

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**KARACİĞER METASTAZLARINDA DÜŞÜK DOZLU
PERFÜZYON BT'NİN DEĞİŞKENLİĞİ VE
TEKRARLANABİLİRLİĞİ**

Dr. Osman Melih TOPCUOĞLU

**UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır**

**ANKARA
2014**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**KARACİĞER METASTAZLARINDA DÜŞÜK DOZLU
PERFÜZYON BT’NİN DEĞİŞKENLİĞİ VE
TEKRARLANABİLİRLİĞİ**

Dr. Osman Melih TOPCUOĞLU

**UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mustafa Nasuh ÖZMEN**

**ANKARA
2014**

TEŞEKKÜR

Radyoloji eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak eğitimime katkıda bulunan başta Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. O. Macit ARIYÜREK'e ve şahsında bölümün tüm öğretim üyelerine; eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık tezimin oluşumunun her aşamasında hiçbir yardımını esirgemeyen Prof. Dr. Mustafa Nasuh ÖZMEN'e gerek uzmanlık tezim için harcadığı zaman ve emek, gerekse de radyoloji eğitimime katkıları sebebi ile çok teşekkür ederim.

Radyoloji Anabilim Dalı'nda beraber çalıştığım tüm teknisyenlere, hemşirelere ve diğer çalışanlara eğitim hayatım boyunca gösterdikleri yardımları ve emekleri için teşekkür ederim.

Çalışmalarım süresince desteklerini esirgemeyen eşim Dr. Elif Dilara TOPCUOĞLU'na ve aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Topcuoğlu, O.M. : Karaciğer Metastazlarında Düşük Dozlu Perfüzyon BT'nin Değişkenliği ve Tekrarlanabilirliği, Hacettepe Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi , Ankara , 2014. Tümör dokusunun bölgesel ve global perfüzyonunu kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirme olanağı sağlayan karaciğer perfüzyon BT tetkiki son yıllarda giderek artan bir sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Ancak elde edilen parametrelere ait ölçümlerin tekrarlanabilir olup olmadığı ve farklı değerlendiriciler arasında ölçümlerin çok değişkenlik gösterebilmesi bu konuya yönelik araştırma yapılarak bu noktanın açıklığa kavuşturulmasını gerektirmiştir. Ayrıca diğer perfüzyon BT tetkiklerinde olduğu gibi karaciğer perfüzyon BT için de en önemli sorun yüksek radyasyon dozlarıdır. Bu bilgilerden yola çıkılarak, bu çalışmanın amacı çok düşük efektif doz ile yapılan karaciğer perfüzyon BT incelemesine ait parametre ölçümlerinin farklı okuyucular arasındaki ve okuyucuların kendi içlerindeki uyumluluğunu (değişkenliğini) ve tekrarlanabilirliğini araştırmaktır. Bu amaçla adaptif 4 boyutlu spiral modda çift tüplü 64 dedektörlü birinci jenerasyon BT cihazı (*Definition, Siemens Medical Systems; Erlangen, Germany*) kullanılarak karaciğer metastazı saptanan ve kemoterapi almamış 22 hastaya kemoterapi öncesi ve sonrası nefes tutturulmaksızın 53 adet perfüzyon BT tetkiki yapıldı. Elde edilen perfüzyon parametrelerine ait ölçümler iki farklı radyolog tarafından özgün bir yazılım eşliğinde birbirlerinden bağımsız olarak ikişer kez yapıldı. Radyologlar arasında ve kendi içlerindeki ölçümlerde en az değişkenlik gösteren parametreler BF ve BV idi. Bu değerler için istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Permeabilite, ALP, PVP ve HPI parametreleri ise çok fazla değişkenlik göstermekteydi. Yapılan tüm karaciğer perfüzyon BT tetkiklerine ait efektif doz 2,9 mSv idi. Çok düşük dozda yapılan karaciğer perfüzyon BT tetkiki tedaviye yanıt değerlendirme amacıyla tekrarlayan perfüzyon incelemeleri gerektiren kanser hastalarında kullanılabilir. Ancak güvenli klinik uygulama için, çok düşük doz karaciğer pBT, terapötik yanıtın değerlendirilmesinde üzerinde düşünülmesi ve dikkatli yorumlanması gereken bir yöntemdir. Yine de tedaviye yanıtı değerlendirmek amacıyla pBT yapılacaksa pozitif ya da negatif yanıt kararı verilirken BF ve BV değerlerinin kullanılması daha uygun gözükmektedir.

Anahtar kelimeler: Karaciğer perfüzyon BT, karaciğer metastazı, çok düşük radyasyon dozu.

ABSTRACT

Topcuoglu, O.M. : Reproducibility and Variability of Very Low Dose Hepatic Perfusion CT in Metastatic Liver Disease, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Radiology, Ankara, 2014. Hepatic perfusion CT enabling qualitative and quantitative assessment of the regional and global tumoral perfusion, have been used increasingly in recent years. However quite variability of the parameter measurements obtained by the hepatic perfusion CT leads and forces radiologists to make researches on this issue. The most important handicap for hepatic perfusion CT as the other perfusion CT examinations is the high radiation doses. With these background knowledge the aim of this study is to determine the intra- and interobserver agreement on the perfusion measurements of very low dose hepatic perfusion CT. For this purpose 53 perfusion CT examinations were performed from 22 patients with liver metastasis from various primary cancers. Perfusion CT images obtained with a dual-source 64-row multidetector CT scanner (Definition, Siemens Medical Systems; Erlangen, Germany) in adaptive 4D spiral mode without breath-holding. Obtained perfusion parameters were prospectively analyzed by two different readers independently twice. The least variable parameters between the readers were BF and BV. There was no statistically significant difference with these measurements. However, permeability, ALP, PVP and HPI were quite variable between readers and between reads. The effective doses of all perfusion CT studies were 2,9 mSv. Very low dose hepatic perfusion CT can be utilized for assessing therapy response in cancer patients requiring multiple recurrent perfusion examinations. However for reliable clinical applications very low dose hepatic perfusion CT should be addressed and interpreted carefully in deciding response to the therapy. Nevertheless if perfusion CT is performed for assessing therapy response, BF and BV measurements seem to be more appropriate for deciding positive or negative response.

Key words: Liver CT perfusion, liver metastases, very low radiation dose.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
RESİMLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
GRAFİKLER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1 Karaciğer Anatomisi	5
2.1.1 Karaciğer Vasküler Anatomisi	5
2.1.2 Karaciğer Arteriyel Vasküler Anatomisi	6
2.1.3. Portal Venöz Anatomi	7
2.2. Karaciğer Tümörleri	8
2.2.1. Primer Malign Karaciğer Tümörleri	8
2.2.2. Metastatik Karaciğer Tümörleri	9
2.3. Karaciğer Tümörlerinde Tedavi	10
2.3.1. Cerrahi Tedavi	10
2.3.2. Sistemik Kemoterapi	11
2.3.3. Lokal ve Bölgesel Tedaviler	12
2.4. Bilgisayarlı Tomografi Teknolojisinin Evrimi	13
2.5. Karaciğer Perfüzyon BT’de Radyasyon Dozunun Hesaplanması	15
2.5.1. BT’de Radyasyon Maruziyeti ve Kanser İlişkisi	15
2.5.2. Bilgisayarlı Tomografide Radyasyon ve Doz Düşürme Stratejileri	15
2.5.3. Bilgisayarlı Tomografide Doz Düşürme Stratejileri ve Görüntü Kalitesi Üzerine Etkileri	16
2.5.4. BT’de Radyasyon Dozu Hesaplama	17

2.6. Karaciğer Perfüzyon Değerlendirilmesi	19
2.6.1. ÇKBT ile Karaciğer Perfüzyon Değerlendirilmesi	19
2.6.2. Kontrastlanma fizyolojisi	19
2.6.3. ÇKBT ile perfüzyon değerlendirmede matematiksel modelleme teknikleri	20
2.6.4. pBT'de görüntüleme protokolleri	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Hasta Popülasyonu	25
3.2. Görüntüleme protokolü	25
3.2.1. Karaciğer pBT tekniği	25
3.2.2. Karaciğer pBT data analizi	26
3.3. İstatiksel Analiz	31
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ	53
7. KAYNAKLAR	54
EKLER	
Ek 1. Etik Kurul Değerlendirme Formu	

SİMGELER VE KISALTMALAR

BT:	Bilgisayarlı tomografi
pBT:	Bilgisayarlı tomografi perfüzyon
CTDIvol:	Hacimsel Bilgisayarlı Tomografi doz indeksi, <i>Volume computed tomography dose index</i>
ÇKBT:	Çok kesitli Bilgisayarlı Tomografi
CBBT:	Cone beam Bilgisayarlı Tomografi
DLP:	Doz uzunluk çarpımı, <i>Dose length product</i>
ED:	Efektif doz
FOV:	Görüntüleme alanı, <i>Field of view</i>
HU:	Hounsfield Ünitesi, <i>Hounsfield Unit</i>
ROI:	<i>Region of interest</i>
SD:	Standart sapma, <i>standard deviation</i>
SI:	Uluslararası birim sistemi
S/G:	Sinyal gürültü oranı, <i>signal to noise ratio</i>
AO:	Aorta
PV:	Portal ven
SMA:	Süperiyör mezenterik arter
AHA:	Ana Hepatik Arter
SA:	Splenik arter
aSHA:	Aksesuar sol hepatic arter
SGA:	Sol Gastrik Arter
aSaHA:	Aksesuar Sağ Hepatik Arter
VPCT:	Volume Perfusion Computed Tomography
HU:	Hounsfield Unit
TMIP:	<i>temporal maximum intensity projection</i>
BF:	<i>Blood Flow</i>
BV:	<i>Blood Volume</i>
ALP:	<i>Arterial Liver Perfusion</i>
PVP:	<i>Portal Venous Perfusion</i>
HPI:	<i>Hepatic Perfusion Index</i>
SPSS:	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Hepatik arter varyasyonlarının şematik gösterimi	7
Şekil 2.2. (A) Tek kompartman modeli. (B) Çift kompartman modeli	21
Şekil 3.1 pBT tarama protokolü	26

RESİMLER DİZİNİ

Resim 3.1. Analiz başlangıcı	28
Resim 3.2. Analizde ikinci basamak	29
Resim 3.3. Analizde üçüncü basamak	29
Resim 3.4. Analizde dördüncü basamak	30
Resim 3.5. Hesaplamalar sonrasında elde edilen yalnızca tüm karaciğere ait perfüzyon haritaları	30
Resim 3.6. Analizde son basamak	31
Resim 4.1. Pankreas adenokarsinomu ve karaciğer metastazları ile takip edilen hastaya ait permeabilite haritaları	34
Resim 4.2. Kolon karsinomu metastazı bulunan hastaya ait HPI haritaları	34
Resim 4.3. Resim 4.2.'deki aynı hastaya ait kemoterapi öncesinde (a, b) ve sonrasında 7. günde (c, d) yapılan pBT'lere ait BF ve BV haritaları	35
Resim 4.4. Kolon karsinomuna bağlı karaciğer metastazları olan hastada kemoterapi öncesi (a, b, c) ve sonrasında 1. ayda (d, e, f) yapılan pBT'lere ait ALP (a, d), PVP (b, e) ve HPI (c, f) haritaları	36

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.1. Karaciğer perfüzyon BT'de sıklıkla kullanılan başlıca terimler	4
Tablo 4.1. Belirlenen hedef alanlar için okuyucuların farklı zamanlarda ölçtükleri parametrelerin ortalamaları	37
Tablo 4.2. Radyologlar-arası ve radyologların kendi içlerindeki uyumluluk değerlendirmesine ait sınıf içi korelasyon katsayıları	38
Tablo 5.1. Literatürde karaciğer pBT tetkikinde kullanılan parametreler	45

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 2.1	Kompartman modelindeki HU-zaman grafiği.	22
Grafik 2.2	Dekonvolüsyon modelindeki HU-zaman grafiği	23
Grafik 4.1.	Kan hacmi (BV) ölçüm değerlerine ait data ve radyologların kendi içindeki uyumluluğu değerlendirmek için elde edilen saçılım grafikleri	39
Grafik 4.2.	Hepatik perfüzyon indeksi (HPI) ölçüm değerlerine ait data ve radyologların kendi içindeki uyumluluğu değerlendirmek için elde edilen saçılım grafikleri	40
Grafik 4.3.	Kan akımı (BF) ölçüm değerlerine ait data ve radyologlar arası uyumluluk değerlendirmek için elde edilen Bland-Altman grafikleri	41
Grafik 4.4.	Permeabilite ölçüm değerlerine ait data ve radyologlar arası uyumluluk değerlendirmek için elde edilen Bland-Altman grafikleri	42

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer, primer ve metastatik malign tümörlerin sık görüldüğü bir organ olup, metastatik karaciğer tümörleri primer karaciğer neoplazilerine göre çok daha sık görülmektedir. Karaciğer metastazlarının uygun şekilde tedavisi ise genel sağkallıma direk olarak etki eder ve çoğu primer tümör için prognoz belirlemedeki en önemli parametre karaciğer metastazı varlığıdır.

Metastatik karaciğer tümörleri için tedavi seçenekleri arasında sistemik kemoterapi, uygun hastalarda cerrahi (metastazektomi), radyofrekans ablasyon (RFA), transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) ve radyoembolizasyon (RE) gibi lokal ve bölgesel tedaviler sayılabilir. Bu tedavi seçeneklerinden sistemik kemoterapi karaciğer metastazlarında en etkin ve kabul edilmiş standart tedavi yöntemidir. Ancak bu tedavinin etkinliğini değerlendirmek ve tedavide kullanılan ilaçların değişimine ya da devamına karar vermek karaciğer metastazlı hasta yönetiminde çok önemli bir yere sahiptir. Günümüzde kullanılan kemoterapötik ilaçların karaciğer metastazları üzerine olan etkinlikleri görüntüleme yöntemleri ile belirlenmektedir. Bu etkinlik değerlendirilmesi sıklıkla metastatik lezyonun tanısız bilgisayarlı tomografideki (BT) sayı ya da boyutundaki değişikliklere göre yapılmaktadır. Bu değerlendirme günümüzde en erken tedavi sonrası 2-3. ayda yapılabilmektedir. Bunun nedeni lezyonlarda gösterilebilir en erken boyut farklılığının bu zaman diliminde ortaya çıkması ve bazen 6 aydan 1 yıla kadar tümör cevabının uzayabilmesidir.

Tedavi sonrası görüntülemelerde tümör cevabı Dünya Sağlık Örgütü'nün ilk olarak 1979'da yayınladığı tümör cevap kriterleri (RECIST: response evaluation criteria in solid tumors) ile değerlendirilmektedir (1). Ancak bu kriterlerin zaman içerisinde tümör cevabı izleminde tüm yönleri kapsamadığı fark edilmiş (örneğin lenf nodları gibi) ve 2009 yılında görüntüleme teknolojisindeki gelişmeler de göz önüne alınarak revize edilmiştir (mRECIST version 1.1) (2). Günümüzde bu kriterler üzerinden tümör cevabı belirlenmekte ve tedavi protokolleri düzenlenmektedir. Ancak yine de tümör cevabını belirlemede geçen süreyi kısaltmak tedaviyi değiştirme ya da yönlendirmede önemli bir basamaktır. Böylelikle kemoterapötik ajanların tedavi etkinliklerini olabilecek en erken dönemde saptamak bir bakıma prognozu ve sağkallım süresini önceden daha doğru ön görebilme imkanı

sağlayacaktır. Eğer kemoterapötik ajan etkisiz ise daha fazla beklemeden farklı bir ajan kullanılabilir, gereksiz tedavilerden kaçınılabilecektir.

Ayrıca çoğu zaman tümörün tedaviye ilk yanıtı sayı ve boyut değişikliği olmadan sadece kanlanmadaki azalma ile olmaktadır. Bunu gösterebilmenin tek yolu da günümüzde perfüzyon BT (pBT) incelemesidir. Bilgisayarlı tomografideki önemli teknolojik gelişmeler arasında yer alan perfüzyon görüntüleme tümör cevabı değerlendirmede kullanılabilir önemli bir yeniliktir. Uzun zamandır bilindiği üzere normal karaciğer parankimi kanlanma ihtiyacının tamamına yakını (>75%) portal venden almakta iken, karaciğer malign tümörleri besledikleri kanın yüzde 80-100'ünü hepatic arter dallarından almaktadırlar (3, 4). Bu tekniğin tümör cevabına yönelik saptamalar yapmasının temelinde bu bilgi yatmaktadır.

Tümör dokusunun bölgesel ve global perfüzyonunu değerlendirme olanağı sağlayan BT ile karaciğer perfüzyonu ilk kez 1991 yılında Miles ve ark. (5) tarafından uygulanmış ve o günden beri hem BT teknolojisindeki gelişmelere, hem de işlem sonrası değerlendirmede kullanılan yazılımlardaki yeniliklere paralel olarak gelişimini sürdürmüştür. Ancak karaciğerin dual beslenmesi, yüksek radyasyon dozu ve solunum hareketlerine bağlı oluşan artefaktlar sebebi ile rutin tetkiklerin bir parçası haline gelememiştir. Çok kesitli BT (ÇKBT)'nin gelişen teknoloji ile çok yüksek hızlarda çekim yapılabilir hale gelmesi nedeni ile solunum hareketlerine bağlı oluşan artefaktlar önemli ölçüde azalmıştır. Günümüzde ÇKBT ile karaciğer perfüzyon tetkiki karaciğer parankiminin ve tümörlerinin perfüzyon değerlendirmesi için, güvenilir ve kullanılabilir bir yöntem olarak kabul edilmektedir (6). Ancak tetkik sırasındaki yüksek radyasyon dozu halen önemli bir engel olarak görünmektedir.

Bu teknik, ilgili tümör alanındaki kanlanmayı görüntüleme sonrasındaki data analizi ile matematiksel formüller ve kabuller yardımıyla gerçeğe en yakın bir şekilde tahmin etme olanağı sağlar (7). Bunu da kontrast madde (KM) verilmesini takiben ilgili alandaki kontrastlanma paternini belli bir zaman süresince takip ederek yapar. Bu amaçla hepatic arteriyel ve portal venöz fazdaki kontrastlanma değerleri esas alınır. Bu kontrastlanma değerlerini kantifiye etmek amacıyla karaciğer, aorta ve dalağa, kontrastlanma eğrileri (*enhancement curves*) oluşturmak için hedef alanları (*region of interest, ROI*) yerleştirilir. Dalağa hedef alanı yerleştirilmesinin nedeni

tepe splenik kontrastlanmanın dominant portal venöz perfüzyonun başlangıcını temsil etmesidir. Hepatik arteriyel ve portal venöz fazlardaki karaciğer atenüasyon artışlarının eğiminin tepe aortik kontrastlanmaya bölünmesi ile hepatik arteriyel ve portal venöz perfüzyon değerleri hesaplanır (8). Bunlar normal karaciğer parankim perfüzyonu ölçümleri için yapılırken aynı zamanda ilgili metastatik lezyonun kontrast öncesinden başlayarak arteriyel fazdan venöz faza dek takip edilmesi suretiyle bir zaman-atenüasyon grafisi oluşturulur ve bu grafik ile diğer kontrastlanma eğrilerinin yardımıyla elde edilen bilgiler kullanılarak perfüzyon haritaları elde edilir. Bu haritalar ile tümörün kanlanması kantitatif ve kalitatif olarak belirlenir.

BT ile perfüzyon parametrelerinin kantitatif olarak hesaplanabilmesi tümör dokusunun perfüzyon değerlendirmesi için yol gösterici olmuştur. Günümüzde tümör dokusunun kan hacmi (BV), kan akımı (BF), portal venöz perfüzyon (PVP), hepatik arteriyel perfüzyon (ALP) ve hepatik perfüzyon indeksi (HPI) ile permeabilitesi gibi perfüzyon parametreleri bulunmaktadır. Bu parametrelerin tanımları, onkoloji için önemleri ve birimleri Tablo 1’de verilmiştir. Bu parametrelere ait değerlerin hesaplanmasını farklı matematiksel algoritmalar kullanarak sağlayan, analiz metodları bulunmaktadır. Bu analiz metodlarının uygulanmasını sağlayan yazılımlar arasında belirgin farklılıklar bulunmamıştır (9).

Sonuç olarak pBT ile karaciğer metastazlarında sayı ve boyut azalmasını beklemeden tümörün kanlanmasındaki değişikliklerin saptanması ile tedaviye yanıtın daha erken dönemde değerlendirilmesi artık mümkündür (10-16). Nöroendokrin tümör metastazlarında, hepatoselüler kanserde (HSK), anti-anjiyogenez ve embolizasyon tedavilerine bağlı tümörlerdeki kanlanma değişikliklerinin pBT ile gösterilebildiği daha önce yayınlanmıştır (12, 17-19). Ancak mevcut kullanımda literatürde 9-25 mSv arasında değişen (20-25) yüksek radyasyon dozları, bu tetkikin rutin olarak kullanılmasının önündeki en büyük engeldir (23, 26). Bugüne dek literatürde yayınlanmış en düşük radyasyon dozunda karaciğer pBT tetkiki 7 mSv efektif doza sahiptir (27). Ancak rutinde kullanılabilecek bir karaciğer pBT tetkikinde düşük efektif dozlarda yapılan incelemelerden elde edilen ölçümlerin aynı ve farklı okuyucular tarafından tekrar edilebilir olması gerekmektedir. pBT’nin, ileri evre HSK’da tümör kanlanmasını ve anjiyogenezi kantitatif olarak değerlendirmede

uygulanabilir ve tekrarlanabilir olduğu literatürde daha önce yayınlanmıştır (28). Karaciğer metastazlarında ise tetkikin çok düşük dozlarda yapıldığında elde edilen parametrelerin güvenilirliği ve farklı zamanlarda aynı ve farklı kişiler tarafından ölçüldüğünde benzer sonuçların alınıp alınacağı araştırmaya açık bir konudur.

Bu çalışmanın amacı çok düşük efektif doz ile yapılan karaciğer pBT incelemesine ait parametre değerlerinin farklı okuyucular arasındaki ve okuyucuların kendi içlerindeki uyumluluğunu (değişkenliğini) ve tekrarlanabilirliğini araştırmaktır. Bu amaçla özgün bir perfüzyon yazılımı, belirlenen zaman aralıkları içerisinde, sistemik kemoterapiye bağılı tümöral ve karaciğer parankiminde oluşan kanlanma değişikliklerini değerlendirmek için kullanılmıştır.

