hidrasyon) hakkında doğrudan veriler elde edilmiş ve protein yüzey gruplarında H₂O/D₂O fraksiyonasyonunun izotermi -10 ° C ile -35 ° C arasındaki sıcaklıklar için sunulmuştur ve değişen bileşimlerdeki çözümler. Fraksiyonlama faktörü, $\phi = [x / (1 - x)] / [x(0) / (1 - x(0))]$, burada x ve x (0), hidrasyon ve toplu sudaki döteronların fraksiyonlarıdır, sırasıyla, oldukça yüksek görünmüş: $\phi \gg 1$, $0.03 < x(0) < 0.10$. Yüksek phi değerleri, protein moleküllerinin görünür hidrasyonunda bir azalmayı göstermiştir. Etkinin olası bir nedeni, D₂O tarafından indüklenen proteinler arası moleküler çözücü aracılı bir etkileşim olabilir. 1'den fazla phi fazlası, bu tür bir etkileşimden etkilenen hidrasyon suyu fraksiyonunun nicel bir tahmini sağlıyor gibi görünmektedir. (Goryunov AS ve ark., 2006)

Gowda GA ve arkadaşları, Erken hastalık teşhisi için metabolomik tabanlı yöntemler adlı çalışmalarında;

Bu derlemede, NMR ve MS tabanlı metabolomiklerdeki mevcut eğilimler ve son gelişmeler, gelişmiş NMR ve MS yöntemlerinin geliştirilmesine, gelişmiş çok değişkenli istatistiksel veri analizine ve kanser, diyabet, doğuştan gelen alanlardaki son uygulamalara odaklanılarak açıklanmaktadır. (Gowda ve ark., 2008)

Graaf MVD, In vivo manyetik rezonans spektroskopisi: temel metodoloji ve klinik uygulamalar adlı çalışmada;

Bu derlemede, in vivo MRS'nin temel metodolojisi, donanım gereksinimlerine, hasta güvenliğine, edinme yöntemlerine, verilerin sonradan işlenmesine ve nicelemeye dikkat edilerek (1) beynin H MRS' sine odaklanmıştır. Ayrıca, iki ilginç alanda in vivo

beyin MRS' nin klinik uygulamalarının örnekleri açıklanmaktadır. İlk olarak, beyin MR spektrumlarında bulunan ana rezonansların bir açıklamasıyla birlikte, doğuştan metabolizma hataları ile ilişkili normal spektral modelden sapmaların birkaç örneği sunulmuştur. İkinci olarak, beyin tümörlerinin MR spektrumlarından örneklerle, MRS'nin onkolojide önemli bir rol oynayabileceği gösterilmiştir. **(Graaf ve ark., 2010)**

Hisatomi M ve arkadaşları, Oral ve maksillofasiyal bölgenin epitel kistlerinin MR görüntülemesi adlı çalışmalarında;

7 odontojenik keratokist, 3 dentigeröz kist, 1 glandüler odontojenik kist, 10 radiküler kist, 4 nazopalatin kanal kisti ve 2 nazolabial kist olmak üzere 27 epitel kisti olgusunda MR görüntüleri elde edilmiştir. Ayrıca 3 odontojenik keratokist, 1 dentigeröz kist, 1 glandüler odontojenik kist ve 7 radiküler kist olmak üzere 12 olguda kontrastlı MR görüntülemeleri yapılmıştır. Yukarıdaki MR ve kontrastlı MR bulgularına dayanarak aşağıdaki sonuçları elde edilmiştir. (a) Odontojenik keratokistlerin T1 ağırlıklı görüntülerde (WI) orta-yüksek sinyal yoğunluğu (SI) ve T₂WI'da heterojen düşük-yüksek SI için bir tercihi vardır. (b) Dentigeröz kistler, glandüler odontojenik kist, radiküler kistler ve nazolabial kistler, T₁WI'da homojen ara SI ve T₂WI'da homojen yüksek SI olan SI ile aynı tercihi göstermiştir. (c) T₁WI'de homojen yüksek SI gösteren nazopalatin kanal kistlerinin MR görüntüleri spesifiktir. (d) Gd-T₁WI, kenar artışı gösteren odontojenik kistleri katı bileşenlerden oluşan tümörlerden kesin olarak ayırt etmede yararlı olacaktır. Sonuç olarak, MR ve kontrastlı MR görüntülerinden, geleneksel radyografi bulgularından daha fazla bilgi elde edebileceği öne sürülmüştür **(Hisatomi ve ark., 2003)**

Hwang JH ve arkadaşları, Metabolik hastalıkları incelemek için in vivo manyetik rezonans spektroskopisinin kullanımı adlı çalışmalarında;

Okuyucunun çeşitli NMR yöntemlerini anlamasına yardımcı olmak için, MRS'nin gelecekteki uygulamaları ve sınırlamalarına ek olarak bu incelemede MRS'nin temelleri açıklanmaktadır. **(Hwang ve ark., 2015)**

Karmonik C ve arkadaşları, İn vitro doğrulama ile inversiyon geri kazanım SSFP'ye dayalı olarak miyokardiyumda T_1 ve T_2 MRI gevşeme sürelerinin hızlı in vivo ölçümü adlı çalışmalarında;

EKG kapılı segmentli inversiyon geri kazanım dengeli kararlı durum serbest presesyon (IR-bSSFP) görüntülerinde sinyal yoğunluğu eğrilerinden Omniscan (0.25-2 mg / mL) çözeltilerinden yapılan 24 agaroz numunesi için T_1 ve T_2 değerleri belirlenmiş ve bakır-sülfat (0.52-22.17 mg / mL). T_1 ve T_2 ayrıca turbo spin-eko (TSE) edinimleri kullanılarak ölçülmüş ve IR-bSSFP sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır. Beş sağlıklı gönüllünün kontrast sonrası IR-bSSFP görüntülerinden in vivo T_1 ve T_2 değerleri (I) sol ventrikül duvarı, (II) interventriküler septum (IVS) ve (III) sol ventrikül lateral duvarı (LV). Seçilen T_1 ve T_2 değerleri için spin sistemi simülasyonları yapılmıştır. T_1 için TSE ve IR-bSSFP arasında gerçekçi in vivo kontrast sonrası değerler (1,250 ms'nin altında, $R = 0,88$) ve T_2 (tüm aralık, $R = 0,97$) için iyi bir uyum bulunmuştur. Spin sistemi simülasyonları ölçümlerle iyi uyum içindeydi. In vivo ortalama T_1 546 ± 32 ms ve ortalama T_2 59 ± 9 ms'tir.: Kontrast sonrası miyokardiyal T_1 ve T_2 'nin mutlak ölçümü için hızlı bir görüntüleme protokolü sunulmuş, bu in vitro olarak doğrulanmış ve art arda insanlarda in vivo uygulanmıştır (Karmonik ve ark., 2014)

Kiihne S ve arkadaşları, (1) H spin-örgü durulma mekanizmalarının çözünürlüğü ile proteine bağlı su molekülü sayımı adlı çalışmalarında;

Su proton spin-örgü durulmasını, manyetik alan şiddeti, oksijen konsantrasyonu ve çözücü döterasyonunun bir fonksiyonu olarak; sığır serum albümininin seyreltik çözeltilerinde incelemiştir. Yüksek protein konsantrasyonlarında yürütülen önceki çalışmaların aksine, gözlemlenen durulma dispersiyonu, protein agregasyonunu en aza indirmek için düşük proton ve düşük protein konsantrasyonlarında ölçüldüğünde 41 ± 3 ns'lik etkili bir korelasyon süresi ile doğru bir şekilde Lorentzian'dır. Oksijenin ortadan kaldırılması, gevşeme dağılım profilini rotasyonel bükülme frekansının üzerinde düzleştirir, daha önce protein-su arayüzünde ya tam su molekülleri ya da tek tek protonlar için değişim zamanlarının dağılımına atfedilen yüksek alan kuyruğunu neredeyse ortadan kaldırır. Geriye kalan küçük yüksek alan dispersiyonu, bağlı su moleküllerinin protein üzerindeki hareketine veya bir ns mertebesinde bir zaman ölçeğindeki iç protein hareketlerine atfedilir. İzotop bileşiminin bir fonksiyonu olarak ölçümler, molekül içi ve moleküller arası gevşeme katkılarının ayrılmasına izin verir. Molekül içi proton-proton

gevşeme hızı sabitinin büyüklüğü, 42 ns' lik dönme korelasyon süresine kıyasla bir süre boyunca proteine sert bir şekilde bağlanan 25 +/- 4 su molekülü olarak yorumlanmıştır **(Kiihne ve ark., 2000)**

Kim TH ve arkadaşları, Servikal kompresif miyelopatili hastalarda prognostik faktör olarak manyetik rezonans görüntüleme sinyali yoğunluğu oranı adlı çalışmalarında;

1'de KKM'li toplam 112 hasta veya 2 seviyeye ön servikal diskektomi ve füzyon yapılmıştır. T1 ağırlıklı MR görüntüleri (T1WI), gadolinyum-dietilentriaminpentaasetik asit (Gd-DTPA) kontrastlı T1WI ve T2 ağırlıklı MR görüntüleri (T2WI) üzerindeki MR sinyal değişikliklerini sinyal yoğunluk oranını (SIR) kullanarak nicel olarak analiz edilmiştir. Japon Ortopedi Derneği (JOA) ölçeğini kullanarak çeşitli değişkenler ve nörolojik sonuç arasındaki korelasyonları ve dereceye göre SI değişiminin şiddetini (yani, derece 0 ["yok"], derece 1 ["hafif"] ve derece 2) değerlendirilmiştir. ["T2WI'de parlak"]) Semptom süresi, preoperatif JOA skoru, T2WI'da SIR ve JOA iyileşme oranında 3 derece arasında önemli farklar vardır. JOA iyileşme oranı, semptom süresi ve T2WI'deki SIR ile negatif korelasyon göstermiş ve preoperatif JOA skoru ve kord kompresyon oranı ile pozitif korelasyon göstermiş, ancak T1WI ve kontrastlı T1WI'daki SIR ile pozitif korelasyon göstermemiştir. Postoperatif 12 aylık takip MRG'sinde, SI reversal hastaların T2WI üzerindeki JOA iyileşme oranı ve SIR, geri dönüşlü olmayan hastalara göre daha iyidir. Çoklu regresyon analizinde, T2WI üzerindeki SIR, cerrahi sonucun ana önemli prognostik faktörü idi. T2WI üzerindeki derecelendirme sistemi, nörolojik sonuç için güvenilir tahmin bilgisi sağlanmıştır. Preoperatif ve postoperatif T2WI'deki SI' daki kantitatif değişiklikler, ancak T1WI veya kontrastlı T1WI değil, klinik özellikleri, cerrahi sonuçları ve SI şiddeti ile korelasyonu yansıtmıştır. Daha uzun semptom süresi, daha düşük kord kompresyon oranı, şiddetli miyelopati, omurilikte yoğun sinyal değişikliği (yani, derece 2) ve 1.55'ten büyük SIR olan hastalar, cerrahi bir operasyondan sonra zayıf bir iyileşme göstermiştir. **(Kim ve ark., 2016)**

Knight MJ1 ve arkadaşları, İnsan beynindeki kantitatif T1 ve T2 MRI sinyali özellikleri: normal yaşlanmada farklı MR kontrast kalıpları adlı çalışmalarında;

Yaşları 49 ile 87 arasında değişen toplam 37 katılımcı T1 ağırlıklı, T2 ağırlıklı ve kantitatif spin-eko T2 görüntüleme kullanılarak 3 Tesla sistemi ile taranmıştır. Görüntü

yoğunlukları ile T_2 değerleri arasındaki kontrast, bireysel hipokampal alt alanlar da dahil olmak üzere çeşitli bölgeler için hesaplanmıştır. T_1 kontrast-gürültü (CNR) ve gri: beyaz sinyal yoğunluğu oranı (GWR) hipokampusta değişmemiş, ancak yaşla singulat kortekste azalmıştır. Bunun aksine, T_2 CNR ve GWR her iki beyin bölgesinde de azalmıştır. T_2 durulma süresi gri maddede ve hipokampal alt alanların çoğunda (ama hepsi değil) neredeyse sabittir, ancak beyaz maddede önemli ölçüde arttı ve beyaz maddede su gevşemesi üzerinde yaş etkisine işaret etmiştir. Hücre biyolojisi düzeyindeki değişikliklerin, yerel manyetik ortama eşlik eden değişikliklerle birlikte, daha sonraki yaşamda azaltılmış difüzyon etkileri yoluyla, dephasing'i azalttığı ve ardından spin-eko T_2 'yi uzattığı öne sürülmüştür **(Knight ve ark., 2016)**

Konouchi H ve arkadaşları, Çenenin uniloküler lezyonları için MR görüntüleme tanı protokolü adlı çalışmalarında;

Bu derlemede ameloblastoma, KCOT, adenomatoid gibi uniloküler lezyonlar incelenmiştir. Odontojenik tümör (AOT), DC ve SBC. İlk olarak, lezyonun her birinin MR görüntüleme özelliklerini tanımlanmıştır. Ardından, yeni MR görüntüleme tanı protokolü açıklanmıştır. 31 vakayı teşhis etmek için MR görüntüleme tanı protokolü kullanarak pozitiflik oranı elde edilmiştir. MR görüntüleme tanı protokolünün özellikle morfolojik ve kalitatifliği yumuşak doku lezyonlarının teşhisini kolaylaştırdığı öne sürülmüştür **(Konouchi ve ark., 2012)**.

Kostidis S ve arkadaşları, Memeli hücrelerinin hücre içi ve hücre dışı metabolizmasının kantitatif NMR analizi adlı çalışmalarında;

Burada, NMR spektroskopisini kullanarak memeli hücrelerinin metabolik fenotipinin kantitatif açıklaması için bir eğitim sunulmuştur., Hem kalitatif hem de kantitatif analiz için yöntemler anlatılmıştır. Önerilen yöntemler, süspansiyondaki yapışkan hücreler ve hücreler için deneyleri de kapsar. Nihayetinde, tartışılan iş akışının bir tiroid kanseri hücre hattına uygulanmasını tarif edilmiştir. Bu eğitim memeli hücrelerine odaklansa da, verilen kılavuzlar ve prosedürler diğer hücre türlerinin analizi için ayarlanabileceği öne sürülmüştür **(Kostidis ve ark., 2017)**

Kumar V ve arkadaşları, Prostat kanseri ile ilgili olarak insan vücut sıvıları ve dokularının yüksek çözünürlüklü NMR spektroskopisi adlı çalışmalarında;

Bu çalışmada, prostat ve prostat doku özütleri ile ilgili vücut sıvıları üzerine yayınlanmış araştırma çalışmalarını gözden geçirilmiş ve bu tür çalışmaların gelecekteki çalışmalar için sağladığı potansiyel vurgulanmıştır (Kumar ve ark., 2014)

Li Y ve arkadaşları, In vivo MR Spektroskopisi kullanılarak Görüntüleme Tümör Metabolizması adlı çalışmalarında;

Bu çalışmaya göre: Manyetik rezonans spektroskopi (MRS), normal ve anormal metabolizmayı invaziv olmayan bir şekilde araştırmak için güçlü bir araçtır. Görüntüleme stratejileriyle birlikte kullanıldığında, çoklu nükleer MRS yöntemleri, anatomik özelliklerle doğrudan ilişkilendirilebilen ayrıntılı biyokimyasal bilgiler sağlar. Hiperpolarize ^{13}C MRS, gerçek zamanlı metabolik dönüşümü yansıtan yeni bir teknolojidir ve kanserli hastaların yönetiminde son derece değerli olması muhtemeldir. Bu makale, tanı için bilgi sağlamak, tedaviyi planlamak, tedaviye yanıtı değerlendirmek ve kanserli hastalar için sağ kalımı tahmin etmek için kanser metabolizmasını in vivo ^{31}P , ^1H ve ^{13}C MRS ile gözden geçirmektedir (Li Y ve ark., 2015)

Mackinnon N ve arkadaşları, İdrarın NMR tabanlı metabolik profili; prostat kanseri tespitinde uygulama için değerlendirme adlı çalışmasında;

Bu raporda, biyopsi negatiflere karşı biyopsi pozitif bireylerin idrarında ölçülen nükleer manyetik rezonans (NMR) kaynaklı metabolomik profillerin, potansiyel biyobelirteç sinyallerinin bir seçimini belirleyeceği hipotezi araştırılmıştır. 317 kişiden (111 biyopsi-negatif, 206 biyopsi-pozitif) alınan idrar örneklerinin ^1H NMR spektrumları analiz edildi. İki sınıfı ayırt edebilen sinyalleri aday göstermek için çift çapraz doğrulama kısmi en küçük kareler ayırt edici analiz modelleme tekniği kullanıldı. Değişken seçim protokolleri uygulandıktan sonra, lojistik regresyon analizinden sonra 29 değişkenli bir alt kümenin eğri (AUC) değeri altında 0.94 değerinde bir alan ürettiği, 18 değişkenden oluşan bir "ana listenin" bir alıcı çalışma karakteristiği ROC) AUC ürettiği gözlemlendi. 0.80. İlkenin kanıtı olarak, bu çalışma, PCa'ya özgü biyobelirteç sinyallerinin aday gösterilmesinde idrar biyo-spesimenlerinin NMR tabanlı metabolomik profillemesinin

faidasını göstermektedir ve daha fazla araştırmanın kesinlikle gerekli olduğunu önermektedir (Mackinnon ve ark., 2019).

