

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

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI
(KOAİ) OLAN HASTALARDA SEREBRAL
METABOLİK ANORMALLİKLERİN LOKALİZE
PROTON MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ
İLE İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. MURAT YILDIZHAN

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. EKREM KARAKAŞ

ŞANLIURFA

2012

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde büyük katkıları olan, bizlere iyi bir çalışma ortamı sağlayan, bilgi ve deneyimlerinin yetişmemde büyük rol oynadığı Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Hasan ÇEÇE'ye teşekkür eder, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Çalışmalarım esnasında ve uzmanlık eğitimim süresince yardımlarını esirgemeyen anabilim dalımızın değerli öğretim üyeleri Doç. Dr. Saime ŞERMATOVA'ya, Doç. Dr. Sema YILDIZ'a, Yrd. Doç. Dr. Ömer KARAKAŞ'a , Yrd. Doç. Dr. F. Nurefşan BOYACI'ya ve Uzm.Dr. İhsan KAYA 'ya teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim sırasında ve tezimin her aşamasında benden bilgi, beceri, destek ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Ekrem KARAKAŞ'a teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum her zaman desteklerini gördüğüm, dostluklarını esirgemeyen pek çok şeyi paylaştığım bir ekip anlayışı içinde özveriyle çalıştığımız, asistan arkadaşlarıma, radyoloji teknisyenlerine ve sağlık personeline teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanması sırasında katkılarından dolayı Göğüs Hastalıkları A.D. çalışanlarına teşekkür ederim.

Bu noktaya gelmemde büyük katkıları olan, tüm yaşamım boyunca her zaman desteklerini gördüğüm, beni her koşulda destekleyen değerli aileme çok teşekkür ediyorum.

Dr.MURAT YILDIZHAN

Mayıs 2012

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
KISALTMALAR	III
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	V
ÖZET VE ANAHTAR KELİMELER	VI
ABSTRACT AND KEY WORDS	VII
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOAH).2	
2.2 MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ	16
3.MATERYAL VE METOD.....	28
4.BULGULAR.....	30
5.TARTIŞMA.....	33
6. SONUÇ.....	37
6.KAYNAKLAR.....	38

KISALTMALAR

AKG: Arter kan gazları
ATS: Amerikan toraks derneği
ERV: Ekspirasyon rezervi
ERS: Avrupa solunum derneği
FEV1: 1. saniye zorlu ekspirasyon volüm
FVC: Zorlu vital kapasite
GOLD: Kronik akciğer hastalıklarına karşı küresel girişim
RV: Rezidüel (artık) volüm
IRV:İnspirasyon rezerv volüm
KOAİ: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
SFT: Solunum fonksiyon testleri
TV: Soluk hacmi (Tidal volüm)
VC: Vital Kapasite
Cho: Kolin
Cr: Kreatin
CSI: Kimyasal şift görüntüleme
Glu: Glutamat
Glx: Glutamat ve glutamin
Gly: Glisin
GRE: Gradyent eko
mI: Miyoinozitol
MR: Manyetik rezonans
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme
MRS: Manyetik rezonans spektroskopi
MS: Milisaniye
NAA: N-asetil aspartat
SE: Spin eko
TE: Eko zamanı
TR: Tekrarlama zamanı

TABLO LİSTESİ

	Sayfalar
Tablo 1. Kronik hava yolu hastalıklarının Amfizematöz ve Bronşitik tiplerinin ayrımı	3
Tablo 2. KOAH'da Risk Faktörleri	5
Tablo 3. SFT'ye göre KOAH' ın Sınıflandırılması	12
Tablo 4. Asit-baz dengesizliğinde pH, PaCO ₂ ve HCO ₃ oluşan değişimler	14
Tablo 5: Hasta ve kontrol gruplarının yaş, FEV1 ve FEV1/FVC dağılımı	30
Tablo 6: KOAH ve kontrol gruplarında frontal ve paryetal bölgeden ölçülen metabolit değerleri	30
Tablo 7: KOAH ve kontrol gruplarında frontal ve paryetal bölgeden elde edilen metabolit oranları	31

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfalar
Şekil 1. Total akciğer kapasitesi ve alt bölümleri	9
Şekil 2. Volüm-zaman eğrisi	10
Şekil 3. KOAH'ta Akım Volüm Halkası	11
Şekil 4. Sağ frontal beyaz cevherden elde edilen metabolit spektrumu ve Cho/Cr oranına ait renk haritası görülmektedir.	29

ÖZET

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI (KOAİ) OLAN HASTALARDA SEREBRAL METABOLİK ANORMALLİKLERİN LOKALİZE PROTON MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ İLE İNCELENMESİ

Dr. MURAT YILDIZHAN

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI, UZMANLIK TEZİ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ), özellikle sigara içiminin yaygın olduğu toplumlarda, orta yaş üstü popülasyonu ilgilendiren önemli bir sağlık sorunudur.

Proton magnetic resonance spectroscopy beyindeki metabolik değişiklikleri invivo değerlendirebilen hassas bir tekniktir.

Bu çalışma KOAİ'li hastalarda serebral metabolizmanın bozulmuş olduğu ve serebral metabolitlerin düzeylerinin bazı klinik anlamları olabileceği düşünülmüştür. Sonrasında beyin metabolitleri, MRS kullanılarak ölçülmüştür.

Bu çalışmaya 45-70 yaş arası SFT'sine göre orta düzeyli KOAİ'li 30 erkek hasta ile yaş ve cinsiyet özellikleri benzer 30 erkek sağlıklı gönüllü alındı. Spektroskopik ölçümler için suprakallosal 3 kesit multivoksel yöntem ile MRS görüntüler elde edildi. Multivoksel MRS ile NAA 2.02 ppm, Cr 3.02 ppm, Cho 3.22 ppm ve ml piki 3.56 ppm'de tanımlandı. NAA, Cho, Cr ve ml düzeyleri ölçüldü.

Metabolit pikleri spektral eğri şeklinde ve kaynak MR görüntüsü üzerinde renk kodlamalı metabolit dağılım haritası oluşturularak kaydedildi. KOAİ grubu ile kontrol grubu arasında frontal derin beyaz cevherden yapılan ölçümlerde NAA, Cho ve ml düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$).

KOAİ grubunda NAA, Cho ve ml düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin düşüktü. Cr düzeyleri KOAİ grubunda, kontrol grubuna göre düşük gözlenmesine karşın iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p<0,05$). KOAİ grubu ile kontrol grubu arasında paryetal derin beyaz cevherden yapılan ölçümlerde ise sadece NAA, Cho düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$).

Frontal bölgede olduğu gibi KOAİ grubunda NAA, Cho düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin düşüktü. ml ve Cr düzeyleri açısından paryetal bölgede KOAİ grubunda, kontrol grubuna göre azalma gözlenmesine karşın iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p<0,05$). Sonuç olarak bu çalışma semptomatik KOAİ'li hastaların çoğunda serebral metabolik anormallikler bulunduğu MRS kullanılarak doğrulandığı bir çalışmadır.

Anahtar kelimeler: Serebral Metabolitler, KOAİ, Magnetik Rezonans Spektroskopisi, NAA, Cho

ABSTRACT

CEREBRAL METABOLİK ABNORMALITIES IN COPD PATIENTS DETECTED BY LOCALIZED PROTON MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY

Dr. MURAT YILDIZHAN

RADIOLOGY DEPARTMENT, MEDICAL SPECIALIZATION THESIS

COPD is an important medical problem in elderly population, exactly which population that cigarette smoking is high. Proton magnetic spectroscopy is a sensitive technic to detect metabolic changes in brain,in vivo.

In this study, it is hypotesized that cerebral metabolism is impaired in COPD and cerebral metabolic levels may have some clinical meanings. Later,brain metabolits measured by using MRS.

45-70 aged 30 male who PFT is middle level and 30 healthy male volunteers who same aged and sexuality properties, participateted.

For spectroscopic measures, MRS imagines detected by using supracallosal 3 sequences multivoxel method. NNA 2,02 ppm, Cr 3,02 ppm, Cho 3,22 ppm and ml peak 3,56 ppm described with multivoxel MRS. NAA, Cho, Cr ve ml levels measured. Metabolic peaks recorded as spectral curve and as designing color coding metabolite distrubition maps on reference MR imaging

The levels of NAA, Cho and mI parameters which were sampled from deep frontal white matter between COPD and control groups were statsticlyl significant ($p < 0,05$). Levels of NAA, Cho and mI were significant lower in COPD groups. Levels of Cr in COPD group lower than control group however it was not significant statistically ($p < 0,005$).

Only the levels of NAA, and Cho which was sampled from parietal white matter between COPD and control groups were statsticlyl significant ($p < 0,05$). Like frontal region NAA and Cho levels were significantly lower in COPD group than control group. mI an Cr levels of parietal region in COPD group were decreased according to control groups but it was not significant t statistically ($p < 0,05$).

As a result this study confirmed that most of patients with symptomatic COPD have cerebral metabolic abnormalities by using MRS.

Keywords: Cerebral Metabolites, COPD, Magnetic Resonance Spectroscopy, NAA,Cho

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), özellikle sigara içiminin yaygın olduğu toplumlarda, orta yaş üstü populasyonu ilgilendiren önemli bir sağlık sorunudur. Sigara kullanımının yaygınlaşmasıyla KOAH insidansında belirgin bir artış gözlenmektedir (1). Dünya Sağlık Örgütü 2002 Dünya Sağlık Raporuna göre, KOAH dünyada 5. ölüm nedenidir; her yıl 2,7 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmekte, hastalığın prevalansı ve mortalitesinde önümüzdeki yıllarda önemli artışlar beklenmektedir (2).

KOAH, zararlı partikül ve gazların kronik inhalasyonu sonucu akciğerlerde oluşan anormal inflamatuvar yanıt, proteaz-antiproteaz dengesizliği ve artmış oksidatif stresin neden olduğu, ilerleyici hava akımı obstrüksiyonu ile karakterize bir hastalıktır (3). Hastalığın patogenezinde ve klinik durumlarının oluşmasında sadece pulmoner inflamasyon değil, aynı zamanda oluşan sistemik biyokimyasal ve organ fonksiyon değişiklikleri de rol oynar (4, 5). Bundan dolayı KOAH'ın etkileri akciğerle sınırlı kalmaz, hastalık ilerledikçe birçok organ ve sistemde etkilenir.

KOAH'ta oluşan vasküler değişiklikler sadece pulmoner yatağı değil, diğer organlardaki vasküler yapılarda da etkilemektedir (6, 7, 8, 9). Hastalığın vasküler yatağı etkilemesinde dolaşımdaki inflamatuvar mediyatörler, oksidatif stres, arter kan gazı değişiklikleri ve endotel disfonksiyonu sorumlu tutulmaktadır (10, 11).

KOAH'da tüm vasküler yapılarda olduğu gibi serebral kan akımı üzerinde de değişiklikler meydana getirmektedir. Bunun sonucunda serebral metabolitlerde değişiklikler meydana gelmektedir.

Proton magnetic resonance spectroscopy beyindeki metabolik değişiklikleri invivo değerlendirebilen hassas bir tekniktir. Bu nedenle çeşitli klinik bozukluklarda beyindeki metabolik değişiklikleri incelemek için sık kullanılmaya başlanmıştır(12).

Bu çalışmada, KOAH lı hastalarda serebral metabolizmanın bozulmuş olduğu ve serebral metabolitlerin düzeylerinin bazı klinik anlamları olabileceğini hipotezinden yola çıkılmıştır. Sonrasında beyin metabolitleri, MRS kullanılarak ölçülmüştür.

2.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAİ)

2.1.1. Tanımlamalar

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ), özellikle sigara içiminin yaygın olduğu toplumlarda, orta yaş üstü popülasyonu ilgilendiren önemli bir sağlık sorununu oluşturur. Özellikle sigara kullanımının yaygınlaşmasıyla KOAİ insidansında belirgin bir artış gözlenmektedir (1). KOAİ, zararlı partikül ve gazların kronik inhalasyonu sonucu akciğerlerde oluşan anormal inflamatuvar yanıt, proteaz-antiproteaz dengesizliği ve oksidatif stresin neden olduğu, ilerleyici hava akımı obstrüksiyonu ile karakterize bir hastalık şeklinde tarif edilebilir.

Akciğerlerde oluşan kronik inflamasyon; büyük hava yolları ve akciğer parankimini etkilemekte ve sonuçta kronik bronşit, amfizem ve yerleşik hava akımı obstrüksiyonu gelişimine yol açmaktadır (13, 14).

Yüksek prevalansı nedeni ile tıbbi anlamda üzerinde en çok çalışma yapılan konulardan biri olmasına rağmen, halen elimizde herkesçe kabul edilen bir KOAİ tanımı yoktur. Farklı birçok tanımlama yapılmış olmakla birlikte, en yaygın olarak kullanılanlar aşağıda belirtildiği gibi American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS) ve Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) örgütlerinin yapmış olduğu tanımlardır.

ATS: Kronik bronşit veya amfizeme bağlı ekspiratuvar hava akımında kısıtlama; hava akımındaki kısıtlama genellikle ilerleyici olup, hava yolu duyarlılığı ile birlikte seyreder ve kısmi olarak geri dönüşlü olabilir (15).

ERS: Azalmış maksimum ekspiratuvar akım ve akciğerlerin zorlu ekspirasyonunun yavaşlaması olup, bu durum yavaş bir şekilde ilerleyicidir ve şu an ki tıbbi tedavi ile büyük oranda geri dönüşsüzdür (16).

GOLD: Tamamen geri dönüşü olmayan hava akımında kısıtlılık ile karakterize hastalık durumudur. Hava akımındaki kısıtlama genellikle hem ilerleyicidir, hem de akciğerlerin zararlı partikül ve gazlara karşı vermiş olduğu anormal iltihabi cevap ile ilişkilidir (17).

GOLD (2006) raporuna göre; KOAİ önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır ve akciğer dışı organlardaki bazı önemli etkileri hastalığın daha ağır seyretmesine neden olabilir. Hastalığın akciğerdeki etkisi hava akımı kısıtlılığıyla karakterizedir ve tam olarak geri dönüşümlü değildir. Hava akımı kısıtlılığı genellikle ilerleyicidir ve akciğerlerin zararlı partikül ya da gazlara anormal inflamatuvar yanıtıyla ilişkilidir.