Hipotez: Karaciğer perfüzyon BT tetkiki perfüzyon değerlendirmek amacıyla çok düşük dozlarda da yapılabilir. Ancak bu çok düşük dozda elde edilen perfüzyon parametreleri farklı okuyucular arasında ve kendi içlerinde çok değişkenlik göstermektedir.

Tablo 1.1. Karaciğer perfüzyon BT’de sıklıkla kullanılan başlıca terimler.

Perfüzyon parametresi	Tanım	Gösterdiği (Onkoloji)	Birimi
BF	Doku alanında damarlardaki kan akım hızı	Tümör vaskülaritesi (Tümör derecesi)	ml/100 ml/dk
BV	Doku alanında damarlardaki kan hacmi	Tümör vaskülaritesi	ml/100 ml
Permeabilite (Geçirgenlik)	Plazmadan interstisyel alana olan total akış	İmmatür sızdıran damarlar	ml/100 ml/dk
ALP	Arteryal hepatik perfüzyon	Malign doku alanı	ml/100 ml/dk
PVP	Portal hepatik perfüzyon	Normal karaciğer	ml/100 ml/dk
HPI	Hepatik perfüzyon indeksi	ALP/ALP+PVP Malign doku alanı	%

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Karaciğer Anatomisi

Karaciğer anatomisi tümörün yerleşiminin, büyüklüğünün, kanlanması ve bunlara bağlı olarak tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi açısından önemlidir. Karaciğer anatomisi morfolojik ve fonksiyonel olmak üzere iki ayrı sınıflamaya sahiptir. Geleneksel olarak kullanılan morfolojik sınıflama karaciğer dış görünüşünü esas almaktadır ve vasküler yapıların, safra kanallarının fonksiyonel özelliklerini yansıtmamaktadır. Fonksiyonel sınıflama olan Couinaud sınıflaması ise karaciğeri birbirinden bağımsız olarak görev yapan 8 ayrı segmente ayırmaktadır. Bu sınıflamaya göre orta hepatik ven karaciğeri sağ ve sol loblara, sağ lobu ön ve arka segmentlere, sol hepatik ven de sol lobu medyal ve lateral segmentlere ayırmaktadır. Bu sınıflamada, portal ven ise karaciğer üst ve alt segmentlerini birbirinden ayıran anatomik yapıdır. Bu sınıflamaya göre yapılan segment numaralandırılmasında; sol hepatik ven, sol lobu segment 4 ve segment 2-3'e ayırmaktadır. Portal ven süperiyorunda kalan lateral kesim segment 2, inferiyorunda kalan lateral kesim ise segment 3'ü oluşturmaktadır.

Bu sınıflamayı daha sonra modifiye eden Bismuth portal ven süperiyorunda kalan sol lob medyal kesimine segment 4A, inferiyorunda kalan kesimine ise segment 4B olarak adlandırmıştır. Orta hepatik venin lateralinde kalan sağ lob ise sağ hepatik ven tarafından ön (segment 5 ve 8) ve arka (segment 6 ve 7) segmentlere ayrılmaktadır. Portal ven süperiyorunda kalan sağ ön lob segmenti 8, arka lob segmenti 7'dir, söz konusu venin inferiyorunda kalan sağ ön lob segmenti 5 iken, arka lob segmenti 6'dır. İnferiyor vena kava komşuluğundaki kaudat lob bu sınıflamada segment 1'i oluşturmaktadır (29).

2.1.1 Karaciğer Vasküler Anatomisi

Karaciğerin vasküler anatomisi, özellikle de arteriyel vasküler anatomi, metastazların asıl beslendiği tek kaynak olması nedeniyle pBT incelemelerinde çok önemlidir. Karaciğer normalde iki ayrı kaynaktan kanlanmaktadır ki, bunlar portal ven ile hepatik arterdir. Karaciğerin kan ihtiyacının yaklaşık %75'ini karşılayan

portal ven dalaktan, gastrointestinal kanaldan ve bunlarla ilişkili organlardan venöz kan getirir. Hepatik arterler ise aort kaynaklı arteriyel kan ile karaciğerin kalan kan ihtiyacına cevap verir. Karaciğer oksijen ihtiyacının yaklaşık yarısını portal venden, kalan yarısını ise hepatic arterlerden karşılamaktadır (30).

2.1.2 Karaciğer Arteriyel Vasküler Anatomisi

Ana hepatic arterin klasik olarak, çölyak kökten kaynaklanması ve *arteria hepatica propria* dalını, bu dalın da sağ ve sol hepatic arter dallarını vermesi klasik hepatic arter dallanmasıdır ve popülasyonda %55-%60 oranında görülür. %40-%45 oranında ise hepatic arter varyasyonları görülmektedir. En sık görülen varyasyonlar sağ hepatic arterin süperiyor mezenterik arterden köken alması ve sol hepatic arterin sol gastrik arterden çıkmasıdır (31, 32). Bunun dışında Covey ve arkadaşları 2002 yılında 600 hastada yapılan anjiyografi datası ile bu varyasyonları ve görülme sıklıklarını ortaya koymuştur (31) (Şekil 2.1). Buna göre:

Tip 1 (%55) : Sağ ve sol hepatic arterler, “*arteria hepatica propria*”nın dallarıdır.

Tip 2 (%10): Sol hepatic arter, sol gastrik arterden köken alır.

Tip 3 (%11): Sağ hepatic arter, süperiyor mezenterik arterden köken almaktadır.

Tip 4 (%1): Sağ hepatic arter, süperiyor mezenterik arterden, sol hepatic arter, sol gastrik arterden, medyal segmental sol hepatic arter ise ana hepatic arterden kaynaklanır.

Tip 5 (%8): Sol gastrik arterden kaynaklanan aksesuar bir sol hepatic arter vardır.

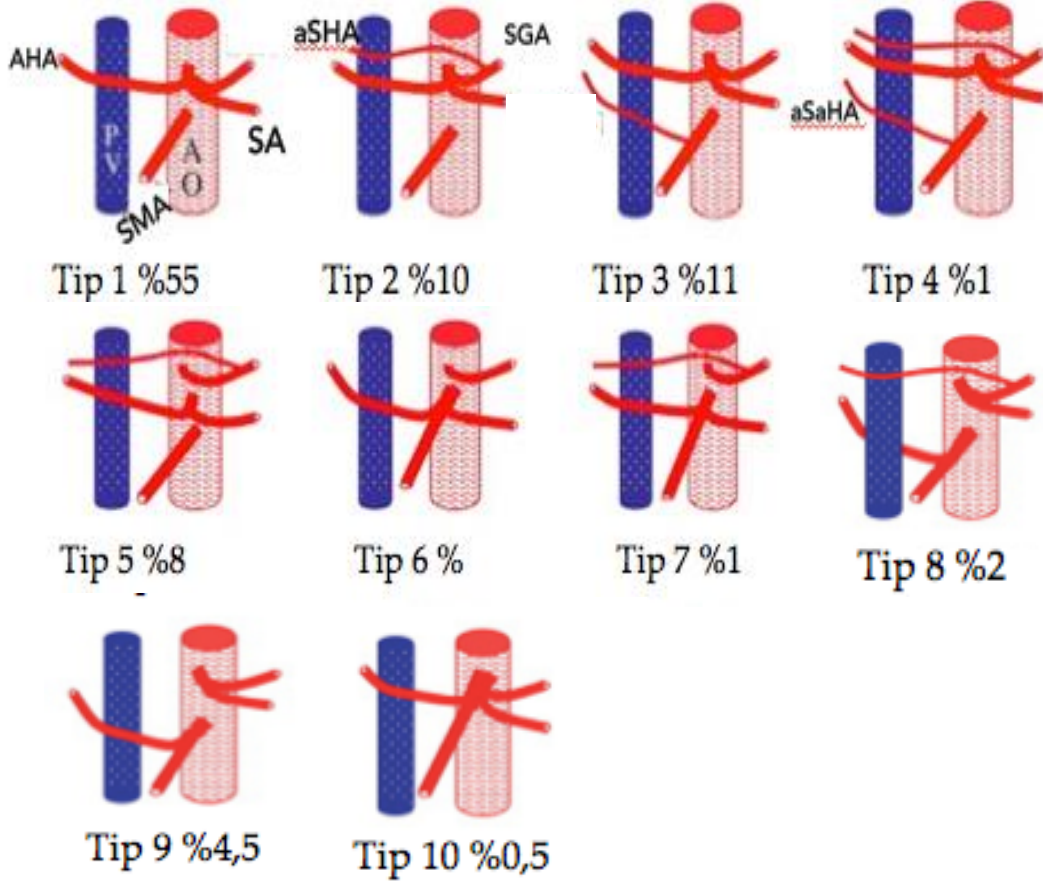
Tip 6 (%7): Süperiyor mezenterik arterden köken alan aksesuar bir sağ hepatic arter vardır.

Tip 7 (%1): Süperiyor mezenterik arterden ve sol gastrik arterden kaynaklanan aksesuar sağ ve sol hepatic arterler vardır.

Tip 8 (%2): SMA'dan köken alan sağ hepatic arter ve aksesuar sol hepatic arter ya da sol gastrik arterden köken alan sol hepatic arter ile aksesuar sağ hepatic arter birlikteliği.

Tip 9 (%4.5): Ana hepatic arter SMA'dan köken alır.

Tip 10 (%0.5): Ana hepatic arter sol gastrik arterden köken alır.



Şekil 2.1. Hepatik arter varyasyonlarının şematik gösterimi. AHA: ana hepatic arter, PV: portal ven, AO: aorta, SA: splenic arter, aSHA: aksesuar sol hepatic arter, aSaHA: aksesuar sağ hepatic arter.

2.1.3. Portal Venöz Anatomi

Portal ven, pankreas boynu posteriyöründe yer almakta olup çoğu insanda splenic ven ile süperiyor mezenterik venin birleşmesiyle meydana gelmektedir. Portal ven, inferiyör mezenterik ven ile direkt ilişki içinde olmakla birlikte bu ilişkide yüksek oranda varyasyon izlenmektedir. Gastrik venler ve sistik ven de portal ven ile ilişkili diğer venlerdir. Portal ven, karaciğer hilusu düzeyinde sağ ve sol olarak iki ana dalına ayrılır. Bu dallanma portal triad içerisinde hepatic arter dalı ve biliyer kanalikül ile beraber seyir göstererek hepatic sinüzoidlere dökülünceye dek devam eder (33).

2.2. Karaciğer Tümörleri

Karaciğer lenf nodlarından sonra vücutta en sık metastaz alan organdır. Bu çalışmaya metastatik karaciğer tümörleri olan hastalar alınmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (world health organization, WHO) 2011 verilerine göre karaciğer kanseri akciğer ve mide kanserinden sonra en çok ölüme neden olan kanser türüdür (34).

2.2.1. Primer Malign Karaciğer Tümörleri

HSK, karaciğerin en sık görülen primer malign tümürüdür. Dünyadaki en yaygın beşinci kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin üçüncü sebebidir (35-37). HSK gelişmesine aracılık eden risk faktörleri arasında; kronik hepatit B ve C virus enfeksiyonları, alkol, siroz, aflatoksin maruziyeti, diyabetes mellitus ve hemokromatozis sayılabilir (38, 39).

HSK tanısı için klasik yöntem biyopsi ile histopatolojik tanı koyulması iken son yıllarda dinamik kesitsel görüntüleme yöntemleri ile (BT ya da manyetik rezonans görüntüleme) intravenöz kontrast madde (İVKM) verilmesi sonrasında söz konusu kitlenin arteriyel fazda çevre karaciğer dokusundan daha yüksek oranda kontrast tutulumu göstermesi ve venöz fazda çevre karaciğer dokusundan daha az kontrast tutulumu göstermesi (yıkama / “wash-out”) ile de tanı alabilmektedir. Alfa fetoprotein (AFP) yüksekliği HSK tanısında klasik olarak kullanılan bir yöntem olmakla birlikte sensitivite ve spesifitesi yeterli düzeyde olmadığı için günümüzde destekleyici bulgu olarak kullanılmaktadır (39).

Hastaya uygun tedavinin seçilebilmesi için evreleme önemli yer tutmaktadır. HSK’da evreleme; tümör özellikleri, altta yatan karaciğer hastalığı, hasta sağ kalımını etkileyecek faktörler ve tedavi seçimi etkenler temel alınarak yapılmaktadır. HSK’da farklı evreleme sistemleri bulunmakta olup, bazıları aşağıda verilmiştir (40):

- Tümör/Nod/Metastaz (TNM) evreleme sistemi; tümör özelliğini değerlendirir fakat karaciğer fonksiyonunu ele almaz.
- Okuda evreleme sistemi; tümör boyutu ile birlikte asit varlığı, albumin ve bilirubin seviyeleri gibi karaciğer fonksiyon değişikliklerini içerir.
- Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) evreleme sistemi; tümör evresi, karaciğer fonksiyon durumu, fiziksel durum ve kansere bağlı semptomlarla

ilgili değişkenleri kullanır ve bir tedavi algoritmasında tanımlanmış dört evreyi birleştirir.

- Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) score; Child Pugh sınıflaması, tümörün tek veya multifokal olması, tümör hacminin karaciğer hacminden %50 az veya çok olması, serum AFP düzeyi, portal ven trombozu olup olmamasına göre puanlama yapılarak prognoz tahmin edilmeye çalışılır.
- Ayrıca Japanese Staging System and Japan Integrated Staging (JIS) score, Chinese University Prognostic Index (CUPI), simplified (Vauthey) staging for HCC, Izumi TNM modification, French scoring system gibi evreleme sistemleri vardır.

Bu evreleme sistemlerinden hiçbirisi evrensel olarak kabul edilmemektedir ve her merkez, bu kılavuzları kendi yerel şartlarını da göz önünde bulundurarak tedavi yaklaşımını belirlemeye çalışmaktadır.

HSK'nın hepatic arter tedavileri için çok önemli bir özelliği, yüksek düzeyde tümör anjiyogenezi ve buna bağlı olarak hipervasküler bir tümör olmasıdır.

2.2.2. Metastatik Karaciğer Tümörleri

Karaciğer, lenf nodlarından sonra vücutta en sık metastaz alan organdır. Kolorektal kanserli (KRK) hastalarda, hayat boyu, yaklaşık %60 oranında karaciğer metastazı gelişir ve bu hastaların %20'sinde ölüm nedeni metastatik karaciğer hastalığıdır. Bu hastalarda karaciğer metastazlarındaki ilerlemenin metastatik diğer bölgelere göre daha hızlı olduğunu ve prognozu daha fazla etkilediğini gösterilmiştir (41, 42).

Nöroendokrin tümörler (NET) yavaş büyüyen, hormon salgılayan malign karakterde nadir tümörlerdir. NET, mide, appendiks, rektum ve ince bağırsak gibi orta bağırsaktan köken alan organlarda görülür. Bu organlardan köken aldığında karsinoid tümör olarak izlenirken pankreas adacık hücresi kökenli olduğunda gastrinoma, insulinoma, glukagonoma, somatostatinoma ya da vazoaktif-intestinal-polipeptidoma olarak karşımıza çıkabilir. Karsinoid tümörlerin %40-70 kadarı ileumdan kaynaklanır ve çoğunlukla karaciğer metastazı ile birlikte dir. Beş yıllık sağ kalım oranları karaciğer metastazı olduğunda %20'den azdır (43).

Kadınlarda en sık görülen kanser olan meme kanserinde karaciğer en sık uzak metastaz alanı olmamasına karşın, metastatik meme kanserli kadınların neredeyse yarısında karaciğer metastazı mevcuttur. Diğer metastaz alan bölgelerde hastalığın kontrol altında olduğu durumlarda, karaciğer lezyonları progresyon gösterebilir.

Üveal ya da oküler malign melanom (OMM) koroiddeki melanositlerden kaynaklanan nadir görülen bir malignitedir. OMM'nin, karaciğere metastazı sık görülür ve sistemik tedaviye iyi yanıt vermez (44).

2.3. Karaciğer Tümörlerinde Tedavi

Karaciğer tümörlerinde klasik olarak kullanılan cerrahi ve sistemik kemoterapinin yanı sıra son yıllarda yaygınlaşan girişimsel tedavi seçenekleri de bulunmaktadır. Tümörlerin karaciğere sınırlı olduğu durumlarda cerrahi, yaygın olduğu durumlarda ise sistemik kemoterapi tercih edilir. Girişimsel yöntemler tümörün karaciğere sınırlı olduğu durumlarda küratif, yaygın olduğu durumlarda ise tümör yükünü azaltmak amacıyla kullanılmaktadır.

2.3.1. Cerrahi Tedavi

Cerrahi rezeksiyon karaciğer malignitelerinde başlıca tedavi yöntemi olarak değerlendirilir (39). HSK'ların %10-%30'u küratif rezeksiyona uygundur. Parsiyel rezeksiyon ve karaciğer transplantasyonu olmak üzere iki çeşit cerrahi tedavi olanağı vardır. Transplantasyon primer karaciğer tümörlerinde uygulanabilir. Transplantasyonun rezeksiyona en önemli üstünlüğü hastalığın tekrarlama olasılığının daha düşük olmasıdır, ancak donör sayısının yeterli olmaması bu tedavinin kısıtlılıklarından biridir. Geç tanı, ekstrahepatik hastalık, karaciğer rezerv yetersizliği ya da komorbid hastalıklar nedeniyle, ne yazık ki sınırlı sayıda hasta cerrahi seçenekler için uygundur. Geçtiğimiz yirmi yılda karaciğer segmental anatomisinin daha iyi anlaşılması, cerrahi tekniklerde ve perioperatif bakım sürecindeki gelişmeler, operasyona bağlı mortalite oranlarında ciddi düşüşe ve cerrahi sonuçlarının da daha başarılı olmasına neden olmuştur.

2.3.2. Sistemik Kemoterapi

Konvansiyonel kemoterapi ajanları

Primer ve metastatik karaciğer tümörlerinde tüm hastalara kemoterapi uygulanabilir. Ancak HSK ve İKK hastalarının büyük kesimi standart kemoterapiye dirençlidir. HSK tedavisinde de çoğunlukla antrasiklin grubu bir antibiyotik olan ve DNA interkalasyonuna neden olan doksorubisin, (Adriamysin PFS, Adriamycin RDF, Rubex) kullanılır (45). Konvansiyonel sistemik kemoterapinin yanısıra bir tirozin kinaz inhibitörü olan sorafenib'in (Nexavar) HSK hastalarında medyan sağkalımı %44 oranında artırdığı gösterilmiştir (46). İleri evre İKK hastalarında gemitabin (Gemzar) tek başına ya da sisplatin (Cisplatin) gibi diğer kemoterapi ajanlarıyla kullanılmakla beraber yararı sınırlıdır.

Karaciğer metastazlarında günümüzde en etkin tedavi preoperatif kemoterapi ve cerrahi rezeksiyon kombinasyonudur (47-49). Preoperatif kemoterapi, karaciğer metastazlarında multidisipliner tedavideki en önemli bileşen olup metastazların sayı ve boyutunu azaltıp rezektabilitesini artırır (50, 51). Bu amaçla kolorektal karaciğer metastazlarında standart olarak birinci basamakta FOLFOX (folinik asit, fluorourasil [5-FU], oksaliplatin), ikinci basamakta FOLFIRI (folinik asit, 5-FU, irinotekan), ve üçüncü basamakta ek olarak setuksimab ve bevacizumab kemoterapi rejimleri kullanılmaktadır (52). Bunların dışında AIO (folik asit, 5-FU ve irinotekan), CAPOX (kapesitabin ve oksaliplatin) ve FUFOX (oksaliplatin, lökovorin ve 5-FU) kemoterapi rejimleri de seçilmiş olgularda kullanılabilir. Özellikle 5-FU/lökovorin ve bunlara ilaveten kullanılan oksaliplatin veya irinotekan kombinasyonu sık tercih edilen bir sistemik kemoterapi rejimi olup literatürde bu rejimin kolorektal karaciğer metastazlarında tedavi yanıtını %60'a kadar yükselttiği ve hastalığın remisyonda kalmasını sağladığı gösterilmiştir (53, 54). Ayrıca 'vasküler endotelyal büyüme faktörü' ve 'epidermal büyüme faktörü' yolaklarını inaktive eden anjiyogenez inhibitörleri gibi yeni ajanlar da mevcut rejimlere eklenmeye başlamıştır. Sistemik kemoterapi rejimleri pankreatik NET'li hastalarda yalnızca sınırlı süre için makul yanıt oranlarına ulaşmakta ve belirgin toksisite ile ilişkilendirilmektedir. Ek olarak, oktreotid gibi somatostatin analoglarının uygulanması hormon kaynaklı semptomları kontrol edebilmektedir (55). Meme kanserinde, konvansiyonel tedavi modaliteleri (kemoterapi, hormonal tedavi) ile geçici cevaplar alınması mümkündür (56).

Antianjiyogenetik ajanlar

Anjiyogenez, tümörün büyürken ihtiyaç duyduğu beslenmeyi sağlamak amacıyla yeni damarlar meydana getirmesi sürecine verilen addır. Anjiyogenez tümörün büyümesi için şart olup literatürde 1971'den itibaren bu konuya değinilmiş (57-60) ve birçok anjiyogenetik faktörün tümör büyümesine katkı sağladığı belirtilmiştir (61, 62). Tümör anjiyogenezi, mikrodamar yoğunluğu ile ifade edilir ve düzeyini belirlemek amacıyla biyopsi ya da rezeksiyon gerekir (59). Anjiyogenez düzeyinin fazla olması tümörün daha agresif karakterde olmasını ve uzak metastaz yapma ihtimalini artırır ve kötü prognoz göstergesidir. Kemoterapi ile tümörün anjiyogenez düzeyindeki azalma tedaviye yanıt olarak kabul edilir. Bu azalma en çok anjiyogenez inhibitörleri ile olurken konvansiyonel kemoterapi ajanları da bu etkiyi gösterebilirler. Karaciğerde anjiyogenez inhibitörlerinin yaptığı kanlanma değişiklikleri pBT ile gösterilebilir (63, 64). Çalışmamızın bir amacı da karaciğer metastazlarında kemoterapi ile kanlanmadaki azalmayı tedavi öncesi ve sonrasında pBT ile değerlendirerek göstermektir.

Antianjiyogenetik ajanlardan bevacizumab VEGF'yi (*vascular endothelial growth factor*) inhibe edici etkilere sahip iyi bilinen bir kemoterapötiktir (65). Günümüzde kullanılan diğer anjiyogenez inhibitörleri; sorafenib (VEGF reseptörünün hücre içi bağlantı yollarını oluşturan tirozin kinazların inhibitörü), sunitinib, pazopanib (VEGF ve PDGF [*platelet derived growth factor*] reseptörlerinin hücre içi bağlantı yollarını oluşturan tirozin kinazların inhibitörü) ve everolimus'tur (mTORC1 protein inhibitörü).

