

**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MALİGN AKCİĞER LEZYONLARININ BENİGN AKCİĞER  
LEZYONLARINDAN AYIRIMINDA DİFÜZYON MR'DA ADC DEĞERİNİN  
ROLÜ**

**DR. CİHAN ŞİMŞEK**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA, 2016**



T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ  
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**MALİGN AKCİĞER LEZYONLARININ BENİGN AKCİĞER  
LEZYONLARINDAN AYIRIMINDA DİFÜZYON MR'DA ADC DEĞERİNİN  
ROLÜ**

DR. CİHAN ŞİMŞEK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. SAİM AÇIKGÖZOĞLU

YRD. DOÇ. DR. NECDET POYRAZ

**KONYA, 2016**

## TEŞEKKÜR

Uzmalık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini bizden esirgemeyen Ana Bilim Dalı başkanımız Sayın **Prof. Dr. Ülkü KERİMOĞLU**'na;

Tezimin hazırlanışında emeği ve tecrübeleri ile katkıda bulunan tez danışmanım sayın **Prof. Dr. Saim AÇIKGÖZOĞLU**' na ve sorumlu araştırmacı **Yard. Doç. Dr. Necdet POYRAZ**'a;

Eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım tüm hocalarıma;

Birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma;

Tezimde emeği geçen tüm MR teknisyenlerine;

Beni yetiştirip bugünlere getiren değerli aileme;

Desteğini her zaman hissettiğim değerli eşime;

Teşekkürlerimi sunarım.

Şubat 2016

**Dr. Cihan Şimşek.**

**ÖZET**  
**MALİGN AKCİĞER LEZYONLARININ BENİGN AKCİĞER**  
**LEZYONLARINDAN AYIRIMINDA DİFÜZYON MR'DA ADC DEĞERİNİN**  
**ROLÜ**

**DR. CİHAN ŞİMŞEK**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA, 2016**

Amaç: Bu çalışmanın amacı akciğerin malign ve benign lezyonlarının ayırımında Aparent Diffusion Coefficients (ADC) değerinin ve difüzyon ağırlıklı görüntülemenin (DAG) rolünü değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 112 lezyona sahip 77'si erkek 15'i bayan totalde 92 hasta alındı. Hastaların 77'si erkek 15'i kadındı. Hastaların yaşı 13-83 arasında değişiyordu. Hastalara 1.5T MR cihazı ile akciğer incelemesi yapıldı. Echo planar sekans ile b değeri 50 s/mm<sup>2</sup> ve 800 s/mm<sup>2</sup> alınarak difüzyon ağırlıklı görüntüler elde edildi ve ADC haritası oluşturuldu. Görüntüler hasta bilgilerinden habersiz birbirinden bağımsız iki radyolog tarafından değerlendirildi. ROİ 2 cm<sup>2</sup> olarak belirlendi ve lezyonlardan ADC ölçümü yapıldı. Daha sonra hastaların histopatolojik tanıları tespit edildi. Tanılar malign ve benign olarak sınıflandı. Verilerin istatistiksel analizi SPSS (versiyon 16,6) programı ile yapıldı. İkili grup karşılaştırmalarında non-parametrik Mann-Withney U testi kullanılarak yapıldı. Malign ve benign lezyon ayırımında eşik değer hesaplamak için receiving operating curve (ROC) analizi yapıldı. İstatistiksel anlamı fark için p değeri 0.05'ten küçük olarak belirlendi.

Bulgular: Malign lezyonların ortalama ADC değeri 0,98±0,28 x 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s (ortalama ± standart deviasyon), benign lezyonların ise ortalama ADC değeri 1,84±0,5 x 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s (ortalama ± standart deviasyon) olarak bulundu. Malign ve benign lezyonların ortalama ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0.001). 1.43x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s cut-off değeri ile malign ve benign lezyonları %94 duyarlılık ve %85 özgüllükle ayırt ettiği saptandı.

Sonuç: Biz çalışmamızda ADC ölçümü yaparak malign ve benign lezyonların ayırımını

yüksek duyarlılık ve özgüllükle yapabildik. Sonuç olarak ADC ölçümünün toraks lezyonlarının karakterizasyonunda rutin görüntüleme yöntemlerini tamamlayıcı bir araç olabileceği katine vardık.

Anahtar kelimeler: Akciğerin benign ve malign lezyonları, Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), ADC, b değeri



**ABSTRACT**  
**THE ROLE OF ADC VALUE ON DIFFUSION MR IN DIFFERENTIATION**  
**MALIGN LUNG LESIONS FROM BENIGN LUNG LESIONS**

**DR. CİHAN ŞİMŞEK**

**MASTER THESIS**

**KONYA, 2016**

Purpose: The purpose of this study is to evaluate the role of apparent diffusion coefficient (ADC) value and diffusion-weighted imaging (DWI) in the differentiation between malignant and benign lung lesions.

Material and Method: A total of 92 patients, 77 male and 15 female, between ages of 13-83 years with 112 lesions included in our study. The patients examined by 1.5T MR. DWI obtained by using echo-planar imaging sequence with b value 50 s/mm<sup>2</sup> and 800 s/mm<sup>2</sup>. ADC obtained from DWI. The images interpreted by two independent radiologist who were blinded to patient's history and clinical datas. The ROI was determined as 2 cm<sup>2</sup> areas. The ADC value was measured on lesions. The ADC values and final diagnosis of lesions were documented. Statistical analysis of datas were performed with SPSS software (version 16,6). The comparisons of the paired group were performed with non-parametric Mann Withney U test. ROC analysis was performed for to determine optimal cut-of value in differentiation malignant and benign lung lesions. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results: Mean ADC of malignant lesions were  $0,98 \pm 0,28 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s (mean  $\pm$  standart deviation), and mean ADC value of benign lesions were  $1,84 \pm 0,5 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/s (mean  $\pm$  standart deviation). There were statistically significant differences between ADC values of malign and benign lesions (p<0.001). The cut-off ADC value was found with %94 sensitivity and %89 specifisity to differentiate malignant from benign lesions.

Conclusion: In our study, we could differentiate malign and benign lesion with high specificity and sensitivity by using ADC measurement. As a result, we reach a conclusion that ADC measurement can be a complementary tool of conventional radiologic modalities in characterization of lung lesions.

Keywords: Benign and malign lesions of lung, Diffusion –weighted Imaging (DWI), ADC, b value



## İÇİNDEKİLER

—  
Sayfa

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
TABLolar.....	xi
ŞEKİLLER.....	xii
RESİMLER.....	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Akciğerin Embriyolojisi.....	2
2.2 Akciğer Anatomisi.....	3
2.3 Akciğer Hastalıkları.....	6
2.3.1 Akciğerin Benign tümörleri.....	6
2.3.2 Akciğer Malign tümörleri.....	7
2.3.3 Akciğer Enfeksiyöz hastalıklar.....	19
2.3.4 Atelektazi.....	24
2.4 Difüzyon MR.....	25
2.4.1 MR Tarihçesi.....	25
2.4.2 Diffüzyon MR Görüntüleme ve Difüzyon Fiziği.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1 Hasta seçimi.....	30
3.2. MR görüntüleme tekniği.....	30
3.3 Görüntü analizi.....	31
3.4 İstatiksel analiz.....	31
4. BULGULAR.....	31

5. OLGU ÖRNEKLERİ.....	47
6. TARTIŞMA.....	52
7. SONUÇ.....	57
8. KAYNAKLAR.....	58



## TABLULAR

<b>Tablo 1.</b> Akciğer bronkopulmoner segmentleri.....	5
<b>Tablo 2.</b> Akciğer malign tümörlerinin histolojik sınıflaması [Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization-WHO) tarafından 2004 yılında tekrar düzenlenmiştir].....	8
<b>Tablo 3.</b> Akciğer infeksiyonları.....	20
<b>Tablo 4.</b> Lezyonların benign- malign durumuna göre tanılarının dağılımı.....	33
<b>Tablo 5</b> Lezyon histopatolojik durumlarına (malign, benign) göre sayısal değişkenlerin tanımlayıcı ölçüleri.....	34
<b>Tablo.6</b> Atelektaziye neden olan kitlelerin histopatolojik tanıları.....	36
<b>Tablo 7.</b> Atelektazi ve santral akciğer tümörü olan hastalarda sayısal değişkenlerin tanımlayıcı ölçüleri.....	37
<b>Tablo 8.</b> Malign tümör histolojik subtiplerine göre sayısal değişkenlerin tanımlayıcı ölçüleri.....	39
<b>Tablo 9.</b> Benign lezyonlar solid ve kistik olma durumlarına göre sınıflandırıldı.....	40
<b>Tablo 10.</b> Benign lezyon tiplerine göre sayısal değişkenlerin tanımlayıcı ölçüleri.....	41
<b>Tablo 11.</b> Maligniteye etki eden faktörlerin lojistik regresyon modeli.....	43
<b>Tablo 12.</b> ADC için ayırıcı tanı oranları.....	45
<b>Tablo 13.</b> ADC, yaş ve tümör boyutu arasındaki korelasyon.....	45

## ŞEKİLLER

Şekil 1. Respiratuar divertikül ve laringotrekeal orifis gelişimin gösteren sagittal kesit çizimleri (Moore 2013).....	2
Şekil 2. Akciğer parankiminin haftalık embriyolojik gelişimini gösteren çizim.....	3
Şekil 3. A. Sağ akciğer segmentlerinin anatomisi B. Sol akciğer segment anatomisi.....	5
Şekil 4. a. Anizotropik difüzyon b. İzotropik difüzyon.....	26
Şekil 5. Hiperselüler ve normoselüler ortamdaki difüzyonu gösteren çizim.....	27
Şekil 6. Difüzyon MR sekansı tekniği: SE sekansına ek olarak 180 <sup>0</sup> RF pulsu öncesinde ve sonrasında difüzyon gradienti uygulanır .....	29
Şekil 7. Hastaların malign ve benign tümöre sahip olma oranları.....	32
Şekil.8 Hastaların malign tümör histolojik subtiplerine sahip olma oranları.....	33
Şekil 9. Malignite durumlarına göre ADC ortalamaları.....	35
Şekil 10. Malignite durumlarına göre yaş ortalamaları.....	35
Şekil 11. Malignite durumlarına göre tümör boyutu ortalamaları.....	36
Şekil. 12 Atelektazi ve santral akciğer tümörü durumuna göre lezyonların ADC ortalamaları.....	38
Şekil 13. Malign tümör tiplerine göre ADC ortalaması.....	39

<b>Şekil 14.</b> Malign tümör tiplerine göre yaş ortalaması.....	40
<b>Şekil 15.</b> Benign lezyonların solid ve kistik olma durumuna göre ADC ortalaması.....	42
<b>Şekil 16.</b> Benign lezyonların solid ve kistik olma durumuna göre yaş ortalaması.....	42
<b>Şekil 17.</b> Benign lezyonların solid ve kistik olma durumuna göre tümör boyut ortalamaları.....	43
<b>Şekil 18.</b> Lezyonların malign ve benign durumuna göre ADC değerlerinin ROC eğrisi.....	44
<b>Şekil 19.</b> ADC değeri ile tümör boyutu arasındaki korelasyon saçılım grafiği.....	46
<b>Şekil 20.</b> ADC değeri ile hastaların yaşları arasındaki korelasyon saçılım grafiği.....	46

## RESİMLER

**Resim 1.** 56 yaşında erkek hastanın difüzyon MR görüntülerinde periferik akciğer karsinomu (epidermoid karsinom) ve sternum metastazı görülmektedir. Periferik akciğer karsinomunda ortalama ADC değeri  $1.16 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  ve sternumdaki metastatik odakta ise ortalama ADC değeri  $0.79 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  olarak ölçüldü.

**Resim 2.** 48 yaşında erkek hastanın difüzyon MR görüntülerinde santral akciğer kanseri (Adenokarsinom) ve kitlenin bronş invazyonuna bağlı gelişen postobstruktif atelektazi görülmektedir. ADC haritasında santral kitle ve postobstruktif atelektazide görünür sinyali birbirinden farklıdır. Yapılan ADC ölçümünde santral kitlede ortalama  $1.042 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , postobstruktif atelektazide ise ortalama ADC değeri  $1.654 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  olarak ölçüldü.

**Resim 3.** 13 yaşında erkek hastanın difüzyon MR görüntülerinde pnömoni sahası görülmektedir. ADC haritasında pnömoni sahasından yapılan ölçümde ortalama ADC değeri  $1.72 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  olarak ölçüldü.

**Resim 4.** 65 yaşında erkek hastanın difüzyon MR görüntülerinde hamartom görülmektedir. Hamartomdan yapılan ölçümlerde ortalama ADC değeri  $1.66 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  olarak ölçüldü.

**Resim 5.** 25 yaşında gebe bayan öksürük nedeniyle acil servise başvurmuştur. Gebelik nedeniyle BT ve direk grafi tercih edilmemiştir. Bu nedenle MR ile inceleme yapılmıştır. ADC haritasında kistik lezyondan yapılan ölçümde ortalama ADC değeri  $2.75 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  olarak ölçüldü.

## **SİMGELER VE KISALTMALAR**

ADC: Apparent diffusion coefficient

ASSET: Array Spatial Sensitivity Encoding technique

AUC: Area under curve (eđri altındaki alan)

Bo: Manyetik alan

BT: Bilgisayarlı tomografi

ÇKBT: Çok kesitli bilgisayar tomografisi

DAG: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme

DWI: Diffusion Weighted Imaging

FOV: Field of view (görüntüleme alanı)

HU: Hounsfield unit

MDCT: Multidetector computed tomography (multidetektör BT)

mm: Milimetre

MR: Manyetik rezonans

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

NEX: Number of signal averages

PET-BT: Pozitron emisyon tomografisi-Bilgisayarlı tomografi

RF: Radyofrekans

ROC: Receiver operating characteristic

ROI: Region of interest (ilgilenen alan)

SSEP-SE: Single-shot echo-planar spin echo

TB: Tüberküloz

TE: Time of echo

TR: Time of repetition

TTİB: Trans-torasik iğne biyopsisi

WHO: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akciğer kanseri en yaygın kanser türlerinden biri olarak mortalite ve morbiditeyi korumaktadır. Bu yüzden akciğer kanserlerini benign lezyonlardan ayırarak erken tanı koymak ve doğru evrelemek akciğer kanserine bağlı ölümleri azaltmanın en önemli yoludur. Akciğer lezyonları tanısında direk grafi, Bilgisayarlı tomoğrafi (BT) ve PET-BT rutin kullanılan görüntüleme yöntemleridir.

Günümüzde MR teknolojisindeki gelişmeler sayesinde MR görüntüleme akciğer incelemesinde kullanılmaya başlanmıştır. Konvansiyonel MRG'de tarama süresinin uzun olması, artefaktlar ve kontrast madde kullanılması dezavantajlardır. Hızlı MR sekanslarını bulunması ile tarama süresi kısalmış ve harekete bağlı artefaktlar azaltılmıştır. Hızlı görüntüleme sekansı olan Echo planar imaging (EPI) ile difüzyon ağırlıklı görüntüler (DAG) elde olunmuştur. DAG'de dokudaki difüzyon değişiklikleri ve T2 sinyali birlikte ölçülür. Yazılım programları ile DAG'de T2 sinyali ortadan kaldırıldığında sadece difüzyon sinyalini yansıtan Apparent Diffusion Coefficients (ADC) görüntüler elde edilmektedir. ADC haritalarında kantitatif olarak ADC ölçümü yapılabilmektedir.

DAG ilk olarak beyinde inme, MS ve beyin tümörlerinde kullanıldı. DAG daha sonra kafaçier, pankreas, over ve meme malignitelerini saptanmasında kullanıldı. Son yıllarda DAG akciğer görüntülemesinde kullanıma girmiştir.

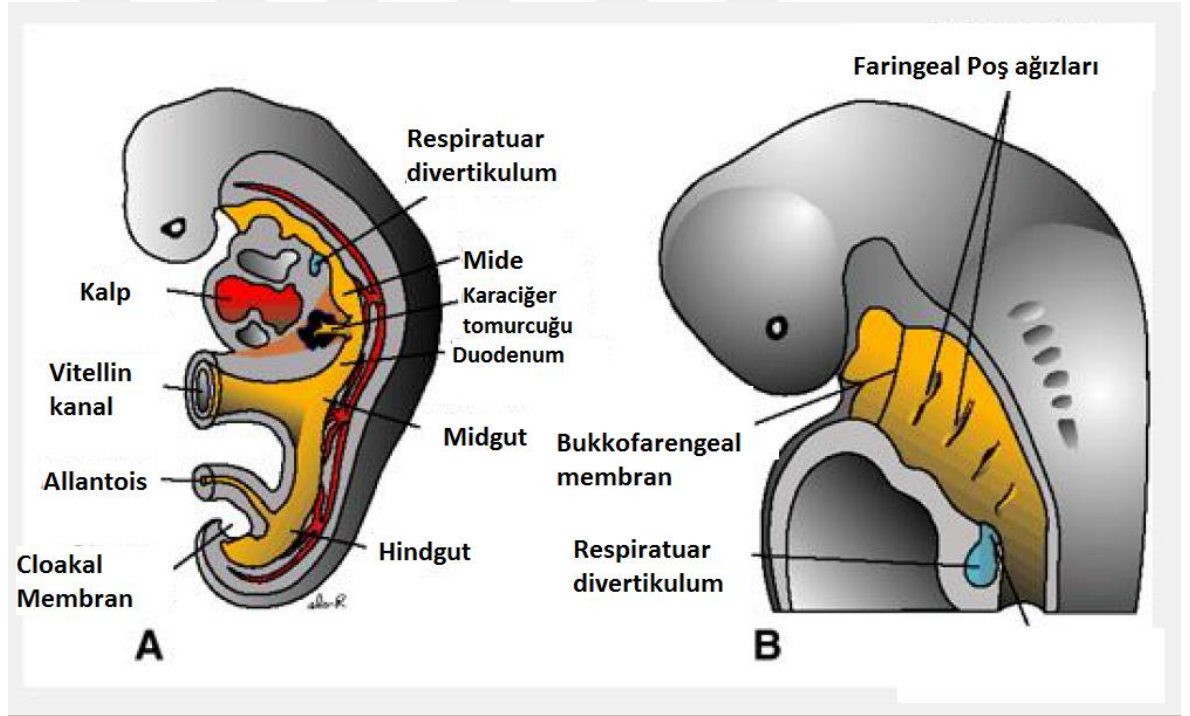
Difüzyon su moleküllerinin kinetik enerjileri ile rastgele hareketidir. Dokudaki su moleküllerinin difüzyonu ekstraselüler mesafe ile ilişkilidir. Ekstraselüler alan daralması ile difüzyon kısıtlanır. Malignitelerde hücreler arası mesafe daralır ve difüzyon kısıtlanır. Benign lezyonlarda ise hücreler arası mesafe daralmadığı için difüzyon kısıtlanması görülmemektedir. ADC haritalarında malign lezyonlarda düşük ADC değeri ölçülürken, benign lezyonlarda yüksek ADC değeri ölçülmektedir. Günümüzde; malign ve benign lezyonlarda difüzyon değişikliklerini inceleyen ve malign-benign ayırımında difüzyon görüntülemenin yararlı olduğunu gösteren başarılı çalışmalar yapılmıştır.

Bu çalışmadaki amacımız; akciğer lezyonlarında DAG'den elde edilen ADC haritalarında kantitatif ADC ölçümü yaparak akciğerin malign ve benign lezyonlarının ayırımında ADC ölçümünün etkinliğini araştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Akciğerin Embriyolojisi

Akciğerler embriyonun 4. haftasında oluşmaya başlar. Embriyonun 21-24. gününde endodermal orijinli primitif barsağın ventral duvarından bir tüberkül şeklinde gelişir. Solunum divertikülü, ön barsaktan (foregut) ayrılırken trakea ve bronşial tomurcuk olarak adlandırılan iki lateral tüberkül oluşur (Şekil 1.) (Moore 2013). Bu tüberküller 5. haftada farklılaşmaya başlayarak sağ ve sol ana bronşları oluşturacak şekilde genişirler (TW Sadler 1995). Sağda 3 dala ayrılarak sağ akciğerde 3 ana bronş ve lobun oluşumunu sağlar. Solda 2 dala ayrılarak sol akciğerde 2 ana bronş ve lobun oluşumunu sağlar. Doğumda alveol sayısı yaklaşık 20 milyona ulaşmaktadır. Akciğer gelişimi 8 yaşa kadar devam etmektedir. 8 yaşında toplam alveol sayısı yaklaşık 300 milyona ulaşır (2).



Şekil 1. Respiratuar divertikül ve laringotrekeal orifis gelişimin gösteren sagittal kesit çizimleri (Moore 2013)



Her iki akciğer fissurler ile loblara ayrılır. Sağ akciğer fissura obliqua ve fissura horizontalis ile üç loba ayrılır. Fissura obliqua alt lobu orta ve üst lobdan ayırır. Fissura horizontalis ise üst lob ile orta lobu birbirinden ayırır. Sol akciğer fissura obliqua denilen tek fissur ile üst ve alt loba ayrılır. Sol üst lobun kalbe doğru uzanan alt ucuna lingula pulmonis adı verilmektedir (Gatzoulis 2008).

Akciğerler anatomik ve fonksiyonel olarak segment adı verilen birimlere ayrılırlar. Her segmentin kendine ait arteri, veni, bronşu, lenfatik drenajı ve siniri vardır. Her segmentin anatomik lokalizasyonu (Şekil 3.) ve adlandırılması aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo. 1).