KOAH genel klinik özelliklerine göre, baskın olarak amfizem (Tip A: Pink Puffer = Pembe üfleyici) ve baskın olarak kronik bronşit (Tip B: Blue Bloater = Mavi Şişman) olarak ayrılabilir. Baskın bronşitik ve baskın amfizematöz hastaların klinik radyolojik ayırt edici özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Kronik hava yolu hastalıklarının Amfizematöz ve Bronşitik tiplerinin ayırımı

	Amfizem	Kr. Bronşit
Nefes darlığı	Sinsi başlangıç, yavaş ilerleme	Enfeksiyon esnasında ortaya çıkar
Balgam	Genellikle az ve mukoid	Sıklıkla bol ve pürülan
Kilo kaybı	Sıklıkla var	Hafif ya da yok
Kronik kor pulmonale	Sadece terminal dönemde	Yaygın
Akciğer Grafisi	Hiperlüsensi, overinflasyon, bazı bölgelerde damarlanmada azalma	Nonspesifik
Total akciğer kapasitesi	Artmış	Normal veya hafif azalma
Rezidüel volüm	Belirgin artma	Orta derede artma
Akciğer kompliansı, statik	Artmış	Normale yakın
Akciğer kompliansı, dinamik	Normal veya hafif azalma	Çok azalmış
İnspiratuar hava yolu direnci	Normal	Artmış
Difüzyon kapasitesi	Belirgin azalmış	Değişken
Arteriyel PO ₂	İstirahatte hafif düşüklük, egzersizde genellikle düşer	İstirahatte çok düşük, egzersizde değişken
Arteriyel PCO ₂	Genellikle normal veya düşük	Sıklıkla kronik yüksek
Kardiak output	Sıklıkla düşük	Genellikle normale yakın

2.1.2. Epidemiyoloji

Morbidite – Prevalans-Mortalite, Dünya ve Türkiye’de KOAH

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre tüm dünyada KOAH prevalansı; erkeklerde binde 9,34, kadınlarda ise tüm yaş gruplarında binde 7,33’tür (18).

Dünya Sağlık Örgütü 2002 Dünya Sağlık Raporuna göre, KOAH Dünyada 5. ölüm nedenidir; her yıl 2,7 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmektedir ve hastalığın prevalansı ve mortalitesinde önümüzdeki yıllarda önemli artışlar beklenmektedir.

KOAH, Avrupada 3. ve ABD’de 4. ölüm nedeni olarak izlenmektedir (19). Türkiye’de 1976 yılında Etimesgut bölgesinde yapılan bir çalışmada, 40 yaş üstündeki KOAH prevalansının %13,6 olduğu (erkeklerde %20,1, kadınlarda %8,2) bildirilmiştir (14).

2000 yılında Sağlık Bakanlığı ve Dünya Sağlık Örgütünün birlikte yürüttüğü Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkililik Çalışmasında KOAH Türkiye’de 3. ölüm nedeni olarak bulunmuştur (20). Aynı çalışmada hastalık erkeklerde 3. ölüm sebebi kadınlarda 5. ölüm sebebi olarak bulunmuştur.

2003-2004 yılları arasında Adana ilinde yapılan BOLD çalışmasında KOAH prevalansı 40 yaş üstünde %19,2 (erkeklerde %29,3, kadınlarda %9,9) olarak bulunmuştur (14).

2.1.3. KOAH’da Risk Faktörleri

KOAH gelişiminde rol oynayan çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır. Risk faktörlerini KOAH gelişiminde rol oynadığı kesin olarak bilinen risk faktörleri ve olası risk faktörler diye sınıflandırmışlardır.

Kesin olarak bilinen risk faktörleri; Sigara içimi, mesleksel toz, dumanlar, hava kirliliği ve bazı genetik faktörler,

Olası risk faktörleri; sosyoekonomik faktörler, diyetle ilgili faktörler enfeksiyonlar, perinatal olaylar ve çocukluk hastalıkları, etnik faktörler, hava yolu aşırı duyarlılığı, aile öyküsüdür.

KOAH oluşumunda etkili olan risk faktörleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. KOAH’da Risk Faktörleri

Çevresel faktörler Faktörler	Konakçı ile ilgili
Sigara içimi	Alfa-1 antitripsin eksikliği
Mesleksel toz, dumanlar	Genetik faktörler
Hava kirliliği	Aile öyküsü
Sosyoekonomik faktörler	Etnik faktörler
Diyetle ilgili faktörler	Yaş
Enfeksiyonlar	Hava yolu aşırı yanıtlılığı
Perinatal olaylar ve çocukluk hastalıkları	Atopi

2.1.4. Patofizyoloji

Temel olarak inflamasyon, proteaz-antiproteaz ve oksidan-antioksidan dengesindeki bozulmalar akciğer hasarına ve KOAH gelişimine neden olur.

KOAH olgularında patolojik değişiklikler lokalizasyona göre dört gruba ayrılabilir. Bunlar, geniş hava yolları (santral), küçük (periferik) hava yolları, akciğer parankimine ait patolojik değişiklikler ve diğerleri diye gruplandırılır.

Santral Hava Yolları

İç çapı 2 mm’den büyük kıkırdaklı hava yollarıdır. Santral hava yollarında epitel yüzeyini kaplayan, değişen kalınlıkta mukus tabakası vardır. Kronik bronşitte büyük çaplı bronşlarda mukozada epitel değişiklikler, goblet hücre hiperplazisi, mukosiliyer yapı bozulma, silli hücre sayısında ve ortalama sil uzunluğunda azalma görülür (21, 22).

Periferik Hava Yolları

Periferik hava yolları çapı 2 mm ve daha küçük olan membranöz bronşları ve bronşiyollerini kapsar. KOAH’ta hava yolu direnci artışının en önemli nedeni, bu hava yollarında oluşan yapısal değişikliklerdir.

KOAH’ta küçük hava yollarında tespit edilen başlıca patolojik değişiklikler

1. Mukus plaklarıyla lümenin tıkanması
2. Goblet hücre metaplazisi

3. Hava yolu duvarı enflamasyonu
4. Fibrozis
5. Düz kas hipertrofisi
6. Bronşiyol alveol tutamalarının kaybı
7. Bronşiyollerde daralma ve bükülme
8. Hava yolları duvarının kalınlaşması

Akciğer Parankimi

KOAH'ta inflamatuvar olayların akciğer parankiminde neden olduğu patolojik değişiklikler alveol duvar destrüksiyonu ve amfizemdir.

Patolojik anatomik lokalizasyonuna göre 4 temel amfizem tipi vardır.

1. Proksimal asiner (sentrasiner ya da sentrilobüler) amfizem: Sentrilobüler amfizem KOAH'da en yaygın görülen amfizem tipi olup, respiratuvar bronşiyollerden başlayarak alveol kanalları ve alveollere doğru yayılan, asinusun orta bölümünün tutulup, çevre alveollerin normal bulunduğu amfizemdir.

2. Panasiner amfizem: Panasiner amfizemde asinüsteki tüm alveollerde harabiyet vardır ve daha çok akciğerlerin alt loblarını tutar. Bu amfizem formu erken yaşta sigaraya bağlı amfizem gelişen hastalarda ve α 1- antitripsin eksikliğinde görülür.

3. Distal asiner amfizem (paraseptal, subplevral, veya lokalize amfizem): Asinusun distalindeki alveol kanalları, alveol keseleri ve alveolleri etkileyen amfizemdir.

4. Düzensiz amfizem: Daha önce herhangi bir nedenle hasarlanmış akciğerde oluşan skar dokusuna eşlik eden amfizem tipidir.

Akciğerde 10 mm'yi aşan boyutlarda boşluklardan oluşan amfizem varsa bullöz amfizem adı verilir. Bullöz amfizem tipik olarak üst loblarda görülür. Makroskopik olarak hemen daima subplevral yerleşimlidir.

Diğer Değişiklikler

Çok ilerlemiş KOAH'lı hastalarda pulmoner dolaşım, sağ kalp ve solunum kaslarında da patolojik değişiklikler meydana gelir. Erken dönemde pulmoner arterlerde intimal kalınlaşma ve hastalık ilerledikçe orta çaplı pulmoner arterlerin kas tabakasında da artış vardır.

Alveoler hipoksi intrasellüler kalsiyumu artırarak düz kas hücrelerinde kontraksiyon ve böylece pulmoner vazokonstrüksiyona neden olur. Hipoksik periyod uzarsa pulmoner vasküler sistemde yapısal değişiklikler meydana gelir. Pulmoner vasküler yapısal değişiklikler endotelial hücreler, medial düz kas hücreleri ve adventisyal fibroblastların proliferasyonunda

artış ve nonmüsküler küçük arterlerde muskularizasyon ile karakterizedir. Şiddetli amfizemde aynı zamanda vasküler yatak kaybı da ortaya çıkar.

Kronik hipoksili olgularda artan pulmoner arter basıncına sekonder olarak sağ ventrikülde dilatasyon ve/veya hipertrofi gelişir. Bu bulgular kor pulmonale işaretleridir. KOAH olgularında diyafragmada yapısal değişiklikler ve atrofi ortaya çıkabilir. Diyafragmanın ağırlık ve volüm kaybı, bu hastalarda sıklıkla gözlemlenen malnütrisyona ve kalıcı mekanik yük artışına bağlı olabilir..

2.1.5. KOAH'ta Klinik Özellikler

Hastalığın erken dönemlerinde çoğu hastada hiçbir semptom bulunmaz. Hastaları hekime getiren en önemli nedenlerden biride hastalığın seyri sırasında görülen ataklardır.

En önemli klinik bulguları;

Öksürük: Öksürük en sık görülen semptomdur. Hastalarda sabahları daha da şiddetlenen ve çoğu zaman prodüktif, kronik bir öksürük bulunur. Öksürük şiddetinin fonksiyon bozukluğuyla ilişkisi yoktur.

Balgam çıkarma: Balgam çıkarma başlangıçta sadece sabahları söz konusu iken, zamanla günün diğer saatlerinde görülmeye başlar.

Kronik öksürük ve balgam çıkarmanın FEV1'deki düşme ile korelasyon göstermediği fakat bu düşmenin sigara içimi ile paralellik gösterdiği bildirilmiştir

Nefes Darlığı: Hastalarda başlangıçta ağır eforda, daha sonra günlük aktiviteleri sırasında ortaya çıkan nefes darlığı vardır. Dispne, akciğer fonksiyonlarında belirgin bir kayıp olduğunun göstergesidir. Genellikle ilerleyici olup zaman içinde kalıcı hale gelir.

Hırıltılı solunum: KOAH olgularında hırıltı nadir değildir ve hastalığın geri dönüşlü bileşeninin işaretidir.

Kilo kaybı iştahsızlık: Hastalığın ileri dönemlerinde görülür. Özellikle amfizem ağırlıklı olgularda kilo kaybı sık rastlanan bir problemdir. Kilo kaybı, fonksiyonel kapasitenin, sağlık durumunun ve mortalitenin belirleyicisi olabilmektedir (23, 24).

Anksiyete ve depresyon: Kronik solunum sistemi hastalıklarında kaygı ve depresyon en yaygın görülen ruhsal bozukluklardır. KOAH'lı hastalarda depresyondan bağımsız olarak, hipoksi, hiperkapni, hiperventilasyon ve solunum yetmezliği doğrudan beyin işlevini etkileyerek kognitif bozukluklar ve bellek işlev bozuklukları yaratarak kaygı, korku hissinden, konfüzyon ve deliryuma dek birçok bulguya neden olabilir.

2.1.6. KOAH'ta Tanı

Solunum Fonksiyon Testleri

Solunum şikayeti bulunan bir hastanın değerlendirilmesinde solunum fonksiyonları incelemesi, uygulanması gereken başlıca yöntemdir. Solunum fonksiyon testleri (SFT) mevcut fonksiyon bozukluğu ve derecesini saptayarak, fonksiyon bozukluğundan sorumlu fizyopatolojik mekanizmaları aydınlatarak; ayırddedici tanıda, hastalık seyrinin takibinde, uygun tedavinin önerilmesi ve tedavi sonuçlarının objektif değerlendirilmesinde önemli rol oynar. Pratikte solunum sisteminin elastik ve nonelastik özellikleri statik ve dinamik akciğer volümleri ölçümleri ile belirlenmektedir.

Statik Akciğer Volümleri

Zamanla ilişkilendirilmeden manevraların tamamlanması esasına dayanır (Şekil 1);

1. Soluk hacmi (Tidal volüm) (TV): 500 ml

Her normal solunumda AC'lere alınan veya çıkarılan hava hacmi

2. İnspirasyon rezervi (IRV): 3000 ml

Normal soluk hacmi üzerine alınan fazladan soluk hacmi

3. Ekspirasyon rezervi (ERV): 1100 ml

Normal ekspirasyondan sonra, zorlu ekspirasyonla çıkarılan hava hacmi

4. Rezidüel (artık) Hacim (RV): 1200 ml

En zorlu ekspirasyondan sonra AC'lerde kalan hava hacmi.

5.Vital Kapasite (VC): 4600 ml

Maksimum inspirasyondan sonra maksimum ekspirasyonla çıkarılan hava hacmi.

$$VC = TV + IRV + ERV$$

6.Total AC kapasitesi (TLC): 5800 ml

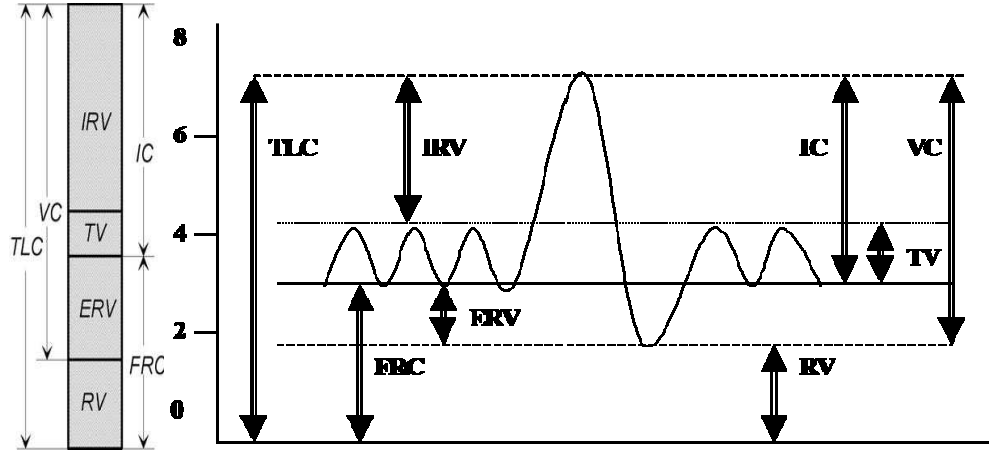
$$TLC = VC + RV$$

7.İnspirasyon Kapasitesi (IC): 3500 ml

$$IC = TV + IR$$

8.Fonksiyonel Rezidüel Kapasite (FRC):

$$2300 \text{ ml, } FRC = ER + RV$$



Şekil 1. Total akciğer kapasitesi ve alt bölümleri.