Medina MA, Glutamin ve kanser adlı çalışmasında;

Glutamin hakkında bilgiler sunmuştur. Bu çalışmaya göre: Glutamin, insan vücudunda en bol bulunan serbest amino asittir; normal ve neoplastik hücrelerin büyümesi ve birçok hücre tipinin kültürü için gereklidir. Kanser bir nitrojen tuzağı olarak tanımlanmıştır. Bir tümörün varlığı, konakçı glutamin metabolizmasında, konakçı nitrojen metabolizmasının, glutaminin tümörle güçlendirilmiş gereksinimlerine uyacak şekilde büyük değişiklikler yaratır. Kullanılabilmesi için glutaminin tümör mitokondriye taşınması gerekir. Bu nedenle, glutaminin kanserdeki rolüne genel bir bakış, yalnızca konakçı ve tümör glutamin metabolizmasının tartışılmasını değil, aynı zamanda dolaşımını ve taşınmasını da gerektirir. taşıyan durumda etkisi de araştırılmalıdır. Bu iletişim, potansiyel terapötik çıkarımlar dahil, glutamin Glutamin tükenmesinin konakçı için olumsuz etkileri olduğundan, glutamin desteğinin tümör ve kanser hakkındaki bilgi durumunu gözden geçirmektedir (Medina, 2001).

Messana I ve arkadaşları, Tip II diyabetik hastalarda idrarın proton nükleer manyetik rezonans spektral profilleri adlı çalışmalarında;

33 tip II diyabetik hasta ve 20 kontrol deneğinin seri idrar örnekleri ¹H nükleer manyetik rezonans (NMR) ile incelemiştir. Diyabetik hastalarda daha yüksek konsantrasyonlarda olmakla birlikte tüm deneklerde laktat, sitrat, glisin, alanin, hippurat, trimetilamin-N-oksit ve dimetilamin gibi metabolitler tespit edilmiştir. Kreatin, asetat, betain ve keton cisimleri gibi diğer analitler, diyabetiklerde kontrollere göre daha sık ve daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmuştur. Ek olarak, artan glikozüri ve glikohemoglobin ile laktat, sitrat, alanin ve hippurat konsantrasyonları artmasına rağmen, trimetilamin-N-oksit ve dimetilamin, metabolik kontrolü iyi olan diyabetiklerde bile yüksek konsantrasyonlarda mevcuttur. ¹H NMR spektroskopisinin, idrar örneklerinde bulunan metabolitler arasındaki ilişkileri keşfetmemize ve tip II diyabetik hastalarda

hastalık durumu hakkında bilgi edinmemize izin verdiği ortaya konmuştur (**Messana ve ark., 1998**)

Minami M ve arkadaşları, Maksillomandibuler bölgenin kistik lezyonları: Odontojenik keratokistlerin ve ameloblastomların diğer kistlerden MR görüntüleme ile ayrımı adlı çalışmalarında;

Bu çalışmada: Maksillomandibular bölgede 43 kistik lezyonu olan 38 hastada MR görüntüleri elde edilmiştir. Tüm lezyonlar (19 odontojenik keratokist, 11 ameloblastom, beş primordiyal kist, beş radiküler kist ve diğer tiplerden üç kist) patolojik olarak cerrahi veya biyopsi ile doğrulanmıştır. 34 hastada kontrastlı MR çalışmaları yapılmıştır. Görüntüler, çeşitli görüntüleme parametrelerini belirlemek için gözden geçirilmiş: lokalite, katı veya kistik model, duvarların kalınlığı ve kontrast artışı ve sıvıların homojenliği ve sinyal yoğunlukları. 31 lezyonda kistik bileşenlerin T₂ durulma süreleri hesaplanmıştır. Odontojenik keratokistlerin MR görüntüleri kistin 10 lezyonda uniloküler, dokuzunda multiloküler olduğunu göstermiştir. 10 lezyonda kist duvarı tekdüze olarak incedir ve kontrast artışı zayıftır. Yedi kistin kalın duvarları vardır ve ikisinin kesin duvarı yoktur. 17 lezyonda, kistik içerikler T₁ ağırlıklı görüntülerde, T₂ ağırlıklı görüntülerde veya her ikisinde heterojen sinyal yoğunluğu göstermiştir. Sekiz kist baskın olarak orta veya yüksek T₁ ağırlıklı sinyal yoğunluğuna sahiptir ve altı kist baskın olarak orta T₂ ağırlıklı sinyal yoğunluğuna sahiptir. Ameloblastomlardaki MR bulguları odontojenik keratokistlerden farklıdır: karışık katı ve kistik patern (11 lezyon), düzensiz kalın duvarlar (11 lezyon), papiller çıkıntılar (yedi lezyon) ve katı bileşenlerde güçlü artış (dokuz lezyon). Odontojenik keratokistlerde kistik bileşenlerin T₂ durulma süreleri, ameloblastomlara göre anlamlı olarak daha kısadır ve örtüşme yoktur. Diğer tüm kistler, homojen sıvılarla birlikte tek oküler, tamamen kistik bir model sergilemiştir, ancak dört lezyonun T₂ gevşeme süreleri odontojenik keratokistlerle örtüşmüştür. Sonuç olarak, diğer bazı kistlerde odontojenik keratokistlere benzer MR bulguları göstermesine rağmen; duvarların, katı bileşenlerin ve sıvı içeriklerinin MR bulgularına göre; odontojenik keratokistler tüm olgularda, ameloblastomlardan ayırt edilebilir olarak bulunmuştur (**Minami ve ark., 1996**)

Öz G ve arkadaşları, Merkezi Sinir Sistemi Bozukluklarında Klinik Proton MR Spektroskopisi adlı çalışmalarında;

Bu makale, merkezi sinir sistemi bozukluklarının klinik değerlendirmesinde (1) H MR spektroskopisinin etkisini belgelemektedir. (1) H MR spektroskopisinin klinik faydası beyin neoplazmaları, neonatal ve pediatrik bozukluklar (hipoksi-iskemi, kalıtsal metabolik hastalıklar ve travmatik beyin hasarı), demiyelinizan bozukluklar ve enfeksiyöz beyin lezyonları için oluşturulmuştur. (1) H MR spektroskopisinin hasta yönetimine katkıda bulunabileceği artan bozukluklar listesi nörodejeneratif hastalıklar, epilepsi ve felci de kapsamaktadır. MR spektroskopi metodolojisinin genişletilmiş klinik kabulünü ve standardizasyonunu kolaylaştırmak için, veri toplama ve analizi, kalite değerlendirme ve yorumlama için kılavuzlar sağlanır. Son olarak, yazarlar, klinik birimlerdeki teknik ilerlemelerin dahil edilmesi de dahil olmak üzere, klinik ortamda sağlam MR spektroskopi metodolojisinin kullanımını hızlandırmak için öneriler sunmaktadır. (Öz G ve ark., 2014)

Parry-Billings M ve arkadaşları, Tümörün iskelet kası glutamin metabolizmasına etkisi adlı çalışmalarında;

1. Tümör taşımanın sıçan iskelet kasında glutamin metabolizması üzerindeki etkileri, Walker 256 karsinosarkom kullanılarak incelenmiştir.
2. Tümörün boyutu ile ilişkili olan iskelet kası glutamin içeriğinde hızlı ve belirgin bir azalma ve plazma glutamin konsantrasyonunda bir azalma vardır.
3. EDL kasından in vitro glutamin salım hızı kaşektik, tümör taşıyan hayvanlarda artmış, ancak aynı hayvanların tek kasından etkilenmemiştir.
4. Kaşeksi sırasında kas glutamin salım oranındaki artışın, tümör veya bağışıklık sistemi hücreleri tarafından glutamin talebini karşılamak için bu dokunun bir yanıtını temsil ettiği varsayılmıştır (Parry-Billings ve ark., 1991)

Prakash ve arkadaşları, Odontojenik kist sıvılarının bileşenlerinin karşılaştırılması: Bir inceleme adlı çalışmalarında;

Çeşitli odontojenik kistler arasında albümin, prealbumin, globulin ve toplam protein içeriği gibi kistik sıvıların bileşenlerini analiz etme ve karşılaştırması yapılmıştır **(Prakash ve ark., 2016)**

Saleh ve arkadaşları, Hartum Eğitim Diş Hastanesine başvuran hastalarda çene kistik lezyonlarının sıvısındaki protein ve kolesterol düzeylerinin belirlenmesi adlı çalışmalarında;

Bu çalışma Hartum Eğitim Diş Hastanesine başvuran hastalarda çene kistik lezyonlarının sıvısındaki protein ve kolesterol düzeylerini belirlemiş ve karşılaştırmıştır. Yöntemler: Hastane bazlı gözlemsel karşılaştırmalı bir çalışma toplam 45 hasta kistik sıvıda yapılmıştır. Hastanın yaşı 9 ile 47 arasında değişmiştir. Kolorimetrik yöntemler kullanılmış ve veriler T testi ile analiz edilmiştir. Bulgular: En düşük toplam protein değerleri keratokistik odontojenik tümörde (KCOT); ortalama değer yaklaşık olarak kaydedilmiştir ($2.9 \text{ g / dl} \pm 1.5$). Radiküler kistlerde; en yüksek toplam protein değeri ortalama ($8.5 \text{ g / dl} \pm 2.0$) ile kaydedilmiştir. En yüksek total kolesterol değeri de ortalama ($189 \text{ mg / dl} \pm 50$) ile radiküler kistlerde kaydedilmiştir. Sonuç: Çalışma, KCOT sıvısının 4 g / dl 'den daha düşük bir protein içeriğine sahip olduğunu doğrulanmıştır. KCOT ve diğer kistler arasında toplam proteinlerin ortalamasında önemli bir fark vardır. Toplam protein ortalaması ile KCOT ve kistik ameloblastomdaki toplam kolesterol ortalaması arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. **(Saleh ve ark., 2017)**

Santhosh K ve arkadaşları, İn vivo ve in vitro (1) H MR spektroskopisi üzerinde gelişimsel ön bağırsak kistinin metabolit imzası adlı çalışmalarında;

Ön bağırsak duplikasyon kistleri, bronkopulmoner ön bağırsağın gelişimsel anomalileridir ve mediasteninde sık görülen kistik lezyonlarıdır. Bir 1.5T mıknatıs üzerinde in vivo (1) H MR spektroskopisi olan, N-asetillenmiş bileşiklere atfedilebilen, 2.02 ppm 'de büyük bir metabolit zirvesi gösteren, 1.33 ppm 'de daha küçük bir zirveye ek olarak, bir mediastinal ön bağırsak duplikasyon kisti olgusu açıklanmıştır. Lipitleri temsil etmek için. Kist sıvısının in vitro NMR spektroskopisi (7.05 T), bu piklerin varlığını doğrulanmıştır. Ek olarak, muhtemelen heksoz halka sisteminin çeşitli protonlarından 3.7 ppm 'de ortalanan geniş bir çoklu grup da not edilmiştir. Kist sıvısının kimyasal analizi, N-asetilheksosaminlerin, proteinlerin ve lipidlerin varlığını göstermiştir. Yine

karşılaştırma için saf N-asetilglukozamin ve N-asetilgalaktozamin örneklerinin in vitro spektrumları elde edilmiş, bu da N-asetil zirvesini ve 3.7 ppm'deki zirveleri daha iyi çözmüştür. Solunum epitelinden salgılanan mukus ve ön bağırsak kistlerinin mukus bezleri, bileşen olarak N-asetilheksosaminlere sahip glikoproteinleri ve gözlemlenen spektruma katkıda bulunduğu düşünülen lipid parçalama ürünlerini içerir. Bu bilgi, kist içeriğinin ve dolayısıyla epitel ve glandüler elemanların astarının tahmin edilmesinde faydalı olabilir. (Santhosh K ve ark. 2008)

Santonea C ve arkadaşları, Spor performansının değerlendirilmesi için NMR ile tükürük metabolomikleri adlı çalışmalarında;

Makale, tükürüğün futbol sporcularındaki stres ve yorgunluğa bağlı metabolit varyasyonlarına duyarlı bir biyo-sıvı olduğunu doğrulamak ve muhtemelen performans testinin potansiyel belirteçlerini belirlemek için bir çalışmanın ön sonuçlarını bildirmektedir. Seviye 1 Yo-Yo aralıklı toparlanma testinin stresli fiziksel aktivite öncesi ve sonrası on dört profesyonel futbolcunun tükürük örnekleri toplanmış ve ayrıca fizyolojik parametreler değerlendirilmiştir. Tükürüğün NMR spektrumları, kör bir test olarak Ana Bileşen Analizi ile analiz edilen bir metabolit profili sunar. NMR ön ve son test sonuçları, en iyi ve en kötü performans gösteren sporcuları kümelemenin mümkün olduğunu ve gerçek oyuncunun rolünün farklı bir metabolit profili kümesiyle teşhis edilebileceğini göstermektedir. Bu nedenle tükürük, indüklenen fiziksel strese metabolik olarak duyarlı bir biyoakışkan olarak düşünülebilir ve gelecekte sporculardaki performansları izlemek için daha derinlemesine incelenebilir (Santonea ve ark.,2013)

Sánchez-Aguilar M ve arkadaşları, Amipli karaciğer apselerinin tedavi edilememesinin prognostik endikasyonları adlı çalışmalarında;

Klinik, ultrasonik ve serolojik yöntemler kullanarak amipli karaciğer apsesi teşhisi konmuş bir hasta kohortunda prospektif olarak bir vaka-kontrol çalışması gerçekleştirilmiştir. Piyojenik apsesi, amebiasis için negatif ELISA testleri, immünosupresyon durumu veya geçirilmiş abdominal cerrahisi olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Tüm hastalar metronidazol aldı ve 4 gün boyunca olumsuz klinik yanıtlar gösterenlere apsenin perkütan veya cerrahi olarak boşaltılması sağlanmıştır. Amipli karaciğer apsesi olan 40 hastadan 24'ü (ortalama yaş: 36.7 ± 11.2 yıl) medikal tedaviye

yanıt verdi ve 16'sı (41.8 ± 11.6 yıl) perkütan drenaj uygulanan 14 hasta ve ameliyat gerektiren 2 hasta dahil olmak üzere drenaj gerektirmiştir. Albümin seviyesi, apse hacmi, apse çapı ve alkalın fosfataz seviyesi iki değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlıydı ($P < 0.05$). En yüksek ($> 99\%$) duyarlılık ve negatif öngörü değeri, apse hacmi > 500 ml ve çapı > 10 cm için gözlenirken, en iyi özgüllük ve pozitif tahmin değeri, düşük serum albümin seviyesi, yüksek alkalın fosfataz seviyesi kombinasyonu ile elde edilmiştir. Amipli karaciğer apselerinin tedavi edilememesinin prognostik göstergeleri arasında düşük albümin, yüksek alkalın fosfataz ve büyük apse hacmi veya çapı yer alır. Bu değişkenlerin kombinasyonu, uygun tedaviyi belirlemek için kullanışlı ve kolay bir araç olarak önerilmiştir (**Sánchez-Aguilar ve ark., 2012**)

Sidek SH ve arkadaşları, Primer açık açılı glokomda optik radyasyonun metabolit konsantrasyonunun in vivo proton manyetik rezonans spektroskopisi (1H-MRS) değerlendirmesi adlı çalışmalarında;

Tek Voksel Spektroskopi (SVS) tekniğini kullanan 1H-MRS, 45 optik radyasyonda 3.0Tesla MRI kullanılarak gerçekleştirilmiştir (15'i sağlıklı deneklerden, 15'i hafif glokom hastalarından ve 15'i şiddetli glokom hastalarından). Optik radyasyon bölgesine $20 \times 20 \times 20$ mm'lik standartlaştırılmış İlgili Hacmi (VOI) yerleştirildi. Hafif ve şiddetli glokom hastaları Hodapp-Parrish-Anderson (HPA) sınıflandırmasına göre kategorize edilmiştir. Glokom dereceleri ile sağlıklı denekler arasındaki metabolit konsantrasyonu ve metabolit konsantrasyonu oranı için ortalama ve çoklu grup karşılaştırmaları, tek yönlü ANOVA kullanılarak elde edilmiştir. Glokomlu hastalar ile sağlıklı bireylerin optik radyasyonları arasındaki metabolit konsantrasyonu ve metabolit konsantrasyonu oranı anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$). Bulgular, glokom hastalarında optik radyasyonda tek voksel 1H-MRS ile ölçülebilen nörodejenerasyonla ilişkili metabolit konsantrasyonunda önemli bir değişiklik göstermemektedir (**Sidek ve ark., 2016**)