### **Akciğer damar ve sinirleri**

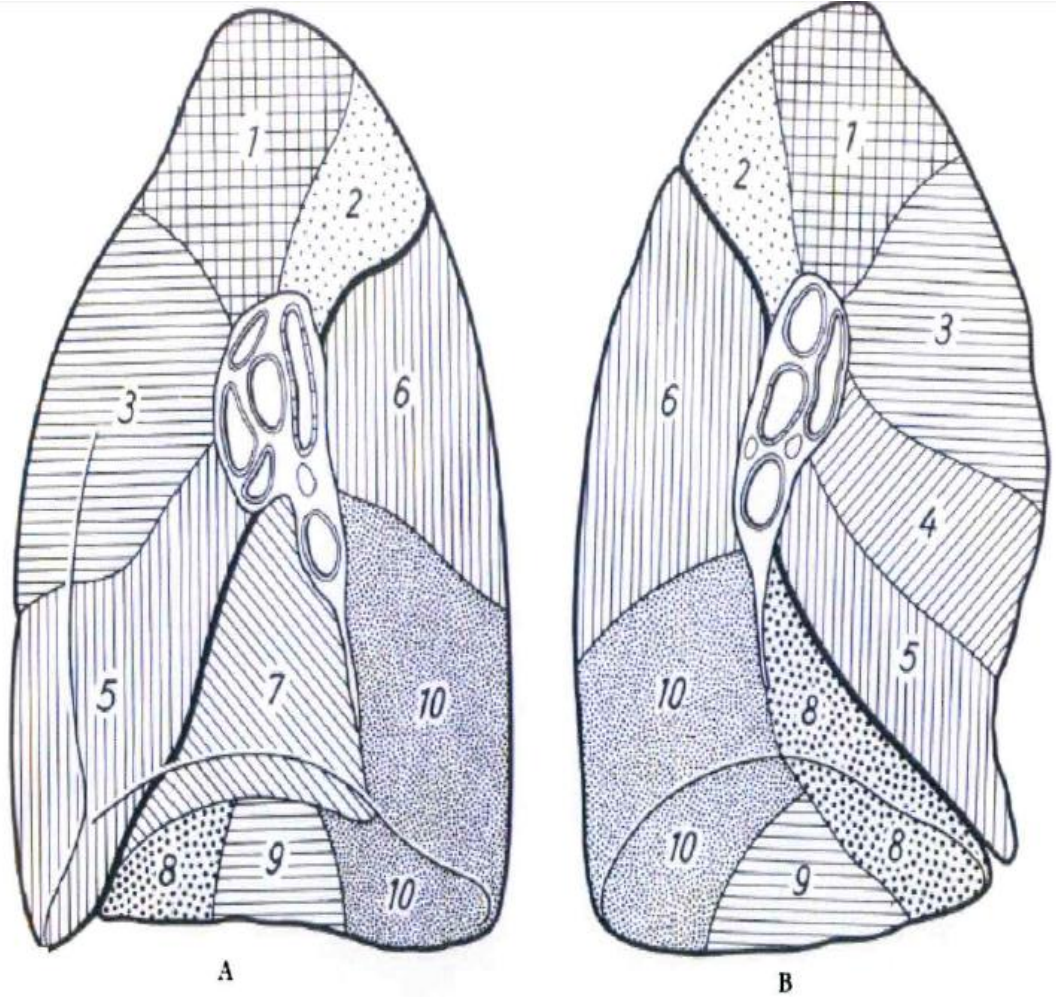
Akciğerleri besleyen esas arter bronşial arterlerdir. Parankim içerisinde bronşlar ile birlikte seyrederek. Sağ akciğeri besleyen bronşial arter, torasik aortanın dalı arteria interkostalis posterior III'ten ayrılır. Sol bronşial arterler ise torasik aortadan direk ayrılır.

Pulmoner arter sağ ventrikülden çıkarak sağ ve sol dala ayrılır. Pulmoner arterler parankime venöz kanı getiren vasküler yapılardır.

Her iki akciğerde iki tane vena bronşialis vardır. Sağ akciğerin bronşial venleri vena azygos'a, sol akciğerin bronşial venleri ise vena interkostalis superior sinistra'ya ya da vena hemiazygos accessoria'ya açılır (Ozan 2004).

Akciğerlerin lenf damarları önce bronş etrafında dizili olan pulmoner nodlara gelir. Bu lenf nodları hilustaki bronkopulmoner lenf nodlarına ve buradan da trakeobronşial lenf nodlarına drene olur. Bu lenf nodları sağda duktus torasikus, solda trunkus lenfatikusa drene olur.

Akciğerler pleksusu pulmonalis ile innerve edilir. Pleksusu pulmonalis T2-T6 arası spinal sinirlerden gelen sempatik ve parasempatik sinirlerden oluşur (Ozan 2004). Bu sinirler bronş ve arterler ile birlikte seyrederek plevraya kadar uzanır. Sempatik uyarım bronkodilatasyon ve vazokonstriksiyon yapar. Parasempatik sinirler, bronkokonstrüksiyon, vazodilatasyon ve glandular sekresyon artışı yapar.



Şekil 3. A. Sağ akciğer segmentlerinin anatomisi B. Sol akciğer segment anatomisi

Tablo 1. Akciğer bronkopulmoner segmentleri

SAĞ AKCİĞER	SOL AKCİĞER
<b>Lobus Superior</b>	<b>Lobus Superior</b>
Bronkus segmentialis apicalis	Bronkus segmentialis apicalis
Bronkus segmentialis posterior	Bronkus segmentialis posterior
Bronkus segmentialis anterior	Bronkus segmentialis anterior

<b>Lobus medius</b>	Bronkus lingularis superior
Bronkus segmentalias medialis	Bronkus lingularis inferior
Bronkus segmentalias lateralis	
<b>Lobus inferior</b>	<b>Lobus inferior</b>
Bronkus segmentalias apicalis (superior)	Bronkus segmentalias apicalis (superior)
Bronkus segmentalias medialis	Bronkus segmentalias medialis
Bronkus segmentalias anterior	Bronkus segmentalias anterior
Bronkus segmentalias lateralis	Bronkus segmentalias lateralis
Bronkus segmentalias posteior	Bronkus segmentalias posterior

## 2.3 Akciğer Hastalıkları

### 2.3.1 Akciğerin Benign tümörleri

Akciğerin benign tümörleri malign tümörlerine göre daha az sıklıkta görülürler. Benign tümörler akciğer tümörlerinin sadece %1-2'sini oluşturmaktadır (Osma 2007). Bu tümörler hiçbir şikâyete neden olmadan uzun yıllar sabit kalabilirler. Akciğer tümörleri yaklaşık %90 oranında parankimde ve %10 oranında bronş lümeninde lokalize olurlar. Periferal yerleşimli olanlar genellikle asemptomatiktir. Santral yerleşimli olanlar bronşa dıştan bası yaparak veya lümeni içten daraltarak semptomatik olurlar. En sık atelektazi, dispne, pnömoni ve ses kısıklığına neden olurlar.

Hamartom ve lipomlar sık görülen benign tümörlerdir. Bronşial adenom, fibrom, leiomyom, hemanjiyom, sinir kılıf tümörler ve benign berrak hücreli tümör nadir görülen benign mezenkimal tümörlerdir (Corrin 2003).

Hamartolar, akciğerin en yaygın benign tümörüdür. Primer akciğer tümörlerinin %0.25'ini oluşturmaktadır. Torakotomi sonunda parankim kitlelerinin %6-8'ini teşkil etmektedir. Hamartom kıkırdak, yağ, bağ ve kas dokusu gibi komponentler içermesi nedeniyle gelişimsel malformasyon olarak kabul edilmektedir. Hamartomların genellikle

tespit edildiklerinde 4 cm'den küçük boyutta olurlar. Hamartomlar genellikle soliter olup içinde patlamış mısır şeklinde kalsifikasyon görülebilir. Ancak bu bulgu yaygın değildir. BT'de nodüler lezyonda farklı doku komponentleri ile birlikte yağ dokusu bulunması (-40,-120 HU) hamartomun güvenilir bulgusudur (Osma 2007). Bronş lümeninde lokalize olanlar tekrarlayan hemoptiziye ve obstruktif pnömoniye neden olur.

### **2.3.2 Akciğer Malign tümörleri**

#### **Akciğer kanseri**

##### **Epidemiolojisi**

Akciğer kanseri, 20. Yüzyülda sigara içiminin artmasına bağlı sıklığı giderek artmış ve dünyada en sık görülen kanser türü haline gelmiştir. Akciğer kanseri tüm dünyada kanser olgularının %12,8'ini, kansere bağlı mortalitenin ise %17,8'ini oluşturmaktadır (Parkin 1999). Erkeklerde sigara içiminin yüksek olması nedeniyle erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülmektedir (Tyczynski 2006).

##### **Etyolojisi**

Bronkojenik akciğer kanserlerinin en önemli sebebi sigara kullanımınıdır. Sigara içimi akciğer kanseri olgularının %90'ında tespit edilebilen tek etyolojik faktördür. Sigara içenlerde akciğer kanseri insidansı içmeyenlere oranla 24-36 kat daha fazladır (Tel 2000). Akciğer kanseri oluşumunda sigara dışında birçok sebep rol almaktadır. Çevresel hava kirliliği, mesleki hava kirliliği (arsenik, nikel, asbest, krom) ve radyasyon maruziyeti etyolojide yer alan diğer nedenlerdir. Bu faktörler sigara içimi ile birlikte akciğer kanseri oluşumunda sinerjistik etki göstermektedir. Örneğin sigara içip asbest tozuna maruz kalanlarda, sigara içmeyip asbest tozuna maruz kalanlardan 55 kat daha fazla akciğer kanseri riski vardır (Husain 2012, Alberg 2005).

Akciğerde skar ile sonuçlanan hastalıklarda (tüberküloz, bronşektazi, pnömoni, interstisyel akciğer hastalıkları) akciğer kanseri sıklığı artmaktadır. Örneğin tüberküloz zemininde oluşan skar dokusunda akciğer kanseri riski 8 kat artmaktadır (Tatar 2001).

##### **Histopatolojik Sınıflama**

Primer akciğer tümörlerinin %95'i bronşial epitelden kaynaklanır (bronkojenik kanserler) (Tel 2000). Bronkojenik tümörlerin 2/3'ü santral yerleşimli, 1/3'ü periferik

yerleşimlidir. Santral akciğer kanserleri erken bulgu verirler ancak çoğu vakada bölgesel lenf nodlarının tanı esnasında tutulmuş olması nedeniyle cerrahi tedavi yapılamamaktadır. (Travis 1995). Periferik akciğer kanserleri geç belirti verirler, bu nedenle geç tanı alırlar. Periferik akciğer tümörlerinde cerrahi tedavi santral tümörlere göre daha başarılıdır.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2004'te yaptığı çalışmada akciğer tümörlerini histopatolojik olarak sınıflamıştır (Travis 2004). WHO'nun bu sınıflamasındaki tüm histopatolojik tipler Tablo 2'de gösterilmiştir. Klinik olarak ise bronkojenik akciğer kanseri 2 ana grupta sınıflandırılır. 1. Grup: küçük hücreli olmayan akciğer karsinomu (epidermoid kanser, adenokanser ve büyük hücreli kanser), 2. Grup: küçük hücreli akciğer karsinomudur.

**Tablo 2.** Akciğer malign tümörlerinin histopatolojik sınıflaması [Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization-WHO) tarafından 2004 yılında tekrar düzenlenmiştir].

<b>Skuamaöz Hücreli karsinom</b>
Papiller
Berrak Hücreli
Küçük Hücreli
Bazaloid
<b>Küçük Hücreli Karsinom</b>
Kombine Küçük hücreli Karsinom
<b>Adenokarsinom</b>
Adenokarsinom mikst subtip
Asiner adenokarsinom
Papiller adenokarsinom
Bronkoalveolar karsinom
Müsinöz

Non-müsinöz
Mikst
Müsin salgılayan solid adenokarsinom
Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom
Berrak hücreli adenokarsinom
<b>Büyük Hücreli karsinom</b>
Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Büyük hücreli kombine nöroendokrin karsinom
Bazaloid karsinom
Lenfoepitelyoma benzeri karsinom
Berrak hücreli karsinom
Rabdoid fenotipe büyük hücreli karsinom
<b>Adenoskuamöz karsinom</b>
Adenoskuamöz karsinom
<b>Sarkomatoid Karsinom</b>
Plemorfik karsinom
İğ hücreli karsinom
Dev hücreli karsinom
Karsinosarkom
Pulmonerblastom
<b>Karsinoid tümör</b>
Tipik karsinoid

Atipik karsinoid
<b>Tükrük bezi tipindek Karsinomlar</b>
Mukoepidermoid karsinom
Adenoid kistik karsinom
Epitelyal-myoepitelyal karsinom
<b>Preinvaziv Lezyonlar</b>
Skvamöz hücreli insitu karsinom
Atipik adenomatöz hiperplazi
Difüz idiyopatik pulmoner nöroendokrin hücre hiperplazisi

### **Yassı epitelyum hücreli kanser (Epidermoid karsinom)**

Akciğer kanserlerinin %25-30'unu oluştururlar (Tel 2000). Erkeklerde daha sık görülür. Büyük bronşların santralinde çıkmaya meyillidir. Yassı epitel hücreli kanserlerin yaklaşık %40'ı periferik akciğer alanında yerleşirler. Santral yerleşimli kitleler hiler ve mediastinal lenf bezlerine kolay yayılır. Sigara kullanımına bağlı bronş epitelinde oluşan metaplazi ve in-stu karsinom zemininde gelişir. Keratin oluşturan iyi diferansiye ve keratin oluşturmayan indiferansiye tipi vardır. Büyük tümörlerde nekroza bağlı kavite oluşumu sıktır. Santral tip bronkojenik kanserler, bronş lümenini daraltarak obstruktif pnömoni ve atelektaziye yol açarlar. Santral yerleşimli nedeniyle rekürren sinir invazyonu da sıktır.

### **Adenokarsinom**

Akciğer kanserlerinin %30-35'ini oluşturur (Tel 2000). Sigara ile daha az ilişkili tümör tipidir. Cinsiyete göre görülme sıklığında belirgin farklılık yoktur. Adenokarsinomlar genellikle periferik yerleşirler. Akciğer skarı zemininde oluşur (Zatuchni 1953, Aoki 2000). Histolojik olarak mukus salgılayan, papiller ve bronkioloalveolar subtipleri vardır. Bronkioloalveolar tipi akciğerin periferini tutan tek veya multiple nodül veya konsolidasyon şeklinde görülebilirler. Bu tipte malign hücreler bronşiol ve alveoller boyunca yayılır. Çoğu iyi diferansiye olup çok az anaplazi içerir.

## **Büyük hücreli Akciğer kanseri**

Akciğer kanserlerinin %10-15'ini oluşturmaktadır (Tel 2000) . Periferik yerleşimli olup tanı anında genellikle çapı 4 cm'den büyüktür. Histolojik olarak diferasyon göstermeyen bronkojenik karsinom olarak tanımlanır. Sitolojik olarak büyük ve veziküler nükleusu olan anaplastik hücrelerden oluşur. Yassı hücreli ve adeno karsinomundan net ayırt edilemediği için bu tümörlerin indifferansiye formu olabileceği düşünülmektedir (Husain 2012). Erken evrede uzak metastaz yapma eğiliminden dolayı kötü prognozudur.

## **Küçük hücreli akciğer kanseri (KHAK)**

Akciğer kanserlerinin %20-25'ini oluşturmaktadır (Tel 2000). Sigara içimi ile en yakın ilişkili tümördür. Erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülür. Bu kanser histolojik olarak küçük oval, yuvarlak, lenfosit benzeri hücrelerden oluşmaktadır. Bu hücreler akciğerin nöroendokrin hücrelerinden kaynaklanmaktadır. Bu hücrelerde elektron mikroskopisi ile gösterilebilen nörosekretuar granüller ve nöroflamentler içermektedir (Husain 2012). Bu nedenle WHO sınıflamasında akciğerin nöroendokrin lezyonları altında sınıflandırılmıştır. KHAK dışında bu sınıflamada atipik ve atipik karsinoid tümör, iyi diferansiye nöroendokrin tümör de yer almaktadır. KHAK hızlı metastaz yapan, erken dönemde mediasten invazyon yapan agresif bir kanserdir (Khuder 2001). KHAK'de sentezlenen polipeptit hormonlara bağlı paraneoplastik sendromlar görülebilir. Uyguzsuz ADH sendromu, Cushing sendromu, gezici tromboflebit, hipertrofik pulmoner osteoartropati ve Lambert-Eaton Myastenik (nöromusküler sendrom)sendromu sık görülen paraneoplastik sendromlardır (Husain 2012).

Pancoast tümörü, superior sulkus tümörlerinin lokalizasyonu nedeniyle taşıdıkları önemi belirtmek için kullanılan klinik bir adlandırmadır. Pancoast tümörü, akciğer tümörlerinin yaklaşık %5'ini oluştururlar. Pancoast tümörü; brakial pleksusu ve üst mediastendeki ve alt boyun bölgesindeki sempatik stellat ganglionları invaze ederek pancoast sendromuna yol açmaktadır. Apekte lokalize tümöral lezyonların toraks duvarına, brakial pleksusa ve sempatik ganglionlara invazyonunu göstermede MRG en duyarlı yöntemdir.

## **Kombine tipler**

Akciğer kanserinin %5-10'unu olutururlar (Tel 2000). Bu tümörde aynı anda iki farklı hücreye diferansiasyon gösteren malign hücreler vardır. Genellikle adenokarsinom ve yassı hücreli karsinom histolojik tipleri birlikte görülür.

## **Karsinoid tümör**

Primer karsinoid tümörler düşük gradeli malign tümörlerdir. Histolojik olarak tipik karsinoid tümör (%80-90) ve atipik karsinoid tümör(%10-20) olarak sınıflandırılmaktadır (Hussain 2012). Tipik karsinoid tümörler; lob, segment bronşundan veya daha küçük bronşlarda lokalize olmaktadır. Nadiren metastaz yapmaktadır. Sıklıkla santral akciğer alanlarında lokalize olup endobronşial kitle ile karakterizedir. Atipik karsinoid tümörler; periferik akciğer alanlarında yerleşir ve tek pulmoner nodül şeklinde görülür.

## **Akciğerin Diğer Malign tümörleri**

### **Mezenkimal tümörler**

Pulmoner sarkom (anjiosarkom, epitelooid hemanjioendotelyoma) vasküler kaynaqlıdır. Genç yaş gruplarında görülmekte ve birçok sayıda, iki taraflı nodül en sık görülen radyolojik bulgudur.

İğsi hücreli sarkom (malign fibröz histiositom, fibröz sarkom, leiomyosarkom, sinovyal sarkom) sıklıkla yetişkin yaşlarda görülür. İğsi hücreli sarkom yavaş büyür ve geç metastaz yapmaktadır.

### **Akciğer Lenfoması**

Lenfoma; lenfoid klonlarının malign proliferasyonu ile oluşan malign bir hastalıktır. Akciğer lenfoması sıklıkla Hodgkin veya non Hodgkin lenfomanın yayılmasıyla oluşmaktadır. Primer akciğer lenfoması oldukça nadirdir. Primer akciğer lenfomanın en sık şekli düşük grade'li B hücreli Lenfoma (MALToma) ve lenfoid granülomatozisdir (Cadrenel 2002). En yaygın radyolojik bulgu; nodüler lezyonlar veya nodül şeklinde konsolidasyonlardır. Olguların %50-100'ünde nodülde hava bronkogramı görülebilir. Daha nadir bulguları ise buzlu cam opasitesi ve peribronkovasküler interstisyum kalınlaşmasıdır.

### **Akciğerin Metastatik Hastalığı**

Akciğer dışı organların primer malignitelerinin hematojen yolla akciğere yayılması ile metastatik hastalık meydana gelir. Akciğere; kolon, meme, pankreas, mide, böbrek ve mesane kanserlerinin metastazı sık görülmektedir (Hirakata 1993). Metastatik lezyonların

%90'ı, akciğer parankiminde rastgele dağılım gösteren çok sayıda nodül şeklinde görülür. Parankimal metastatik lezyonlara mediastinal lenfadenopatiler de genellikle eşlik eder.

### **Akciğer kanseri belirtileri**

Akciğer kanserinin kendine has semptomu yoktur. Akciğer kanserinde görülen şikayetler diğer akciğer hastalıklarında da görülen nonspesifik şikayetlerdir. Bu nedenle hastalığın tanısı gecikmekte ve hastalar geç evrede tanı almaktadır. En sık semptomlar öksürük, balgam, hemoptizi, dispne, kilo kaybı, göğüs ağrısı, ses kısıklığıdır (Silvestri 2005).

### **Akciğer kanserinde tanı yöntemleri**

#### **Direk grafi**

Akciğer kanseri tanısında seçilecek ilk tanı yöntemidir. Radyografide akciğer kanseri bulguları direk ve indirek bulgular olarak iki başlıkta incelenir. Direk bulgular tümörün kendisine ait radyolojik görünümleri tanımlar. Direk bulgular; kitle, nodül veya konsolidasyon şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Akciğerde 3 cm'den küçük yuvarlak veya oval şekil lezyonlara nodül, 3 cm ve daha büyük boyutlu yuvarlak veya oval şekilli lezyonlara ise kitle denir. Çapı 2 cm'den büyük nodüllerin malign olma olasılığı yüksektir (Mc LOud 2002). Buzlu cam şeklindeki lezyonlar erken evre bronkoalveolar karsinomun bir bulgusu olabilir.

İndirek bulgular, radyografide akciğer kanserinin direk kendisine ait olmayan ancak akciğerde neden olduğu patolojilere ait radyolojik görünümleri tanımlar. Akciğer kanserinin radyografide indirek bulguları; atelektazi, tedaviye cevapsız pnömoniler, tek taraflı hava hapsi, plevral efüzyon ve diyafragma felcidir. Bu indirek bulgular akciğer tümörlerine özgü değildir. Bu bulgular çoğunlukla tümör dışı nedenlerle bağlı oluşmaktadır.

#### **Bilgisayarlı Tomografi**

BT akciğer kanseri tanısında ve evrelemede en başarılı görüntüleme yöntemidir. BT cerrahi öncesi kitlenin yayılımının, anatomik yapılarla ilişkisinin değerlendirilmesinde ve metastaz taramasında halen en güvenilir görüntüleme yöntemidir. Tedavi öncesi BT görüntüleme ile gereksiz cerrahinin önüne geçilmiş olur. Ayrıca BT, kemoterapi ve radyoterapinin etkinliğinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Spiral BT ve Helikal BT nodül tespitinde spiral olmayan BT cihazlarına göre daha başarılıdır. Çok dedektörlü BT (MDBT) cihazlarının kullanıma girmesiyle akciğer nodüllerinin tespitinde artış yaşandı.

MDBT ile nodülün çapı, lokalizasyonu, morfolojisi, kontrastlanması ve büyüme hızı gibi parametreler tanımlanması gereken özelliklerdir (Swensen 2000, Mc Loud 2002). En önemli parametre nodül çapı ve büyüme hızıdır (Bellomi 2006). Çapa göre malign olma olasılığı 1 cm'den küçük nodüllerde %15-20, 2 cm'den küçük nodüllerde %40-45'dir. 3cm'den büyük kitlelerde malignite oranı %80-90'dır (Berkmen 1997).

Nodül dansite ölçümü benign malign ayırımında kullanılan bir parametredir. Kontrastsız BT'de nodülde yoğun kalsifikasyon ve dansitesinin 150-200 HU üzerinde olması yüksek olasılıkla nodülün benign olduğunu gösterir. Nodül kontrastlanmasına göre benign-malign ayırımı yapan dinamik çalışmalar da yapılmaktadır. Dinamik çalışmalarda hedef lezyonun kontrast öncesi ve kontrast sonrası dansitesi ölçülür. Nodül dansitesinin kontrast öncesine göre; 10 HU'den az artması benignite lehine bir bulgu kabul edilirken, 15 HU'den fazla artması ise malignite lehine bir bulgu olarak kabul edilmektedir (Swensen 2000).

Akciğer kanserleri yerleşim yerine göre santral ve periferik akciğer tümörleri olarak sınıflandırılırlar. Periferik yerleşimli akciğer tümörleri direk grafide ve BT'de kitle veya nodül şeklinde görülür. Kitle merkezinde nekroza bağlı kavite görülebilir. Santral akciğer karsinomları bronş duvarını tıkayarak obstruktive atelettazi ve pnömoniye neden olur.

Atelettazi BT'de homojen içinde hava bronkogramı olan veya olmayan yoğunluk artışı, akciğerde hacim kaybı şeklinde görülür. Hacim kaybı, interkostal mesafede daralma ve mediastende ve fissürlerde çekilme gibi bulgulara neden olur. Kontrastlı BT'de atelettazik akciğer parankiminde arterler kontrastlanır. Bu bulguya BT anjiyo bulgusu denir.