2.3.3. Lokal ve Bölgesel Tedaviler

Lokal tedaviler daha sınırlı hastalıkta kullanılmakta olan yöntemlerdir. Lokal tedavi yöntemleri arasında; perkütan termal ablasyon, alkol enjeksiyonu ve transarteriyel embolizasyon tekniğine dayanan hepatik arteriyel tedaviler yer alır. Radyofrekans, mikrodalga, lazer ve kriyoablasyon gibi perkütan ablasyon tekniklerinin küçük boyutlu karaciğer tümörlerinin tedavilerinde etkin oldukları gösterilmiştir. Perkütan etanol enjeksiyonunun ise karaciğer tümör tedavisindeki etkinliği ablasyon yöntemlerine göre daha düşüktür (66, 67).

2.4. Bilgisayarlı Tomografi Teknolojisinin Evrimi

Konvansiyonel ekran/film radyografisinin, X-ışınının düşük absorpsiyonu, geniş X-ışını demeti kullanılmasına bağlı yüksek oranda saçılma ve buna bağlı kontrastın düşmesi, süperpozisyona bağlı değerlendirmedeki güçlükler ve radyografik filmlerde düşük optik dansite gibi limitasyonları bulunmaktadır. Tomografik görüntü rekonstrüksiyonunun matematiksel olarak 1917’de tanımlanması ve 1940’lı yıllarda medikal görüntüleme kullanılmaya başlanmasının ardından ilk modern BT cihazı İngiliz mühendis Godfrey Hounsfield tarafından 1967’de icat edilmiştir. BT’nin icadı ile birlikte radyasyon kaynağının ince kolimasyonu ile kesitsel görüntüleme elde edilerek süperpozisyona bağlı sorunlar aşılmış, saçılma azaltılmış ve kontrast çözünürlüğünde iyileşme sağlanmıştır (68-70).

Hounsfield’in geliştirdiği birinci jenerasyon BT cihazı, birbirine bağlı dedektörler ve ince lineer kolimasyonlu (*pencil-beam*) X-ışını demeti üreten tüpten oluşmaktadır. Tüp ve dedektör aksiyal planda hareket ederek (*translate*) tarama yaparken, her taramada her bir projeksiyon için birer derece açıyla hasta etrafında dönmektedir (*rotate-translate*). Tarama süresinin çok uzun olması ve gönderilen X-ışınının efektif kullanılamaması ise en büyük dezavantajlarıdır. 1974 yılında geliştirilen ikinci jenerasyon BT cihazları, çok sayıda dedektör ve yaklaşık 10 derecelik X-ışını demeti üreten X-ışını tüpünden oluşan, ancak birinci jenerasyon BT cihazlarının tarama teknolojisini kullanan (*rotate-translate*) cihazlardır. Böylece tetkik süresi dedektör sayısı oranında azaltılmıştır. X-ışını kolimasyonu genişletildiği için saçılma artmış, buna karşılık X-ışınından daha fazla oranda yararlanılmıştır. Üçüncü jenerasyon BT cihazlarında yelpaze şeklinde daha geniş açılı X-ışını gönderen tüp kullanılmış, buna karşılık gelen dedektör sayısı artırılmıştır. Hem tüpün hem de dedektörün hasta etrafında 360 derece dönüşü ile her projeksiyonda tüm ölçümler aynı anda yapılmaktadır. *Rotate-rotate* tarama teknolojisi ile çalışan bu cihazlar tarama süresini ortalama 5 dakikadan 5 saniyeye indirmiştir. Dedektör arızası nedeni ile görüntüde oluşan “*ring*” artefaktlar, daha fazla alanın ışınlanması ve saçılmada artış ise dezavantajlarıdır. Dördüncü jenerasyon BT cihazlarında ise gantriye 360 derece halkasal şeklinde yerleştirilmiş dedektör dizaynı ve dedektör halkası içinde dönen X-ışını tüpü kullanılmıştır (*station-rotatory*). Fakat geniş dedektör halkasının kullanılma zorunluluğu, dedektör boyutu nedeni ile sınırlı sayıda

dedektör kullanımının getirdiği düşük uzaysal çözünürlük, saçılma gibi problemler dördüncü jenerasyon cihazlarının piyasadan çekilmelerine neden olmuştur.

Dördüncü jenerasyon cihazlarından sonra BT teknolojisi 1987’de geliştirilen *slip ring* teknolojisine kadar durağanlaşmıştır. *Slip ring* teknolojisi öncesi üretilen BT cihazlarında gantrinin her 360 derecelik turu sırasında cihazın dönen elemanlarına bağlı kablolar tüpün rahat dönüşünü engellemekte, dolayısıyla her tarama başlangıcında tüp tersine dönüş yapmak zorundadır. Ayrıca bu BT cihazlarında ‘*step and shoot*’ adı verilen, ardışık iki tarama arasında masa hareketine bağlı belirli bir süre gerekmektedir. Taramalar arası gecikme nedeni ile düşük temporal çözünürlük ve tetkik süresinde uzama gibi sorunlar 1990’lu yıllarda ‘*slip ring*’ adı verilen kablosuz teknolojinin, helikal (spiral) BT cihazlarına entegre edilmesiyle çözülmüştür. Slip ring teknolojisi sayesinde tüpün devamlı dönüşüyle eş zamanlı masanın aksiyal planda hareketi sağlanmakta böylece tarama süresince sürekli data elde edilebilmekte, tarama süresi kısaltmakta ve tek nefes tutumunda geniş bir alan incelenebilmektedir (68, 71-73).

Helikal BT’nin giderek artan kullanımı süresince, *slip ring* teknolojisinin çok fazla enerji harcaması ve X-ışını tüpünde aşırı ısınmaya bağlı problemler sık gözlenir olmuştur. Kaliteli reformat görüntülerin elde edilebilmesi tarama alanının daraltılması ya da incelemenin sınırlandırılması ile sağlanabilmektedir. Tüpün aşırı ısınmasını önlemek amacıyla tüp akımını azaltmak diğer bir alternatif olsa da, gürültüde artışa ve düşük tanısal kaliteye neden olmaktadır. X-ışını tüpünün ısınmasının önlenmesi ve sistem için gerekli enerjinin azaltılmasına yönelik diğer bir yöntem ise X-ışının daha efektif kullanımınıdır. X-ışının efektif kullanımı birim sürede aynı X-ışınından daha fazla sayıda datanın kaydedilmesi anlamına gelir. Bu amaçla çok sıralı detektör dizaynına sahip çok kesitli BT (ÇKBT) cihazları geliştirilmiştir. Yelpeze şeklinde X-ışını yerine koni şeklinde ışın demeti (*cone beam*) kullanılması, çok sıralı dedektör dizaynı ve hızlı gantri dönüşü ile ÇKBT, aynı anda daha fazla data işleyerek tarama süresini belirgin kısaltmakta, temporal ve uzaysal çözünürlüğü iyileştirmektedir. ÇKBT teknolojisi, daha kaliteli reformatların oluşturulmasına, harekete bağlı artefaktların azaltılmasına, kontrast madde ile çok fazla inceleme yapılabilmesine, daha az miktarda kontrast madde kullanılabilmesine olanak sağlamaktadır. 1992 yılında iki sıra dedektörlü helikal tarayıcıların ÇKBT’nin öncülü

olarak geliştirilmesinin ardından, 1998 yılında 4 sıra dedektörlü ve 2000’li yıllarda ise giderek artan dedektör sayısı (8, 16, 64, 128 ve 256) ile ÇKBT hızla spiral BT’nin yerini almıştır (74-76).

2.5. Karaciğer Perfüzyon BT’de Radyasyon Dozunun Hesaplanması

2.5.1. BT’de Radyasyon Maruziyeti ve Kanser İlişkisi

2006 yılında iyonizan radyasyonun biyolojik etkileri üzerine yayınlanan BIER VII (*Biologic effects of ionization radiation VII*) adlı raporda (77), Hiroşima ve Nagazaki’ye atılan atom bombası sonrası bu olaydan sağ kurtulanlar ve düşük düzeyde tıbbi radyasyona maruz kalan popülasyonlar üzerindeki incelemelerin sonucunda “*linear no-threshold*” adında bir risk modeli tanımlanmıştır. Bu modele göre kanser gelişmesi için çok düşük radyasyon dozu dahi yeterli olabilir. Bir başka deyişle kanser gelişme riski maruz kalınan radyasyon miktarından bağımsızdır. Bu risk modeline göre Amerika Birleşik devletlerinde son birkaç on yıldaki kanserlerin %1,5-%2’sinin BT ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (78). Tıbbi görüntülemelere bağlı radyasyonun büyük çoğunluğunu da giderek artan bir kullanıma sahip olan bilgisayarlı tomografi oluşturmaktadır (79). Bilgisayarlı tomografi, diagnostik radyolojide dokuda en fazla radyasyon maruziyeti oluşturan görüntüleme yöntemi olup, derideki absorbe edilen doz miktarı 20-30 mGy düzeylerine ulaşmaktadır (80). Son yıllarda gelişen BT teknolojisi ve giderek artan yaygın kullanımı ile medikal iyonizan radyasyon ile kanser gelişme riski arasındaki ilişki hakkında çok miktarda çalışma yapılmakta ve literatürde yayınlanmaktadır (81-84).

Bu bilgiler ışığında perfüzyon BT tetkikinde maruz kalınan radyasyon dozunu bilmek ve bunu azaltmak için bazı yöntemler uygulamak hasta sağlığı açısından çok önemli hale gelmektedir.

2.5.2. Bilgisayarlı Tomografide Radyasyon ve Doz Düşürme Stratejileri

BT cihazında radyasyon dozu ölçümünde silindirik şekilli, 14 cm uzunluğunda ve polimetilmetakrilat (PMMA)’dan yapılmış standardize edilmiş iki farklı fantom kullanılmaktadır (85). 16 cm çaplı baş fantomu tüm beyin çekimleri, pediatrik popülasyon ve düşük ağırlıklı erişkinlerde kullanılırken, 32 cm gövde

fantomu erişkinlerde baş bölgesi dışındaki çekimlerde kullanılmaktadır (86). Doz raporu değerlendirilirken kullanılan fantom dikkate alınmalıdır. 16 cm ve 32 cm fantoma göre hesaplanmış CTDIvol değerleri üretici firmanın belirlediği çevirme katsayısı (d) kullanılarak CTDIvol (16 cm fantom) = d x CTDIvol (32 cm fantom) formülüne göre düzeltilir (87).

BT’de radyasyon dozlarına baktığımızda; tüm BT tetkiklerinin ortalaması alındığında tetkik başına düşen ortalama efektif doz, 1990-1997 yılları arasında 8.8 mSv, 1997-2007 yılları arasında ise 7.4 mSv’dir (88). AAPM’ nin (American Association of Physicist in Medicine) 96 nolu raporunda belirtilen efektif doz değerleri ise beyin BT çekimleri için 1-2 mSv, abdominopelvik BT incelemeleri için 8-14 mSv, toraks BT incelemeleri için 5-7 mSv olarak belirlenmiştir (86, 89). Diğer yandan Kaliforniya’da 4 enstitüde yapılan retrospektif bir çalışmada incelenen 120 beyin BT çekiminin ortalama efektif dozu 2 mSv (0,3-6 mSv) olmasına rağmen LAR (*lifetime attributable risk*) değeri 1000 hastada 0,023 kanser olarak bulunmuştur. LAR, 2006 yılında yayımlanan BEIR 7 raporunda, tek ekspozurda maruz kalınan radyasyon dozunun, hastanın yaşı ve cinsiyetine göre belirlenen bazal kanser riskine eklenmesiyle hesaplanan ve total riski veren bir metoddur (90) 2006 yılında yayımlanan başka bir çalışmada ise 633 adet beyin, toraks ve abdomen BT tetkikinde hesaplanan ortalama DLP değerlerinin, 2004 Avrupa BT Kalite Kriter kılavuzunda (*European Guidelines On Quality Criteria For Computed Tomography, 2004*) verilen tanısal referans değerlere göre çok düşük olduğu tespit edilmiştir (örneğin, kılavuzda beyin BT tetkiki için verilen referans değer 1050 mGy.cm iken çalışmada hesaplanan ortalama DLP değeri 544 mGy.cm’dir) (91, 92). Dolayısıyla kılavuzlarda belirlenen DLP ve efektif dozlar ‘ideal doz’ olmayıp, BT teknolojisindeki ilerlemelere paralel olarak güncellenmelidir.

2.5.3. Bilgisayarlı Tomografide Doz Düşürme Stratejileri ve Görüntü Kalitesi Üzerine Etkileri

BT’de radyasyon ile ilgili teknik parametreler kısaca tüp akımı (miliamper, mA), tüp akım miktarı (miliamper.saniye), X-ışını tüpü pik kilovoltajı (kVp), X-ışını tüpü rotasyon zamanı (ekspozur süresi), pitch, kesit kalınlığı, gürültü, otomatik ekspozure kontrol sistemi, gürültüyü azaltan görüntü rekonstrüksiyon algoritmalarıdır.

Tüp akımı miktarı (mAs) radyasyon dozu ile, gürültü ise $1/\sqrt{\text{mAs}}$ ile orantılı olup, tüp akımı %50 düşürüldüğünde doz yarıya düşerken gürültü yaklaşık %40 artar. Tüp pik kilovoltaj ile doz arasında ise eksponiyonel bir ilişki olup hasta boyutu ile bağlantılı olarak ekponiyonel kuvvet oranı 2,5-3,1 arasında değişir. Kilovoltajda 140 kVp'den 120 kVp'ye azalma, dozu %28-%40 oranında azaltır. Tüp dönüş süresi, ekspozur süresi ile direkt ilişkilidir. Diğer parametreler sabit tutulduğunda ve tüpün rotasyon hızı arttırıldığında diğer bir deyişle tüp dönüş süresi azaltıldığında, ekspozur miktarı (doz) lineer olarak azalır. Masa hızı (cm/s) ile radyasyon dozu arasında ise ters orantı vardır (93-97).

BT'de radyasyon dozunun azaltılmasında en büyük sınırlılık gürültüdür. Örneğin tüp akımını düşürmek dozda azalma sağlasa da gürültüde artışa neden olmaktadır. Bu nedenle gürültüyü azaltmaya yönelik programlar ve uygulamalar geliştirilmiştir. Otomatik tüp modülasyon sistemi adlı program, uygun tanısal kalite gözetmek koşulu ile tüp akımını hastanın taranmakta olan kesitindeki dansite ve boyut bilgilerine bağlı olarak olası en düşük seviyeye ayarlar. Objenin dansite ve boyut bilgileri tetkik başında alınan topogram (scout) görüntü üzerinden hem aksiyal (x ve y) hem de longitudinal (z) yönlerde elde edilir. Otomatik tüp modülasyon sistemi ile dozda %20-%44 oranında azalma sağlanabilmektedir. Otomatik tüp modülasyon sisteminde gürültü; pik kilovoltaj, ilgilenilen anatomik bölge, kullanılan rekonstrüksiyon algoritmaları ile ilişkili iken kesit kalınlığı, pitch, X-ışını genişliği ve FOV'dan bağımsızdır. İteratif rekonstrüksiyon adı verilen diğer bir teknik ise ileri matematiksel uygulamalar kullanarak görüntüde gürültüye dair bilgileri azaltmakta, dolayısı ile düşük tüp akımında dahi yüksek kalitede imajlar oluşturmaktadır. İteratif rekonstrüksiyonun modifiye versiyonu olan 'adaptif istatistiksel iteratif rekonstrüksiyon' ile dozda %32-%65 oranında azalma sağlanabilmektedir (98-101).

2.5.4. BT'de Radyasyon Dozu Hesaplama

BT cihazı, tetkike ait doz parametreleri ile ilişkili verileri otomatik olarak vermektedir. Bu veriler 'doz raporu' adıyla, tetkik ile birlikte verilmekte ve PACS'ta (*picture archiving and communicating system*) arşivlenebilmektedir. Bu raporda BT doz indeksi (*CT dose index*, CTDIvol) ve doz uzunluk çarpımı (*dose length product*, DLP), kV ve mA gibi parametreler yer almaktadır (102).

Kilovoltaj (kV) BT cihazındaki X ışını tütünün X ışını oluşturmak için kullandığı enerjiyi, tüp akımı miliamper (mA) ise oluşacak olan X ışınının intensitesini belirler. CTDIvol, gantrinin rotasyon aksı boyunca (z aksı) BT cihazı tarafından kesit başına hastaya yöneltilen ortalama radyasyon miktarını temsil eder, birimi miligray (mGy)'dir (91). CTDIvol uygulanan protokolün pik tüp kilovoltajı, tüp akımı ve ekspozür süresine bağlı olup objenin kalınlığı ya da tarama alanı uzunluğundan bağımsızdır ve farklı BT cihazları arasındaki radyasyon çıkış miktarlarını karşılaştırma imkanı sağlar. Pediyatrik ve zayıf hastalarda düşük, erişkin ve kilolu hastalarda ise yüksek CTDIvol değerleri kullanılır çünkü hastanın aldığı radyasyon dozu X ışınının geçtiği kalınlık ile ters orantılı olup hasta kalınlığı arttıkça X ışınları zayıflar.

Ekspozür süresince maruz kalınan toplam radyasyon dozu ise DLP ile temsil edilir. DLP hem BT doz parametreleri hem de tarama uzunluğuna bağlı bir değişken olup CTDIvol ve tarama alanı uzunluğunun çarpımı ile ölçülür, birimi miligray.cm'dir (103).

Radyasyona duyarlılık sadece doz miktarına bağlı olmayıp radyasyona maruz kalan organ varlığı, hasta cinsiyeti ve hasta yaşı gibi diğer değişkenler ile de ilişkilidir. Her bir doku aynı radyasyon maruziyetinden aynı şekilde ve miktarda etkilenmez. Bir başka deyişle radyasyona duyarlılık, dokular arasında farklılıklar göstermektedir ve hasta dozu hesaplanırken bu farklılıklar da hesaplama dahil edilir. Uluslararası Radyasyondan Koruma Komisyonu (IRCP, *International Commission on Radiological Protection*) tarafından belirlenen konversiyon faktörü (k) adı verilen bir sabit ile her bir organ için radyasyon duyarlılığı kantitatif bir katsayı olarak hesaplanmıştır. Bu farklı duyarlılıkların da doz hesaplamasının içine katılmasıyla efektif doz (ED) adı verilen organların ağırlıklı doz ortalaması olarak da tanımlanan bir başka terim daha vardır ve birimi sievert (Sv)'dir. Efektif doz popülasyon riskini gösteren genel bir tanımlamadır (104-106). Efektif doz, yapılan tetkikten bağımsız olarak radyasyon ile ilişkili kanser riskinin ve genetik biyolojik etkilerin değerlendirilmesini sağlar.

Efektif doz, görüntüleme yapılacak olan anatomik bölgeye özgün olarak hesaplanmış konversiyon faktörü (k) ve DLP'nin çarpımı ile ölçülür. Efektif doz diğer görüntüleme yöntemlerinde de hesaplanabilir bir parametre olup DLP ile

orantılıdır. BT'ye ilişkin diğer parametreler ve tarama uzunluğu ile ilgili toplam bilgi efektif doz üzerinden değerlendirilebilir (88, 102, 104, 107, 108).

2.6. Karaciğer Perfüzyon Değerlendirilmesi

2.6.1. ÇKBT ile Karaciğer Perfüzyon Değerlendirilmesi

Perfüzyon görüntülemesi organların kan akışındaki bölgesel ya da global kan akımı değişikliklerini saptamayı sağlayan bir yöntemdir. pBT bu saptamayı, intravenöz kontrast verilmesinin ardından dokudaki zamansal dansite değişikliklerini takip ederek yapar. Dokudaki iyot konsantrasyonu ve doku vaskülaritesine bağlı olarak doku dansitesinde zamansal değişiklikler oluşur. Kontrast maddenin ana arteriyel yapılardan dokulara geçerken hızlı ve sıralı bir şekilde görüntü alınması pBT'nin doku kanlanmasını kantitatif olarak göstermesini sağlar. Perfüzyon BT ile karaciğer lezyonlarının değerlendirilmesi, 90'lı yıllardan beri uygulanmış ve BT teknolojisindeki yeniliklere paralel olarak gelişmeye devam etmiştir. Karaciğerin global olarak perfüzyon görüntülemesi dual kan akımı sebebi ile hem portal venin hem de hepatik arterin ayrı ayrı değerlendirilmesini gerektirmektedir. Gerek siroz gelişim sürecinde, gerekse primer veya metastatik karaciğer tümörlerinde dual kan akımının redistribüsyonu söz konusudur. Malign natürdeki neoplaziler yalnızca arteriyel beslenmektedirler. Karaciğer perfüzyon BT değerlendirmesi ile sirotik süreçte karaciğer parankimindeki kan akımı değişiklikleri saptanabildiği gibi tümörlerin arteriyel ve portal venöz fazdaki kan akımları da belirlenebilmektedir (28, 109). PBT karaciğerin primer veya metastatik tümörlerinde; non-invaziv olarak tümör anjiyogenezini, neovaskülarizasyonu, tümör agresifliğini gösterebilir ve tedavi etkinliğini değerlendirmede kullanılabilir (110). Ancak yüksek radyasyon dozları ve farklı okuyucular tarafından değerlendirildiğinde perfüzyon parametrelerinin değişkenlik gösterebilmesi pBT için en önemli sorunlardır (111).

2.6.2. Kontrastlanma fizyolojisi

İntravenöz kontrast madde verilmesini takiben kontrast dokular içerisinde dağılır ve BT'de doku dansitesinin artmasına sebep olur. Damarlar içindeki ve dokulardaki iyot konsantrasyonu sonuç olarak artan atenüasyon ile doğru orantılıdır

(112). Atenüasyondaki bu zamansal değişikliklerin kaydedilip analiz edilmesi perfüzyon hesaplamalarına olanak sağlamaktadır (112). Kontrast madde verilmesini takiben doku kontrastlanması, kontrastın intravasküler ve ekstravasküler kompartmanda dağılımına bağlı olarak iki ayrı faza ayrılabilir (113).

