

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KRANİYAL GÖRÜNTÜLEME BULGULARI NORMAL
AKCİĞER KARSİNOMLU OLGULARDA ERKEN
DÖNEM VE 3 AY SONRASI KRANİYAL MANYETİK
REZONANS SPEKTROSKOPİ BULGULARI**

UZMANLIK TEZİ

**DR. ADİL DOĞAN
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. AHMET SIGIRCI**

MALATYA-2011

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	II
TABLolar DİZİNİ	III
ŞEKİLLER DİZİNİ	IV
KISALTMALAR	V
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Epidemiyoloji.....	3
2.2 Etiyoloji.....	4
2.3 Histolojik Tipleri.....	4
2.3.1 Küçük Hücreli Akciğer Karsinomu.....	4
2.3.2 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomları.....	5
2.4 Semptom ve bulguları.....	6
2.5 Tanı yöntemleri.....	7
2.6 Akciğer kanseri evrelemesi.....	14
2.7 Akciğer kanserlerinde uzak organ metastazları.....	17
3 . MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ.....	19
3.1 Genel bilgiler.....	19
3.2 MRS teknik.....	21
3.3 MRS’de kullanılan metabolitler.....	23
3.4 MRS klinik kullanımı.....	25
4. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
4.1 Olgular.....	28
4.2 Radyolojik Görüntüleme Tekniği.....	29
4.3 MRS verilerinin Analizi.....	30
4.4 MRS verilerinin İstatiksel değerlendirilmesi.....	30
5.TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇ.....	53
7. ÖZET	54
8. SUMMARY.....	56
9. KAYNAKLAR.....	58

TEŞEKKÜR

Tezimin tüm aşamalarında beni motive ederek hiçbir fedakarlıktan kaçınmayıp tecrübelerini benimle paylaşan çok değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Ahmet Sığircı'ya teşekkürlerimi sunuyorum.

Asistanlık eğitimim boyunca bana mesleğimi öğreten ve sevdiren değerli hocalarım Prof. Dr. Kaya Saraç, Prof. Dr. Tamer Baysal, Prof. Dr. Alpay Alkan, Prof. Dr. Ramazan Kutlu, Prof. Dr. Ahmet Sığircı, Doç.Dr. Gülnur Erdem ve Yrd. Doç. Dr. Metin Doğan' a emeklerinden dolayı teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma özellikle Dr. İ. Okan Yıldırım'a her şey için teşekkür ederim.

Tezimin istatistiksel analizinde yardımcı olan Sn. Prof. Dr. Saim Yoloğlu'na teşekkür ederim.

Tez hastalarımın çekiminde emeği geçen MR teknisyeni arkadaşlarıma, her konuda desteklerini esirgemeyen tüm teknisyen ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak; büyük fedakarlıklarla beni yetiştirip bu günlere gelmemi sağlayan anne ve babama, vakitlerinden çalmama rağmen bana gösterdikleri sabır için değerli eşim Nurgül ve canım kızım Elif Berra'ya sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. Akciğer kanserinde başlangıç semptom ve bulguların sıklığı.....	6
Tablo 2. TNM'ye göre evreleme sistemi.....	17
Tablo 3. Akciğer kanserli hastaların histolojik tipleri.....	28
Tablo.4. Hasta ve kontrol grubunun serebellar –parietookspital Bölgedeki NAA/Cr, Cho/Cr ve NAA/Cho oranlarının istatistiksel verileri.....	30

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. MRS’de ana metabolit pikleri.....	20
Şekil 2a-d. 69 yaşındaki akciğer kanserli erkek hastanın ilk tanı ve 3 ay sonrası sol serebellum ve parietooksipital MRS haritası.....	33
Şekil 3a-d. 64 yaşındaki akciğer kanserli erkek hastanın ilk tanı ve 3 ay sonrası sol serebellum ve parietooksipital MRS haritası.....	35
Şekil 4a-d. 67 yaşındaki akciğer kanserli erkek hastanın ilk tanı ve 3 ay sonrası sol serebellum ve parietooksipital MRS haritası.....	37
Şekil 5a-d. 65 yaşındaki akciğer kanserli erkek hastanın ilk tanı ve 3 ay sonrası sol serebellum ve parietooksipital MRS haritası.....	39
Şekil 6a-d. 80 yaşındaki akciğer kanserli erkek hastanın ilk tanı ve 3 ay sonrası sol serebellum ve parietooksipital MRS haritası.....	41
Şekil 7a-d. 51 yaşındaki akciğer kanserli erkek hastanın ilk tanı ve 3 ay sonrası sol serebellum ve parietooksipital MRS haritası.....	43
Şekil 8a-b. 70 yaşındaki sağlıklı bireyin sol serebellar ve parietooksipital bölgedeki MRS haritası.....	44
Şekil 9a-b. 67 yaşındaki sağlıklı bireyin sol serebellar ve parietooksipital bölgedeki MRS haritası.....	45

KISALTMALAR LİSTESİ

KHAK	: Küçük hücreli akciğer karsinomu
KHDAK	: Küçük hücre dışı akciğer karsinomu
KBT	: Kraniyal bilgisayarlı tomografi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MRS	: Manyetik rezonans spektroskopi
TTİA	: Transtorasik iğne aspirasyonu
TBT	: Toraks Bilgisayarlı tomografi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
PET	: Pozitron Emisyon tomografi
FDG	: Florodeoksiglukoz
PET-BT	: Pozitron Emisyon tomografi – Bilgisayarlı tomografi
SUV	: Standart uptake volume
SSS	: Santral sinir sistemi
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
T1A	: T1 ağırlıklı MRG
T2A	: T2 ağırlıklı MRG
TR	: Time Repetition
TE	: Time Eko
PRESS	: Point-resolved surface coil spectroscopy
STEAM	: Stimulated-echo method
NAA	: N-asetil aspartat
Cr	: Kreatin
Cho	: Kolin
Mi	: Myoinositol
ROI	: Region of interest
DAG	: Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
NF1	: Nörofibromatozis tip I
CIS	: Klinik İzole Sendrom
RF	: Romatizmal Ateş
KKH	: Konjenital Kalp Hastalığı
RA	: Romatoid artrit
FM	: Fibromyalji

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde akciğer kanser insidansı her yıl %0,5 oranında artmakta ve yaklaşık 1 milyon kişi akciğer kanserinden ölmektedir (1). Akciğer kanseri tanısı alan hastaların % 10'unda başlangıçta, %15-20'sinde ise hastalığın seyri sırasında beyin metastazı görülmektedir. Akciğer kanserleri iki gruba ayrılmaktadır: Küçük hücreli akciğer karsinomu (KHAK) ve küçük hücre dışı akciğer karsinomu (KHDAK). Akciğer kanserlerinden beyine en sık KHAK metastaz yaparken KHDAK içerisinde ise en sık büyük hücreli akciğer kanseri metastaz yapar (2). Akciğer kanserli hastalarda beyin metastazının varlığı ve metastatik odak sayısı hastaya uygulanacak tedavinin belirlenmesi açısından önemlidir (3).

Akciğer kanserli hastalarda, beyin metastazını tespit etmek için ilk önce kraniyal bilgisayarlı tomografi (KBT) çekilmektedir. Beyin sapı lezyonları ve küçük boyutlu metastazları saptamada KBT'nin duyarlılığı düşüktür. Nörolojik klinik bulguları ve KBT'si normal olan olgularda metastaz değerlendirmesinde kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) en duyarlı yöntemdir (4). Akciğer kanseri ve beraberinde kraniyal kitlesi olan olgularda metastaz veya primer kraniyal kitle lezyonu ayırımında manyetik rezonans spektroskopinin (MRS) %80 sensitivite ve spesifisiteye sahip olduğu belirtilmiştir (5-7).

Akciğer kanserli olgularda, kraniyal bölge metastazın sık olduğu kesimdir. Kraniyal metastazın görülmediği akciğer kanseri olgularında kraniyal etkilenimin değerlendirilmesi bildiğimiz kadarıyla tıbbi literatürde belirtilmemiştir. Bu çalışmamızda, Eylül 2010 ile Haziran 2011 tarihleri arasında, ilk kez akciğer kanseri tanısı alan olgularda ve 3 ay sonrasındaki takip döneminde prospektif olarak konvansiyonel MRG ile kraniyal metastaz varlığı değerlendirildi. Metastaz

saptanmayan olgularda, aynı dönemlerde MRS ile metabolit değişimleri açısından parietooksipital ve serebellar bölgelerden değerlendirmeler yapıldı. BT ve konvansiyonel MRG ile kraniyal metastaz saptanmayan akciğer kanserli olgularda tanı anında ve 3 ay sonrası dönemde MRS ile kraniyal değişikliklerin olup olmadığı ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

Akciğer kanserleri

2.1 Epidemiyoloji

Günümüzde dünyada en çok tanı alan ve kansere bağlı ölümlerde birinci sırada yer alan, tedaviye rağmen 5 yıllık sağ kalım %10-15’lerde olan akciğer kanserleri büyük bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır (8).

Akciğer kanseri, 20. yüzyılın başlarında nadir görülen bir hastalık iken sigara kullanım alışkanlığının artması sonucu dünyada en sık görülen kanser türü haline gelmiştir. Tüm dünyada kanser vakalarının %12,8’inden ve kansere bağlı ölümlerin %17,8’inden akciğer kanseri sorumludur (4).

Dünyada akciğer kanserinin en sık görüldüğü bölgeler: Doğu Avrupa, Kuzey Amerika, Avustralya ve Yeni Zelanda’dır. Nadir görüldüğü bölgeler: Güney-Orta Asya, Güney Amerika, Hindistan, Pakistan ve sahra altı Afrika’dır. Dünyada akciğer kanseri artış hızı: her yıl %0,5’dir. 1980 yıllarda akciğer kanserinin %69’u gelişmiş ülkelerde görülürken, günümüzde %49’u gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir (9,10).

Son yıllarda, kadınlarda sigara kullanım alışkanlığının artması sonucu akciğer kanserlerinde erkek /kadın oranı kadın lehine artış göstermektedir (11).

2.2 Etyoloji

Birçok çok toplumda sigara kullanımı akciğer kanserlerinin %90 nedenidir (1). Sigaranın akciğer kanserinin nedeni olduğu ilk olarak 1962 yılında belirlenmiştir. Sigara içenlerde akciğer kanseri riski, içmeyenlere göre yaklaşık 20-30 kat fazladır. Dünyada sigara kullanım alışkanlığı, erkeklerde %47-52, kadınlarda %10-12 olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde ise sigara kullanımı erkeklerde %63, kadınlarda %24 oranında olup dünya ortalamasının üzerindedir (4).

Sigara kullanımına başlama ve akciğer kanseri oluşması için geçen zaman yaklaşık 20-30 yıldır (12). Günlük içilen sigara sayısı ile akciğer kanseri yakalanma riski doğru orantılı olarak artmaktadır. Sigarayı bırakmak, hangi yaşta olursa olsun, akciğer kanserine yakalanma riskini azaltmaktadır.(1)

Akciğer kanserinin nedenleri arasında sigara kullanımından başka pasif içicilik, hava kirliliği, radon gazı, radyasyon, mesleki maruziyet vardır (asbest, eter, krom, nikel ve arsenikli bileşikler). Etyolojik faktörler göz önünde bulundurulduğunda sigara kullanımı engellendiğinde akciğer kanseri büyük oranda önlenabilir bir hastalıktır (1,9).

2.3 Histolojik Tipleri

Akciğer kanserlerinin histolojik olarak 4 tipi vardır: KHAK, yassı hücreli karsinom, adenokarsinom ve büyük hücreli karsinomdur. KHDAK'ları akciğer karsinomlarının %75-80'ini kapsar. Son zamanlarda fazla görülen histolojik tip yassı hücreli karsinomdan, adenokarsinom lehine değişmektedir (13).

2.3.1 Küçük Hücreli Akciğer Karsinomu

KHAK, akciğer kanserlerinin %25'inden sorumludur. Erken metastaz yapmaları ile karakterizedir. Genellikle santral yerleşimlidir. Akciğer karsinomları içinde en malign olanıdır. Hastaların %10-15'inde hastalık tanı alındığında metastaz vardır. Hastalığın seyri sırasında %50'sinde beyin metastazı ortaya çıkar. Bu saldırgan karakterinden dolayı genellikle cerrahi uygulanamaz (14).

KHAK hastalar, genellikle uzun süre, fazla miktarda sigara kullanan yaşlı kişilerdir. Akciğer kanseri olan hastanın, solunum sistemi semptomlarının sayısı

arttıkça, bu kanserin tipinin küçük hücreli olma ihtimali zayıflar. Çünkü KHAK, erken yayılım gösterdiğinden genellikle yayıldığı bölge ile ilgili semptom verir. Santral yerleşimli olduğundan sık olarak hiler ve mediasten lenf bezlerine yayılım gösterir. Ayrıca hiponatremi, Cushing sendromu, Lambert–Eaton sendromu sık görülür. KHAK ilk başvuru anında en sık mediastinal lenf nodları (%66-80), karaciğer (%21-27), kemik (%27-41), adrenal bezler (%5-30) ve beyine (%10-14) yayılır (1,15).

2.3.2 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Karsinomları

2.3.2.1 Adenokarsinom

Akciğer karsinomları içerisinde en sık görülen adenokarsinomdur. Akciğer kanserlerinin %35'ini yapar. Adenokarsinomlar genellikle 4 cm'den küçük periferik nodüllerdir. Bronşiol ve alveol epitelinden kaynaklanır. %25 santral yerleşimlidir. Skar karsinomları genellikle adenokarsinomdur (14).

Yakın geçmişde yapılan bir çalışmaya göre, adenokarsinomların BT'de iki karakteristik görünimleri tariflenmiştir. Birincisi yavaş büyüyen lokalize buzlu cam opasitesi (ikiye katlanma zamanı > 1yıl), ikincisi hızlı büyüyen solid kitle (ikiye katlanma zamanı < 1 yıl) şeklindedir (16).

2.3.2.2 Bronkoalveolar Karsinom

Bronkoalveolar karsinom adenokarsinomun bir alt grubu olup invaziv olmayan bir tümördür. Akciğer kanserlerinin % 3'ünü kapsar. Tümör çevredeki bronşiol ve alveolar duvarları distorsiyone etmeden büyür. Tümörün 3 radyolojik görünümü vardır. En sık soliter nodül şeklinde, ikincisi pnömoni benzeri hava bronkogramları içeren konsolidasyon şeklinde ve bilateral olabilir. En nadir şekli ise milimetrik boyutta multipl nodüller şeklindedir (14,17).

2.3.2.3 Skuamöz hücreli karsinom

Akciğer kanserlerinin %25'ini yapar. Santral yerleşimli olanlar, lobar veya segmental bronşlardan çıkar. Genellikle hızlı ve lokal büyüyen, ileri evrelerde metastaz

yapan tümörlerdir. Prognozları iyidir. Sigara ile güçlü bir bağlantısı vardır. Santral yerleşirler ve rekürren laringeal sinirin tutulumuna bağlı semptomlar verirler. Periferik yerleşimli olanlar kaviteleşmeye meyillidirler. Skuamöz hücreli karsinomda diğer akciğer karsinomlarına oranla kavitasyon daha sık görülür. Pankost tümörlerinin büyük bölümünü skuamöz hücreli karsinomlar oluşturur (14,17).

2.3.2.4 Büyük hücreli karsinom

Akciğer kanserlerinin %15'inden sorumludur. Genellikle periferde lokalize olup büyük boyutlara ulaşırlar. Kavitasyon sık görülmez. Hızlı büyüme gösteren tümör, büyük boyutlara ulaşp erken dönemde mediastene ve beyine metastaz yapar (14,18).

2.4 Semptom ve bulguları

Akciğer kanserli hastalar pek çok semptom ve klinik bulgular ile karşımıza çıkar. Bunlar tümörün lokalizasyonu, büyüme paterni ve metabolik aktivitesi ile ilişkilidir. Asemptomatik olanlar başka bir hastalık nedeniyle çekilen akciğer grafisinden şüphelenilip ileri tetkiklerin istenmesi ile ortaya çıkar. Aşağıdaki tabloda, akciğer kanserinde başlangıç semptom ve bulguların sıklığı verilmiştir.

TABLO 1. Akciğer kanserinde başlangıç semptom ve bulguların sıklığı

Semptom ve bulgular	Görülme sıklığı (%)
Öksürük	8-75
Kilo kaybı	0-68
Nefes darlığı	3-60
Göğüs ağrısı	20-49
Hemoptizi	6-35
Kemik ağrısı	0-20
Çomak parmak	0-20
Ateş	0-10

Akciğer kanserine bağlı semptom ve bulgular;

- 1-Primer lezyona,
- 2-İntratorasik yayılıma,
- 3-Uzak metastazlara,
- 4-Paraneoplastik sendromlara bağlı ortaya çıkar.

Akciğer kanserli hastaların %90'dan fazlası semptomatiktir. Çok az bir kısmı asemptomatiktir (1,19).

2.5 Tanı yöntemleri:

2.5.1 Laboratuvar testleri

Hastalara laboratuvar tetkikleri olarak tam kan sayımı, alkalen fosfataz, alanin transaminaz, aminoasit transferaz, gama glutamil transferaz, albumin, total bilirubin, üre, kreatinin, laktat dehidrogenaz, sodyum, potasyum, kalsiyum, elektrokardiyografi ve tam idrar tetkiki yapılmalıdır. Başka bir hastalığı olmadığı takdirde bu tetkikler yeterlidir (20).

2.5.2 Balgam sitolojisi

Akciğer kanserinin tanısında kullanılan en az invaziv yöntemdir. Balgam sitolojisi, özellikle KHDAK şüphelenildiği durumlarda invaziv tanısal işlemleri kabul etmeyen ve invaziv işlemlerin komplikasyon riski fazla olan hastalarda tanıya yardımcıdır. Balgam sitolojisinin duyarlılığı %66, özgüllüğü %99 olarak saptanmıştır (21).

2.5.3 Bronkoskopi

Fiberoptik bronkoskopi ile segmental ve subsegmental bronş seviyelerine kadar bronşiyal alandan kaynaklanan tümörler direkt olarak tespit edilip uygun bölgelerden örnek alınabilir. Nispeten daha az invaziv olan fiberoptik bronkoskopi, tanısal

etkinliğine ek olarak hasta uyumunun iyi ve komplikasyonun az olması ile güvenli bir yöntemdir. Ayrıca hastaların hastanede yatmasına gerek yoktur.

Fiberoptik bronkoskopi ile endobronşiyal forseps biyopsi, endobronşiyal fırçalama, bronşiyal lavaj, bronkoalveolar lavaj ve transbronşiyal iğne aspirasyonu teknikleri uygulanıp şüpheli bölgelerden örnek alınabilir. Periferik yerleşimli lezyonlarda fiberoptik bronkoskopinin duyarlılığı, santral yerleşimli lezyonlardan düşüktür ve %78 oranındadır (1).

2.5.4 Transtorasik İğne Aspirasyonu

Akciğer kanserlerinin tanısında kullanılan bir diğer etkin tanı yöntemi transtorasik iğne aspirasyonudur (TTİA). TTİA, akciğer kanserinden şüphelenen durumlarda fiberoptik bronkoskopiye tolere edemeyen veya kabul etmeyen hastalarda kullanılmaktadır. Periferik yerleşimli lezyonlarda, TTİA'nın duyarlılığı %90 civarında olup bronkoskopiden daha duyarlıdır. TTİA, ultrasonografi (USG), Bilgisayarlı tomografi (BT) ve floroskopi eşliğinde yapılabilir. BT eşliğinde yapılan TTİA'nın duyarlılığı %92 iken floroskopi eşliğinde yapılan TTİA'nın duyarlılığı %88 olarak bildirilmiştir. TTİA'nın duyarlılığını etkileyen bir diğer faktör de lezyonun boyutudur. Nodülün boyutu 1,5 cm'nin üstünde ise duyarlılık %94 iken, 1,5 cm'nin altında %72 olarak bildirilmiştir. TTİA'nın en önemli problemi yalancı negatifliktir (%20-30). Yalancı pozitiflik oranı ise çok düşüktür. Negatif sonuç, kanseri dışlamaz, başka yöntemlere başvurmak gerekir (1,21).

2.5.5 Plevral sıvının değerlendirilmesi ve plevra biyopsisi

Akciğer kanserli olguların %50'sine plevral sıvı eşlik etmektedir. Plevral sıvı incelemesinin tanısal değeri %50-60 civarındadır. Plevral sıvı incelenmesinde en iyi sonuçlar adenokarsinomda elde edilirken küçük hücreli kanser, malign lenfoma ve mezotelyomada yöntemin tanısal değeri düşmektedir.

Kapalı plevra biyopsisinin tek başına tanı değeri %40-70 oranındadır. Tekniğin başarısı tümörün yaygınlığı ve dağılımı ile ilgilidir. Diyafragma, visseral plevra ve mediastene tümör yayılırsa tanı değeri düşer. Plevra biyopsisi ve plevral sıvının birlikte değerlendirilmesi ile tanı değeri belirgin artış göstermektedir (%80-90) (4).