### **Magnetik Rezonans Görüntüleme**

MR teknolojisindeki gelişmeler ile akciğer kanserlerinde MRG'nin önemi artmıştır. MRG'de aksial, koronal ve sagittal planda görüntüler ile akciğerin farklı düzlemlerde (multiplanar ) değerlendirilmesi yapılabilmektedir. Multiplanar görüntüler ile tümörün lokalizasyonu, mediastinal yapılarla ilişkisi, ana vasküler yapılara invazyonu hakkında önemli bilgiler elde edilir. MRG'nin yüksek yumuşak doku kontrastı BT'ye olan en önemli

üstünlüğüdür. MRG’de yağ doku kontrastının yüksek olması mediasten invazyonunu değerlendirmeyi kolaylaştırmaktadır. Pancoast tümörlerinde (Superior sulkus tümörü) brakial pleksus invazyonu; yüksek yumuşak doku kontrastı sağlayan MRG ile BT’ye göre daha net değerlendirilmektedir. BT’de santral kitle ile postobstruktif atelettazinin birbirinden ayırımının yapılamadığı olgularda MRG yararlı olabilir (Baysal 2009). T2A görüntülerde atelettazinin tümöre göre daha yüksek sinyale sahip olduğu gösterilmiştir. Özellikle son zamanlarda Difüzyon MR’da ADC ölçümünün atelettazi-kitle ayırımında faydalı olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmıştır (Qİ 2009).

### **Bronkoskopi**

Ucunda ışık olan bir kamera düzeneği ile trakeobronşial ağacın görüntülenmesine verilen addır. Fleksible bronkoskopların gelişmesi ile kolay uygulanabilir hale gelmiştir (Silvesteri 2005). Bronşları tutan tümörlerde bronkoskopi eşliğinde yapılan forceps biyopsi ve bronşial yıkama ile doku örneği alınarak patolojik tanı konabilir.

### **Transtorasik İğne Biyopsi (TTİB)**

Akciğer hastalıklarının tanısında doku tansında en etkin ve faydalı tanı metodudur. Akciğerin benign hastalıklarında tanısall kesinliği %80, malign hastalıklarında ise %90’dır. TTİB; flososkopi, ultrason ve bilgisayarlı tomografi eşliğinde yapılabilir. Günümüzde BT kılavuzluğunda TTİB en güvenilir biyopsi methodudur (Birchard 2011). BT’deki yüksek uzaysal çözünürlük nedeniyle lezyonun anatomik yerleşimi ve biyopsi iğnesinin lezyonun içinde olup olmadığı rahatlıkla değerlendirilir ( Birchard 2011).

TTİB üç tip iğne ile yapılır. Bunlar aspirasyon iğnesi, kesici iğne ve otomatik core biyopsi iğnesidir. Biyopsi işlemi hastaya uygun pozisyon verilerek steril şartlarda yapılır. İşlem yapılacak alan lokal anestesi ile sedatize edilir ve biyopsi iğnesi ile doku örneği alınır.

TTİB işleminin en sık komplikasyonları pnömotoraks, hemotoraks, hava embolisi ve enfeksiyondur. TTİB sonrası pnömotoraks oluşma insidansı %9-54 olup ortalaması yaklaşık %20’dir (Geraghty 2003).

### **Balgam sitolojisi**

Balgam içindeki alveolar keseden ve trakeobronşial ağaç duvarından dökülen hücrelerin sitolojik analizinin yapıldığı non invaziv bir yöntemdir. Santral tümörlerde

periferal tümörlere göre daha doğru tanı vermesi nedeniyle biyopsi açısından risk taşıyan santral kitlelerde seçilebilecek yöntemlerden biridir (Silvesteri 2005).

### **Akciğer kanseri Evrelemesi (25)**

Uluslar arası akciğer kanseri araştırmaları birliği (IASLC) evreleme komitesi 2009 yılında akciğer kanserinin evrelemesini güncellemiştir (Chansky 2009). Bu evrelemede bilgisayarlı tomoğrafi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), pozitron emisyon tomografisi (PET)'in önemli yeri vardır. TNM evrelemesinde "T" tümörün büyüklüğünü ve yayılımını, "N" lenf bezi tutulumunu, "M" ise uzak metastazı temsil etmektedir.

### **TNM Sınıflaması**

#### **T (primer tümör)**

**Tx:** -Primer tümörün bilinmemesi

-Balgam sitolojisinde ya da bronşial lavajda malign hücreler var ancak bronkoskopi veya herhangi bir görüntüleme yöntemi ile gösterilememesi

**T0:** Primer tümör kanıtı yok

**T1:** -Tümör en uzun çapı 3 cm veya daha küçük,

-Tümör bronkoskopide lobar bronşun daha proksimaline ulaşmamış

**T1a:** 2cm'den küçük tümör

**T1b:** 2 cm'den büyük 3 cm'den küçük tümör

**T2:** Tümör en uzun çapı 3-7 cm arasında veya eşlik eden aşağıdaki bulgularda biri

- Karinadan 2 cm uzaklıkta veya daha distalde ana bronş tutulumu

- Hiler bölge invazyonuna bağlı parsiyel atelektazi veya obstruktif pnömoni

- Visseral plevra invazyonu

**T2a:** En uzun boyutu 3 cm'den büyük olup 5 cm veya daha küçük tümör

**T2b:** En uzun boyutu 5 cm'den büyük olup 7 cm veya daha küçük tümör

**T3:** En uzun boyutu 7 cm'den daha büyük tümör veya eşlik eden aşağıdaki bulgulardan birinin bulunması

-Karina invazyonu olmadan karinaya 2 cm'den daha yakın tümör

-Total akciğer atelektazisi

-Göğüs duvarı (Pancoast tümörü dâhil), frenik sinir, diyafragma, mediastinal plevra ve parietal perikard invazyonu

- Aynı lobda akciğerde metastatik nodül

**T4:** Tümör boyutuna bakılmadan aşağıdaki özellikleri taşıyan tümör

-Karina yerleşimli tümör

-Kalp, büyük damar, trakea, özefagus, rekürren laringeal sinir ve vertebra invazyonu

-Tümör ile aynı tarafta ancak farklı lobda nodül

**N: (Bölgesel lenf bezi tutulumu)**

**Nx:** Bölgesel lenf nodlarının değerlendirilememesi

**N0:** Bölgesel lenf bezi metastazı yok

**N1:** Aynı taraf peribronşial ve/veya hiler lenf bezi tutulumu

**N2:** Aynı taraf mediastinal ve/veya subkarinal lenf bezi tutulumu

**N3:** -Karşı taraf hiler ve/veya mediastinal lenf bezleri

-Aynı veya karşı taraf skalen ve/veya supraklaviküler lenf bezi tutulumu

**M: (Uzak Metastaz)**

**Mx:** Uzak metastazın değerlendirilememesi

**M0:** Uzak metastaz yok

**M1:** uzak metastaz var

**M1a:** -Karşı taraf akciğerde nodül

-Plevral veya perikardial malign efüzyon veya plevral malign nodül

**M1b:** uzak metastaz

### **Evreleme**

Akçğer kanseri TNM kriterlerine göre evrelenmektedir. TNM bulgularına göre evreleme aşağıda anlatılmaktadır.

**Gizli karsinom:** TxN0M0

**Evre 0:** TisN0M0

**Evre 1A:** T1aN0M0

T1bN0M0

**Evre1b:** T2aN0M0

**Evre 2a:** T1aN1M0

T1bN1M0

T2aN1M0

T2bN0M0

**Evre 2b:** T2bN1M0

T3N0M0

**Evre 3a:** T1N2M0

T2N2M0

T3N1M0

T3N2M0

T4N0M0

T4N1M0

**Evre 3b:** T4N2M0

N3M0 (T'den bağımsız)

**Evre 4:** T ve N'den bağımsız M1a veya M1b

### 2.3.3 Akciğer Enfeksiyöz hastalıkları

Akciğerin en sık görülen hastalıkları enfeksiyöz hastalıklarıdır. Enfeksiyöz hastalıkların bu kadar sık görülmesinin nedeni solunum epitelinin sürekli kirli hava ile sürekli temasta olması, nazofarengeal sekresyonun uykuda aspire edilmesidir. Akciğer enfeksiyonları tedavi edilmediğinde yüksek mortalite ile seyreder. Akciğer enfeksiyonları ABD'de tüm ölümlerin 1/6'sından sorumludur.

#### **Pnömoni**

Pnömoni akciğerin parankiminin enfeksiyonu olarak tariflenebilir. Pnömoni etkeni bakteri, virus ve mantarlar olabilir. Pnömoni parankimde konsolidasyon ile sonuçlanan intraalveolar inflamasyon şeklinde başlamaktadır. İnflamasyona bağlı olarak alveoller nötrofilik eksüdasyon ile dolar ve parankim konsolide olur (Tel 2000). Lober pnömoni bir lobun tamamının veya bir kısmını tutan pnömonidir. Bronkopnömoni birden fazla lobu tutan yama şeklindeki konsolidasyondur. Tipik pnömoni kliniği ateş, öksürük ve balgamdır. Atipik pnömoni üst sonlum yolu enfeksiyonu kliniği (halsizlik, iştahsızlık, hafif ateş, artralji) ile başlayan öksürük ve balgamın az olduğu klinik durumdur (Özlu 2010). Pnömonileri geniş etken spektrumuna sahiptir (tablo-3). En sık tanımlanan bakteriyal etkenler streptokokkus pnömonie, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Legionella pneumophila, mycoplasma pneumoniae'dir (Bohte 1995). En sık tanımlanan viral etkenler çocuklarda respiratuar sinsityal virus, parainfluenza; yetişkinlerde influenza A ve B, adenovirus'dur. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda en sık etkenler Sitomegalo virus, Pneumocystis carini, mycobacterium avium interselulare ve invaziv aspergillusdur (Alataş 2010).

Pnömoni tanısında, etkenin bulunmasında ve tedaviye cevabın takibinde rutin radyolojik incelemeler ve laboratuvar testleri kullanılmaktadır. Rutin akciğer grafisinde pnömoni; konsolidasyon veya retiküler ve nodüler interstisyel opasiteler şeklinde görülür. Rutin kan analizinde lökositoz, artmış eritrosit sedimentasyon hızı ve transaminazlarda yükselme görülür. Mikrobiyolojik tanı yöntemleri olarak balgam mikroskopik incelemesi, balgam kültürü ve kan kültürü kullanılmaktadır (Marrie 1989, Stratton 2000). Serolojik testler güncel tanı yöntemleri arasında yer alır. Serolojik olarak Mycoplasma, Chlamidia,

Legionella ve Coxiella gibi etkenlere ait spesifik Ig M veya Ig G antikorlarının gösterilebilir. Pnömoniler tanımlanan etkenin duyarlı olduğu antibiyotiklerle tedavi edilirler.

**Tablo 3.** Akciğer infeksiyonları

<b>Akciğer infeksiyonları</b>
<p><b><u>Akut Bakteriyel Pnömoniler:</u></b></p> <p>Hastane dışı kaynaklı: Steptococcus pneumonia, H. İnfluenza, S. Auresu, K. Pneumonia, L. Pneumofilia, M. Catararhalis</p> <p>Hastane kaynaklı: Pseudomonas spp, s.aureus, diğer gram negatif basiller</p>
<p><b><u>Atipik pnömoniler:</u></b></p> <p>Mycoplasma pneumonia</p> <p>Viruslar: çocuklarda respiratuar sinsityal virus, parainfluenza, erişkinlerde influenza A ve B, Adenovirus</p> <p>Clamydia spp</p> <p>Rickettsia spp</p>
<p><b><u>Kronik Pnömoniler:</u></b></p> <p>Nocardia spp.</p> <p>Actinomyces spp.</p> <p>Granülomatöz (Mycobacterium tuberculosis, atipik mycobacteria, Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, blastomyces dermatidis, Paracoccidioides brasiliensis,)</p>
<p><b><u>Nötropenik veya immun baskılanmışlardaki pnömoniler:</u></b></p> <p>CMV</p>

Pnömosistis carini (özellikle AIDS)

Mycobacterium Avium İntersellulare

İnvaziv Aspergillus

İnvaziv Kandidiazis

## **Tüberküloz**

Tüberküloz (TB) Mycobacterium tuberculosis'in neden olduğu bulaşıcı, kronik, granülomatöz bir hastalıktır. Genellikle akciğeri tutmakla birlikte vücudaki her organda görülebilir. Dünyada sosyo-ekonomik seviyesi düşük insanlar arasında halen önemli ölüm nedeni olmaya devam etmektedir. WHO'nün açıkladığı verilere göre 2014 yılında 9,6 milyon insan TB'ye yakalanmış ve 1,5 milyon ise bu hastalıktan ölmüştür (WHO 2014).

### **Tüberküloz patogenezi**

Mycobacterium tuberculosis çomak şeklinde, aerobik ve asit fast bakteridir. Bu bakteri öksürükle saçılan damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Enfeksiyon gelişiminde iki önemli etken vardır: (1) Organizmanın virulansı, (2) konak immün direnci. İleri yaş, malnutrisyon, kanser, immunosupresif tedavi, HIV enfeksiyonu, son evre böbrek yetmezliği, diyabet gibi hücrel immün direnci zayıflatan durumlarda TB sıklığı artmaktadır (Tel 2000).

TB enfeksiyonu, m. tuberculosis basilinin alveoller ulaşması ile başlar. Alveolar makrofajlar tüberküloz basilini fagosite ederler. Alveolar makrofajlar IL-12 salgılayarak CD4+ Th hücrelerini uyarırlar. Sensitize olan CD4+ hücreler sitokin salgılar. Özellikle CD4+ hücrelerden salgılanan  $\gamma$ -inerferon CD8+ sitotoksik T hücrelerini ve monositleri aktive eder. Aktive olan monositler basili içine hapsederek epiteloid hücreler dönüşürler (Houben 2006). Epiteloid hücreler bir araya kümelenerek granülomları oluştururlar. Granülomların santralinde sitokinlere bağlı kazeifikasyon nekrozu gösterebilir.

### **Primer tüberküloz**

M. tubercülozis ile daha önce karşılaşmamış ve bu nedenle sensitize olmamış bireylerde görülür. Primer tüberkülozda enfeksiyon kaynağı ekzojendir. Yeni enfekte

olanların %5'inde ciddi hastalık gelişir. Primer tüberkülozda akciğer parankiminde gri-beyaz görünümde konsolidasyon sahası oluşur ve buna Ghon odağı denilir (Ober 1983). Birçok vakada bu odağın orta kısmı kazefiye olur. Bu odaktan bölgesel lenf nodlarına tüberküloz basili makrofajlar ile drene edilir ve lenf nodlarında granülomatöz enfeksiyon başlar. Parankimal ve lenf nodu lezyonlarına birlikte Ghon kompleks' denir. Olguların %95'inde hücre aracılı immunitenin gelişmesi ile enfeksiyon kontrol altına alınır. Ghon kompleksi böylece zamanla fibrozise gider ve kalsifiye olur. Olguların %5'inde enfeksiyon sonrası ilk 1 yılda hastalık ilerler ve progresif primer tüberküloz meydana gelir (American Thoracic Society 1990). Progresif primer tüberkülozda primer odak genişler, kaviteleşerek hava yolu ve lenfatik sistem ile yayılır.

### **Sekonder Tüberküloz (Reaktivasyon tüberkülozu)**

M. tuberculosis ile sensitize olmuş kişilerde görülen TB formudur. Primer enfeksiyondan kısa süre sonra başlayabildiği gibi yıllar sonra da ortaya çıkabilir. Sekonder TB bir veya her iki üst lobu tutar. Reaktivasyon TB'da daha önceden sensitizasyon olduğu için şiddetli doku cevabı uyarır. Bölgesel lenf nodlarındaki inflamasyon primer TB'ye oranla daha az şiddetlidir. Sekonder TB'da bronkojenik yayılım nedeniyle kavite oluşumu siktir (Woodring 1986, Leung 1999). TB odağının bronşa açılmasıyla çok sayıda basil balgamla atılır. Bu nedenle sekonder TB'da bulaştırıcılık yüksektir. Ayrıca akciğerdeki odaktan sistemik yayılım ile diğer organlara (meninks, böbrekler, adrenal bez, kemikler, fallopian tüpler, barsak) yayılım görülür (Hussain 2012).

Miliyer tüberküloz, basillerin pulmoner lenfatiklere drene olması, lenfatiklerin kalbe drene olması ve pulmoner arter ile akciğere yayılması sonucu meydana gelir. Lezyonlar genellikle 2 mm'den küçüktür (Kwong 1996). Tedavisiz Miliyer TB hastalarında mortalite yüksektir.

Sekonder TB'da klinik başlangıçta sinsi olup sistemik ve lokal belirtiler geç ortaya çıkar. Sistemik semptomlar halsizlik, kilo kaybı, terleme ve ateştir. Sistemik semptomlardan sonra tutulan organa ait bulgular ortaya çıkar. Akciğer bulguları öksürük, balgam, hemoptizidir (Jeong 2008).

Enfeksiyon sadece akciğerde ise prognoz iyidir. Çoklu antibiyotikler ile tedavi edilir. Prognoz; yaşlı, düşkün, immun yetmezlikli hastalarda, milier TB'da ve çoklu ilaç dirençli bakteri varlığında kötüdür.

## **Kist hidatik hastalığı**

Kist hidatik ekinokoklar tarafından oluşturulan bir enfestasyondur. Hayvancılıkla uğraşan bölgelerde endemik bir hastalıktır. Ekinokokkus ailesinden E. granulosus ve E. multilocularis insanda hastalığa neden olmaktadır. En sık E. granulosus enfestasyonu görülmektedir.

Parazitin primer konağı köpek ve kurtlardır. Primer konağın barsağında matür kist baş, boyun ve 3 segmentten oluşan matür parazite dönüşür. Parazitin son segmentinde 400-800 adet yumurta vardır. Bu yumurtalar primer konağın feçesi ile atılır. Yumurta ile enfekte olan meyve, sebze, çimen ve su ara konak tarafından alınır. Gastrointestinal sistemde mide asiti ve safranın etkisi ile yumurta açılır ve embriyo barsak mukozasını geçerek portal dolaşım ile karaciğere gelir. Karaciğerde larval süreçte kist oluşturur. Karaciğer sinüzoidlerinden geçebilen küçük embriyolar akciğere geçerek akciğerde kist oluşturur. Primer konağın matür kist taşıyan ara konağın iç organlarını yemesi ile tekrar primer konağa geçer ve burada matür parazite dönüşür (Nikolaos 2005).

Kist tipik olarak kist duvarı ve kist sıvısından oluşmaktadır. Kist duvarı üç tabakadan oluşmaktadır. Kistin en dışında ektokist bulunur. Ektokist, konak tarafından kisti sınırlama amaçlı oluşturulan reaktif dokudur. Orta kesimde parazit tarafından oluşturulan kutikuladan oluşan egzokist tabakası vardır. En içte germinatif membrandan oluşan endokist tabakası vardır. Germinatif membran hidatik kum (protoskoleks) ve kız veziküllerini oluşturur. Kist, serum ile benzer elektrolit oranlarına sahip sıvı ile doludur.

Kistler sıklıkla karaciğerde (%60-70), akciğerde (%15-20) ve daha az oranda dalakta, böbrekte ve diğer organlarda yerleşmektedir (Nikolaos 2005, Ilica 2007). Akciğer hidatik hastalığı çocuklarda daha sık görülmektedir. Akciğer yerleşimli kistler negatif intratorasik basınç ve doku elastikiyeti nedeni ile büyük boyutlara olabilirler. Perfore olamaya küçük kistler genellikle asemptomatiktir. Büyük kistler, kuru öksürük ve göğüs ağrısı gibi bası septomlarına yol açar. Kist bronşa açıldığında hastanın ağzında su ve kist parçaları gelir. Kist sıvısı bronkospazma ve alerjik reaksiyonlara neden olabilir. Kist sıvısının yüksek alerjen içeriğinden dolayı bazı vakalarda anaflaksi gelişir. Rüptüre kist hidatik enfekte olabilir. Plevraya yakın yerleşimli kistler plevral boşluğa açılarak pnömotoraksa neden olabilir.

Kist hidatik medikal tedavisinde albendazol ve mebendazol kullanılmaktadır. Akciğer kist hidatiğinin temel tedavisi cerrahi ile çıkarılmasıdır (Yüksel 2001).

#### **2.3.4. Atelektazi**

Hava boşluklarının tam olmayan ekspansiyonu sonucu meydana gelen akciğer volum kaybına atelektazi veya akciğer kollapsı denir (Tel 2000). Atelektazi altta yatan mekanizmaya göre tiplere ayrılır.

##### **Rezorpsiyon atelektazisi (obstruktif atelektazi)**

Hava yollarındaki bir tıkanıklık nedeniyle distal hava yollarındaki ve alveollerdeki hava absorbe edilir ve atelektazi oluşur. Tıkanıklığın seviyesine bağlı bir lobun tamamı veya bir segment tutulabilir. Tıkanıklığın sık görülen nedenleri: mukus tıkaçı, tümör, yabancı cisim, büyümüş lenf nodlarının basıdır (Hussain 2012).

##### **Kompresyon atelektazisi (pasif veya relaksasyon atelektazisi)**

Plevral boşlukta mayi, kan veya hava bulunması ile komşu akciğer parankiminde oluşan mekanik atelektazidir. Plevral efüzyon, hemotoraks ve pnömotoraks en sık görülen sebeplerdir.

##### **Mikroatelektazi**

Akciğerin alveolar kesenin ekspansiyonunu sağlayan kompleks dengenin bozulması ile meydana gelir. En sık nedeni surfaktan kaybıdır. Mikroatelektazi, neonatal ve erişkin respiratuar distres sendromunda ve intertisyel inflamasyon varlığında görülür.

##### **Kontraksiyon atelektazi (skatrizan atelektazi)**

Akciğer ve plevradaki fibrotik değişikliklerin akciğer ekspansiyonu engellemesiyle oluşan atelektazi tipidir. Akciğerde fibrozis ile sonuçlanan tüm süreçlerde atelektazi görülebilir.