Kontrast madde enjeksiyonundan sonra ilk fazda kontrastlanma esas olarak intravasküler alandaki kontrasta bağlıdır (113). Daha sonra ikinci fazda kontrast intravasküler kompartmandan ekstravasküler kompartmana kapiller bazal membran aracılığıyla geçer ve böylelikle bu fazda kontrastlanma hem intravasküler hem de ekstravasküler kompartmanda dağılan kontrasta bağlıdır (113). Bu fizyoloji sebebiyle ilk fazda kontrastlanma daha büyük oranda kan akımı (*blood flow, BF*) ile belirlenirken ikinci fazda kontrastlanma kan hacmine (*blood volume, BV*) ve kapiller damarların kontrast maddeye olan geçirgenliğine (*permeability*) bağlıdır (113).

2.6.3. ÇKBT ile perfüzyon değerlendirmede matematiksel modelleme teknikleri

İlgilenilen dokudan hızlı ve sıralı bir şekilde görüntüler elde edilerek, intravenöz kontrast madde enjeksiyonunu takiben dokudaki zamansal atenüasyon değişikliklerini kaydetmek mümkündür. Böylelikle perfüzyon ölçümleri ve permeabilite değişiklikleri gibi iki temel fonksiyonel BT kriteri, elde edilen BT datasından hesaplanır (113). PBT ile elde edilen doku kanlanması ait bilgilerin kantifikasyonu, dokudan ve vasküler sistemden alınan datanın kullanılması ile matematik modelleme teknikleri tarafından yapılır. Dinamik BT datasından elde edilen çeşitli perfüzyon parametrelerinin kantifikasyonu için en sık iki analitik metod kullanılır: Kompartman analizi ve Dekonvolüsyon analizi (114, 115). Her iki metod da doku vaskülaritesini hesaplamak için zamansal atenüasyon değişimi bilgisine ihtiyaç duyar (Grafik 2.1 ve 2.2). Perfüzyon ölçüm sonuçları iki analiz için de benzerdir (116) ancak her iki metodun da avantajlı ve dezavantajlı olduğu farklı noktalar (teorik kabulleri, harekete ve gürültüye olan duyarlılıkları gibi) vardır (115).

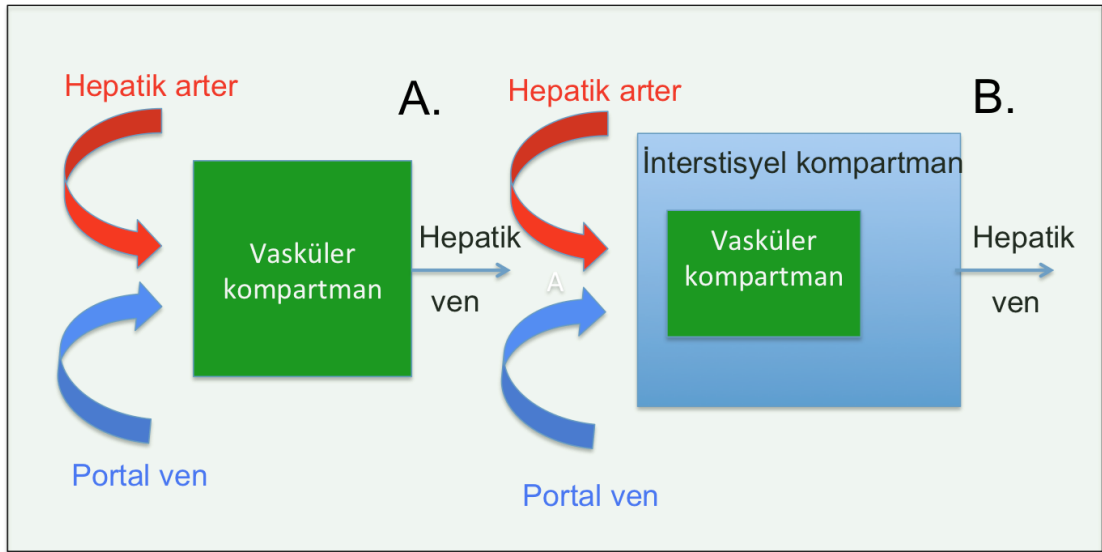
2.6.3.1. Kompartman analizi

Bu matematik modelleme tekniği, tek ya da çift kompartman modeline dayanır (Şekil 2.2). Tek kompartman modelinde doku perfüzyonu, isminden de

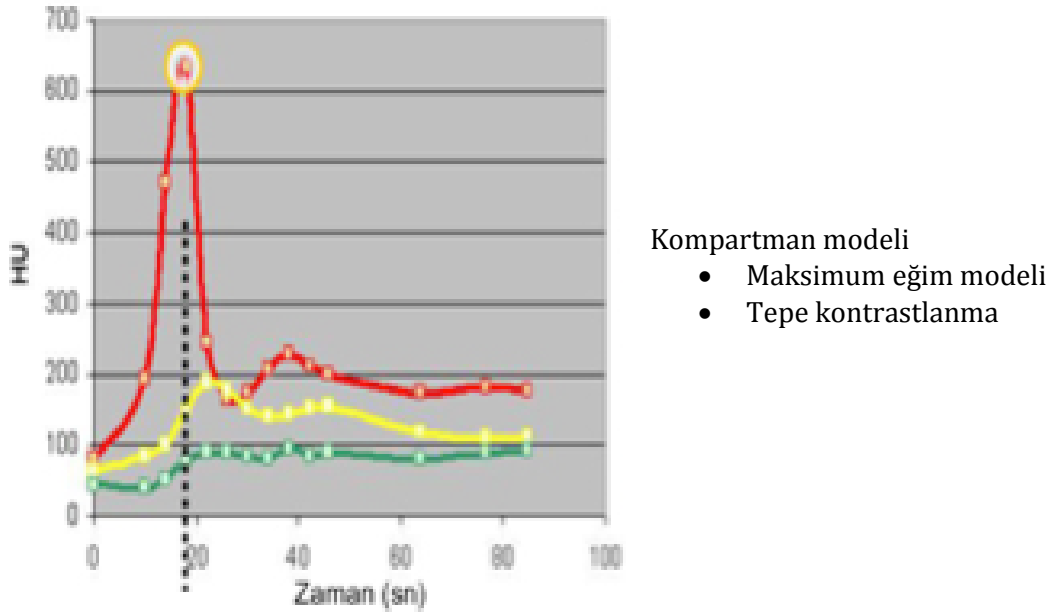
anlaşıldığı gibi, intra- ve ekstravasküler alanları tek kompartman olarak kabul edilir. Perfüzyonu, arteriyel kontrastlanma ve atenüasyona bağlı olarak, doku konsantrasyon eğrisinin maksimum eğimine ya da tepe yüksekliğine göre hesaplar (115, 117, 118).

Çift kompartman modeli ise kapiller permeabilite ve kan hacmi için kullanılır (115, 117, 118). Bu model intra- ve ekstravasküler alanları ayrı kompartmanlar olarak kabul eder ve perfüzyon parametrelerini Patlak analizi denilen bir tekniği kullanarak hesaplar. Patlak analizi aslında nükleer tıpta *post-processing* amacıyla kullanılan bir teknik olup intravasküler olarak verilen nükleer işaretli ajanın (*tracer*) doku ve kandaki konsantrasyonlarından yola çıkarak maddenin dokuya alımını hesaplar (Grafik 2.1). PBT’de de basitçe kontrast maddenin intravasküler alandan ekstravasküler alana geçişini kantifiye eder (117).

Kompartman analiz modeli kontrast bolusunun inceleme süresince ilgili dokuda kaldığını kabul ettiğinden hızlı vasküler geçişin olduğu organlarda perfüzyon değerlerini olduğundan daha az gösterebilir.



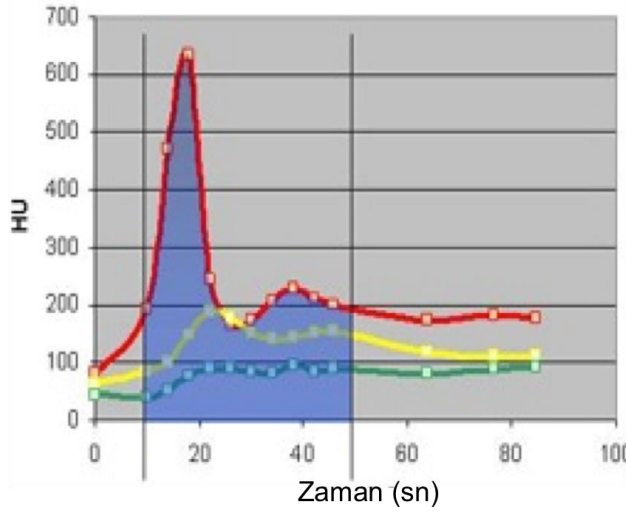
Şekil 2.2. (A) Tek kompartman modeli. (B) Çift kompartman modeli.



Grafik 2.1 Kompartment modelindeki HU-zaman grafiği. Analiz, tepe arteryal kontrastlanmaya göre yapılır. Kırmızı çizgi; arter için zaman-atenüasyon grafiği, sarı çizgi; doku için zaman-atenüasyon grafiği, yeşil çizgi; ven için zaman-atenüasyon grafiği, küçük yuvarlaklar (°); tarama noktaları.

2.6.3.2. Dekonvolüsyon analizi

Bu matematik modelleme tekniği, doku ve arteryal alan için oluşturulan zaman-konsantrasyon eğrilerine dayanır ve kan akımı sabitken dokudaki kontrast madde konsantrasyonunun arteryal konsantrasyon ile lineer olarak doğru orantılı olduğunu kabul eder (114, 115, 117). Böylelikle eğrinin tepe yüksekliği doku perfüzyonunu, eğri altında kalan alan da rölatif kan hacmini hesaplamak için kullanılır (115) (Grafik 2.2). Bir başka deyişle tek bir eğri (zaman-konsantrasyon) ile doku perfüzyonunu hesaplamaya çalışır. Bu nedenle kompleks mikrosirkülasyona sahip organlarda bu analiz uygun sonuçlar vermemektedir.



Dekonvolüsyon modeli

- Eğri altında kalan alan

Grafik 2.2 Dekonvolüsyon modelindeki HU-zaman grafiği. Analiz, eğri altında kalan alanlara göre yapılır. Kırmızı çizgi; arter için zaman-atenüasyon grafiği, sarı çizgi; doku için zaman-atenüasyon grafiği, yeşil çizgi; ven için zaman-atenüasyon grafiği, küçük yuvarlaklar (°); tarama noktaları.

2.6.4. PBT’de görüntüleme protokolleri

Tipik perfüzyon protokolü kontrastsız bazal görüntüler ile başlar ve intravenöz kontrast madde enjeksiyonunu takiben alınan sıralı dinamik görüntüler ile sonlanır. Dinamik data, ölçülmek istenen fizyolojik parametreye göre ilk geçiş çalışması (*first pass study*) ya da gecikmeli çalışmayı (*delayed study*) ya da her ikisini de içerir (115). İlk geçiş çalışması, ilk 45-60 saniyelik sürede alınan görüntüleri içerir ve perfüzyon (kan akımı) ve kan hacmini hesaplamak için kullanılır. Vasküler permeabiliteyi hesaplamak için ise mutlaka 2-10 dakika arasında değişen sürelerde gecikmeli fazda görüntüler alınmalıdır (115, 117).

Hangi protokolün kullanılacağı kullanılan matematik modele de bağlıdır. Dekonvolüsyon metodu gürültüye daha az hassas olduğundan daha düşük tüp akımları ile kullanılabilir (115, 117). Kompartman metodunun gürültüye hassas olmasının nedeni perfüzyon değerlerini hesaplamak için yalnızca üç döneme ait imajı kullanmasıdır. Bu dönemler bazal, maksimum doku kontrastlanmasının hemen öncesi ve hemen sonrasıdır. Bu nedenle bu zamanlara denk gelen taramalarda oluşabilecek gürültü perfüzyon hesaplamalarında yalnızlıklara neden olabilir ve bu sebeplerle dinamik çalışmada daha yüksek tüp akım akımı değerleri (50-250) ve

daha az imaj frekansları kullanılmalıdır (22, 28, 119). Ancak yüksek tüp akım değerleri de hasta dozunu arttıracığından firmalar bu modeli kullanan yazılımları için gürültü giderme amaçlı temporal maksimum intensite projeksiyon imajları oluştururlar ve bunlar kullanılarak hem hesaplamalarda oluşabilecek yanlışlıklar engellenmiş olur hem de hastanın aldığı radyasyon dozu düşük tüp akımı kullanımına bağlı olarak azalır.

Perfüzyon hesaplamalarında kullanılacak görüntüler için protokolün en önemli noktalarından biri de intravenöz enjeksiyon ile verilen kontrast madde bolusudur. Kompartman analizi metodunda yeterli perfüzyon değerlendirme için kısa ve keskin bir bolusa ihtiyaç vardır. Bu nedenle 40-50 mililitrelik küçük bir kontrast bolusu 5-7 ml/sn gibi yüksek bir hızla verilir (114, 115). Bu hızlara elle yapılan enjeksiyonda ulaşılamayacağından pBT tetkiki için mutlaka kontrast madde pompasına ihtiyaç vardır. Dekonvolüsyon analizi metodu ise düşük hızlardaki enjeksiyonu tolere edebilir ancak yine de kontrast maddeyi yüksek hızlarda vermek maksimum doku kontrastlanması ve sinyal/gürültü oranı için daha faydalı olacaktır (114, 115).

Firmaların perfüzyon hesaplamaları için ürettikleri yazılımlar da farklı analitik modelleri kullanmaktadır. *GE (General Electric)* dekonvolüsyon modelini, *Philips* ve *Siemens* ise çift kompartman modelini kullanan yazılımlar kullanmaktadır (120).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Popülasyonu

Bu prospektif araştırmaya 1 Mart 2012-30 Kasım 2013 tarihleri arasında karaciğer metastazı saptanan 21 hasta (16 erkek, 5 kadın) dahil edilmiş olup toplamda 53 karaciğer pBT tetkiki yapılmıştır. Hastaların yaş ortalaması 60.4 (yaş aralığı 29-87)'tü. Çalışma için etik kurulundan onay alınmış ve tüm hastalar da çalışmaya yazılı olarak onay vermişlerdir.

Geçirilmiş hepatik cerrahi öyküsü, önceden kemoterapi alımı, 1 cm'den küçük metastazı olan hastalar, serum bilirubin yüksekliği (> 3 mg/dL), serum kreatinin yüksekliği (>1.5 mg/dL), portal ven trombozu, primer tümörün doku tanısı olmayan hastalar ile vücudunda metalik stent, cerrahi implant ya da protezi olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Kanda bilirubin seviyesi yüksek hastaların çalışmaya dahil edilmemesinin sebebi bilirubin yüksekliğinin karaciğer beslenmesini etkileyebilecek ve perfüzyon hesaplamalarında değişikliklere yol açabilecek olma ihtimalidir. PBT tetkikleri kemoterapi öncesinde ve kemoterapi sonrası 7. gün, 1. ay ve 2. ayda yapıldı. 6 hasta bu dört ayrı zamandaki pBT tetkiklerine katıldı. 6 hasta üçüne, 2 hasta ikisine ve kalan 7 hasta da yalnızca birine katıldı. Tüm hastalara kemoterapi öncesinde pBT yapıldı.

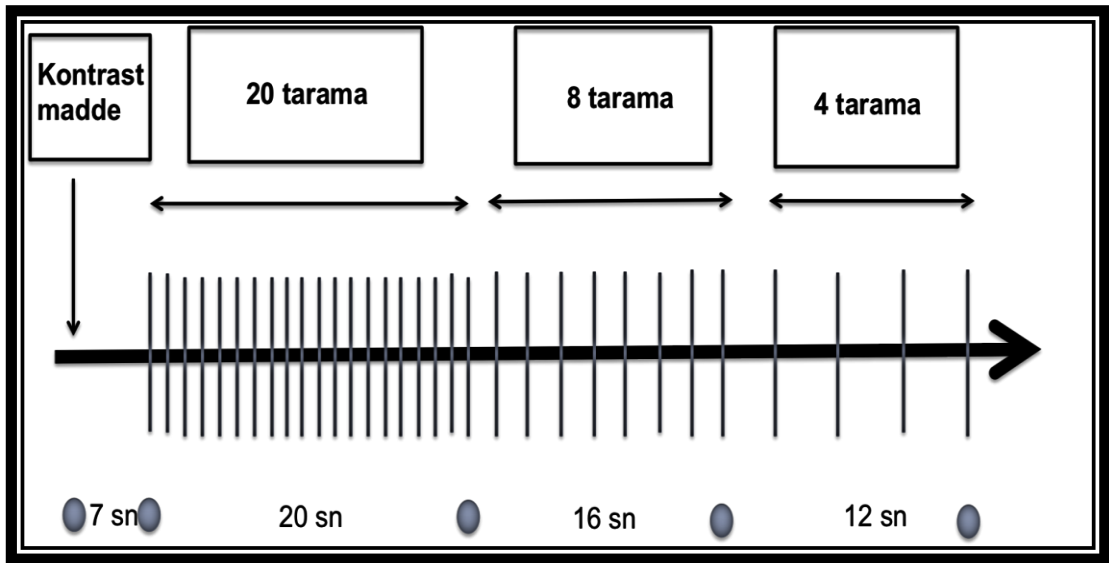
3.2. Görüntüleme protokolü

3.2.1. Karaciğer pBT tekniği

Çalışmamızda pBT için adaptif 4 boyutlu spiral modda (bir gantri dönüşünde 4 kesit) çift tüplü 64 dedektörlü birinci jenerasyon BT cihazı (*Definition, Siemens Medical Systems; Erlangen, Germany*) kullanıldı. Metastazların ilk lokalizasyonu için öncelikle nefes tutturulmaksızın kontrastsız karaciğer görüntüleri alındı. Metastaz lokalize edildikten sonra en büyük metastazı içine alacak şekilde 2 cm'lik tarama alanı belirlendi. Ardından bu tarama alanının yine nefes tutturulmadan dinamik olarak volumetrik görüntülemesi yapıldı. 18 gauge iğne ile açılan damar yolundan, 7 saniyelik bekleme süresini takiben 5-6 ml/sn hızla, otomatik enjektör yardımıyla toplamda 50 ml non-iyonik iyotlu kontrast madde enjeksiyonu yapıldı.

Doku kontrastlanmasının daha iyi olması için kontrast madde enjeksiyonu bitince 30 ml salin infüzyonu ile devam edildi.

Dinamik BT datasını elde ederken kullanılan BT parametreleri: masa hızı 2.25 cm/sn, 80 kVp, 80 mAs, 512x512 matrix, gantri rotasyon hızı 0.33 sn, 24x1.2 dedektör konfigürasyonu, 3 mm rekonstrüksiyon kesit kalınlığı. Sine faz görüntüler toplamda 32 taramadan oluşmaktadır. İlk 20 sine tarama her 1.5 saniyede bir, sonraki 8 tarama her 2 saniyede bir ve son 4 sine tarama ise her 3 saniyede bir alınmıştır (Şekil 3.1). Perfüzyon incelemesi için toplam tarama süresi 48 saniyedir. Hastanın rutin toraks ve abdomen BT'si perfüzyondan 65-70 saniye sonra ilaveten 50 ml non-iyonik iyotlu kontrast madde 3 ml/sn hızla enjekte edilerek yapıldı. Tüm görüntüler çekimi takiben ayrı bir iş istasyonuna gönderildi. Tüm pBT tetkiklerinde radyasyon dozu, abdomen için doku ağırlık faktörü (k değeri) 0,015 kabul edilerek hesaplandı (121, 122).



Şekil 3.1 PBT tarama protokolü. Görüntüler 32 ayrı zaman noktasında alındı.

3.2.2. Karaciğer pBT data analizi

53 pBT tetkikine ait ham görüntüler iş istasyonunda özel bir perfüzyon yazılımına (syngo VPCT Body, Siemens Healthcare, Forchheim, Almanya) yüklendikten sonra iki ayrı radyolog tarafından (biri 25 yıllık abdomen BT tecrübesinde, diğeri 3 yıllık pBT tecrübesinde) iki ayrı zaman diliminde (her iki

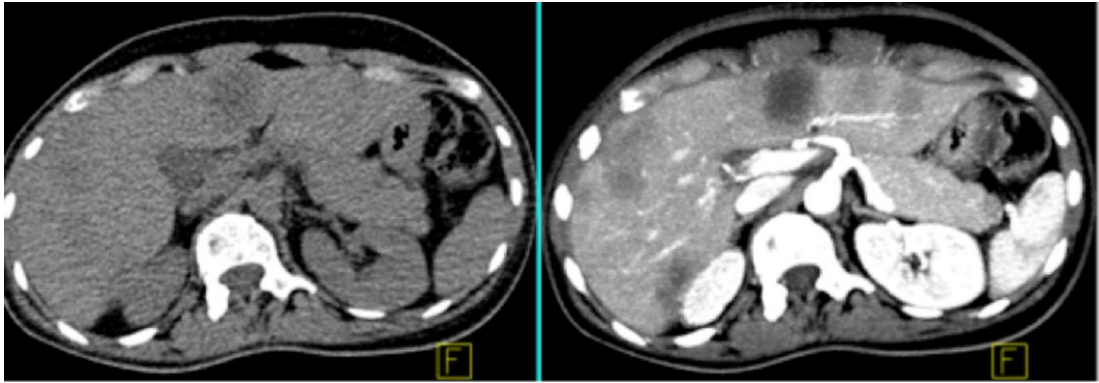
radlyolog birbirinden bağımsız olarak birer ay ara ile iki kez perfüzyon datasını değerlendirdi.