Slupsky CM ve arkadaşları, İdrar metabolit analizi, yumurtalık ve meme kanserlerinin erken teşhisini sağlar adlı çalışmalarında;

İdrar örnekleri ameliyat öncesi muayeneler sırasında erken ve geç evre meme ve yumurtalık kanseri hastalarından ve bilinen kanseri olmayan kadınlardan rastgele toplanmıştır. Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi kullanılarak bir dizi metabolitin

niceliksel olarak ölçülmesinden sonra, önemli farklılıkları belirlemek için hem tek değişkenli hem de çok değişkenli istatistiksel analizler kullanılmıştır. Meme ve yumurtalık kanserlerinin metabolik fenotipleri, normal idrarla ve birbirleriyle karşılaştırıldığında, Bonferroni tarafından düzeltilmiş anlamlılık seviyelerinde, meme ve yumurtalık kanseri için benzersiz metabolit paternleri ile sonuçlanan anlamlılık ortaya koymuştur. Sonuçlar: Burada sunulan sonuçlar, üriner metabolomiklerin erken evre meme ve yumurtalık kanserini saptamada yararlı olabileceğini göstermektedir. **(Slupsky ve ark., 2010)**

Souba WW, Glutamin ve kanser adlı çalışmasında;

Glutamin metabolizması ve kanserli konakçı ile ilgili beslenme üzerine çeşitli araştırmalardan elde edilen veriler derlenmiş ve özetlenmiştir. Kanserde glutamin metabolizması üzerine yapılan çok sayıda çalışma, birçok tümörün in vivo ve in vitro olarak hevesli glutamin tüketicileri olduğunu göstermektedir. Progresif tümör büyümesinin bir sonucu olarak, konakçı glutamin tükenmesi gelişir ve bir ayırt edici özellik haline gelir. Bu glutamin tükenmesi, kısmen tümörün bir "glutamin kapanı" olarak davrandığı ve aynı zamanda konak dokulardaki glutamin metabolizmasındaki sitokin aracılı değişiklikler nedeniyle meydana gelir. Kanserli konakçıda glutamin destekli beslenmenin kullanımını araştıran hayvan ve insan çalışmaları, diyet glutaminin farmakolojik dozlarının faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, tümör taşıyan konakçıdaki glutamin metabolizmasının kontrolünü anlamak, yalnızca kanserli hastada metabolik düzenleme bilgisini geliştirmekle kalmaz, aynı zamanda konağa fayda sağlamayı hedefleyen gelişmiş beslenme destek rejimlerine de yol açar. **(Souba ve ark., 1993)**

Van QN ve arkadaşları, Metabolic profiling for the detection of bladder cancer adlı çalışmalarında;

Bu çalışmada: Biyolojik örneklerde metabolitlerin saptanması için kütle spektrometrisi ve nükleer manyetik rezonans spektroskopisinin kullanımını tartışılmış, bunların avantajları ve sınırlamaları hakkında yorum yapılmış ve mesane kanseri tespiti

için idrar metabolik profillemesinde yakın zamanda yayınlanan çalışmaları tartışılmıştır. (Van ve ark., 2011)

Wang Z ve arkadaşları, NMR tabanlı metabolomik teknikler, erken kolorektal kanser tespiti için potansiyel üriner biyobelirteçleri tanımlar adlı çalışmalarında;

Bu çalışma ile, CRC hasta idrar örneklerindeki önemli metabolomik varyasyonları değerlendirmiş, diğer biyoakışkan bazlı metabolomik analizlerden toplanan bilgileri tamamlayıcı bilgiler olarak sağlanmış ve CRC'yi tetikleyen altta yatan metabolik mekanizmaları aydınlatmıştır. Sonuçlar, CRC'nin erken teşhisinde NMR tabanlı üriner metabolomik parmak izinin kullanımını desteklemektedir (Wang ve ark., 2017)

Wolak JE ve arkadaşlarında, O'Connell TM Kistik fibroz hastalarından alınan bronkoalveolar lavaj sıvısının metabolomik analizi adlı çalışmalarında;

Kistik fibrozlu (KF) pediyatrik hastalardan alınan bronkoalveolar lavaj sıvısının (BALF) metabolit profilleri, nükleer manyetik rezonans spektroskopi tabanlı metabolomikler kullanılarak hava yolu inflamasyonunun derecesi ile ilişkilendirilmiştir. BALF, klinik olarak endike olan bronkoskopi sırasında KF'li 11 çocuktan toplanmıştır. Yüksek seviyelerde nötrofilik hava yolu enflamasyonuna sahip BALF spektrumları, çok sayıda metabolitten sinyaller gösterirken, düşük seviyelerde enflamasyonlu deneklerden alınan spektrumlar çok seyrek. Yüksek iltihaplı deneklerden alınan numunelerde tanımlanan metabolitler, amino asitler ve laktat gibi bilinen iltihap belirteçlerinin yanı sıra birçok yeni sinyali içerir. İstatistiksel analiz, yüksekleri düşük iltihaplı gruplardan ayıran en önemli metabolitleri vurgulamıştır. İnsan BALF metabolomiklerinin bu ilk gösterimi, yüksek ve düşük enflamasyon yaşayan denekler arasında metabolik profillerde açık farkların gözlemlenebileceğini ve hava yolu inflamasyonunun yeni biyobelirteçlerini keşfetme hedefine doğru ilk adım olduğunu göstermektedir (Wolak ve ark., 2009)

Yılmaz UN ve arkadaşları, 1.5T MRG ile ölçülen kist ve apselerde MR T₁ ve T₂ gevşemeleri adlı çalışmalarında;

1.5 T MR ile 20 odontojenik çene kisti ve 11 çene apsesi içeren bir fantom görüntülenmiştir. T₁ ölçümleri karma bir ters çevirme geri kazanımı ve spin eko dizisi kullanılarak gerçekleştirilirken, T₂ ölçümleri Carr – Purcell Meiboom – Gill (CPMG) dizisi ile gerçekleştirilmiştir. Kistik sıvılar ve apseler istatistiksel olarak

karşılaştırılmıştır. Kist ve apselerde sırasıyla ortalama $1/T_1$ 0,9355/s ve 0,8245/s ve ortalama $1/T_2$ 2,4575/s ve 4,7073/s bulunmuştur. Kistlerdeki $1/T_2$, apselerdekinden çok büyük ölçüde farklıdır ($p = 0.0001$). Hem T_1 hem de T_2 , malzeme içeriğiyle doğrusal orantılıdır. T_2 durulmaları [apseler için 26.458 ml (g s) ⁻¹ ve kistler için 21.455 ml (g s) ⁻¹], T_1 durulmalarından [apseler için 5.4766 ml (g s) ⁻¹ ve kistler için 10.075 ml (g s) ⁻¹] daha yüksektir. Tartışma Mevcut T_2 ölçümleri kistleri apselerden% 95 güven aralığı ile ayırır. İn vivo ve in vitro görüntü kontrastları aynı parametrelerle değiştirildiğinden, T_2 bulguları in vivo MRI için değerli bilgiler sunmalıdır. Sonuç olarak: T_2 , kistleri apselerden ayırt edebilir. T_2 'deki fark, numunelerin malzeme içeriğiyle ilgilidir. **(Yılmaz ve ark., 2012)**

Yoshida S ve arkadaşları, Kanser hastalarında glutamin takviyesi adlı çalışmalarında;

Hayvan çalışmalarında, AH109A hepatom hücreleri veya Yoshida sarkom hücreleri, tümörleri indüklemek için erkek Donryu sıçanlarına aşılanmıştır. Glutamin üretimi, U-14C-glutamin infüzyonu ile ölçüldü ve argininin glutamine dönüşümü, U-14C-arginin infüzyonu ile ölçülmüştür. Glutaminin protein metabolizması üzerindeki etkisi 1-14C-lösin infüzyonu ile araştırılmıştır. Klinik çalışmada, yemek borusu kanseri olan 13 hasta, 4 hafta boyunca kontrol ve glutamin takviyeli (30 g / gün) olmak üzere iki gruba randomize edilmiştir. Plazma ve iskelet kasında glutamin seviyeleri tümör taşıyan sıçanlarda azalırken, glutamin üretimi ve argininin glutamine dönüşümü artmıştır. Glutamin takviyeli toplam parenteral beslenme, tümör taşıyan sıçanlarda kemoterapi sırasında tüm vücuttaki protein parçalanma oranını düşürmüştür. Özofagus kanseri olan hastalara oral glutamin takviyesi, lenfosit mitojenik fonksiyonu arttırdı ve radyokemoterapi sırasında bağırsak geçirgenliğini azaltmıştır. Sonuç olarak: Konak dokularında glutamin tükenmesi tümör taşıyan sıçanlarda meydana gelir. Glutamin takviyesi, tümör taşıyan hayvanlarda kasta protein kaybını hafifletebilir ve ilerlemiş kanserli hastalarda radyokemoterapi sırasında bağışıklık ve bağırsak bariyeri işlevini koruyabilir **(Yoshida ve ark., 2001)**

Ytre-Hauge S ve arkadaşları, In vivo MR spektroskopisi, endometriyal kanserde yüksek tümör derecesini öngörüyor adlı çalışmalarında;

Yapısal ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve lokalize multivoksel proton MR (1H-MR) spektroskopisini içeren ameliyat öncesi pelvik manyetik rezonans görüntüleme (MRI) (1.5T), histolojik olarak doğrulanmış endometriyal karsinomu olan 77 hastaya prospektif olarak dahil edilmiştir. Tümör ve miyometriyumdaki toplam kolin içeren metabolitlerin (tCho) nispi seviyeleri şu oranlar kullanılarak ölçülmüştür: tCho / Kreatin; tCho / Su; ve tCho / Noise. MRS parametreleri histolojik alt tip ve derece, cerrahi-patolojik evreleme parametreleri, MRI ile ölçülen tümör hacmi ve tümör görünür difüzyon katsayısı (ADC) değeri ve klinik sonuç ile ilişkili olarak analiz edilmiştir. Tümör dokusunun tCho/Kreatin, tCho/Su ve tCho/Noise için normal miyometriyal dokudan anlamlı olarak daha yüksek oranları bulunmuştur (tümü için $P < 0.001$). Yüksek tümör tCho/Su oranı, endometrioid tümörlerde yüksek tümör derecesi ile önemli ölçüde ilişkili olduğu saptanmıştır ($P = 0.02$). Tümör tCho/Kreatin oranı, MRI ile ölçülen tümör hacmi ile pozitif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir ($r_s = 0.25$; $P = 0.03$). Sonuç olarak: Tümördeki yüksek kolin seviyeleri, yüksek riskli özelliklerle ilişkilidir. In vivo MRS, potansiyel olarak endometriyal kanserde preoperatif risk sınıflandırmasına yardımcı olabilir (Ytre-Hauge ve ark., 2018).

Zhou B ve arkadaşları, Gastrointestinal fistülü olan hastalarda intraabdominal apseye albumin sentetik yanıtının dinamikleri adlı çalışmalarında;

Perkütan apse karter drenajına girmesi planlanan sekiz gastrointestinal fistül hastası, enflamatuvar cevabın farklı aşamalarında albümin sentez oranlarını ölçmek için ileriye dönük olarak kaydedilmiştir (tanıdan hemen sonra ve karın içi sepsisin klinik belirtileri ortadan kalktığında hazne drenajından 7 gün sonra) . Kontrol hastaları olarak sekiz yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi uyumlu bağırsak fistülü hastası incelenmiştir. L'nin katılma oranını belirlemek için prime edilmiş sabit bir infüzyon sırasında ardışık arter kan örnekleri alınmıştır (priming dozu: $4 \text{ mikromol} \cdot \text{kg}^{-1}$, infüzyon hızı: $6 \text{ mikromol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{dak}^{-1}$) - [halka- (2) H5] -fenilalanin, gaz kromatografisi / kütle spektrometresi analizi kullanılarak doğrudan plazma albüminine. Karın içi enfeksiyondan mustarip hastalar, kontrol hastalarına kıyasla azalmış plazma albümini ve toplam plazma protein konsantrasyonlarına sahiptir. Karın içi apsesi olan hastalarda albümin fraksiyonel sentez oranları, kontrol grubuna göre azalmıştır. Enfeksiyon kaynağı ortadan kaldırıldığında, albümin sentez oranları kontrol değerlerine dönerken albümin konsantrasyonları, kontrol deneklerinde ve karın içi apsesi olan hastalarda karşılık gelen

konsantrasyonlardan önemli ölçüde farklılık göstermemiştir. Sonuç olarak: Nütrisyonel müdahaleye rağmen intraabdominal apsesi olan intestinal fistül hastalarında albümin sentez hızı azalmıştır; albümin sentezi iyileşme sırasında kontrol değerlerine geri döner yargılarına varılmıştır (Zhou ve ark., 2014).



2.2.NÜKLEER MANYETİK REZONANS (NMR) SPEKTROSKOPİSİ

2.2.1.NMR Spektroskopisinin Kısa Tarihçesi

İlk Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) sinyali, 1945 yılında birbirinden bağımsız olarak çalışan iki ayrı fizikçi grubu tarafından gözlenmiştir. Bu buluşları nedeniyle Bloch

ve Purcell isimli fizikçilere 1952 yılında Fizik dalında Nobel ödülü verilmiştir. Aynı yıl NMR spektroskopisi organik kimyada moleküllerin yapı tayininde uygulanmaya başlanmıştır. 1953 yılında ayırım gücü düşük olan ilk NMR cihazları satışa sunulmuştur. 1970'den sonra süper iletken mıknatısların üretilmesiyle birlikte ayırım gücü ve hassasiyeti yüksek cihazlar üretilmeye başlanmıştır. Yüksek çözünürlükteki NMR spektroskopisinin geliştirilmesi için yaptığı çalışmaları nedeniyle, Ernst isimli İsviçreli bilim adamına 1991 yılında kimya dalında Nobel ödülü verilmiştir. Biyolojik makromoleküllerin NMR spektroskopisi ile incelenmesine yönelik geliştirdiği yöntem nedeniyle Wüthrich isimli İsviçreli biyofizikçi 2002 yılında kimya dalında Nobel ödülüne layık görülmüştür. NMR görüntüleme alanındaki çalışmaları nedeniyle Lauterbur ve Mansfield isimli iki araştırmacı 2003 yılında tıp Nobel ödülü ile ödüllendirilmiştir.

NMR Spektroskopisi kimya, fizik, biyokimya, eczacılık ve tıp alanında moleküllerin yapı tayininde ve bazı özelliklerinin incelenmesinde kullanılmaktadır.

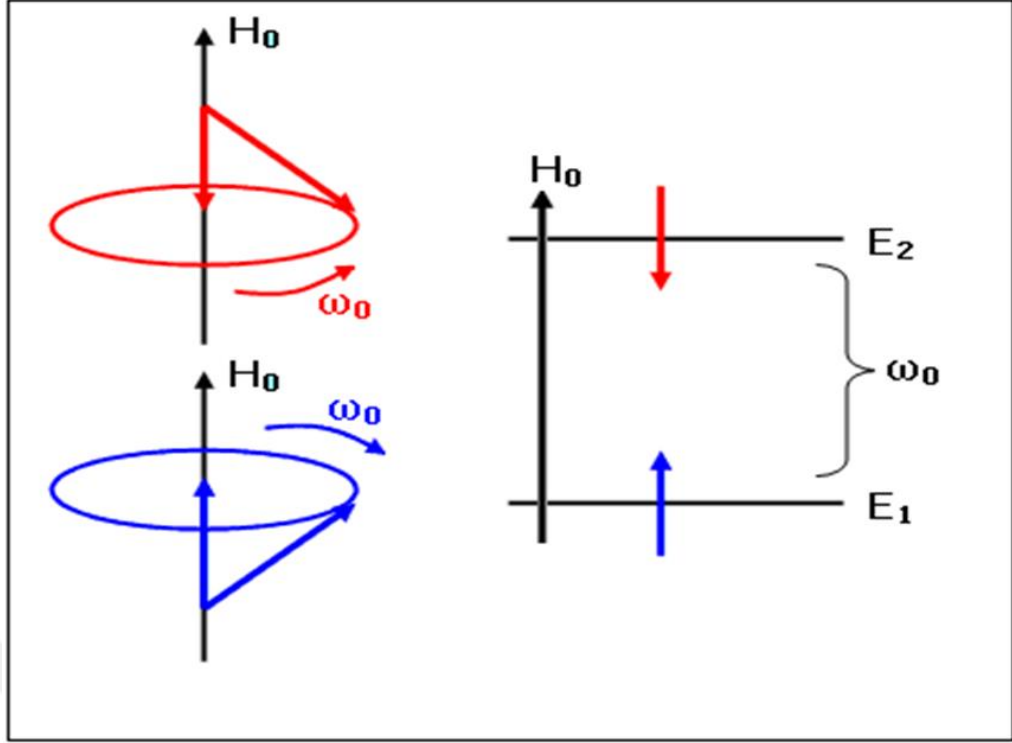
2.2.2.NMR Spektroskopisi

NMR Spektroskopisi, kuvvetli bir manyetik alan içerisine yerleştirilen bir molekülde bulunan bazı atom çekirdeklerinin radyo frekansı alanındaki elektromanyetik ışınları absorblaması üzerine kurulmuş bir yapı aydınlatma yöntemidir. NMR Spektroskopisinde absorbsiyon bantları "pik", absorbsiyon sonucu oluşan piklere karşı frekansların işaretlenmesi ile elde edilen grafik "NMR spektrumu" olarak adlandırılır.