##### **Atelektazide radyolojik işaretler**

###### Atelektazide direkt bulgular

- İnterlobar fissurde yer değişikliği

- Damarların veya hava yollarının bir araya toplanması ve buna bağlı olarak opasite artışı

#### Atelektazide dolaylı bulgular

- Tek taraflı diyafragma yüksekliği
- Mediastende yer değişikliği
- Atelektazi dışındaki akciğerde havalanma artışı
- İnterkostal aralıklarda daralma
- Parankimdeki lezyonların yer değiştirmesi

## **2.4 Difüzyon MR**

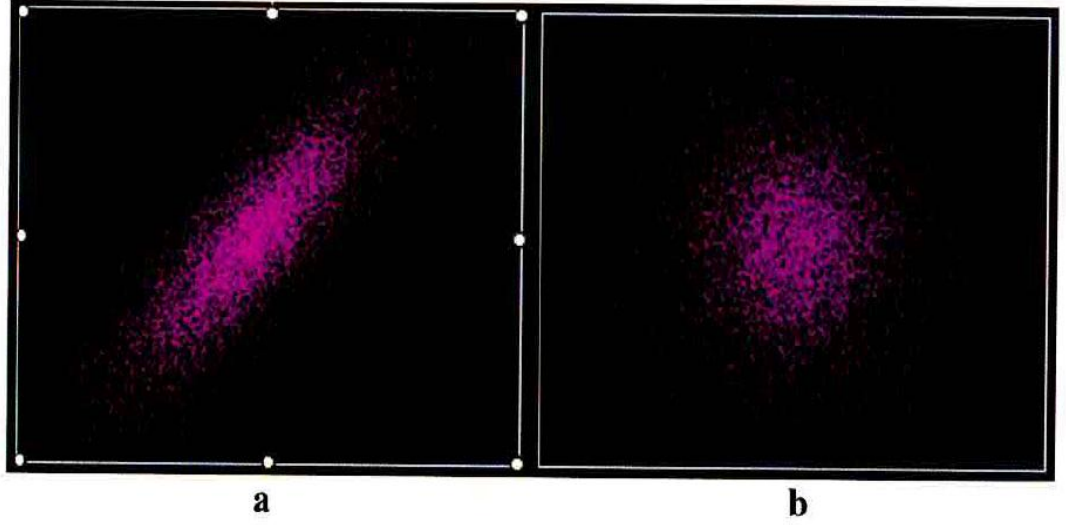
### **2.4.1 MR Tarihçesi**

Günümüzde tıp alanında rutin kullanılan MR görüntülemenin tarihi 1938’de Isidor Isaac Rabi’nin yaptığı çalışmalar dayanmaktadır. Isidor Isaac Rabi 1938 yılında yayınladığı ‘A new Method of Measuring Nuclear Magnetic Moment’ adlı makalesinde ‘Nuclear magnetic Rezonance’ kısaca NMR ifadesini ilk kullanılan kişi olmuştur (Rabi 1946). İlk başarılı NMR deneyimi 1946 yılında ABD’de birbirinden bağımsız iki bilim adamı olan Bloch ve Purcell tarafından yapılmıştır. Bloch ve Purcell yaptıkları çalışmalarda, elektromanyetik spektrumda radyofrekans aralığında nükleusların bir elektromanyetik alana yerleştirildiklerinde enerji absorbe ettiğini ve tekrar eski haline döndüğünde enerji açığa çıkardıklarını bulmuşlardır (Bloch 1946, Purcell 1946).

Radyofrekansın manyetik alan gücüyle orantılı olduğu ilk Sir Joseph Larmor tarafından bulunmuştur ve larmor ilişkisi olarak adlandırılmıştır. 1950 ve 1970 yılları arasında NMR, moleküler analizde kullanılmak üzere geliştirilmiştir. Bu gelişme ile NMR spektroskopy doğmuştur ve kimyasal bileşiklerin analizinde kullanılan bir yöntem olmuştur. 1970 yılında tıp doktoru olan Damadian tümör örneklerinde NMR doku parametrelerinin (T1 relaksasyon zamanı) normal dokudan daha yüksek olduğunu göstermiştir (Damadian 1971). 1975 yılında Ernt faz ve frekans kodlama yöntemini önererek modern MR görüntülemenin temelini oluşturmuştur. 1977 yılında Mansfield çok hızlı görüntüleme yöntemi echo planar imaging (EPI) tekniğini geliştirmiştir (Mansfield 1976). 1980 yılında Hawkens multiplanar görüntü alabilme özelliğini bulmuştur. Ülkemizde ilk MRG cihazı Dokuz Eylül Üniversitesinde 1989 yılında kurulmuştur.

#### 2.4.2 Difüzyon MR Görüntüleme ve Difüzyon Fiziği

Difüzyon sıvı durumundaki su moleküllerinin ‘Brownian hareket’ adı ile bilinen rastgele termal hareketini tanımlayan bir terimdir. Rastgele hareket moleküllerin kinetik enerjileri sonucu açığa çıkan termal enerjiden elde edilir. Brownian hareketi saniyede milmetrenin onda biri ya da yüzde biri kadar bir mesafede gerçekleşen mikroskopik bir harekettir.



Şekil 4. a. Anizotropik difüzyon b. İzotropik difüzyon

Difüzyon hareketi konsantrasyonun yüksek olduğu yerden konsantrasyonun düşük olduğu yöne doğrudur. Konsantrasyon farkı ne kadar yüksekse difüzyon o kadar hızlıdır. Konsantrasyon gradienti yönündeki partikül difüzyonu Fick's kuralı ile hesaplanabilir.

#### Fick's kuralı $J: -D \times \Delta C$

Birim kesit alanından dik yönde difüzyon yapan net molekül miktarı (**J**), konsantrasyon gradiyenti ( $\Delta C$ : konsantrasyon değişikliği) ile doğru orantılıdır. Bu formülde **D** difüzyon katsayısı olup birimi  $mm^2/sn$ 'dir. Eksi işareti difüzyonun materyal konsantrasyonun az olduğu yöne doğru olduğunu gösterir. Bu matematiksel formül ile difüzyon katsayısının bağımlı olduğu değişkenler hesaplanabilir.

$$D: d^2/\Delta t$$

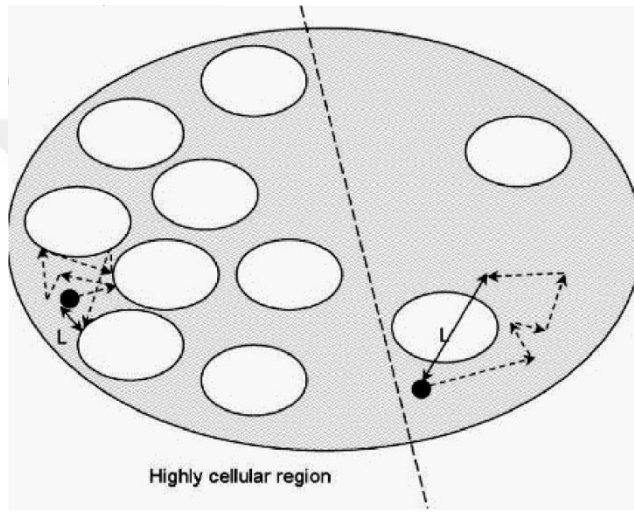
**d**: partiküllerin kat ettiği mesafe

$\Delta t$ : zaman aralığı

Hüresel düzeydeki difüzyon izotropik veya anizotropik olabilir (Şekil 4.). İzotropik difüzyon mikroyapıları rastgele dizilmiş veya moleküllerin hareketine düzenli engeller

göstermeyen dokularda difüzyonun her yöne doğru eşit olmasıdır. Anizotropik difüzyon mikroyapıları belli bir düzenle yerleşmiş olan dokularda difüzyon bir yönde diğer yönlere göre daha fazla olabilir; buna anizotropik difüzyon denir (Gelal 2008).

Difüzyon hücre içi ve hücre dışı birçok faktörden etkilenir. Difüzyonu etkileyen faktörler arasında dokunu hücre miktarı (hiperselüler/normoselüler) hücre içi organlar, makromoleküller, membranlar; vizkozite ve ısı gibi ortamın fiziksel-kimyasal özellikleri; hücre tipleri, liflerin şekli, sıklığı, myelinizasyon derecesi gibi faktörler sayılabilir (Moseley 1991) (şekil 5.).



**Şekil.5:** Hiperselüler ve normoselüler ortamdaki difüzyonu gösteren çizim.

Difüzyon ölçümü 1965 yılında Stejskal-Tanner yöntemi ile mümkün olmuştur. Stejskal-Tanner yönteminde standart SE sekansını difüzyona hassaslaştırmak için  $180^{\circ}$  RF dalgasından önce ve sonra güçlü gradientler uygulanmıştır (Stejskal 1965). Oluşan sinyal yoğunluğunun birim voksel başına düşen miktarı şu formül ile hesaplanır:

$$S/S_0 = \exp(-bD)$$

**S/S<sub>0</sub>:** Difüzyona duyarlı gradientler kullanılarak elde edilen görüntülerin sinyal intensitesinin, gradiyent kullanılmadan elde edilen görüntülerin sinyal intensitesine oranı

**exp:** eksponansiyel

**D** (Difüzyon katsayısı): Moleküler düzeydeki hareketliliğin ölçüsüdür. Difüzyon katsayısı, difüzyon denkleminde elde edilen sinyalin doğal logaritması ile b değeri grafiğinin çizilmesiyle elde edilen eğrinin eğimidir.

**b** (b değeri): sinyalin difüzyon ağırlığını belirleyen parametredir. Birimi  $\text{sn}/\text{mm}^2$ 'dir. Difüzyon görüntülemesinde yüz ile bin  $\text{sn}/\text{mm}^2$  arasındaki değerler kullanılmaktadır. Yüksek

b değeri görüntünün difüzyon ağırlığını arttırmaktadır ancak aynı zamanda görüntünün sinyal gürültü oranını azaltmaktadır (Le Bihan 1991). b değeri aşağıdaki formül ile hesaplanır.

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

$\gamma^2$  = giromanyetik oran

**G**: uygulanan gradientin amplitüdü

**$\delta$** : uygulanan gradientin süresi

**$\Delta$** : gradientler arasındaki süre

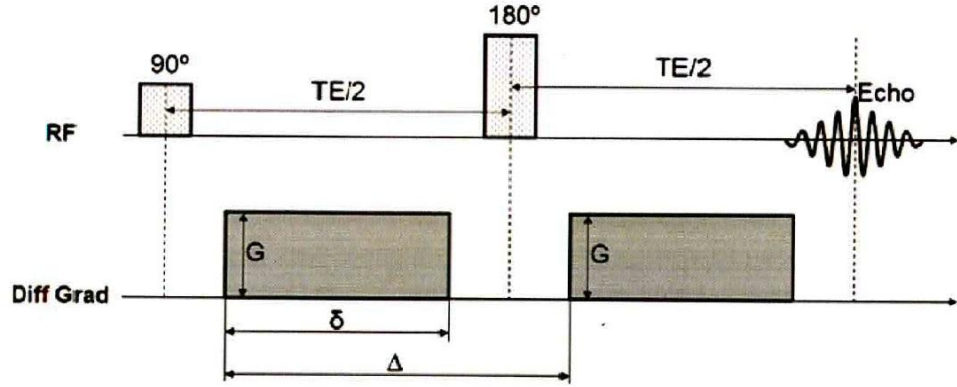
Mikroskopik düzeydeki moleküllerin difüzyonundan kaynaklanan görülebilir sinyal oluşturabilmek için kullanılan difüzyon gradientin çok güçlü olması ya da uzun süreli olması gerekmektedir.

ADC: İn vitro ortamalardan farklı olarak, biyolojik ortamlarda difüzyon haricinde perfüzyon, BOS akımı, kardiak pulsasyon gibi diğer faktörler de sinyal kaybına neden olacağından D katsayısı yerine görünürdeki difüzyon katsayısı (ADC) terimi kullanılır (Gray 1998).

Konvansiyonel MRG'de su moleküllerinin biyolojik doku içerisindeki difüzyonunun elde edilen sinyale katkısı oldukça düşüktür. Bu nedenle konvansiyonel MR sekanslarından elde edilen difüzyon görüntüleri artefaklı olmaktadır. Bu artefaktlar kullanıma giren echo planar imaging (EPI) sekansı gibi hızlı MR sekansları ile azaltılmıştır. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme spin echo echoplanar imaging (SE EPI) ya da gradient echo echoplanar imaging (GE EPI) sekansları kullanılmaktadır (Buxton 1996).

### **Difüzyon MR görüntülerinin Elde Edilmesi**

EPI SE T2 sekansa, ters yönde eşit büyüklükte iki gradient eklenir. Birinci gradient protonlarda faz dağılımına (defaze) neden olurken, ters yöndeki ikinci gradient hareketsiz protonlarda faz odaklanmasını (refaze) sağlar (Şekil 6.). Dolayısıyla hareketsiz protonların T2 sinyalinde bir değişiklik olmaz. Hareketli protonların bir bölümü ortamı terk etmiş ve ikinci gradiente maruz kalmamıştır. Böylece hareketli protonların sadece az bir kısmı refaze olur ve hareketli protonların başlangıçtaki T2 sinyali difüzyon katsayısı ile orantılı azalma gösterir (Patel 1995).



**Şekil.6:** Difüzyon MR sekansı tekniği: SE sekansına ek olarak  $180^\circ$  RF pulsu öncesinde ve sonrasında difüzyon gradienti uygulanır.

Difüzyon ağırlıklı görüntülerde hızlı difüzyon gösteren protonlar T2 sinyalindeki kayıp nedeniye düşük sinyalli, yavaş difüzyon gösteren ya da hareketsiz protonlar ise T2 sinyalinde değişiklik olmaması nedeniyle yüksek sinyallidir. Difüzyon ölçümünde uygulanan gradient şidderi (b değeri) arttıkça hareketli protonlardaki faz dağılımı ve dolayısıyla sinyal kaybı artar (Turner 1990).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme öncelikle difüzyon gradienti olmayan ( $b=0$ ) EP-SE T2 ağırlıklı görüntüler elde edilir. Bu sekansa; x, y ve z yönlerinde difüzyon gradientini ( $b=400-1000 \text{ s/mm}^2$ ) eklenerek 3 kez tekrarlanır. Her voksel için x, y ve z yönünde ölçülen sinyal intensitelerinin çarpımının küp kökü alınarak difüzyon vektörünün izdüşümü hesaplanır (Grant 1998). Bu yöntem ile elde edilen görüntüye trace (izotropik) DAG denir. İzotropik görüntülerde yöne bağlı sinyal değişikliği ortadan kaldırılmıştır. Bu görüntülerde kontrastı oluşturan difüzyonun büyüklüğü ve T2 sinylidir. DAG'de kontrast oluşumunda T2 sinyalinin de katkıda bulunması, uzun T2 relaksasyonunu sahip lezyonlar DAG'de yüksek sinyalli görünüp difüzyon kısıtlanmasını taklit edebilir. Buna T2 parlaması (T2 shine through) denir (Edelman 1996). T2 shine through etkisini önlemek için DAG'deki T2 etkisini ortadan kaldırmak gerekir. Her voksel için T2 görüntünün analoğu (difüzyon duyarlı gradientleri olmaksızın diğer parametreleri aynı) ile difüzyon ağırlıklı görüntüleme matematiksel bir işlem ile birbirinden ayrılarak ADC haritası elde edilir (Patel 1995). ADC değeri her piksel için aşağıdaki formül ile hesaplanır:

### **ADC: $\ln(SI2/SI1)/(b1-b2)$**

ADC haritası sinyalini oluşturan sadece difüzyonun büyüklüğüdür. ADC haritası difüzyon yönünden ve T2 etkisinden arındırılmış sentetik görüntülerdir. ADC haritası ölçülen difüzyon büyüklüğünün mutlak değerini gösterir. Bu haritada kısıtlanmış difüzyon, düşük ADC değeri ve düşük sinyal olarak izlenir. Hızlı difüzyon ise yüksek ADC değeri ve yüksek sinyal olarak izlenir. ADC haritasındaki sinyal değerleri DAG'deki sinyalin tam tersidir. Kısıtlanmış difüzyon ADC haritasında düşük sinyalli, DAG'de ise yüksek sinyalli görünür. Hızlı difüzyon ise ADC haritasında yüksek sinyalli, DAG'de ise düşük sinyalli görünür (Pierpaoli 1996).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp fakültesi Radyoloji Ana Bilim Dalında mevcut görüntüleme veri tabanını (PACS) kullanılarak retrospektif olarak yapıldı.

#### **3.1 Hasta Seçimi**

Hastanemizde 2012-2015 yılları arasında çekilmiş olan Toraks MR ve Difüzyon MR tetkikleri görüntüleme veri tabanını üzerinden tarandı. Toraks MR'da 2 cm'den büyük lezyonu olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Daha sonra lezyonların histopatolojik ve klinik kesin tanıları HBYS sistemi üzerinden tespit edildi. Daha önce herhangi bir tedavi (kemo-radyoterapi ve antibiyoterapi) almış hastalar çalışma grubundan çıkarıldı. Çalışma grubu hasta seçim kriterlerine uyan 92 kişiden oluşuyordu. 60 hastanın tru-cut biyopsi materyalinin ya da cerrahi spesmenin analizi ile elde edilen histopatolojik tanısı mevcuttu. 32 hasta'nın ise klinik bulgu, laboratuvar verileri ve takip sonuçlarına göre klinik tanısı mevcuttu.

#### **3.2 MR görüntüleme Tekniği**

Tüm MR görüntüleri 1,5 Tesla MR cihazı (Magnetom: Siemens Erlangen, Germany) ile elde edilmişti. Toraks çekimi; supin pozisyonunda, 4 kanallı faz dizilimli gövde koilleri kullanılarak yapılmıştır. DAG öncesi standart T1 HASTE ve T2 STIR görüntüler alınmıştır. T1 görüntüler fast spoiled gradient-echo sekansı ile elde edilmiştir. T2 görüntüler fast recovery fast spin echo sekansı ile elde edilmiştir. Difüzyon ağırlıklı görüntüler aksial planda, single shot SE-EPI ve SPAIR yağ baskılama sekansı kullanılarak 3 düzlemde (x, y, z) 3 farklı b değeri (50, 600, 800) ile elde edilmiştir. Kullanılan teknik

parametreler: TR/TE: 4000/81, Matriks: 192x192, FOV: 36-40 cm, kesit kalınlığı 5-6 cm, kesit aralığı 1 mm'dir. Çekim süresi DAG için ortalama 64 sn sürmüştür.

### 3.3 Görüntü Analizi

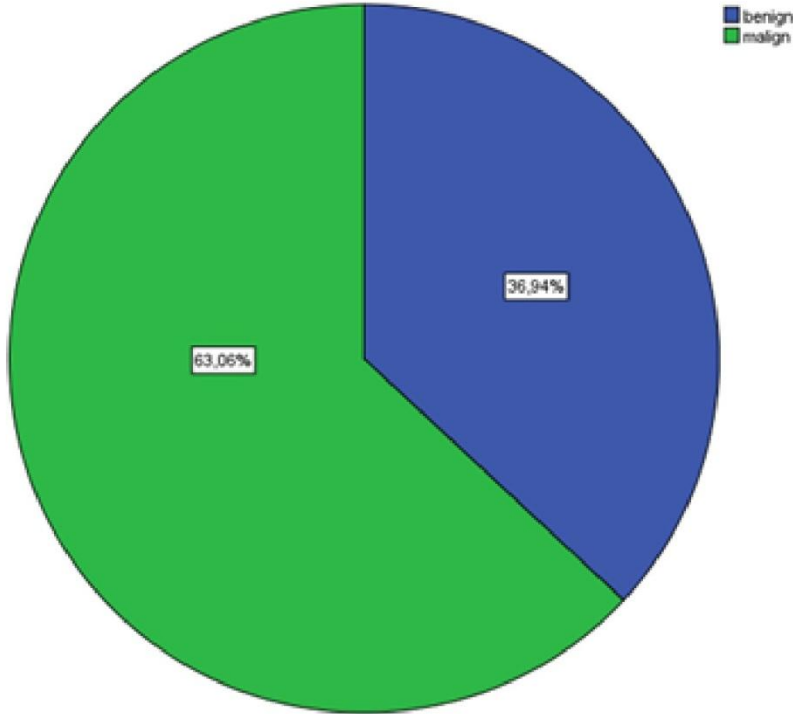
DAG verilerini işlemek ve ADC haritalarını oluşturmak için görüntüler bağımsız bir iş istasyonuna (Leonardo konsolu, yazılım sürümü 2,0, Siemens Ag Medikal Solutions, Forchheim, Almanya) aktarılmıştır. İlgilenilen lezyondan ADC ölçümü yapmak için 2 cm<sup>2</sup>'lik yuvarlak ilgi alanı (ROI) kullanıldı. ROI lezyonun nekrotik olmayan ve hava içermeyen kesimlerine yerleştirildi. Her lezyondan 3 ADC değeri ölçüldü ve ortalama ADC değeri hesaplandı.

### 3.4 İstatistiksel Analiz

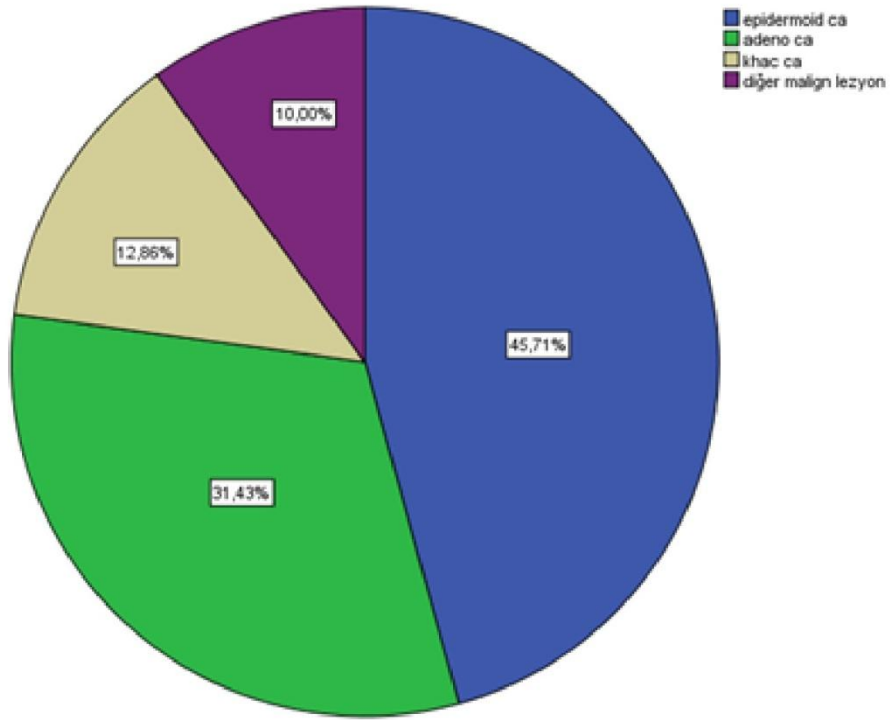
Çalışmanın tüm analizleri SPSS 16,0 paket programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin tanımlayıcı ölçüleri kategorik durumda frekans ve yüzde oranları; sayısal durumda ise ortalama±ss (ortanca, min, maks) şeklinde tablolar ve grafikler kullanılarak sunuldu. Tüm kesikli ve sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov test yöntemi ile analiz edildi. Yapılan analiz sonucunda ADC, yaş ve tümör boyutu değişkenlerinin normal dağılmadığı anlaşıldı ( $p<0,05$ ). Bu nedenle ikili grup karşılaştırmaları için parametrik olmayan Mann-Whitney U testi; çoklu grup karşılaştırmalarında ise Kruskal-Wallis test yöntemleri tercih edildi. Anlamlı farklılık bulunan gruplarda ikili karşılaştırmalar yapıldı. Tablolarda, aralarında fark olan gruplar aynı üst karakterler (harf) ile gösterildi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin tespit edilmesi amacıyla Monte Carlo düzeltilmeli Ki-Kare analizi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin yönü ve büyüklüğünün tespit edilmesi için Spearman's Rho Korelasyon analizi yapıldı. Malignite durumu bağımlı değişken olarak belirlenerek ADC, yaş ve tümör boyutu değerlerinin malignite üzerindeki etkileri ve risk oranını belirlemek amacıyla lojistik regresyon analizi uygulandı. ADC'nin kitle durumu üzerinde ayırıcı tanı olup olmadığının belirlenmesi için ROC analizi yapıldı. Buna göre, özgüllük ve duyarlılık değerleri belirlendi. Farklılığı anlamlı bulunan veya ilişki oranı anlamlı bulunan sonuçlar, ilgili grafikler (sütun, saçılım grafikleri) ile görselleştirildi. Çalışmanın tamamında tip-I hata düzeyi %5 alınarak  $p<0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmamız 92 hastadan oluşmaktadır. 92 hastada toplamda 112 lezyon tespit edildi. Bu lezyonların %63,1'i (n=70) malign lezyon, %36,9'u (n=42) benign lezyon tanısına sahipti (Şekil 7.). Lezyon tanıları, malign veya benign olma durumlarına göre tablo 4.'de gösterildi. Hastaların yaklaşık beşte birinde (%19,8; n=22) atelektazi izlendi. Bu değere yakın bir oranda (%19,8; n=22) santral akciğer kanseri vardı. Malign lezyona sahip hastaların büyük çoğunluğunda epidermoid karsinom (%45,7; n=31) görüldü. Sonra sırasıyla %31,4 (n=21) oranında adenokarsinom, %12,8 (n=10) oranında küçük hücreli akciğer kanseri ve %10,0 (n=8) hastada diğer malign lezyonlar vardı (Şekil 8). Benign lezyona sahip hastalarda ise daha yüksek oranda ( n=31) benign solid lezyon (atelektazi, hamartom vs), düşük oranda (n=11) oranında ise kistik lezyon (kist hidatik ve bronkojenik kist) gözlemlendi. Tüm hastalara ait ADC değeri ortalaması  $1,29 \pm 0,55 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , medyan değeri  $1,1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  idi. Yaş medyanı  $61 (59,03 \pm 15,59)$  yıl ve tümör boyut medyan değeri  $45 (48,99 \pm 19,24)$  mm idi.