Analiz için iş istasyonunda ham görüntüler *VPCT Body* aplikasyonu ile açıldı. Karaciğer preseti seçilerek kesitler yüklendi. Perfüzyon yazılımı kesitleri üç planda da gösterirken bir tane de *temporal maximum intensity projection (TMIP)* görüntüsü oluşturup hareket artefaktları ve teknik parametrelerdeki değişikliklere bağlı oluşan gürültüyü minimuma indirip hedef alan seçimini kolaylaştıran bir imaj sağladı. TMIP görüntüsü, taranan 2 cm'lik alandan 48 saniye süresince oluşan kesitlerin üstüste getirilip birleştirilmesi ile meydana geldi ve referans görüntü olarak kullanıldı (Resim 3.1.). Ardından segmentasyon aşamasına geçildi. TMIP görüntü üzerinden karaciğer sınırları içeren bir hedef alan (*region of interest*) elle serbest olarak çizilip kalan dokular dışlandı (Resim 3.2.). Bu hedef alan her üç plana da yansıtılıp hacim olarak belirlendi (VOI). Daha sonra aortaya yine elle serbest olarak bir hedef alan çizildi ve aortadaki maksimum *Hounsfield Unit (HU)* değeri ve hesaplamalar için baz alınacak arteryal kontrastlanma belirlendi (Resim 3.3.). Bu değerden yola çıkarak sınırları elle serbest olarak belirlenen karaciğer içerisindeki, karaciğer dışındaki ve aortadaki kontrastlanmayı gösteren bir zaman-atenüasyon (HU) grafiği oluşturuldu (Resim 3.3.). Bu noktada hesaplamalarda hata oluşmaması için hedef alan içerisinde 150 HU ve hedef alan dışında 50 HU üzerindeki yapılar (böbrek korteksi, kemik, kalsifikasyon, viseral arterler gibi) dışlandı. Bu eşik değerler değerlendiriciler tarafından da değiştirilebilir özellikteydi ancak tüm hastalarda aynı eşik değerler kullanıldı. Bu HU-zaman grafisinden *baseline*; kontrast madde aortaya gelmeden her hangi bir zaman, *earliest start*; aorta içerisinde kontrastın ilk görüldüğü zaman, *latest start*; dokudaki en son kontrastlanma zamanı, *earliest peak*; en erken tepe kontrastlanma, *latest peak*; dokudaki en son tepe kontrastlanma, *Patlak start*; Patlak analizinin başladığı zaman ve otomatik şift; saniyeler içerisindeki arteryal şift değerleri belirlendi ve hesaplamalarda kullanıldı.

Ardından portal ven ve dalak seçimi yapıldı (Resim 3.4.). Bu da karaciğerin dual kanlanması nedeniyle hedef alan içerisindeki dokunun ne kadarının arteryal ne kadarının portal venöz beslendiğini belirlemek amacıyla yapıldı. Dalak seçimi ile de tepe dalak kontrastlanma zamanından karaciğer kontrastlanması arteryal ve portal venöz olarak ikiye ayrıldı ve hesaplamalar bu değerlere göre yapıldı MIP, BF, BV,

permeabilite, ALP, PVP ve HPI'dan oluşan renkli perfüzyon haritaları elde edildi (Resim 3.5.). Bu haritalar dinamik görüntülerden fizyolojik parametrelerin piksel piksel hesaplanması ve daha sonra uygun bir şekilde renklendirilmesi ile ticari bir yazılım tarafından otomatik olarak yapıldı

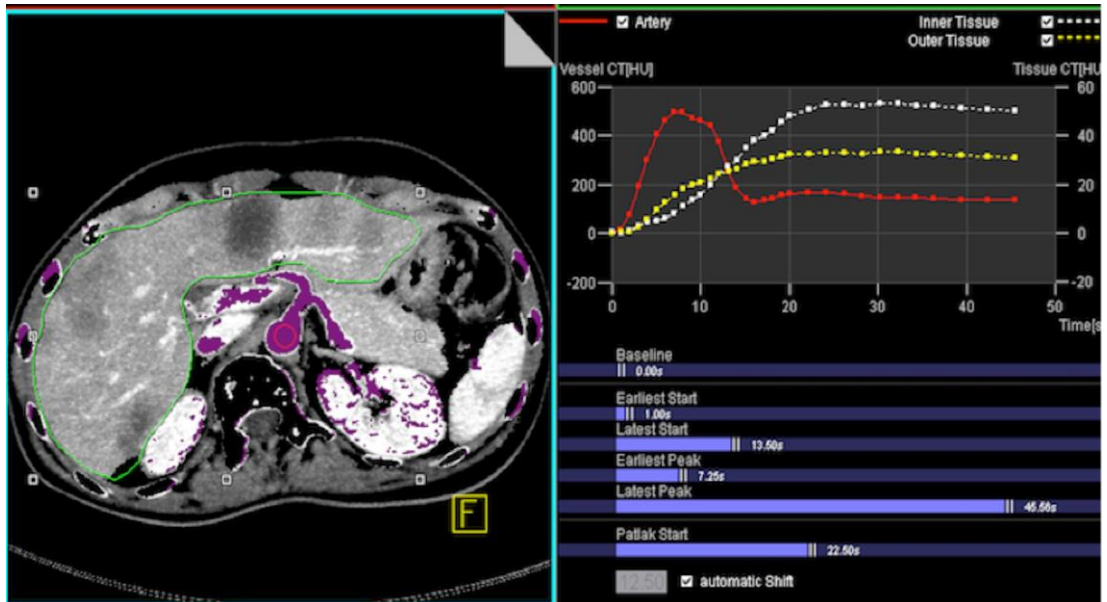
Bu haritalarda her tetkik için tüm karaciğer, tüm metastaz, normal karaciğer ve metastaz duvarından oluşan dört adet hedef alan seçildi (Resim 3.6.). Hedef alanlar çizilirken parsiyel volüm etkilerinden ve komşu hepatik arter ya da portal venden kaçınıldı. Bu hedef alanlar için ayrı ayrı perfüzyon parametreleri kaydedildi. Hedef alanlar çizilirken mümkün olduğunca vasküler yapılar dahil edilmemeye çalışıldı. Tüm karaciğer için çizilen hedef alan, kesitler dahilindeki karaciğer sınırlarından geçecek şekilde çizildi. Seçilen metastazın tümünü kapsayan hedef alan metastaz etrafındaki kontrastlanan rimi de kapsayacak şekilde çizildi. Normal karaciğer için hedef alan serbest olarak metastaz bulunmayan ve normal görünen herhangi bir karaciğer parankim alanında çizildi. Metastaz duvarı için hedef alan hipodens metastaz etrafındaki kontrastlanan rime çizildi.



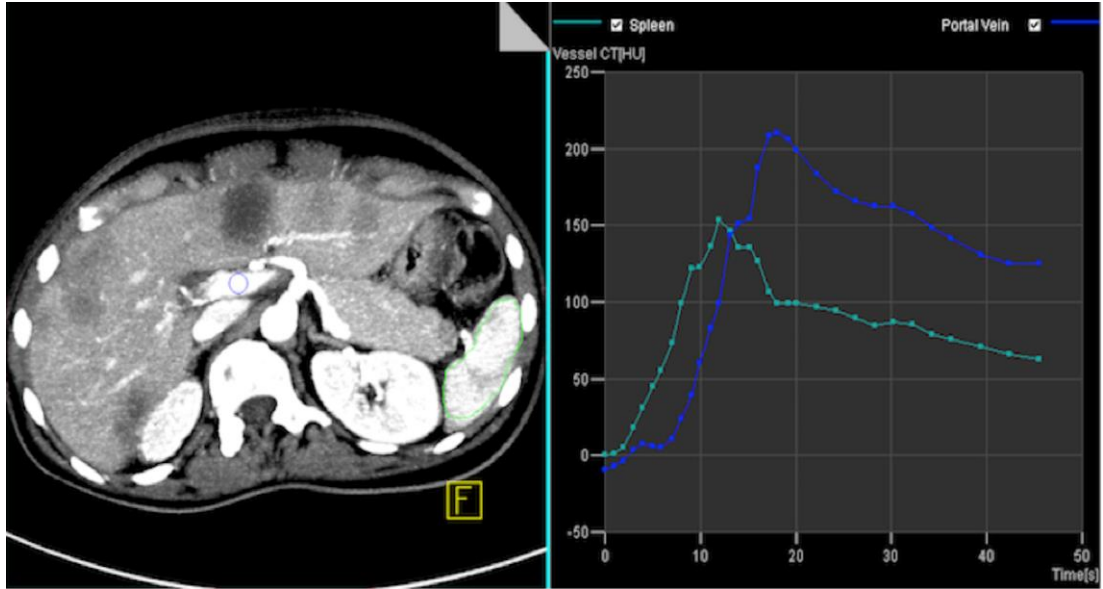
Resim 3.1. Analiz başlangıcı. Tarama alanının ortasından geçen kesitte kontrastsız (solda) ve *temporal maximum intensity projection (TMIP)* görüntüsü (sağda).



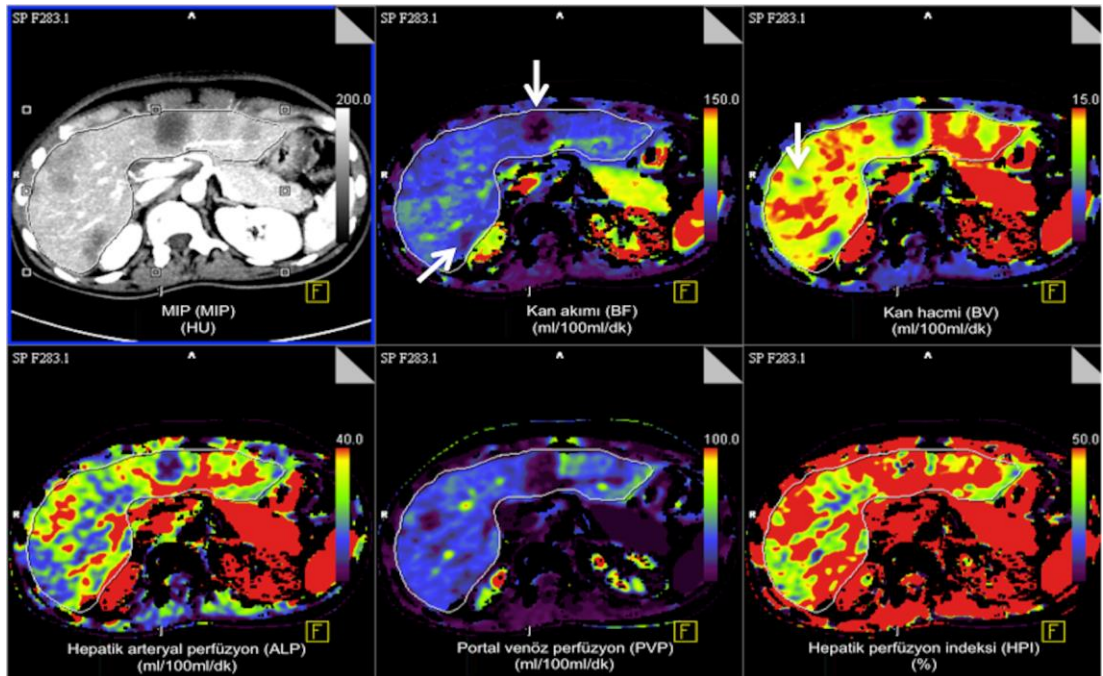
Resim 3.2. Analizde ikinci basamak. Segmentasyon; serbest olarak elle karaciğer sınırlarının çizimi.



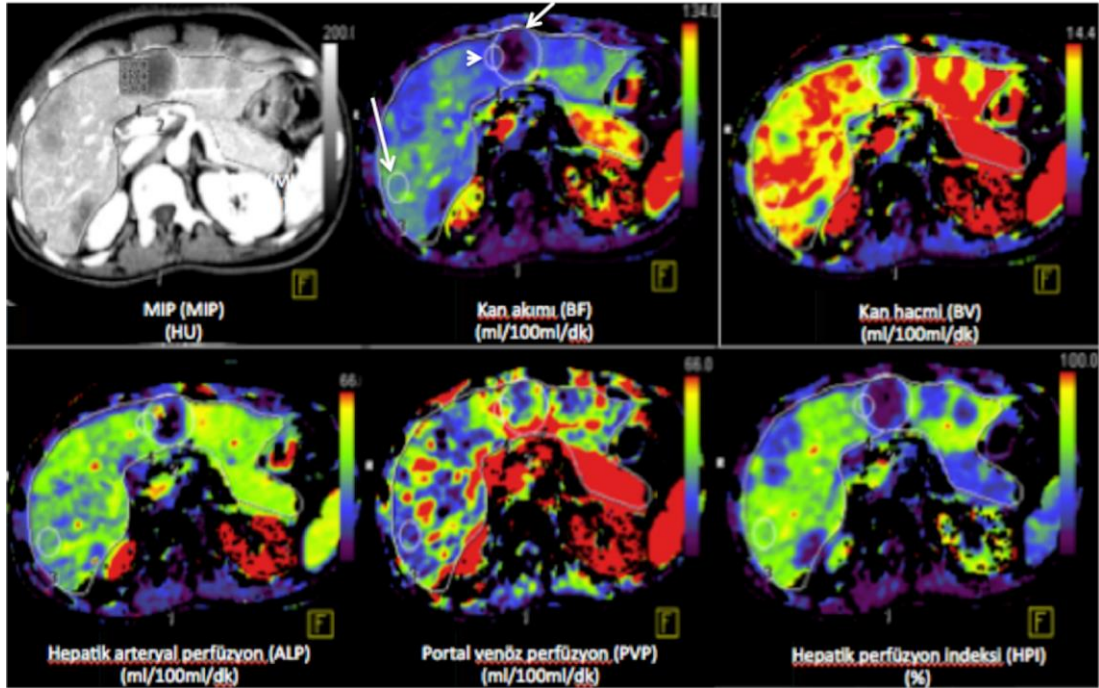
Resim 3.3. Analizde üçüncü basamak. Aortada maksimum kontrastlanmanın belirlenmesi, çizilen hedef alan içinde ve dışında kalan dokulara ait zaman-atenüasyon grafiği. Belirlenen eşik değerlerin üzerinde kalan dokular dışlanmıştır (aorta, vertebra ve kostalar).



Resim 3.4. Analizde dördüncü basamak. Portal venin ve dalağın belirlenmesi amacıyla serbest olarak elle çizilen hedef alanlar ve elde edilen zaman-atenüasyon grafiği (Bilgisayarlı tomografi kesitinde mavi yuvarlak; portal vene ait hedef alan, yeşil yuvarlak; dalağa ait hedef alan).



Resim 3.5. Hesaplamalar sonrasında elde edilen yalnızca tüm karaciğere ait perfüzyon haritaları. Görsel değerlendirmede kemoterapi sonrasında alınan pBT’de metastatik lezyonlar (oklar) perfüzyon değişiklikleri nedeniyle hemen seçilebiliyor.



Resim 3.6. Analizde son basamak. Tüm karaciğer, metastazın tümü, normal karaciğer ve metastaz duvarına serbest olarak elle çizilen hedef alanlara ait perfüzyon haritaları. Metastazın tümünün duvarla birlikte seçimi (kısa ok), duvara ait hedef alan (ok başı) ve normal görünen karaciğer dokusuna ait hedef alan (uzun ok).

3.3. İstatistiksel Analiz

Tanımlanan parametreler için okuyucuların yaptıkları ölçümlerde kendi içlerindeki uyumluluk derecesini ölçmek için öncelikle saçılım grafiği ile görsel olarak değerlendirme yapılmış ve daha sonra regresyon analizi ile test edilmiştir. Saçılım grafiğinde eğer kişi kendi içinde uyumlu ise eğimin 1 olduğu $x=y$ doğrusu olmalı ve doğru 0 noktasından başlamalıdır.

Okuyucuların birbirleri arasındaki uyumluluk derecesini ölçmek için ise Bland-Altman grafiği ile görsel olarak değerlendirme yapılmıştır. Ardından okuyucuların birbirleri arasındaki ve kendi içlerindeki uyumluluğu kantifiye etmek her bir parametre için sınıf-içi korelasyon katsayısı (SİKK) hesaplanmıştır. SİKK'nın 1'e yakın olması ve Bland-Altman gösteriminde doğrunun olabildiğince 0 noktasından

geçmesi, değerlerin ortalama etrafında ve güven aralığı içerisinde rastgele dağılması uyumluluk olarak kabul edilmiştir.

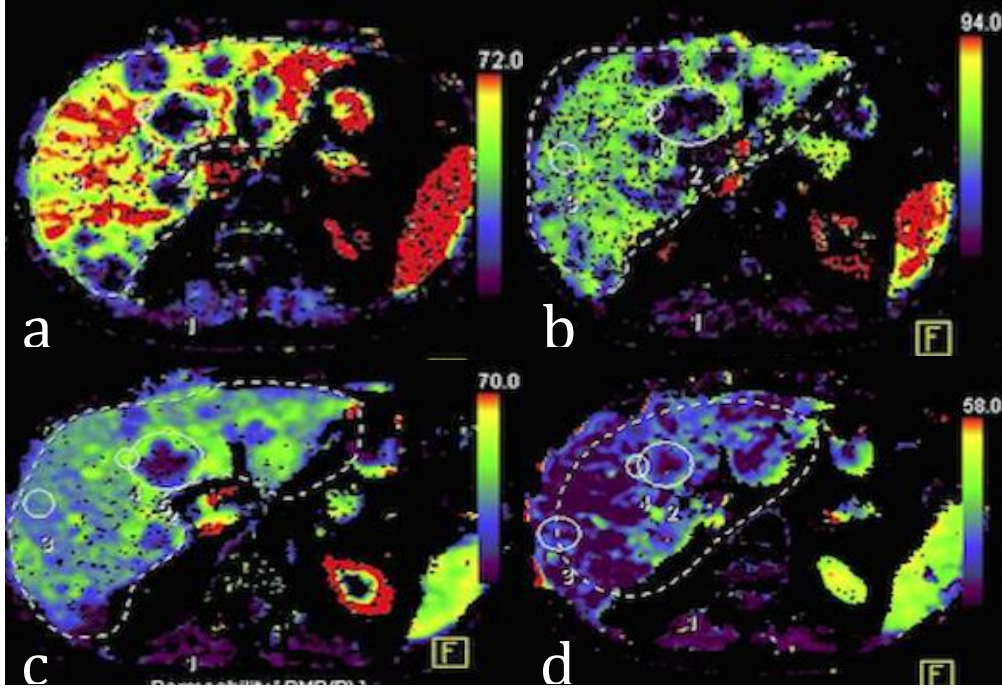
Tüm istatistiksel değerlendirmeler SSPS (*Statistical Package for the Social Sciences*, İBM, ABD) programı ile yapıldı ve $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

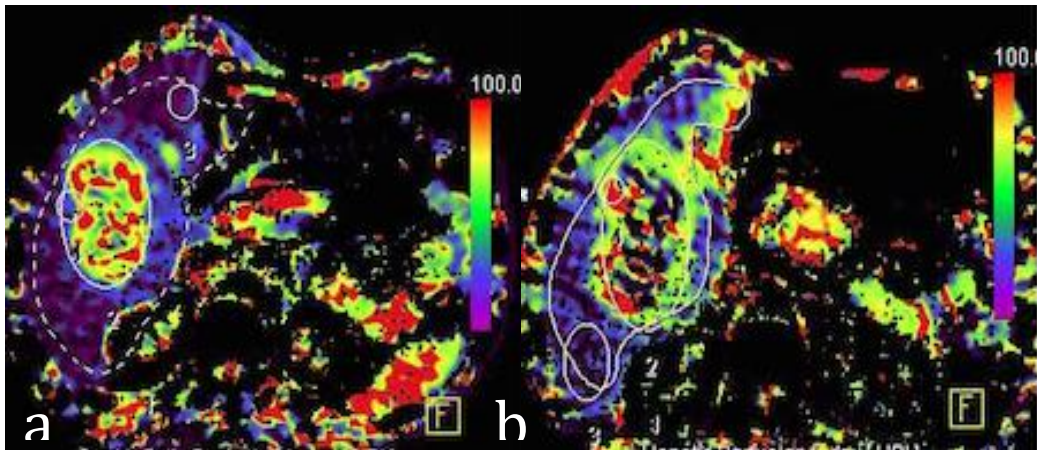
Yapılan 53 pBT tetkikinden elde edilen datanın analizi ile her iki radyolog tarafından iki ayrı zaman diliminde birbirlerinden bağımsız olarak ölçülen perfüzyon parametrelerine ait ortalama değerler ve standart sapmaları tablo 4.1’de verilmiştir. Bu parametrelerin radyologların kendi içlerindeki ve birbirleri arasındaki uyumluluk ya da değişkenlik derecesini gösteren değerlendirme sonuçları tablo 4.2, saçılım ve Bland-Altman grafiklerine ait örnekler ise 4.1-4.4 no’lu grafiklerde gösterilmiştir.

Çalışmada yer alan 23 hastanın 14’ünde kolon adenokarsinomu, 4’ünde rektum adenokarsinomu, 2’sinde pankreas adenokarsinomu, 1’inde pankreas nöroendokrin tümörü, 1’inde malign melanom ve diğer bir hastada da feokromasitoma tanıları mevcut olup karaciğer metastazları vardı. Sınırlı sayıdaki pBT tetkiki ile erken dönemde tümör cevabının öngörülebilmesi amacıyla yapılan istatistiksel analiz hasta sayısının az olmasından dolayı değerlendirmede yeterli olmamıştır. Ancak tümör cevabının öngörülebilmesi amacıyla az sayıdaki hastadan elde edilen perfüzyon haritalara ait örnekler resim 4.1-4.2’de gösterilmiştir.

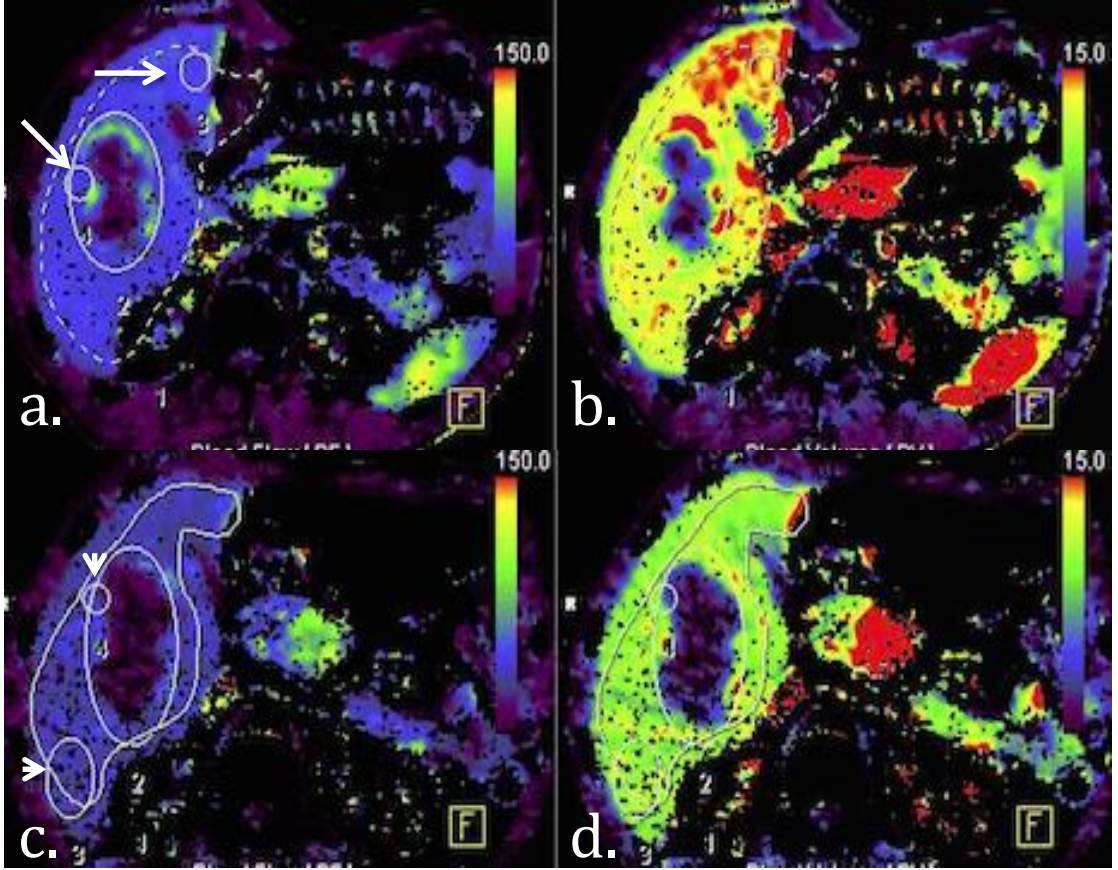
Tüm tetkikler 2 cm tarama uzunluğuna ilk 20 saniyede 20 tarama, sonraki 16 saniyede 8 tarama ve son 12 saniyede 4 tarama yapılarak toplam 48 saniye süresinde elde edildi. Tüm tetkiklerde aynı BT parametreleri kullanıldığından DLP değerleri her tetkik için 195 mGy.cm’di ve $k=0,015$ kabul edilerek yapılan efektif doz hesaplamasında her karaciğer pBT için efektif doz miktarı 2,9 mSv olarak kaydedildi.