KOAH'da erken dönemde akciğer volümleri genelde değişmemiş iken, zamanla, özellikle hiperenflasyonun artışı ile birlikte rezidüel volüm (RV) ve fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) artar, ileri vakalarda bunu total akciğer kapasitesi (TLC) artışı izler. Yine RV/TLC'de artar (25).

Hiperenflasyon gelişen hastalarda FRC'deki artma, inspiratuar kapasite (IC)'deki azalma ile birliktedir. Son zamanlarda KOAH'da önemli bir belirteç olarak ileri sürülen IC, hiperenflasyonun dolaylı bir göstergesi olduğu belirtilmektedir.

KOAH'ta FRC, RV, TCL ve RV/TLC artar

Dinamik Akciğer Volümleri

Zorlu ekspirasyon eğrisinin analizi ile ilgili parametrelerdir. Zorlu ekspirasyon eğrisi iki şekilde elde edilir: Birincisi spirometre ile elde edilen, zorlu ekspirasyon volümünün zamanın bir fonksiyonu olarak yazdırılması ile oluşan volüm zaman eğrisi, diğer bir deyimle "zorlu ekspirasyon spirogramı" ya da kısaca spirogramdır (Şekil 2). İkincisi hava akımının volümün bir fonksiyonu olarak yazdırılması ile elde edilen "akım-volüm eğrisi"dir (Şekil 3). Dinamik akciğer volümleri ve hava akım hızları zorlu inspirasyon veya zorlu ekspirasyon sırasında belirlenir. Dinamik spirometri sonuçları volüm-zaman ve akım volüm eğrileriyle ifade edilir (26).

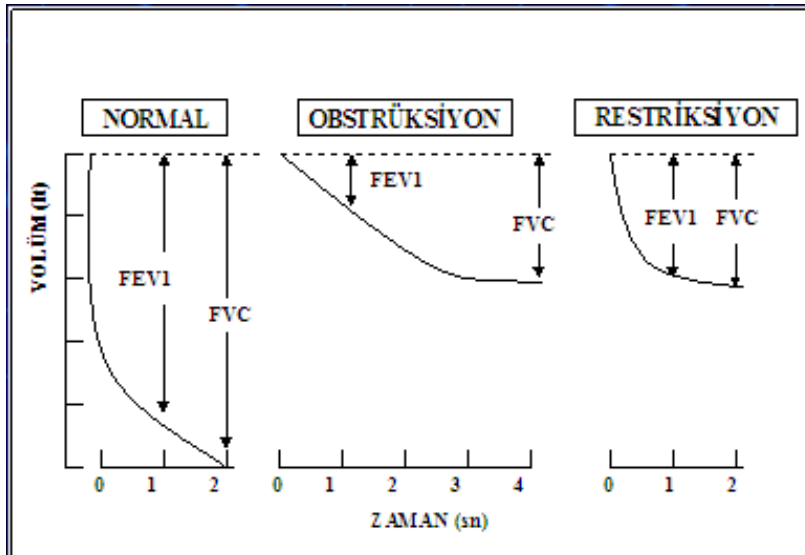
KOAH'taki en belirgin fonksiyonel bulgu ekspiratuar akım hızlarında azalmadır. KOAH'ta havayolları lümeninin sekresyonla daralması, havayolu duvarında kalınlaşma, intraparakimal havayollarının çevreleyen akciğer dokusunun elastik recoilinde azalmaya bağlı kollaps gibi nedenlerle hava akımında kısıtlanma meydana gelir. Ekspiratuar akımdaki kısıtlanma zorlu

vital kapasite (FVC) manevrası ile ortaya konulabilir. Zorlu vital kapasite (FVC) ve akım hızları hem volüm - zaman, hem de akım-volüm eğrilerinden elde edilebilirler.

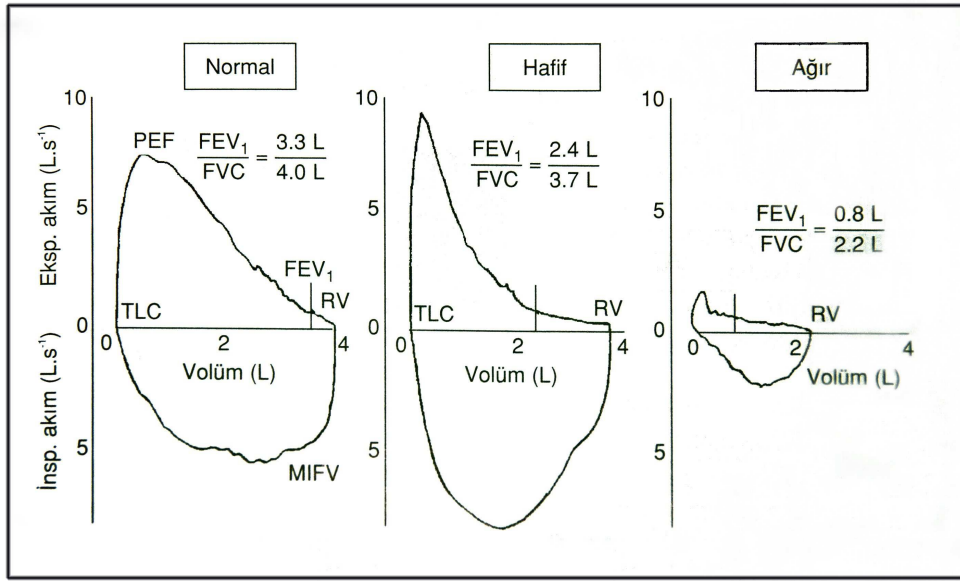
Zorlu ekspirasyon =Zorlu vital kapasite (FVC)

Derin inspirasyondan sonra zorlu ve derin ekspirasyonla atılan hava volümüdür (27). Yavaş vital kapasiteden farkı kişinin en kısa sürede en fazla volümü atmaya zorlanmasıdır. Hem sağlıklı kişilerde, hem de obstrüktif veya restriktif hastalığı bulunanlarda ekspirasyon öncesinde derin inspirasyonun zamanlamasının FVC manevrasını etkilediği gözlenmiştir Normal kişide FVC, VC'den (vital kapasite) bir miktar daha az veya hemen hemen eşittir.

FEV₁/FVC oranı ilk kez 1949'da Tiffeneau tarafından kullanılmıştır. Bu oran yaşla negatif korelasyon gösterir. Bu nedenle FEV₁ değeri normal (1. Saniyede atılan volümün, ekspiratuar volümün %80 veya üzerinde olması) olan hastalarda FEV₁/FVC oranının %70'in altında olması en erken obstrüksiyon bulgusu olarak kabul edilmiştir (28).



Şekil 2. Volüm-zaman eğrisi: Obstrüktif olgularda eğrinin eğiminde azalma ve ekspirasyon süresinde uzama gözlenirken, restriksiyonda ekspire edilen volüm obstrüksiyona benzer olmakla birlikte büyük kısmı 1.saniyede atılır.



Şekil 3. KOAH'ta Akım Volüm Halkası.

Obstrüktif ventilatuar defekt, maksimal hava akımının VC'ye oranla belirgin şekilde azalmış olması şeklinde tanımlanır. Hava akımında kısıtlanmayı gösterir ve havayollarındaki daralma sonucudur.

Özetle havayolu obstrüksiyonunun ortaya konulmasında spirometrik inceleme en etkin metoddur. Havayolu obstrüksiyonu ekspiratuar akım hızlarında azalmayla karakterizedir. Akım hızındaki azalma volüm-zaman eğrisinin eğiminde azalma ve akım volüm eğrisinde de ekspiratuar kolda eğimin azalması ve konkavlığın artması şeklinde görülür.

Obstrüksiyonda FVC azalmakla birlikte FEV_1 'deki azalma çok daha belirgindir, dolayısıyla FEV_1/FVC oranı azalır. FEV_1/FVC oranındaki azalma obstrüksiyonun temel göstergesidir (29).

BTS ise sınıflamada öksürük, balgam çıkarma ve fizik muayene bulgularını göz önüne alır (kay 30). Türk Toraks Derneği'ne göre ise $FEV_1 > \%70$ ise hafif, $\%50-70$ orta, $\%35-50$ ileri, $< \%35$ çok ileri KOAH olarak sınıflandırılmıştır. FEV_1 ' e göre KOAH' ın sınıflandırılması Tablo 3'te sunulmuştur.

Spirometrik sınıflandırma hastanın sağlık durumunu belirlemeyi sağlar. Atakların gelişimini ve mortaliteyi tahmin etmede yardımcıdır. KOAH'lı hastalarda, hastalığın ağırlığının değerlendirmesinde SFT'leri diğer tüm laboratuvar yöntemlerinden üstündür ve geniş hasta popülasyonlarına uygulanacak şekilde tasarlanmıştır (31).

Tablo 3. SFT'ye göre KOAH' ın Sınıflandırılması

Evreleme sistemi		Hafif		Orta		Ağır	
ERS (FEV1)		<%70		%50-69		<%50	
ATS (FEV1)		>%50		%35-49		<%35	
Toraks Derneği (2000)		%70		%50-69		%35-50	
BTS (FEV1) Öksürük Dispne Akciğer FM Diğer FM		% 60-79 Sigara öksürüğü Minimal N N		% 40-59 Öksürük±balgam Egzersizde Wheezing N		< %40 Belirgin Egzersiz ± istirahatte Wheezing ±hiperinflasyon Siyanoz, ödem	
GOLD	Evre: Riskli	Evre I:Hafif KOA		Evre II: Orta KOA		Evre II: Ağır KOA	
	Spirometre normal	FEV1/FVC <%70 FEV1> %80		FEV1/FVC<%70 %50<FEV1<%80		FEV1/FVC<%70 %30<FEV1<%50	

Yıllık FEV₁ düzeyindeki azalmanın tespiti progresyon ve mortalite hakkında bilgi verir. FEV₁'in yılda 50ml'den fazla azalması, akciğer fonksiyonlarında hızlı bozulmanın göstergesidir. FEV₁'in yıllık azalma hızını saptamak için, en az 4 yıllık seri ölçümlere gerek vardır. FEV₁ değeri beklenenin %50'sinden daha aşağıya düştüğünde mortalite oranları artmaktadır.

Arter Kan Gazları

Arter Kan Gazı Analizi

KOAH, oluşturduğu akut ve kronik hipoksi ve hiperkapni ile çeşitli serebral fonksiyonları etkileyebilir. Özellikle akut hipoksi ve hiperkapni atakları ve daha da önemlisi kronik hipoksi ve hiperkapni ile birçok organ etkilenmekte, kognitif(bilişsel) performansı düşürmekte ve yaşam aktivitelerinde önemli kısıtlamalara neden olmaktadır. Arter kan gazı ölçümlerine oksimetre ile $\text{SaO}_2 < \%92$ olduğunda, FEV1 değeri beklenen değerin %40'ından az olan veya sağ kalp yetmezliği ve solunum yetmezliğinin klinik bulguları bulunan hastalarda yapılmalıdır. Atağın ağırlığının değerlendirilmesinde yardımcıdır. KOAH'lı hastalarda arter kan gazında erken evrede hafif hipoksemi varken ileri evrede hipoksemi, hiperkapni ve asidoz gelişir.

Kan gazları uykuda, hastalığın alevlenmelerinde ve egzersiz sırasında kötüleşebilir (3, 28, 29). Bu analiz, ek mekanik ventilasyon desteği gerekip gerekmiyeceğini gösteren değerli bilgiler de sağlar.

Oda havası solurken, arteriyel kanda parsiyel karbondioksit basıncının (PaCO_2) $> 50\text{mmHg}$ olması ile birlikte veya tek başına parsiyel oksijen basıncının (PaO_2)'nin $< 60\text{mmHg}$ olması solunum yetmezliğini gösterir (28).

Arter Kan Gazlarının Yorumlanması

Oksijenasyonu değerlendirmek için PaO_2 , ventilasyonu değerlendirmek için PaCO_2 , gaz alışverişini değerlendirmek için P(A-a)O_2 hesaplanır. Asit-baz dengesi incelenir.

Arter kanında oksijen parsiyel basıncının azalmasına hipoksemi denir ($\text{PaO}_2 < 80\text{mmHg}$) ve $60-79\text{ mmHg}$ hafif derecede, $40-59\text{ mmHg}$ orta derecede, $< 40\text{ mmHg}$ ileri derecede hipoksemi söz konusudur.

Ventilasyon/Perfüzyon dengesizliği, alveoler hipoventilasyon, diffüzyon defekti ve şant oluşumunun hipokseminin oluşumundaki ana mekanizmalar olduğu bilinmektedir.

Arteriyel kanda karbondioksit basıncının artmasına hiperkapni denir ($\text{PaCO}_2 > 45\text{ mmHg}$). Hiperkapni oluşum mekanizmaları ventilasyon/perfüzyon dengesizliği ve alveolar hipoventilasyondur.

Asit-baz dengesini değerlendirmek açısından pH, PaCO_2 ve HCO_3 düzeyleri incelenmelidir. Asit-baz bozukluğunun akut-kronik basit veya mikst özelliği belirlenir (Tablo 4).

Tablo 4.Asit-baz dengesizliğinde pH, PaCO₂ ve HCO₃ oluşan değişimler

	Ph	PCO₂	HCO₃
Respiratuvar asidoz	Azalır	Artar	Normal
Respiratuvar alkaloz	Artar	Azalır	Normal
Metabolik asidoz	Azalır	Normal	Azalır
Metabolik alkaloz	Artar	Normal	Artar

Radyolojik bulgular

Göğüs Radyografisi

P-A Akciğer grafisi özellikle akciğer kanseri gibi birlikte olabilecek hastalıkların ve akut ataklarda pnömoni ve pnömotoraks gibi diğer hastalıkları dışlamak (32) veya atak nedenini belirlemek için ilk değerlendirmede yararlıdır. Erken dönemde sıklıkla normaldir. KOAH tanısı için duyarlı değildir.