NMR Spektroskopisi, kimya alanında moleküllerin yapı tayininde kullanılan önemli bir tekniktir. Bu yöntemle, bir molekülde hidrojen içeren grupların sayıları yanında, bu gruba komşu olan gruplar da tespit edilebilmektedir. Diğer spektroskopik yöntemlerle elde edilen bulgular ile birlikte değerlendirilirse, aydınlatılması istenen yapıya daha kolay ulaşılabilir.

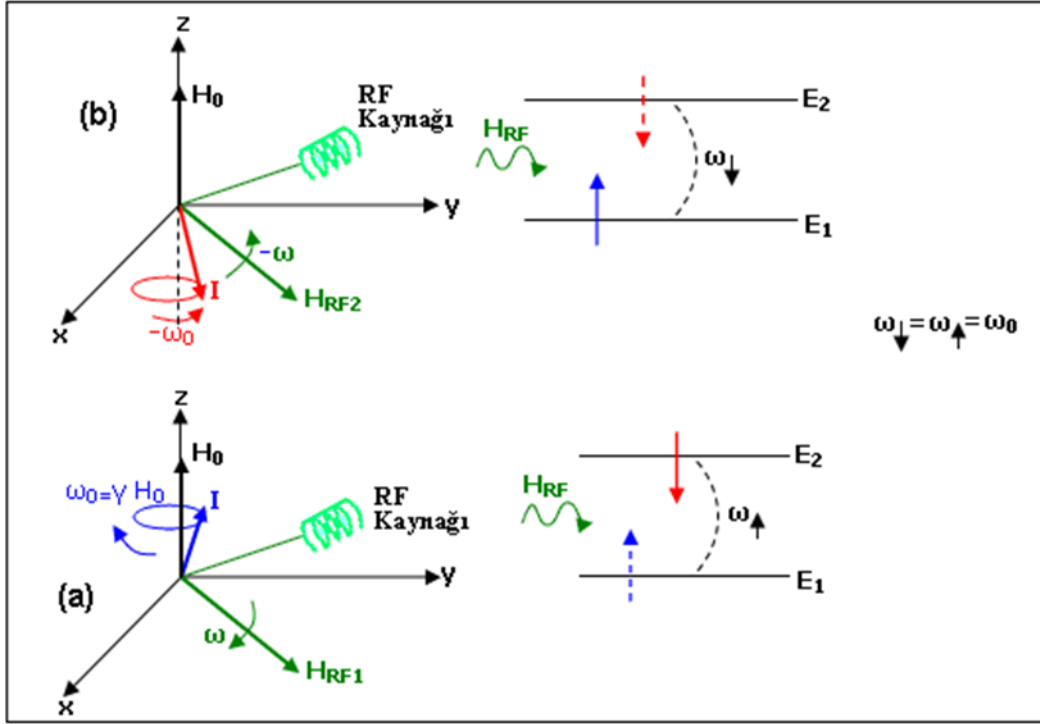
2.2.2.1.Manyetik Alana Yerleştirilen Bir Protonun Davranışı

Dış manyetik alana yerleştirilen bir proton alan etrafında ya saat yönünde ya da saate ters yönde döner. Bu dönmelerin her biri bir enerji seviyesine karşılık gelir (**Şekil 2.1**)



Şekil 2.1. $I=1/2$ spinli bir çekirdeğin H_0 dış manyetik alan içerisindeki farklı iki yönelimi ve bu yönelimlere karşılık gelen enerji seviyeleri (Yılmaz ve Korunur, 2012).

Bu spine bir radiofrekans (RF) alanı uygulandığında, enerji seviyeleri arasında geçişler olur, Bu geçişlere ait mekanizmalar Şekil.2.2 de verilmiştir(Yılmaz ve Korunur, 2012).



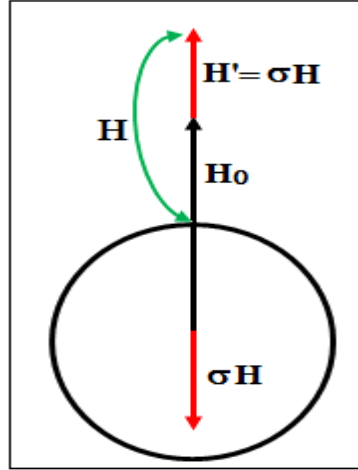
Şekil 2.2. Bir spinin enerji soğurma ve salma mekanizmaları (Yılmaz ve Korunur, 2012)

Rezonans olayı H_{RF} nin dönme frekansı olan ω 'nın spinin dönme frekansı olan ω_0 'a eşit olduğu anda meydana gelir. Bu durumda alt enerji seviyesinde bulunan spin üst enerji seviyesine çıkar. Eğer $\omega = -\omega_0$ olursa; enerji salınır ve spin üst enerjiden alt enerji seviyesine iner.

2.2.3. Kimyasal Kayma

2.2.3.1. Sıvılarda Kimyasal Kaymanın Nicel Anlatımı

Genelde NMR cihazlarının rezonans frekansı sabit tutulur ve kimyasal kaymayı telafi etmek için, dış alana bir H' alanı eklenir. Dolayısıyla kullanılan yeni dış alan, H olur. Bu yeni dış alanın yol açtığı kimyasal kayma $-\sigma H$ kadardır. Şimdi bunu Şekil 2.3. deki gibi resmedelim (Alan Carrington, 1967).



Şekil 2.3. Küresel bir molekülün kimyasal kaymasına yol açan yerel manyetik alanın dış H_0 alanına eklenmesi.

Rezonans frekansının sabit tutulabilmesi için, eklenen alan σH kadar olmalıdır. Bu durumda spinin etkilendiği dış alan $H = H_0 + \sigma H$ ya da $H_0 = H - \sigma H$ olacaktır. Çıplak spin durumundaki rezonansı tercih ettiğimizden, rezonans koşulu

$$h\nu_0 = -g_N\beta_N H_0 \quad 2.8$$

olmaktadır. Diğer taraftan H_0 uygulanan $H = H_0 + \sigma H$ dan çözülerek (2.21) denkleminde yerine konursa, rezonans koşulu

$$h\nu_0 = -g_N\beta_N (1 - \sigma)H \quad (2.9)$$

olacaktır. Bu ifadeden σ yı çözersek

$$\sigma = (H - H_0)/H \approx (H - H_0)/H_0 \quad (2.10)$$

denklemini elde ederiz. (2.23) denklemi bir tek çevre için türetilmiş bir denklemdir.

Şimdi iki farklı kimyasal çevrenin bulunduğunu düşünelim. Kimyasal kayma sabitlerini σ_1 ve σ_2 ile, uygulanan dış alanları H_1 ve H_2 ile gösterelim. Her bir çevrenin kimyasal kayması aşağıdaki gibi verilir:

$$\sigma_1 = (H_1 - H_0)/H_0 \quad (2.10a)$$

$$\sigma_2 = (H_2 - H_0)/H_0 \quad (2.10b)$$

yazılır. Şimdi de bu iki sabitin farkını alalım.

$$\sigma_1 - \sigma_2 = (H_1 - H_2)/H_0 \quad (2.11)$$

olarak yazılır. Manyetik alanlar cinsinden yazılan bu fark 1. çevredeki proton ile 2. çevredeki proton arasındaki bağıl kimyasal kaymayı ifade eder. Kimyasal kayma genellikle manyetik alan cinsinden değil, frekanslar cinsinden verilir. Bunun için denklem (2.25)'in içindeki alanları frekansa çevirmek gerekir. Bu denklemi düzenleyip her iki tarafını $g_N \beta_N / h$ ile çarparsak

$$g_N \beta_N / h H_0 (\sigma_1 - \sigma_2) = g_N \beta_N / h (H_1 - H_2)$$

$$\omega_0 (\sigma_1 - \sigma_2) = \omega_1 - \omega_2$$

$$\nu_0 (\sigma_1 - \sigma_2) = (\nu_1 - \nu_2) = \delta_1 - \delta_2$$

Bağıntıları elde edilir. Böylece alanlar frekansa çevrilmiş olur. Burada bağıl kayma $\delta_1 - \delta_2$ ile işaretlenmiştir. Diğer bir söyleyişle

$$\sigma_1 - \sigma_2 = (H_1 - H_2)/H_0 = (\nu_1 - \nu_2)/\nu_0 \quad (2.12)$$

olarak ifade edilebilir. Bu bağıntı bir pikin diğerine göre kimyasal kaymasını, frekans cinsinden verir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Örneklerin Hazırlanması

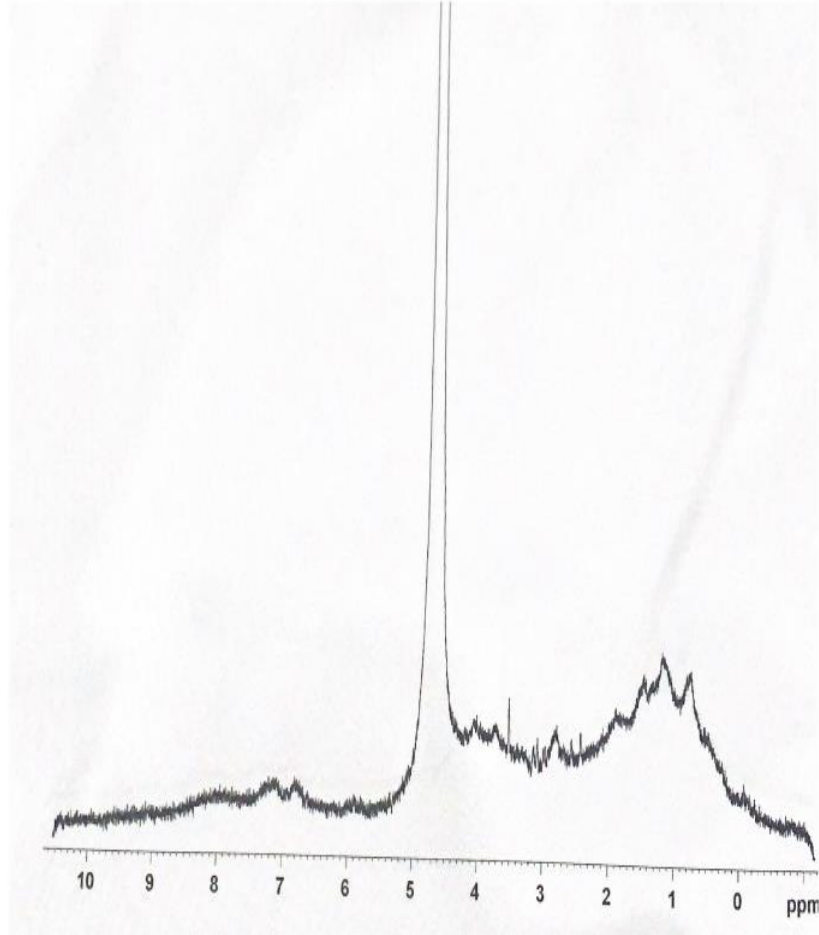
Bu çalışmada kullanılan 29 diyabetli kan, 29 diyabetli idrar ve 28' er sağlıklı kan ve idrar örnekleri Diyarbakır Memorial Hastanesi'nden temin edildi. Örneklerin konulduğu tüpler parafilmle kapatıldı. Daha sonra plastik bir torbaya yerleştirildi. Sonrasında uygun kaplara konularak -20 derecede muhafaza edildi.

NMR ölçümlerinden önce her kan örneğinden 10 μ L (0.10 ml) ve her bir idrar örneğinden 60 μ L sıvı, 0.90 ml D₂O' ya eklenerek karışım elde edildi. Her bir karışım 5 mm çapındaki NMR tüplerine aktarıldı.

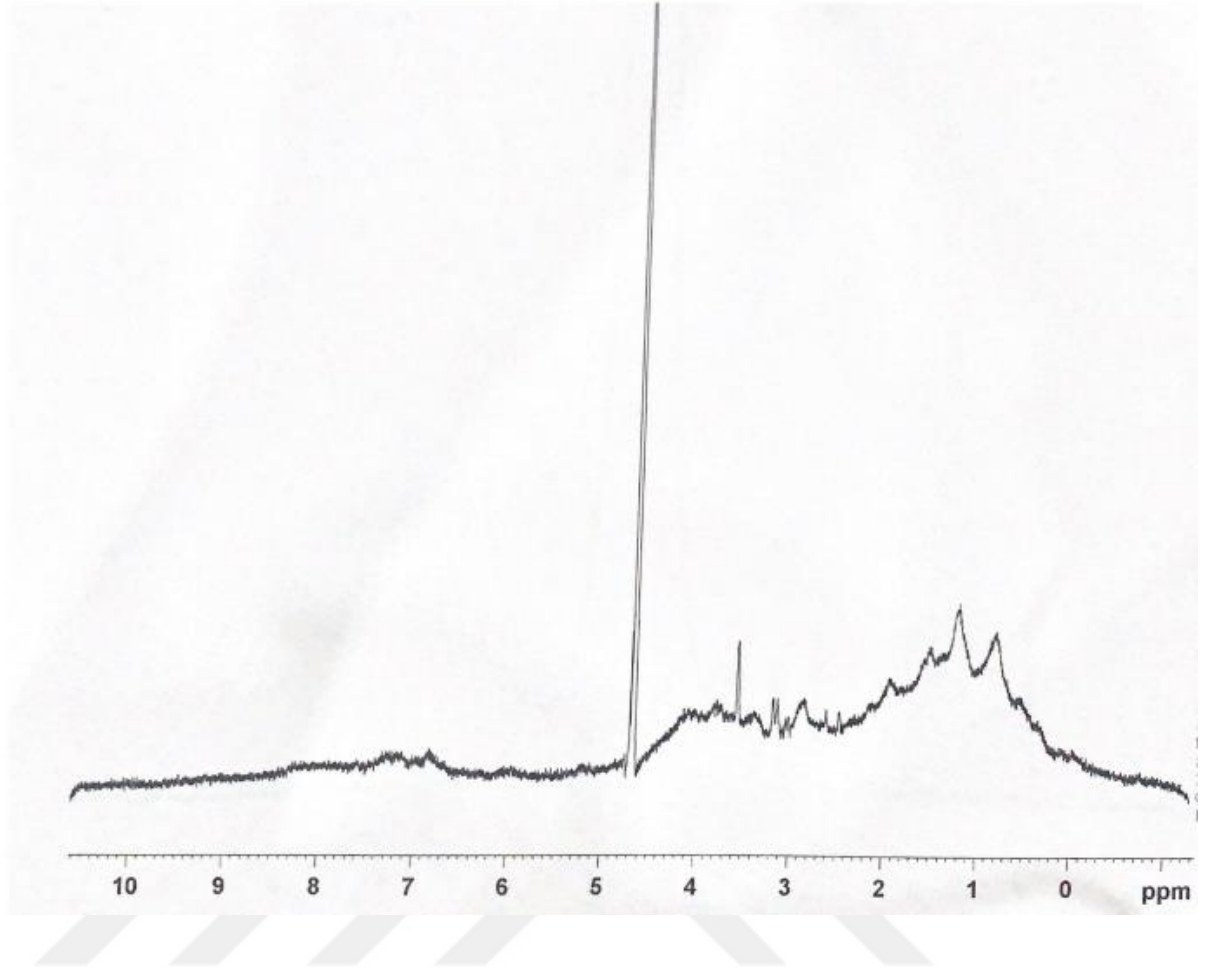
NMR ölçümleri 400 mHz BRUKER AVENCE NMR spektrometresi ile gerçekleştirildi. Ölçümlerde tek puls adımı (90 derece puls uygulaması) ile gerçekleştirildi. Her bir ölçüm için 16 tarama seçildi. Ölçüm sıcaklığı (20 $\pm$ 1 derece) de gerçekleştirildi. Cihazın prob sıcaklığı otomatik sıcaklık kontrol yardımı ile sağlandı.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