2.5.6 Torasik cerrahi işlemler

Akciğer kanserinin tanısı için nadiren de olsa invaziv işlemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Malignite şüphesi bulunan lezyona göre torakoskopi, mediastinoskopi, mediastinotomi, skalen lenf nodu biyopsisi ve torakotomi uygulanabilir. Radyolojik olarak mediastinal tutulumdan şüphelenilen ama tanı konulamayan hastalarda düşük morbidite ve mortalite riskiyle beraber mediastinoskopi, mediastinotomi ve skalen lenf nodu biyopsisi ile tanıya gidilir (1) .

2.5.7 Radyolojik Tanı

Akciğer kanserlerinin tanısında radyolojik yöntemler tanıyı doğrulamak ve tedavinin planlanmasında rol oynamaktadır.

2.5.7.1 Direkt Grafi

Standart akciğer grafileri ucuz, kolay uygulanabilir ve hızlı sonuç alındığından akciğer kanserlerinin tanısında ilk başvuracağımız radyolojik yöntemdir. Akciğer kanserlerinin standart akciğer grafisinde yaptığı değişiklikleri şöyle sıralayabiliriz:

- 1-Hilus değişiklikleri,
- 2-Parankim lezyonları,
- 3-Mediasten değişiklikleri,
- 4-Plevra patolojileri,
- 5-Atelektaziler,
- 6-Apikal konsolidasyon.

Hilus değişiklikleri:

Hilusda genişleme, düzensiz opasiteler, opasite artışı ve kitle şeklinde değişiklikler görülebilir. Hilus değişiklikleri genellikle ana bronşa yerleşmiş solid bir lezyon sonucu oluşur. Malign lezyonlarda, genellikle hilusda asimetric değişiklikler görülür.

Parankimal lezyonlar:

Kitle, soliter pulmoner nodül, noduler infiltrasyon, lenfanjitik görünüm, interstisyel-alveolar görünüm, kavite ve konsolidasyon şeklinde görülür. Akciğer parankiminde 4cm'den büyük, homojen, kenarları düzgün lezyonlara kitle; 4cm'den küçük, yuvarlak, tek lezyonlara da soliter pulmoner nodül denir.

Mediasten değişiklikleri:

Standart akciğer grafilerinde mediastinal kenar düzensizliği, kenar çekilmeleri, mediastinal genişleme ve ek kenar görüntüsü şeklinde değişiklikler izlenir.

Plevral patolojiler:

Plevral sıvı, plevrada düzensiz yüzeyel kalınlaşma ve noduler kalınlaşma şeklinde karşımıza çıkar. Kanserlerde plevral sıvı, genellikle tek taraflı ve masiftir.

Apikal konsolidasyon:

Akciğerin apikal bölgesine yerleşen tümörlere pankoast tümörü denilir. Pankoast tümörleri akciğer apeksinde volüm artışı gösteren konsolidasyon şeklinde görülür.

Atelektazi:

Akciğerin kollabe olarak çökmesi demektir. Total-lober atelektazi şeklinde görülür (1,22,23).

2.5.7.2 Bilgisayarlı Tomografi

Toraks Bilgisayar Tomografi (TBT) akciğer kanseri riski olan her hastada kullanılan yaygın bir görüntüleme yöntemidir. TBT'nin standart akciğer grafisine göre avantajları:

TBT'de 3 boyutlu görüntü elde edilmesi ile morfolojik görüntülerin hacimsel olarak değerlendirilmesi sağlanır. TBT'nin 3 boyutlu olması sayesinde lezyonun komşu yapılar ile ilişkisi ve komşu yapılarda yaptığı değişiklikler saptanır. TBT, kontrast madde verilerek yapılrısa patolojinin niteliği değerlendirilebilir (24).

Akciğer kanserinde TBT'deki değişiklikleri şöyle sıralayabiliriz:

1- Ana bronşlara yerleşen tümörlerin bulguları,

- 2- Parankimal lezyonlar,
- 3- Mediastende patolojik değişiklikler,
- 4- Plevra patolojileri,
- 5- Atelektaziler,
- 6- Apikal konsolidasyon.

1-Ana bronşlara yerleşen tümörlerin bulguları:

Ana bronş tümörleri, TBT kesitlerinde bronş duvar kalınlaşması veya bronştan çevreye doğru uzanan solid kitle şeklinde izlenir. Eğer tıkanma belirgin ise o bronşun havalandırdığı akciğerde havalanma artışı veya hacim azalması görülebilir. Akciğerde aynı zamanda başlayan iki ayrı tümöre senkron tümör denir. TBT, senkron tümörlerin ayırt edilmesinde faydalıdır. TBT’de mediasten lenf nodu tutulumunun olmaması ve metastaz saptanmaması senkron tümör olasılığını artırır (1).

2-Parankimal lezyonlar:

Akciğer kanserinde TBT’de parankimal lezyonlar kitle, nodul, noduler infiltrasyon, konsolidasyon, kaviter lezyon şeklinde karşımıza çıkar. Akciğer parankiminde 4 cm’den büyük, kenarları düzgün homojen lezyonlara kitle denir. Kitle akciğer dokusu ile çevrili ise kenarlarının ayrımı kolay olur. Eğer göğüs duvarına yakın ve periferik yerleşimli ise plevral kitle ve tümör lezyonları karışabilir. Ayrım yapmak için periferik lezyonların plevra ile yaptığı açıya bakılır. Kenar açısı geniş lezyon plevraya, açısı dar olan lezyon ise akciğer parankimine aittir.

Akciğer parankiminde 4cm’den küçük, yuvarlak tek lezyonlara soliter pulmoner nodül denir. Nodülün özellikleri benign-malign ayırımında bize yardımcı olur. Nodül 3 cm’den büyük, kenarları düzensiz, akciğer içerisine doğru ışınal tarzda uzanım gösteren, kalsifikasyon göstermeyen veya kalsifikasyonu kenarda yerleşmiş olanların malign olma ihtimali yüksektir. TBT’de buzlu cam görünümü veren nodüller adenokanserler için tipiktir. Bronkoalveolar karsinom iki şekilde görülür: buzlu cam görünümü veren nodül veya parankimde yaygın alveolar –küçük nodüler konsolidasyon şeklindedir (24).

3- Mediastende patolojik değişiklikler:

Akciğer kanserinde TBT’de, mediastende plevral tutulum, yağ dokusu invazyonu, ana pulmoner arter, aort çıkışı, pulmoner ven çıkışı, perikard ve özefagus tutulumları

rahatlıkla görülebilir. Mediastinal yumuşak doku tutulumu mediasten yağ planının invaze olması ile tanınır.

Mediastendeki önemli yapılardan biri de lenf nodlarıdır. TBT’de aksiyel çapları 1cm’den büyük olan lenf nodları patolojik kabul edilir. Bu bulgunun duyarlılık ve özgüllüğü çok yüksek değildir. Homojen büyümüş ve santrali nekroze lenf nodlarının malign olma ihtimali yüksektir.

4-Plevra patolojileri:

Plevrada tümör tutulumu, düzensiz veya düzgün yüzeyli kalınlaşma, nodüler plevral değişiklikler ve plevral tabanlı kitle şeklinde görülür. Tümör plevrayı tutmuşsa, tümör ve plevra arasındaki dar açı kaybolur. Bu tutulumda plevra altı yapılarda etkilenir, plevra altı yağ-bağ doku kesikli veya sürekli bütünlüğünü kaybeder. Benign patolojilerde ise plevra altı doku rahatlıkla seçilir.

5-Atektaziler:

TBT, atelektazilerde nedeni tespit etmede yardımcıdır. Lezyonun mediastinal lenf nodları ya da diğer yapılar ile ilişkisini ve etkilenimini gösterebilir. TBT ayırıcı tanı için başvurulması gereken bir yöntemdir.

6- Apikal konsolidasyon:

Akciğerin apikal bölgesine yerleşen tümörlerin ayırıcı tanısında BT’nin yeri kısıtlı olup, göğüs duvarı invazyonunda MRG faydalıdır. Şimdi ise çok kesitli BT tetkiki ile yüksek rezolusyon gücü ve koronal kesitlere imkan vermesi ile MRG gibi lezyonun komşu doku ile ilişkisini, göğüs duvarı veya kosta–vertebra invazyonlarını göstermede çok faydalıdır (1,24).

2.5.7.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG, gadalonyum kontrast madde ile çekildiğinde, yağ baskılı T1 ve T2 ağırlıklı sekansların koronal kesitlerinde akciğer kanserinin belli dokuları tutmasını (perikard, diyafram, göğüs duvarı) standart BT’den daha iyi gösterir. Apikal tümörlerde mutlaka MRG çekilmelidir. Apikal tümörlerin göğüs duvarı ilişkisini tespit etmede MRG’nin duyarlılığı %94 iken, BT’nin duyarlılığı %63’dür. Patolojik lenf nodlarını tespit etmede MRG’nin BT’ye üstünlüğü yoktur. MRG artık günümüzde kemik, karaciğer, beyin ve adrenal metastazlarının davranışlarını değerlendirmede kullanılmaktadır (1,25).

2.5.7.4 Pozitron Emisyon Tomografi

Non invaziv bir görüntüleme yöntemidir. Pozitron Emisyon Tomografi (PET), hücrelerin glukoz tüketim esasına dayalı bir görüntüleme yöntemidir. PET görüntülemede en sık kullanılan radyofarmositik, glukoz analogu olan F-18 işaretli florodeoksiglukoz (FDG)'dur. F-18 FDG kullanılarak yapılan çalışmalarda, soliter pulmoner nodüllerin ayırıcı tanısında duyarlılık %96, özgüllük %78-80, doğruluk %91'dir (4).

FDG PET'in adrenal bez metastazlarını saptamadaki duyarlılığı %100'lere ulaşmakta olup kemik metastazlarının saptanmasında kemik sintigrafisinden üstün olduğuna inanılmaktadır.

Artmış plevral FDG tutulumu, malign plevral efüzyonun göstergesidir. Uzak metastazların saptanmasında diğer klasik yöntemlerden üstün olmasına rağmen beyin metastazların saptanmasında, normal beyin dokusundaki yüksek FDG tutulumu nedeniyle duyarlılığı düşüktür (26).

2.5.7.5 Pozitron Emisyon tomografi – Bilgisayarlı tomografi

Pozitron Emisyon Tomografi – Bilgisayarlı Tomografi (PET-BT), günümüzde akciğer kanserinin tanı ve ayırıcı tanısında nadir kullanırken evrelemesinde standart olarak kullanılmaktadır. BT ve MRG morfolojik analiz yaparken, PET-BT metabolik analiz yapar. PET-BT glukoz kullanımının çok arttığı yeri belirler. Kanser gibi güçlü inflamasyonlarda da glukoz kullanımı artar. PET'de glukoz bir nükleer işaretleyici ile bağlanarak vücuda verilir. Yayılan işaretlenmiş glukoz beyin, miyokard, mesane hariç, inflamasyonun fazla olduğu bölgelerde birikir. Böylece o bölgelerde glukozu çok kullanan bir patoloji olduğu anlaşılır. Glukoz kullanımı 'standart uptake volume' (SUV) adlı birimlendirme ile ölçülür. SUV değeri ne kadar yüksekse malign olma ihtimali o kadar yüksektir.

PET-BT'nin malign lezyonların malign karakterini göstermede duyarlılığı %90 üstü, özgüllüğü ise biraz düşüktür. Çünkü tüberküloz gibi güçlü inflamatuvar hastalıklarda glukoz kullanımı lokal olarak artar.

PET-BT akciğer kanserinde 3 amaçla kullanılmaktadır:

- Tanı-ayırıcı tanı,
- Mediasten lenf nodlarının değerlendirilmesinde,
- Uzak metastaz tespitinde.

Akciğer kanserlerinde PET-BT, tanı amaçlı soliter, multipl nodüllerin ve plevral patolojilerin niteliksel analizinde kullanılır. Fakat adenokanser ve mukoepidermoid kanser lezyonlarında glukoz kullanımı düşük olduğundan bu kanserlerde güvenilir bir yöntem değildir (27).

Akciğer kanserlerinde PET-BT'nin en fazla kullanıldığı yer mediastinal lenf nodlarıdır. TBT'de tipik tutulum görüntüsü vermeyen şüpheli lenf nodlarının tespitinde oldukça faydalıdır. Bu noktada, duyarlılığı %90 üstündedir. Lenf nodları tüberküloz vakalarının sık görüldüğü bölgelerde PET-BT ile pozitif bulgu verirse mutlak mediastinoskopi yapmak gerekir. PET-BT, bize mediastinal lenf nodlarının yüksek inflamasyona sahip olup olmadığını gösterir. Eğer PET-BT negatif ise, lenf nodlarının malign olma ihtimali %10'un altındadır.

Günümüzde akciğer kanserlerinin uzak metastaz taraması serebral MRG ve PET-BT ile yapılmaktadır (1,27).

2.6 Akciğer kanseri evrelemesi

T: (Primer Tümör)

T_x: Primer tümör değerlendirilemedi ya da balgam sitolojisinde veya bronşiyal lavajda malign hücreler tespit edildi ancak görüntüleme yöntemleriyle veya bronkoskopiyle gösterilemedi.

T₀: Primer tümöre ait bir bulgu yok.

T₁: Tümörün en büyük çapı 3 cm veya daha küçük, akciğer veya visseral plevra ile çevrilmiş, bronkoskopide lobar bronştan daha proksimale ulaşmamış (ana bronшта tümör yok).

T_{1a}: Tümörün en büyük çapı 2 cm veya daha küçük

T_{1b}: Tümörün en büyük çapı 2 cm'den daha büyük fakat 3 cm'e eşit veya daha küçük.

T2: Tümörün en büyük çapı 3 cm'den büyük fakat 7 cm'den daha büyük değil;

veya tümör aşağıdaki durumlardan birine sahip

- Karinadan 2 cm veya daha uzak noktada ana bronş tutulmuş.
- Visseral plevra invazyonu var.
- Hiler bölgeye ulaşan ancak tüm akciğeri kapsamayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni.

T2a: Tümörün en büyük çapı 3 cm'den büyük fakat 5 cm'ye eşit veya daha küçük.

T2b: Tümörün en büyük çapı 5 cm'den büyük fakat 7 cm'ye eşit veya daha küçük.

T3: Tümörün çapı 7 cm'den büyük veya aşağıdaki durumlardan birine sahip.

- Göğüs duvarı (superior sulkus tümörleri dahil), diyafragma, frenik sinir, mediastinal plevra, pariyetal perikard invazyonu.
- Tümör ana bronşa karinayı tutmadan 2 cm'den daha yakın mesafede.
- Akciğerin tamamını kapsayan atelektazi veya obstrüktif pnömoni
- Tümörle aynı lobda satellit nodül

T4: Aşağıdaki yapıları invaze eden herhangi bir büyüklükteki tümör

- Mediasten, kalp, büyük damarlar, trakea, rekürren larengeal sinir, özefagus, vertebra gövdesi, karina.
- Primer tümörle aynı akciğerde ancak ayrı lobda satellit nodül.

N: Bölgesel lenf nodları:

Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor.

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok.

N1: İpsilateral peribronşial ve/veya ipsilateral hiler ve intrapulmoner lenf nodlarında metastaz.

N2: İpsilateral mediastinal ve/veya subkarinal lenf nodlarında metastaz.

N3: Kontrolateral mediastinal ve/veya hiler, ipsilateral ve/veya kontrilateral skalen veya supraklavikular lenf nodlarında metastaz

M: Uzak metastaz:

M: Uzak metastaz.

M0: Uzak metastaz yok.

M1: Uzak metastaz var.

M1a: Kontrolateral akciğerde metastatik nodül; malign plevral veya perikardial effüzyon veya plevrada tümör nodülleri

M1b: Uzak organ metastazı (28)

Tablo 2. TNM’ye göre 2009 yılındaki evreleme (28)

Gizli karsinom	TX	N0	M0
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre IA	T1a,b	N0	M0
Evre IB	T2a	N0	M0
Evre IIA	T2b	N0	M0
	T1a,b	N1	M0
	T2a	N1	M0
Evre IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre IIIA	T1a,b, T2a,b	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
	T4	N0,N1	M0
Evre IIIB	T4	N2	M0
	Herhangi bir T	N3	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.7 Akciğer kanserlerinde uzak organ metastazları

Akciğer kanserlerinde uzak organ metastazları evrelemede en önemli kriterdir. Akciğerdeki lezyonun büyüklüğü ile metastaz arasında bir ilişki yoktur. Yani kitle büyük olup metastaz olmayabilir; kitle küçük olup çok sayıda metastaz olabilir. Metastazlar sıklıkla hematojen yolla olur. Beyin, karaciğer, sürrenal, böbrek, kemik ve karşı akciğer en sık metastazların görüldüğü bölgelerdir (29).

Akciğer kanserlerinde uzak organ metastazları en sık küçük hücreli tipinde görülürken, küçük hücre dışı akciğer kanserlerinden en sık büyük hücreli kanserde görülür. Otopsi bulgularına göre karaciğer metastazı %30–45 oranında görülür. Akciğer kanserlerinin erken döneminde semptomatik karaciğer metastazı sık görülmez. Asemptomatik karaciğer metastazını tespit etmede BT veya PET-BT kullanılır. Kemik

metastazları KHDAK'inde ilk tanı anında %20 oranında görülür. KHAK'inde kemik metastazları %30–40 oranında görülür. En sık tutulan bölgeler vertebra korpus, kotlar ve uzun kemiklerdir. Kemik metastazlarını tespit etmede PET veya PET-BT kullanılır (30).

Adrenal metastazlar sık görülmesine rağmen nadiren semptom verirler. Otopsi serilerinde metastaz görülme sıklığı %40'tır. Metastazları tespit etmede MRG ve PET-BT kullanılır. Görüntülemenin negatif olması metastazı ekarte ettirmez; biyopsi yapmak gerekir.

Santral sinir sistemi (SSS) metastazları ilk tanı sırasında %10 görülürken, otopsilerde %50–60 oranında görülmektedir. SSS metastazlarını paraneoplastik sendromlardan ayırt etmek gerekir. SSS metastazlarında asimetric, soliter nörolojik defisite radyolojik bulgular eşlik eder. Görüntüleme bulguları normal olup simetric ve multipl nörolojik defisit varlığında paraneoplastik sendrom düşünölmelidir.

Akciğer kanserlerinden beyine en sık metastaz yapan küçük hücreli kanserdir. KHDAK'den ise adenokanserdir. Beyin metastazları, gri ve beyaz cevher birleşim yerinde çoğunluğu serebral hemisferlere yerleşim eğilimindedir. Beyin metastazlarının yarısından fazlası multipldir. Klinik olarak baş ağrısı, bulantı, kusma, epilepsi ve konfüzyona kadar giden tablolar ile karşımıza çıkar (1,19,30).

3 . MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ

3.1 Genel bilgiler

Bugün moleküler yapıların kimyasal analizi için standart yöntem olan nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi, 1946'da Purcell ve arkadaşları, Bloch ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir. İnsan çalışmalarında, invaziv olmaması, manyetik alan ve RF dalgalarının zararsız olması nedeniyle 1970'li yıllarda MRG'ye büyük ilgi olmuştur. 1980 yıllarda süperkondüktör magnetlerin geliştirilmesi ile Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) daha yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (31).

MRS dokuların biyokimyasal yapısını ve metabolitlerini non invaziv olarak ölçebilen ve bunu bir spektrumda gösterebilen tanı tekniğidir. MRS'nin temel prensipleri MRG'ye benzemekle birlikte aralarında önemli farklılıklar vardır. Klinik olarak en önemli fark MRG görsel görüntü oluştururken, MRS sayısal değerleri gösteren kimyasal metabolit bilgileri içerir. MRG sinyali bir manyetik alan gradiyetinde su protonlarından elde ederken, MRS sinyalleri küçük konsantrasyondaki metabolitlerden elde eder (32).

MRS'de bilgi kaynağı normal MRG incelemelerinde bir artefakt olan kimyasal çift etkisine dayanmaktadır. MRS'de Hidrojen (H^+) atomundan başka fosfor (P_{31}), flor (F_{19}), sodyum (Na_{23}), karbon (C_{13}) atomları da kullanılmaktadır. Sıklıkla H^+ ve P_{31} kullanılmaktadır.