P-A grafide diyafragmaların aşağıda ve düzleşmiş olması, kalp gölgesinde daralma, kalp gölgesi altında havalı akciğer dokusu, her iki akciğerde havalanma artışı ile birlikte pulmoner vasküler yapılarda incelme sonucu akciğer alanlarında hiperlüsensi (33) özellikle apekslerde büllerin varlığı ve lateral grafide retrosternal havalı gölgenin artmış olması amfizeme özgüdür. Kronik bronşitli hastaların %21-50'sinde göğüs radyografisi normaldir. Kronik bronşitli hastalarda izlenen temel radyolojik bulgular; bronş duvarı kalınlaşmaları ve parankimde artmış lineer izler, bronkovasküler dallanmada artış (dirty lung-kirli akciğer) şeklindedir (34, 35).

KOAH' ta göğüs radyografileri, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale ile ilgili bilgiler de verir. Pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale bulguları: sağ pulmoner arterin inen dalının 18 mm daha geniş olması, sağ ventrikül hipertrofisine sekonder, kalp gölgesinde genişleme, lateral grafide retrosternal mesafede daralmadır.

Bilgisayarlı Tomografi

KOAH tanısında özellikle yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT), standart göğüs radyografisine oranla daha duyarlı ve özgüdür. YRBT özellikle amfizem tanısında yüksek duyarlılığa sahiptir ve parankimdeki lezyonlar, büller ve amfizem tipi hakkında bilgi verir.

Sentrlobüler amfizem daha çok üst zonlarda milimetrik boyutta radyolüsen alanlar şeklinde görülür. Panlobüler amfizem alt loblarda, merkezde pulmoner arter etrafında parankim yokluğu, çevresinde interlobüler septaların varlığı ile tipik bir görünüm sergiler. Paraseptal amfizem subplevral (periferik akciğer alanlarında) yerleşen iyi sınırlı fokal düşük dansiteli alanlar şeklindedir (33). Kronik bronşite özgü bilgisayarlı tomografi ve YRBT bulgusu yoktur. Bronş duvarı kalınlaşmaları, eşlik eden amfizeme ait bulgular ve akciğer parankim dansitesinde değişiklikler izlenebilir.

Diğer Tanı Yöntemleri

Difüzyon Testi:

Difüzyon kapasitesi ölçümü (DLCO) için en sık kullanılan yöntem, nefesin 10 sn tutulması esnasında CO uptake hızını ölçülmesi şeklindedir. DLCO, KOAH' ta özellikle de amfizemin (alveolo–kapiller yatak kaybına bağlı olarak) ön planda olduğu olgularda azalmaktadır (36).

Ancak sigara içimi, anemi ve diğer akciğer hastalıkları (akciğer fibrozisi ve tromboembolizm gibi) bu testi etkileyebilir. Bu nedenle amfizemli hastalarda düşük bir DLCO, önemli derecede alveolar destrüksiyonu göstermesine rağmen, normal bir DLCO KOAH tanısını ekarte ettirmez. DLCO, amfizemi astımdan ayırmada önemlidir. Astımda DLCO normal hatta yüksek bulunabilir (32).

2.1.7. Doğal Seyir ve Prognoz

Hastalığın seyri benzer olmayıp kişiden kişiye büyük farklılıklar göstermektedir. Akciğer fonksiyonundaki hızlanmış azalma, halen KOAH'ın en önemli özelliğidir. KOAH genellikle ilerleyici bir hastalıktır. Fakat, ciddi hava akımı kısıtlanmasının varlığında bile, zararlı maddelerle karşılaşma durdurulursa, akciğer fonksiyonunda biraz iyileşme ve hastalığın ilerlemesinde yavaşlama ve hatta durma mümkün olabilir.

KOAH morbidite ve mortalitesinin en önemli belirleyicisi 1. saniye zorlu ekspirasyon volümündeki (FEV_1) azalmasıdır. Bu nedenle KOAH seyri, yıllık FEV_1 azalması ile değerlendirilir.

FEV_1 düşüşündeki hız, akciğer fonksiyonlarındaki düşüş ve kötü prognozla ilişkilidir. Hastalığın takibinde FEV_1 değerleri iyi bir prognostik göstergedir (14). Ayrıca FEV_1/FVC oranının beklenen değerin %70'inden az olması da FEV_1 'deki hızlı düşüşün habercisi olabilir (37). Hava yolu obstrüksiyonunun geri dönüş özelliği taşıması, prognoz açısından olumlu bir faktördür. Ağır hava yolu obstrüksiyonu varsa ve hiperkapni ile birlikte ise, prognoz kötüdür. Prognoz, özellikle FEV_1 değeri beklenenin %50'si olan hastalarda kötüdür.

2.2. MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ

2.2.1. Genel Bilgiler

Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) dokuların biyokimyasal yapısını ve metabolitlerini noninvaziv olarak ölçebilen ve bunu bir spektrumda gösteren tanı tekniğidir(42).

Bugün moleküler yapıların kimyasal analizi için standart yöntem olan nükleer manyetik rezonans spektroskopisi 1946'da ayrı ayrı Purcell ve arkadaşları, Bloch ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir. Daha sonra 1950'lerde biyokimyada solüsyonların ölçümünde kullanılmıştır. İnsan çalışmalarında non invaziv olması ve manyetik alan ve RF dalgalarının da nispeten zararsız olması nedeni 1970 'lerde MRG' ye büyük bir ilginin doğmasına yol açmıştır. 1980' lerde geliştirilen superconducting (süperiletken) magnetlerin daha homojen manyetik alan oluşturmaları nedeni ile MR spektroskopisi ve görüntüleme daha yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır(kay 38). Beyinle ilgili ilk spektroskopisi sonuçları 1983'te Yale Üniversitesi'nde Behar ve arkadaşları tarafından elde edilmiştir.

2.2.2. Temel Kavramlar

Bir çekirdeğin rezonans frekansı, bu çekirdeğin kimyasal ortamına bağlıdır ve bu ortam çekirdeğin Larmor rezonans frekansında küçük bir değişiklik oluşturur ki bu kimyasal kaymadır. Bu kimyasal kayma çekirdeği çevreleyen hareketli elektronların ve ana manyetik alanın yarattığı manyetik alanlara bağlıdır.

MRS inceleme için vücutta manyetik vektörü olan birçok atom; hidrojen (H1), fosfor (P31), karbon (C13), sodyum (Na23), flor (F19), nitrojen (N15), potasyum (K39) ve lityum (Li7) kullanılabilir. Ancak sadece fosfor ve hidrojen rutin klinik değerlendirmede invivo olarak yeterli konsantrasyonda bulunur.

Hidrojen, organik dokularda doğal olarak yüksek miktarda bulunması ve diğer manyetik çekirdekler ile karşılaştırıldığında en yüksek manyetik duyarlılığa sahip olması nedeniyle MRS daha fazla kullanılmaktadır. Proton (H1) spektroskopisi için standart RF sargıları uygulanabildiği halde, diğer atomların frekansları belirgin farklılıklar gösterdiğinden, bunlar için özel RF sargılarının kullanılması gerekmektedir (40).

MRS' nin temel prensipleri, MRG'ye benzemekle birlikte bu iki teknik arasında önemli farklar vardır.

Klinik olarak en önemli fark MRG görsel görüntüler oluştururken, MRS sayısal değerlerle gösterilen kimyasal metabolit bilgileri içerir. Fiziksel olarak farklar ise, MRG sinyali bir manyetik alan gradiyentinde su protonlarından elde edilirken, MRS sinyalleri küçük konsantrasyondaki metabolitlerden elde edilir.

MRS temelde, kimyasal kayma (şift) etkisine dayanılarak geliştirilmiş bir uygulamadır. Kompleks moleküller içindeki protonların davranışları çevredeki elektronlar tarafından değiştirilebilmektedir. Bu kapsamda MRS’de doku kimyası ve fiziksel çevresi hakkında bilgi edinmek için aynı protonların su, laktat, yağ gibi farklı ortamlarda farklı salınım frekansı göstermesi yani kimyasal şift etkisinden yararlanılmaktadır.

Manyetik alan gücü bilinen bir ortamda farklı nükleuslar rezonans frekansları ile anımlanabilmektedir. Gönderilen RF pulsu protonlar ile aynı frekansta ise protonlarda rezonans oluşturur. Protonların rezonans frekansı eksternal manyetik alan gücü yanı sıra, kimyasal moleküler yapılarına da bağlıdır. Bu nedenle su ve yağ molekülündeki hidrojen farklı rezonansa sahiptir.

Normal MR incelemelerinde artefakt nedeni olan bu kimyasal şift etkisi, MRS’de bilginin kaynağını oluşturmaktadır. Yüksek tesla gücündeki cihazlar (1.5T ve üzeri) ve geliştirilmiş programlarla bu etki daha iyi değerlendirilebilmektedir (42).

MRS dokunun biyokimyasal yapısını ve karakterizasyonunu bir spektrumda göstermektedir. Spektrumdaki pik ile herhangi metabolitin varlığı ve ne oranda olduğu saptanır. MRS’de su ve yağ dışındaki daha az miktardaki metabolitlerin sinyallerini ölçmek amaçlanır. Homojen manyetik bir alana RF pulsu gönderilip kesildikten sonra, protonların sinyalleri toplanırken metabolitlerin oluşturduğu farklı Larmor frekansları ve relaksasyon zamanları saptanmaktadır. Proton MRS’de çoğu metabolitler su ve yağ arası rezonans yapar. Spektral grafikte su yüksek frekansta (sağda), yağ düşük frekansta (solda), metabolitler ise bunların arasında yer almaktadır. Pikin yeri metabolitin kimyasal ortamının su protonlarına ayarlı sistemde MR frekansı ile farkını (kimyasal kaymasını) gösterir ve o metabolit için özgün pozisyonudur.

Spektrumda frekans farkı ppm skalası ile gösterilir.

MRS’de N-Asetylaspartat (NAA), kreatin/fosfokreatin (Cr/PCr), kolin (Cho), glukoz (Glu), myoinositol (mI), laktat (lac), alanin (Ala), glutamat ve glutamin (Glx), sitrat ve etanol gibi biyokimyasal metabolitler MRS spektrumunda izlenebilmektedir (42).

Gürültü ve çözilemeyen metabolitler baz hattını oluşturur. Metabolitlerin çözünür hale gelebilmeleri ve diğer metabolitlerden ayrılabilmesi için zemin gürültüsünden en az beş defa daha fazla sinyal gücüne sahip olmaları gerekir.

Özetle MRS şu aşamalardan oluşur:

1. Çekirdeğin uyarılması
2. Free induction decay
3. Fourier transformasyon
4. Spektrumun gösterilmesi

Manyetik alan heterojenitelerinin oluşturduğu artefaktlar piklerde distorsiyona neden olan esas unsurdur. Örnekleme yapılacak alanda manyetik alanın su rezonansına göre shim ayarını yapmak homojeniteyi sağlar.

Shimming aşağıdaki şekillerde sağlanabilir:

1. Her çalışmadan önce manuel shimming
2. Otomatik shimming
3. Daha önceden planlanmış olan shim dosyalarını kullanmak Bunu takiben statik veya puls gradiyentler uygulayarak uzaysal lokalizasyon sağlanır (40).

FID Oluşumu: Manyetik alanda presesyon yapan nukleer spinler, net manyetizasyon vektörünün rezonans frekansında 90° RF pulsu ile transvers plana döndürülür. RF pulsu kesilince vektörün denge durumuna dönmesine relaksasyon denir ve ω frekansında enerji yayar. Spinlerin transvers aksına

paralel sarmal tel yerleştirilecek olursa spinlerin presesyonu ile telde zamanla eksponansiyel azalan bir akım oluşacaktır. Bu oluşan akım free induction decay (FID) olarak bilinir. Spektroskopik örneklenen bilgi FID'dir. Daha iyi bir sinyal / gürültü oranı elde etmek için birçok kez toplanır ve ortalaması alınır. Seçilen bölgeden elde edilen sinyal birçok farklı frekanslarda ve farklı azalan birçok FID sinyalinin üst üste gelmesi ile oluşur. FID sinyali dokudaki tüm komponentlerden gelen FID sinyallerini içerir. Fourier transformasyonu bu komponentlerin spesifik yerlerinde pikleri gösteren bir spektrum verir. Frekans spektrumu analiz ve diagnoz için kullanılabilir.

FID'in Fourier transformasyonu frekans skalasında (Hz, ppm) farklı amplitüd ve frekanstaki pikleri gösterir. Her rezonans pikinin yeri, genişliği ve altındaki alan spektrumun kantitatif değerlendirilmesinde önemlidir. Pik alanı sinyal üreten spinlerin sayısı ile doğru orantılıdır (38).

Kimyasal Kayma: Kimyasal kayma farklı moleküllerin kimyasal çevrelerindeki farklılıklara bağlıdır. Nukleusların etrafındaki elektron bulutu nukleusu dış manyetik alandan hafifçe korur. Böylece nukleus hafif olarak daha zayıf bir manyetik alana maruz kalır. Bu nedenle spinlerin larmor frekansı

elektronların konfigürasyonuna ve moleküler yapıya bağlı olarak farklılaşır.

Bu frekans farklılıkları kimyasal kaymaya neden olur ve bir referans maddenin frekansına göre ölçülür:

$$\delta = \omega - \omega_{\text{stand}} / \omega_0$$

(δ : Ölçülebilen frekans kayması, 10⁻⁶ veya ppm birimleri ile ifade edilir.

ω : Ölçülen frekans, ω_{stand} : Referans maddenin Larmor frekansı, ω_0 : Bağılı olmayan atomların rezonans frekansı)

Farklı moleküler gruplar arasındaki spektroskopik ayırma yapma ve her metabolitten elde edilen karakteristik rezonans paternlerinin tanınması için en önemli mekanizmayı kimyasal kayma sağlar (38).

J-coupling: Spektroskopik görüntüyü etkileyen diğer etki komşu atomlar arasındaki manyetik coupling'tir. Bir molekül içindeki spinler birbirleri ile etkileşir ve her nukleusun etrafındaki elektronlar lokal manyetik alanı etkiler.