Şekil 7. Hastaların malign ve benign lezyona sahip olma oranları



**Şekil 8.** Hastaların malign tümör histolojik subtiplerine sahip olma oranları

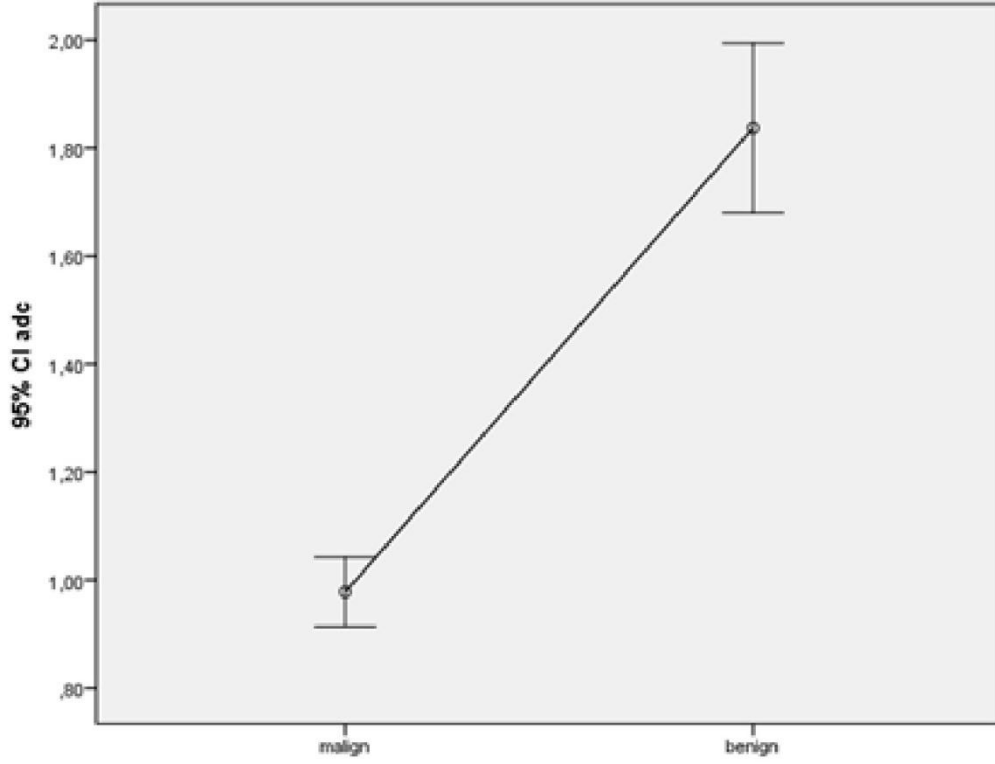
**Tablo 4.** Lezyonların benign- malign durumuna göre tanıların dağılımı

TANI	Malign (N,%)	Benign (N,%)
ADENOKARSİNOM	21 (%30,00)	0 (%0,00)
APSE	0 (%0,00)	1 (%2,44)
ATELEKTAZİ	0 (%0,00)	22 (%53,66)
B- CELL LENFOMA	1 (%1,43)	0 (%0,00)
BRONKOJENİK KİST	0 (%0,00)	1 (%2,44)
BRONŞİAL ADENOM	0 (%0,00)	1 (%2,44)
EPİDERMOİD	31 (%44,29)	0 (%0,00)
HAMARTOM	0 (%0,00)	2 (%4,88)
KHAK	10 (%14,29)	0 (%0,00)
KİST HİDATİK	0 (%0,00)	8 (%19,51)
MALİGN HÜCRE	1 (%1,43)	0 (%0,00)
METASTAZ	4 (%5,71)	0 (%0,00)
NEROENDOKRİN TM	1 (%1,43)	0 (%0,00)
PNÖMONİ	0 (%0,00)	4 (%9,76)
RADYASYON FİBROZİSİ	0 (%0,00)	1 (%2,44)
SNOVYAL SARKOM	1 (%1,43)	0 (%0,00)
TBC PNÖMONİ	0 (%0,00)	1 (%2,44)

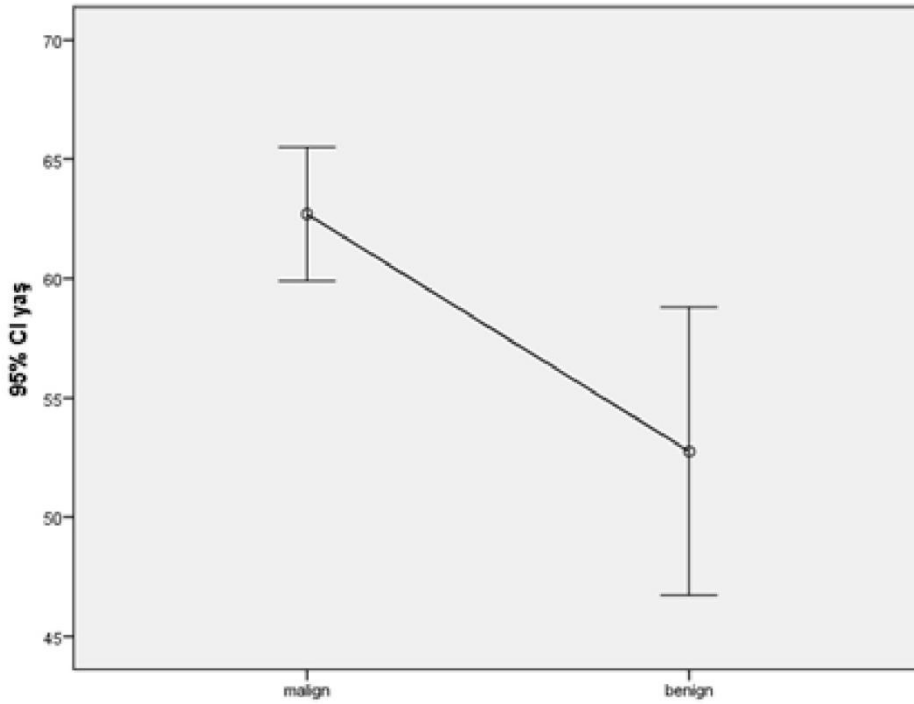
Lezyon durumu malign ya da benign olan hastaların ADC ortalamaları arasında anlamlı fark vardı ( $p<0,001$ ). Benign lezyonu olan hastalarda ADC ortalaması daha yüksekti (Şekil 9). Hasta grupları arasında yaş farkı da anlamlıydı ( $p=0,014$ ). Benign lezyona sahip hastalarda yaş medyanı 57 yıl iken malign tümörlü hastalarda 64 yıl idi (Şekil 10). Lezyon boyutu ortalamaları da hasta grupları arasında anlamlı farklılığa sahipti ( $p=0,015$ ). Şekil.11’de görüldüğü üzere malign lezyon boyut ortalaması 52 mm iken benign lezyon ortalaması 43 mm idi (Tablo 5).

**Tablo.5** Lezyon histopatolojik durumlarına (malign, benign) göre sayısal değişkenlerin tanımlayıcı ölçüleri

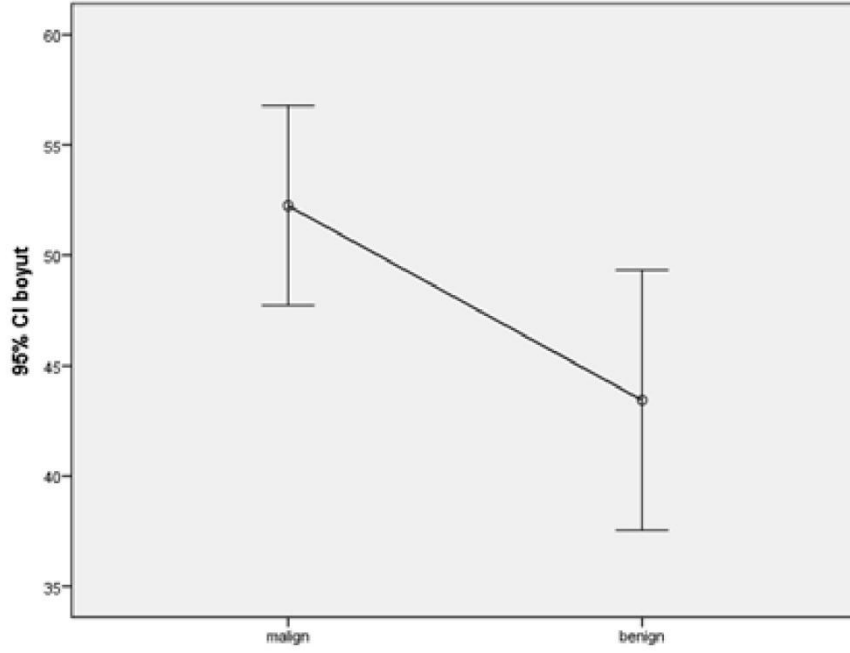
Malignite	Malign (N=70)	Benign (N=42)	p
	Ortalama±ss (Medyan, min, maks)		
<i>ADC (<math>\times 10^{-3}</math> mm<sup>2</sup>/s)</i>	0,98±0,28 (1, 1, 2)	1,84±0,5 (2, 1, 3)	<b>&lt;0,001*</b>
<i>Yaş (yıl)</i>	62,7±11,78 (64, 29, 83)	52,76±19,13 (57, 13, 78)	<b>0,014*</b>
<i>Boyut (mm)</i>	52,24±18,96 (47, 20, 112)	43,44±18,68 (43, 20, 100)	<b>0,015*</b>



Şekil 9. Malignite durumlarına göre ADC ortalamaları



Şekil 10. Malignite durumlarına göre yaş ortalamaları



**Şekil 11.** Malignite durumlarına göre tümör boyutu ortalamaları

Malign tümöre sahip hastaların 22 tanesinde atelektazi vardı (Tablo.6). Santral akciğer kanseri olan hastaların büyük çoğunluğunu (%41,18) epidermoid karsinoma, %35,29 oranında ise adenokarsinom oluşturmaktaydı. Birbirine eşit oranda küçük hücreli akciğer kanseri ve metastaz tanıları vardı.

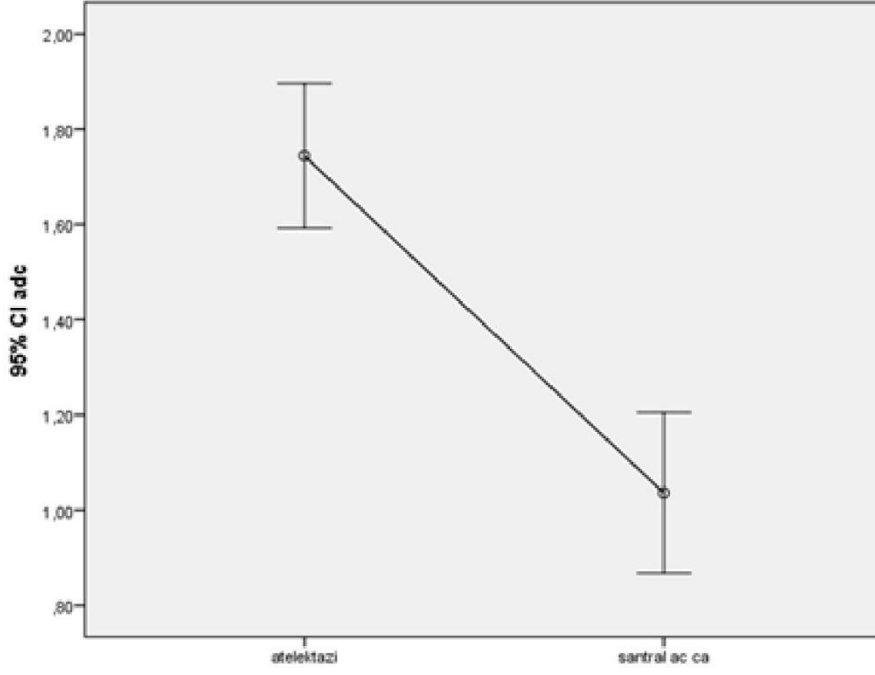
**Tablo 6.** Atelektazi neden olan kitlelerin histopatolojik tanıları

<b>TANI</b>	<b>Santral Akciğer CA (N,%)</b>
<i>ADENOKARSİNOM</i>	6, (%35,29)
<i>EPİDERMOİD</i>	7, (%41,18)
<i>KHAK</i>	2, (%11,76)
<i>METASTAZ</i>	2, (%11,76)

Santral akciğer kanseri ve eşlik eden atelektazisi olan hasta grubunun atelektazi ortalama ADC değeri ile santral kitle ortalama ADC değeri farklıydı ( $p<0,001$ ) (Şekil 12). Atelektazi olan hastalarda ortalama ADC değeri  $1,75 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  idi ve santral kitleden daha yüksekti (Tablo. 7).

**Tablo 7.** Atelektazi ve santral akciğer tümörü olan hastalarda sayısal değişkenlerin tanımlayıcı ölçüleri

<b>Lezyon</b>	<b>Atelektazi (N=22)</b>	<b>Santral Akciğer Kanseri (N=22)</b>	<b>P</b>
<b>ADC (<math>\times 10^{-3}</math> <math>\text{mm}^2/\text{s}</math>)</b>	$1,75 \pm 0,35^a$ (2,1,3)	$1,04 \pm 0,33^a$ (1,1,2)	<b><math>&lt;0,001^*</math></b>
<b>Boyut (mm)</b>	$45,05 \pm 13,65$ (45,21,76)	$50,35 \pm 15,76$ (43,35,92)	<b>0,852</b>

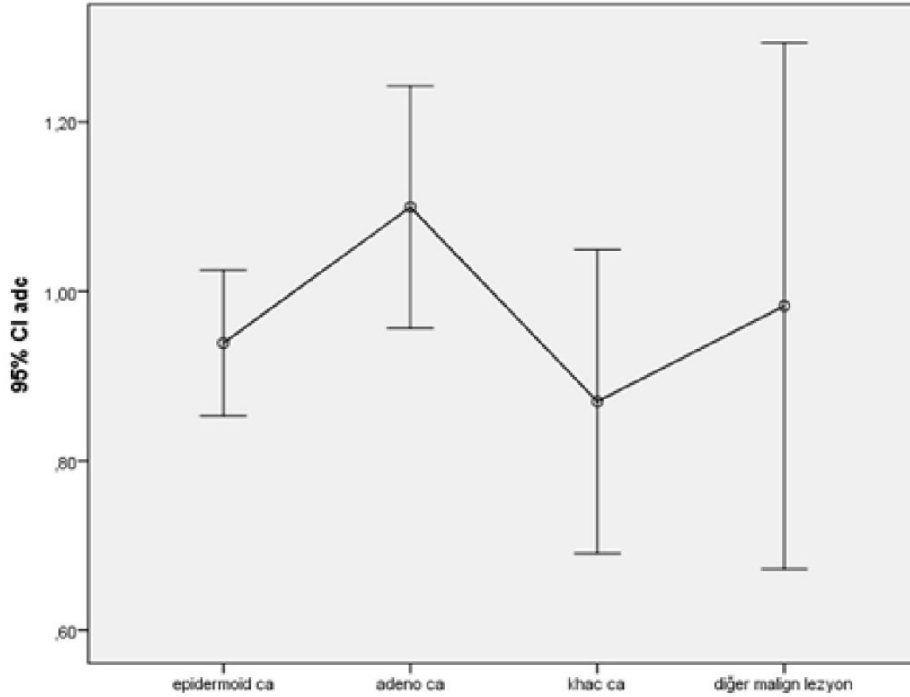


**Şekil 12.** Atelektazi ve santral akciğer tümörü durumuna göre lezyonların ADC ortalamaları

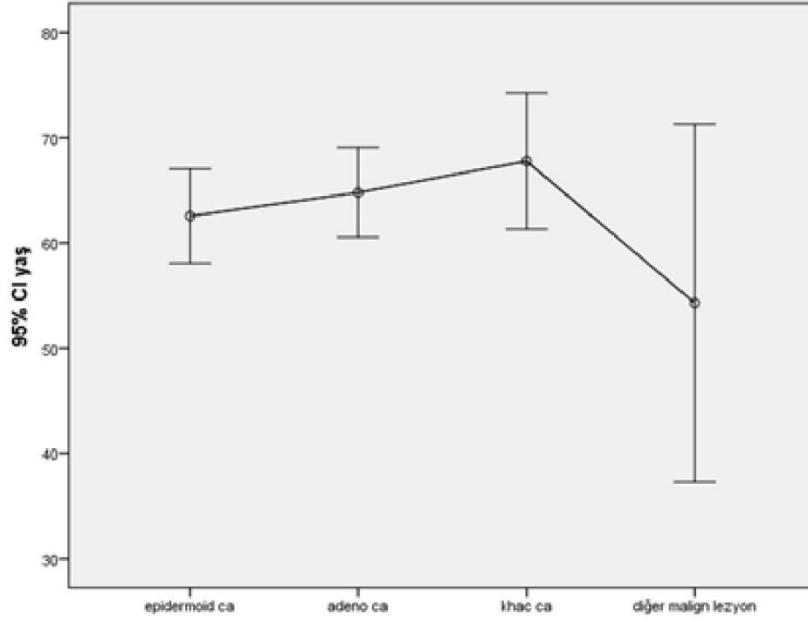
Malign tümöre sahip olan hastalarda ADC ve yaş değerleri, benign lezyona sahip hastalardan farklıydı (Tablo.8). Malign lezyonu olmayan hastaların ADC değeri diğer gruplardan yüksekti ( $p < 0,001$ ). Adenokarsinoma grubunda ADC ortalaması  $1,10 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , epidermoid karsinoma ortalaması  $0,94 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , KHAK'nin ADC ortalaması  $0,87 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  düzeylerindeki diğer malign lezyon gruplarında ise  $1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 'e çok yakındı (Şekil.13). Epidermoid karsinoma hastalarında yaş medyanı 64yıl, adenokarsinoma hastalarında yaş medyanı 67 yıl, KHAK hastalarında yaş medyanı 66 yıl ve diğer malign lezyon hastalarında yaş medyanı 54 yıl idi. Malign tümörü olmayan hasta grubunda ise yaş medyanı 53 yıl idi (Şekil.14). Tümör boyutları ortalaması malign kitle türleri arasında farklı bulunmadı.

**Tablo 8.** Malign tümör histolojik subtiplerine göre sayısal değişkenlerin tanımlayıcı ölçüleri

Malign Tümör	ADC ( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s)	Yaş (yıl)	Boyut (mm)
<b>Benign lezyon</b> (N=47)	1,73 $\pm$ 0,57 <sup>a,b,c,d</sup> (2,1,3)	53,55 $\pm$ 18,43 <sup>x,y</sup> (57,13,80)	44,6 $\pm$ 19,65 (43,20,101)
<b>Epidermoid karsinom</b> (N=29)	0,94 $\pm$ 0,23 <sup>a</sup> (1,1,2)	62,55 $\pm$ 11,8 (64,35,83)	55,17 $\pm$ 20,02 (48,25,112)
<b>Adenokarsinom</b> (N=19)	1,10 $\pm$ 0,3 <sup>b</sup> (2,1,2)	64,79 $\pm$ 8,83 <sup>x</sup> (67,48,78)	49,79 $\pm$ 15,58 (45,25,92)
<b>Küçük Hücreli Akciğer Kanseri</b> (N=9)	0,87 $\pm$ 0,24 <sup>c</sup> (1,1,2)	67,78 $\pm$ 8,44 <sup>y</sup> (66,57,81)	53,44 $\pm$ 18,31 (50,20,81)
<b>Diğer Malign Lezyon</b> (N=7)	0,99 $\pm$ 0,34 <sup>d</sup> (1,1,2)	54,29 $\pm$ 18,38 (57,29,75)	45 $\pm$ 20,11 (37,27,85)
<b>P</b>	<b>&lt;0,001*</b>	<b>0,039*</b>	<b>0,080</b>



**Şekil 13.** Malign tümör tiplerine göre ADC ortalaması



**Şekil 14.** Malign tümör tiplerine göre yaş ortalaması

Benign solid lezyonu olan hastalarda atelektazi (%70,97), pnömoni (%12,90) ve hamartom (%6,45) tanıları izlendi. Kistik lezyona sahip hastalarda ise en yüksek oranda kist hidatid (%80) görüldü (Tablo.9).