MRS ile doku hakkında elde edeceğimiz bilgiler:

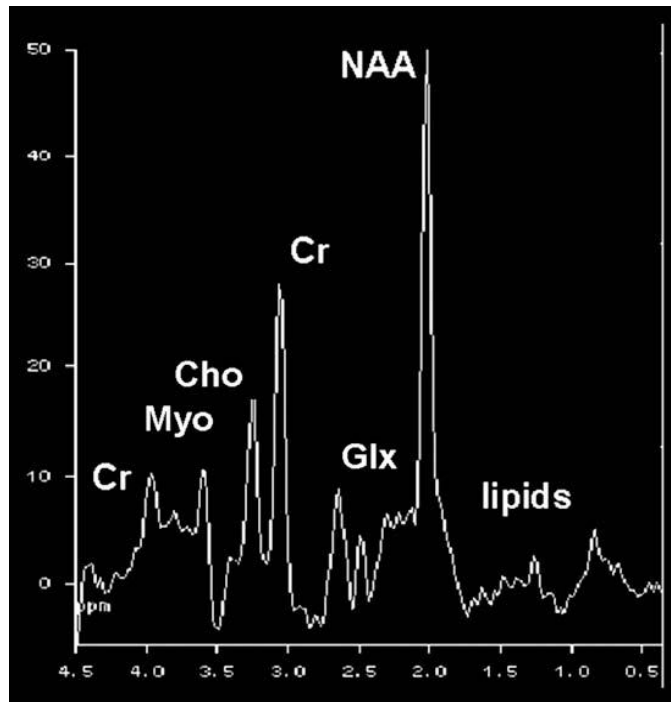
- 1-Metabolitlerin tanınması,
- 2-Metabolitlerin sayısal analizi,

- 3-Metabolitlerin miktar ve çeşitlerindeki dinamik değişiklikler,
- 4-C₁₃ ve azot (N₁₅) gibi ekzojen metabolitlerin belirlenmesi,
- 5-pH, ısı, intraselüler katyonlar gibi doku ve hücresel çevre hakkında bilgi,
- 6-Manyetizasyon transferinin neden olduğu kimyasal reaksiyonlar ve ilişkilerinin kinetiği hakkında bilgi verir.

MRS, dokunun biyokimyasal yapısını ve karakterizasyonunu spektrumda göstermektedir. Spektrumdaki her pik ile hangi metabolitin varlığı ve ne oranda olduğu tespit edilir. MRS’de amaç su ve yağ dışındaki az miktarda bulunan metabolitlerin sinyallerini ölçmektir. Proton MRS’de su yüksek frekansta (sağda), yağ düşük frekansta (solda) diğer metabolitler bunların arasında izlenir. Spektrumda frekans farkı ppm skalası ile gösterilir.

MRS ile izlenebilen metabolitler (Şekil 1): N-asetilaspartat (NAA), kreatinin (Cr), kolin (Cho), glukoz, myoinositol (mI), laktat (Lac), alanin (Ala), glutamat -glutamin (Glx), sitrat ve etanol gibi metabolitlerdir (32-33).

Şekil -1 MRS’deki ana metabolitler



3.2 MRS teknik

Bir çekirdeğin rezonans frekansı, bu çekirdeğin kimyasal ortamına bağlıdır. Bu kimyasal ortam çekirdeğin larmor frekansında küçük değişiklik oluşturur buna kimyasal kayma denir. Kimyasal kayma çekirdeği çevreleyen hareketli elektronların ve ana manyetik alanın yarattığı manyetik alanlara bağlıdır.

Çekirdeği uniform bir manyetik alana maruz bırakıldıktan sonra, onları z ekseninden x-y eksenine çeviren 90° radyofrekans dalgası uygulanır. Bu puls kesildiği zaman, çekirdek z eksenindeki orjinal pozisyonuna döner. Onları z eksenindeki orjinal pozisyonuna çeviren zaman, relaksasyon zamanları tarafından yönetilir. Alıcı coil, bu periyod esnasında birçok noktada, voltaj değişikliklerini belirler. Bu voltaj değişikliği, free induction decay (indüksiyonun kendi kendine azalımı) olarak isimlendirilir. Bu bilginin Fourier transformasyonu değişik larmor frekanslarında bilgi verir (34).

Spektrumda horizontal aks kimyasal kaymaları, milyonda bir parçacıklar halinde, vertikal aks metabolitlerin rölatif sinyal amplitüdünü seçilen birimlere göre belirler. Her bir piki karakterize eden parametreler, rezonans frekansı, yüksekliği ve yarı yükseklikte genişliğini içerir. Gürültü ve çözilemeyen metabolitler baz çizgisini oluştururlar. Metabolitlerin çözünür hale gelmesi ve diğer metabolitlerden ayırt edilmesi için zemin gürültüsünden en az 5 kat fazla sinyal gücüne sahip olmalıdırlar.

Manyetik alan heterojenitelerinin oluşturduğu artefaktlar, piklerde distorsiyona neden olmaktadır. Örnekleme yapılacak alanda manyetik alan homojenitesi sağlanmalıdır.

MRS incelemesi için vucutta kullanılan atomlar: Na_{23} , C_{13} , F_{19} ve lityumdur (Li). Bunlar içerisinde rutin klinik kullanımda invivo olarak yeterli konsantrasyonda ve P_{31} bulunur. H^+ protonlarının fazla olması ve manyetik duyarlılığın yüksekliği nedeniyle MRS’de sık kullanılır.

MRS’de spektrum sadece metabolit konsantrasyonlarına bağlı değildir. Sekans tipleri, TR ve TE gibi parametrelere de bağlıdır. Spektrumda ortaya çıkan metabolitlerin sayısı kullanılan TE’ye bağlıdır ve kısa TE’de çok sayıda metabolit piki izlenirken, uzun TE’de ana metabolit pikleri izlenir. MRS kullanılan sekanslar DRESS (depth-resolved surface coil spectroscopy), PRESS (point-resolved surface coil spectroscopy), SPARS (spatially resolved spectroscopy), STEAM (stimulated-echo method)’dir.

MRS’de tek ve çok vokselli görüntüler alanabilir. Voksel örneklenecek hacmi ifade eder. Bu volümün bir genişliği, uzunluğu ve derinliği vardır. Klinik spektroskopide, vokselin büyüklüğü genellikle 2-8 cm³ arasında değişir. Bir voksel içerisinde patolojik bölgeden mümkün olan en fazla, normal beyin dokusundan da en az alanı içermelidir (34-36).

MRS’de iki tip görüntüleme tekniği kullanılır: tek veya multivoksel teknikler. Tek voksel ile MRS’de, herhangi bir zamanda önceden belirlenmiş tek bir beyin bölgesinden bilgiler elde edilir. Tek vokselin avantajı, kısa zamanda spektrumun elde edilmesi, dezavantajı ise spektro alınan bölgenin geniş ve heterojen doku içermesidir. Dokuların bazı özellikleri spektrumu değiştirebilirler (kanama, kalsifikasyon, kistik lezyon gibi). Multivoksel spektroskopik görüntülemelerde ise spektrum birden fazla farklı beyin bölgesinden aynı anda elde edilir. Sonuçlar iki boyutta bir topografik formatta gösterilir. Spektrumu elde etmek için uzun zaman gerekir ama voksel daha küçük ve daha homojen bir dokuyu içerir. Spektrum, kısa (20 msn) veya uzun (örneğin 135 veya 270 msn) TE kullanılarak elde edilebilir. Eğer uzun TE kullanılmışsa, elde edilen spektrumda daha az metabolit işareti olur (36).

Tek vokselli görüntülerde, sıklıkla PRESS ve STEAM sekansları kullanılmaktadır. PRESS daha geniş dokulardan örnekleme sağlarken, STEAM ile küçük alanlardan görüntüler alınır.

Kaliteli bir MRS elde etmek için su ve yağdan gelen sinyalleri baskılamak gereklidir. Beyinde su, diğer metabolitler ile karşılaştırıldığında, su pikinin sinyali çok yüksektir ve diğer metabolit piklerinin görülmesi için su sinyalleri baskılanmalıdır. Sudan gelen sinyalleri baskılamak için sıklıkla CHESS (Chemical shift selective excitation) kullanılır. Yağ sinyallerini baskılamak için yağ içeren bölgelerden uzak durmak ve inversion recovery pulsları kullanılmak gerekmektedir.

MRS’de kullanılan tekniklerden bağımsız olarak bazı kısıtlamalar vardır. Görüntü alınan beyin dokusunda veya komşuluğunda kemik, hava, yağ ve hemoraji gibi dokuların varlığında spektrum elde edilmesi zorlaşır. Yine kafa tabanı, kalvaryal kemik, paranasal sinüs ve mastoid hava hücreleri olan bölgeleri mümkün olduğunca görüntü alanının dışında tutmak gerekir. Bu nedenle ventriküler sistem, kalvaryal kemiğe yakın posterior fossa ve supratentoryal lezyonlarda artefaktları azaltmak için tek voksel spektroskopi kullanmak gerekir (32,34,35).

3.3 MRS’de kullanılan metabolitler

MRS’de doğumda mI, infantlarda Cho fazla bulunur. NAA ve Cr neonatal dönemde erişkin yaşa göre daha az bulunur. Beyin gelişimini tamamladıkça NAA artarken Cho azalır. İki yaşın üstündeki çocuklarda erişkinlerin metabolit değerlerine yakın değerler izlenir. Cho ve Cr gri cevherde fazla iken, NAA beyaz cevherde fazla bulunur. Erkek ve kadınlar arasında metabolit konsantrasyonlarında farklılık izlenmemektedir (34).

N-Asetil Aspartat

NAA piki 2,02 ppm’de izlenir ve spektrumdaki en belirgin piktir. NAA, nöronal ve aksonal belirleyicidir. Santral sinir sisteminde akson, dendrit ve nöronlarda bulunur. Beyinde nöronal ve aksonal hasarlanma olduğu zaman NAA azalma izlenir. NAA, nöronların mitokondrisinde üretilir.

Kötü huylu tümörlerde nöronal yıkım olur ve NAA’da belirgin azalma izlenir. NAA geri dönüşümlü azalmalar multipl skleroz (MS), mitokondriyal hastalıklar, AIDS, temporal lob epilepsisi ve amiotrofik lateral sklerozda görülebilir. Beynin iyi huylu tümörlerinde, NAA normal pik gösterirken, ekstraaksiyel lezyonlar ve radyasyon nekrozunda NAA piki izlenmez. Kronik MS’de NAA azalırken akut lezyonlarda NAA değişiklik olmaz.

NAA’ın arttığı hastalıklar, Canavan hastalığı, orak hücreli anemi, Pelizaeus – Merzbacher hastalığı ve familyal bipolar 1 bozukluğudur (34,38) .

Kolin :

Cho piki 3,22 ppm’de izlenir. Cho hücre membranlarının belirleyicisidir. Cho, fosfokolin ve gliserofosfokolinden gelen sinyalleri gösterir. Hücre membran sentezinde ve yıkımında artış olduğu zaman Cho artar. Beyin benign ve malign tümörlerinde Cho artar. Beyin tümörlerinin solid ve nekrotik kesimlerinde Cho artarken, kistik kesimlerinde artış göstermez. Operasyon sonrası rezidü tümör ve radyasyon nekrozunun ayırımında kullanılır. Radyasyon nekrozunda Cho izlenmezken, rezidü tümör dokusunda Cho artar. Cho, serebral enfarkt, beyin absesi ve enfeksiyonlarında, myelinizasyon yetersizliği olan hastalıklarda azalır (34,39).

Kreatin :

NAA'dan sonra en geniş ikinci piki yapan metabolittir. Cr 3,02 ppm'de pik yapar ve beyin enerji metabolizmasının belirleyicisidir. Skalada Cr piki fosfokreatin ile birleşerek oluşturur. Cr, genellikle sabit bir metabolit olup karşılaştırmalarda kullanılır. Cr, beyin metabolizmasının arttığı durumlarda azalır, metabolizmanın yavaşladığı durumlarda (tümör, travma ve hipoksi) artar (33).

Laktat :

Lac normal beyinde bulunmaz veya çok düşük konsantrasyonda bulunur. Lac çift pik yapar. İlk piki 1,33, ikincisi 4,1 ppm'de tespit edilir. İkinci piki su pikine yakın olduğundan su tarafından baskılanır. Lac piki TE değerlerine göre baz hattının altında veya üstünde olur. TE çok düşük veya yüksekse (20-30msn, 270-288 msn) pik baz hattının üzerinde, TE ortalama değerde ise (135-144msn) pik baz hattının altındadır. Beyinde Lac'ın tespit edilmesi oksidatif fosforilasyonun kesildiğini gösterir. Beyin iskemi veya hipoksiye maruz kalmıştır. Lac piki malign tümörlerde, radyasyon nekrozunda, mitokondriyal hastalıklarda ve hipoksi-enfarkt durumlarında görülür (35).

Myoinositol :

mI 3,56 ppm'de pik yapar ve glial belirleyici olarak kullanılır. mI, Alzheimer, Diabetes Mellitus ve baş-boyun tümörlerinde artarken enfarkt, lityum tedavisi ve enfeksiyonlarda azalır.

Glutamat ve Glutamin

Glutamat ve glutamin 2,2 ve 2,4 ppm'de multipl pik yaparlar ve toplamaları Glx ile ifade edilir. Cihazların tesla gücü arttıkça birbirlerinden ayırt edilmeye başlarlar. Glutamat santral sinir sisteminin ana uyarıcı nörotransmitteridir. Menengioma ve menenjiomlarda nonspesifik olarak glutamin artışı tespit edilmiştir. Glutamin menenjiom-intrakranial tümör ayırıcı tanısında Ala ile birlikte kullanılabilir. Hiperamonyemi durumlarında Glx artar.

Alanin:

Ala, esansiyel olmayan bir aminoasittir ve 1,47 ppm'de pik yapar. Sıklıkla menengiomlarda Ala piki izlenir. Ala, TE (136-144msn) olduğu zaman, Lac piki gibi bazal hattın altında izlenir.

Lipidler:

Lipidler kısa T2 relaksasyon süreleri nedeni ile ancak kısa TE spektrumlarında görülürler. Birden fazla pikleri olmakla birlikte en sık 0,9 ve 1,3 ppm'de pik yaparlar. 1,3 ppm izlenen lipid piki Ala ve Lac piki nedeniyle görülemeyebilir. Bu durumda uzun TE kullanmak gerekir. Beyin tümörlerinde, iskemik hastalıklarda ve MS'de lipid pikleri izlenebilir. Lipid pikinin tümöral lezyonlarda nekroz ile doğru orantılı olduğu tespit edilmiştir (33-35,40).

3.4 MRS klinik kullanımı

Klinikte MRS kullanım alanları:

- 1-Demyelinizan hastalıklar, metabolik hastalıklar, abse, inme ve tümör gibi intrakraniyal patolojileri tespit etme ve ayırıcı tanısında kullanılır.
- 2-Tümörün derecelendirilmesinde kullanılır.
- 3-Tedaviyi planlama, yanıt ve progresyonu izlemede kullanılır.
- 4-Operasyon sonrası rezidü veya tekrarlayan tümörü radyasyon nekrozundan ayırmak için kullanılır.
- 5-Sterotaksik biyopside kullanılır.

Tümörler :

Astrositomlarda, Cho'de artış olup normal nöronlar kitle tarafından oblitere edildiğinden NAA azalır. Tümörlerde Lac ve lipid yüksek olabilir. Cho, yüksek dereceli gliomlarda düşük dereceli gliomlara göre daha yüksek sinyal verir (34).

Glioblastome multiforme (GBM)'de Cho/Cr, Cho/NAA oranları düşük dereceli astrositomlara göre yüksek tespit edilmiştir. Cho/Cr oranı en yüksek GBM'de izlenirken, en düşük grade 1 astrositomda izlenmiştir. ml/Cr oranı en yüksek düşük dereceli astrositomlarda izlenmiş olup en düşük yüksek dereceli astrositomlarda

izlenmiştir. ml/Cr oranının artması benignite lehine iken, Cho/Cr oranının artması malignite lehine değerlendirilir.

Lipidler düşük ve yüksek dereceli tümörlerin ayrımında kullanılır. Lipid konsantrasyonunun fazlalığı ile tümörün malignite derecesi arasında doğru orantı vardır. Cho/Cr oranının artması ve lipid pikinin birlikte görülmesi metastaz ve malign menengiom için patognomoniktir (34,37).

MRS ile tümörlerin tedaviye cevabını değerlendirmede Cho, lipid ve Lac kullanılır. Tedaviye cevap veriyorsa Cho azalma, lipid ve Lac'ta artış izlenir. Tedavi sonrası Cho'de artış tümörün tedaviye cevap vermediğini gösterir. Tümörün tekrarlama ve radyoterapi sonucu geç dönemde ortaya çıkan nekroz ayrımında tüm metabolitlerin azalması nekroz lehinedir. Tekrarlayan ya da rezidü tümörde Cho/Cr ve Cho/NAA oranları radyasyon nekrozuna göre yüksek olup NAA/Cr oranları ise radyasyon nekrozuna göre düşüktür. Radyasyon nekrozunda, NAA, Cho ve Cr metabolitleri baskılanırken serbest yağ asitleri, Lac ve aminoasit pikleri izlenir.

Beyin tümörlerinden oligodendrogliomda, Cho de artış, NAA de azalmaya ek olarak glisin piki izlenir. Yine menengioma da Ala piki karakteristiktir. Primer santral sinir sistemi lenfomasında, yüksek dereceli tümörlerde olduğu gibi lipid ve Lac piki sık izlenmekle birlikte, lipid piki yüksek dereceli tümörlerden fazla olabilir (34,37,41).

Metastazlar:

Metastazlarda, ppm skalasında Cho ve lipid'de artış, NAA ve Cr'de azalma izlenir. Lipid/Cr oranı, metastazları, yüksek dereceli tümörlerden ayıran en önemli değerdir. Metastazlarda lipid/Cr oranı artar. Yüksek dereceli glial tümör ile metastaz ayrımında Glisin(Gly) artışı yüksek dereceli tümör lehinedir. Yine gly/ml oranının yüksek olması yüksek dereceli gliom lehinedir. Metastazlarda, NAA/Cho oranı, diğer malign tümörlere göre daha yüksek tespit edilmiştir (34,42).

Beyin abseleri:

Nöronal doku metabolitleri olan NAA, Cho ve Cr pikleri beyin abselerinde görülmez veya azalmıştır. Beyin abselerinde, süksinat, Ala, asetat, Lac, lipid ve aminoasit pikleri izlenir. Bunlardan asetat (1,92 ppm), süksinat (2,42 ppm) ve aminoasitler (valin, lösin ve izölösün) abselerde en önemli metabolitlerdir. Beyin

tümörlerinin enfeksiyonlardan ayırımında asetat, süksinat ve aminoasit pikleri kullanılır (34).

İskemi :

İskemilerde ilk gün içerisinde Lac pikiinde artış izlenirken, iskeminin ciddiyetine göre NAA'de azalma izlenir. Kronik iskemilerde ise, NAA, Cho, Cr ve Lac konsantrasyonlarında azalma izlenir. Enfarktın santralinde NAA azalırken, periferinde Lac'ta artış ve NAA normal olarak izlenmektedir. Bu bölgeye penumbra denilmektedir.

MS'de plakların akut ve kronik olmasına göre metabolit pikleri değişiklik göstermektedir. Akut plaklarda Lac, lipid ve Cho artışı izlenirken NAA'da belirgin bir değişiklik izlenmez. Kronik plaklarda ise NAA ve Cho azalır.

Hepatik ensefolopati, Glx artarken Cho ve ml azalır. Travmaya bağlı beyin zedelenmelerinde ml, Cho ve Glx artarken, NAA azalır.

Epilepsilerden temporal lob epilepsisinde, NAA azalırken Cho'de değişiklik olmaz ve nöbet odağında Lac artışı izlenebilir. SLE'li hastalarda NAA/Cho oranında azalma; Cho/Cr ve Lac -lipid/Cr oranında artış izlenmiştir.

Metabolik hastalıklardan mitokondriyal hastalıklarda Lac piki izlenir. Peroksizomal hastalıklarda, NAA ve Glutamat'da azalma; ml, glutamin ve Cho'de artış izlenir. Lizozomal hastalıklarda, NAA' da azalma izlenirken; Cho, ml ve Lac'ta artış izlenmektedir.

Stereotaksik biyopside MRS, kitlenin nekrotik kesimini lipid ve Lac'ın yüksek oluşu ile gösterir. Böylece biyopsi, nekrotik kesimden alınmaz (33,34,43).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1 Olgular :

Eylül 2010- Haziran 2011 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında klinik muayeneleri yapıp Radyoloji Anabilim Dalına TBT ve diğer radyolojik inceleme için gönderilen ve kitle tespiti sonrasında biyopsileri yapıp akciğer kanseri tanısı alan 41 hasta çalışma grubunu oluşturdu. Hasta grubunun 39'u erkek, 2'si bayandı. Yaş ortalaması $65,7 \pm 9,4$ (44-80)'dü. Çalışmamızda 29'u erkek, 3'ü bayan 32 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu mevcuttu. Kontrol grubunun yaş ortalaması $62,9 \pm 8,0$ (42-80)'di. Çalışma süresince, 41 hastanın 6'sı ex olduğundan ve 6'sı da ilk değerlendirme sonrası takip tetkiklerine gelmediğinden toplam 29 hasta (27 erkek, 2 bayan, yaş aralığı: 44-80; ortalama yaş: 65.8 ± 9.4) ile çalışmamızı tamamladık. 29 hastanın histopatolojik tanısı Tablo 3'de görüldüğü üzere 4 KHAK, 4 adenokarsinom, 1 büyük hücreli karsinom ve 20 yassı hücreli karsinom şeklindedir.