Bu, metabolitlerin rezonans frekansında farklılıklar yaratarak çatallaşmaya bölünmeye neden olur. İn vivo birçok metabolit multipletler içerir. Aynı zamanda J-coupling bir multipletin farklı TE'de farklı lokalizasyonlarda bulunmasına yol açar. Tamamen yukarı doğru veya tamamen aşağı doğru olabilir, hatta var olduğu halde görülmeyebilir (38).

2.2.3. MRS Lokalizasyon Teknikleri ve Yöntemleri

Elde edilecek spektrum veya spektroskopik görüntüden araştırma veya klinik amaçlarla faydalı bilgi elde etmek için anatomik lokalizasyonun belirlenmesi gerekir.

Klinik olarak kabul edilebilir bir lokalizasyon metodu; kesin sınırlı anatomik MR imajları kullanılarak ilgilenilen volüm (VOI)' ün belirlenmesine izin veren bir metod olmalıdır. Belirlenen VOI dışındaki sinyal rekabetinden etkilenmemelidir.

Spektra iyi sinyal/gürültü oranına, dar piklere ve düzgün baz hattına sahip olmalıdır. Kolay uygulanabilmeli ve hızlı olmalıdır.

Klinik olarak uygulanabilen yerleştirme işlemleri genellikle B0 gradientlerle uzaysal seçicilik temeline dayanır. MRG ile aynı kesit belirleme ve faz kodlama gradientleri kullanılır. Günümüzdeki klinik kullanımdaki uzaysal lokalizasyon teknikleri VOI dışındaki sinyalleri elimine eden teknikler (saturasyon bandları, sinyal silme) ve kesit belirleme gradiyenti; DRESS (Depth Resolved Surface Coil Spectroscopy), PRESS (Point Resolved Surface Coil Spectroscopy), ISIS (Image Selected In vivo Spectroscopy), STEAM (Stimulated Echo Acquisition Method) ve faz kodlama gradiyenti; CSI (Chemical Shift Imaging) gibi B0 gradientleri temeline dayalı tekniklerden gelişir.

Klinik uygulamada bu teknikler ya tek olarak veya kombine edilerek kullanılır(38). ISIS tekniği fosfor MRS de kullanılmaktadır.

MRS'de volüm örneklemede 2 temel metod kullanılır: STEAM, insan beyin proton MRS'de ilk olarak kullanılan sekansdır. Üç 90° RF pulsu içerir. Bu pulsalar, her biri, x, y, z yönlerinde birbirine dik kesit belirleme gradientleri ile uygulanırlar. Son RF pulsundan sonra, oluşan dört eko analizinden meydana gelir.

PRESS, en sık kullanılan SVS tekniğidir. Burada seçilen volümden sinyal elde etmek için üç adet kesit seçici RF pulsu 90°, 180°, 180°olarak kullanılır (38, 39). Böylece bütün puls sekansı boyunca manyetizasyon xy planında kalarak ikinci ekoya katkıda bulunur (42).

Her iki, sekansın birbirine avantajı ve dezavantajı vardır; STEAM, mükemmel vokselleme seçimi imkanı vermektedir. Daha kısa TE kullanarak kısa TE'ye sahip metabolitlerin görüntülenmesini sağlar. Bu sekansın sınırlılığı ise harekete daha duyarlı olması ve metabolitlerin T2 relaksasyon zamanlarında bir miktar kayıp oluşturmalarıdır.

PRESS, kolay uygulanabilir bir sekanstır. STEAM kadar olmasa da iyi bir voksel seçim imkânı verir. Harekete daha az duyarlıdır. İki spektroskopi tekniğinden STEAM, ilgili volümün resmedilmesinde PRESS tekniğinden daha kesin sonuç sağlamaktadır (42).

STEAM, daha küçük alanların (1-3 cm³) örneklenmesini sağlar ve kısa ekolar kullanıldığından (20 ms) daha kısa relaksasyon zamanlı diğer metabolitler görünür hale gelir. Uzun ekolar kullanıldığında Cho, Cr, NAA ve laktat dışında beyindeki metabolitler kaybolur. Kısa ekolarda miyoinositol, glutamat, glutamin, glisin gibi diğer metabolitler tanınır. Kısa eko zamanlarında daha fazla bileşikten sinyal alınmakta fakat daha fazla sıvı ve yağ kontaminasyonu olmaktadır. Uzun ekolu spektrumda daha düşük sinyalgürültü oranı olmakta daha az bileşik görünür hale gelmekte T2 ağırlığı değişmekte fakat daha düz hat elde edilmektedir (40).

Eko Zamanı (TE): Beyin metabolitleri farklı T1 ve T2 relaksasyon zamanlarına sahip olduğu için spektroskopik bilgi; MRG'ye benzer şekilde kullanılan TR ve TE değerlerine bağlıdır. NAA, Cr, Cho, Lac kısa ve uzun TE'de tanımlanan rutin metabolitlerdir. Lip, Glx, mI sadece kısa TE'de tanımlanan ek metabolitlerdir (39).

Voksel: Proton MRS, lokalizasyon için PRESS veya STEAM teknikleri kullanılarak single voksel (SV) veya multivoksel (MV) olarak yapılabilir.

1. Single Voksel Spektroskopi: Selektif RF pulsları ve manyetik alan gradientleri kullanılarak tek bir ilgilenilen volüm (VOI)'den sinyaller elde edilir. Spektroskopi ölçümünün hemen öncesinde alınmış koronal, sagittal ve aksiyal kesitler üzerinde yerleştirilen volüm, üç kesitin birleştirilmesi ile oluşturulur (38). PRESS ve STEAM, SVS tekniğinde kullanılan sekanslardır.

2. Kimyasal Şift Görüntüleme (Chemical Shift Imaging=CSI):

Multivoksel spektroskopi olarak bilinen CSI, lokalizasyon belirlenmesi için faz doğrultusundaki gradientlerin kullanıldığı bir diğer MRS tekniğidir. Bu tekniğin SVS'den farkı tek vokselden spektrum elde etmek için gerekli zaman diliminde birden fazla komşu vokselardan da spektrum elde edilebilmesidir. Bu tekniğin diğer bir avantajı da, inceleme sonrasında voksellerin faz yönü boyunca değiştirilebilmesidir.

Tüm bu avantajlarına karşılık CSI tekniği, çok daha fazla veriyi işlemek zorunda olması nedeni ile daha fazla postprocessing süresine ve SVS tekniğine göre, seçilmiş alan üzerinde çok daha homojen statik manyetik alana ihtiyaç göstermektedir (38). MV 2 boyutlu veya 3 boyutlu yapılabilir.

2.2.4. Spektroskopide Dikkat Edilmesi Gerekenler:

1. Yüksek kaliteli spektrum elde edebilmek için kan, kan ürünleri, hava, BOS, yağ, nekrotik alanlar, metal, kalsifikasyon ve kemikten sakınılmalıdır.
2. Referans olarak karşıdaki normal parankimden elde edilen spektrumlar kullanılabilir. Diğer bir fikir literatürdeki normal metabolit verilerinden ya da bulunduğumuz merkezde elde edilen verilerden yararlanılmasıdır.
3. Yanlış negatif sonuçlar; çok küçük lezyonlarda parsiyel volüm etkisine bağlı olarak ortaya çıkabilir.
4. Skala faktörü nedeniyle spektrumda dominant tek bir metabolit olduğunda diğer metabolitler daha küçük pikler halinde görünürler. Bu diğer metabolitlerin konsantrasyonunun azaldığı için değil, daha çok patolojik metabolit varlığından olabilir (39).

2.2.5. Manyetik Alan Homojenizasyonu, Su ve Yağın Baskılanması:

Proton spektroskopisi ile anlamlı bir spektrum elde etmek için bazı hazırlık adımlarının uygulanması gerekir. Bunlar manyetik alanın homojenitesinin sağlanması için shimming ve dokunun yoğun su sinyalinin minimal spektroskopik bilginin eldesi için baskılanmasıdır (38).

Manyetik alanın inhomojen olması farklı pozisyonlardaki protonların hafifçe farklı manyetik alan gücüne maruz kalmaları demektir. Bunun sonucunda rezonans frekansları yayılacak ve geniş tabanlı bir pik elde edilecektir. İnhomojeniteler aynı zamanda transvers relaksasyonun daha kısa sürmesine, $T2^*$ ın kısılmasına ve FID sinyalinde daha hızlı azalmaya neden olacağı için daha az sinyal elde edilir. Daha homojen bir manyetik alanda daha dar pik ve bileşiğin doğal $T2$ sinin elde edilmesi ile başarılabılır. Bir proton spektrumunda birçok pikin çok az frekans farklılıkları ile birbiri üzerine binmesi nedeniyle piklerin ayrılması ve ayırt edilebilmesi için homojen B_0 , MRG' de olduğundan daha fazla gereklidir (38).

MRS'de sensivite, küçük konsantrasyonlardaki metabolitleri tanımlamak, rezolüsyonun iyileştirilmesi ve ölçüm süresinin kısaltılması için gereklidir (38).

İyi bir MRS elde etmek için su ve lipid supresyonunun sağlanması önemlidir. Beyin metabolitlerinin düzeyleri 10mM ve katları gibi

değerlerdedir. Su piki 80M gibi değerlerde iken lipid perikranyal yağ dokusunda çok yüksek oranlarda bulunur. Diğer metabolitlerle karşılaştırıldığında su pikinin sinyali çok fazladır ve diğer piklerin görülebilmesi için suyun baskılanması gerekir. Su konsantrasyonu diğer metabolitlerin konsantrasyonundan 100000 kere fazladır ve uygun sekansların uygulanması ile 1000'in katları şeklinde azaltılabilir. Sudan gelen sinyallerin baskılanması için sıkça kullanılan yöntem CHESS (Chemical shift-selective excitation)'dir.

Bu teknikle frekans seçici 90° pulsları kullanılır. Birden fazla puls kullanılarak doğru aç seçimi ile çok iyi supresyon faktörlerine ulaşılır. Lipid supresyonu değişik yöntemlerle sağlanabilir. Yöntemlerden bir tanesi lipid sinyalinden uzak kalmak için lipid içeren bölgelerin lokalizasyon dışında tutulmasıdır. Diğer bir yolda inversion recovery presaturasyon pulslarının kullanılmasıdır (40).

2.2.6. MRS'de Ana Metabolitler ve Klinik Önemleri:

A- N-asetilaspartat (NAA): 2,02 ppm'de izlenen en belirgin piktir. NAA santral sinir sisteminde akson, nöron, dentritlerde bulunur. Nöronun mitokondrisinde üretilir ve nöron sitoplazmasına taşınır. Nöronal ve aksonal belirleyici olarak kabul edilir(40, 42). Birçok beyin hasarında azalır. SSS dışında yoktur. Miktarı yaşa, cinsiyete ve beynin farklı anatomik lokalizasyonlarına bağlı olarak değişiklik gösterir. NAA azalması nöronal kayıp ve aksonal hasarlanmayı gösterir(40, 42). Tümörler, multipl skleroz, birçok lökoensefalopati, radyasyon nekrozu, hipoksi, epilepsi, infarktlarda NAA pikinde azalma ya da kayıp görülür. Canavan hastalığında NAA artar(40, 42).

B- Kolin (Cho): Kolin piki 3.22 ppm'de izlenir. Hücre membran fosfolipidinin metabolizmasına katılmaktadır. Membran sentezi ve yıkımında yer alır. Hücre sayısında, membran sentezinde ve membran yıkımında artış olduğunda Cho artar (40, 42). Kolin, gliserofosfokolin, fosfokolin, bazen betain'den oluşan kolin bileşiklerinin artışından kaynaklanır. Aktif demiyelinizan lezyonlarda, beyin tümörlerinde, bebeklerde aktif miyelinizasyon sırasında kolinin arttığı görülür (42). Enfeksiyonlarda ve hepatik ensefalopatilerde azalır (42).

C- Kreatin (Cr): Kreatin piki 3,02 ppm'de görülür ve kreatin, fosfokreatin birleşiminden oluşur. İkinci bir Cr piki 3,94 ppm'de görülür (40).

Beyin hücresinde enerji bağımlı sistemlerin korunması ile ilişkilidir. Sabit bir metabolittir. Bu nedenle karşılaştırma ve kontrol için kullanılır. Hipometabolik durumlarda artar (tümör, travma, hipoksi gibi) hipermetabolik durumlarda azalır (42). Cr'de azalma veya yokluğu doku ölümü veya nekrozda diğer ana metabolitlerle birlikte görülür. Cr, karaciğerde sentez edildiğinden kronik karaciğer hastalığında daha düşük beyin Cr konsantrasyonları izlenir (40).

D- Laktat (Lac): Spektrumda 1.33 ppm ve 4.1 ppm'de ortaya çıkmaktadır. İkinci pik su pikine çok yakın olduğundan genellikle su piki ile birlikte baskılanır. Laktat varlığı oksidatif fosforilasyonun kesildiği anaerobik glikozun başladığını gösterir. Laktat anaerobik enerji yolunun son ürünüdür.

İskemi ve hipokside görülür (40). Normal beyin dokusunda çok düşüktür. Laktat, 1.3 ppm' de geniş lipid pikleri ile üst üste gelmesi nedeniyle görülemeyebilir veya ters görülebilir. Laktat pikinin iyi bir şekilde görülebilmesi için birçok yöntem mevcuttur. En basiti J-coupling nedeniyle SE sekansında görülen doublet laktat pikinin farklı faz değerlendirilmesidir (38). TE düşükse (20-35 ms) veya yükseğe (270-288 ms) laktat piki baz hattın üzerinde, ortadaki TE değerlerinde (135-144 ms) laktat piki baz hattın altında izlenir. Bu özellik laktatın lipidlerden ve bu lokalizasyonda izlenen bazı makromoleküllerden ayırma olanağı sağlar. Bazı beyin tümörlerinde, iskemik hasar bölgelerinde, nekrotik dokuda, mitokondriyal hastalıklarda laktat piki izlenir (40).

E- Miyoinozitol (mI): mI piki 3.56 ppm'de görülür. Kısa TE (20 ms) çekimlerde en belirgindir. Aktif glial hücrelerde yüksek konsantrasyonda bulunduğu ve ozmoregülatör rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle gliyal belirleyicidir. Alzheimer, frontotemporal demans, demiyelinizan hastalıklarda, renal yetmezlik, diabetes mellitus, bipolar hastalık gibi durumlarda artar; kronik hepatik ensefalopati, inme, tümör, enfeksiyon, düşük greydli malignansilerde azalabilir (40).