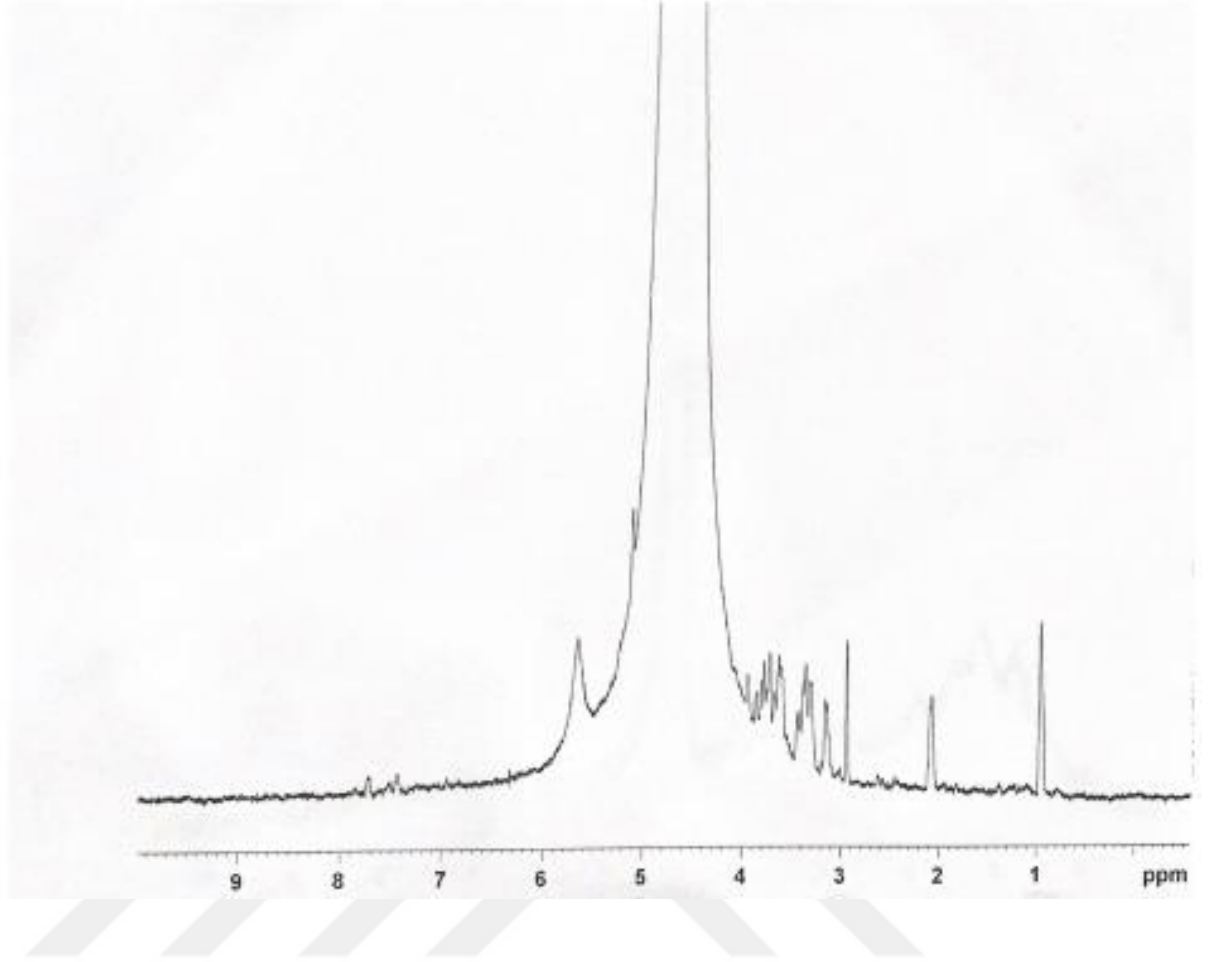
Diyabetli, kanserli ve sağlıklı kan örneklerinin yüksek alan NMR spektrumu şekil 4.1-4.8 da gösterilmiştir.



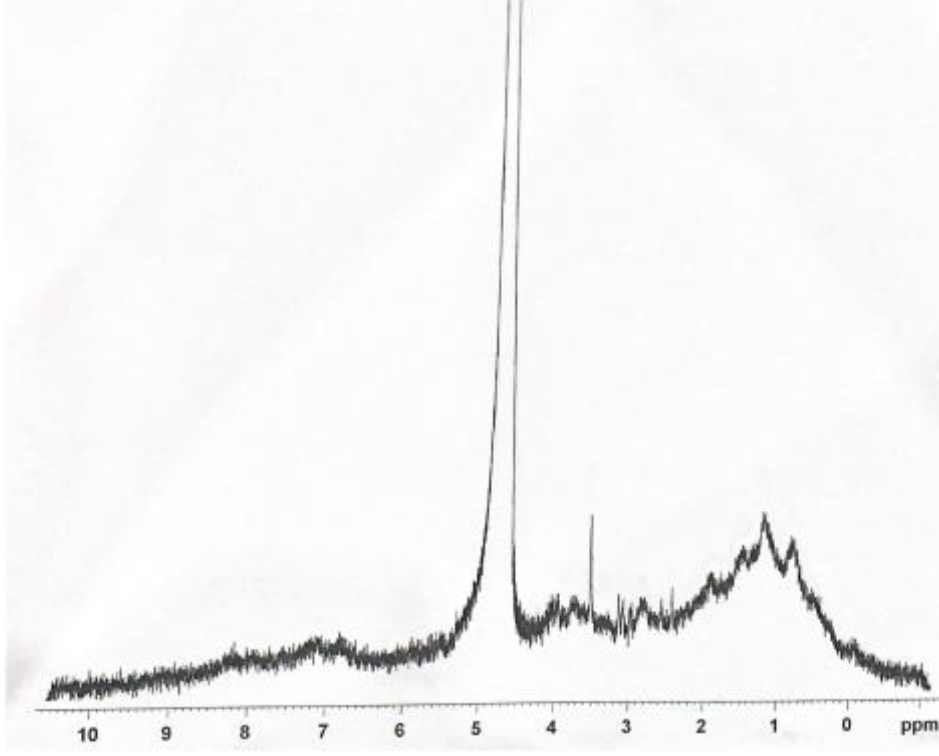
Şekil 4.1. D₂O ile hazırlanan diyabetli kan örneğinin 400 MHz NMR spektrumu



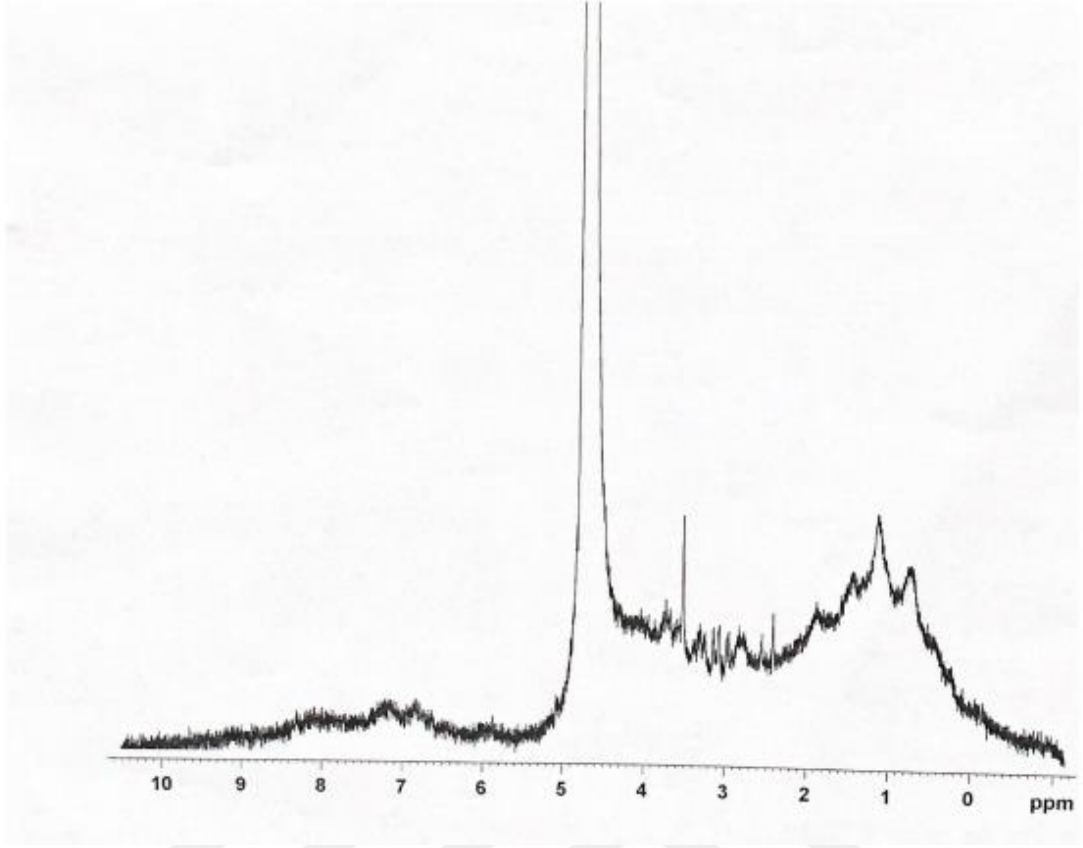
Şekil 4.2. D₂O ile hazırlanan diyabetli kan örneğinin 400 MHz NMR spektrumu



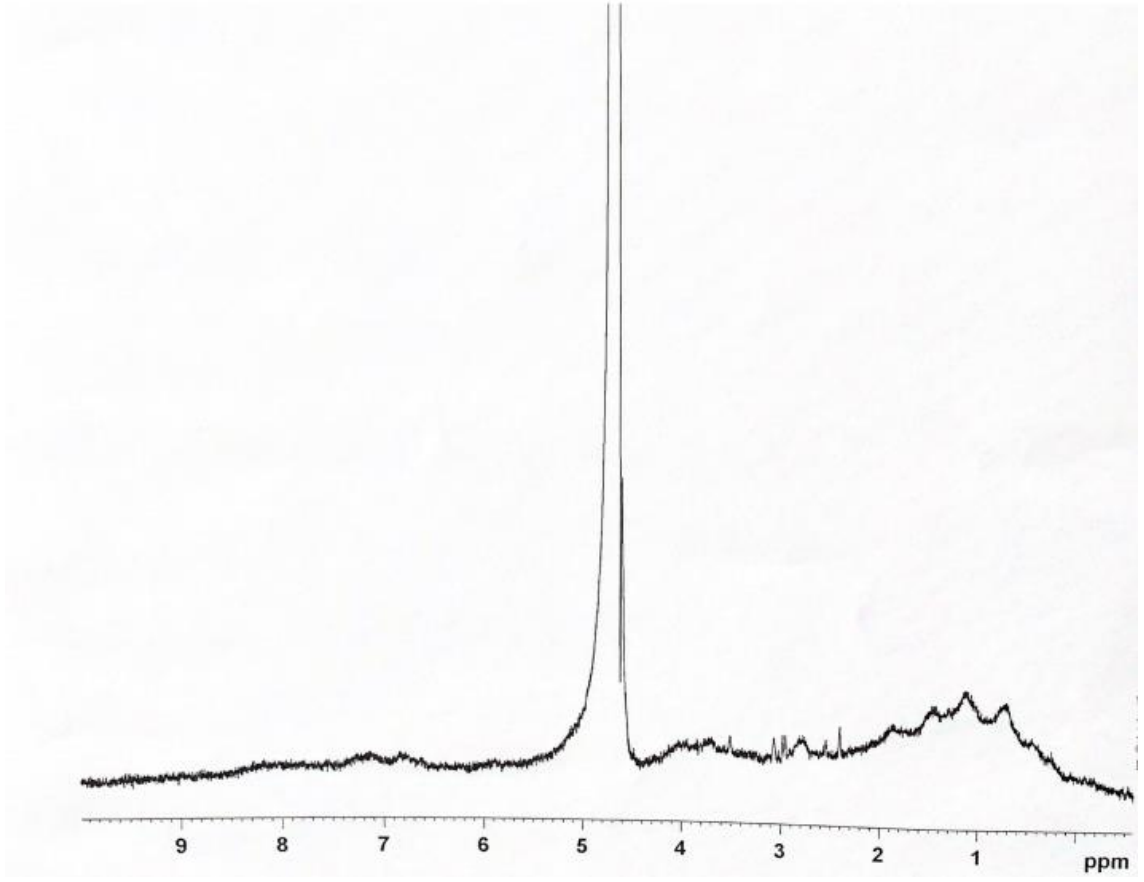
Şekil 4.3. D₂O ile hazırlanan diyabetli kan örneğinin 400 MHz NMR spektrumu



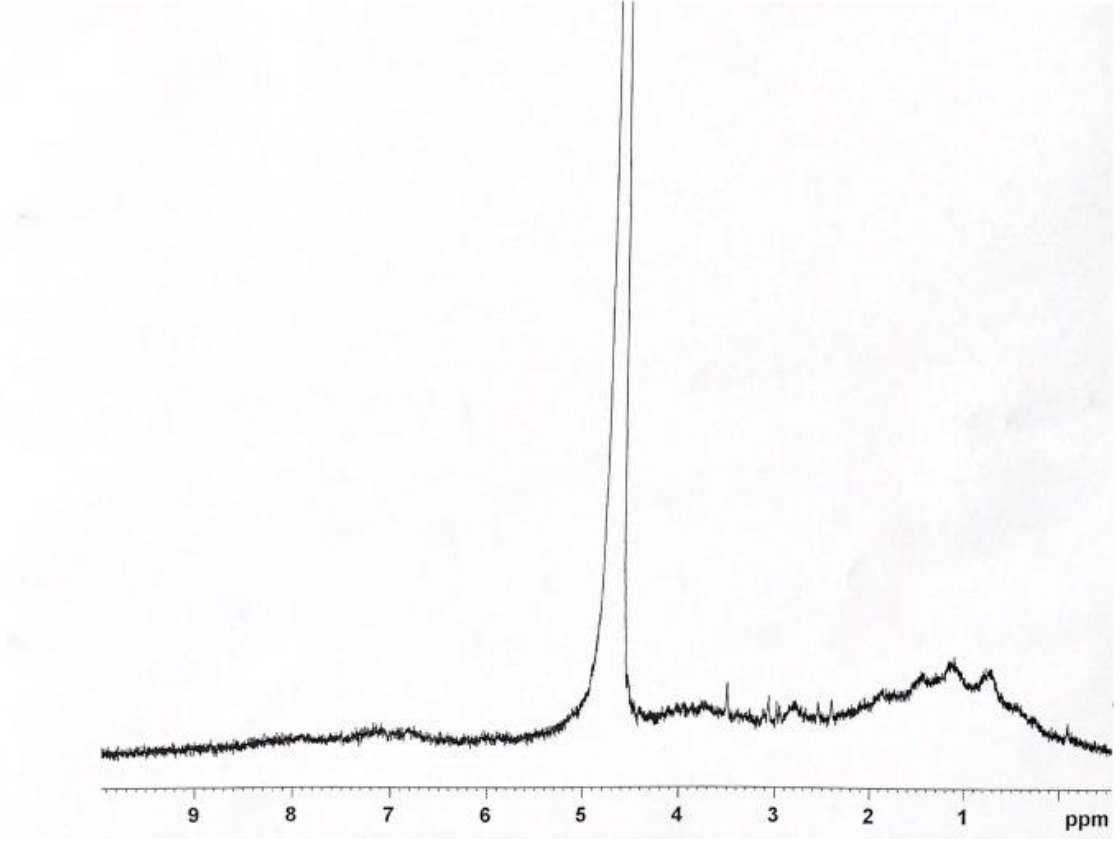
Şekil 4.4. D₂O ile hazırlanan diyabetli kan örneğinin 400 MHz NMR spektrumu



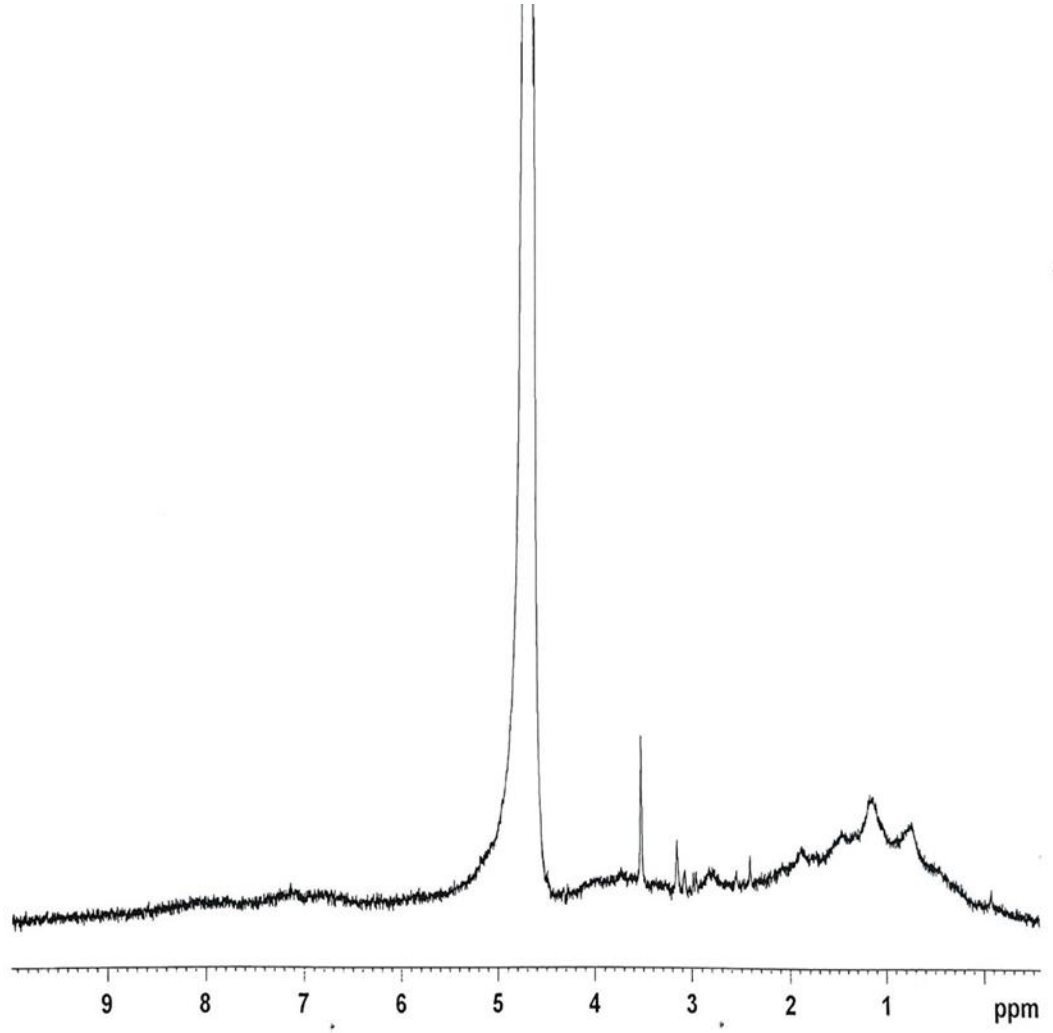
Şekil 4.5. D₂O ile hazırlanan diyabetli kan örneğinin 400 MHz NMR spektrumu