Tablo-3: 29 akciğer kanserli hastanın histolojik tipleri

Histolojik tipi	Küçük hücreli	Büyük hücreli	Adeno kanser	Yassı hücreli
No	4	1	4	20

Çalışmamızda akciğer kanserli hastaların ilk tanı ve 3. ay arasında kullandıkları kemoterapik ajanlar:

Küçük Hücreli Akciger Kanserinde → Sisplatin + Etopozid

Küçük Hücreli Dışı Akciğer kanserinde→ 1. tercih Gemsitabin + sisplatin, progresyon olursa 2. basamakta Dosetaksel, 3. basamakta Vinorelbin kullanılmıştır.

KHDAK'de sigara kullanım öyküsü olmayanlarda, 2. veya 3. basamakta Erlotinib kullanılmıştır (Özellikle sigara içmeyen bayan hastalarda).

4.2 Radyolojik Görüntüleme Tekniği

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda, MRS öncesinde rutin kontrastlı konvansiyonel MRG kesitleri alındı (Gyrosan Intera Master, Philips, Best, Hollanda). Aksiyel planda T1A (TR 450 ms, TE: 10 ms), aksiyel T2A (TR 4366 ms, TE: 120 ms), koronal FLAIR (TR 6000 ms, TE:110 ms, TI: 2000), sagittal T2A (TR: 4366 ms, TE:120 ms) görüntüler elde edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların hepsinde kontrastlı konvansiyonel beyin MRG bulguları normaldi.

Single voksel MRS incelemesi, olguların sol serebellar ve sol parietookspital beyaz cevhere ROI (Region of interest) yerleştirilerek yapıldı. Sol serebellar ve sol parietookspital bölgenin 3 plan ince kesit MRG görüntüleri alınarak ROI için uygun anatomik bölge belirlendi. PRESS (TR: 2000/TE: 136ms) ve 128 ortalama ile sol serebellar ve sol parietookspital beyaz cevhere 17x17x17 mm ROI yerleştirildi. Spektrumun elde edilmesi öncesinde alan homojenitesini elde etmek için shimming yapıldı. Seçici kimyasal kayma saturation pulsu kullanılarak su baskılaması işlemi gerçekleştirildi. Spektral tarama aralığı olarak 1000 Hz, 1024 nokta veri boyutu kullanıldı. Spektral patern elde edildikten sonra gerekli düzeltmeler için bütün vakalarda "baseline ve phase correction" işlemleri yapıldı. Her vakanın sol serebellar ve sol parietookspital beyaz cevherinde NAA, Cr, Cho değerleri hesaplanıp ve NAA/Cr, NAA/Cho, Cho/Cr oranları belirlendi.

4.3 MRS verilerinin Analizi

MRS görüntüleri tamamlandıktan sonra spektrum iki radyolog tarafından görüş birliğine varılarak değerlendirildi. Spektrumdaki rezonans pikleri NAA için 2,0 ppm, Cr için 3,02 ppm ve Cho için 3,2 ppm olup piklerin altındaki alan, piklerin alt sınırları kursor ile işaretlenerek otomatik olarak ölçüm işlemi yapıldı. Elde edilen değerlerle NAA/Cr, NAA/Cho ve Cho/Cr oranları hesaplandı (Tablo 4).

4.4 MRS verilerinin İstatiksel değerlendirilmesi

Araştırma verilerimizin istatistiksel değerlendirilmesinde, SPSS for Windows 13.0 versiyon paket programı kullanıldı. Tüm değişkenlere ilişkin veriler ortalama (mean) $\pm$ Standart sapma (SD) ile sunuldu. Verilerin tüm değişkenlerinde Shapiro Wilk normallik testi ile normal dağılım gösterdiği saptandı ($p \geq 0,05$). Hasta grubunun kendi içinde NAA/Cr, NAA/Cho ve Cho/Cr değerlerinin karşılaştırılmasında paired t testi, hasta grubu ile kontrol grubunun NAA/Cr, NAA/Cho ve Cho/Cr değerlerinin karşılaştırılmasında unpaired t testi kullanıldı. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo .4 İstatiksel veriler

	Serebellum			Pariyetooksipital		
	NAA/Cr	NAA/Cho	Cho/Cr	NAA/Cr	NAA/Cho	Cho/Cr
Kontrol (32)	1,40 $\pm$ 0,40	1,39 $\pm$ 0,36	1,05 $\pm$ 0,27*	1,83 $\pm$ 0,39	1,81 $\pm$ 0,44	1,03 $\pm$ 0,21
İlk tanı (29)	1,36 $\pm$ 0,27	1,54 $\pm$ 0,38	0,91 $\pm$ 0,21*	1,80 $\pm$ 0,30	1,93 $\pm$ 0,39	0,95 $\pm$ 0,18
3 ay (29)	1,30 $\pm$ 0,27	1,38 $\pm$ 0,25	0,94 $\pm$ 0,20	1,70 $\pm$ 0,29	1,85 $\pm$ 0,36	1,00 $\pm$ 0,28

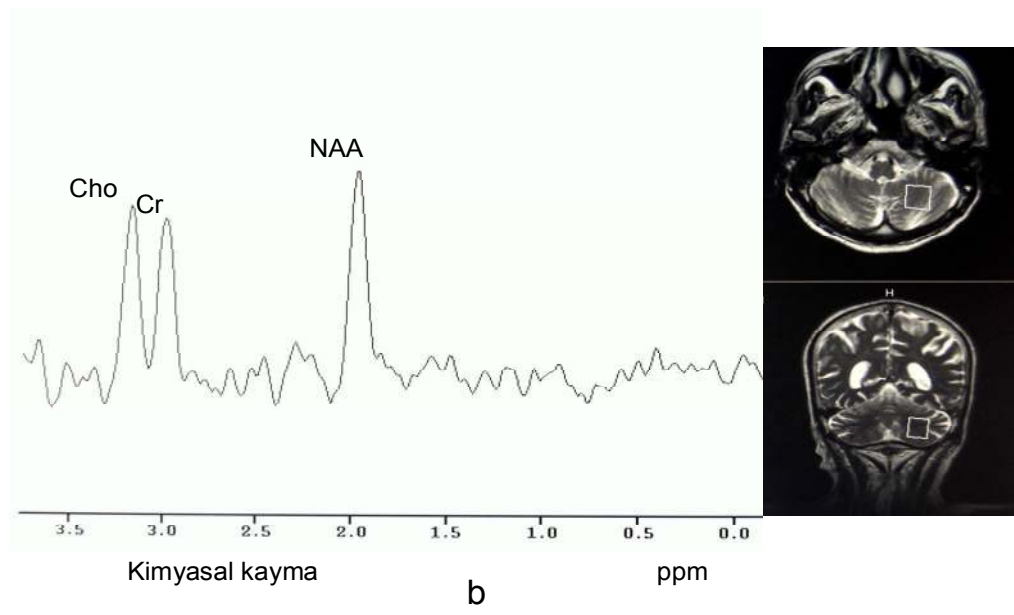
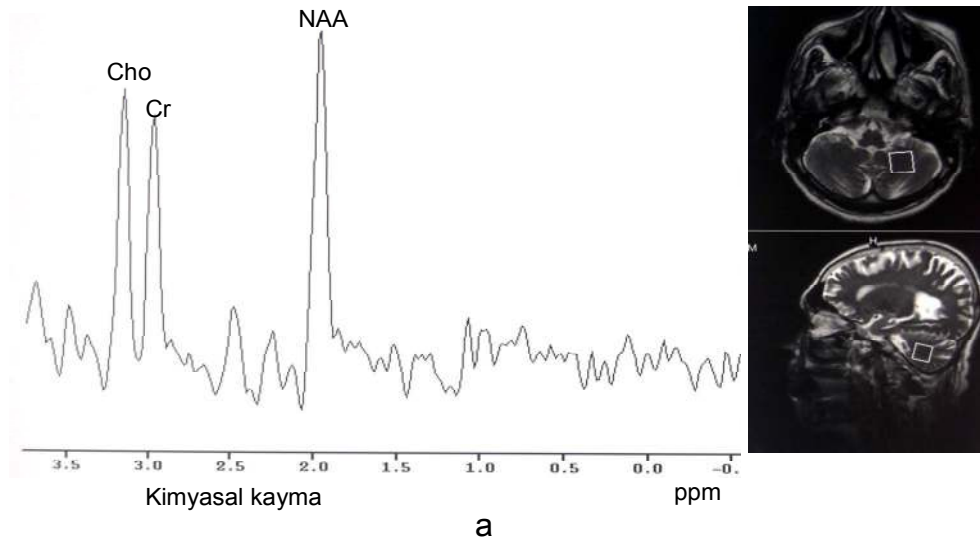
NAA (N-asetil aspartat) ,Cho (kolin) ,Cr(kreatin) ,* $p=0.03$

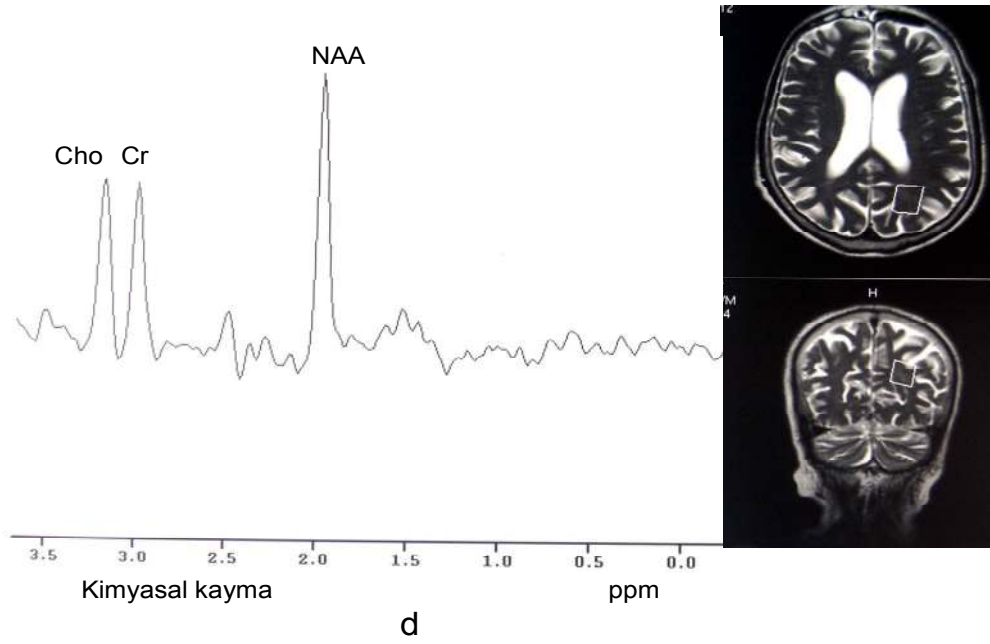
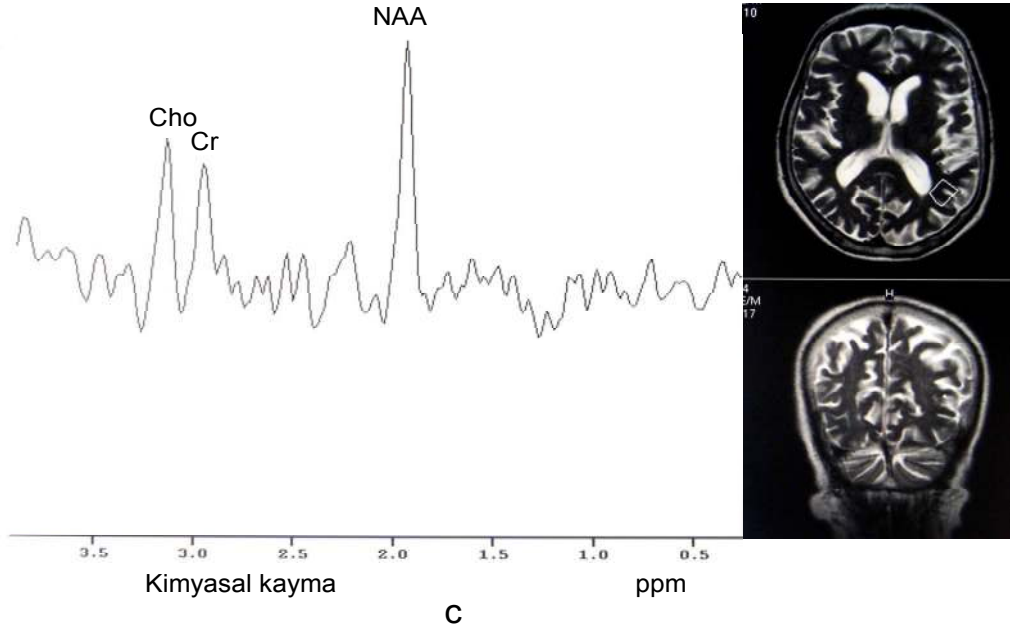
Kontrol grubu ile akciğer kanserli hastaların ilk tanı anında serebellum için yapılan MRS değerlerinde NAA/Cr için $p= 0.70$, NAA/Cho için $p=0.14$, Cho/Cr için $p=0.03$, pariyetooksipitalde NAA/Cr için $p=0.68$, NAA/Cho için $p=0.28$, Cho/Cr için $p=0.09$ bulundu. Kontrol ve akciğer kanserli hastaların 3 ay sonraki MRS

değerlendirilmesinde, serebellumda NAA/Cr için $p=0.3$, NAA/Cho için $p=0.87$, Cho/Cr için $p=0.09$, parietooksipitalde NAA/Cr için $p=0.12$, NAA/Cho için $p=0.71$, Cho/Cr için $p=0.6$ 'dır.

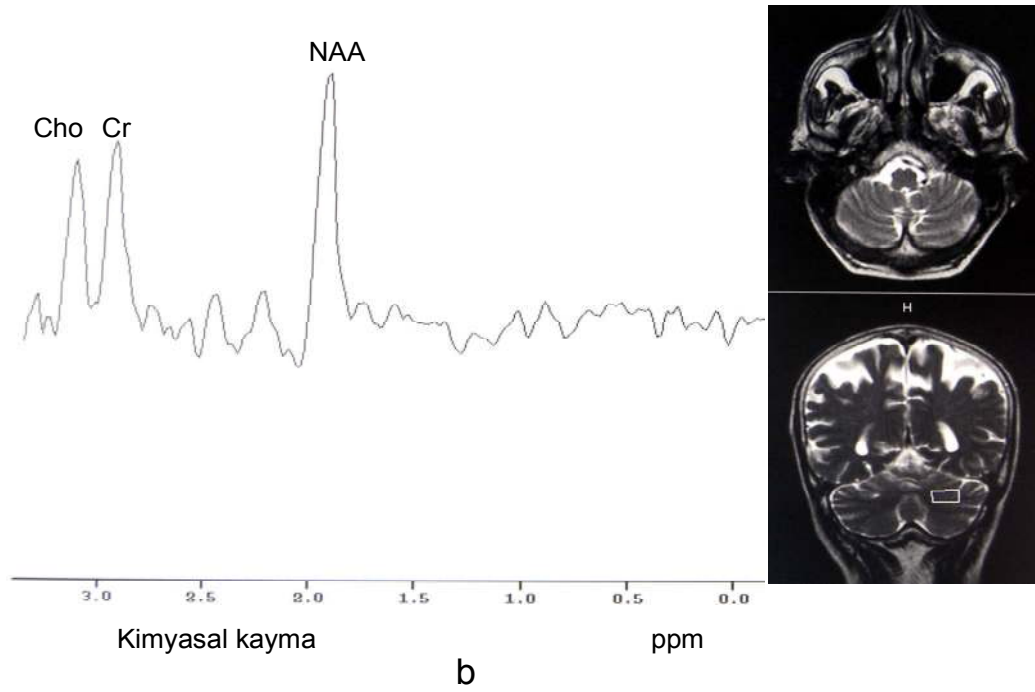
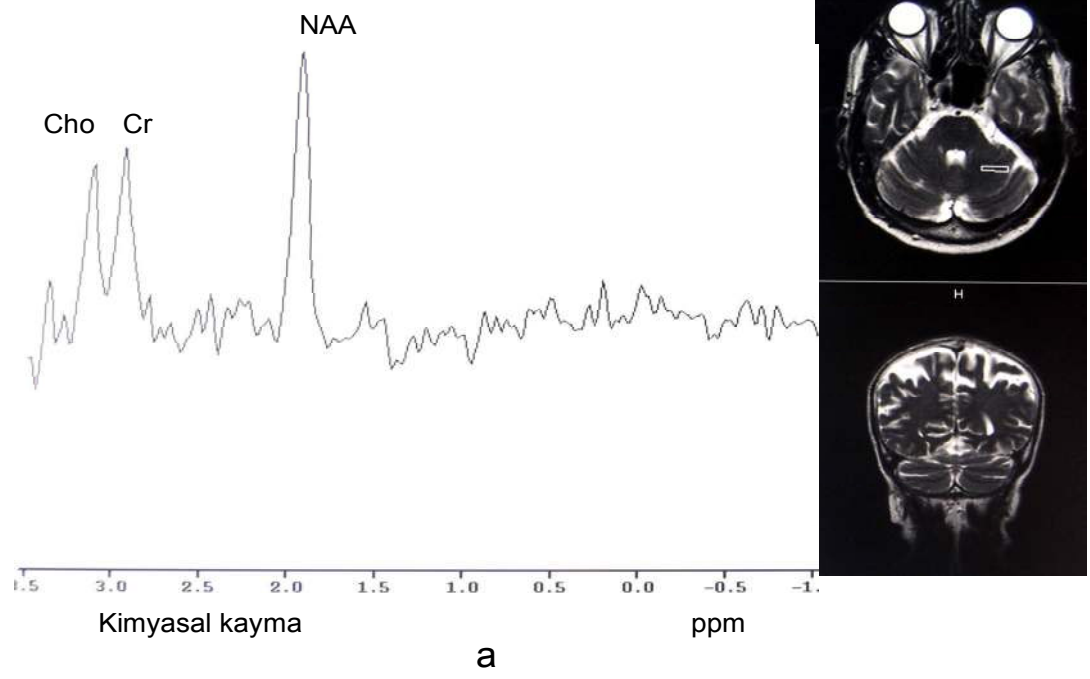
İstatiksel olarak anlamlı farklılık, ilk tanı ile kontrol grubu serebellar bölge Cho/Cr değerinde saptanmıştır ($p= 0.03$).

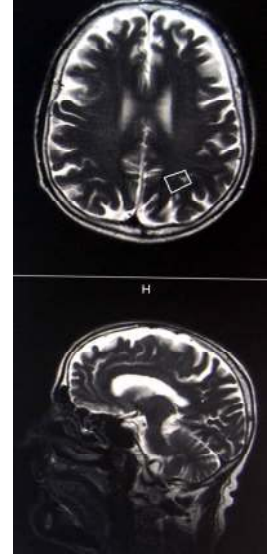
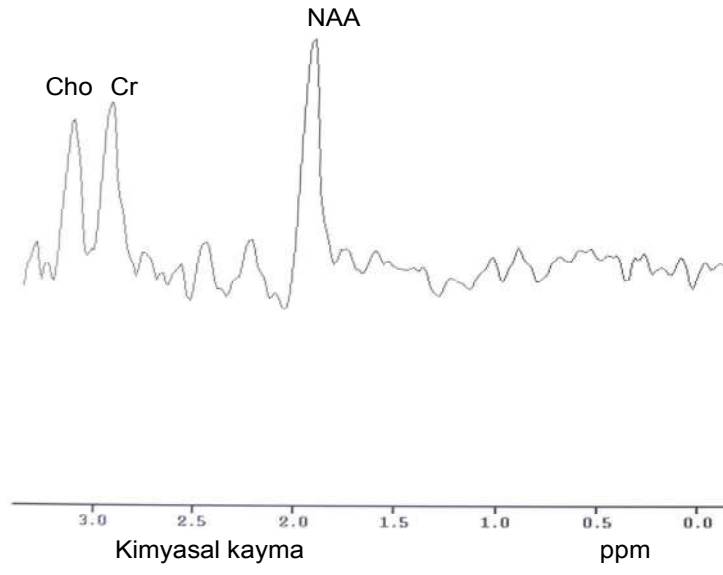
Hasta grubu içerisinde ilk tanı ve 3 ay sonrası, serebellumda NAA/Cr için $p=0.43$, NAA/Cho için $p=0.07$, Cho/Cr için $p=0.57$, parietooksipitalde NAA/Cr için $p=0.15$, NAA/Cho için $p=0.39$, Cho/Cr için $p=0.31$ olup hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.