F- Glisin (Gly): 3,56 ppm'de mI ile aynı lokalizasyonda izlenir. Bazı çalışmalarda uzun TE değerlerinde astrositomlarda 3,56 ppm'de küçük bir pik tespit edilmiş ve bu pikin mI'den çok uzun T2 zamanından dolayı Gly'e ait olabileceği düşünülmüştür. Tümör biyopsi çalışmalarında astrositomlarda azalan grade ile birlikte hem mI hem de Gly'nin arttığı tespit edilmiştir (40).

G- Glutamat ve Glutamin (Glx): Glutamat (Glu) ve glutamin(Gln) kısa TE değerlerinde 2.2 ile 2.4 ppm arasında çok sayıda pikler olarak izlenir.

Toplamları Glx olarak ifade edilir. Ancak 3-4T gibi yüksek rezonanslarda Glu ve Gln rezonansları ayrılmaya başlar (40). Glu santral sinir sisteminde majör eksitatör nörotransmitterdir. Alzheimer hastalığı, epilepsi ve alkolizm gibi çeşitli nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda önemli rolü vardır. Gln glutamin sentetaz katalizi ile Glu'dan oluşur. Beyinde astrositlerde ve karaciğerde amonyağın detoksifiye edilmesi için de önemli bir mekanizma oluşturur. Glx düzeyi, karaciğer yetmezliğine bağlı hepatik ensefalopatide artar.

H- Alanin (Ala): 1,47 ppm'de pik yapar. Laktat piki gibi ortadaki TE değerlerinde baz hattının altında izlenir(43, 44). Menenjiyom olgularında spektrumda alanin piki izlenmesi diğer benign ve malign tümörlerden menenjiyomları ayırmada anlamlıdır.

I- Lipid (Lip): Makromoleküller kısa relaksasyon zamanına sahip olduklarından kısa TE MRS'de saptanabilirler. Belirgin pikleri 0.9 ve 1.3 ppm'de izlenir. Beyin dokusunda MRS incelemede görülebilen lipidler normalde membranlarda ve myelinde makromoleküllere bağlı olarak bulunurlar ve bu nedenle normal beyin dokusunda görünmezler. Lipid döngüsünde artışa neden olan patolojik bozukluklarda MRS' de tespit edilebilen mobil lipidler açığa çıkar. Laktat ve alanin piki ile üst üste binebilir.

Bu durumda uzun TE' ler tercih edilir. Lipid pikleri beyin tümörlerinde, inflamatuvar ve iskemik hastalıklarda ve multipl sklerozda izlenebilir (40).

2.3.7. Normal Varyasyonlar:

Yaşla İlgili Varyasyonlar (Farklılıklar):

Yenidoğanda;

- Cho ve ml düzeyleri, aktif myelinizasyona bağlı olarak sekizinci aya kadar yükselir. Sekiz ay – İki yaş arası normale döner.
- NAA düzeylerinde ve NAA/ Cr oranlarında doğum sonrasında giderek artma gözlenir.

Doğum sonrası nöron sayılarında belirgin artış olmamasına rağmen NAA' de artış görülmesi büyük olasılıkla nöronal maturasyona bağlıdır (dentrit, sinaptik bağlantı, akson sayılarında artış sonucu).

- Yaşamın ilk yılında bazal ganglionlarda kolin düzeyleri giderek azalır. Bir yaş civarında plato çizmeye başlar.
- İki yaşın sonunda çocuklarda spektral patern, yetişkinlerdekine yakındır.

Yaşlılarda;

- Sağlıklı yaşlılarda azalmış NAA, NAA/Cr oranı ve artmış Cho, Cho/Cr oranı ve azalmış yada normal mI düzeyleri gözlenir. Yaşlılardaki spektral değişiklikler nöronal bütünlüğe (viability) ve nöron sayısının azalmasına (NAA düşüklüğü), gliyal hücre sayısının artması ve/veya membran yıkımının hızlanması (artmış Cho, Cho/Cr oranları) ile ilişkilidir (39).

Bölgesel Varyasyonlar (Farklılıklar):

NAA: Hipokampusda kortikal-subkortikal bileşkeden; serebellumda ise beynin diğer kısımlarından daha düşük oranda bulunur.

Cho ve Cr: Talamus ve serebellumda beyaz cevhere göre daha yüksek oranlarda görülür.

Cr: Cr konsantrasyonu beyaz cevherle karşılaştırıldığında gri cevherde genellikle daha yüksektir.

Cho: Gri cevherle karşılaştırıldığında beyaz cevherde biraz daha yüksektir. Cho genellikle beynin diğer kısımlarına göre ponda daha fazladır (39).

Temporal, oksipital, paryetal bölgelerde sağ-sol asimetrikliği gibi bölgesel ve bazı yayınlarda ise kadın-erkek arasındaki farklılıklar rapor edilmiştir (41).

2.2.8. MRS'in Klinik Kullanımı:

Neoplaziler: Beyin tümörlerinde bugün ayırıcı tanıda ve tümör sınıflamasında, tedavinin monitörizasyonunda, radyoterapi sonrasında nüks veya radyasyon nekrozunun ayırımında kullanılmaktadır. Kolin pikinde artış, NAA de azalma ve laktat ve lipid piklerinin varlığı görülür (38).

Beyin Abseleri: Beyin abselerinde NAA, Cho, Cr gibi karakteristik nöral doku pikleri yoktur veya azalmıştır. Asetat, alanin, laktat, aminoasit, lipid, süksinat pikleri izlenebilir. Asetat, süksinat ve aminoasit pikleri beyin absesi için anahtar metabolitlerdir. Bu piklerin varlığı enfeksiyonları beyin tümörlerinden ayırmada yardımcıdır (40).

İskemi: Akut iskemide ilk 24 saat içerisinde Lac pikinde artış izlenir.

İskeminin ciddiyetine göre NAA'de totale yakın kayıp olabilir. Cho/Cr oranı değişmez. Kronik dönemde NAA, Cho, Cr ve Lac oranında azalma izlenir (40).

Epilepsi: Temporal lop epilepsisinde NAA'de azalma izlenir. Atrofik hipokampusta NAA/Cho, NAA/Cr oranları düşer. Nöbet odağında birkaç saat süren Lac artışı izlenebilir(40).

Metabolik Hastalıklar: Mitokondriyal Hastalıklar; Leigh hastalığı, Kearn-Sayre sendromu, mitekondriyal ensefalopati, MERF, MELAS bu grupta yer alır. Oksidatif membranda bozulma sonucu anaerobik glikoliz ve beyinde Lac birikimi olur (40).

Nörodejeneratif Bozukluklar: Alzheimer hastalığında NAA'de azalma ve mI artma MRS çalışmalarında gösterilmiştir. Demansın tiplerinin ayırt edilmesinde yarar sağlamaktadır (38).Bunların dışında multipl sklerozda, hipoksik iskemik ensefalopati ve travmatik beyin hasarlarının değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır.

Bipolar Bozukluklar: Proton ve fosfor MRS bipolar bozukluklarda anormallikler göstermiştir. 31P MRS çalışmaları bipolar bozukluğu olan hastalarda frontal ve temporal lobda membran fosfolipid ve enerji metabolizması bozukluklarını göstermiştir. Ruhsal bozukluklarda dorsolateral prefrontal kortikal kan akımı ve metabolizmasında azalma olmasına rağmen diğer psikiyatrik hastalıklardaki gibi NAA azalması görülmemektedir (41).

Majör Depresyon: Glx ve Glu majör depresyonlu hastalarda azalmaktadır. Çoğu MRS çalışmasında NAA, Cr, Cho veya mI de anlamlı bir azalma gösterilmemiştir (41).

Şizofreni: Şizofrenili hastalarda limbik yapıların ve frontal korteksin biyokimyası ile ilgilenilmiştir. Erken çalışmalarda şizofrenide hipokampusda NAA azalması görülmüştür. NAA frontal beyaz cevher, temporal neokorteks, bazal ganglion, singulat bölge ve talamusta sıklıkla azalmıştır. Tekrarlayan çalışmalarda Cho ve Cr değişiklikleri izlenmemiştir (41).

3.MATERYAL VE METOD

3.1.Hasta hazırlığı

Ekim 2011 ve Mart 2012 tarihleri arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine ayaktan başvuran tanı konulmuş 45-70 yaş arası SFT'sine göre orta düzeyli KOAH'lı 30 erkek hasta ile yaş ve cinsiyet özellikleri benzer 30 erkek sağlıklı gönüllü bu çalışmaya alındı. Homojen bir dağılım olması amacıyla tüm hastalar ve kontrol grubu aynı yaş aralığından seçildi ve tümü erkek cinsiyetindeydi. Hasta ve kontrol gruplarının FEV1 ve FEV1/FVC ölçümleri Göğüs hastalıkları polikliniğinde Spirometre cihazı ile ölçüldü.

Kronik alkolizm, böbrek yetmezliği, kronik karaciğer hastalığı, serebrovasküler hastalık, ya da nöropsikolojik fonksiyonu etkileyebilecek diğer hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

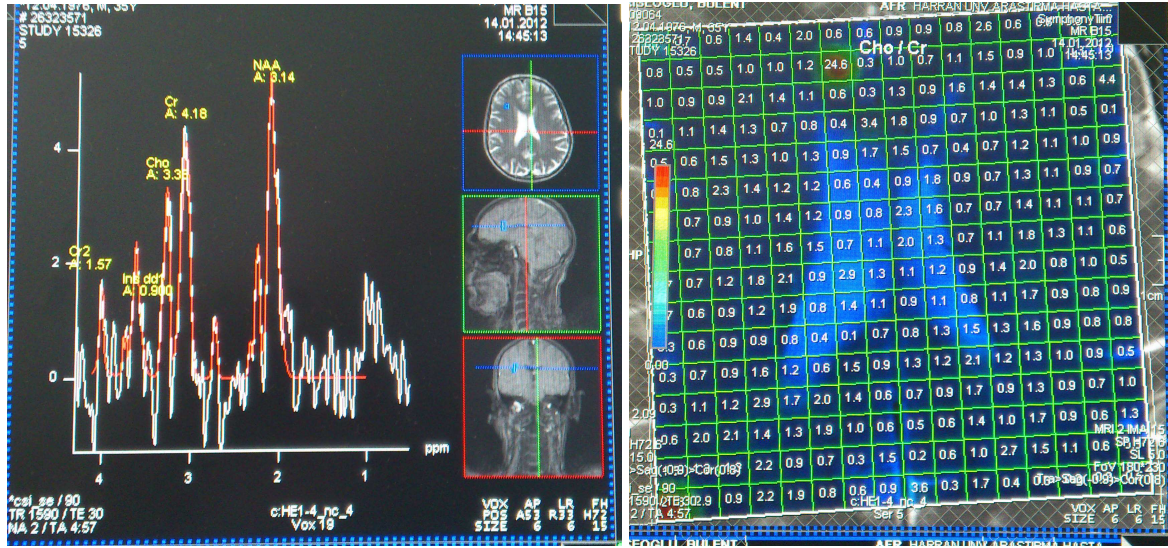
Hastalara incelemeye alınmadan önce tetkik hakkında bilgilendirici açıklamalar yapıldı; tetkik öncesi herhangi bir sedatize edici ajan ve çekimler sırasında kontrast madde kullanılmadı.

3.2. Çekim tekniği

Tüm incelemeler 1,5T manyetik alan gücüne sahip cihazda (Magnetom, Symphony – Quantum, Siemens, Erlangen, GERMANY) faz diziliimli kafa sarmalı kullanılarak supin pozisyonda gerçekleştirildi. Hastalar çekim masasına baş tarafı magnet içinde ve önde olacak şekilde yatırıldı.

İncelemeye pozisyonlama için 9 saniye süren T1A seriler ile üç düzlemde (aksiyel, koronal, sagittal) kesitler alınarak başlandı. Elde olunan T1A kesitler üzerinden tüm beyni içerecek büyüklükte alan (FOV: Field Of View) kullanılarak, T1A aksiyel, T2A aksiyel, T2A sagittal ve FLAIR koronal görüntüler elde edildi. Spektroskopik ölçümler için suprakallosal 3 kesit multivoksel yöntem ile MRS görüntüler elde edildi.

Voksel boyutu 10x10x10 mm olarak belirlendi. Cihaz tarafından otomatik olarak yapılan shimming ve su baskılama işlemlerinden sonra, CSI 2B SE, PRESS teknikleri kullanılarak, uzun TE süreli (135 ms), TR 1500 ms, voksel boyutu 1 cm³ olacak şekilde MR spektroskopi incelemesi gerçekleştirildi. Bölge seçimindeki tutarlılığı arttırmak amacıyla Deneyimli bir kullanıcı tüm deneklerde vokselleri dikkatli bir şekilde aynı bölgeye lokalize etmesi için görevlendirildi.



Şekil 4.Sağ frontal beyaz cevherden elde edilen metabolit spektrumu ve Cho/Cr oranına ait renk haritası görülmektedir.

3.3. Verilerin analizi

Tüm görüntüler işlem sonrası analiz için iş istasyonuna (Leonardo, Siemens Medical solutions, Forchheim, Germany) aktarıldı. İnceleme sonrası değerlendirmeler ve tetkik sonrası işlemler (post-processing) ile yapılan ölçümlerin tümü aynı hekim tarafından gerçekleştirildi. Tüm görüntüler incelenerek kaydedildi. Uzun TE (135 ms) değeri kullanılarak elde edilen multivoksel MRS datasının iş istasyonunda otomatik işlenmesi sonrası, bu TE değerinde görülebilen metabolitlerin rezonans lokalizasyonları saptandı. NAA 2.02 ppm, Cr 3.02 ppm, Cho 3.22 ppm' ve ml piki 3.56 ppm'de tanımlandı. NAA, Cho, Cr ve ml düzeyleri ölçüldü. Metabolit pikleri spektral eğri şeklinde ve kaynak MR görüntüsü üzerinde renk kodlamalı metabolit dağılım haritası oluşturularak kaydedildi.

İstatistiksel analizler bir yazılım paketi (SPSS Inc, Chicago, IL SPSS for Windows, sürüm 15) kullanılarak yapıldı.

Verilerin normal dağılıma uygunluğu ve homojenliği sırasıyla Tek Örneklem Kolmogorov Smirnov Testi ve One-Way ANOVA testleri kullanarak değerlendirildi.