Şekil 4.6. D₂O ile hazırlanan normal kan örneğinin 400 MHz NMR spektrumu



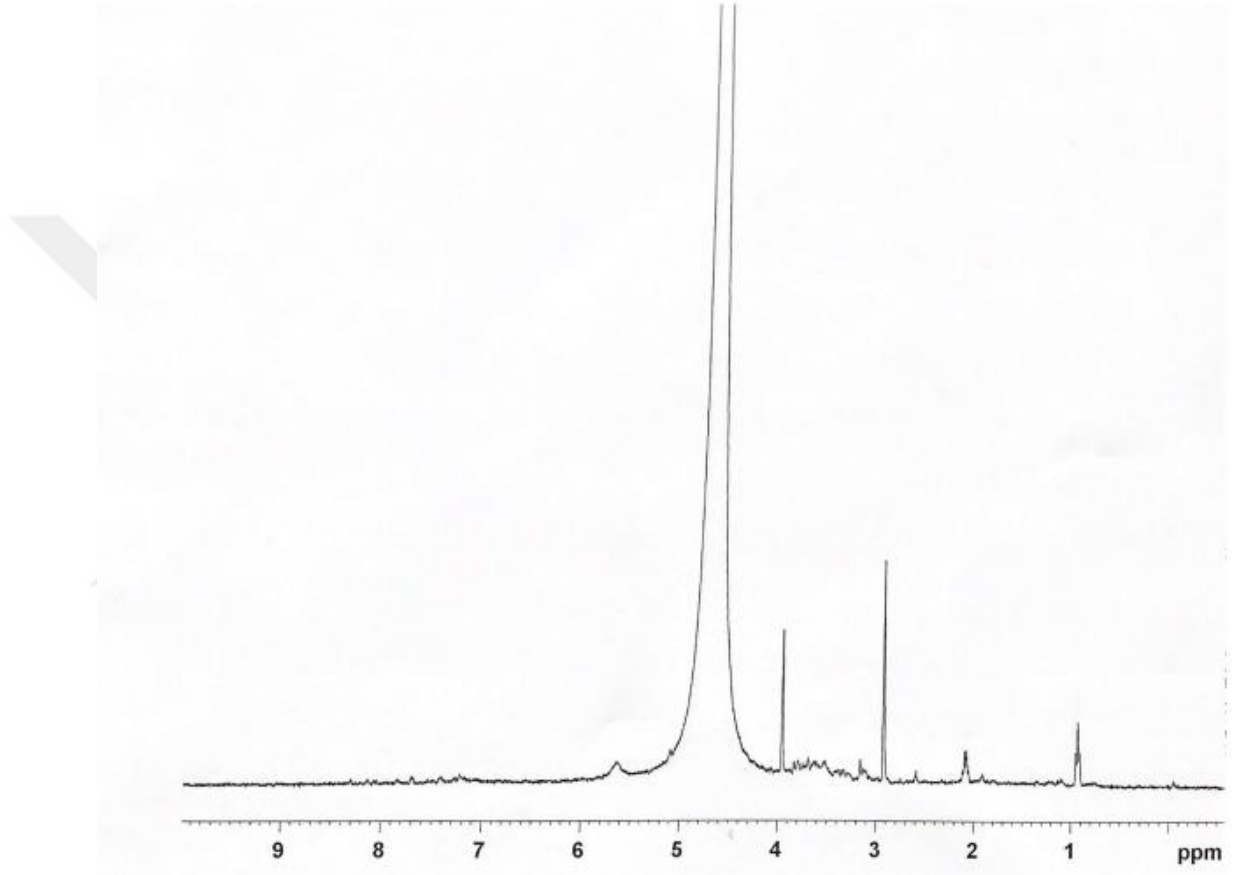
Şekil 4.7. D₂O ile hazırlanan normal kan örneğinin 400 MHz NMR spektrumu



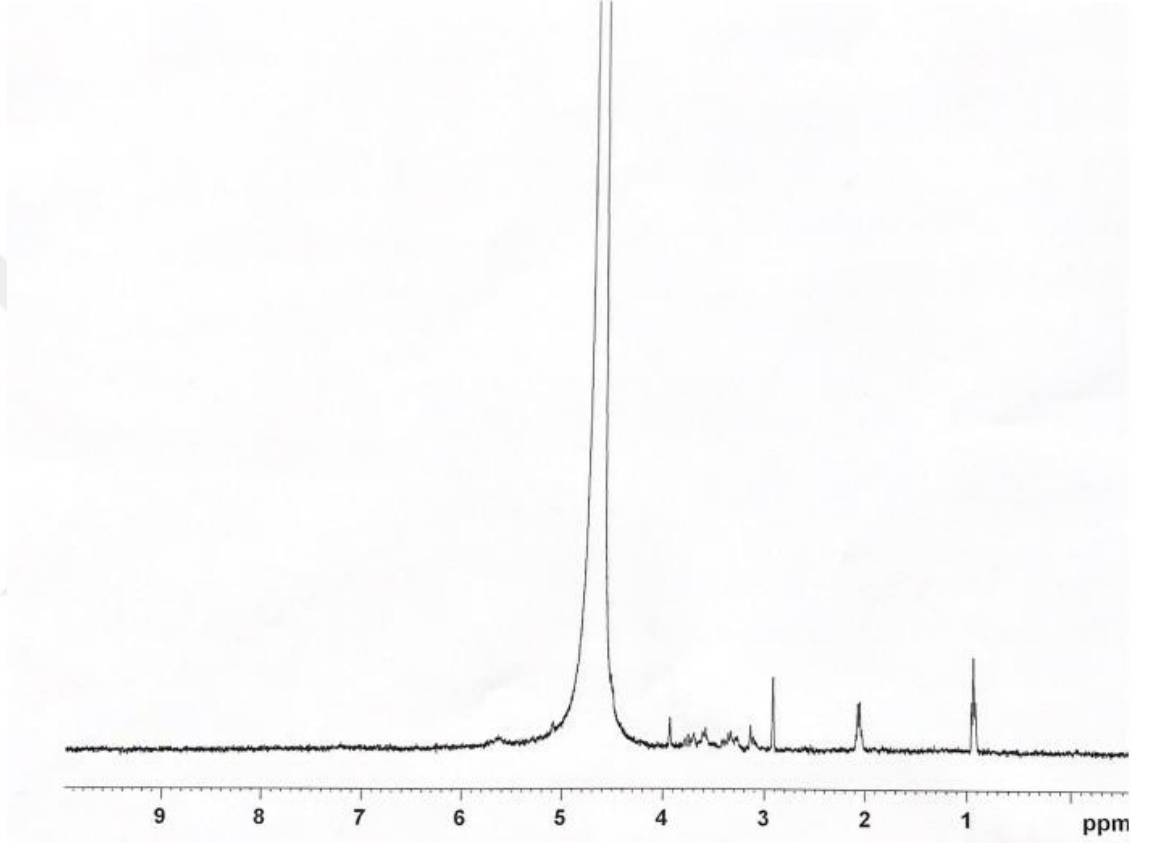
Şekil 4.8. D₂O ile hazırlanan kanserli kan örneğinin 400 MHz NMR spektrumu

Diyabetli, kanserli ve normal idrar örneklerinin yüksek alan NMR spektrumu

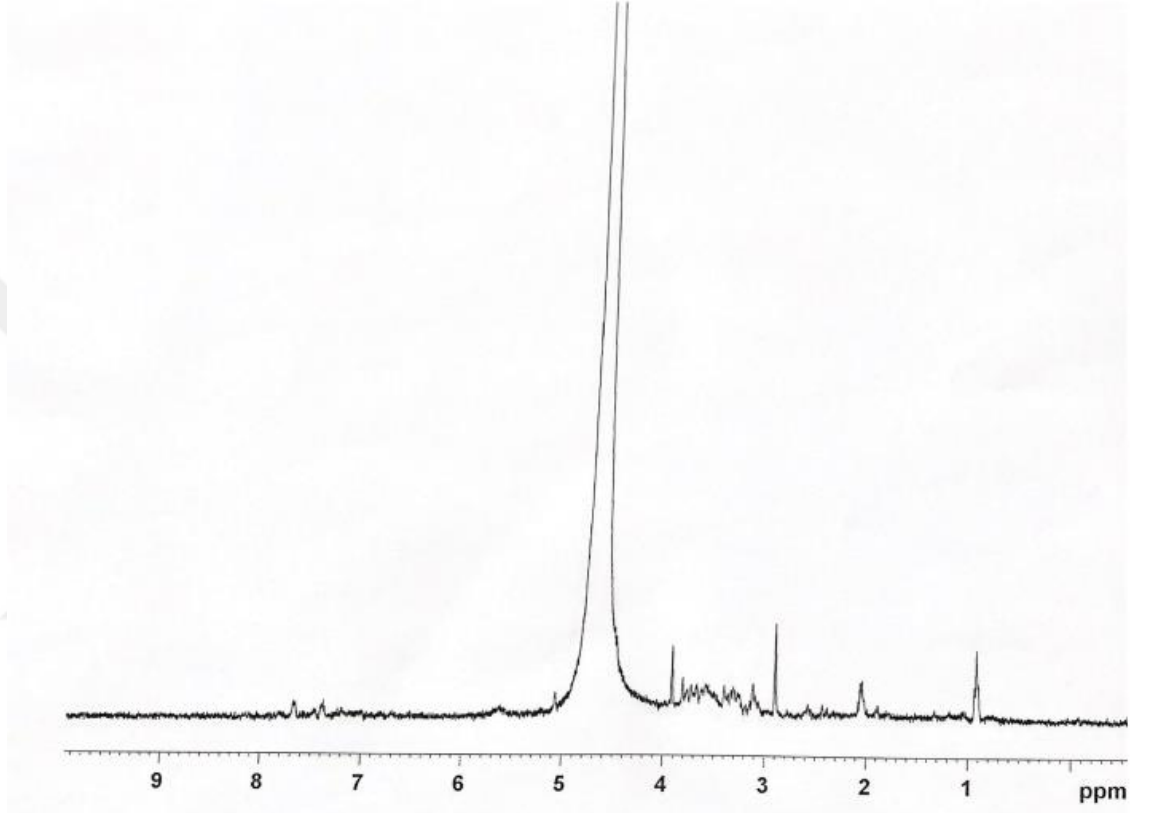
Şekil.4.9- 4.18 de gösterilmiştir:



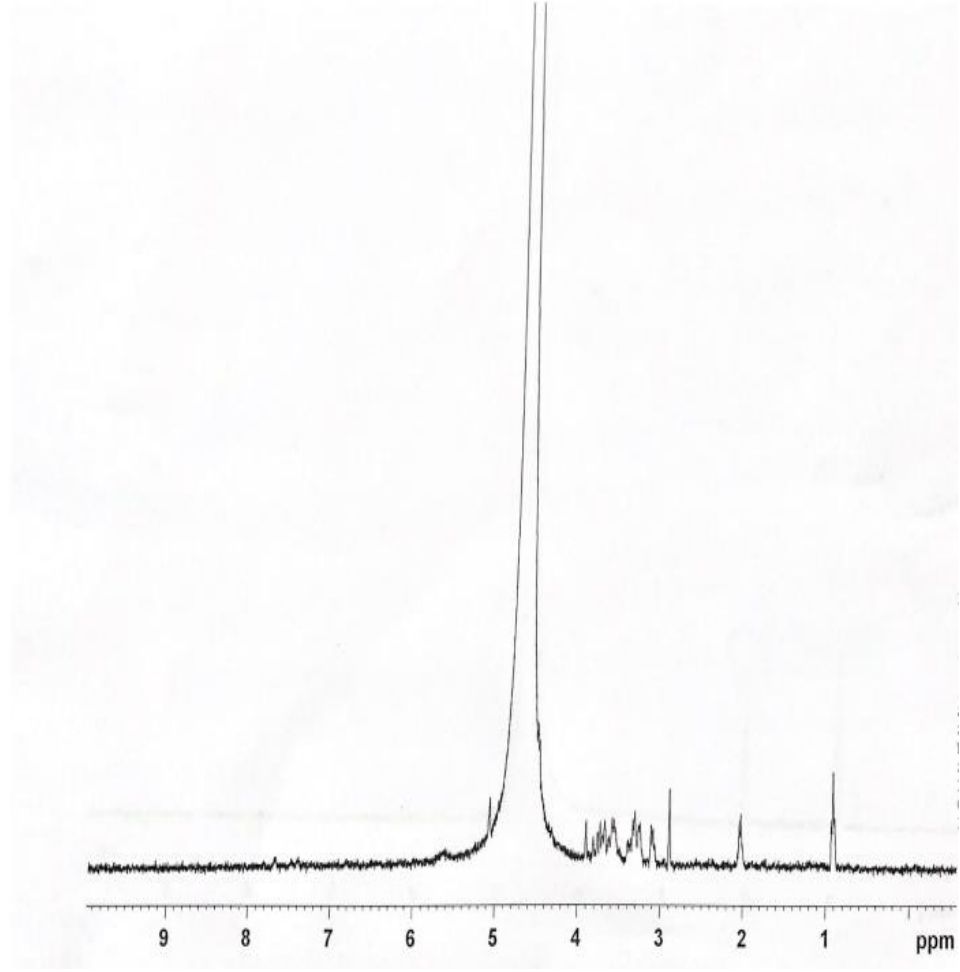
Şekil 4.9. D₂O ile hazırlanan diyabetli idrar örneğinin 400 MHz NMR spektrumu



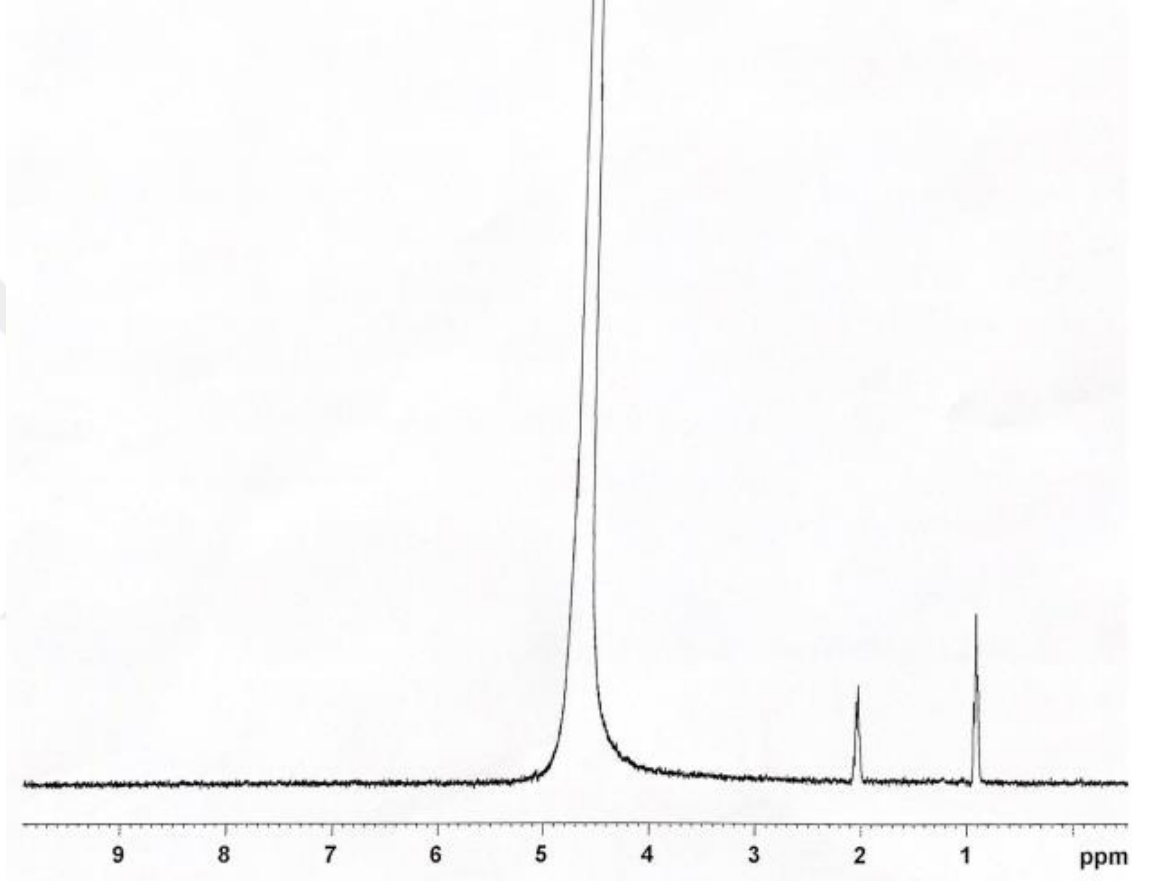
Şekil 4.10. D₂O ile hazırlanan diyabetli idrar örneğinin 400 MHz NMR spektrumu