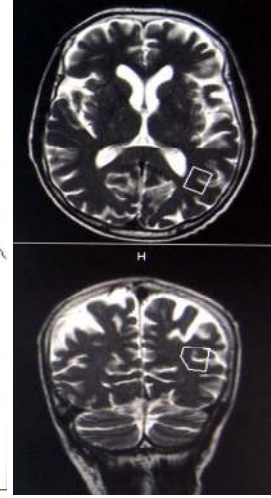
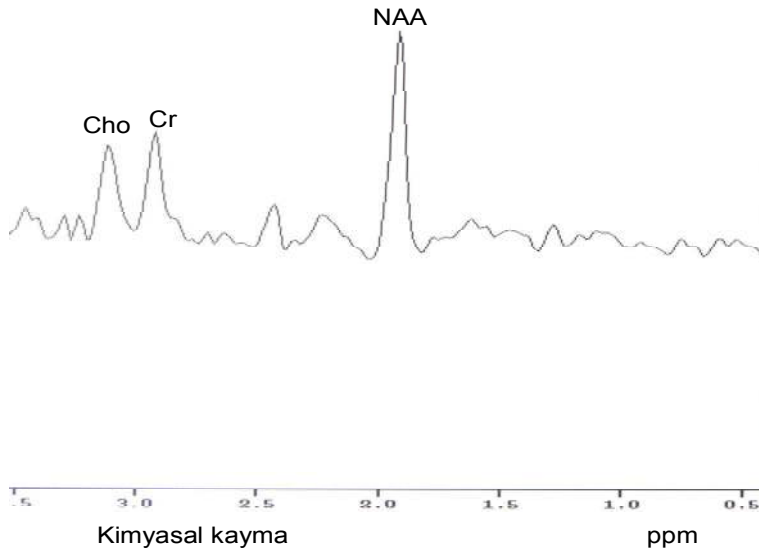


Şekil. 2. 69 yaşındaki erkek olgunun sol serebellumdan (a) ilk tanı anındaki ve (b) 3 ay sonraki ve sol parietooksipitalden (c) ilk tanı anındaki ve (d) 3 ay sonraki MRS (PRESS; TR 2000/TE 136) metabolit pikleri izlenmekte olup serebellumda NAA/Cr ve Cho/Cr oranlarının azaldığı, parietooksipitalde NAA/Cr oranının değişmeyip Cho/Cr oranının minimal azaldığı izlenmektedir.



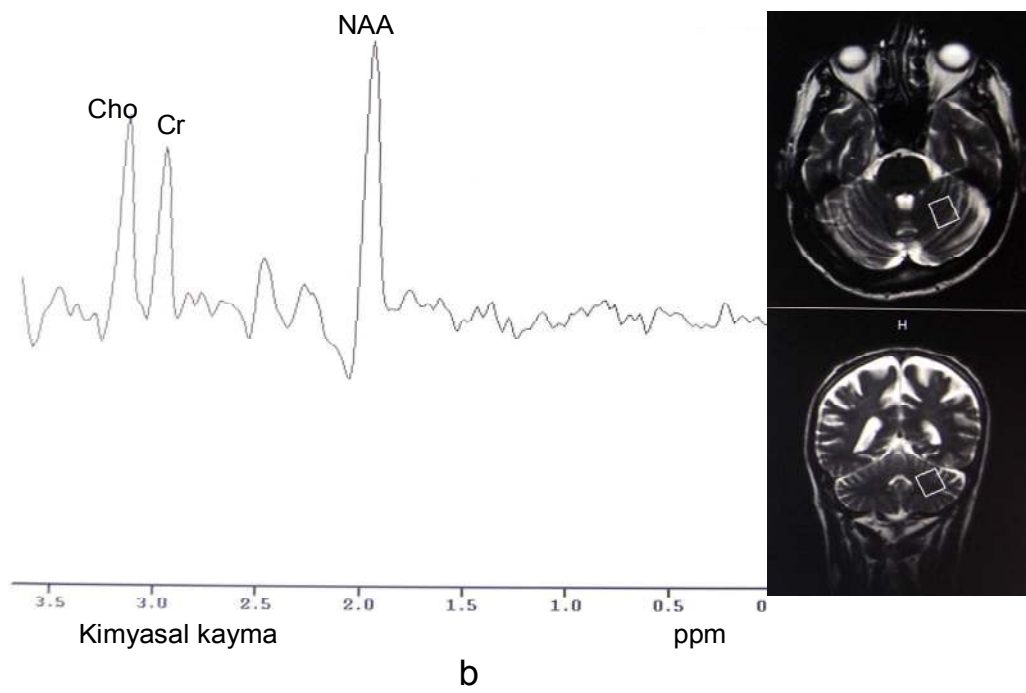
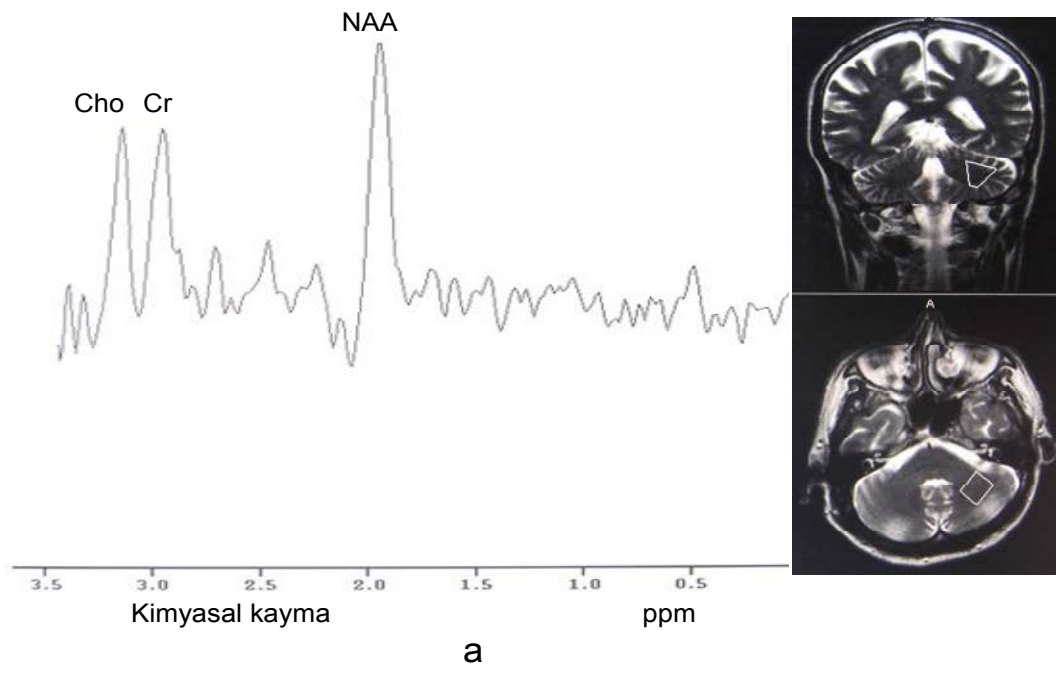


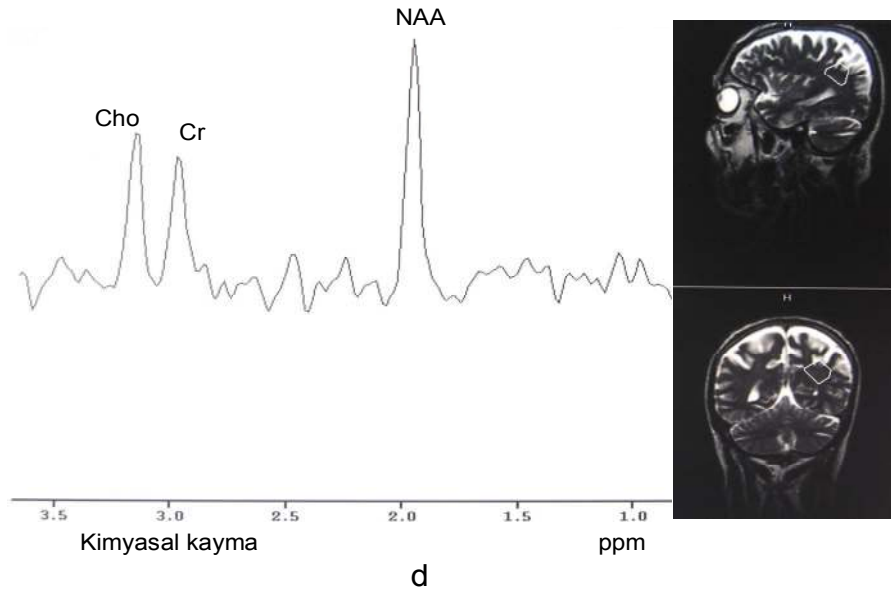
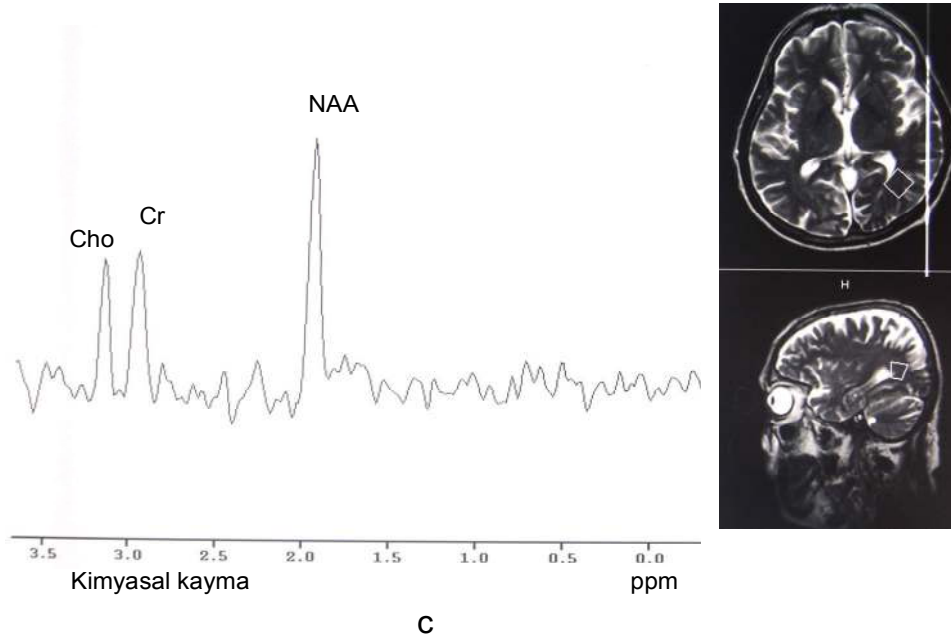
c



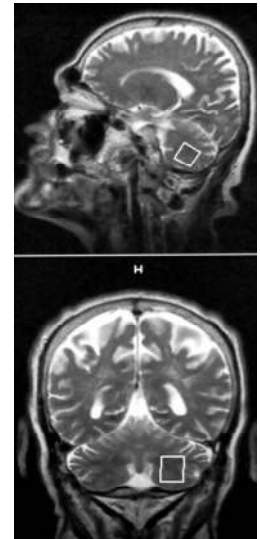
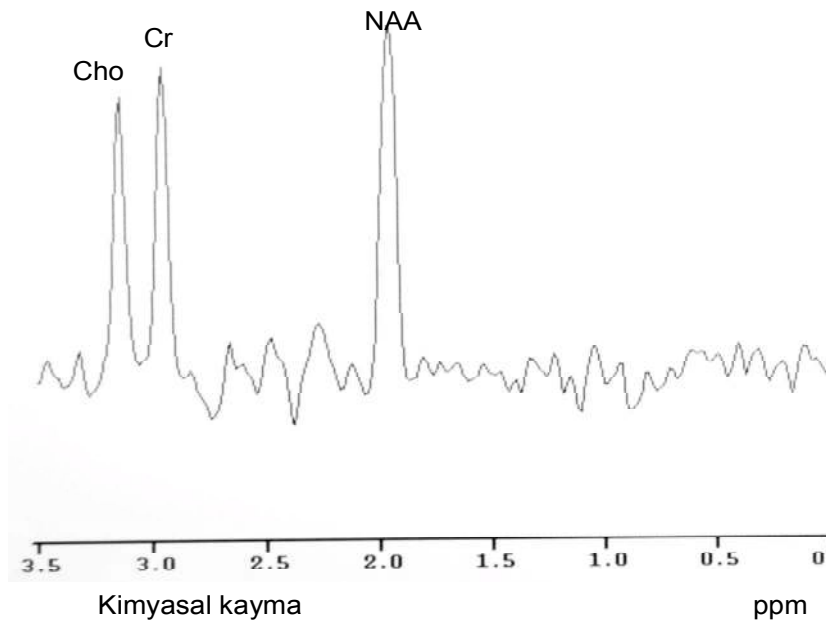
d

Şekil.3. 64 yaşındaki erkek olgunun sol serebellumdan (a) ilk tanı anındaki ve (b) 3 ay sonraki ve sol parietookspitalden (c) ilk tanı anındaki ve (d) 3 ay sonraki MRS (PRESS;TR 2000/TE136) metabolit pikleri izlenmekte olup serebellumda NAA/Cr oranında azalmaCho/Cr oranında artma, parietookspitalde NAA/Cr ve Cho/Cr oranlarında azalma izlenmektedir.

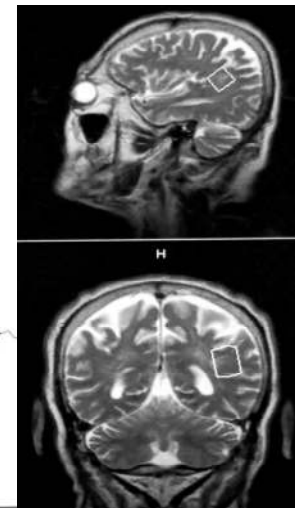
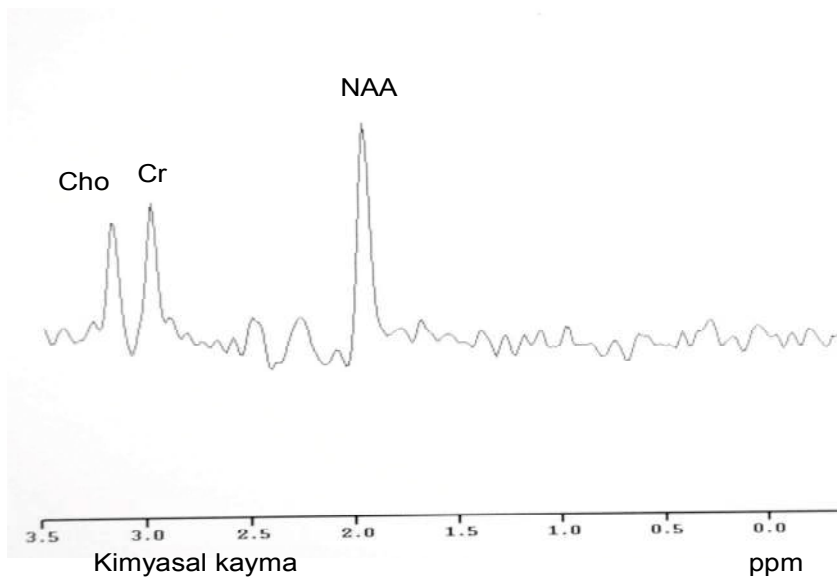




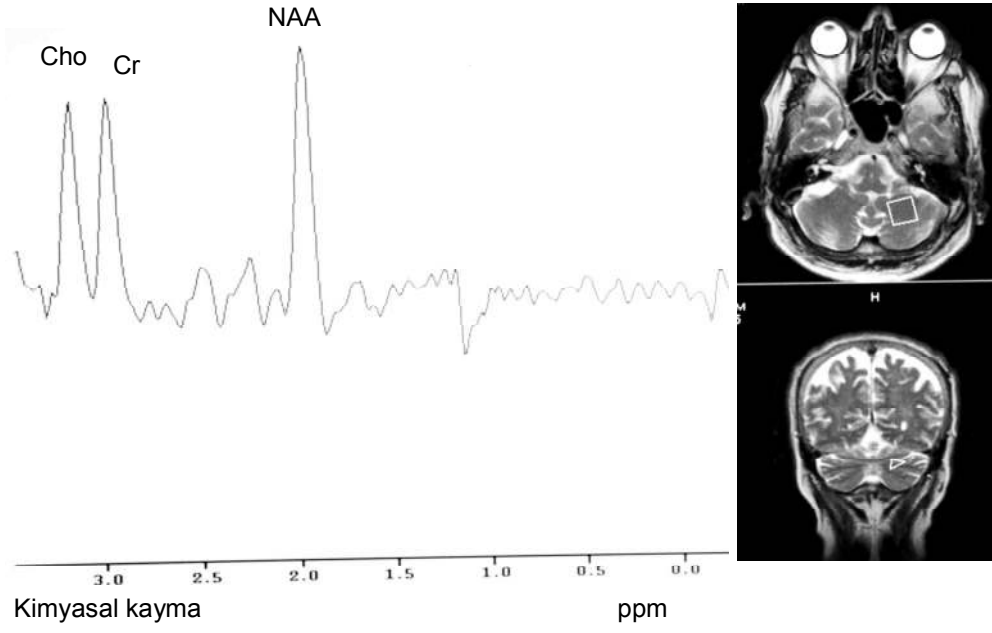
Şekil.4. 67 yaşındaki erkek olgunun sol serebellumdan (a) ilk tanı anındaki ve (b) 3 ay sonraki ve sol parietooksipitalden (c) ilk tanı anındaki ve (d) 3 ay sonraki MRS (PRESS; TR 2000/TE 136) metabolit pikleri izlenmekte olup serebellumda NAA/Cr ve Cho/Cr oranlarının arttığı, parietooksipitalde NAA/Cr oranının azaldığı Cho/Cr oranının arttığı izlenmektedir.