KOAH ve kontrol gruplarında her bir grup için verilerin ortaması, standart sapması, minumum ve maksimum değerleri elde dildi.

Bu iki grup arasında ortalamaların karşılaştırılmasında Bağımsız Örneklem t-Testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi ise $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan KOAH'lı 30 erkek hastanın yaş ortalaması 59,17±6,74 (47-70 yaş arası), kontrol grubunu oluşturan 30 erkek hastanın yaş ortalaması 59,23±6,30 (45-68 yaş arası) idi (Tablo 5). Gruplar arasında yaş dağılımı açısından anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı ($p < 0,05$).

Tablo 5: Hasta ve kontrol gruplarının yaş, FEV1 ve FEV1/FVC dağılımı

	KOAH Grubu (n=30)	Kontrol Grubu (n=30)	p Değeri
Yaş	59,17±6,74 (47-70)	59,23±6,30 (45-68)	0,969
FEV1	66,0±6,9 (55-78)	110±12 (98-130)	0,000*
FEV1/FVC	64,4±2,5 (59-68)	96±8 (86-110)	0,000*

(* student t testi ($p \text{ değeri} \leq 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi) .

KOAH grubunda ve kontrol grubunda frontal ve paryetal bölgeden ölçülen serebral metabolitlerin ortalama düzeyleri, standart sapmaları ve minimum-maksimum düzeyleri mmol/kg cinsinden tablo 6 da verildi.

Tablo 6: KOAH ve kontrol gruplarında frontal ve paryetal bölgeden ölçülen metabolit değerleri

Bölge	Metabolitler mmol/kg	KOAH Grubu (n=30)	Kontrol Grubu (n=30)	p Değeri
Frontal	NAA	4,52±1,3 (3,1-8,2)	7,52±1,31 (6-10,8)	0,000*
	Cho	1,69±0,65 (0,7-3,2)	2,39±0,86(1,2-3,9)	0,001*
	Cr	3,43±0,77(2-5,3)	3,68±0,86(2,6-5,3)	0,239
	mI	2,40±0,84(1,2-3,9)	4,27±1,02(2,5-6,5)	0,000*
Paryetal	NAA	5,37±1,1(3,3-7,8)	8,06±1,29(6,4-12)	0,000*
	Cho	1,89±0,54(0,9-3,1)	2,53±0,80(1,2-3,9)	0,001*
	Cr	3,58±0,97(0,9-5,3)	3,88±0,89 (2,9-6,3)	0,243
	mI	4,10±0,77(3,2-6,5)	4,32±1,15(2,3-6,3)	0,386

KOAH grubunda frontal derin beyaz cevherden yapılan ölçümelerde NAA($4,52 \pm 1,3$ (3,1-8,2)) , Cho($1,69 \pm 0,65$ (0,7-3,2)), Cr ($3,43 \pm 0,77$ (2-5,3)) ve mI ($4,27 \pm 1,02$ (2,5-6,5)) mmol/kg ve kontrol grubunda frontal beyaz cevherde ölçülen NAA($7,52 \pm 1,31$ (6-10,8)) , Cho($2,39 \pm 0,86$ (1,2-3,9)), Cr ($3,68 \pm 0,86$ (2,6-5,3)) ve mI ($2,40 \pm 0,84$ (1,2-3,9)) mmol/kg olarak ölçüldü.

KOAH grubu ile kontrol grubu arasında frontal derin beyaz cevherden yapılan ölçümelerde NAA, Cho ve mI düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,05$). KOAH grubunda NAA, Cho ve mI düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin düşüktü. Cr düzeyleri KOAH grubunda, kontrol grubuna göre düşük gözlenmesine karşın iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p < 0,05$).

KOAH grubu ile kontrol grubu arasında paryetal derin beyaz cevherden yapılan ölçümelerde ise sadece NAA, Cho düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,05$). Frontal bölgede olduğu gibi KOAH grubunda NAA, Cho düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin düşüktü. mI ve Cr düzeyleri açısından paryetal bölgede KOAH grubunda, kontrol grubuna göre azalma gözlenmesine karşın iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p < 0,05$).

KOAH grubunda ve kontrol grubunda frontal ve paryetal bölgeden ölçülen serebral metabolit oranları ortalamaları, standart sapmaları ve minimum-maksimum düzeyleri tablo 8 de verildi.

Tablo 7: KOAH ve kontrol gruplarında frontal ve paryetal bölgeden elde edilen metabolit oranları

Bölge	Metabolit Oran mmol/kg	KOAH Grubu (n=30)	Kontrol Grubu (n=30)	p Değeri
Frontal	NAA/Cr	$1,30 \pm 0,29$ (0,9-2,1)	$1,53 \pm 0,31$ (1-2,2)	0,000*
	Cho/Cr	$0,48 \pm 0,16$ (0,2-0,8)	$0,58 \pm 0,19$ (0,3-1)	0,002*
	mI/Cr	$1,20 \pm 0,29$ (0,8-2)	$1,30 \pm 0,23$ (0,8-1,7)	0,120
Paryetal	NAA/Cr	$2,16 \pm 0,38$ (1,6-2,9)	$4,27 \pm 0,48$ (3,6-5,5)	0,000*
	Cho/Cr	$0,66 \pm 0,26$ (0,3-,12)	$0,69 \pm 0,24$ (0,4-1,15)	0,040*
	mI/Cr	$1,06 \pm 0,24$ (0,7-1,5)	$1,18 \pm 0,29$ (0,6-1,7)	0,660

KOAH grubunda frontal derin beyaz cevherden yapılan ölçümlerde NAA/Cr($1,30 \pm 0,29$ (0,9-2,1)) , Cho/Cr($0,48 \pm 0,16$ (0,2-0,8)) , mI/Cr ($1,20 \pm 0,29$ (0,8-2)) ve pariyetal beyaz cevherde ölçülen NAA/Cr ($4,27 \pm 0,48$ (3,6-5,5)) , Cho/Cr($0,66 \pm 0,26$ (0,3-1,2)), mI/Cr ($1,06 \pm 0,24$ (0,7-1,5)) düzeyleri mmol/kg olarak ölçüldü.

Kontrol grubunda frontal derin beyaz cevherden yapılan ölçümlerde NAA/Cr($1,53 \pm 0,31$ (1-2,2)) , Cho/Cr($0,58 \pm 0,19$ (0,3-1)), mI/Cr ($1,30 \pm 0,23$ (0,8-1,7)) ve pariyetal beyaz cevherde ölçülen NAA/Cr($2,16 \pm 0,38$ (1,6-2,9)) , Cho/Cr($0,69 \pm 0,24$ (0,4-1,15)), mI/Cr ($1,18 \pm 0,29$ (0,6-1,7)) düzeyleri mmol/kg olarak ölçüldü.

KOAH grubu ile kontrol grubu arasında frontal ve pariyetal derin beyaz cevherden elde edilen NAA/Cr, Cho/Cr oranları açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,05$). Her iki bölgede KOAH grubunda NAA/Cr, Cho/Cr oranları kontrol grubuna göre belirgin düşüktü. mI/Cr oranı ise her iki bölgede KOAH grubunda, kontrol grubuna göre düşük gözlenmesine karşın iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p < 0,05$).

5. TARTIŞMA

Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) dokuların biyokimyasal yapısını ve metabolitlerini noninvaziv olarak ölçebilen ve bunu bir spektrumda gösteren tanı tekniğidir (42).

NAA bir nöronal marker olup düzeyi nöron hücrelerinin ölümüyle azalır(40, 42, 46). Cr ve fosfokreatini içeren Cr hücrenin enerji metabolizmasına katılır. Cho miyelinizasyon ile ilişkilidir. mI osmolaritenin kontrolüne katılır, ancak bu metabolitlerin tam görevi henüz bilinmemektedir (40, 42).

Bu çalışma semptomatik KOAH'lı hastalarda değişmiş olan serebral metabolizma konusunda yapılan birkaç çalışmadan biridir.

Bu çalışmada, KOAH'lı hastalarda serebral NAA, Cr, Cho ve mI mutlak konsantrasyonları ile birlikte NAA/Cr, Cho/Cr ve mI/Cr oranları ölçüldü.

KOAH grubu ile kontrol grubu arasında frontal ve paryetal derin beyaz cevherden elde edilen NAA/Cr, Cho/Cr oranları açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). Her iki bölgede KOAH grubunda NAA/Cr, Cho/Cr oranları kontrol grubuna göre belirgin düşüktü. mI/Cr oranı ise her iki bölgede KOAH grubunda, kontrol grubuna göre düşük gözlenmesine karşın iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p<0,05$).

Bu çalışmada KOAH'lı hastalarda frontal ve paryetal beyaz cevherde serebral metabolitlerde genel bir azalma görülmüştür. Bununla birlikte frontal bölgede NAA, Cho ve mI düzeylerinde, paryetal bölgede ise NAA ve Cho düzeylerinde bu azalma istatistiksel açıdan anlamlı bulundu. Cr düzeyleri KOAH grubunda, kontrol grubuna göre düşük gözlenmesine karşın iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. Bu bulgu KOAH hastalarında meydana gelen belirli değişikliklerin bölgesel duyarlılık farklılığına bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda KOAH grubu ile kontrol grubu arasında frontal ve paryetal derin beyaz cevherden elde edilen NAA/Cr, Cho/Cr oranları açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). Her iki bölgede KOAH grubunda NAA/Cr, Cho/Cr oranları kontrol grubuna göre belirgin düşüktü.

Sanjeev Sinha ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; KOAH'lı hastalarda beyin metabolit anormallikleri, sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında; Cho/Cr oranında KOAH grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen, Cho/Cr oranında KOAH'lı hastalarda kontrol grubuna göre azalma gözlemlenmiştir. NAA, Cho, Cr ve ml mutlak konsantrasyonları bu çalışmada değerlendirilmemiştir. Aynı çalışmada sağlıklı hastalarda, Cho/Cr oran aralığı parieto-temporal bölgede (0.80-0.90) ve oksipital bölgede (0.65-0.72) olarak ölçülmüştür. İki bölgede farklılıklar izlenmiştir (52).

Bu da bizim çalışmamızda olduğu gibi KOAH'lı hastalarda meydana gelen metalolit anormalliklerinin bölgesel farklılık gösterdiğini ve KOAH'lı hastalarda Cho/ Cr oranın kontrol grubuna göre düşüklüğünü desteklemektedir.

MRS ile yapılan çalışmalar NAA'nın nöronal markır olduğunu güçlü bir şekilde desteklemektedir (46). NAA düzeyinde azalma genellikle gliom, inme, demans ve hipoksik ensefalopati gibi belirgin nöronal kaybı olan hastalarda bildirilmiştir. Nöronal hücre ölümü, genellikle yaşlanmaya eşlik eden geri dönüşü olmayan bir süreç olarak kabul edilir ve NAA düşüklüğü ile sık birliktelik gösterdiği bildirilmiştir (46).

Cho, myelin ile ilişkilidir ve beyaz cevherde gri cevhere göre daha yüksektir. Fosfatidilkolin, Fosfatidiletanolamin, fosfatidilserin ve fosfatidilinositol, miyelinin en önemli bileşenlerinden olmasına rağmen, muhtemelen tamamen hareketsizdirler ve ölçülememektedirler. Onların olası yıkım ürünleri, fosforilkolin, glycerophosphorylcholine, Cho ve mI MRS'de görülebilir (42). Biz bu bilgiler doğrultusunda Cho ve mI düzeylerini ölçtük.

Tae Sun Shim ve arkadaşları yaptıkları çalışmada KOAH'lı hastalar ile kontrol grubu arasında serebral MRS sonuçlarını karşılaştırmışlardır. KOAH'lı hastalarda pariyetal beyaz cevherdeki beyin metabolitlerini (NAA, Cho ve Cr), kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuşlardır ($p<0,0125$). Aynı çalışmada özellikle de pariyetal beyaz cevherdeki Cho düzeyindeki düşüklüğün nöropsikiyatrik testlerle yapılan kolerasyonda hafıza fonksiyonu ile ilişkili olduğu görülmüştür (49). Bu çalışmada KOAH'lı hastalarda parietal Cho düzeyinin hafıza fonksiyonu ile ilişkili olduğu görülmüş olup bu bulgu bellek azalmasının kolinerjik sistem ile bağlantılı olduğuna yönelik direk bir kanıt olabileceği belirtilmiştir (49, 50, 51).

Bu nedenle bizim çalışmamızda gösterildiği gibi frontal ve pariyetal beyaz cevherde Cho düzeylerinde azalma olması KOAH'lı hastalarda beyaz cevherdeki miyelin düzeylerinin daha fazla azaldığını, NAA düzeylerinde azalma olması KOAH'lı hastalarda beyaz cevherdeki nöronal hasarın kontrol grubuna göre daha fazla olduğunu göstermekte olabilir.

Bu da önceki çalışmalarda Cho düzeylerindeki düşüşün hafıza fonksiyonlarını etkileyebileceğini doğrulayabilir niteliktedir. Bu da kognitif defisit KOAH'lı hastalarda sık görülen bir problem olmasını desteklemektedir. KOAH hastalarında uzun süreli Oksijen tedavisinin beyin NAA düzeyini düzeltebileceği beklenebilir (46).

Cr serebral enerji metabolizması ve rezervlerine katılır (49). Cheol Whan Lee ve arkadaşlarının konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda MRS ile serebral metabolit anormallikleri değerlendirdikleri bir çalışmada: KKY olan hastalarda parietal beyaz cevherde Cr seviyesi belirgin düşük izlenmiş olup, başarılı kardiyak transplantasyon sonrası Cr düzeyleri normale dönmüştür. KKY hastaları ile transplant hastaları arasında NAA, Cho, ml düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak bazı hastalarda transplantasyondan 2 ay sonra parietal beyaz cevherde Cho seviyelerinde artış gözlemlenmiştir. Parietal beyaz cevherde Cr seviyesi kalp yetmezliği düzeyi ve egzersiz kapasitesi ile korele bulunmuştur. Cr düzeyi hastalığın kronikliği ve sol ventrikül disfonksiyonuna paralel olarak azaldığı izlenmiştir (53, 54).

KKY'de serebral, renal ve sistemik kan akımında değişiklikler meydana gelmektedir. Serebral metabolit anormallikleri kronik serebral hipoperfüzyon açısından uyarıcı olabilir. Yapılan bu çalışmada KKY hastalığının şiddeti ile metabolik anormallikler arasında korelasyon olabileceği gösterilmiştir (55).