**Tablo 9.** Benign lezyonlar solid ve kistik olma durumlarına göre sınıflandırıldı.

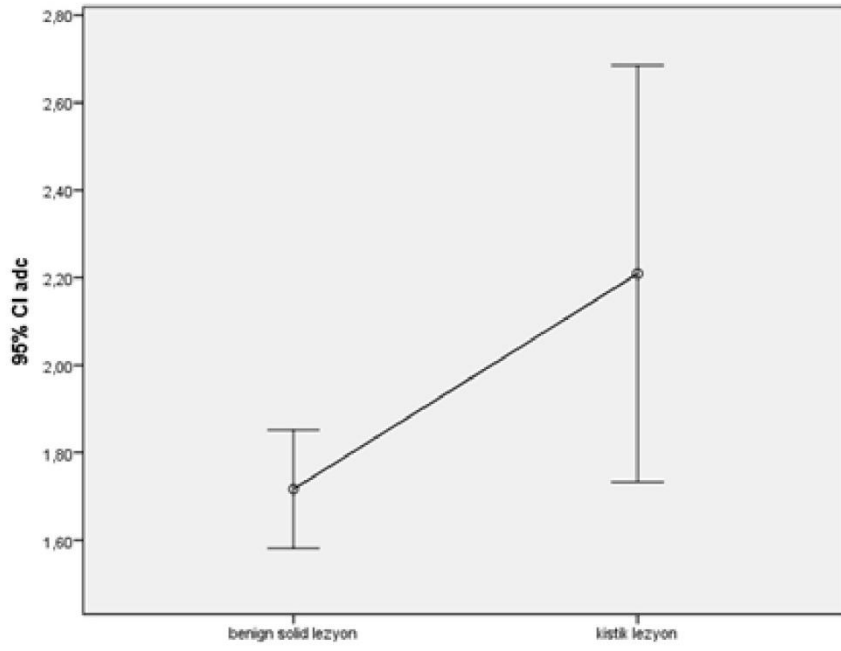
TANI (N,%)	Benign Solid Lezyon	Benign Kistik Lezyon
<i>APSE</i>	0	1
	%0,00	%10,00
<i>ATELEKTAZİ</i>	22	0
	%70,97	%0,00
<i>BRONKOJENİK KİST</i>	0	1
	%0,00	%10,00
<i>BRONŞİAL ADENOM</i>	1	0
	%3,23	%0,00
<i>HAMARTOM</i>	2	0

	%6,45	%0,00
<i>KİST HİDATİK</i>	0	8
	%0,00	%80,00
<i>PNÖMONİ</i>	4	0
	%12,90	%0,00
<i>RADYASYON FİBROZİSİ</i>	1	0
	%3,23	%0,00
<i>TBC PNÖMONİ</i>	1	0
	%3,23	%0,00

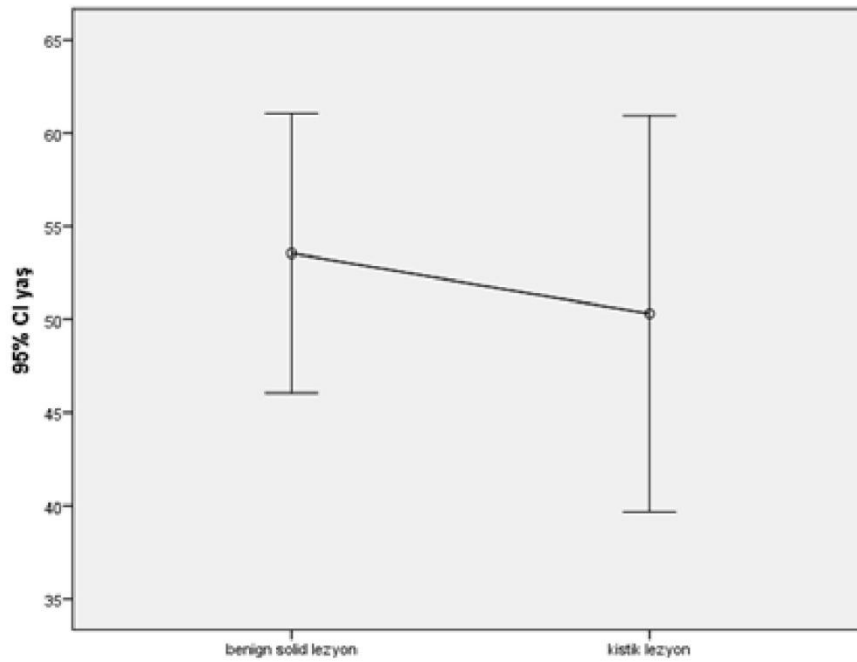
Benign lezyona sahip hastalarda lezyon tiplerine göre her üç değişken de anlamlı düzeyde farklıydı (Tablo.10). Benign lezyonu olmayan hastaların ADC ortalamaları oldukça düşük ( $0,98 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ) ve diğer gruplara göre farklıydı ( $p < 0,001$ ). Benign solid lezyonu olan hastalarda  $1,72 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ; kistik lezyon hastalarında ise  $2,21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  ortalamaya sahiptilerdi ( $p < 0,001$ ) (Tablo. 10). Hastaların yaş medyanları ise tam tersine benign lezyonu olan gruplarda 52 yıl civarında, malign lezyonu olan hastalarda ise 62 yıl idi ( $p=0,025$ ). Benign lezyona sahip hastalarda lezyon boyut ortalamaları 42 mm civarındaydı. Oysa malign lezyona sahip hasta grubunda boyut ortalamasının 52 mm olduğu izlendi ( $p=0,027$ ). Benign lezyon tiplerine göre ADC, yaş ve lezyon boyutu ortalamalarını gösteren grafikler Şekil.15, Şekil. 16 ve Şekil.17’de gösterildi.

**Tablo 10.** Benign lezyon tiplerine göre sayısal değişkenlerin tanımlayıcı ölçüleri

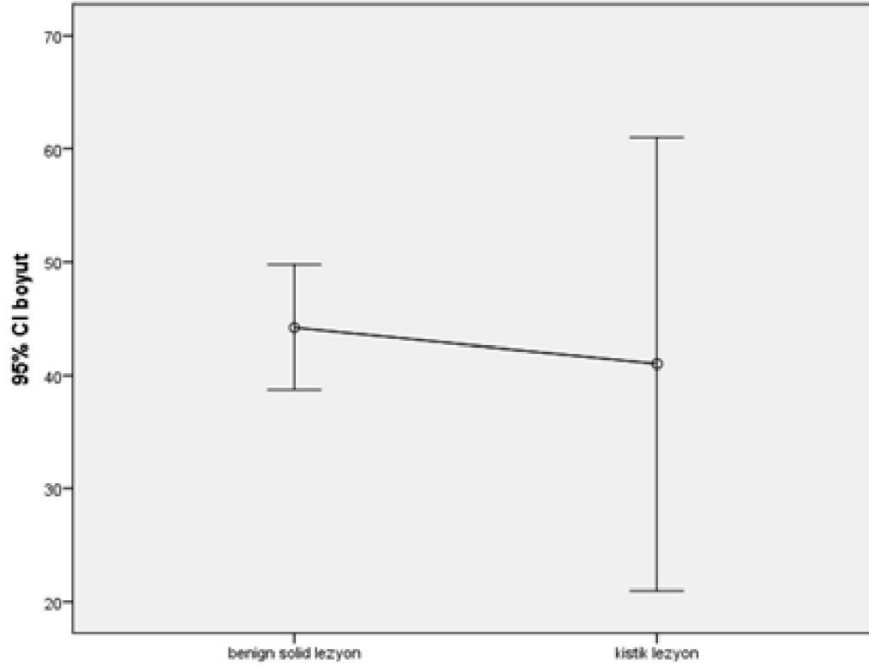
Lezyon Durumu	ADC ( $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ )	Yaş (yıl)	Boyut (mm)
Ortalama $\pm$ ss (Medyan, min, maks)			
<b><i>Malign lezyon</i></b> (N=70)	0,98 $\pm$ 0,28 <sup>a,b</sup> (1,1,2)	62,7 $\pm$ 11,78 <sup>d</sup> (63,29,83)	52,24 $\pm$ 18,96 <sup>e</sup> (47,20,112)
<b><i>Benign Solid Lezyon</i></b> (N=31)	1,72 $\pm$ 0,37 <sup>a,c</sup> (2,1,3)	53,55 $\pm$ 20,46 (61,13,78)	44,23 $\pm$ 15,1 (44,20,87)
<b><i>Benign Kistik Lezyon</i></b> (N=19)	2,21 $\pm$ 0,67 <sup>b,c</sup> (3,2,3)	50,3 $\pm$ 14,87 <sup>d</sup> (46,26,76)	41 $\pm$ 27,98 <sup>e</sup> (24,20,100)
<b><i>P</i></b>	<b><i>&lt;0,001*</i></b>	<b><i>0,025*</i></b>	<b><i>0,027*</i></b>



Şekil 15. Benign lezyonların solid ve kistik olma durumuna göre ADC ortalaması



Şekil 16. Benign lezyonların solid ve kistik olma durumuna göre yaş ortalaması



**Şekil 17.** Benign lezyonların solid ve kistik olma durumuna göre tümör boyut ortalamaları

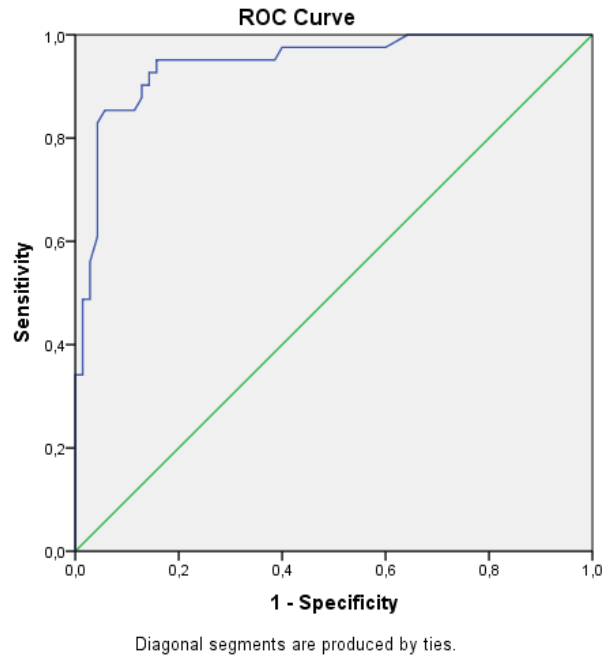
Benign lezyona sahip olma durumu referans olarak kabul edildiğinde ADC, yaş ve tümör boyutu değişkenlerinin maligniteye olan etkisi ve olası risk değerlerini belirlemek üzere lojistik regresyon modeli oluşturuldu. Modelin uyum değerinin yeterli düzeyde anlamlı olmadığı görüldü ( $p=0,264$ ). ADC ve yaş değişkenleri modelde anlamlı bulundu. Lezyon boyutunun ise etkili olmadığı anlaşıldı. ADC değerinde yüksekliğin malign tümör için koruyucu faktör, yaş ve tümör boyutunda değerlerin artışının ise çok düşük oranda risk faktörü olduğu görüldü. Değişkenlere ait katsayılar, anlamlılık değerleri ve Odds oranları Tablo. 11’de verildi.

**Tablo 11.** Maligniteye etki eden faktörlerin lojistik regresyon modeli

Malignite	Benign=0 (Referans)		Malign=1
	Katsayı	P	OR (%95 CI)
ADC ( $\times 10^{-3}$ mm <sup>2</sup> /s)	-6,512	<0,001*	0,001 (0,0; 0,018)
Yaş (yıl)	0,058	0,038*	1,060 (1,003; 1,119)
Boyut (mm)	0,016	0,436	1,016 (0,976; 1,059)
-2LL=54,88			Hosmer&Lemeshow $\chi^2=10,021$ ; $p=0,264$

ADC değerinin malign ve benign tümörlü hastalarda farklılık göstermesi nedeniyle receiving operating curve (ROC) analizi yapıldı ve ADC'nin tanı koymada yeterli olup olmadığı araştırıldı. Buna göre elde edilen ROC analizinin önemli düzeyde anlamlı olduğu izlendi (Şekil.18).

**Area Under curve (AUC)=0,945 (%95 CI: 0,902-0,989); p<0,001**



**Şekil 18.** Lezyonların malign ve benign durumuna göre ADC değerlerinin ROC eğrisi

Analiz sonucuna göre ADC için cut-off değeri  $1,435 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  olarak belirlendi. Bu değerin altında ve üzerindeki sonuçlar için dört gzly çapraz tablo oluşturuldu ve buna göre ayırıcı tanı epidemiyolojik bilgileri elde edildi. Kitleyi ayırt etmede ADC değerinin %91 oranında, malign kitleyi tespit etmede %91 oranında ve benign kitleyi tespit etmede ise %89 oranında başarı sağladığı Tablo.12'de görülmektedir.

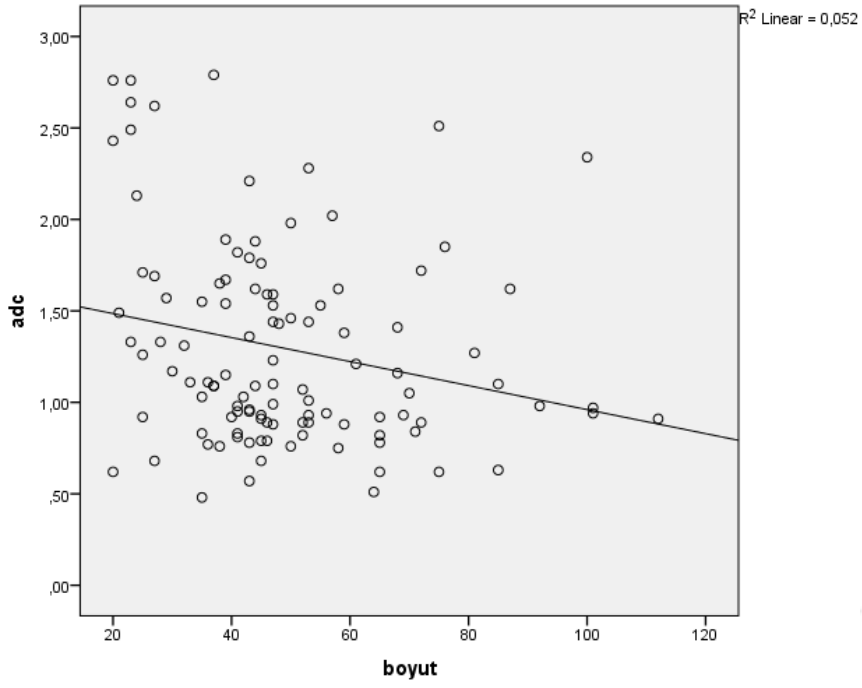
**Tablo 12.** ADC için ayırıcı tanı oranları

Duyarlılık (Sensitivity)	94,29%
Özgüllük (Specificity)	85,37%
Pozitif tahmin değeri PPV	91,67%
Negatif tahmin değeri NPV	89,74%
Doğruluk	90,99%

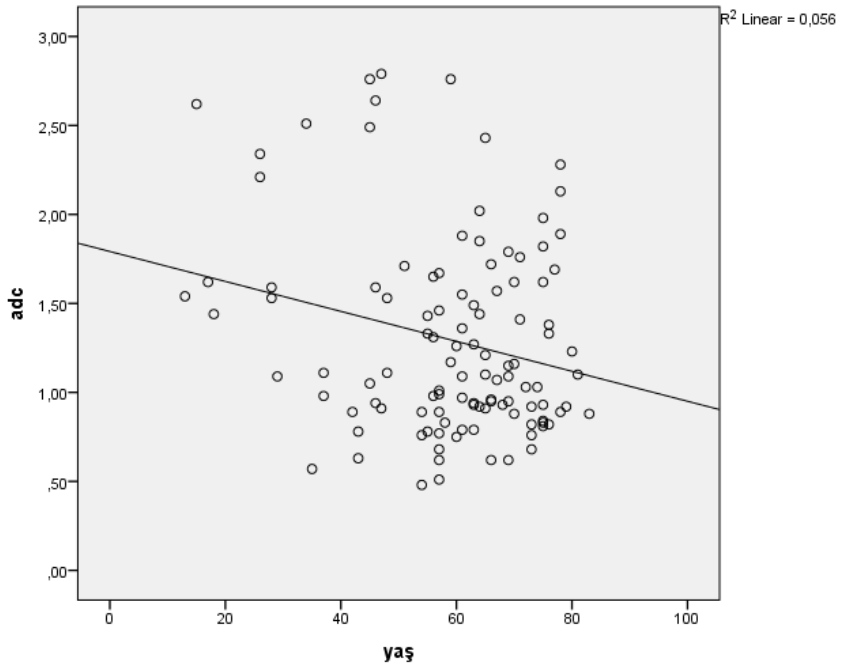
Hastalarda izlenen ADC değerleri ile yaş ve tümör boyutu arasındaki korelasyonlar incelendi. Spearman's Rhokorelasyon analizine göre ADC ile boyut arasında ters yönlü ve zayıf düzeyde anlamlı korelasyon hesaplandı (Tablo.13). Korelasyonları gösteren saçılım grafikleri Şekil.19, 20'da verildi.

**Tablo 13.** ADC, yaş ve tümör boyutu arasındaki korelasyon

<b>Spearman's Rhokorelasyon</b>		<i>Yaş (yıl)</i>	<i>Tümör Boyutu (mm)</i>
<i>ADC (x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s)</i>	<i>Rho</i>	-0,106	-0,218
	<i>P</i>	0,268	<b>0,022*</b>



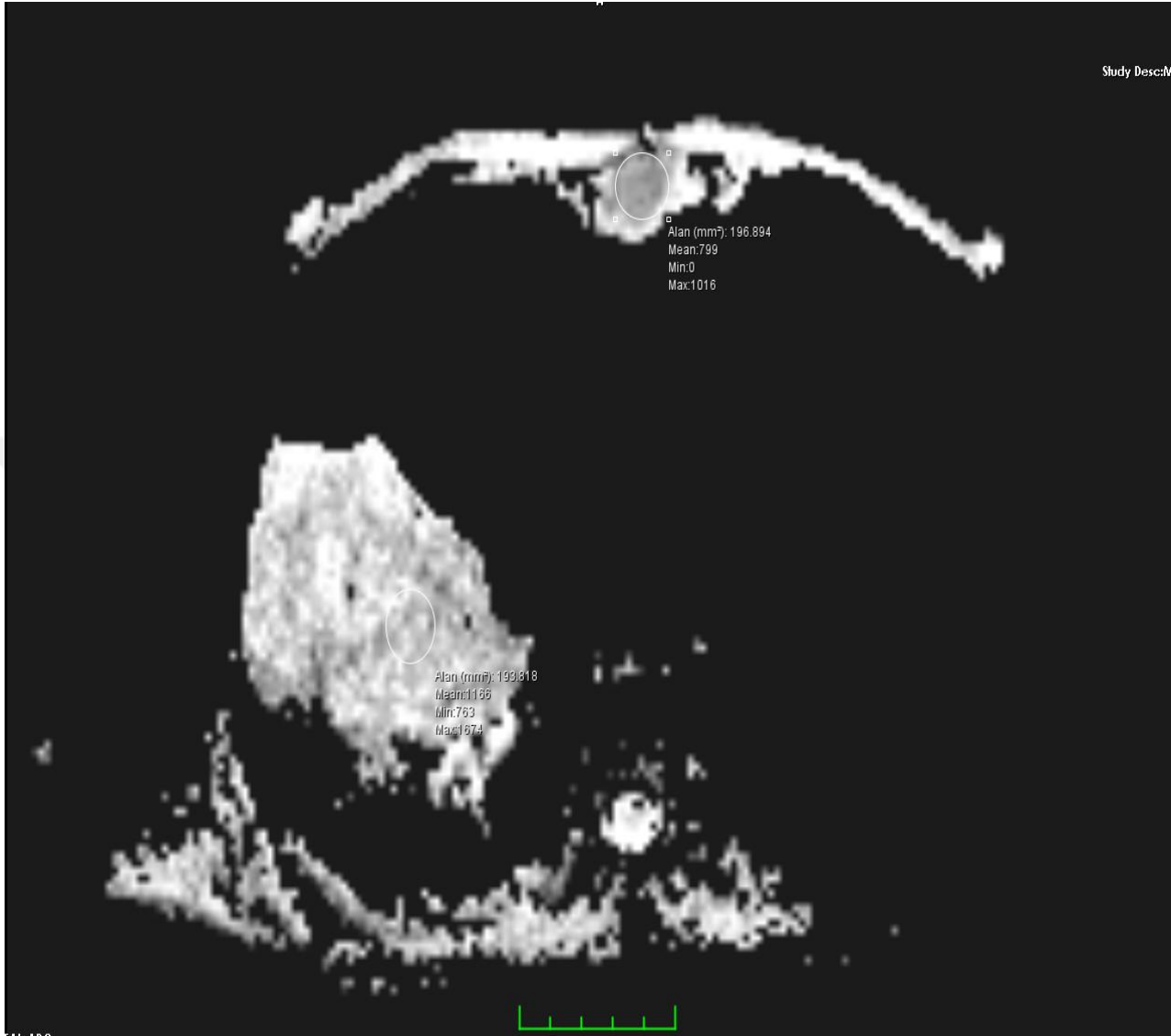
Şekil 19. ADC değeri ile tümör boyutu arasındaki korelasyon saçılım grafiği



Şekil 20. ADC değeri ile hastaların yaşları arasındaki korelasyon saçılım grafiği