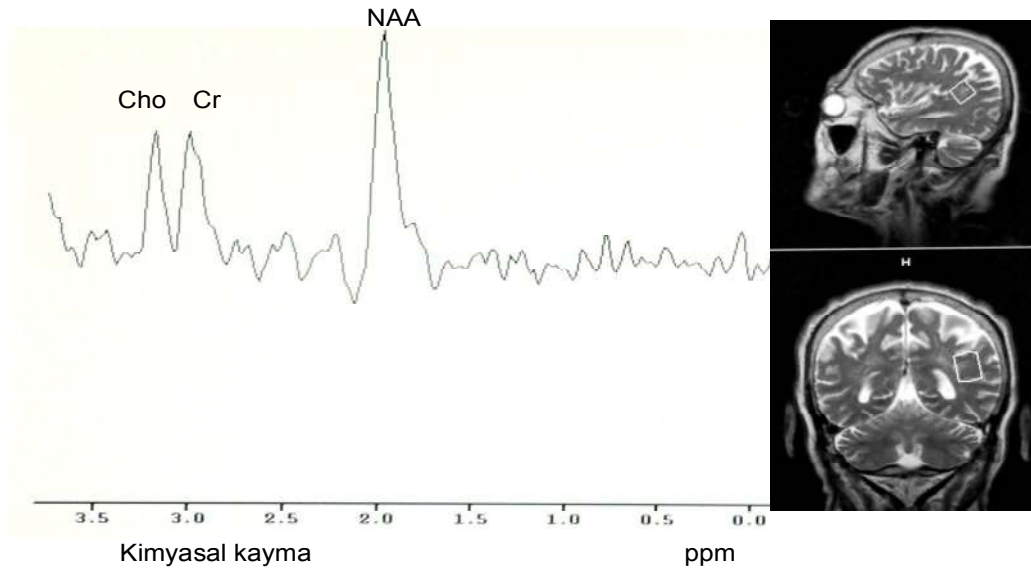
a



b

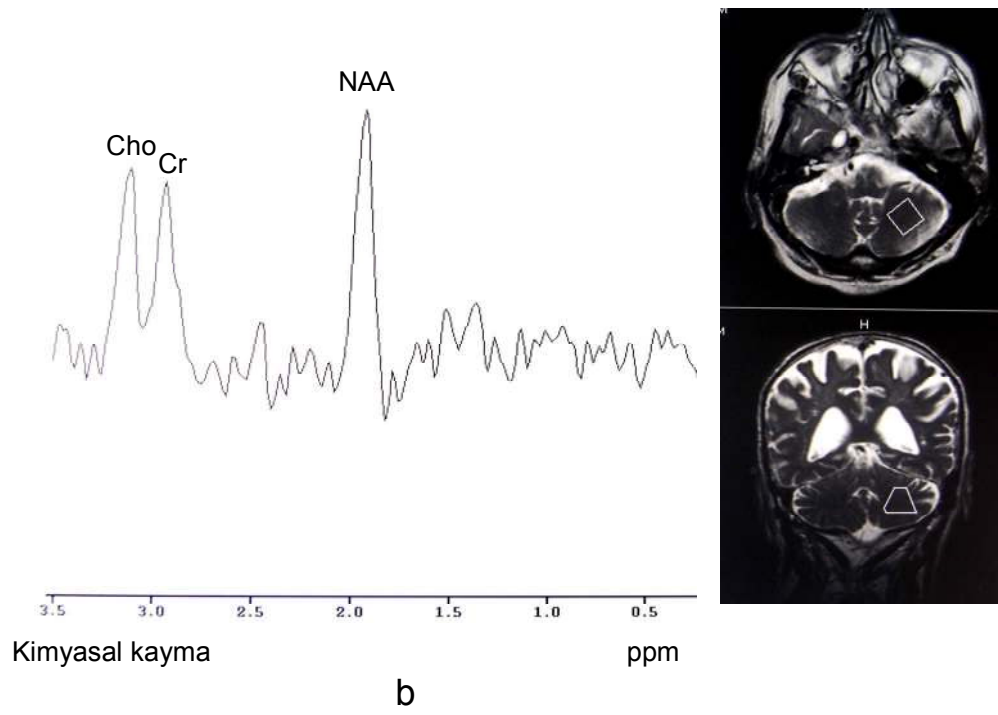
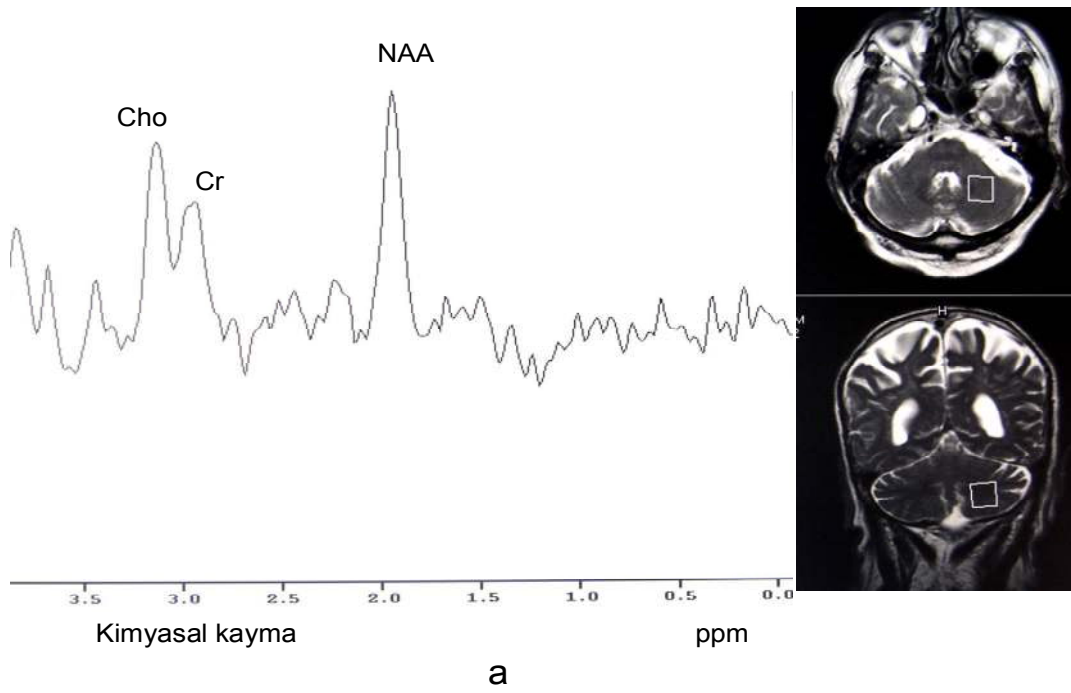


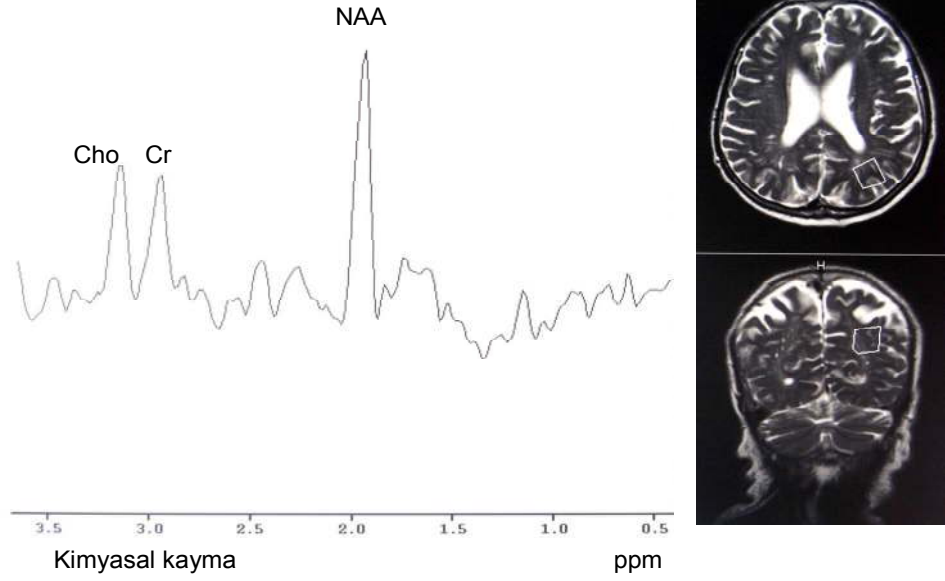
C



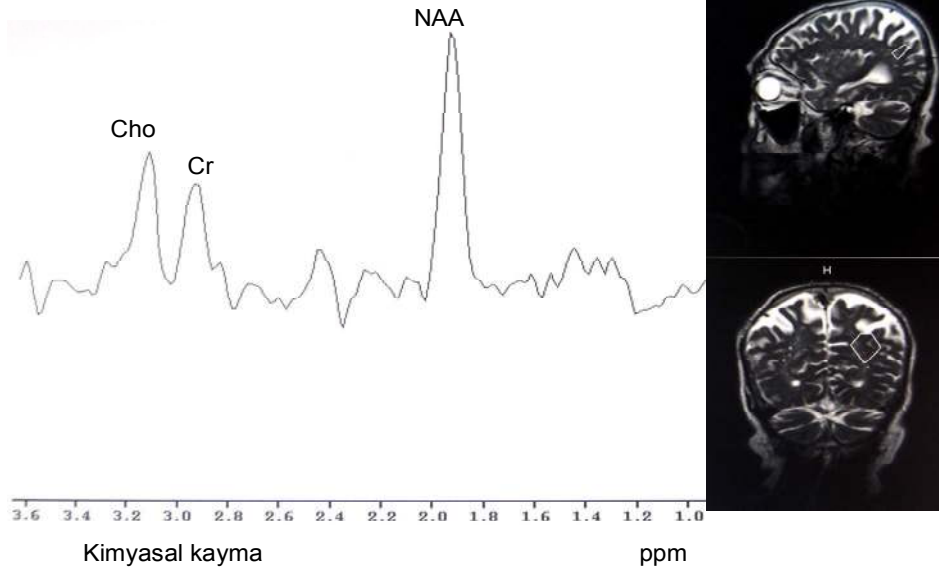
d

Şekil.5. 65 yaşındaki erkek olgunun sol serebellumdan (a) ilk tanı anındaki ve (b) 3 ay sonraki ve sol parietooksipitalden (c) ilk tanı anındaki ve (d) 3 ay sonraki MRS (PRESS;TR 2000/TE 136) metabolit pikleri izlenmekte olup serebellumda NAA/Cr oranının azaldığı ve Cho/Cr oranının arttığı, parietooksipitalde NAA/Cr oranının arttığı ve Cho/Cr oranının değişmediği izlenmektedir.



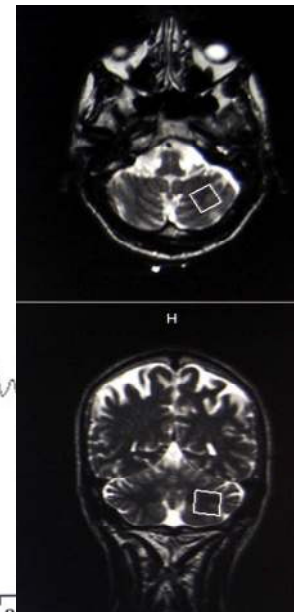
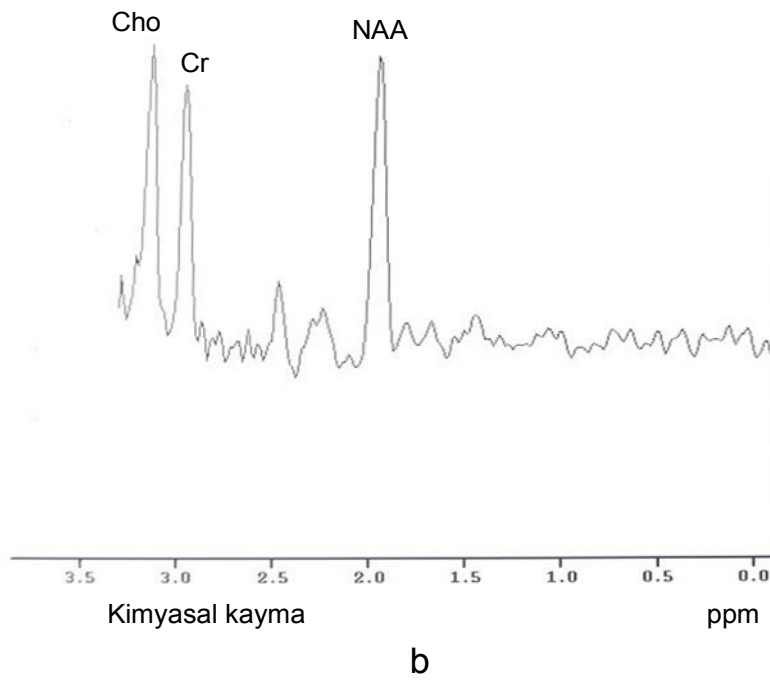
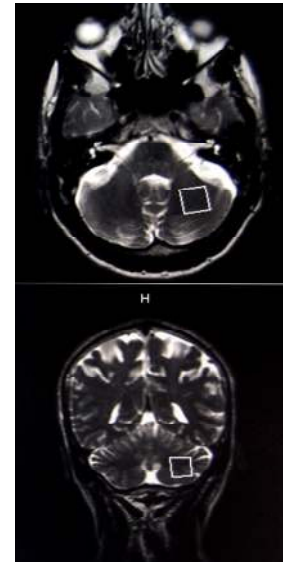
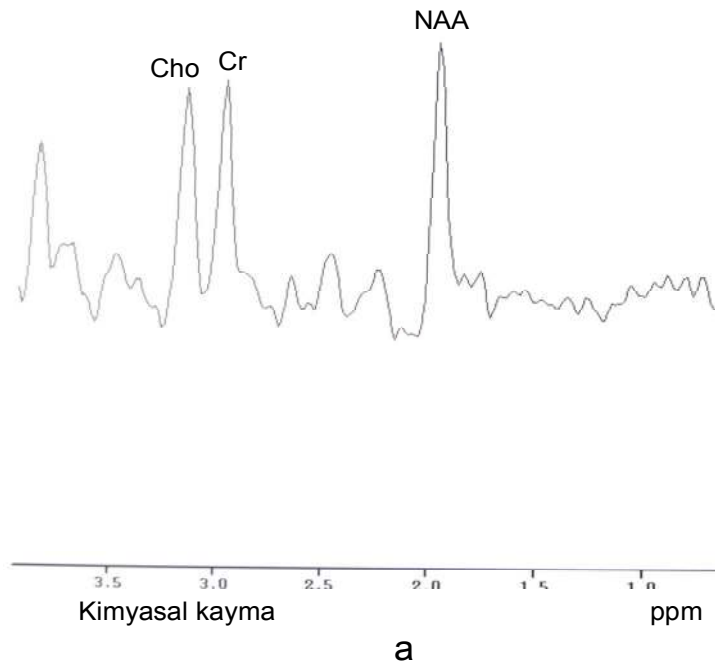


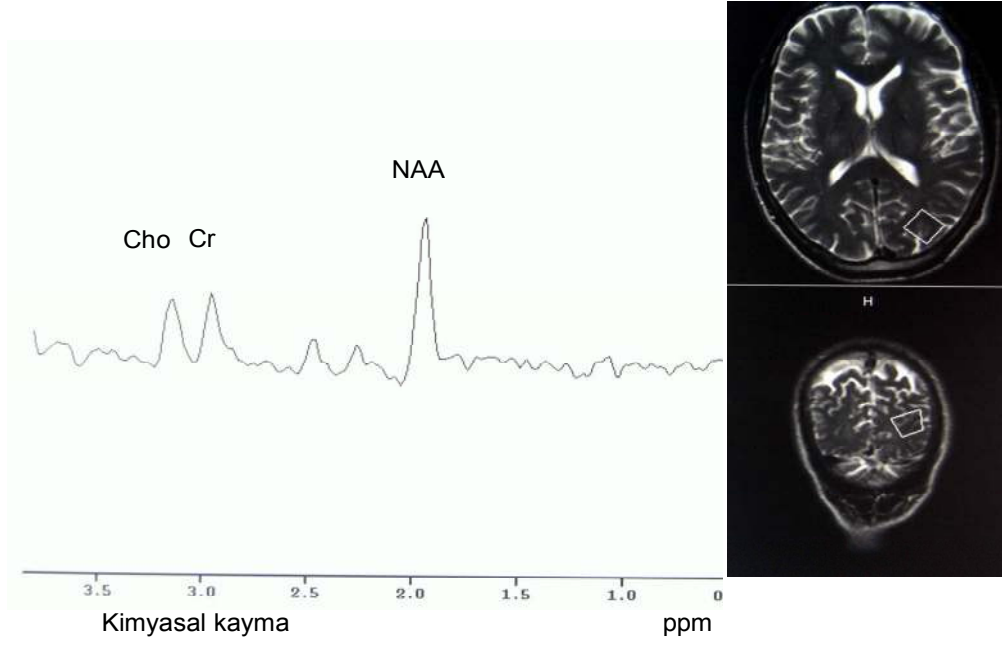
c



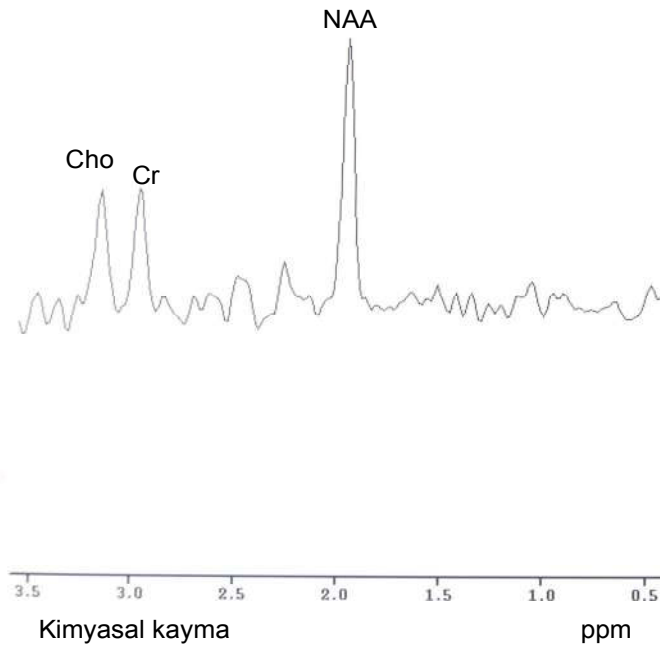
d

Şekil.6. 80 yaşındaki erkek olgunun sol serebellumdan (a) ilk tanı anındaki ve (b) 3 ay sonraki ve sol parietooksipitalden (c) ilk tanı anındaki ve (d) 3 ay sonraki MRS (PRESS; TR 2000/TE 136) metabolit pikleri izlenmekte olup serebellumda NAA/Cr ve Cho/Cr oranlarının azaldığı, parietooksipitalde NAA/Cr oranının azalıp Cho/Cr oranının arttığı izlenmektedir.



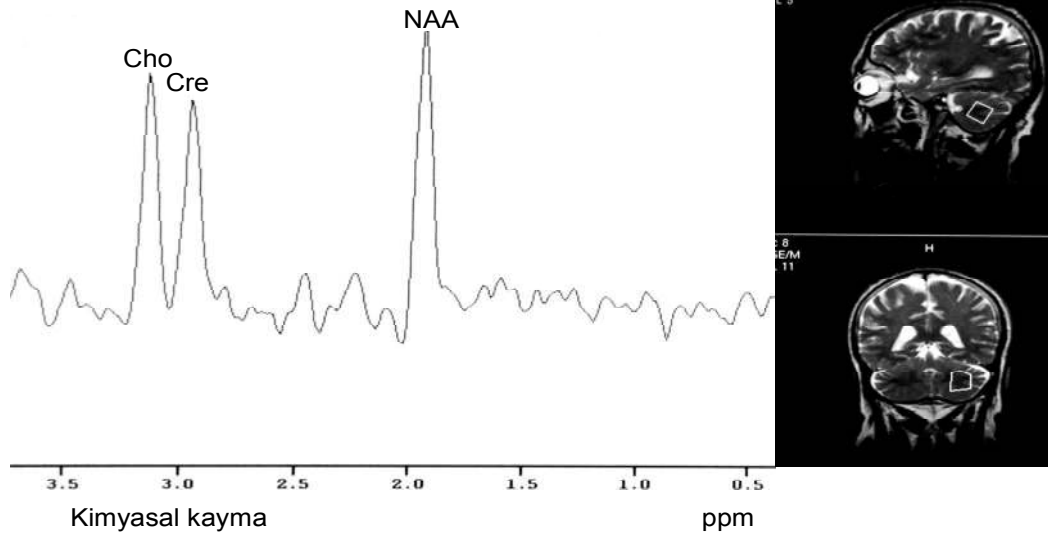


C

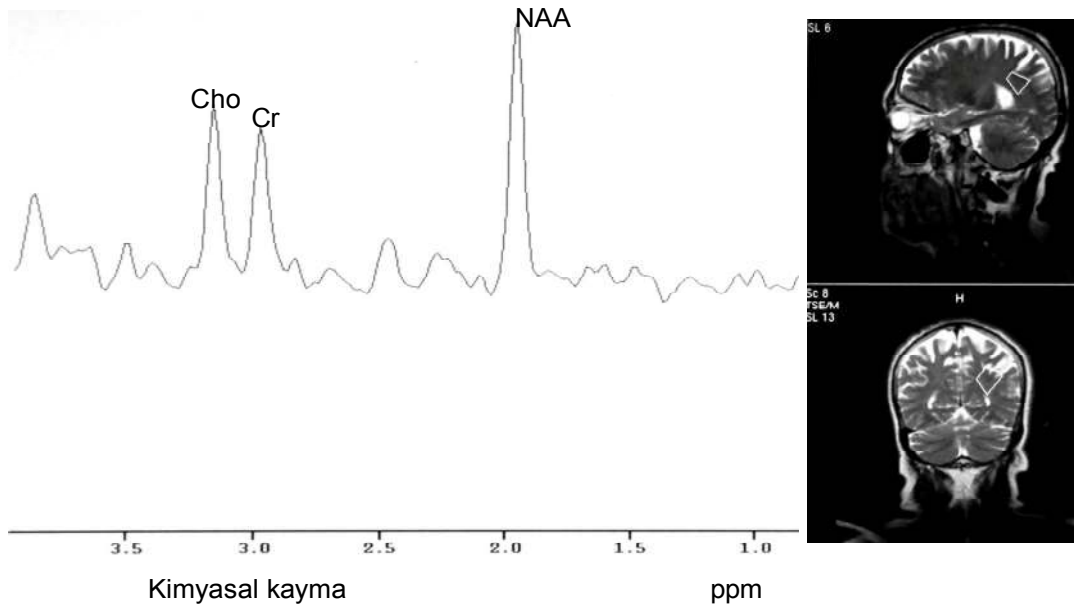


d

Şekil.7. 51 yaşındaki erkek olgunun sol serebellumdan (a) ilk tanı anındaki ve (b) 3 ay sonraki ve sol parietooksipitalden (c) ilk tanı anındaki ve (d) 3 ay sonraki MRS (PRESS; TR 2000/TE 136) metabolit pikleri izlenmekte olup serebellumda NAA/Cr oranında azalma ve Cho/Cr oranında artış, parietooksipitalde NAA/Cr ve Cho/Cr oranlarında artış izlenmektedir.