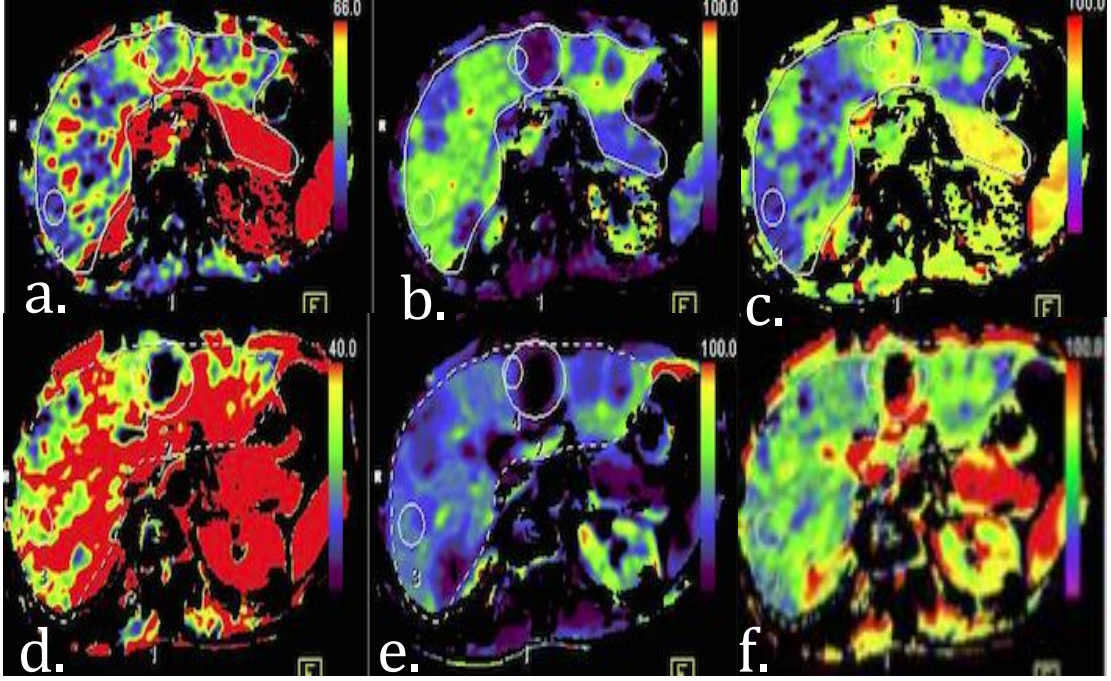
Resim 4.1. Pankreas adenokarsinomu ve karaciğer metastazları ile takip edilen hastaya ait permeabilite haritaları. Kemoterapi öncesi (a), ve sonrasında 7. gün (b), 1. ay (c) ve 2. ayda (d) yapılan pBT tetkikleri, hedef alan çizilen metastatik lezyonda ve tüm karaciğerde permeabilite azalması dikkati çekiyor. Daha sonraki takiplerde karaciğer metastazları küçülerek regresyon gösterdi.



Resim 4.2. Kolon karsinomu metastazı bulunan hastaya ait HPI haritaları. Kemoterapi öncesi (a) ve sonrası 7. günde (b) yapılan pBT'ler metastazdaki arteriyel kanlanmanın 7. günde dahi azalmaya başladığını gösteriyor. Daha sonraki takiplerde karaciğer metastazı büyüme göstermeyerek stabil olarak kaldı.



Resim 4.3. Resim 4.2.'deki aynı hastaya ait kemoterapi öncesinde (a, b) ve sonrasında 7. günde (c, d) yapılan pBT'lere ait BF ve BV haritaları. Hem BF'de hem de BV'de 7. günde olan azalma dikkati çekiyor. Normal karaciğere ve metastaz duvarına çizilen hedef alanların a'da (oklar), c'den (ok başları) farklı yerleşimlerde olduğuna dikkat ediniz.



Resim 4.4. Kolon karsinomuna bağlı karaciğer metastazları olan hastada kemoterapi öncesi (a, b, c) ve sonrasında 1. ayda (d, e, f) yapılan pBT'lere ait ALP (a, d), PVP (b, e) ve HPI (c, f) haritaları. Hedef alan çizilen metastazda ve tüm karaciğerde arteriyel kanlanma artışı ile portal venöz kanlanmadaki azalma dikkati çekiyor. Bu bulgu HPI haritalarında da teyit ediliyor. Daha sonraki takiplerde karaciğer metastazları büyüyerek progresyon gösterdi.

Tablo 4.1. Belirlenen hedef alanlar için okuyucuların farklı zamanlarda ölçtükleri parametrelerin ortalamaları. (KC; karaciğer, Mx; metastaz).

	<u>Radyolog-1</u>	<u>Radyolog-2</u>	<u>Radyolog-1</u> (ikinci bakı)	<u>Radyolog-2</u> (ikinci bakı)
<u>MIP</u>				
KC	175,84 ±24,91	174,26 ±22,32	174,84 ±26,24	171,13 ±23,75
Mx	158,76 ±36,12	158,54 ±33,94	152,47 ±30,80	158,02 ±34,51
Normal doku	180,19 ±25,63	179,43 ±23,19	182,08 ±25,38	180,69 ±25,22
Mx duvarı	177,62 ±34,44	177,33 ±30,32	174,13 ±27,21	174,03 ±32,02
<u>BF</u>				
KC	37,83 ±11,85	37,87 ±12,32	36,93 ±12,63	37,47 ±12,41
Mx	27,59 ±11,99	28,65 ±12,04	25,17 ±13,04	28,97 ±12,34
Normal doku	40,50 ±16,16	41,11 ±14,79	41,85 ±21,30	45,86 ±20,00
Mx duvarı	37,38 ±15,89	36,19 ±14,82	35,15 ±13,82	37,00 ±14,69
<u>BV</u>				
KC	9,98 ±3,40	9,78 ±3,41	9,80 ±3,46	9,68 ±3,29
Mx	6,99 ±3,21	7,13 ±2,96	6,28 ±2,97	7,02 ±2,78
Normal doku	10,79 ±3,83	10,98 ±4,28	10,93 ±4,30	11,46 ±4,51
Mx duvarı	9,98 ±4,10	9,90 ±3,70	9,14 ±3,31	9,53 ±2,98
<u>PERMEABİLİTE</u>				
KC	39,64 ±11,63	39,98 ±12,56	39,9 ±12,28	40,37 ±10,95
Mx	30,00 ±10,24	31,86 ±11,20	28,89 ±12,19	31,17 ±10,06
Normal doku	41,72 ±17,09	44,00 ±14,25	42,97 ±17,12	42,24 ±13,52
Mx duvarı	39,17 ±13,89	42,53 ±14,56	36,46 ±15,25	40,32 ±12,79
<u>ALP</u>				
KC	34,4 ±42,09	45,2 ±42,75	35,2 ±30,72	29,2 ±48,36
Mx	33,20 ±31,63	35,97 ±37,34	38,24 ±43,97	47,24 ±113,02
Normal doku	30,48 ±38,79	34,76 ±49,49	42,52 ±68,48	50,56 ±135,20
Mx duvarı	39,63 ±45,04	39,73 ±53,05	50,31 ±65,27	59,59 ±139,4
<u>PVP</u>				
KC	58,60 ±39,29	52,37 ±46,56	57,77 ±54,14	51,89 ±36,03
Mx	37,58 ±25,16	30,15 ±17,19	35,01 ±31,20	34,28 ±27,61
Normal doku	60,67 ±38,34	50,36 ±33,34	57,57 ±41,56	50,41 ±33,61
Mx duvarı	48,95 ±37,17	39,43 ±25,79	44,27 ±38,09	37,49 ±25,85
<u>HPI</u>				
KC	37,07 ±19,07	38,63 ±19,34	40,33 ±23,13	42,76 ±21,92
Mx	48,35 ±21,44	52,58 ±23,84	49,08 ±23,32	52,33 ±24,10
Normal doku	29,54 ±25,57	32,54 ±25,86	32,87 ±27,45	36,89 ±29,35
Mx duvarı	43,54 ±24,75	42,16 ±26,31	48,65 ±24,89	50,24 ±27,82

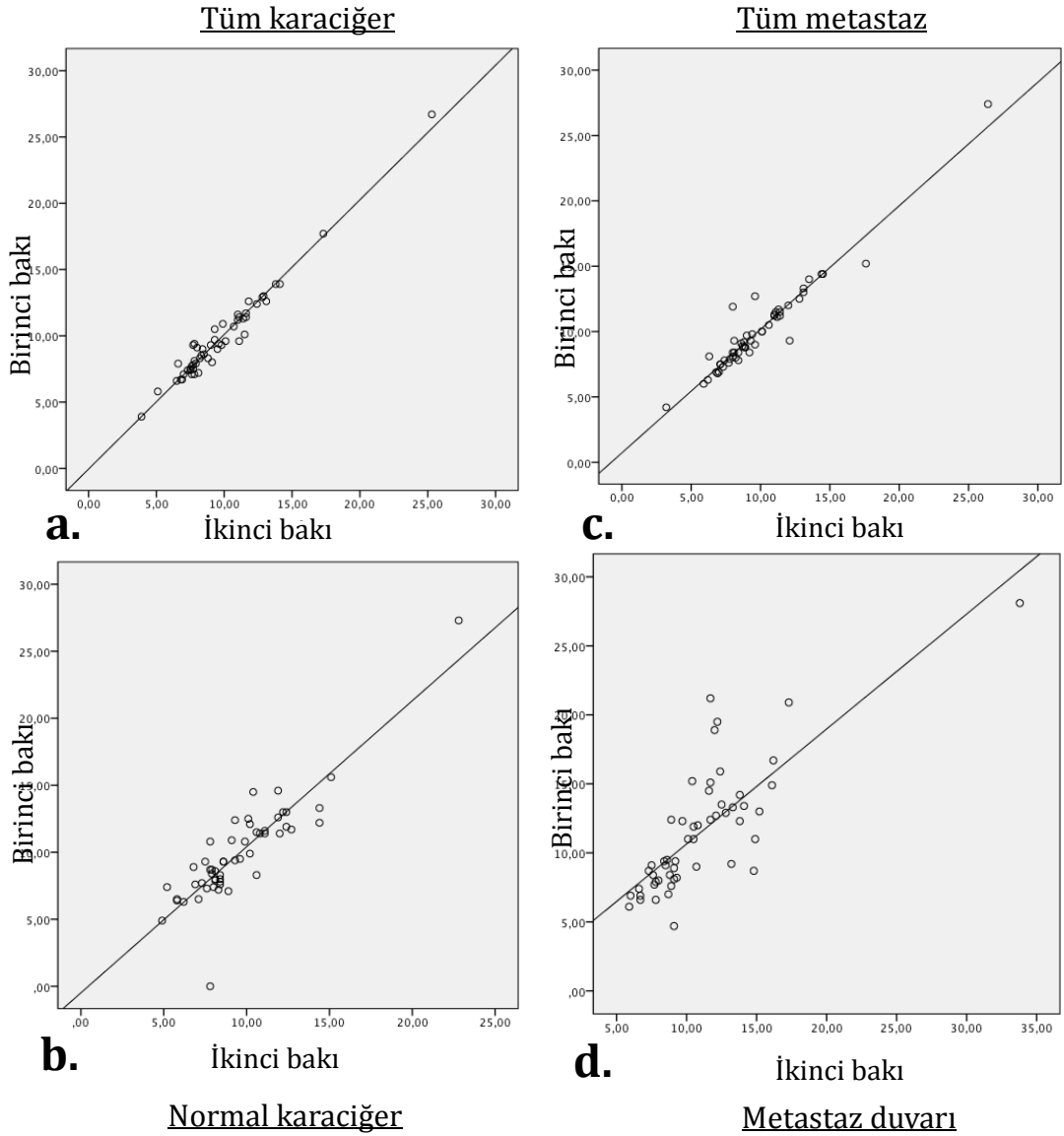
MIP; *maximum intensity projection*, BF; kan akımı, BV; kan hacmi, PVP; portal venöz perfüzyon, ALP; hepatik arteriyel perfüzyon ve HPI; hepatik perfüzyon indeksi.

Tablo 4.2. Radyologlar-arası ve radyologların kendi içlerindeki (radyolog-içi) uyumluluk değerlendirmesine ait sınıf içi korelasyon katsayıları (SİKK). (KC; karaciğer, Mx; metastaz).

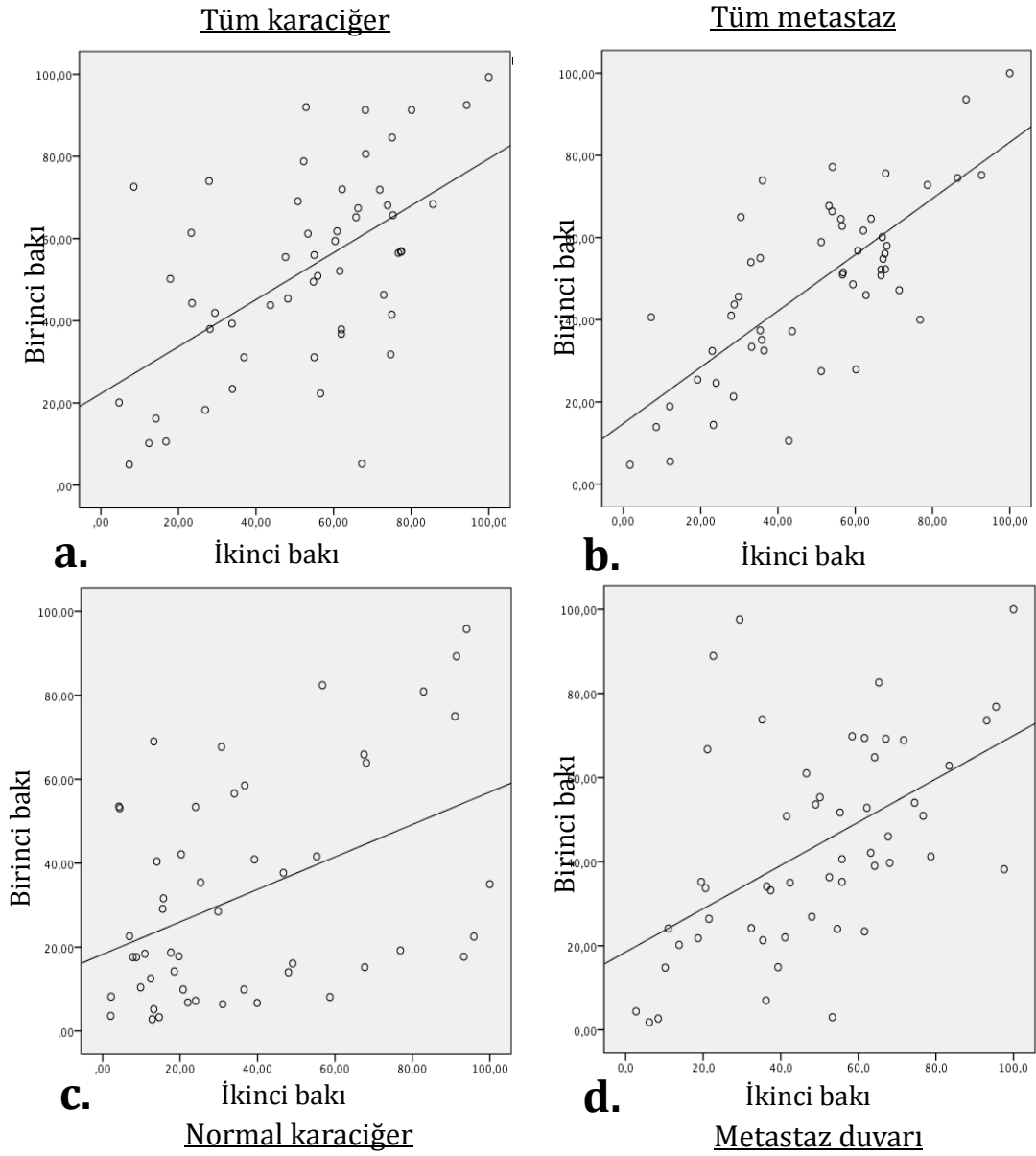
pBT Parametresi	<u>Radyologlar-Arası Uyum</u>		<u>Radyologlar-İçi Uyum</u>	
	Birinci bakı	İkinci bakı	Radyolog-1	Radyolog-2
<u>MIP</u>				
KC	0,92 (0,88-0,95)	0,89 (0,84-0,94)	0,91 (0,86-0,96)	0,92 (0,89-0,95)
Mx	0,97 (0,95-0,98)	0,97 (0,94-0,98)	0,94 (0,90-0,97)	0,96 (0,93-0,98)
Normal doku	0,89 (0,82-0,94)	0,89 (0,82-0,94)	0,95 (0,92-0,97)	0,84 (0,72-0,91)
Mx duvarı	0,93 (0,87-0,96)	0,94 (0,89-0,96)	0,92 (0,85-0,95)	0,96 (0,92-0,98)
<u>BF</u>				
KC	0,98 (0,96-0,99)	0,96 (0,93-0,98)	0,95 (0,92-0,97)	0,98 (0,98-0,99)
Mx	0,97 (0,95-0,99)	0,87 (0,77-0,92)	0,88 (0,79-0,93)	0,95 (0,97-0,91)
Normal doku	0,89 (0,80-0,93)	0,76 (0,59-0,86)	0,57 (0,23-0,74)	0,84 (0,72-0,91)
Mx duvarı	0,94 (0,90-0,97)	0,84 (0,73-0,91)	0,85 (0,73-0,91)	0,87 (0,77-0,92)
<u>BV</u>				
KC	0,99 (0,98-0,99)	0,98 (0,96-0,99)	0,98 (0,97-0,99)	0,99 (0,98-0,99)
Mx	0,98 (0,96-0,99)	0,92 (0,86-0,95)	0,92 (0,87-0,96)	0,96 (0,93-0,98)
Normal doku	0,92 (0,85-0,95)	0,85 (0,74-0,91)	0,82 (0,69-0,90)	0,88 (0,80-0,93)
Mx duvarı	0,91 (0,84-0,95)	0,89 (0,81-0,94)	0,81 (0,67-0,89)	0,92 (0,87-0,92)
<u>PERMEABİLİTE</u>				
KC	0,95 (0,91-0,97)	0,90 (0,83-0,94)	0,87 (0,78-0,93)	0,95 (0,92-0,97)
Mx	0,91 (0,85-0,95)	0,87 (0,77-0,92)	0,84 (0,72-0,91)	0,93 (0,88-0,96)
Normal doku	0,89 (0,80-0,93)	0,79 (0,63-0,88)	0,55 (0,22-0,74)	0,84 (0,73-0,91)
Mx duvarı	0,82 (0,69-0,90)	0,68 (0,44-0,82)	0,66 (0,41-0,81)	0,89(0,80-0,93)
<u>ALP</u>				
KC	0,30 (0,15-0,42)	0,41 (0,20-0,62)	0,45 (0,22-0,68)	0,38 (0,12-0,64)
Mx	0,24(-0,33-0,56)	0,54 (0,21-0,74)	0,80 (0,65-0,88)	0,42(-0,01-0,67)
Normal doku	0,64(0,38-0,79)	0,60 (0,30-0,77)	0,75 (0,57-0,86)	0,35(-0,13-0,63)
Mx duvarı	0,34(-0,14-0,62)	0,56 (0,24-0,75)	0,69 (0,47-0,82)	0,40(-0,04-0,65)
<u>PVP</u>				
KC	0,81 (0,67-0,89)	0,60 (0,31-0,78)	0,84 (0,72-0,91)	0,37(-0,09-0,64)
Mx	0,47 (0,08-0,70)	0,43 (0,01-0,67)	0,51 (0,14-0,72)	0,49 (0,11-0,71)
Normal doku	0,78 (0,61-0,87)	0,46 (0,06-0,69)	0,81 (0,68-0,89)	0,38(-0,08-0,64)
Mx duvarı	0,57 (0,25-0,75)	0,18(-0,44-0,53)	0,37(-0,09-0,64)	0,72(0,51-0,84)
<u>HPI</u>				
KC	0,46 (0,07-0,69)	0,78 (0,62-0,88)	0,75 (0,57-0,86)	0,62(0,34-0,78)
Mx	0,74 (0,54-0,85)	0,77 (0,61-0,87)	0,85 (0,71-0,91)	0,72 (0,52-0,84)
Normal doku	0,58 (0,28-0,76)	0,65 (0,40-0,80)	0,78 (0,62-0,87)	0,61 (0,31-0,78)
Mx duvarı	0,71 (0,49-0,83)	0,62 (0,33-0,72)	0,68 (0,45-0,82)	0,71(0,50-0,83)

Not: Parantez içerisindeki rakamlar % 95 güven aralıklarıdır. Sarı renkle işaretlenen değerler 0,89-0,99 arasında olup çok yüksek uyumluluk lehinedir. Mavi renkle işaretlenen değerler 0,82-0,88 arasında olup yüksek uyumluluk lehinedir.