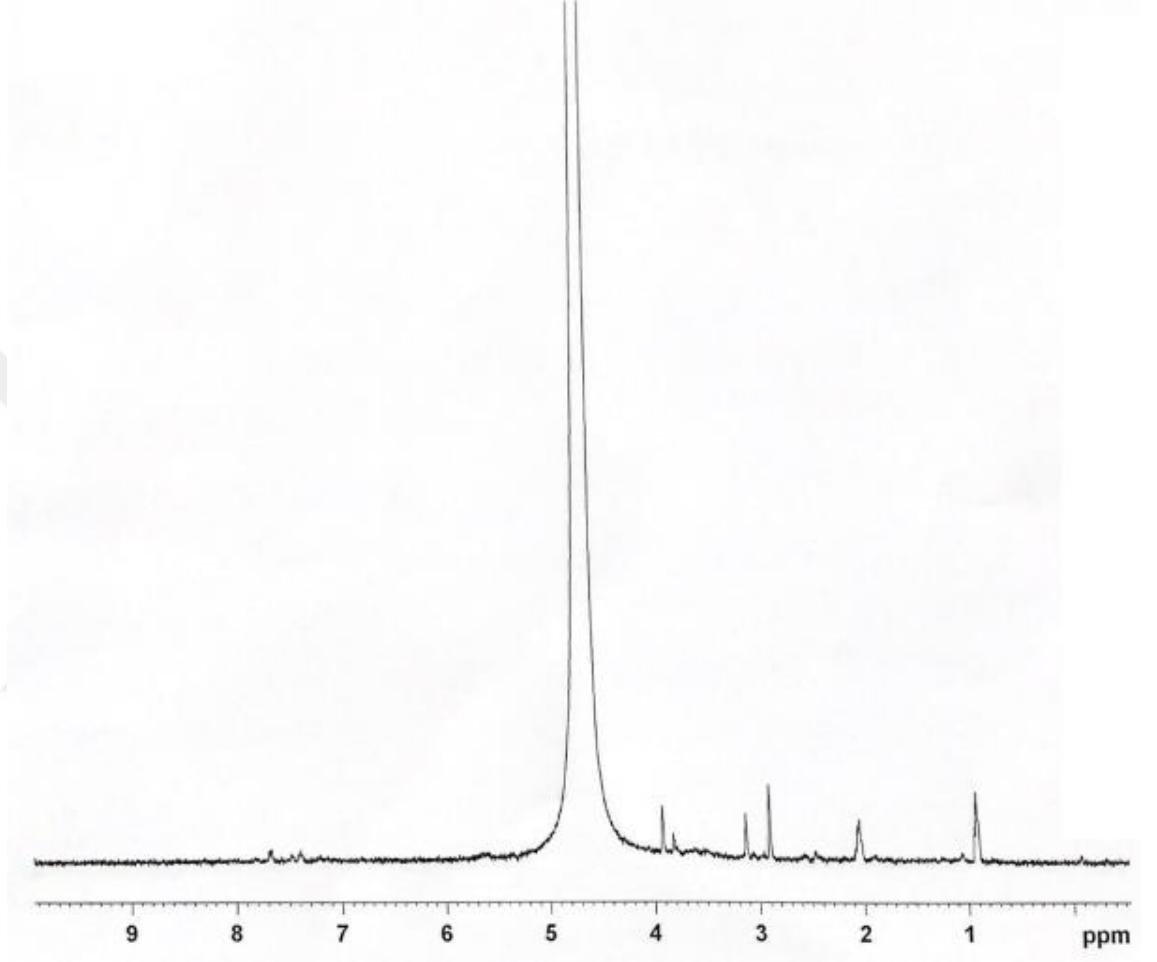
Şekil 4.11. D₂O ile hazırlanan diyabetli idrar örneğinin 400 MHz NMR spektrumu



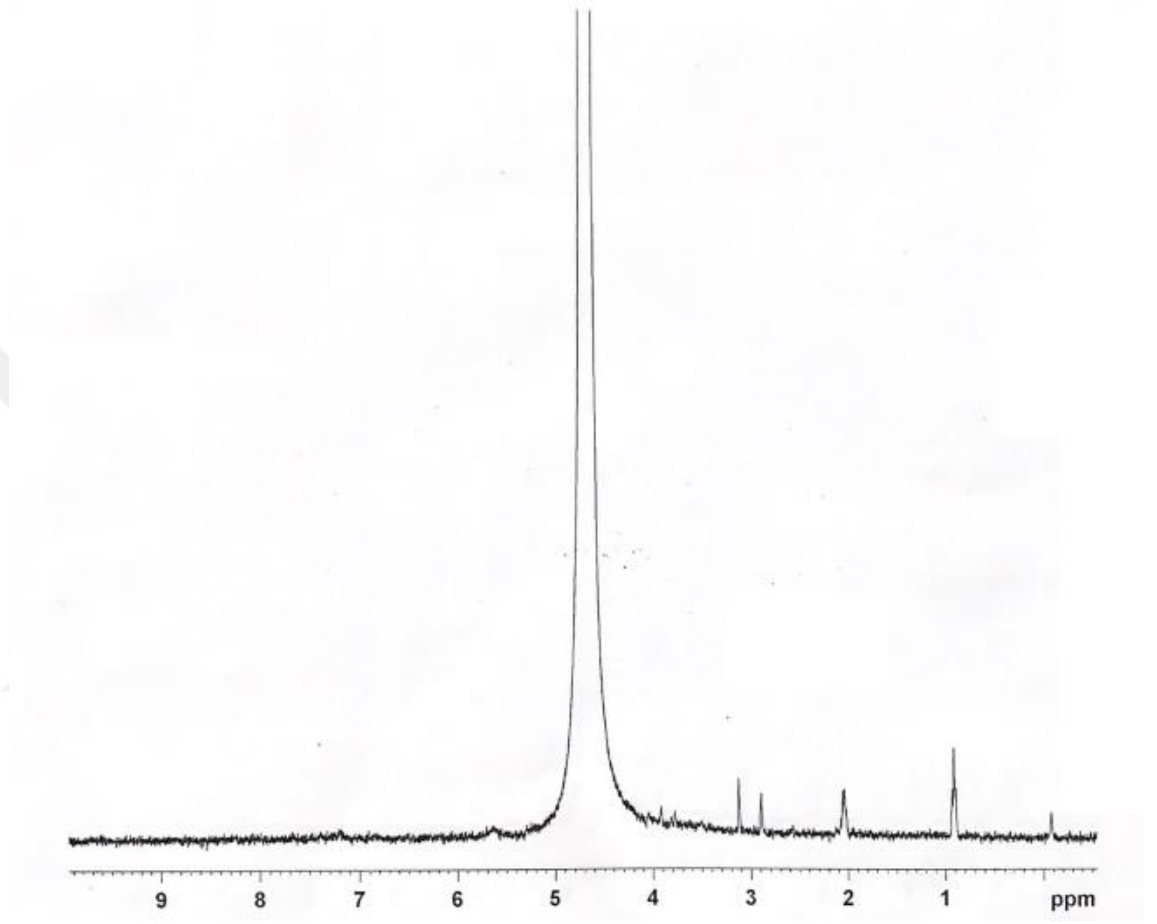
Şekil 4.12. D₂O ile hazırlanan diyabetli idrar örneğinin 400 MHz NMR spektrumu



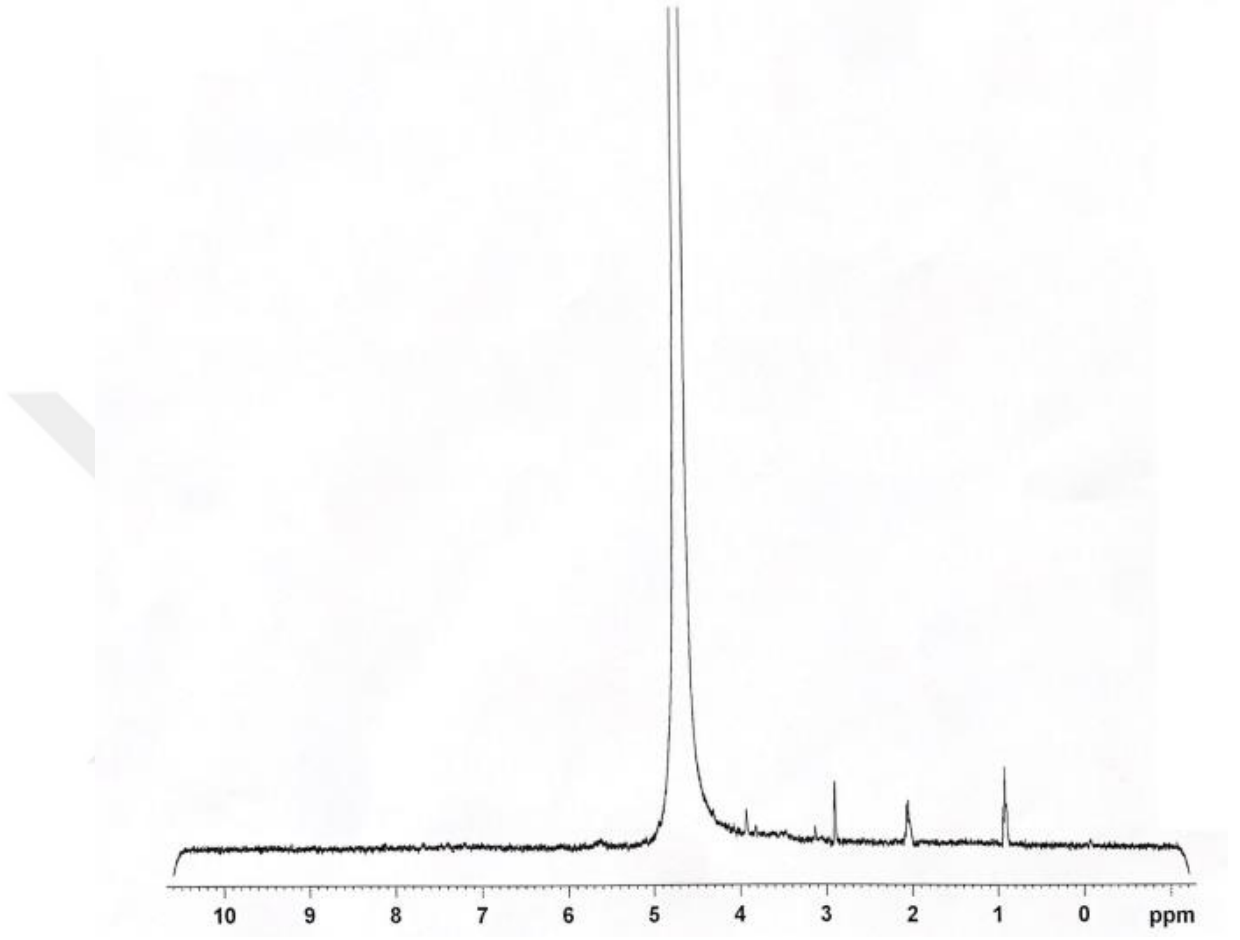
Şekil 4.13. D₂O ile hazırlanan diyabetli idrar örneğinin 400 MHz NMR spektrumu



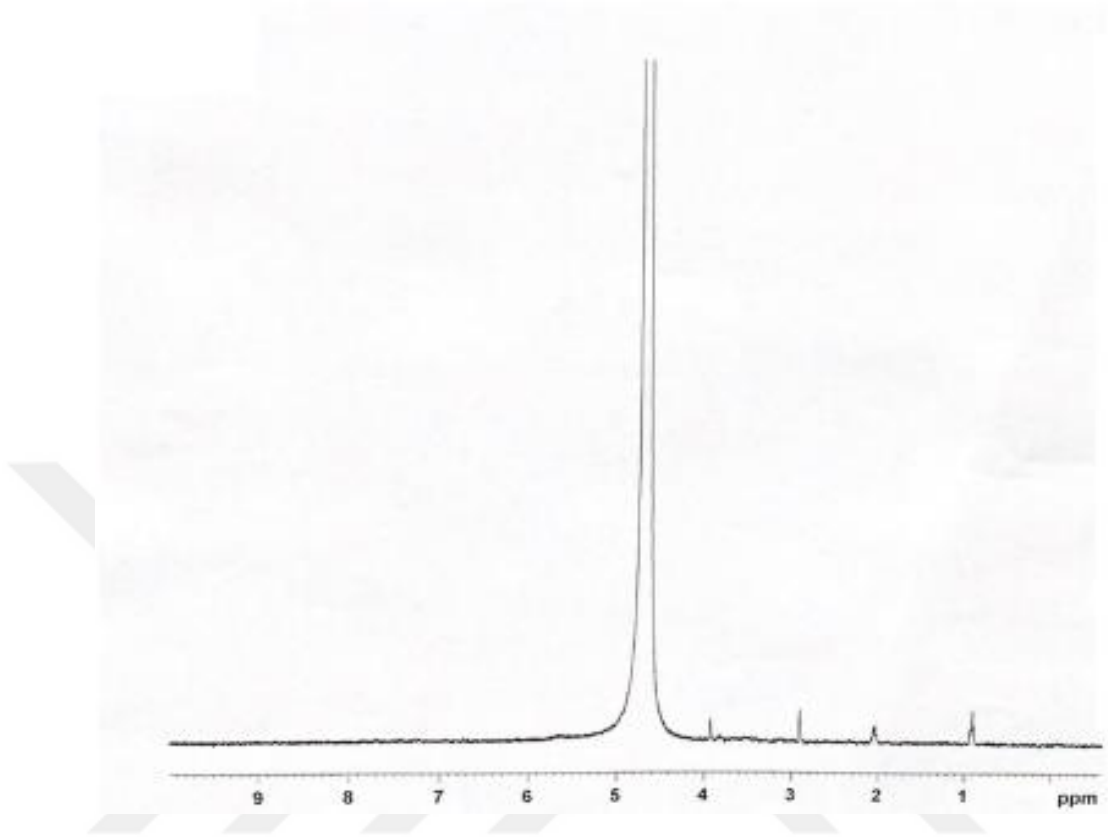
Şekil 4.14. D₂O ile hazırlanan diyabetli idrar örneğinin 400 MHz NMR spektrumu



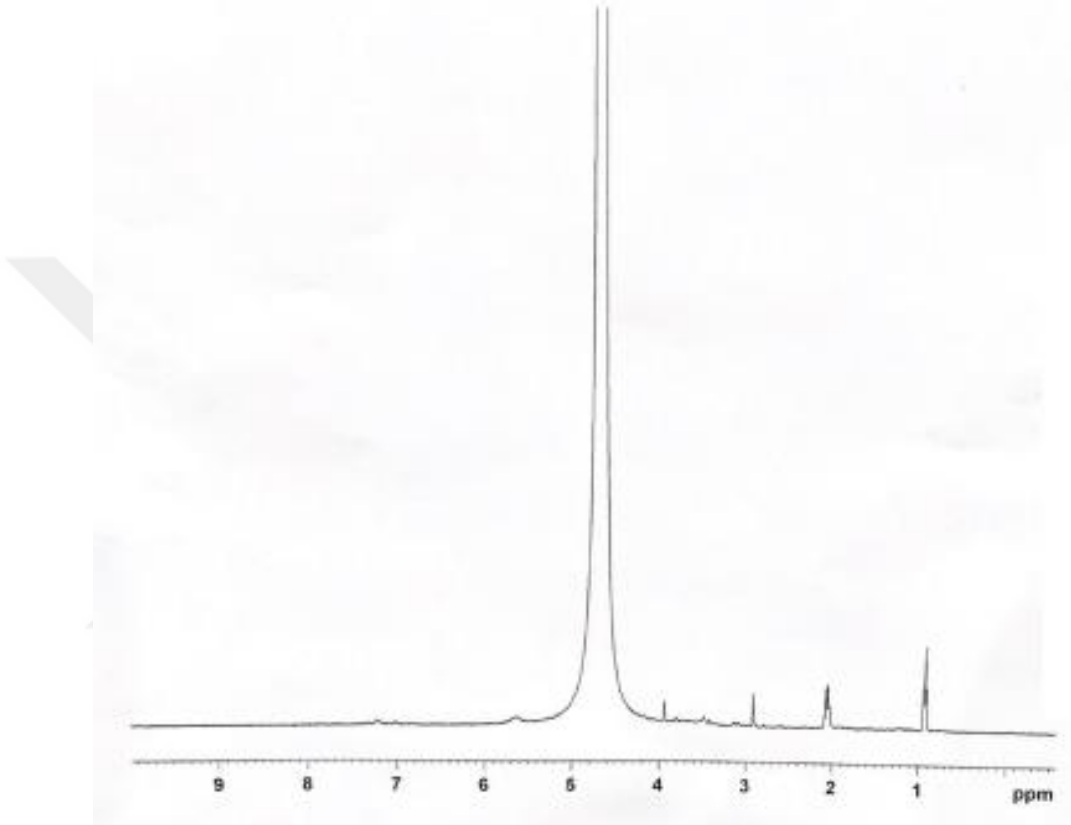
Şekil 4.15. D₂O ile hazırlanan diyabetli idrar örneğinin 400 MHz NMR spektrumu