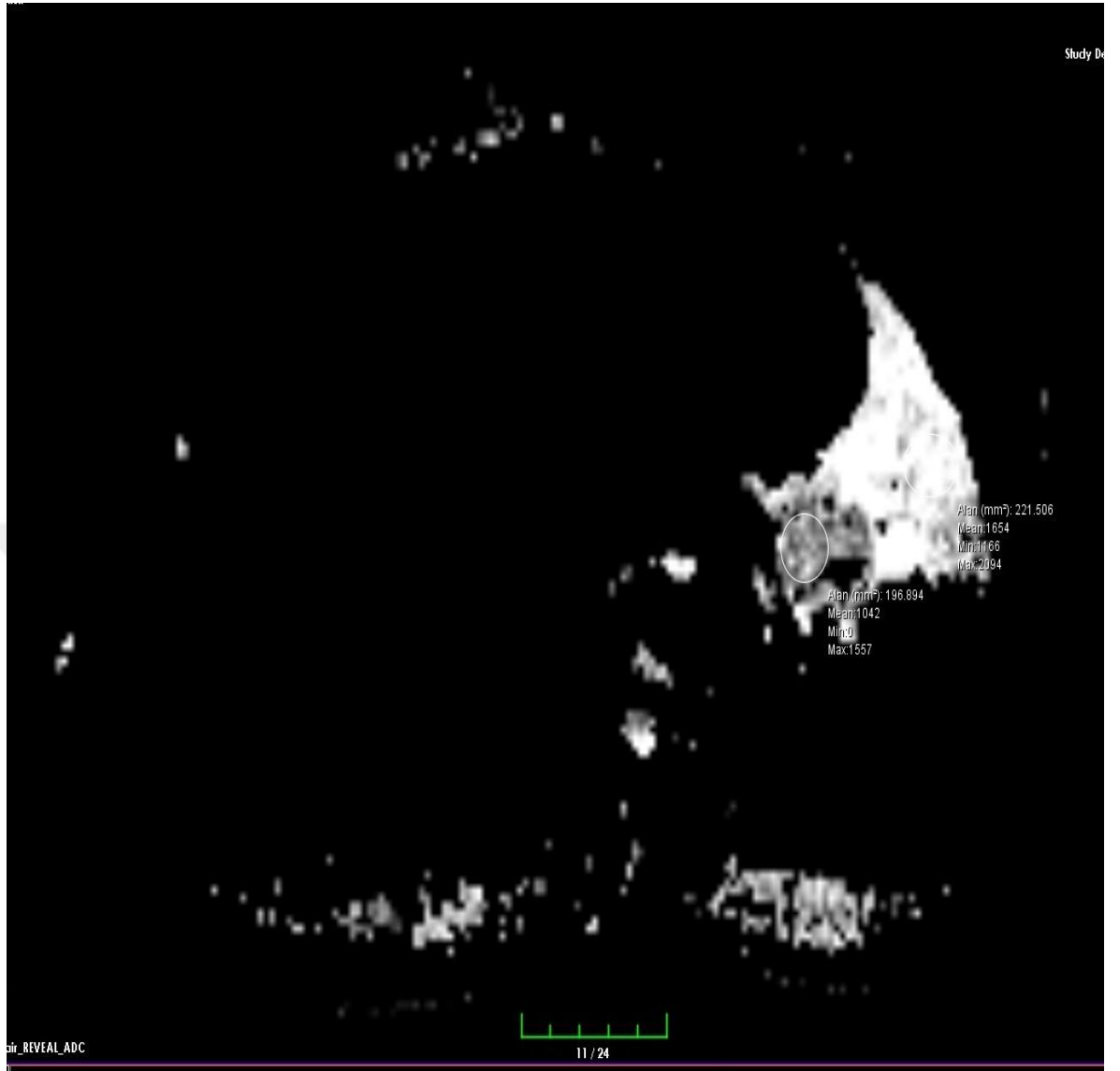
## 5. OLGULAR

### Olgu 1.



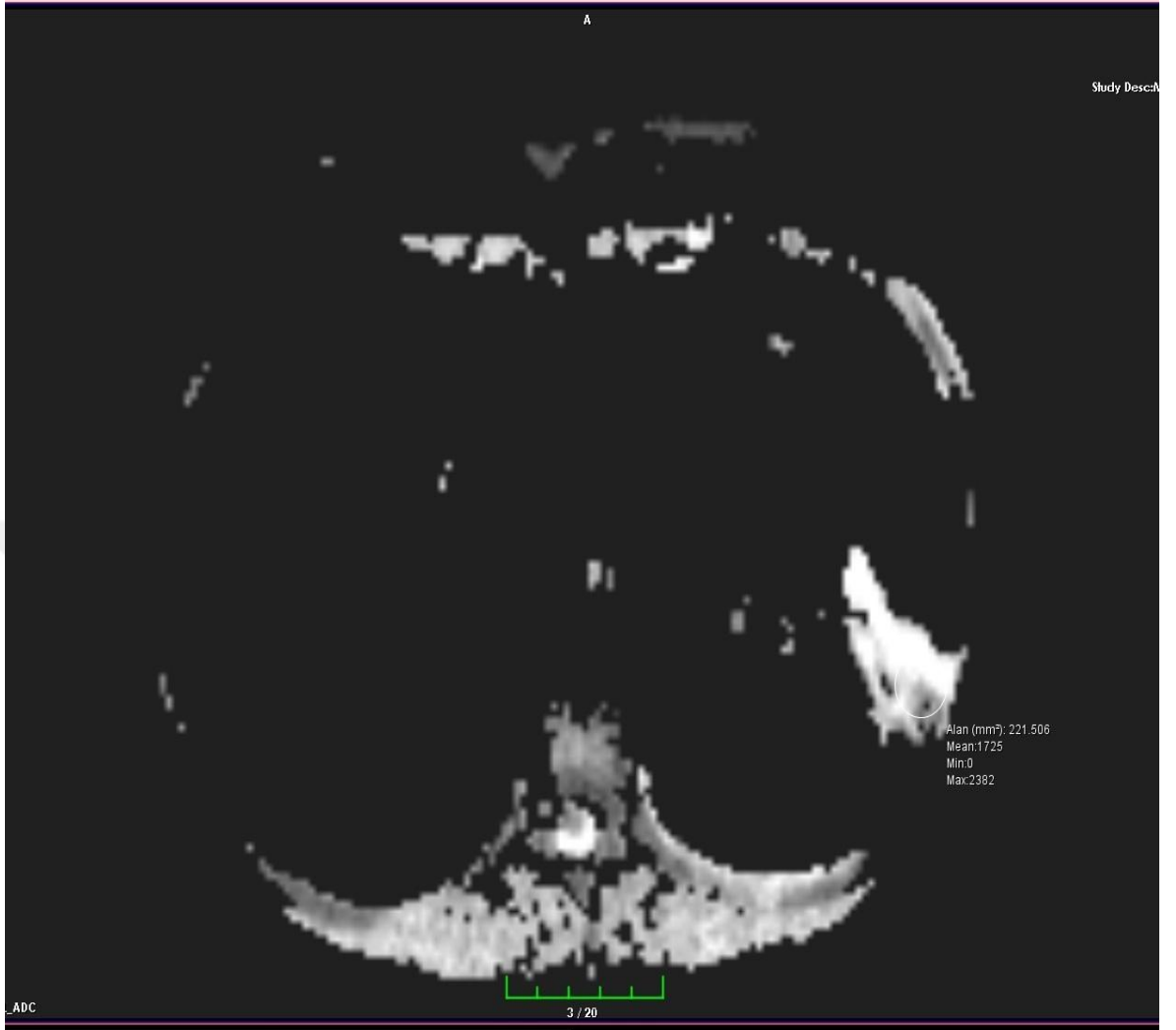
**Resim 1:** 56 yaşında erkek hastanın difüzyon MR görüntülerinde periferik akciğer karsinomu (epidermoid karsinom) ve sternum metastazı görülmektedir. Periferik akciğer karsinomunda ortalama ADC değeri  $1.16 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  ve sternumdaki metastatik odakta ise ortalama ADC değeri  $0.79 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  olarak ölçüldü.

## Olgu 2.



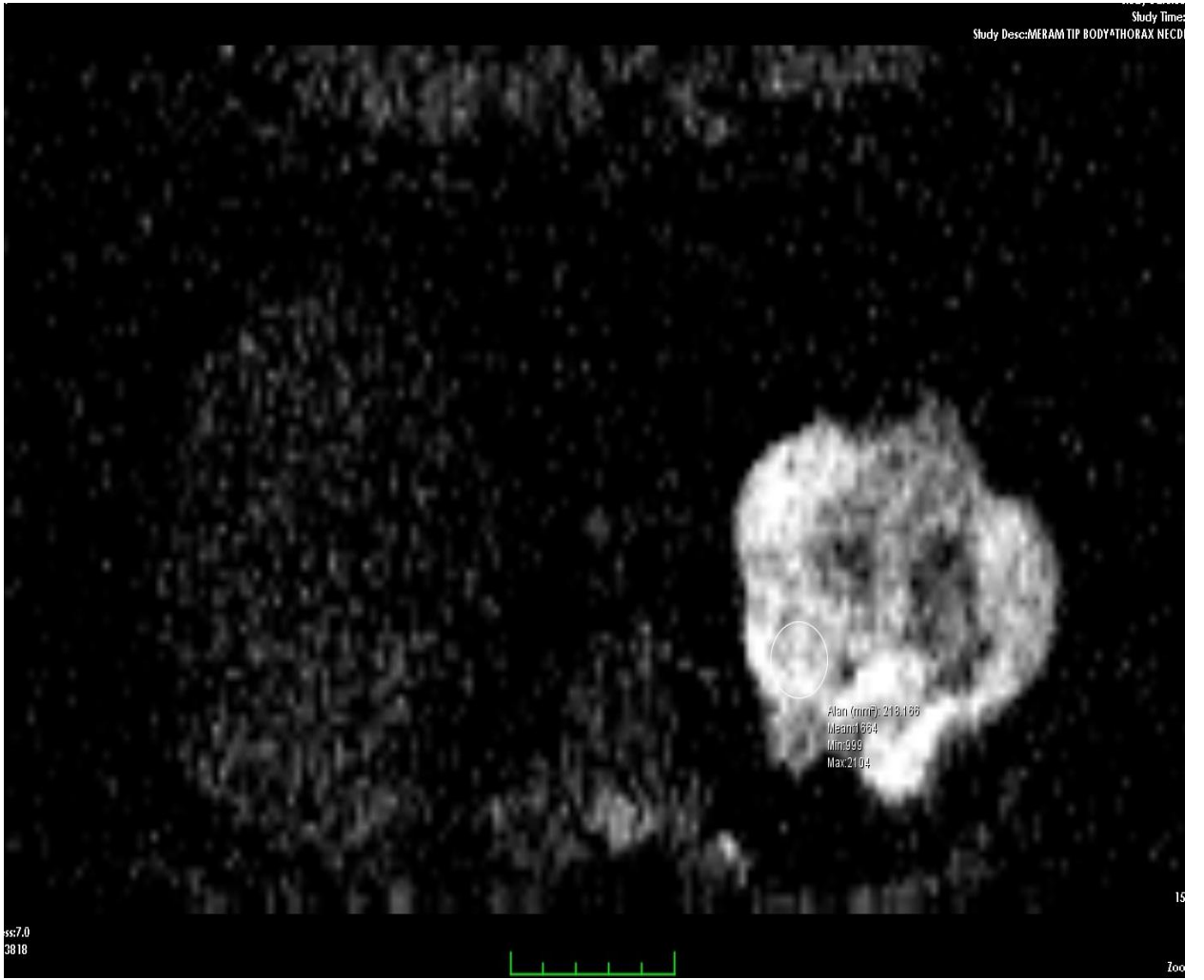
**Resim 2:** 48 yaşında erkek hastanın difüzyon MR görüntülerinde santral akciğer kanseri (Adenokarsinom) ve kitlenin bronş invazyonuna bağlı gelişen postobstruktif atelettazide görülmektedir. ADC haritasında santral kitle ve postobstruktif atelettazide görünür sinyali birbirinden farklıdır. Yapılan ADC ölçümünde santral kitlede ortalama  $1.042 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , postobstruktif atelettazide ise ortalama ADC değeri  $1.654 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  olarak ölçüldü.

### Olgu 3.



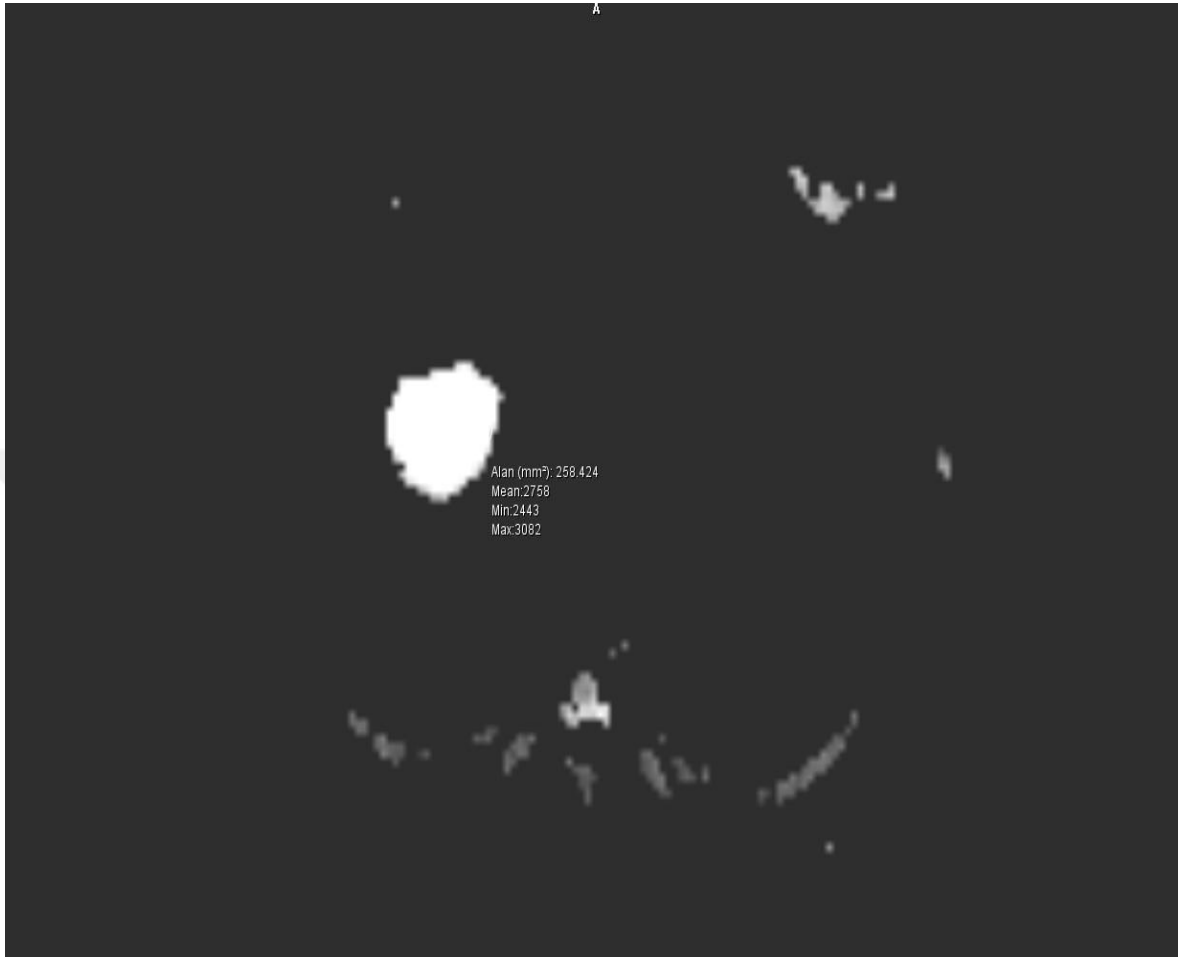
**Resim 3:** 13 yaşında erkek hastanın difüzyon MR görüntülerinde pnömoni sahası görülmektedir. ADC haritasında pnömoni sahasından yapılan ölçümde ortalama ADC değeri  $1.72 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  olarak ölçüldü.

#### Olgu 4.



**Resim 4:** 65 yaşında erkek hastanın difüzyon MR görüntülerinde hamartom görülmektedir. Hamartomdan yapılan ölçümlerde ortalama ADC değeri  $1.66 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  olarak ölçüldü.

### Olgu 5.



**Resim 5:** 25 yaşında gebe bayan öksürük nedeniyle acil servise başvurmuştur. Gebelik nedeniyle BT ve direk grafi tercih edilmemiştir. Bu nedenle MR ile inceleme yapılmıştır. ADC hartasında kistik lezyondan yapılan ölçümde ortalama ADC değeri  $2.75 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  olarak ölçüldü.

## 6. TARTIŞMA

Akciğer kanseri son yüzyılda sigara kullanımının artması ile toplum sorunu haline gelmiştir. Akciğer kanseri kanseri, tüm dünyada kanser olgularının %12,8'inden, kansere bağlı ölümlerin %17,8'inden sorumludur. Akciğer malinitelerinin erken tanısı modern tıbbın güncel sorunudur. MR teknolojisindeki gelişmeler ile MRG toraks bölgesinde uygulanabilir hale geldi. Hızlı çekim sekansları ile solunum hareket ve kardiak pulsasyon artefaktı azaltıldı ve tıbbi açıdan tanısal görüntüler elde edilebilir seviyeye ulaştık.

Son yıllarda difüzyon MR sekansının gelişmesi ile DAG birçok vücut bölgesine uygulanmıştır. DAG solunum ve kalp hareketleri nedeni ile akciğere uygulanması gecikmiştir. Hızlı çekim sekansları ve nefes tutmalı çekimler ile artefaktlar büyük ölçüde azaltıldı (Tanaka 2009, Koyama 2010).

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme biyolojik dokulardaki su moleküllerinin difüzyon hareketini kantitatif olarak ölçen bir MR sekansıdır. Hücreden zengin dokularda hücre dışı mesafenin daralmasına bağlı olarak su moleküllerinin difüzyonu kısıtlanır. Hücreden fakir ve hücre zarı bütünlüğü bozulmuş dokularda hücre dışı mesafenin artmasına bağlı olarak su moleküllerinin difüzyonu artar ve serbest difüzyon görülür (Koh 2007, Gelal 2008). DAG'de difüzyonu görsel olarak değerlendirilebilirken ADC haritalarının elde edilmesi ile difüzyonu sayısal olarak ölçebilmekteyiz.

Apparent diffusion coefficient (ADC), ekstraselüler ve ekstraselüler alandaki su difüzyonunu ve kapiller perfüzyonu kantitatif ölçen bir teknik parametredir. Bu teknik; ekstraselüler mesafe genişliği, hücre yoğunluğu, viskozite, makromoleküller, organeller ve liflerin şekli gibi biyolojik dokuya ait bilgileri yansıtmaktadır (Le Bihan 1988, Benveniste 1992, Thoeny and Keyzer 2007).

DAG biyolojik dokularda hem difüzyonu hem de kapiller perfüzyonu (psödodifüzyon) birlikte yansıtmaktadır. DAG, düşük b değerlerinde ( $b:50-100 \text{ sn/mm}^2$ ) doku perfüzyonuna daha hassastır. Yüksek b değerleri perfüzyonun DAG üzerine etkisini minimize eder (Humphries 2007). Perfüzyon etkisini ortadan kaldıran b değerini Turner ark/Yamada ark  $300 \text{ sn/mm}^2$ , Ichikawa ve ark  $400 \text{ sn/mm}^2$  üstündeki değerlerin ve Le Bihan ve ark ise  $500 \text{ sn/mm}^2$  civarındaki değerlerin olduğunu belirtmişlerdir. Ancak Yüksek b değerlerinde görüntü kalitesi düşmektedir (Ichikawa 1998). Akciğerde b değeri  $1200 \text{ s/mm}^2$  alındığında; akciğerin T2 zamanının çok kısa olmasına bağlı olarak görüntü kalitesi büyük ölçüde azalır (Matoba 2007). Matoba ve ark 2007'de yayınladıkları akciğer ile ilişkili çalışmada yüksek görüntü kalitesi için düşük b ( $68, 577 \text{ s/mm}^2$ ) değeri

kullanmışlardır. Düşük b değeri alınmasına bağlı olarak ADC değerleri yüksek çıkmıştır. Bizim çalışmamızda b değerini  $800 \text{ sn/mm}^2$  olarak hem perfüzyon etkisini minimize etmeyi hem de yüksek görüntü kalitesini elde etmeyi amaçladık.

Günümüzde hala akciğer alanında standart b değeri tespit edilmemiştir. Literatürde farklı b değerleri ile yapılmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır.

Difüzyon görüntüleme ilk olarak beyin bölgesinde kullanılmıştır. Beyin bölgesinde ana kullanım alanı inme, tümör ve demiyelinizan hastalıklardır (Tauli 2003). Difüzyon MR son yıllarda abdominal organ lezyonlarının değerlendirilmesinde sıkça kullanılmaktadır. Birçok organ malinitesinde; örneğin karaciğer, böbrek, serviks malinitelerinde difüzyon MR çalışılmıştır. Bu çalışmalarda malign lezyonların; benign lezyonlara ve normal parankime göre difüzyon kısıtladığı ve düşük ADC değerine sahip olduğu görülmüştür (Kandpal 2009, Thoeny 2005, Naganawa 2005).

Tümör dokusundaki difüzyon oldukça karışık olup birçok faktörden etkilenmektedir. Tümör dokusundaki hızlı hücre proliferasyon, yüksek hücre yoğunluğu, büyük nükleus, yüksek miktarda intraselüler makromoleküller, yüksek nükleus/stoplazma oranı ve dar ekstraselüler alan difüzyonu etkileyen faktörlerdendir (Benveniste 1992). Tümör dokusunda bir hacimde hücre yoğunluğu arttığında ekstraselüler mesafe daralır ve neticede su moleküllerinin difüzyonu kısıtlanır. Bundan dolayı hiperselüler tümör dokularında düşük ADC değeri ölçülür. Gliomların selülaritesini ve meme malignitelerinin selülaritesinin ADC ile ilişkisini değerlendiren iki farklı çalışmada tümör selülaritesi arttıkça ADC değerinin düştüğü gösterilmiştir (Suguhara 1999 ve Gou 2002). Dolayısıyla ADC bize tümör dokusunun histolojik özelliklerini değerlendirebilme olanağını sağlamaktadır.

Liu ve ark. 2010 yılında yaptıkları bir çalışmada akciğer lezyonlarının benign ve malign ayırımında ADC cut-off değerini  $1.4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  olarak tespit etmişlerdir (Liu 2010). Gümüştas S ve ark. 2012 yılında yayınladıkları bir çalışmada akciğerin malign ve benign lezyonlarının sinyal intensitelerini ve ADC değerlerini karşılaştırmışlardır ve istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde etmişlerdir (Gümüştas 2012). Ancak o çalışmada difüzyon görüntüleri b değeri  $1000 \text{ sn/mm}^2$  alınarak elde olunmuştur. Bizim çalışmamızda b:  $800 \text{ sn/mm}^2$  ile elde edilen difüzyon görüntüleri baz alındığında eşik değer  $1.43 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  olarak hesaplandı. Çalışmalardaki farklı b değerleri, farklı eşik değer tespitine neden olmaktadır. Ayrıca diğer teknik parametrelerin farklı olması, hasta popülasyonunun farklılığı ve farklı yazılımlarla ADC haritasının oluşturulması da farklı çalışmalarda farklı cut-off değer elde edilmesine neden olmaktadır.

Koh DM ve Collins DJ'nin 2007'de yaptığı bir çalışmada malign ve benign lezyonların sinyal intensitelerini kalitatif olarak karşılatırmışlardır ve çalışmalarının sonucunda sinyal intensitesinin malign-benign ayırımında yararlı olabileceğini savunmuşlardır. Akciğer benign ve malign lezyonlarının sinyal intensitelerinin karşılaştırıldığı iki farklı çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (Liu 2010 ve Qi 2009). Bizim çalışmamızda lezyonların difüzyon görüntülerdeki sinyali görsel olarak değerlendirilmemiş bunun yerine sayısal olarak ADC ölçümü yapılmıştır. Çalışmamızı sayısal ölçümle yaparak kişiler arası değerlendirme farklılıklarını en aza indirerek daha nesnel sonuçlar elde etmeyi amaçladık.

Qİ ve ark. 2009 yılında yayınladıkları çalışmada kontrastlı BT, T2A görüntüler ve difüzyon görüntülerini ( $b:500 \text{ sn/mm}^2$ ) kullanarak santral akciğer kanserini postobstruktif atelektaziden ayırımını çalımışlardır. Bu çalışmada T2A ve difüzyon görüntülerde sinyal intensitesi dikkate alınmıştır ancak ADC değeri sayısal olarak çalışılmamıştır. Bu çalışmada kontrastlı BT ile %42 oranında, T2 görüntüler ile %64 oranında, DWI ile %79 oranında santral kitle postobstruktif atelektaziden ayırt edilmiştir. Yine bu çalışmada T2A ve DWI görüntüler birlikte değerlendirildiğinde bu oran %88'e çıkmaktadır (Qİ 2009).