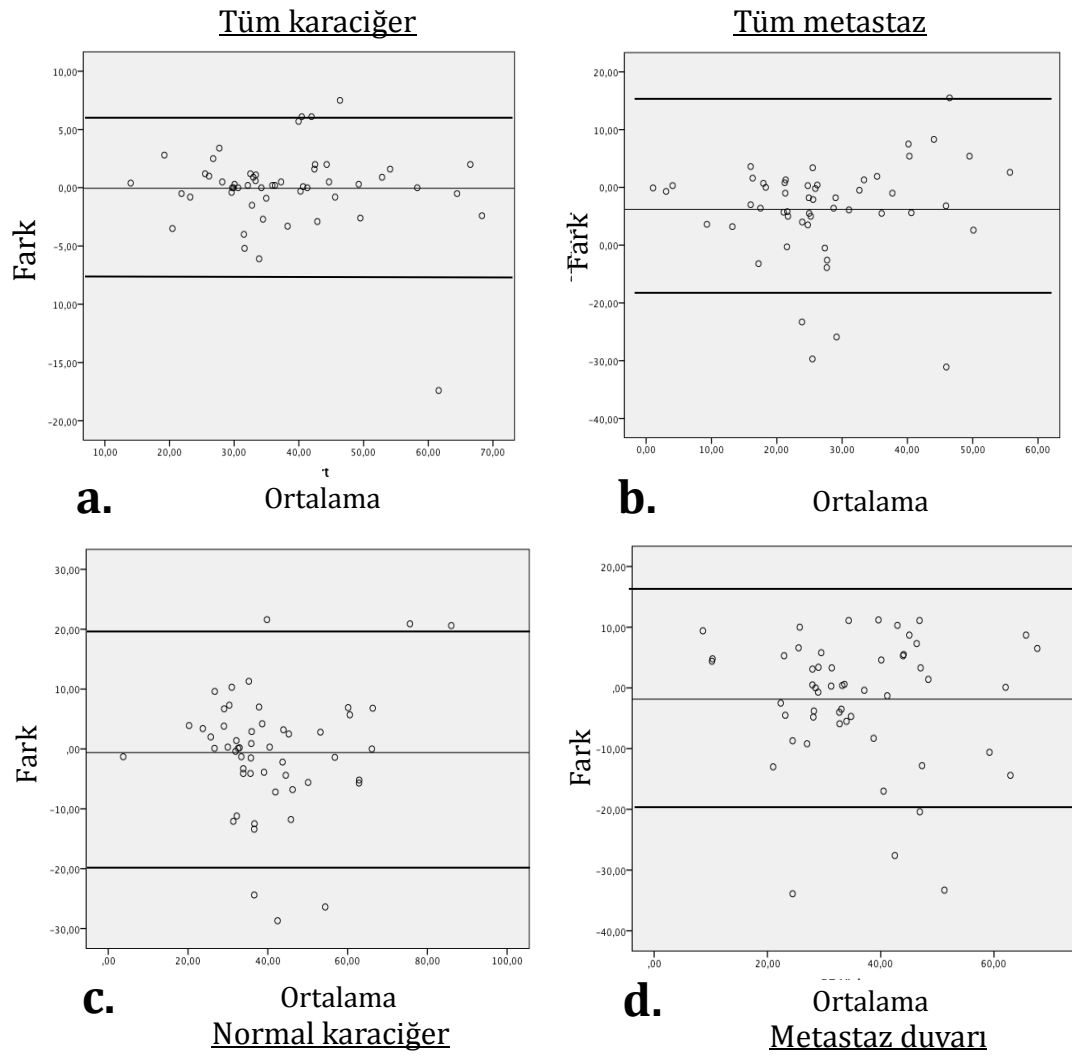
MIP; *maximum intensity projection*, BF; kan akımı, BV; kan hacmi, PVP; portal venöz perfüzyon, ALP; hepatic arteriyel perfüzyon ve HPI; hepatic perfüzyon indeksi.



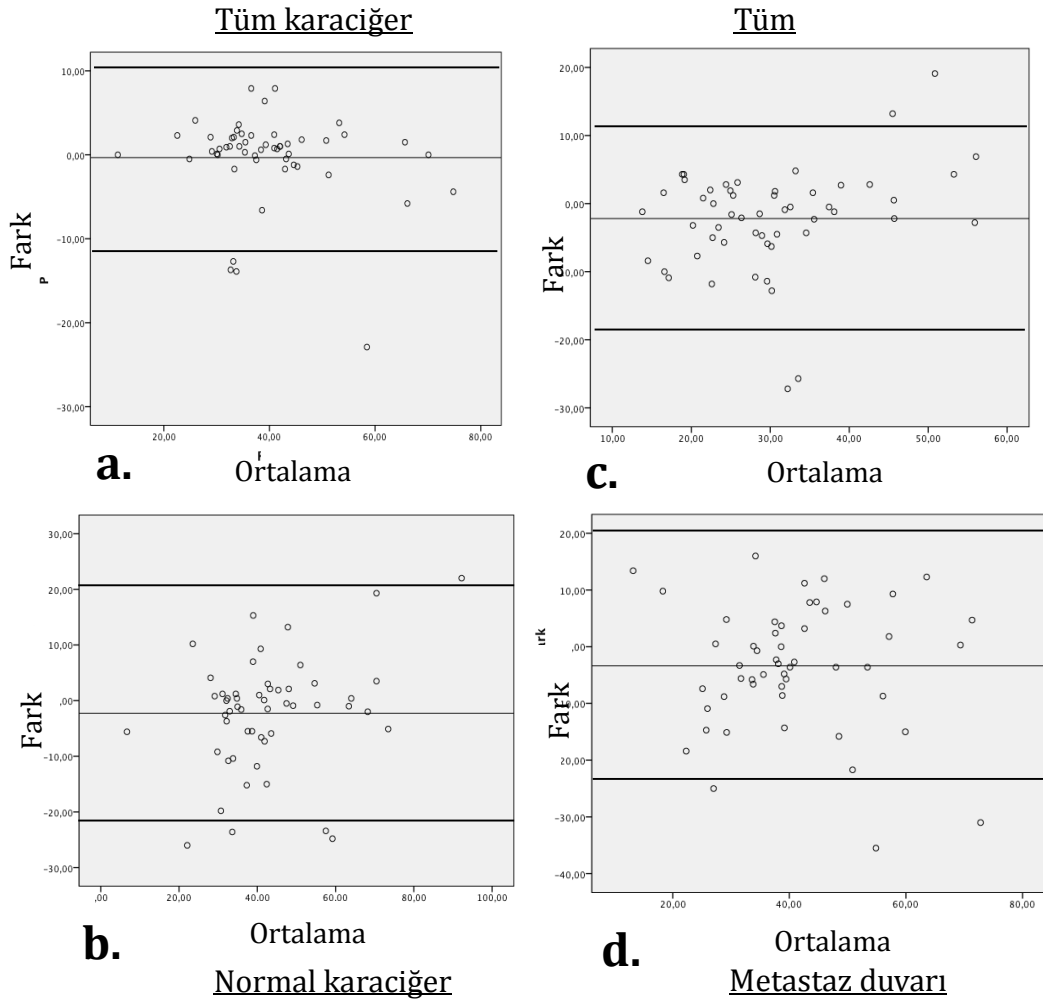
Grafik 4.1. Kan hacmi (BV) ölçüm değerlerine ait data ve radyologların kendi içindeki uyumluluğu değerlendirmek için elde edilen saçılım grafikleri. a, b, c, d sırasıyla tüm karaciğer, tüm metastaz, normal karaciğer ve metastaz duvarına ait datayı içermekte olup a ve b'deki uyum c ve d'ye göre daha fazladır.



Grafik 4.2. Hepatik perfüzyon indeksi (HPI) ölçüm değerlerine ait data ve radyologların kendi içindeki uyumluluğu değerlendirmek için elde edilen saçılım grafikleri. a, b, c, d sırasıyla tüm karaciğer, tüm metastaz, normal karaciğer ve metastaz duvarına ait datayı içermekte olup tüm grafiklerde uyum oldukça kötüdür.



Grafik 4.3. Kan akımı (BF) ölçüm değerlerine ait data ve radyologlar arası uyumluluk değerlendirmek için elde edilen Bland-Altman grafikleri. a, b, c, d sırasıyla tüm karaciğer, tüm metastaz, normal karaciğer ve metastaz duvarına ait datayı içermekte olup a ve b'deki uyum c ve d'ye göre daha fazladır.



Grafik 4.4. Permeabilite ölçüm değerlerine ait data ve radyologlar arası uyumluluk değerlendirmek için elde edilen Bland-Altman grafikleri. a, b, c, d sırasıyla tüm karaciğer, tüm metastaz, normal karaciğer ve metastaz duvarına ait datayı içermekte olup permeabilite için saptanan radyologlar arası değişkenlik BF'den daha fazladır.

5. TARTIŞMA

Çalışmamız düşük doz karaciğer pBT’de ölçülen perfüzyon parametrelerinden permeabilite, PVP, ALP ve HPI’nın radyologların birbirleri arasında ve kendi içlerindeki değerlendirmede çok değişken değerlere sahip olduğunu ve aynı radyolog tarafından bakıldığında da tekrarlanabilir olmadığını göstermiştir. MIP, BF ve BV değerleri ise radyologların birbirleri arasında ve kendileri arasında yapılan karşılaştırmada en az değişkenlik gösteren parametrelerdir. Bu sonuçlar daha önceki kolorektal kanser, HSK ve baş-boyun bölge tümörleri için yapılan pBT çalışmaları ile paralellik göstermektedir (14, 123-126).

Petralia ve arkadaşları HSK tanılı 23 hastada yaptıkları 93 karaciğer pBT tetkikinden elde ettikleri ölçümleri üç ayrı okuyucu tarafından (okuyuculardan ikisi iki ayrı zamanda ikişer kez) değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada ölçülen perfüzyon parametrelerinden okuyucular arasında en yüksek oranda uyumluluk gösteren parametrenin BF olduğunu bulmuşlardır (SİKK > 0,91) (124). Aynı çalışmada yüksek uyumun olduğu bir başka parametre BV iken (SİKK > 0,84) permeabilite için uyum çok daha düşük (SİKK > 0,39) bulunmuştur. Okumalar arasında kişilerin kendi içlerindeki uyumluluğa bakıldığında BF ve BV için uyumun yüksek olduğunu (SİKK sırasıyla > 0,84 ve > 0,80), permeabilite içinse iyi (SİKK > 0,75) olduğunu bulmuşlardır. Ng ve arkadaşları da en tekrarlanabilir parametrelerin BF ve BV ile tarama süresi uzun olursa da permeabilite olduğunu bildirmişlerdir (124).

Şimdiye kadar karaciğer pBT’de ölçümlerin tekrarlanabilirliğini araştırmak için yapılan çalışmalarda tüm karaciğer, tümörün tamamı, tümör duvarı ve normal karaciğer dokusu için çizilen hedef alanların ayrı ayrı aynı ve farklı okuyucular tarafından tekrarlanabilirlik ve uyumluluk açısından değerlendirilmesi yapılmamıştı. Bu çalışma ile karaciğer pBT’de ölçümlerdeki tekrarlanabilirlik ve değişkenliğin hedef alanlara bağlı olarak da değişebildiği gösterilmiştir. İstatistiksel veriler tüm karaciğer ve metastazın tümüne ait ölçümlerin normal karaciğer ve metastaz duvarına ait ölçümlerden daha az değişkenliğe sahip olduğunu gösterdi. Bu da bizim açımızdan beklenen bir sonucu çünkü karaciğerin tümüne ait hedef alan evrensel olarak zaten kesitlerdeki karaciğer sınırlarından geçecekti. Metastazın tümüne ait perfüzyon değerlerinin daha tekrarlanabilir ve radyologlar arasında daha uyumlu çıkması şaşırtıcı değildi çünkü total olarak tüm metastazın hedef alan içerisinde

kalması daha homojen bir ölçüm imkanı sağlamaktaydı. Normal karaciğer ve metastaz duvarına ait ölçümlerin daha uyumsuz çıkması beklediğimiz bir sonuçtu. Her iki radyolog da her tetkik için karaciğerin kendilerince normal görünümde olan alanına ve seçtikleri metastazın duvarında istedikleri yere hedef alan çizmişti. Ayrıca metastaz duvarına çizilen hedef alanlar diğerlerine göre kaçınılmaz olarak daha küçük boyutta çiziliyordu. Daha önce Goh ve arkadaşları da kolorektal kanserlerde ölçümlerin, çizilen hedef alanların tümörün hangi bölgesini kapsadığına göre değiştiğini ve farklı okuyucular arasında farklı sonuçların elde edildiğini göstermişlerdir (127). Ayrıca aynı çalışmada küçük hedef alanlarının klinik pratikte kabul edilemeyecek kadar çok farklılık gösterdiğini ve en güvenilir hedef alan çiziminin tüm tümörü kapsayacak şekilde olması gerektiğini vurgulamışlardır (127). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tümör duvarından geçen hedef alanlara ait ölçümlerin oldukça değişkenlik gösterdiği görülmüştür. Her ne kadar radyologlar arasında ve kendi içlerindeki genel değerlendirmede en az değişkenlik gösteren parametreler BF ve BV çıkmış olsa da bu değerler için bile metastaz duvarı ve normal karaciğere ait ölçümlerde uyum çok düşük olarak bulunmuştur.

Permeabilite, ALP, PVP ve HPI'daki radyologların kendi içlerinde uyumsuzluk belirgin olup bizim açımızdan sürpriz bir sonuç değildir. Ölçümlerdeki değişkenliklerin bir nedeni de kullandığımız teknik parametreler olabilir. Tetkik süresinin 48 saniye olması yukarıda bahsedilen parametrelerin düzgün ve doğru hesaplanabilmeleri için yeterli olmamıştır. 48 saniyede portal venden kontrast madde geçişi henüz tamamlanmadığından hedef alanlar için portal perfüzyon hesaplanması ve bu değere göre elde edilen hepatik perfüzyon indeksi eksik sonuçlar verebilir. Ölçüm sonuçları bu nedenle farklı zamanlarda aynı kişi tarafından değerlendirilse dahi çok değişken olabilir. Yine 48 saniye, permeabilite değerlendirmek için yeterli süreyi içermemektedir. Permeabilite için inceleme süresi en az 120 saniye olmalı ve kontrastın ekstraselüler alana geçişi için yeterli süre verilmelidir.

Beklenmedik bir şekilde istatistiksel veriler tüm parametreler için radyologların birbirleri arasındaki uyumun, kendi içlerindeki uyumdan daha iyi olduğunu gösterdi. Ancak benzer bulgu ve sonuçları Goh ve arkadaşları HSK hastalarında nefes tutturarak yaptıkları karaciğer pBT'de de elde etmişlerdi (123). Ayrıca radyologların birbirleri arasındaki uyumluluk daha fazla olmasına rağmen

uyumluluk limitleri çok geniş olarak bulundu. % 95 güven aralıklarının geniş olması bizce çok düşük doz karaciğer pBT’de tedavi yanıtını değerlendirirken incelemeler arasındaki perfüzyon farklarının dikkatle incelenmesi gerektiğini gösteriyor.

Tablo 5.1. Literatürde karaciğer pBT tetkikinde kullanılan parametreler (hayvan çalışmaları dışlanmıştır).

□ İntraarteryal kontrast madde verilmesini takiben pBT tetkiki yapılmıştır.

	kVp	mAs	KM Volümü (ml)	KM enj. Hızı (ml/sn)	İnterval (sn)	Tarama Zamanı (sn)	Tarama Alanı (cm)
Chen et al. 2013	100	240	70	3,5	7	82	3,2
Goetti et al. 2010	100	150	60	4	5	46,5	6,7
Yang et al. 2012	120	150	50	6	6	90	3,2
Kanda et al. 2011	80	160	40	5	7	70	3,2
Sahani et al. 2007	100	240	70	7	5	30	2
Frampas et al. 2012	100	100	40	4	5	150	2,5
d’Assignies et al. 2009	100	100	40	4	5	150	2,5
Hyun Kim et al. 2012	80	130	50	5	7	52,5	17,8
Zhu A.X. et al. 2008	100	200	70	7	10	240	2
Negi et al. 2011	80	120	30	5	7	120	2,9
Anzidei et al. 2011	100	120	90	4	2	60	20,2
Watanabe et al. 2012★	120	20	6	2	2	40	-
Wang et al. 2011	120	50	50	5	5	50	2
Sahani et al. 2005	100	200	125	-	10	45	2
Zhang et al. 2010	120	250	40	3	8	80	-
Ng et al. 2010	120	90	40	7	5	30	2
Ippolito et al. 2008	100	120	50	6	-	40	2,4
Nikolaj et al. 2013	120	120	70	4	2,8	120	4
Petralia et al. 2012	100	240	40	5	9	120	2
Ippolito et al. 2011	80	120	50	6	7	≥70	2,4
Wang et al. 2012	80	150	50	5	6	37	14,8
Goetti et al. 2012	100	150	60	5	5	43,5	14,8
Chandler et al. 2012	120	90	70	7	5	30	32
Ng et al. 2013	120	90	50	7	5	12-590	32
Jiang et al. 2012	100	200	50-70	5-7	8-10	25-30	2
Bu çalışma	80	80	50	6	7	48	2

kVp; kilovoltaj, mAs; miliamper saniye, KM; kontrast madde.

Öte yandan karaciğer pBT tetkiklerinin rutin kullanıma girmesindeki en önemli kısıtlılık diğer pBT'lerde olduğu gibi yüksek radyasyon dozudur. PBT'deki efektif dozlar rutin tanısal BT incelemelerinden yaklaşık 2-3 kat daha yüksektir (128). Bu doz kullanılan kVp/mAs değerleri, toplam tarama sayısı, toplam tarama süresi ve z-aksındaki görüntüleme alanı uzunluğu ile ilişkilidir. PBT'den kaynaklanan iyonizan radyasyon en çok tedavi takibi için tekrarlayan pBT tetkiklerinin ihtiyaç duyulduğu kanser hastalarında önem taşır. Tüp voltajı ile akımının, tarama sayısının, süresinin ve ilgili doku uzunluğunun azaltılması direkt olarak radyasyon dozunu azaltacağından (129) çalışmamızda kantitatif değerlendirmeyi etkilemeyecek şekilde 2 cm'lik bir uzunluğa toplam 48 saniye süresince 32 tarama ile 2,9 mSv efektif dozunda karaciğer pBT incelemesi yapılmıştır. Çalışmamız, literatürde yüksek efektif doz değerleri (9-30,7 mSv) kullanılarak (20-24, 128) yapılan daha önceki karaciğer pBT çalışmalarıyla karşılaştırıldığında oldukça düşük radyasyon dozuna sahiptir. Bu nedenle bu çalışma karaciğer pBT'nin metastazlarda tanı ve tedaviye yanıt değerlendirme amacıyla çok düşük dozlarda da kullanılabileceğini göstermiştir.

Görüntüleme alanı uzunluğu pBT'de ve diğer tüm bilgisayarlı tomografi incelemelerinde tetkike bağlı oluşan radyasyon dozu ile doğru orantılı olup tarama uzunluğu arttıkça hastanın maruz kaldığı radyasyon dozu da artar. Goetti ve arkadaşlarının karaciğer pBT doz değerlendirmesi üzerine yaptıkları bir çalışmada aynı BT parametreleri kullanıldığında yalnızca tarama alanı 2 katına çıkarıldığında efektif doz ölçümünde % 50 artış olduğunu göstermişlerdir (24). Bu çalışmada ayrıca daha az tarama alanı seçilerek daha düşük efektif dozda yapılan tetkikten elde edilen ölçümler ile yüksek dozda elde edilen ölçümler arasında da farklılık saptamadıklarını bildirmişlerdir (24). Bu nedenle çalışmamızda literatüre de bakılarak > 1 cm bir metastazı içerecek şekilde olabilecek en kısa tarama alanı, 2 cm, seçilerek metastazlardaki perfüzyon ölçümleri yapılmıştır. Daha önceki çalışmalarda da 2 cm'lik tarama uzunluğu karaciğer pBT için kullanılmış ve tedavi takibinde seçilebileceği gösterilmiştir (12, 27, 28, 124).

Tarama sayısı da BT teknik protokolünde yer alan ve radyasyon dozunu doğrudan arttıran bir diğer parametredir. Sine görüntüleme ile elde edilen perfüzyon BT tetkikinde, kardiyak BT'de olduğu gibi, doz düşürme amacıyla tarama sayısı

(*number of cycles*) değiştirilebilir. Ancak kardiyak BT'de tarama sayısı; görüntü kalitesi, uzaysal ve zamansal rezolüsyon açısından önemli olmakla birlikte perfüzyon BT'de kontrast maddenin aortadan hepatik venlere geçene kadar takip edilmesi açısından önemlidir. Tüm pBT hesaplamaları aortanın kontrastsız görüntüleri ile kontrastın aortadan hepatik venlere geçişine dek sine olarak takip edilmesine bağlıdır. Bu nedenle özellikle ilk geçiş fazında tarama sayısının fazla olması ve aortanın kontrast öncesine ait, kontrastın aortaya ilk geldiği ana ait ve kontrastın hepatik arterdeki tüm seyrine ait görüntülerin, perfüzyon hesaplamalarının doğru bir şekilde yapılması için mutlak elde edilmesi gerekir (113-115, 118, 119). Ancak artan tarama sayısının radyasyon dozunda sebep olduğu artış bu parametrenin literatürde değişik şekillerde kullanımına yol açmıştır. Bazı yazarlar taramalar arasındaki sürenin doğru perfüzyon hesaplamaları için 1 saniye ve altında olması gerektiği (130, 131), bazıları ise sürenin uzatılarak da (3 saniye) aynı ölçüm sonuçlarının elde edilebileceğini ve böylelikle radyasyon dozunun da belirgin azalacağını söylemişlerdir (132-134). Taramalar arasındaki bu süreler tetkik fazına göre de ayrı ayrı ayarlanabilir. Örneğin tetkikin ilk kısmında taramalar daha sık aralıklarla, belli bir noktadan sonra ise daha geniş aralıklarla yapılabilir. Ancak yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı perfüzyon değerlendirmesinde olası yanlış hesaplamalar çok önemli bir dezavantaj oluşturacağından özellikle ilk geçiş fazında taramalar arasındaki süreyi uzatmak sınırlı olarak yapılabilir. İlk 30 saniyeden sonra taramalar arasındaki süreleri genişletmek ise daha uygun olacaktır çünkü hesaplamaların temelinde arteryal tepe kontrastlanma yer almaktadır. Ayrıca Kambadakone ve arkadaşları ilk 30 saniye süresince yapılan sine görüntülemenin BF değerlerdirmediye yeterli olacağını belirtmişlerdir (128).