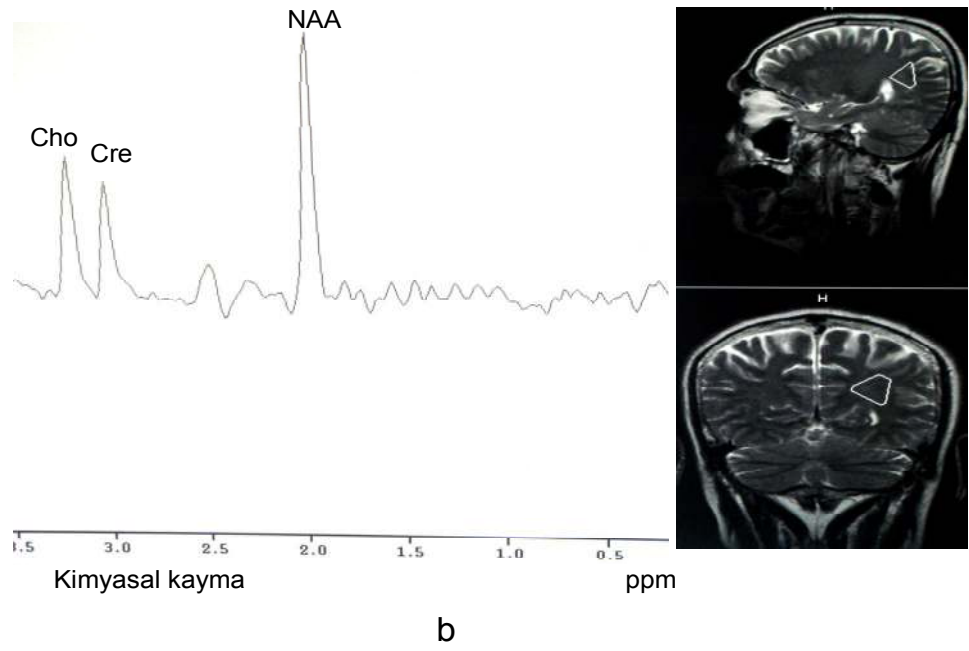
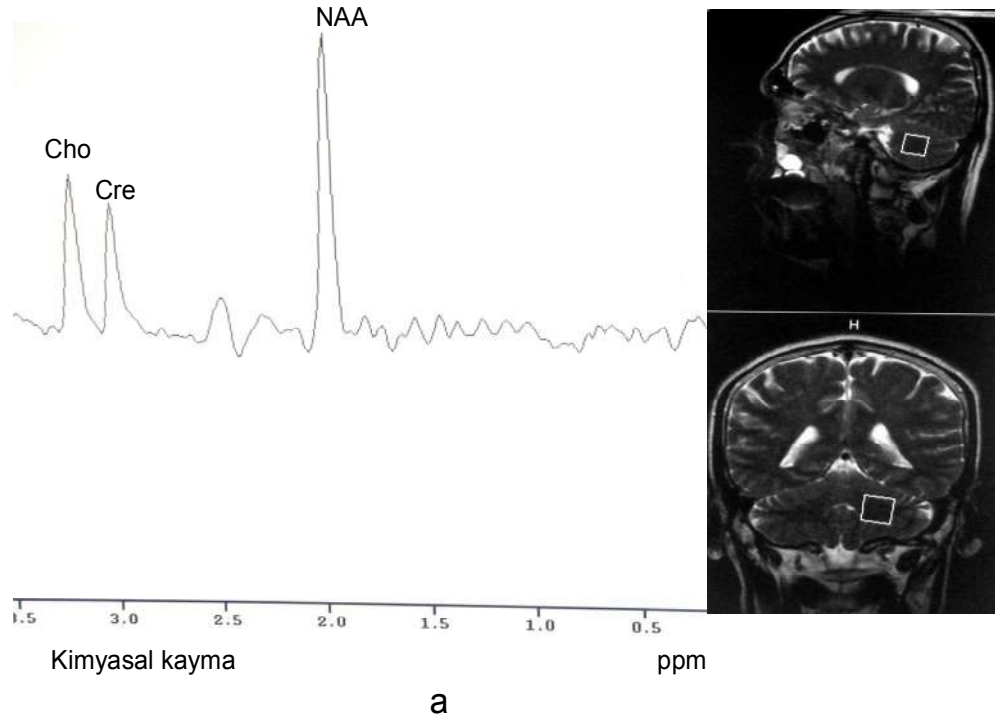


a



b

Şekil.8. 70 yaşında sağlıklı erkek olgunun (a) sol serebellum ve (b) sol pariyetooksipital bölgeden elde edilen MRS(PRESS; TR 2000/TE 136) metabolit pikleri izlenmektedir.



Şekil.9. 67 yaşında sağlıklı erkek olgunun (a) sol serebellum ve (b) sol parietooksipital bölgeden elde edilen MRS(PRESS; TR 2000/TE 136) metabolit pikleri izlenmektedir.

5.TARTIŞMA

Akciğer kanserleri, kanserlere bağlı ölümlerde ilk sıralarda yer almaktadır. Erkeklerde kanser ölümlerinin %31'ine, kadınlarda ise %26'sına akciğer kanseri sebep olmaktadır (44). Radyolojik görüntüleme yöntemlerinin akciğer kanserindeki rolü tanı, evreleme, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, tedavi sonrası nüks tespiti ve takibidir (45). Akciğer kanserlerinde metastazın sık görüldüğü bölgelerden biri de kraniyumdur. Akciğer kanseri tanısı alan hastaların %10'unda başlangıçta, %15-20'sinde ise hastalığın seyri sırasında kraniyum metastazı görülmektedir (4). Akciğer kanserlerinden kraniyuma en sık KHAK metastaz yaparken KHDAK'den ise en sık büyük hücreli akciğer kanseri metastaz yapar (2). Bizim hasta grubumuzdaki 29 hastanın 4'ü KHAK, 25'i KHDAK idi. 25 KHDAK'un 20'si yassı hücreli karsinom, 4'ü adenokarsinom ve 1'i büyük hücreli karsinomdu.

Akciğer kanserli hastalarda, kraniyal metastazı tespit etmek için ilk önce KBT çekilmektedir. Nörolojik klinik bulguları ve KBT'si normal olan hastalarda metastaz değerlendirmesinde MRG en duyarlı yöntemdir (4). Akciğer kanseri ile birlikte kraniyal kitlesi olan olgularda metastaz veya primer kraniyal kitle lezyonu ayrımında MRS'in % 80 sensitivite ve spesifisiteye sahip olduğu belirtilmiştir (5-7). Bizim çalışmamızdaki hastalar ilk tanı alan hastalar olup evreleme amaçlı KBT çekildi. İlk tanı olmasına rağmen 2 hastanın KBT'sinde metastaz saptandı. KBT'si normal olan 29 hastada MRG çekildi. Metastaz veya başka patoloji saptanmayan bu grup hastalara MRS ile değerlendirme yapıldı.

Normal görünümlü serebellum ve parietookspital beyaz cevherdeki metabolit değişikliklerini MRS ve Difüzyon ağırlıklı görüntüler (DAG) ile tespit etmek mümkündür. DAG, dokudaki suyun rastgele hareketlerine duyarlıdır. Bu sayede

dokunun yapısında en küçük değişikliklere ve dolayısıyla suda hareket artışına sebebiyet veren patolojilere ait bulgular saptanabilir. DAG, konvansiyonel MRG tekniklerinin yetersiz kaldığı yapısal değişikliklerin değerlendirilmesinde faydalıdır (57).

Kraniyal tutulumları klinik ve görüntüleme yöntemleriyle saptanamayan konjenital ve edinsel nörolojik patolojileri, organik madde maruziyeti, romatizmal ateşi, konjenital kalp hastalığı, romatoid artriti, fibromyaljisi, bruselloz ve obstrüktif uyku sendromu olan olgularda MRS ile kraniyal değerlendirmenin yapıldığı çalışmalar mevcuttur (46-52).

Alkan A ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (46), 27 Nörofibromatozis tip I (NF₁)'li hasta ile 20 sağlıklı bireyin normal olan frontal ve pariyetal beyaz cevherlerinden yapılan MRS çalışmasında NAA/Cr, ml/Cr ve Cho/Cr oranları karşılaştırılmıştır. 27 NF₁ hastanın 17'sinde beyin parankiminde lezyon mevcut olup 10 hastada ise beyin parankiminde lezyon izlenmemiştir. NF₁'li olan ve beyin parankiminde lezyonu bulunan ve bulunmayan hastalar ile sağlıklı bireyler arasında metabolit oranları arasında anlamlı farklar saptanmış. NF₁'li olan ve beyinde parankimal lezyonu bulunan veya bulunmayan hastaların Cho/Cr, ml/Cr oranlarının sağlıklı bireylere göre arttığı tespit edilmiş. Beyinde parankimal lezyonu olan NF₁'li hastalar, sağlıklı bireyler ile karşılaştırıldığında, NAA/Cr oranının azaldığı bulunmuş. MRS'de saptanan bu farklılıkların demyelinizasyon ve gliosis göstergesi olabileceği belirtilmiş. NF₁'li olan ve beyaz cevheri normal olan hastaların MRS ile değerlendirme ve takip edilmesi görüşü bildirilmiş.

Wattjes MP ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (47), ilk defa demiyelizan şikayet ile başvuran ve normal görünümlü beyaz cevheri olan hastaların MS'e dönüşme ihtimali değerlendirilmiş. 25 klinik izole sendrom (CIS) ile 20 sağlıklı bireyin normal görünümlü pariyetal beyaz cevherden MRS ile NAA, Cho, Cr, ml oranlarına bakılmış. Bu hastalar 3-4, 6-7 ay ara ile takip edilmiş ve 9 tanesi kesin MS'e dönüşmüş. MS'e dönüşen hastalarda ilk başvuru anındaki NAA değeri, sağlıklı bireylere göre düşük bulunmuş. Bu bulgular eşliğinde CIS ile başvuran hastalarda ilk tanı anında konvansiyonel MRG ile birlikte MRS'nin de çekilmesi gerektiği vurgulanmış.

S-J Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (48), küme tipi baş ağrısı olan 47 hastanın hipotalamusundan yapılan MRS ile NAA/Cr ve Cho/Cr oranları 21 sağlıklı ve 16 kronik migren hastasının oranları ile karşılaştırılmış. Sonuç olarak küme tipi baş

ağrısı olan hastaların NAA/Cr, Cho/Cr oranları kontrol grubu ve kronik migreni olanlara göre düşük bulunmuş olup küme tipi baş ağrısı olanlarda nöronal bir disfonksiyon olabileceği belirtilmiş ve küme tipi baş ağrısının tespit edilmesinde MRS kullanılabileceği vurgulanmış.

Alkan A ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada (49), ayakkabı sanayinde çalışan uzun süre organik solvente maruz kalmış, subjektif bulguları olan 49 işçi ile 30 sağlıklı bireyin bazal ganglion, talamus ve parietal beyaz cevherden MRS ile NAA/Cr ve Cho/Cr oranları karşılaştırılmış. Sonuç olarak NAA/Cr oranında farklılık tespit edilmemiş olup Cho/Cr oranında özellikle bazal ganglionlarda kontrol grubuna göre maruziyet süresi ile korele olarak artış tespit edilmiş. Cho'deki artışın demiyenilizasyon habercisi olabileceği düşünülmüş. Solvent maruziyetinin “Kronik Toksik Ensefelopati” yaptığı bilinmektedir. Bu yüzden uzun süreli düşük doz organik solvente maruz kalanlarda, konvansiyonel MRG bulguları normal olmasına rağmen nöropsikiyatrik şikayeti olanlarda kronik toksik ensefelopati gelişmeden MRS ile demiyenilizasyonun saptanabileceği belirtilmiş. Böylece geri dönüşümsüz olan kronik toksik ensefelopatiyi engelleyebiliriz.

Alkan A. ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada da (50) çocukluğunda romatizmal ateş (RF) geçiren 49 hasta ile 31 sağlıklı bireyin bazal ganglionlarından MRS çekilerek NAA/Cr ve Cho/Cr oranları karşılaştırılmış. RF olan 49 hastanın geçmişte 29'unda nöropsikiyatrik komplikasyon (NCRF), 13'ünde obsesif kompulsif ve tik bozukluğu (OCTD) ve 7'sinde Sydenham korea (HSC) mevcutmuş. Hastaların beyin MRG'leri normalmiş. HSC ve OCTD'li hastaların bazal ganglionlarında kontrol ve NCRF grubuna göre NAA/Cr değeri düşük bulunmuş. NCRF ile kontrol grubu arasında anlamlı fark tespit edilmemiş. RF'li çocuklardan geçmişte HSC ve OBTD gelişenlerde beyin MRG normal olmasına rağmen MRS ile bazal ganglionlarında kalıcı nöronal hasar tespit edilmiş.

Fujii E. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (51) otistik bireylerin frontal lobları MRS ile değerlendirilmiş. 31 otistik ve 28 sağlıklı kontrol grubu ile yapılan çalışmada beyinde anterior singulat gyrus (ACC) ve sağ, sol dorsolateral prefrontal korteksten (DLPFC) MRS ile NAA/Cr, Cho/Cr ve NAA/Cho oranları değerlendirilmiş. Otistik hastaların frontal lobları MRG'de kontrol grubu ile aynıymış. Otistik hastaların sol DLPFC ve ACC bölgesinde NAA/Cr oranları kontrol grubuna göre düşük bulunmuş. ACC beyinde sosyal yetenekten sorumlu bölgedir. Otistik hastalarda sosyal

yeteneklerinin olamamasında ACC ve Sol DLPFC nörodejenerasyonun neden olabileceği söylenmiştir.

Shedeed A.S. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (52), 38 siyanotik konjenital kalp hastalığı (SKKH) olan ve 20 sağlıklı yenidoğanın gri cevherden bazal ganglion, talamus ve korteks, beyaz cevherden optik radyasyo, kortikospinal traktus, posterior ve frontal beyaz cevher bölgelerinden MRS alınarak NAA/Cho ve Lac/Cho oranları karşılaştırılmış. Bu çalışma siyanotik SKKH olan yenidoğanların beyin etkilenmesinin olup olmadığını erken dönemde anlamak için yapılmış. Beynin tüm bölgelerinde NAA azalmış olup Lac artmış bulunmuş. Bu değerler beyinde hipoksi olduğunu göstermiş. Siyanotik SKKH olan yenidoğanlarda nörogelişimsel bozukluk olduğu tespit edilmiş.

Emmer B.J. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (53) romatoid artrit (RA) tanılı 35 hasta (20 inaktif RA, 15 aktif RA) ve 20 sağlıklı bireyin periventriküler beyaz cevherden MRS yapılarak NAA/Cr, Cho/Cr ve NAA/Cho oranları karşılaştırılmış. RA'li hastaların beyin MRG'leri normalmiş. Hastaların aktif ve inaktif ayrımı eritrosit sedimentasyon hızına göre belirlenmiş. Aktif RA'li hastalarda Cho/Cr oranı inaktif RA ve kontrol grubuna göre artmış bulunmuş. Kontrol grubu Cho/Cr oranı inaktif RA'lı gruptan yüksek tespit edilmiş. Aktif RA'li hastalarda beyin MRG normal olmasına rağmen beyinde metabolik değişikliklerin olduğu tespit edilmiş. Sistemik inflamatuvar hastalıklarda bulgu vermese bile beynin tutulum gösterebileceği saptanmış.

Valdes M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (54), fibromyalji (FM) tanılı 28 kadın ile sağlıklı 20 kadından prefrontal korteks, talamus ve amigdala bölgelerinden MRS çekilerek NAA, Cho, Cr, mI, Glx değerleri karşılaştırılmış. FM tanısı alan diyabet, hipertansiyon, nöbet ve sistemik hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmemiş. FM'li hastalarda kontrol grubuna göre sağ amigdala ve sol talamusda Glx yüksek bulunmuş. Sağ amigdala'daki Glx yüksekliği hastanın özür durumu yüksekliği ile korelasyon göstermekte olup sol talamusda böyle bir ilişki tespit edilmemiş.

Kayabaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (55), akut bruselloz tanılı ve beyin MRG bulguları normal olan 16 hastanın pariyetal beyaz cevherinden MRS ile NAA/Cr ve Cho/Cr oranları 13 sağlıklı birey ile karşılaştırılmış. Akut bruselloz tanılı hastalarda NAA/Cr oranı kontrol grubuna göre değişmezken Cho/Cr oranı anlamlı olarak artmış bulunmuş. Brusellozda sadece MRS ile tespit edilen serebral değişiklikler saptanmış. Brusellozdaki bu serebral metabolik değişikliklerin demiyenilizasyon başlangıcını veya inflamasyonu gösterebileceği belirtilmiştir.

Sharma K.S ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (56), obstrüktif uyku sendromu olan 50 hasta kendi içlerinde 18 apnesi olan ve 32 apnesi olmayan hastanın beyin metabolitlerinde değişiklik olup olmadığını anlamak için yapılmış. Hastaların sol hipokampus, sol temporal, sol frontal beyaz cevher, sol frontal gri cevher ve oksipital gri cevherden MRS alınarak NAA, Cho, Cr, mI, Glx değerleri karşılaştırılmış. Apneik grupta sol temporal ve sol frontal bölgede apnesi olmayanlara göre NAA düşük bulunurken, oksipital bölgede ise apneiklerde apnesi olmayanlara göre mI yüksek bulunmuş. Bu çalışmada obstrüktif uyku sendromunda apneik ve apnesi olmayanlarda metabolik değişikliklerin tek tip olmadığı gösterilmiş.

MRS çeşitli beyin hastalıklarında nöronal yapılardaki biyokimyasal değişiklikleri inceleyen non invaziv bir yöntemdir. Klinikte kullanımı gün geçtikçe artış göstermektedir. MRS ile beyinde tespit edilen ana metabolitler NAA, Cr ve Cho'dur (50). Kranial metastazın saptanmadığı akciğer kanseri olgularında kranial etkilenim alanlarının değerlendirilmesi bildiğimiz kadarıyla tıbbi literatürde belirtilmemiştir. NAA, SSS için en hassas metabolittir. Nöroaksonal bir belirteçtir. Nöronal yapılarda anormallik olduğunda, nöronal yoğunluğun azaldığı veya canlılığını kaybettiği durumlarda NAA azalır. Bu yüzden nöronal disfonksiyonda önemli bir habercidir (58-59). Çalışmamızda kranial MRS ile serebellum ve parietookspital bölgeden elde edilen NAA/Cr oranı en yüksek değer olarak kontrol grubunda saptandı. Kontrol grubu ile ilk tanı ve 3. ayda elde edilen NAA/Cr oranları, serebellar bölgede sırası ile 1.40 ± 0.40 , 1.36 ± 0.27 , 1.30 ± 0.27 'dir. Parietookspital bölgede sırası ile 1.83 ± 0.39 , 1.80 ± 0.30 , 1.70 ± 0.29 'dir. Elde edilen hem serebellar hem de parietookspital beyaz cevher NAA/Cr oranları, kontrol grubunda en yüksek olmak üzere 3 aylık dönem içerisinde rakamsal olarak azalma göstermekle beraber istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bu veriler, ilk 3 aylık dönem akciğer kanserli olgularda, normal MRG görüntüleme bulgularının izlendiği serebellar ve parietookspital beyaz cevherde kalıcı nöronal hasarın olmadığını göstermektedir.

Cho hücre zarı yıkımının güçlü bir göstergesidir. Cho/Cr oranındaki artış Cho içeren moleküllerin myelin ile yeterince bağlanma özelliği göstermediğine işaret etmektedir. Aynı zamanda normal myelinin bozulması veya yıkımı Cho içeren bileşiklerin düzeyinde artışa neden olmaktadır. Cho/Cr oranındaki artış demiyenilizasyonu göstermektedir (59). Çalışmamızda kranial MRS ile serebellum ve parietookspital bölgeden elde edilen Cho/Cr oranları en yüksek değer olarak kontrol

grubu, en düşük deger olarak ilk tanı grubunda saptandı. Kontrol grubu ile ilk tanı ve 3. ayda elde edilen Cho/Cr oranları, serebellar bölgede sırası ile 1.05 ± 0.27 , 0.91 ± 0.21 , 0.94 ± 0.20 'dir. Parietooksipital bölgede sırası ile 1.03 ± 0.21 , 0.95 ± 0.18 , 1.00 ± 0.28 'dir. Elde edilen hem serebellar hem de parietooksipital beyaz cevher Cho/Cr oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık, ilk tanı ile kontrol grubu serebellar bölge Cho/Cr değerinde saptanmış olup $p=0,03$ 'dir. Çalışmamızda kontrol ve hasta gruplarında metod olarak standard protokol oluşturulup kullanılmasına rağmen sadece belirtilen grup arasındaki anlamlı istatistiksel farklılık nedeni açıklanamamıştır. RF (50), RA (53) ve küme tipi başağrısına (48) ait çalışmalarda kontrol grubu Cho/Cr oranı hasta gruplarına göre rakamsal olarak fazla olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Gustafsson MC ve arkadaşlarının çalışmasında (60) MS'li fakat kraniyal lezyonu olmayanlarda ve Richards ve arkadaşlarının çalışmasında (61) akut ensefalomyelitli maymunlarda MRS'de kontrol grubuna göre düşük Cho miktarları saptanmıştır. Bu çalışmalarda dikkati çeken Cho/Cr oranı yerine Cho miktarının değerlendirilmesidir. Cho miktarındaki düşüklüğün nedeninin bilinmediği belirtilmiştir. Hastaların ilk tanı ve 3 ay sonraki serebellar ve parietooksipital beyaz cevher Cho/Cr oranlarında rakamsal olarak bir artış izlenmekle beraber istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Bu sonuç, ilk 3 aylık dönemde akciğer kanseri tanılı olgularda serebellar ve parietooksipital beyaz cevherde hücre zarı metabolizmasına ait yıkıcı etkinin olmadığını göstermektedir.