Santral akciğer kanserin atelektaziden ayırımında kantitatif ADC ölçümüne dayalı çalışmalar da vardır. Bu çalışmalardan biri olan Baysal T ve arkadaşlarının (2009) b değeri  $1000 \text{ s/mm}^2$  ile yaptığı çalışmadır. Baysal T ve arkadaşları (2009) bu çalışmalarında; santral yerleşimli malign tümörlerde ortalama ADC değerini  $1.83 \pm 0.75 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ , post-obstruktif konsolidasyon (POK) alanında ise  $2.50 \pm 0.76 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  olarak hesaplamış olup kitle ve obstruktif konsolidasyon ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuşlardır.

Matoba M ve ark. (2007) yaptığı bir çalışmada primer akciğer kanserlerinin diferiasyon derecesini ve tümör selülaritesini ADC değeri ile karşılatırmışlardır. Bu çalışmada orta derecede diferansiye olmuş squamöz kanserde  $1.59 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$ , iyi diferansiye adenokanser  $2.52 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$  ve kötü diferansiye adenokanserde  $1.44 \times 10^{-3} \text{ s/mm}^2$  bulmuşlardır. Sonuç olarak iyi diferansiye adenokarsinomda ADC değeri, kötü diferansiye adenokarsinomdan ve orta-kötü diferansiye squamöz kanserden farklı olarak yüksek olduğunu belirtmişlerdir.

Liu ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı bir çalışmada akciğer kanserinde histopatolojik diferansiasyon derecesi ile ADC değeri arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir. Bu çalışmada Liu ve ark'ları grade I tümörde ADC değeri  $1.40 \pm 0.35 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ , grade III tümörde ADC değeri  $1.030 \pm 0.179 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  olarak bulunmuşlardır ve ADC ile

tümör histopatolojik grade arasındaki ters ilişkiyi göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda malign tümörlerin diferiasyon derecesi ve tümör selülaritesi bilinmediğinden histopatolojik grade ile ADC ilişkisi çalışılmadı. Ancak çalışmamızdaki iki adenokarsinom olgusunda bu çalışma ile benzer şekilde  $1.71 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  gibi yüksek ADC değeri ölçülmüştür.

Bizim çalışmamız b değeri 0 ve  $800 \text{ sn}/\text{mm}^2$  ile yapılmıştır. Buna göre yapılan ADC ölçümlerinde malign lezyonların ortalama ADC değeri  $0,98 \pm 0,28 \times 10^{-3} \text{ s}/\text{mm}^2$ , benign lezyonlarda ise ortalama ADC değeri  $1,84 \pm 0,5 \times 10^{-3} \text{ s}/\text{mm}^2$  olarak hesaplandı. Malign ve benign lezyon ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p < 0.001$ ). ROC analizine göre ADC için cut-off değeri  $1.43 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  olarak belirlendi. Buna göre; duyarlılık %94, özgüllük %85, PPV %91, NPV %89 olarak bulundu. Çalışmamızda tespit ettiğimiz cut-off değeri Liu ve ark. 2010 yılında yaptıkları çalışmanın sonuçları ile benzerdir.

Çalışmamızda akciğerin malign lezyonları histopatolojik subgruplarında ortalama ADC değeri hesaplandı. Ortalama ADC değeri epidermoid karsinomda  $0,94 \pm 0,23 \times 10^{-3} \text{ s}/\text{mm}^2$ , adenokarsinomda  $1,10 \pm 0,3 \times 10^{-3} \text{ s}/\text{mm}^2$ , KHAK'da  $0,87 \pm 0,24 \times 10^{-3} \text{ s}/\text{mm}^2$ , ve diğer malign lezyonlarda  $0,99 \pm 0,34 \times 10^{-3} \text{ s}/\text{mm}^2$  olarak hesaplandı. Akciğer karsinom subtipleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ). Çalışmamızda akciğer kanseri tipleri ADC değerleri arasında anlamlı fark bulunmamasının çalışmamızdaki lezyonların histolojik grade, diferiasyon ve selülariteye göre sınıflanmamış olmasına bağlı olduğu düşünüldü. Bizim çalışmamızdan farklı olarak Matoba ve ark. (2007), iyi diferansiye adenokarsinom ile kötü diferansiye adenokarsinom ve kötü diferansiye squamöz kanser ADC değerlerini istatistiksel olarak farklı bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda iki adenokarsinom olgusunda ADC değeri cut-off değerinin üstünde ölçülmüş olup Matoba ve arkadaşlarının çalışmasındaki iyi diferansiye adenokarsinom ile benzerdir. Ancak bizim çalışmamızdaki olguların grade bilinmediğinde bu konuda net yorum yapılamamaktadır.

Çalışmamızda 22 olguda santral akciğer kitlesi ve kitleye bağlı gelişen post obstruktif atelettazi vardı. Santral akciğer kitlelerinde ortalama ADC değeri  $1,04 \pm 0,33 \times 10^{-3} \text{ s}/\text{mm}^2$ , postobstruktif atelettazide ise  $1,75 \pm 0,35 \times 10^{-3} \text{ s}/\text{mm}^2$ , bulundu. Santral akciğer kanseri ve postobstruktif atelettazi ADC değeri istatistiksel olarak farklıydı ( $p < 0.001$ ). Bu sonuçlar Baysal ve arkadaşlarının 2009'da yaptığı çalışmayla benzerdir. Ancak Baysal ve arkadaşları b:  $1000 \text{ sn}/\text{mm}^2$  ile yaptıkları çalışmada ortalama ADC değeri santral kitlelerde  $1.83 \times 10^{-3} \text{ s}/\text{mm}^2$ , postobstruktif atelettazide  $2.50 \times 10^{-3} \text{ s}/\text{mm}^2$  olup bizim

çalışmamıza göre yüksek değerler bulmuşlardır. ADC değerleri arasındaki bu farkın çalışmalardaki b değerlerinin farklı olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızdaki 10 kist hidatid olgusunda ortalama ADC değeri  $2,21 \pm 0,67 \times 10^{-3}$  s/mm<sup>2</sup> olup tamamı cut-off değerinin üstündedir. Kist hidatid olguları diğer benign solid lezyonlardan daha yüksek ADC değerine sahipti. Inan ve arkadaşlarının 2010 yılında kist hidatid ile yaptıkları bir çalışmada ortalama ADC değerini  $2.8 \times 10^{-3} \times 10^{-3}$  s/mm<sup>2</sup> bulmuşlardır (Inan 2010). Bizim çalışmamızda kist hidatid ADC değeri, Inan ve arkadaşlarının çalışmasının sonuçlarıyla benzerdir.

Çalışmamızdaki 2 hamartom olgusunda ortalama ADC değeri  $1.57 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn bulundu. Her iki hamartom olgusunda ADC değeri benign lezyonlalarla benzer şekilde cut-off değerinin üstündedir.

Benign lezyon grubunda 4 bakteriyel pnömoni olgusu ve 1 aktif tüberküloz pnömonisi yer alıyordu. Bakteriyel pnömoni ortalama ADC değeri  $1.59 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn olup lezyonların tamamı cut-off değerinin üstündedir. Aktif tüberküloz pnömonisinde ADC değeri  $1.23 \times 10^{-3}$  s/mm<sup>2</sup> ölçüldü. Bu değer eşik değerinin altında kalmaktadır. Literatürde sadece pnömoni ve Tbc olgularını içeren ortalama ADC değeri çalışması bulunmamaktadır.

Çalışmamızda bir fibrozis olgusu vardır. Fibrozis olgusunda ADC değeri  $0.98 \times 10^{-3}$  s/mm<sup>2</sup> ölçülmüş olup eşik değerinin altında kalmaktadır. Bakir ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı bir çalışmada kronik retroperitoneal fibroziste ortalama ADC değerini çalışmışlardır. Bu çalışmada retroperitoneal fibrozis alanlarında ortalama ADC değeri  $1.43 \pm 0.16 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn olarak bulunmuştur (Bakir 2014).

Akciğer difüzyon uygulamalarında bizim çalışmamızda ve literatürde yayınlanmış diğer çalışmaların tümünde ana problem artefaktlardır. Artefaktlar çoğunlukla akciğerdeki havaya, kalp pulsasyonlarına ve solunum hareketlerine bağlıdır. Duyarlılık artefaktları en çok hava-doku arayüzünde meydana gelmektedir. Solunum hareketlerine bağlı artefaktları önlemek için nefes tutma yöntemi ya da respiratuar triger mekanizması kullanılabilir (Koh 2007). Ancak nefes tutma acquisition zamanını sınırlayarak SNR ve uzaysal rezolusyonu azaltmaktadır. Görüntü kalitesini ve çekim hızını arttırmak için faz dizilimli gövde koilleri ve ASSET (Array Spatial Sensitivity Encoding technique) sekansı kullanılabilir (Nasu 2004 ve Bammer 2003).

## 7. SONUÇ

MR teknolojisindeki gelişmeler sayesinde DAG akciğer lezyonlarının tanısında son yıllarda gittikçe artan bir oranda kullanılmaktadır. DAG; kontrast madde kullanılmadan, hızlı ve kolay elde edilebilir non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. DAG, konvansiyonel MR ve BT ile birlikte kullanıldığında lezyonların benign-malign ayırımında ek bilgiler sunmakta ve konvansiyonel MRG'nin üstünlüğünü arttırmaktadır. Ayrıca ADC ölçümü ile akciğer lezyonlarının değerlendirmesinde kullanılabilecek kantitatif bir değer de elde edilmektedir. DAG ve ADC ölçümleri diğer görüntüleme yöntemleri ve klinik veriler birlikte kullanıldığında gereksiz girişimsel işlemleri azaltabilir.

Sonuç olarak; tüm kısıtlılıklar ve avantajlar göz önünde bulundurularak doğru endikasyonda ve uygun teknik parametreler kullanılarak elde edilen DAG'nin ve ADC ölçümünün faydalı bilgiler sunduğu ve toraks MR'ın rutin bir sekansı olacağı kanaatine varılmıştır.

## 8. Referanslar

- Alataş F. Bağışıklığı Baskılanmış Hastalarda Gelişen Pnömoniler. In: Özlü T, Metintaş M, Kaya A, editörler. Solunum Sistemi ve Hastalıkları. 1. ed. İstanbul: İstanbul kitabevi; 2010;896-911.
- Alberg AJ, Yung RC, Samet JM. Epidemiology Of Lung Cancer. In: Mason RJ, Broaddus VC, Murray JF, Nadel JA, editors. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 4 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 1328-1348.
- American Thoracic Society. Diagnostic standarts and classification of tuberculosis. Am Rev Respir Dis. 1990;142:725-735.
- 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;174(3):763-768.
- Bakir B, Yilmaz F, Turkey R, Özel S, Bilgiç B, Veliöğlü A, et al. Role of Diffusion-weighted MR Imaging in the Differentiation of Benign Retroperitoneal Fibrosis from malignant Neoplasm: Preliminary Study. Radiology. 2014;2: 438-445.
- Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. Eur J Radiol. 2003;45: 169-184.
- Baysal T, Mutlu DY, Yoloğlu S. Diffusion-weighted mapnetic resonance imaging in differatiation pf postobstructive konsolidation from central lung carcinoma. Magnetic Resonance Imaging. 2009;27: 1447-1454.
- Bellomi M, Rampinelli C, Funicelli L, Veronesi G. Screening for lung cancer. Cancer Imaging. 2006;6: 9-12.
- Berkmen YB. Tek akciğer nodülünün radyolojik ve klinik değerlendirilmesi. In: TRD 1997;249-257.
- Birchard KR. Transthoracic Needle Biopsy. Semin Intervent Radiol. 2011;28(1):87-97.
- Bloch F, Hanson WW, Packard M. Nuclear Induction. Phys Rev. 1946;69: 127.
- Bohte R, Van Furt R, van den Broek PJ. Etiology of community acquired pneumonia. Thorax. 1995;50: 543-547.
- Buxton RB, Frank LR, Prasad V. Principles of diffusion and perfusion MRI. In: Edelman RR, Zlatkin MB, Hesselink JR. Editors. Clinical Magnetic Resonance Imaging. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders;1996. p.233-270.
- Cadrenel J, Wislez M, Antoine M. Primary pulmonary lymphoma. Eur Respir J. 2002;20(3):750-762.

- Chansky K, Sculier JP, Crowley JJ, Giroux D, Van Meerbeeck J, Goldstraw P, International Staging Committee and Participating Institutions. The International Association for the study of Lung cancer staging Project: prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer. 2009;4(7):792-801.
- Corrin B. Rare tumours of the lung. In: Gibson GJ, Geddes DM, Costabel U, Sterk PJ, Corrin B, editors. Respiratory medicine. 3. ed. Elsevier Science Limited; 2003. P.1873-1876.
- Damadian RV. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. Science. 1971;171:1151-1153.
- Edelman R, Zlatkin MB, Hesselink JR. Clinic magnetic Resonance Imaging. In: Buxton RB, Lawrence RF, Pottumarthi VP editors. Principles of Diffusion and Perfusion MRI. 2nd edition. Philadelphia: WB Saunders Company;1996. p.233-249.
- Gatzoulis MA. Lungs and Diaphragm. In: Stranding S, chief editor. Gray's Anatomy: The anatomical Basis of Clinical Practice. 40th ed. Churchill Livingstone; Elsevier; 2008. p.989-1006.
- Gelal F. Difüzyon MR görüntüleme. In: Türk Radyoloji Derneği sempozyum bildiri kitabı: Temel Radyoloji Fiziği. İzmir: Meta Basım; 2008. p.246-253.
- Geraghty PR, Kee ST, McFarlane G, Razavi, MK, Sze DY, Dake MD. CT-guided transthoracic needle aspiration biopsy of pulmonary nodules: needle size and pneumothorax rate. Radiology. 2003;229(2):475-481.
- Grant PE. Diffusion imaging in clinical practise. In: Diagnostic radiology postgraduate course. UCSF:San Francisco; 1998.
- Gray L, MacFall J. Overview of diffusion imaging. Magn Reson Imaging Clin N Am. 1998;6(1):125-138.
- Guo Y, Cai YQ, Cai ZL, Gao YG, An NY, Ma L, et al. Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion weighted imaging. J Magn Reson Imaging, 2002;16: 172-178.
- Hirakata K, Nakata H, Haratake J. Appearance of pulmonary metastases on high-resolution CT scans: comparison with histopathologic findings from autopsy specimens. AJR AM J Roentgenol. 1993;161(1):37-43
- Houben EN, Nguyen L, Pieters J. Interactions of pathogenic mycobacteria with the host immune system. *Curr Opin Microbiol.* 2006; (9): 76-85.
- Humohries PD, Sebire NJ, Siegel MJ, Olsen OE. Tumor in pediatric patients at diffusion-weighted MR imaging: apparent diffusion coefficient and tumor cellularity. Radiology. 2007;245(3):848-54.

- Husain AN. Lung. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC editors. Basic Pathology. 9 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012; 459-515.
- Ichikawa T, Haradome H, Hachiya J, Nitatori T, Araki T. Diffusion-weighted MR imaging with a single-shot-echo planar sequence: detection and characterization of focal hepatic lesions. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;170(2):397-402.
- Ilica AT, Kocaoğlu M, Zeybek N, Güven S, Adaletli I, Başgöl A, et al. Extrahaptic abdominal hydatid disease caused by *Echinococcus granulosus*: imaging findings. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;189:337-343.
- Jeong JY, Lee KS. Pulmonary tuberculosis: up-to-Date Imaging and Management. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191(3):834-844.
- Kandpal H, Shama R, Madhusudhan KS, Kapoor KS. Respiratory-triggered versus breath-hold diffusion-weighted MRI of liver lesions: comparison of image quality and apparent diffusion coefficient values. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192:915-922.
- Kaufmann SH. Protections against tuberculosis: cytokines, T cells, and macrophages. *Am Rheum Dis.* 2002; 61[suppl2]: 54-58.
- Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer.* 2001;31 (2): 139-148.
- Koyama H, Ohno Y, Aoyama N, Onishi Y, Matsomoto K, Nagomi M, et al. Comparison of STIR turbo SE imaging and diffusion-weighted imaging of the lung: capability for detection and subtype classification of pulmonary adenocarcinomas. *Eur Radiol.* 2010;20: 790-800.
- Kwong JS, Carigan S, Kang EY, Muller NL, FitzGerald JM. Miliary tuberculosis: diagnostic accuracy of chest radiography. *Chest.* 1996;110:339-342.
- Le Bihan D. Molecular diffusion nuclear magnetic resonance imaging. *Mag Res Q.* 1991;7: 1-28.
- Leung AN. Pulmonary tuberculosis: the Essentials. *Radiology.* 1999;210:307-322.
- Liu H, Liu Y, Yu T, Ye N. Usefulness of diffusion-weighted MR imaging in the evaluation of pulmonary lesions. *Eur Radiol.* 2010;20: 807-15.
- Mansfield P, Maudsley AA. Planar spin imaging by NMR. *J Phys C:solid State.* 1976;9: 409-411.
- Marrie TJ, Duran H, Yates L. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: 5-year study. *Rev Infect Dis.* 1989;11: 586-599.
- McLoud TC. Imaging Techniques for Diagnosis and Staging of Lung Cancer. *Clin Chest Med.* 2002;(23):123-135.
- Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. The developing human: Clinically oriented embryology. 9.th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.

- Naganawa S, Sato C, Kumada H, Ishigaki T, Miura S, Takizawa O. Apparent diffusion coefficient in cervical cancer of the uterine: comparison with normal uterine cervix. *Eur Radiol.* 2005;15: 71-78.
- Nasu K, Kuroki Y, Kuroki S, Murakami K, Nawano S, Moriyama N. Diffusion-weighted single shot echo planar imaging of colorectal cancer using a sensitivity-encoding technique. *Jpn J Clin Oncol.* 2004;34: 620-626.
- Nikolaos NH, Homeros AA, Panagiotis NS. Hydatid disease of the lung. In: Thomas W. Shields, Joseph Locicero, Ronald B. Ponn, Valerie W. Rusch, editors. *General thoracic surgery.* 6th edition 2005:1299-1307.
- Ober WB. Ghon but not forgotten: Anton Ghon and his complex. *Pathol Annu.* 1983;18 Pt 2: 79-85.
- Osma E. Akciğer Tümörleri. *Solunum Sistemi radyolojisi.* 3 ed. İzmir: Güven Ofset; 2007:243-277.
- Ozan H. *Ozan Anatomi.* 1 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004.
- Özlü T. Pnömoniler. In: Özlü T, Metintaş M, Kaya A, editors. *Solunum Sistemi ve Hastalıkları.* 1. ed. İstanbul: İstanbul kitabevi; 2010;896-911.
- Parkin GM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 1999;49: 33-64.
- Patel MR, Siewert B, Warach S, Edelman RR. Diffusion and perfusion imaging techniques. *MRI Clin North Am.* 1995;3: 425-438.
- Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, Barnett A, Di Chiro G. Diffusion tensor imaging of the human brain. *Radiology.* 1996;201:637-648.
- Purcell EM, Torrey HC, Pound RV. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Phys Rev.* 1946;69: 37-38.
- Qi LP, Zhang XP, Tand L, Sun YS, Zhu DY. Using diffusion-weighted MR imaging for tumor detection in the collapsed lung: a preliminary study. *Eur Radiol.* 2009;19: 333-341.
- Rabi II, Zacharias JR, Millman S, Kusch P. A new Method of Measuring Nuclear Magnetic Moment. *Phys Rev.* 1938;53: 318.
- Silvesteri GA, Jett J. Bronchogenic carcinoma. In: Mason RJ, Broaddus VC, Murray JF, Nadel JA, editors. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine.* 4 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 1357-1378.
- Snell RS. *Clinical anatomy.* 9th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
- Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time dependant field gradient. *J Chem Phys.* 1965;42: 288-292.

- Stratton CW. Utilization of blood cultures in the 21st century. *Antimicrob Infect Dis Newslett.* 2000;18: 9-12.
- Suguhara T, Korogi Y, Kochi M, et al. Usefulness of diffusion weighted MRI with echo planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. *J Magn Reson Imaging.* 1999;9: 53-60.
- Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, et al. Lung nodule enhancement at CT: multicenter study. *Radiology.* 2000;214: 73-80.
- Tanaka R, Horikoshi H, Nakazato Y, Seki E, minato K, Iijima M, Kojima M, Goya T. Magnetic resonance imaging peripheral lung adenocarcinoma: correlation with histopathologic features. *J thorac Imaging.* 2009;24: 4-9.
- Tatar D, Kılınc O, Yorgancıoğlu A, ve ark. Akciğer tümörü ve akciğer tüberküloz birlikteliği. *Solunum.* 2001; (2):86-98.
- Tauli B, Vilgrain, Dumont E, Daire JL, Fan B, Menu T. Evaluation of liver diffusion isotropy and characterization of focal hepatic lesions with two single-shot-planar MR imaging sequences: prospective study in 66 patients. *Radiology.* 2003;226: 71-78.
- Tel N. Solunum sistemi. In: Kumar V, Cotran RS, Robbins SL (1999). *Temel Patoloji (Çevikbaş U çev.)*. İstanbul: Nobel Yayın evi; 2000. p.393-438.
- Thoeny HC, De Keyzer F, Oyen RH, Peeters RR. Diffusion-weighted MR imaging of kidneys in healthy volunteers and patients with parenchymal diseases: initial experience. *Radiology.* 2005;235:911-917.
- Travis WD, Brambilla E, Müller-hermelink HK, Harris CC. World Health Organization classification of tumors. *Pathology and genetics of tumors of the lung, pleura, thymus and heart.* IARC Press; 2004.
- Travis WD, Trawis LB, Devesa SS. Lung Cancer. *Cancer.* 1995;(75):191-202.
- Turner R, Le Bihan D, Maier J, Vavrek R, Hedges LK, Pekar J. Echo-planar imaging of intravoxel motion. *Radiology* 1990;17: 407-414.
- TW Sadler. *Langman's Medikal Embriology.* 7th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995.
- Tyczynski JE, Parkin DM. Global epidemiology of Lung cancer. In: Hirsch FR, Bunn PA, Katp H, Mulshine JL, editors. *IASLC Textbook of Preventions and Detection of Early Lung Cancer.* 1 ed. London: Taylor&Francis; 2006. p. 1-11.
- Woodring JH, Vandiviere HM, Fried AM, Dillon ML, Williams TD, Melvin IG. Update: the radiographics features of pulmonary tuberculosis. *AJR* 1986;146: 497-506.
- Yamada I, Aung W, Himeno Y, Nakagawa T, Shibuya H. Diffusion coefficients in abdominal organs and hepatic lesions; evaluation with intravoxel incoherent motion echoplanar MR imaging. *Radiology.* 1999;210:617-623.

Yüksel M, Kalaycı G. Akciğer kist hidatiğinin cerrahi tedavisi. In: Yüksel M, Kalaycı G editörler. Göğüs cerrahisi. 1th. ed. İstanbul: Bilmedya grup; 2001 p.647-657.

Zatuchni J, Campbell WN, Zarafonetics CJD. Pulmonary fibrosis and terminal bronchiolar carcinoma in scleroderma. Cancer. 1953;6: 1147-1158.