Bizim çalışmamızda Cr düzeyleri KOAH grubunda, kontrol grubuna göre düşük gözlenmesine karşın iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. Bu nedenle, frontal ve pariyetal beyaz cevher Cr seviyelerindeki azalma KOAH hastalarında beyaz cevherde enerji yetersizliği olduğunu göstermektedir. Bu enerji yetersizliğinin başlıca sebeplerinden birinde serebral hipoperfüzyon/ hipoksi olduğu düşünülmektedir.

mI serebral organik osmolalitenin bir markıdır (47). Yapılan bazı çalışmalarda serebral MRS çalışmalarında hepatik ensefalopati hastalarda mI/Cr oranının azaldığı görülmüştür. MRS subklinik hepatik ensefalopati tespitinde kullanılan nöropsikiyatrik test kadar anlamlı olabilir.

mI/Cr oranı mental durum değişikliklerinin değerlendirilmesinde sensitiv bir görterge olarak kullanılabilir. mI/Cr oranındaki düşme sadece subklinik ve klinik ensefalopatide değil aynı zamanda klinik ensefalopatisi olmayan siroz hastalarında da görölmüşdür (56, 57, 58.). Siroz hastalarında beyinde mI konsantrasyonunun azalmış olmasının nedeni kesin olarak bilinmemektedir.

Angele Geissler ve arkadaşlarının sirotik hastalarda MRS ile serebral metabolit değişiklikleri değerlendirdikleri bir çalışmada; ml/Cr oranı belirgin olarak düşük izlenmiştir. Siroz hastalarında serum osmolaritesi normal olan hastalarda mI/Cr oranı düşük bulunmuştur. Bu durum sirotik hastalarda azalmış ml/Cr oranının başka bir mekanizma ile açıklanabileceği düşünülmektedir (59). Örneęin metabolitlerin toksik etkilerinin sorumlu olabileceği belirtilmiştir (60).

Bir başka çalışmada ise Lee ve arkadaşları da serum osmolaritesi ve sodyum konsantrasyonunun KKY hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğunu ve oksipital gri cevherde mI düzeyinin serum osmolaritesi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (48).

Bizim çalışmamızda mI düzeyi KOAH'lı hastalarda, kontrol grubu göre düşük olmasına rağmen istatikselsel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır. Bu da mI ile ilgili ileri çalışmalar yapılmasını gerektirmektedir.

KOAH grubu ile kontrol grubu arasında frontal derin beyaz cevherden yapılan ölçümlerde mI düzeyleri açısından istatikselsel anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). KOAH grubunda mI düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin düşüktü. KOAH grubu ile kontrol grubu arasında paryetal derin beyaz cevherden yapılan ölçümlerde ise Mı düşüş izlenmekle birlikte istatikselsel anlamlı farklılık saptanmadı. Hem frontal ve pariyetal bölgeden yapılan ölçümlerde mI/Cr oranları kontrol grubuna göre düşük olmasına rağmen iki grup arasında istatikselsel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı.

6. SONUÇ

Farklı hastalıkların farklı patofizyolojik yollarla beyinde kendi karakteristik değişikliklere neden oldukları ileri sürülmüştür (45). Bu bulgular doğrultusunda KOAH'lı hastaların beyin metabolitlerindeki bu değişikliklerin KOAH hastalığı için karakteristik olduğunu söyleyebiliriz. Ancak bunlar KOAH için patognomonik değildir.

KOAH hastalarında serebral metabolik değişikliklerin mekanizmasının ve klinik öneminin değerlendirilmesi açısından daha ileri araştırmalar gerekmektedir. Bununla beraber elde edilen bulgular KOAH hastalarında serebral disfonksiyonun nörokimyasal sebepleri olduğunu göstermektedir.

7.KAYNAKLAR

1. Rennard SI, Doughton DM. Cigarette smoking and disease. in: Fishman AP ed. Pulmonary Diseases and Disorders, third edition. McGraw-Hill, New York; 1998: 697-709.
2. Pavwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Lancet 2004; 364; 613-620.
3. Celli BR, MacNee W. Standarts for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004; 23: 932-946.)
4. Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Systemic effects in COPD. Chest 2002;121:127–30.
5. Pesci A, Balbi B, Majori M, et al. Inflammatory cells and mediators in bronchial lavage of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 1998;12:380–6.
6. Ramazan Topsakal R, Nihat Kalay N, Ozdogru I, Cetinkaya Y, Oymak S, Kaya MG, Dogan A, Inanc MT, Ergin A. Effects of chronic obstructive pulmonary disease on coronary atherosclerosis. Heart Vessels 2009;24:164–168
7. Van VMJ, Colier WN, Van SMC, et al. Ventilatory and cerebrovascular responses in normocapnic and hypercapnic COPD patients. Eur Respir J 2001;18: 61–8.
8. Albayrak R, Fidan F, Unlu M, Sezer M, Değirmenci B, Acar M, Haktanir A, Yaman M. Extracranial carotid Doppler ultrasound evaluation of cerebral blood flow volume in COPD patients. Respir Med. 2006;100(10):1826-33.
9. Ozer T, Altin R, Gurbas SH, Ozer Y, Mahmutyazicioglu K, Levent Kart L. Color Doppler evaluation of the ocular arterial flow changes in chronic obstructive pulmonary disease. European Journal of Radiology 2006;57:63–68.
10. Brodskaya TA, Nevzorova VA, Gelster BI, Motkina EV. Endothelial dysfunction and pulmonary diseases. Therapeutic Archive. 2007;3:76-84.
11. Pinto-Plata VM, Muñillerova H, Toso JF, Feudjo-Tepie M, Soriano JB, Vessey RS, Celli BR. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. Thorax 2006;61:23–28.
12. Seitz D, Widmann U, Seeger U, et al. Localized proton magnetic resonance spectroscopy of the cerebellum in detoxifying alcoholics. Alcohol Clin Exp Res 1999; 23:158–163
13. Ait-Khaled, N., Earson, D., Bousquet, J.: Chronic Respiratory Diseases in Developing Countries:The Burden and Strategies for Prevention and Management.www.who.int/bulletin/pdf/2001/issu e10/bu1281.pdt
14. Kocabaş, A.: KOAH: Epidemiyoloji ve Doğal Gelişim, Eds.: Umut, S., Erdinç, E.: Kronik

Obstrütif Akciğer Hastalığı, Toraks Kitapları, Sayı:2, İstanbul, Turgut Yayıncılık ve Tic. A.Ş., 2000, 8-30.

15. American Thoracic Society. Standarts for the diagnosis and çare of the patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am JRespir Crit Çare Med 1995; 152: 77-121.

16. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, et al. optimal assessment and management of COPD: European Respiratory Society Task Force. Eur Respir J 1995;8:1398-1420.

17. World Health Organisation. The GOLD global strategy for the management and prevention of COPD. HHLBI/WHO Work Shop Report 2001.

18. Takahashi; M. Murata K, Takazakura R, et al. Broncholar diseases: spectrum and radiological findings. Eur J. Rad 2000; 7. 15-29.

19. Wollmer WM. Epidemiology of COPD: overview and the US perspective. Eur Respir J. 2003; 22: Supr 43: 15-35

20. Sağlık Bakanlığı RSHMB Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkinlik Çalışması. Hastalık yüğü final raporu 2004 Ankara.

21. Saettea, M, Timens W, Jeffery PK. Pathology, In; Postma, DS, Siafakas NM (eds). Management of Cronic obstructive pulmonary disease, European Respiratory Monograph, 1998: 92-101.

22. R. Jise Gc. Bronchial brush biopsies, a bronchoscopic method for the study of bronchial epithelial cells and airway inflammation, Eur Respir Rev 1998; 8: 1086-1088.

23. Schols AM. Nutrition in chronic obstructive pulmonary disease. Curr Opin Pulm Med 2000; 6(2): 110-5.

24. Landbo C, Prescott E, Lange P, et al. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160(6): 1856-61.

25. Gary TF: Use of Expiratory Airflows and Lung Volumes to Assess Outcomes in COPD: Pharmacotherapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Celli BR(ed) Marcel Dekker, Inc. New York. 2004;Volüm 182(2).

26. Grippi MA, Metzger LF, Sacks AV, Fishman AP. Pulmonary function testing. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM. Fishman's pulmonary diseases and disorders 3rd ed. NewYork, McGrawHill1998;533-574

27. ATS statement Standardization of spirometry- 1994 update. . Am J Respir Crit Care Med ATS statement: Standardization of spirometry- 1994 update. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:1107-1136.

28. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease updated 2005.
29. Shapiro SD, Snider GL. Obstructive diseases. In: Nadel JA, Murray JF. Textbook of Respiratory Medicine. 4. Ed., Philadelphia: Curtis Center, 2005;1115-1153.
30. Demir T. KOAH'ta Solunum Fonksiyon Testleri. In: Umut S, Yıldırım N, eds. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. İstanbul: Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş. 2005: 74-82
31. Celli B, Halbert R, Isonaka S, Schau B. Population impact of different definitions of airway obstruction. Eur Respir J 2003; 22: 268–273
32. Erdiñç E, Erk M, Kocabaş A, Mirici A, Süerdem M, Tatlıcıoğlu T ve arkadaşları. Toraks Dergisi 2000; 1(ek 2); 1-25.
33. Osma E (editor). Hava yolu hastalıkları. Solunum Sistemi Radyolojisi (Normal ve Patolojik) 1.baskı, İzmir: Çağdaş ofset, 2000;159-172.
34. Simon G, Galbrith HJB. Radiology of chronic bronchitis. Lancet 1953;265:850-852.
35. Fraser RS, Colman N, Müller NL, Pare PD. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: Diagnosis of Diseases of the Chest, 4 th ed. Vol 3. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999;2199-2215
36. Pride NB, Milic-Emili J. Lung mechanics. In: Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Calverley PMA, MacNee W, Pride NB, Rennard SI, (editors). London: 2003;151-174.
37. Gary TF: Use of Expiratory Airflows and Lung Volumes to Assess Outcomes in COPD: Pharmacotherapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Celli BR(ed) Marcel Dekker, Inc. New York. 2004;Volum 182(2).
38. Ada E. Manyetik Rezonans Spektroskopisi “ Türk Radyoloji Derneği, Temel Radyoloji Fiziği”. Sempozyum Bildiri Kitabı, İnönü basım, Mayıs 2005; 263-277.
39. Brandão LA. (2004). MR Spectroscopy of the Brain. Lippincott Williams/Wilkins;11-12
40. Çakır B, Ağıldere M. (2006). Proton MR spektroskopisi. “Türk Manyetik Rezonans Derneği, Nöroradyoloji Manyetik Rezonans Uygulamaları, Ankara”. Sempozyum Bildiri Kitabı (Editör: Erden, İ.); 245-256.
41. Latchaw RE, Kucharczyk J, Moseley ME (2005). Imaging of Nervous
42. Oyar O, Gülsoy UK. (2003). Tıbbi Görüntüleme Fiziği. Ankara: Reklam Basım;281-328, 349-360.
43. Tuncel E. (2008). Klinik Radyoloji. (Genişletilmiş İkinci Baskı). Güneş&Nobel Tıp Kitabevi;106-127.

44. Wood ML, Wehrli FW. Principles of magnetic resonance imaging in eds: Stark DD, Bradley WG. Magnetic resonance imaging third edition, volume I, Mosby, St Louis, Missouri 1998: 1-14.
45. Kreis R, Ross BD. Cerebral metabolic disturbances in patients with subacute and Chronic diabetes mellitus: detection with proton MR spectroscopy. Radiology 1992; 84:123–130
46. Ross B, Michaelis T. Clinical applications of magnetic resonance spectroscopy. Magn Reson Q 1994; 10:191–247
47. Lien YH, Shapiro JJ, Chan L. Study of brain electrolytes and organic osmolytes during correction of chronic hyponatremia: implications for the pathogenesis of central pontine myelinolysis. J Clin Invest 1991; 88:303–309
48. Lee CW, Lee JH, Kim JJ, et al. Cerebral metabolic abnormalities in congestive heart failure detected by proton magnetic resonance spectroscopy. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 1196–1202
49. Tae Sun Shim, Jung Hee Lee, Seong Yoon Kim, Tae-Hwan Lim, Sun Jong Kim, Dong Soon Kim and Won Dong Kim, Chest 2001;120;1506-1513, DOI 10.1378/chest.120.5.1506
50. Perry EK, Tomlinson BE, Blessed G, et al. Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. BMJ 1978; 2:1457–1459
51. Everitt BJ, Robbins TW. Central cholinergic systems and cognition. Annu Rev Psychol 1997; 48:649–684
52. Correspondence and reprint requests: Dr Sanjeev Sinha, Department of Medicine, All
53. Zelis R, Sinoway LI, Musch TI, et al. Regional blood flow in congestive heart failure: concept of compensatory mechanisms with short and long time constants. Am J Cardiol 1988;62 Suppl 8:2E–8E.
54. Saxena PR, Schoemaker RG. Organ blood flow protection in hypertension and congestive heart failure. Am J Med 1993;94 Suppl 4A:4S–7S
55. J Am Coll Cardiol 1999;33:1196–202) © 1999 by the American College of Cardiology
56. Ross BD, Jacobson S, Villamil F, Korula J, Kreis R, Ernst T, Shonk T, et al. Subclinical hepatic encephalopathy: proton MR spectroscopic abnormalities. Radiology 1994;193:457-463.

57. Kreis R, Farrow NA, Ross BD. Diagnosis of hepatic encephalopathy by proton magnetic resonance spectroscopy. *Lancet* 1990;336:635-636.

58. Gupta RK, Saraswat VA, Poptani H, Dhiman RK, Kohli A, Gujral RB, Naik SR. Magnetic resonance imaging and localized in vivo proton spectroscopy in patients with fulminant hepatic failure. *Am J Gastroenterol* 1993;88:670-674

59. Geissler A, Lock G, Fründ R, Held P, Hollerbach S, Andus T, Schölmerich J, Feuerbach S, Holstege A. *Hepatology*. 1997 Jan;25(1):48-54.

60. Norenberg MD, Baker L, Norenberg LO, Blicharska J, Bruce Gregorios JH, Neary JT. Ammonia-induced astrocyte swelling in primary culture. *Neurochem Res* 1991;16:833-836.