Kemoterapatik tedavi tanı sonrasında Materyal ve Metod kısmında belirtilen ilaçlarla başlanmıştır. 3 ay sonrası MRS metabolit değişimleri NAA/Cr azalması, Cho/Cr artışı şeklinde olmuştur. Acaba kullanılan kemoterapatik ajanların burada etkisi söz konusu mudur? Tıbbi literatürde akciğer kanserli vakalarda buna yönelik Ciszowska Lyson B ve arkadaşlarınca yapılan çalışmada (62) bizim vakalarımızda kullanılanlara benzer sisplatin, Vinka alkaloidleri ve etopizid ilaçları kullanılmış olup, kemoterapi öncesi ve sonrası serebellum ve sentrum semiovaleden MRS ile değerlendirmeler yapılmış. Sentrum semiovalede MRS metabolit değerlerinde anlamlı farklılık yokken serebellum değerlerinde NAA/Cr ve Cho/Cr oranlarında anlamlı azalmalar saptanmış. Bizim çalışmamızda ise NAA/Cr oranında ilk 3 aylık dönemde azalma olmasına rağmen Cho/Cr oranında artış saptanmış olup literatür bilgisinin tersi yönünde sonuç elde edilmiştir. Kemoterapinin verilerimizde etkisinin olmadığı sonucu ortaya çıkmaktadır.

Cr'den bağımsız olarak NAA/Cho oranları kontrol ve hasta gruplarında değerlendirilmiş ve en yüksek değerler ilk tanı hasta grubunda saptanmıştır. Kraniyal etkilenim varlığında beklentimiz NAA azalması ve Cho artışına sekonder NAA/Cho oranında zamanla azalma şeklinde olmasına rağmen serebellumda 3 aylık dönem hasta grubunda, parietooksipitalde kontrol grubunda en düşük değerler elde edilmiştir. Değerler arasında hiçbir grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

6. SONUÇ

Akciğer kanseri tanılı ve standard kraniyal MRG ile metastatik tutulum saptanmayan olgularda, ilk tanı ve 3 ay sonrasında yapılan MRS ile elde edilen NAA/Cr ve Cho/Cr oranlarının istatistiksel olarak anlamlılık göstermemesi, her ne kadar NAA/Cr oranı kontrol grubundan 3 aylık dönem verilerine doğru rakamsal azalma ve Cho/Cr oranları ilk tanı ve 3 aylık dönemde rakamsal artış gösterse de, nöronal hasarın ve hücre zarı metabolizmasında etkilenimin olmadığını göstermiştir.

7. ÖZET

Çalışmamızda, kontrol grubu olgularla konvansiyonel manyetik rezonans görüntülemeyle (MRG) kraniyal metastaz saptanmayan akciğer kanserli olgularda ilk tanı ve 3 ay sonrası dönemlerde manyetik rezonans spektroskopi (MRS) ile kraniyal değişikliklerin olup olmadığının saptanması amaçlandı.

Çalışmamızda Eylül 2010- Haziran 2011 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında akciğer kanseri tanısı alan 41 hasta (39 erkek, 2 kadın) yer aldı. Çalışma süresince, 41 hastanın 6'sı ex, 6'sı da ilk değerlendirme sonrası takip tetkiklerine gelmediğinden toplam 29 hasta ile çalışma tamamlandı. Yaş ortalaması 65.7 ± 9.4 (44-80) dü. Çalışmamızda 29'u erkek, 3'ü kadın 32 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu mevcuttu. Kontrol grubunun yaş ortalaması 62.9 ± 8 (42-80)di. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında, MRS öncesinde rutin konvansiyonel MRG kesitleri alındı (Gyrosan Intera Master, Philips, Best, Hollanda). Aksiyel planda T1A (TR 450 ms, TE: 10 ms), aksiyel T2A (TR 4366 ms, TE: 120 ms), koronal FLAIR (TR 6000 ms, TE:110 ms, TI: 2000), sagittal T2A (TR 4366 ms, TE:120 ms) görüntüler elde edildi. Konvansiyonel MRG ile kraniyal metastaz saptanmayan hastaların ilk tanı ve 3 ay sonrası normal görünümlü sol parietookspital ve sol serebellar beyaz cevherden PRESS (TR2000/TE136ms) ve 128 ortalama ile tek voksel ROI (17x 17 x 17 mm) yerleştirilerek MRS ile elde edilen N asetil aspartat (NAA)/ Kreatin (Cr), NAA/ Kolin (Cho) ve Cho/Cr oranları kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Kontrol grubu ile akciğer kanserli hastaların ilk tanı anında serebellum için yapılan MRS degerlerinde NAA/Cr için p degeri 0.70, NAA/Cho için p=0.14, Cho/Cr için p =0.03 parietookspitalde NAA/Cr için p=0.68, NAA/Cho için p=0.28, Cho/Cr için

p=0.09 bulundu. Kontrol ve akciğer kanserli hastaların 3 ay sonraki MRS değerlendirilmesinde, serebellumda NAA/Cr için p=0.3, NAA/Cho için p=0.87, Cho/Cr için p=0.09, parietooksipitalde NAA/Cr için p=0.12, NAA/Cho için p=0.71, Cho/Cr için p=0.6'dir. İstatiksel olarak anlamlı farklılık, ilk tanı ile kontrol grubu serebellar bölge Cho/Cr değerinde saptanmıştır. Hasta grubu içerisinde ilk tanı ve 3 ay sonrası serebellumda NAA/Cr için p=0.43, NAA/Cho için p=0.07, Cho/Cr için p=0.57, parietooksipitalde NAA/Cr için p=0.15, NAA/Cho için p=0.39, Cho/Cr için p =0.31 olup hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Akciğer kanseri tanılı ve standard kraniyal MRG ile metastatik tutulum saptanmayan olgularda, ilk tanı ve 3 ay sonrasında yapılan MRS ile elde edilen NAA/Cr, NAA/Cho ve Cho/Cr oranlarının istatistiksel olarak anlamlılık göstermemesi, her ne kadar NAA/Cr oranı kontrol grubundan 3 aylık dönem verilerine doğru rakamsal azalma ve Cho/Cr oranları ilk tanı ve 3 aylık dönemde rakamsal artış gösterse de, nöronal hasarın ve hücre zarı metabolizmasında etkilenimin olmadığını göstermektedir.

8. SUMMARY

The aim of our study was to determine the differences in the metabolite ratios of normal appearing white matter between lung cancer patients who investigated at the beginning and after 3 months of the diagnosis, without parenchymal metastatic lesions, and healthy normals with magnetic resonance spectroscopy (MRS).

A total of 41 consecutive patients (39 males, 2 females) having diagnosis of lung cancer were referred to department of radiology from department of chest medicine for imaging with computed tomography (CT) of lung and magnetic resonance imaging (MRI) of brain between September 2010 and June 2011. During study 6 patients were died and other 6 were not participated to follow up scans. As a result, 29 patients (27 males, 2 females, age range: 44-80 years, mean age: 65.8 ± 9.4) and 32 healthy volunteers (29 males, 3 females, age range: 42-80 years, mean age: 62.8 ± 8.0) were included in our study. MRI was performed on a 1.5 Tesla system (Gyroscan Intera Master, Philips Medical Systems, Best, Netherlands). Axial T1 and T2, coronal FLAIR images for brain were acquired. The patients having the diagnosis of lung cancer without cranial metastasis were imagined with single voxel MRS from the left cerebellar and parietooccipital white matter. MRS was performed at the beginning and after 3 months of the lung cancer diagnosis. Single voxel MRS was evaluated by using a point-resolved spectroscopy sequence (PRESS) (TR: 2000/TE:136 ms) with 128 averages; voxel sizes of 17x17x17 mm were used. Voxels were placed in the left cerebellar and parietooccipital white matter. Peak area metabolite ratios of N-acetylaspartate (NAA)/ Creatinine (Cr), NAA/ Choline (Cho) and Cho/Cr were calculated and compared between patients and healthy normals.

There were no significant differences between control group and patients at 3 months of the lung cancer and between patients at the beginning and after 3 months of the diagnosis in NAA/Cr, NAA/Cho and Cho/Cr ratios obtained from left cerebellar and parietooccipital white matters. There were also no significant differences between patients at the beginning of the diagnosis and control groups in aforementioned metabolites obtained from mentioned white matters except the Cho/Cr ratio was significantly different obtained from cerebellar white matter ($p=0.09$).

As a result, we have not found metabolic changes in the normal appearing white matter of lung cancer patients during 3 months after diagnosis. These findings could indicate no neuronal damage and affected metabolism of cell membrane.

9. KAYNAKLAR

1. Metintaş M. Akciger Tümörleri. In: Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A, editors. Solunum Sistemi Hastalıkları Temel Başvuru Kitabı Cilt II. İstanbul: Medikal yayıncılık Ltd.Şti; 2010.p.1313-1493
2. Mogulkoç N. Akciger kanserlerinin semptomları, bulguları. Haydaroglu A editör Akciger Kanseri: Tanı ve Tedavi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 2000:57-76
3. Bonnette P, Puyo P, Gabriel C, et al. Surgical management of non-small cell lung cancer with synchronous brain metastases. Chest 2001 May;119(5):1469-75.
4. Akkoçlu A, Savaş İ, Göksel T, Yılmaz U. Akciğer Kanseri Tanı ve Tedavi Rehberi. In: Göksel T, Özlü T, editors. TTD Okulu Akciğer ve Plevra Maligniteleri Tedavisi Kitabı. Ankara: Poyraz Tıbbi Yayıncılık San. ve Tic. Ltd.Şti; 2008.p. 9-65
5. Kirstie S. Opstad, Mary M. Murphy. Differentiation of Metastases from High-Grade Gliomas Using Short Echo Time 1H Spectroscopy J Magn Reson Imaging 2004 Aug;20(2):187-92
6. Ishimaru H, Morikawa M. Differentiation between high-grade glioma and metastatic brain tumor using single-voxel proton MR spectroscopy. Eur Radiol 2001;9 :1784–1791.
7. Sjøbakk TE, Johansen R. Metabolic profiling of human brain metastases using in vivo proton MR spectroscopy at 3T. BMC Cancer 2007 Jul 27;7:141.
8. Travis WD; IASCL Staging Committee. Reporting lung cancer pathology specimens .impact on the anticipated 7th Edition TNM classification based on recommendations of the IASCL Staging Committee. Histopathology. 2009 Jan;54(1):3-11.
9. GLOBOCAN 2005, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Available at [http:// www-dep.iarc.fr/globacan/database.htm](http://www-dep.iarc.fr/globacan/database.htm). last accessed November 2009
10. Spiro SG, Silvestri GA: One hundred Years of Lung cancer Am J Respir Crit Care Med. 2005 Sep 1;172(5):523-9
11. Maitra A, Kumar V. Akciger ve Üst Solunum Yolları. In: Kumar V, Cotran RS, Robbins SL editörs. Çevikbaş U , çev. editörs. Robbins Temel Patoloji: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd.Şti. 2003. İstanbul p 453-509
12. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung Cancer .Chest 2003 Jan;123:21-49

13. Thammakumpee K. Clinical manifestation and survival of patients with non-small lung cancer. J Med Assoc Thai. 2004 May;87(5):503-7.
14. Tuncel E. Solunum Sistemi, Klinik Radyoloji Kitabı. Bursa :Nobel & Güneş Tıp Kitabevi Ltd.Şti;2008. p.307-18
15. Frostad A, Soyseth V, Haldorsen T, et al. Impact of respiratory symptoms on lung cancer : 30-year follow-up of an urban population. Lung Cancer. 2008 Apr;60(1):22-30
16. Aoki T, Nakata H, Watanabe H, Nakamura K, Kasai T, Hashimoto H et al. Evolution of peripheral lung adenocarcinomas: CT findings correlated with histology and tumor doubling time. AJR Am J Roentgenol 2000 Mar;174(3):763-8
17. Ginsberg MS, Grewal RK, Heelan RT. Lung cancer. Radiol Clin North Am 2007 Jan; 45(1): 21-43.
18. Hollings N, Shaw P. Diagnostic imaging of lung cancer. Eur Respir J. 2002 Apr; 19(4): 722-42
19. Spiro SG, Gould MK, Colice GL, Initial evaluation of the patient with lung cancer :symptoms, signs, laboratory tests, paraneoplastic syndromes. ACCP Evidence – Based clinical Practice Guidelines (2 nd edition).Chest 2007 Sep;132: 149-160.
20. ATS guidelines: pretreatment evaluation of non-small cell lung cancer. Am J Respir Crit Care Med 1997 Jul;156(1):320-32.
21. Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. Chest 2003 Jan;123:115-28.
22. Midtun DE, Jett RJ. Lung tumors. Albert R, Spiro SG, James RJ(eds).Clinical Respiratory Medicine, Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008:605-30.
23. Metintaş M. Plevra Radyolojisi. İç: Tabak L(ed). Ayırıcı Tanı. Ankara: Türk toraks Derneği Yayınları, 2008: 192-212
24. Webb WR, Higgins CB. Thoracic Imaging. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 67-85
25. Pass HI, Carbone DP, Minna JD, Johnson DH, Turrisi AT(eds). Lung Cancer, Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins, 2005:339.
26. Williams S. <http://auntminnie.com/ScottWilliamsMD2/nucmed/PET> 2010

27. Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B, von Schulthess GK. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med*. 2003 Jun 19;348(25): 2500-7
28. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The New Lung Cancer Staging System. *Chest* 2009 Jul;136(1): 260-71.
29. Ceugnart L, Taieb S. Multislice CT: Technical principles and new trends in medical imaging and radiotherapy. *Cancer Radiother*. 2005 Jun;9(4):223-9.
30. Paralkar VR, Langer CJ. population characteristic and prognostic factors in metastatic non-small cell lung cancer: a Fox Chase cancer center retrospective. *Clin Lung cancer*. 2008 Mar;9(2):116-21
31. Ada E. Magnetik rezonans spektroskopisi. In: Balcı P, Pabuşcu Y, editors. *Temel Radyoloji Fiziki Türk Radyoloji Derneği İzmir: Meta Basım Matbacılık Hizmetleri*; 2008. p.177-185
32. Yeşildag A, Oyar O. Manyetik rezonans spektroskopisi. In: Gülsoy U.K, Oyar O, Editörs. *Tıbbi Görüntüleme Fiziki*. Ankara: Rekmay Ltd.şti 2003 p. 349-358
33. D.P. Soares, M. Law Magnetic resonance spectroscopy of the brain: review of metabolites and clinical applications. *Clin Radiol* 2009 Jan;64(1):12-21.
34. Çakır B, Ağildere M. Protom MR Spektroskopisi. In: Erden İ, Editörs. *Nöroradyoloji Manyetik Rezonans Uygulamaları*. Ankara: Tuna Matbacılık San. ve Tic.A.Ş. 2008 p281- 292
35. Gujar SK, Maheshwari S. Magnetic Reonance Spectroscopy. *J Neuroophthalmol* 2005 Sep;25(3): 217–26.
36. Keinlen von M. The basics of magnetic rezonance spectroscopy. In: *Methodology, spectroscopy and clinical MRI*. 15th Annual Scientific Meeting 1998;3-7.
37. Howe FA, Opstad KS. 1H MR spectroscopy of brain tumors and masses. *NMR Biomed*. 2003 May;16(3):123-31.
38. Steen RG, Ogg RJ. Abnormally high levels of brain N-acetylaspartate in children with sickle cell disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005 Mar;26(3):463-8.
39. Marinette van der Graaf. In vivo magnetic resonance spectroscopy: basic methodology and clinical applications. *Eur Biophys J*. 2010 Mar 39(4):527–40.
40. Hazany S, John R. Utilization of glutamate/creatine ratios for proton spectroscopic diagnosis of meningiomas. *Neuroradiology*. 2007 Feb;49(2):121–7.

41. Morita N, Harada M. Clinical Application of MR spectroscopy and Imaging of Brain Tumor. *Magn Reson Med Sci.* 2010;9(4):167-75.
42. Server A, Josefsen R. Proton magnetic resonance spectroscopy in the distinction of high- grade cerebral gliomas from single metastatic brain tumors. *Acta Radiol.* 2010 Apr;51(3):316-25
43. Mclean MA & Cross JJ. Magnetic resonance spectroscopy: principles and applications in neurosurgery. *Br J Neurosurg.* 2009 Feb; 23(1):5-13.
44. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Samuels A, Thun MJ: Cancer Statistics, 2006. *CA Cancer J Clin.* 2006 Mar-Apr;56(2):106-30.
45. Erasmus JJ, Sabloff BS. CT, positron emission tomography, and MRI in staging lung cancer. *Clin Chest Med.* 2008 Mar; 29(1):39-57.
46. Alkan A, Sarac K, Sigirci A. Proton MR spectroscopy features of normal appearing white matter in neurofibromatosis type 1. *Magn Reson Imaging.* 2003 Nov;21(9):1049-53.
47. Wattjes MP, Harzheim M. Prognostic value of high-field proton magnetic resonance spectroscopy in patients presenting with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neuroradiology* 2008 Feb;50(2):123-9.
48. SJ Wang, JF Lirng. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006 May;77(5):622–5.
49. Alkan A, Kutlu R, Sigirci A. Occupational prolonged organic solvent exposure in shoemakers: brain MR spectroscopy findings. *Magn Reson Imaging.* 2004 Jun;22(5):707-13.
50. Alkan A, Kutlu R, Sigirci A. Brain MR spectroscopy in children with a history of rheumatic fever with a special emphasis on neuropsychiatric complications. *Eur J Radiol.* 2004 Mar;49(3):224-8.
51. Fujii E, Mori K. Function of the frontal lobe in autistic individuals: a proton magnetic resonance spectroscopic study. *J Med Invest.* 2010 Feb;57(1-2):35-44.
52. Shedeed A.S, Elfaytouri E. Brain Maturity and Brain Injury in Newborns With Cyanotic Congenital Heart Disease. *Pediatr Cardiol.* 2011 Jan;32(1):47-54.
53. Emmer BJ, Van der Bijl AE. Brain Involvement in Rheumatoid Arthritis A Magnetic Resonance Spectroscopy Study. *Arthritis Rheum.* 2009 Nov; 60(11):3190-5.

54. Valde's M, Collado A. Increased Glutamate/Glutamine Compounds in the Brains of Patients With Fibromyalgia A Magnetic Resonance Spectroscopy Study. *Arthritis Rheum.* 2010 Jun;62(6):1829-36.
55. Kayabas U, Alkan A. Magnetic resonance spectroscopy features of normal-appearing white matter in patients with acute brucellosis. *Eur J Radiol.* 2008 Mar;65(3):417-20.
56. Sharma KS, Sinha S. Proton magnetic resonance spectroscopy of brain in obstructive sleep apnoea in north Indian Asian subjects. *Indian J Med Res.* 2010 Sep;132:278-86.
57. Caramia F, Pantano P, Di Legge S, et al. A longitudinal study of MR diffusion changes in normal appearing white matter of patients with early multiple sclerosis. *Magn Reson Imaging.* 2002 Jun;20(5):383-8.
58. Cecil KM, Jones BV. Magnetic resonance spectroscopy of the pediatric brain. *Top Magn Reson Imaging.* 2001 Dec;12(6):435-52.
59. Alkan A, Sarac K, Kutlu R, et al. Early and late state subacute sclerosing panencephalitis: chemical shift imaging and single voxel MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003 Mar;24(3): 501–6.
60. Gustafsson MC, Dahlqvist O, Jaworski J, Lundberg P, Landtblom AM. Low Choline Concentrations in Normal-Appearing White Matter of Patients with Multiple Sclerosis and Normal MR Imaging Brain Scans. *AJNR.* 2007 Aug;28(7):1306-12.
61. Richards TL, Alvord EC Jr, He Y, et al. Experimental allergic encephalomyelitis in non-human primates: diffusion imaging of acute and chronic brain lesions. *Mult Scler.* 1995 Jun;1(2):109–17.
62. Ciszowska Lyson B, Krolicki B, Teska A et al. Brain metabolic disorders after chemotherapy in the study by magnetic resonance spectroscopy. *Neurol Neurochir Pol* 2003; 37(4): 783-98 (Abstract).