Şekil 4.16. D₂O ile hazırlanan diyabetli idrar örneğinin 400 MHz NMR spektrumu



Şekil 4.17. D₂O ile hazırlanan normal idrar örneğinin 400 MHz NMR spektrumu



Şekil 4.18. D₂O ile hazırlanan normal idrar örneğinin 400 MHz NMR spektrumu

5. SONUÇLAR

5.1. Diyabetli ve Sağlıklı Kan Örneklerinin Sonuçları:

Diyabetli kan örneklerinin yüksek alan NMR spektrumu iyi çözülmemiş geniş bir spektrum olmaktadır. 4.71 ppm de civarında çıkan su piki çok şiddetli olduğundan, metabolit piklerini baskılamaktadır. Normal ve diyabetli kan örneklerinin spektrumları birbirlerine benzerlik arz etmektedir. Karşılaştırma için verilen kanserli kanın NMR spektrumu da farklı değildir. Söz konusu geniş spektrumlarda da şiddetleri zayıf bazı pikler bulunmaktadır (Şekil 4.1-4.8)

5.2. Diyabetli ve Sağlıklı İdrar Örneklerinin Sonuçları:

Diyabetli ve sağlıklı idrar örneklerinin MNR spektrumu oldukça iyi ayrılmış birçok pik içermektedir (Şekil 4.9-4.18). Pik sayıları tüm diyabet durumları için aynı değildir. Bu durum örneğin total protein seviyesi ile ilgilidir (Foxall ve ark 1992). Sağlıklı ve diyabetli idrar profilleri de birbirlerinden farklıdır.

5.3. TARTIŞMA

Şekil 4.7- 4.15' de verilen spektrumlar daha düşük NMR alanlarında yapılan ölçümlerle uyumludur. (Messana 1998). Diğer yandan, yüksek çözünürlüklü NMR cihazları ile ölçülen yüksek su piki radyasyon damping denilen bir olaya yol açmaktadır (Zengin ve ark., 2013). Radyasyon damping, su baskılama için pre-saturasyon puls teknikleri kullanılarak ortadan kaldırılmaktadır (Foxall et al, 1992). Suyun ortadan kaldırılmasından sonra, metabolit pikleri ortaya çıkmaktadır. Ancak söz konusu teknikler, NMR T_1 ve T_2 durulma zamanlarının direk ölçülmesine mani olmaktadır. Ayrıca bu tekniklerde yüksek sayılı taramalarla (64 veya 128) pikler elde edilmektedir. Bu işlem deneyde zaman kaybına yol açmaktadır. Bu kadar fazla tarama, özellikle fazla örnek ölçüldüğünde, deneysel zaman kaybına yol açmaktadır. Aşırı yüksek alan NMR (500 MHz yukarısı) cihazları da, kan ve idrara örnekleri için yüksek sayıda pik vermektedir (Santone ve ark.,2014, MacKinnon et al 2019). Ancak bu cihazlar hem pahalı ve hem de su T_1 ve T_2 zamanlarının ölçümüne uygun değildir

Materyal ve metod da anlatıldığı üzere; karışımların kan ve idrar miktarı, radyasyon dampingin ve onun yan etkilerinin üstesinden gelmek amacı ile, kan için 0,02 ml ve idrar için 0.06 ml olarak seçilmiştir (Yılmaz ve ark., 2020). Bu oranlar, tükürük ve idrarda bazı

metabolit piklerinin kaybına neden olabilir. Dondurarak kurutma ile elde edilen önceden konsantre numuneyi 0,98 ml döteryum okside eklemek, idrardaki metabolit tpik sayısını artırabilir. (Reglinski ve ark 1996). Dezavantajlarına rağmen, daha büyük miktarlarda numune kullanmak, idrar ve tükürük metabolit piklerinin sayısını artırabilir. (Messana ve ark., 1998). Tezde kullanılan 16 taramadan daha yüksek taramalarla (64 veya 128) profil elde edilmesi de metabolit tepe pik sayısını arttırır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

1. Metabolit profilleri, D₂O kullanılarak, kan ve idrar örneklerinin aşırı seyreltilmesi yöntemi ile elde edilmiştir. Kullanılan teknik yeni olup, kullanımda basit bir tekniktir.
2. Bu teknik kan örneklerinde başarılı bir profil vermese de, İdrar örnekleri iyi çözünmüş bir spektrum vermiştir.
3. Kullanılan teknik, NMR T₁ ve T₂ durulma zamanlarının direkt ölçümüne izin vermektedir.
4. Bu teknikte nispeten düşük frekans kullanılarak (<500MHz) daha ucuz cihazlarla da metabolit profili elde edilebileceği ortaya konmuştur.
5. Daha düşük tarama sayısı (16), seçilerek, deneyden zaman tasarrufu sağlanabileceği de gösterilmiştir.

6.2.Öneriler

Bu çalışmada, radyasyon dampingin etkilerini ortadan kaldırmak amacı ile çok düşük örnek miktarı kullanılmıştır.

- Daha düşük D₂O ve daha yüksek kan veya idrar içeren karışımların metabolite profilleri de NMR ile incelenmelidir. Bu yolla pik sayısının artıp artmadığı belirlenmelidir.
- Pik sayısının artıp artmadığını kontrol amacı ile 64 ve 128 tarama sayıları kullanılarak da yeni deneyler icra edilmelidir.
- Kan ve idrar örneklerinin ¹³C ve ³¹P metabolite profilleri de elde edilmelidir.

KAYNAKLAR

- Beckonert, O, Monnerjahn J, Bonk U, Leibfritz D, 2003, Visualizing metabolic changes in breast-cancer tissue using ¹H-NMR spectroscopy and self-organizing maps. *NMR Biomed* 6(1): 1–11.
- Boss EA, Moolenaar SH, Massuger LFAG, 2000, High-resolution proton nuclear Magnetic resonance spectroscopy of ovarian cyst fluid. *NMR Biomed* 13(5):297-305.
- Chawla S1, Kumar S, Garg M, Kumar R, Roy R, Gupta RK 2004, Metabolite pattern of cysticercus cellulosae metacestode from different predilection sites of swine using proton magnetic resonance spectroscopy. *Parasite* 11(2):161-167.
- Duarte IF, Diaz SO, Gil AM, 2014, NMR metabolomics of human blood and urine in disease research. *J Pharm Biomed Anal* 93:17-26.
- Duarte LF, Gil AM, 2012, Metabolic signatures of cancer unveiled by NMR spectroscopy of human biofluids. *Prog Nucl Magn Reson Spectrosc*, 62: 51–74.
- Du ZQ, Zhang LN, Lu Q, Ren YF, Lv Y, Liu XM, 2016, Clinical characteristics and outcome of pyogenic liver abscess with different Size: 15-year experience from a single center. *Sci Rep*, 6: 35890. Doi: 10.1038/srep35890.
- Emwas AH, Roy R, McKay RT, Tenori L, Saccenti E, Nagana Gowda GA, 2019, NMR Spectroscopy for Metabolomics Research. *Metabolites*, 9(7), 123; <https://doi.org/10.3390/metabo9070123>
- Erol B, Yilmaz UN, Tanrikulu R, Yilmaz A., 2004, Determinants of MR relaxation rates in jaw cysts: Implications for diagnostic values of the relaxation times. *Dentomaxillofac Radiol*, 33(3):183-7.
- Faghihi R, Zeinali-Rafsanjani B, Mosleh-Shirazi MA, Saeedi-Moghadam M, Lotfi M, Jalli R, 2017, Magnetic Resonance Spectroscopy and its Clinical Applications: A Review. *J Med Imaging Radiat Sci*, 48(3):233-253.
- Foxall PJ1, Price RG, Jones JK, Neild GH, Thompson FD, Nicholson JK, 1992, High-resolution proton magnetic resonance spectroscopy of cyst fluids from patients with polycystic kidney disease. *Biochim Biophys Acta*, 1138(4):305-314.
- Giskeodegard GF, Grinde MT, Sitter B, Axelson DE, Lundgren S, Fjøsne HE, 2010, Multivariate modeling and prediction of breast cancer prognostic factors using MR metabolomics. *J Proteome Res*, 9 (2): 972–979.
- Goryunov AS, 2006, H/D isotope effects on protein hydration and interaction in solution. *Gen Physiol Biophys*, 25: 303 – 311.
- Gowda GA, Zhang S, Gu H, 2008, Metabolomics-based methods for early disease diagnostics. *Expert Rev Mol Diagn*, 8(5): 617–633.

- Graaf MVD 2010, In vivo magnetic resonance spectroscopy: basic methodology and clinical applications. *Eur Biophys J*, 39(4): 527–540.
- Hisatomi M, Asaumi J, Konouchi H, Shigehara H, Yanagi Y, Kishi K, 2003, MR imaging of epithelial cysts of the oral and maxillofacial region. *Eur J Radiol*, 48(2):178-82..
- Hwang JH, Cheol Soo Choi CS, 2015, Use of in vivo magnetic resonance spectroscopy for studying metabolic diseases. *Exp Mol Med*, 47(2): 139.
- Karmonik C, Malaty A, Bikram M, Schmitt P, Partovi S, Shah DJ, 2014, Fast in vivo quantification of T1 and T2 MRI relaxation times in the myocardium based on inversion recovery SSFP with in vitro validation. *Cardiovasc Diagn Ther*, 4(2): 88–96.
- Kiihne S, Bryant RG, 2000, Protein-bound water molecule counting by resolution of (1) H spin-lattice relaxation mechanisms. *Biophys J*, 78:2163–2169.
- Kim TH, Ha Y, Shin JJ, Cho YE, Lee JH, Cho WH, 2016, Signal intensity ratio on magnetic resonance imaging as a prognostic factor in patients with cervical compressive myelopathy. *Medicine (Baltimore)*, Sep; 95(39):e4649. doi: 10.1097/MD 00000000000004649
- Knight MJ1, McCann B, Tsivos D, Couthard E, Kauppinen R, 2016, Quantitative T₁ and T₂ MRI signal characteristics in the human brain: different patterns of MR contrasts in normal ageing. *MAGMA*, D; 29(6):833-842.
- Konouchi H, Yanagi Y, Hisatomi M, Matsuzaki H, Takenobu T, Unetsubo T, 2012, MR imaging diagnostic protocol for unilocular lesions of the jaw. *Jpn Dent Sci Rev* 48(2):81–91.
- Kostidis S, Addie RD, Morreau H, Mayboroda OA, Giera M, 2017, Quantitative NMR analysis of intra- and extracellular metabolism of mammalian cells: A tutorial. *Anal Chim Acta*, 980:1-24.
- Kumar V, Dwivedi, DK, Jagannathan NR, 2014, High-resolution NMR spectroscopy of human body fluids and tissues in relation to prostate cancer. *NMR in Biomed* 27(1):80-89.
- Li Y, Park I, Nelson SJ, 2015, Imaging Tumor Metabolism using in vivo MR Spectroscopy, *Cancer J*, 21(2): 123–128.
- MacKinnon N, Ge W, Han P, Siddiqui J, Wei JT, Raghunathan T, Chinnaiyan AM, Rajendiran TM, Ramamoorth A, 2019, NMR-Based Metabolomic Profiling of Urine: Evaluation for Application in Prostate Cancer Detection. *Nat Prod Commun* 14(5): 1–13
- Medina MA, 2001, Glutamine and cancer. *J Nutr* **131**(9): 2539S–2542S.
- Messana I, Fomi F, Ferrari F, Rossi C, Giardina B, Zuppi C, 1998, Proton nuclear

- magnetic resonance spectral profiles of urine in type II diabetic patients. *Clin Chem* 44(7): 1529–1534.
- Minami M, Kaneda T, Ozawa K, Yamamoto H, Itai Y, Ozawa M, 1996, Cystic lesions of the maxillomandibular region: MR imaging distinction of odontogenic keratocysts and ameloblastomas from other cysts. *AJR Am J Roentgenol* 166(4):943-9.
- Öz G, Alger JR, Barker PB, Bartha R, Bizzi A, Boesch C, 2014, Clinical Proton MR Spectroscopy in Central Nervous System Disorders. *Radiology*, 270 (3): 658-679.
- Parry-Billings M, Leighton B, Dimitriadis GD, Curi R, Bond J, Bevan S, 1991, The effect of tumor bearing on skeletal muscle glutamine metabolism. *Int J Biochem* 23(9): 933-937.
- Prakash R, Shyamala K, Girish HC, Murgod S, Singh S, Vidya Rani PS, 2016, Comparison of components of odontogenic cyst fluids: A review. *J Med Radiol pathol surg* 2: 15–17
- Saleh, MA, Mohamed EA, 2017, Determination of proteins and cholesterol levels in the fluid of jaw cystic lesions in patients attending Khartoum Teaching Dental Hospital. *Adv Dent & Oral Health*, 7(1): ADOH. MS.ID.555709. DOI: 10.19080/ADOH. 2017. 07. 555709.
- Santhosh K, Thomas B, Varma L, Sandhyamany S, Kesavadas C, Appukuttan PS, 2008, Metabolite signature of developmental foregut cyst on in vivo and in vitro (1)H MR spectroscopy. *J Magn Reson Imaging*, 28(2):493-496
- Santonea C, Dinallode V, Pacib M, D'Ottaviof S, Barbatob G, S. Bernardinie S 2014, Saliva metabolomics by NMR for the evaluation of sport performance, J. Pharm. Biomed. Anal .88 ,441–446. DOI: 10.1016/j.jpba.2013.09.021
- Sánchez-Aguilar M, Morang-Mendoza O, Herrera-Hernández MF. Prognostic indications of the failure to treat amoebic liver abscesses. *Pathog Glob Health* 2012; 106(4): 232–237.
- Sidek SH, Ramli N, Rahmat K, Norlina Ramli NM, Abdulrahman F, Kuo TL, 2016, In vivo proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) evaluation of the metabolite concentration of optic radiation in primary open angle glaucoma. *Eur Radiol*, 26: 4404-44012.
- Slupsky CM, Steed H, Wells TH, Dabbs K, Schepansky A, Capstick V, 2010, Urine metabolite analysis offers potential early diagnosis of ovarian and breast cancers. *Clin Cancer Res*, **16(23)**: 5835–41.
- Souba WW, 1993, Glutamine and cancer. *Ann Surg*, **218(6)**: 715–728.
- Van QN, Veenstra TD, Issaq HJ, 2011, Metabolic profiling for the detection of bladder cancer. *Curr Urol Rep*, 12(1): 34–40.

- Wang Z, Lin Y, Liang J, Huang Y, Ma C, Liu X, 2017, NMR-based metabolomic techniques identify potential urinary biomarkers for early colorectal cancer detection. *Oncotarget*, 8(62): 105819–105831.
- Wolak JE, Esther Jr CR, O'Connell TM, 2009, Metabolomic analysis of bronchoalveolar lavage fluid from cystic fibrosis patients. *Biomarkers*. 14(1): 55-60.
- Yılmaz UN, Yaman F, Atılgan SS, 2012, MR T₁ and T₂ relaxations in cysts and abscesses measured by 1.5T MRI. *Dentomaxillofac Radiol*, 41(5):385-91.
- Yoshida S, Kaibara A, Ishibashi N, Shirouzu K, 2001, Glutamine supplementation in cancer patients. *Nutrition*, 17(9):766-768.
- Ytre-Hauge S, Esmaili M, Sjøbakk TE, Grüner R, Woie K, Henrica M, 2018, In vivo MR spectroscopy predicts high tumor grade in endometrial cancer. *Acta Radiol* 59(4): 497-505.
- Zhou B, Ren J, Han G, Chen Y, A J, Gu G, 2014, Dynamics of albumin synthetic response to intra-abdominal abscess in patients with gastrointestinal fistula. *Surg Infect (Larchmt)*, 15(2):111-117.