Goh ve arkadaşları pBT'de tarama sayıları ve bunlar arasındaki interval süreler ile ilgili yaptıkları çalışmada interval süredeki uzamanın tümöre ait kan akımı (BF) değerlerinde olduğundan fazla ölçümlere neden olduğunu bildirmişlerdir (134). Bu hatalı ölçümlerin özellikle interval süresinin 3 saniyenin üzerinde olduğu protokollerde ortaya çıktığını vurgulamışlardır (134). Ng ve arkadaşları 1 saniyenin üzerinde olan tarama interval süresinin, akciğer tümörleri için perfüzyon hesaplamalarında istatistiksel olarak anlamlı yanlışlıklara sebep olduğunu yayınlamışlardır (135). Başka bir çalışmada tarama sayısının artırılması ile daha çok

görüntü elde edileceği ve böylelikle zaman-atenüasyon grafiğinde daha fazla data noktasının olacağı ve daha yüksek kalitede perfüzyon ölçümlerinin yapılabileceği belirtilmiştir (115). Goetti ve arkadaşları da karaciğer pBT'nin yalnızca onkoloji hastalarında yapıldığını ve bu hastaların pBT'den aldıkları radyasyon dozunun çok daha fazlasını radyoterapi amacıyla yapılan ışınlamalardan aldıklarını belirtmiştir (24). Bir başka deyişle z-aksında tarama uzunluğu, görüntü sayısı (zamansal rezolüsyon), kantitatif ve kalitatif olarak perfüzyon ölçümlerini doğru bir şekilde yapmaya izin veren imaj gürültüsü arasında bir denge olmalıdır.

Karaciğerde metastaz kanlanması tamamen hepatik arter yoluyla olması nedeniyle tümöral kanlanmanın değerlendirilmesi için yapılan pBT tetkikinin en önemli kısmının arteryal faza ait (ilk geçiş) görüntüler olduğu düşünülmüştür. Ayrıca tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de tümörün beslenmesi sağlayan tek yol olan arteryal beslenmedeki değişiklikler önem taşımaktadır. Bu sebeplerle ve hesaplamalarda doğruluk-radyasyon dozu arasındaki denge de gözetilerek çalışmamızda tetkikin arteryal fazına denk gelen ilk 20 saniyelik süresinde mümkün olduğunca sık görüntü alınmaya çalışılmış ve 1 saniye aralıklarla 20 tarama yapılmıştır. Portal venöz ve venöz fazdaki görüntülerin tümöral kanlanmadaki öneminin daha az olması ve tetkikin başlangıç kesiminde radyasyon dozundaki yüksekliği dengelemek için takip eden 16 saniyede ise 2 saniye aralıklarla 8 tarama ve daha sonraki 12 saniyede de 3 saniye aralıklarla 4 tarama yapılmıştır.

Toplam tarama süresi de maruz kalınan radyasyon dozları üzerine doğrudan etkili bir parametre olup pBT'nin yapılış amacına göre kısaltılabilir. Ancak Ng ve arkadaşları perfüzyon parametrelerine ait ölçüm değerlerinin tarama süreleri ile değiştiğini ve artan süreler ile BF, BV ve HPI değerlerinin hem karaciğer hem de metastaz için sabit bir noktaya geldiğini belirtmişlerdir (136). Tüm ölçümlerde yüksek güven aralığına sahip tarama süresinin en az 360 saniye olması gerektiğini göstermişlerdir (136). Ancak çalışmamızda düşük doz pBT'de perfüzyon parametrelerindeki ölçümlere ait kişilerin birbirleri ve kendi aralarındaki uyumluluk araştırıldığından uzun tarama süreleri tercih edilmemiştir. Goh ve arkadaşları kısa tarama sürelerinin (45 saniye ve altı) BF ve BV ölçümlerinde herhangi bir uyumsuzluğa neden olmadığını ancak bu sürelerde yapılan tetkiklerin güvenilir permeabilite ölçümleri için uygun olmadığını göstermişlerdir (137). Çalışmamızda

ise toplam tarama süresi 48 saniye olup literatürdeki 12 ile 590 saniye arasında değişen sürelerde yapılan karaciğer pBT tetkikleri (Tablo 5.1.) göz önüne alındığında oldukça kısadır. Bu toplam tarama süresinin çalışmamızda kısa tutulmasının birinci nedeni radyasyon dozunu mümkün olduğunca azaltma çabasıdır. Süre daha da azaltılabilirdi ancak bu kez ölçümlerdeki güvenilirliğin azalması kaçınılmazdı. Bu nedenle toplam tarama süresinde daha fazla kısaltma yapılmadı. İkinci neden ise kullandığımız perfüzyon yazılımının hesaplamalar için kompartman metodunu kullanmasıydı. Bu matematik modelinde ilgilenilen dokuya ait bazal, tepe doku kontrastlanmasının hemen öncesi ve hemen sonrasına ait görüntülerin elde edilmesi hesaplamalar için yeterli olacaktı. Son olarak kısa tarama zamanı ile hastaların toleransı arttırılmak ve uzun taramalarda oluşabilen hareket artefaktları azaltılmak istendi.

Tetkik için kullanılan kVp/mAs parametreleri de oluşan radyasyon dozunda önemli bir etkiye sahiptir. Literatürde çok çeşitli değerlerde kullanıma ait örnekler vardır (Tablo 5.1.). Miliamper değerinin yüksek tutulması görüntüdeki gürültüyü azaltıp hesaplamaların daha doğru yapılması için avatajlı gibi görünse de radyasyon dozunda sebep olduğu artış büyük bir dezavantaj oluşturmaktadır. Ayrıca daha önce de belirtildiği gibi kullanılan matematik modele göre (dekonvolüsyon analizinde düşük, kompartman modelinde yüksek) de mAs değerleri değişiklik gösterebilir. Literatürde tüp voltajı için önerilen aralık 80-100 kVp olup birçok klinik pBT uygulaması için bu değerlerin uygun olduğu belirtilmiştir (115, 117, 119). Çalışmamızda 80 kVp/80 mAs değerlerinin seçilmiş olmasının ana nedeni pBT'yi olabildiğince düşük radyasyon dozunda yapmayı amaçlamamızdı ve görüntülerde bu değerlerin yol açtığı önemli bir değerlendirme problemiyle karşılaşmadı.

Kullanılan kontrast madde hacmi ve enjeksiyon hızı hesaplamalarda kullanılan zaman-atenüasyon grafiği için çok değerlidir. Perfüzyonun doğru kalitatif ve kantitatif değerlendirilebilmesi için dinamik data toplanırken kontrastın yeterli miktarda ve hızda enjekte edilmesi en önemli noktalardan bir tanesidir. Hastanın tetkik sırasındaki hemodinamisi de buna katkıda bulunur. Ancak hemodinami kontrol edilebilen bir değişken değildir. Önceki çalışmalarda perfüzyon ölçümlerinin değişen miktar ve hızda verilen kontrast madde kullanımını ile çok değişkenlik gösterdiği gösterilmiştir. (138, 139). Literatüre bakıldığında karaciğer pBT için en az 30-40 ml

kontrast maddenin 3-7 ml/sn hızla verildiğini görmekteyiz (Tablo 5.1.). Optimum perfüzyon analizi için Miles ve arkadaşları birçok çalışmada 40-70 ml kontrast maddenin 18-20 gauge iğne ile 3.5-10 ml/sn hızla enjekte edilmesinin yeterli olacağını yayınlamışlardır (114, 115, 117, 119). Watanabe ve arkadaşları toplamda 6 ml kontrast madde kullanmışlardır ancak bu çalışmada pBT hepatic artere kateter yerleştirilmesinin ardından invaziv olarak yapılmıştır. Enjeksiyon hızlarının bu kadar değişken olmasının altında kullanılan analiz metodu da yatar. Kompartman modelinde kısa sürede ve yüksek hızlarda (5-10 ml/sn), konvolüsyon analizinde ise daha düşük hızlarda (3-5 ml/sn) enjeksiyon yapılması gerektiği belirtilmiştir (119). Ancak yüksek hızlar (7-10 ml/sn) ve düşük kontrast madde hacmi, yani bolusun az miktarda ve hızlı bir şekilde verilmesinin doku kontrastlanmasını ve sinyal/gürültü oranını maksimuma çıkarmak için daha uygun olduğu gösterilmiştir (113, 119). Zhang ve arkadaşları kübital venlerin kanser hastalarında bu yüksek enjeksiyon hızlarına dayanamayacağını belirtmiş ve çalışmalarında 2,5-3 ml/sn hızla enjeksiyon yapmışlardır (140). Anzidei ve arkadaşları ise kontrast madde enjeksiyonunu ilk 40 ml'yi 4 ml/sn, takip eden 10 ml'yi 2 ml/sn ve son 50 ml'yi de 1 ml/sn farklı hızlarda parçalara ayırarak (*fractioned injection*) yapmışlardır (141).

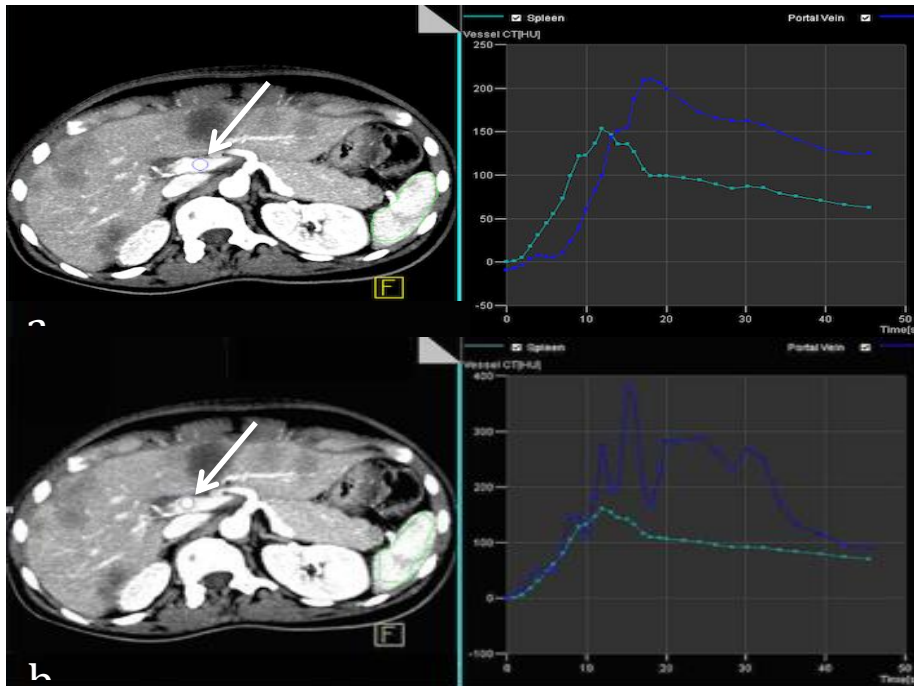
Çalışmamızda 50 ml kontrast maddeyi 6 ml/sn hızla enjekte etmeyi tercih ettik. Çünkü pBT sonrasında hemen diyagnostik toraks ve abdomen BT tetkiki için de kontrast madde kullanılacağından, kanser hastalarında daha fazla kontrast maddenin oluşturabileceği böbrek fonksiyonlarında kötüleşme ve hatta akut böbrek yetmezliği riskinden kaçınmak istedik. Ayrıca Goh ve arkadaşları aynı hızda enjeksiyon yapıldığında 50 ml kontrast madde hacmi ile 100 ml'lik kullanımda ölçülen perfüzyon parametrelerinin arasında fark olmadığını göstermişlerdir (142). Daha yüksek hızda enjeksiyon yapabilmek için daha büyük kanüllerle damar yolu açmak gerekir. Ancak kanser hastalarında damar yolu problemi de bilinen bir gerçek olduğundan 22 gauge iğne kullanılarak 6 ml/sn gibi perfüzyon analizi için makul bir hızla enjeksiyon yapıldı. Ayrıca yüksek hızlardaki enjeksiyonun hasta konforunu olumsuz olarak etkilemediği de bu çalışma sırasında not edildi. Bu noktada enjeksiyon için kullanılan otomatik pompadaki herhangi bir arıza da pBT'yi ve analizleri daha başından olumsuz etkiler.

PBT tetkiki başlangıcından önce verilen interval (*delay*) zamanı da analizler için çok önemli olup fazla uzun tutulmamalıdır. Aortanın 0. zamana ait kontrastsız görüntüleri hesaplamalar için mutlak gerektiğinden interval zamanının fazla uzun olması durumunda bu ana ait görüntüler için geç kalınabilir. Bu olumsuzluğu yaşamamak için 7 saniyelik gecikme ile karaciğer pBT'yi gerçekleştirdik. Literatürde de bu sürenin karaciğer perfüzyon incelemeleri için 5-8 saniye aralığında olması önerilmiştir (119).

Solunuma bağlı hareket artefaktları perfüzyon analizlerini etkileyerek yanlış hesaplamalara yol açabilir. Bu nedenle bir çok çalışmada respiratuar tetiklemeli ve nefes tutturularak pBT tetkikleri yapılmış ya da hareketli görüntüleri tetkik sonrasında düzelten '*motion correction*' yazılımları kullanılmıştır. Ancak Kandel ve arkadaşları (143) yüzeysel nefes alıp-verme ile nefes tutturularak yapılan pBT tetkikleri arasında hareket artefaktları ve hesaplamalar açısından fark olmadığını göstermişlerdir. Bu nedenle çalışmamızda karaciğer pBT tetkikleri hastalara yüzeysel nefes alıp verme önceden anlatılmış ve hastaların hiçbirinde solunuma bağlı hareket artefaktı nedeniyle görüntülerde değerlendirme gücünü yaşamamıştır. Yalnızca diyaframa komşu alanda ya da kapsül altı metastazı olan hastaların değerlendirilmesi mümkün olmamıştır. Ayrıca damarlar için çizilen hedef alanlar da ölçülen parametrelerdeki değişkenliğin bizce önemli sebeplerindendi. Bu hedef alanlar çizilirken seçilen yuvarlağın boyutlarındaki en ufak değişiklikler zaman-atenüasyon grafisinde büyük değişikliklere yol açmaktaydı (Şekil 5.1.). Zaman-atenüasyon grafisindeki bu değişiklikler de perfüzyon hesaplamalarının tümüyle değişmesine yol açıyordu. Bu da perfüzyon hesaplamalarında damarlara ait hedef alan çiziminin çok önemli ve hassas olduğunu göstermektedir. Perfüzyon parametrelerin çoğunluğunda elde ettiğimiz sonuçlardaki uyumsuzluğun da bir nedeni bu nokta olabilir.

Bu çalışmanın bazı önemli kısıtlılıkları mevcuttur. Öncelikle çalışmada yer alan bazı hastalar kilolu/obez olduklarından kullanılan 80 kVp/ 80 mAs değerleri bu hastalarda düşük kalmış ve görüntülerde granülasyon ve atenüasyon artışı gibi problemlerle karşılaşmış, değerlendirme güçleşmiştir. Bu nedenle kilolu/obez hastalarda tüp akımı ve voltajı bir miktar arttırılabilir. İkinci olarak görüntüler değerlendirilirken damarlar ve metastazlar için çizilen hedef alanlar aynı lokalizasyonda ve aynı boyutta değildi. Çizilen hedef alanlarda normal karaciğer

alanı seçimi ve seçilen metastaz açısından uygulayıcıların kendi içlerinde ve aralarında farklılıklar mevcuttu. Bir başka deyişle radyologlar tarafından seçilen metastatik lezyon ve normal karaciğer alanı bazı hastalarda farklı lokalizasyonlarda yer alıyordu (Resim 4.3.). Bir de seçilen metastazın, duvarının hangi kesimine hedef alan çizildiği de bazı hastalarda farklıydı (Resim 4.3.). Bu da ölçülen parametrelerdeki bazı değişkenliklerin ve uyumluluk probleminin kaynağı olabilir. Üçüncü olarak çalışmada kullanılan 48 saniyelik süre özellikle permeabilite açısından doğru ölçümlerin yapılmasını engellemiş olabilir. Ancak çalışmanın amacı çok düşük dozda yapılan karaciğer pBT’de aynı ve farklı değerlendiriciler arasında yapılan ölçümlerin uyumluluğuna ve tekrarlanabilirliğine bakmak olduğundan daha uzun süreli inceleme gerçekleştirilmemiştir. Son olarak da tarama uzunluğu 2 cm gibi oldukça kısa bir z-aksı içerdiğinden ölçümler tüm karaciğer (16 cm) tarandığında yapılan ölçümler ile uyuşmayabilir.



Resim 5.1. Analizde dördüncü basamak. Portal venin ve dalağın belirlenmesi amacıyla serbest olarak elle çizilen hedef alanlar ve elde edilen zaman-atenüasyon grafiği. **a** ve **b**'de portal vene çizilen hedef alanların (oklar) boyutları değişmeden yalnızca lokalizasyonları değiştiğinde portal vene ait zaman-atenüasyon grafiğindeki büyük sapma ve değişiklik dikkat çekiyor.

6. SONUÇ

Sonuç olarak çok düşük dozlarda (tanısal abdomen BT tetkikinden daha az) yapılan karaciğer pBT, tedaviye yanıt değerlendirme amacıyla tekrarlayan perfüzyon incelemeleri gerektiren kanser hastalarında kullanılabilir. Ancak bu çalışma çok düşük doz karaciğer pBT'nin, terapötik yanıtın değerlendirilmesinde güvenli klinik uygulama için üzerinde düşünülmesi ve dikkatli yorumlanması gereken bir yöntem olduğunu göstermiştir. Ayrıca tedaviye yanıtı değerlendirmek amacıyla yapılan pBT'lerde pozitif ya da negatif yanıt kararı verme amacıyla BF ve BV değerlerinin kullanılması daha uygun gözükmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Organization WH. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. <http://whqlibdocwho.int/publications/9241700483pdf>. 1979.
2. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
3. Ackerman NB, Lien WM, Kondi ES, Silverman NA. The blood supply of experimental liver metastases. I. The distribution of hepatic artery and portal vein blood to "small" and "large" tumors. *Surgery*. 1969;66(6):1067-72.
4. Archer SG, Gray BN. Vascularization of small liver metastases. *The British journal of surgery*. 1989;76(6):545-8.
5. Miles KA, Hayball M, Dixon AK. Colour perfusion imaging: a new application of computed tomography. *Lancet*. 1991;337(8742):643-5.
6. Zhong L, Wang WJ, Xu JR. Clinical application of hepatic CT perfusion. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2009;15(8):907-11.
7. Patlak CS, Blasberg RG. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. Generalizations. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 1985;5(4):584-90.
8. Blomley MJ, Coulden R, Dawson P, Kormano M, Donlan P, Bufkin C, et al. Liver perfusion studied with ultrafast CT. *J Comput Assist Tomogr*. 1995;19(3):424-33.
9. Goh V, Halligan S, Bartram CI. Quantitative tumor perfusion assessment with multidetector CT: are measurements from two commercial software packages interchangeable? *Radiology*. 2007;242(3):777-82.
10. Zima A CR, Gandhi D, Case I, Teknos T, Mukherji SK. . Can pretreatment CT perfusion predict response of advanced squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract treated with induction chemotherapy? . *AJNR*. 2007;28:328-34.
11. Kim DH KS, Im SA, Han SW, Goo JM, Willmann JK, Lee ES, Eo JS, Paeng JC, Han JK, Choi BI. Intermodality comparison between 3D perfusion CT and 18F-FDG PET/CT imaging for predicting early tumor response in patients with

- liver metastasis after chemotherapy: preliminary results of a prospective study. *Eur J Radiol.* 2012;Nov;81(11):3542-50.
12. Zhu AX, Holalkere NS, Muzikansky A, Horgan K, Sahani DV. Early antiangiogenic activity of bevacizumab evaluated by computed tomography perfusion scan in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncologist.* 2008;13(2):120-5.
 13. Meijerink MR vCH, Hoekman K, Kater M, van Schaik C, van Waesberghe JH, Giaccone G, Manoliu RA. The use of perfusion CT for the evaluation of therapy combining AZD2171 with gefitinib in cancer patients. *European radiology.* 2007;Jul;17(7):1700-13.
 14. Bellomi M, Petralia G, Sonzogni A, Zampino MG, Rocca A. CT perfusion for the monitoring of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in rectal carcinoma: initial experience. *Radiology.* 2007;244(2):486-93.
 15. Kim DH, Kim SH, Im SA, Han SW, Goo JM, Willmann JK, et al. Intermodality comparison between 3D perfusion CT and 18F-FDG PET/CT imaging for predicting early tumor response in patients with liver metastasis after chemotherapy: Preliminary results of a prospective study. *Eur J Radiol.* 2012;81(11):3542-50.
 16. Harry VN, Semple SI, Parkin DE, Gilbert FJ. Use of new imaging techniques to predict tumour response to therapy. *Lancet Oncology.* 2010;11(1):92-102.
 17. Ng CS, Charnsangavej C, Wei W, Yao JC. Perfusion CT findings in patients with metastatic carcinoid tumors undergoing bevacizumab and interferon therapy. *AJR American journal of roentgenology.* 2011;196(3):569-76.
 18. Kan Z, Phongkitkarun S, Kobayashi S, Tang Y, Ellis LM, Lee TY, et al. Functional CT for quantifying tumor perfusion in antiangiogenic therapy in a rat model. *Radiology.* 2005;237(1):151-8.
 19. Kan Z, Kobayashi S, Phongkitkarun S, Charnsangavej C. Functional CT quantification of tumor perfusion after transhepatic arterial embolization in a rat model. *Radiology.* 2005;237(1):144-50.
 20. Goh V HS, Taylor SA, et al. Differentiation between diverticulitis and colorectal cancer: quantitative CT perfusion measurements versus morphologic criteria – initial experience. *Radiology.* 2007;242:456–62.

21. d'Assignies G, Couvelard A, Bahrami S, Vullierme MP, Hammel P, Hentic O, et al. Pancreatic endocrine tumors: tumor blood flow assessed with perfusion CT reflects angiogenesis and correlates with prognostic factors. *Radiology*. 2009;250(2):407-16.
22. Goh V HS, Daley F, et al. Colorectal tumor vascularity: quantitative assessment with multidetector CT – do tumor perfusion measurements reflect angiogenesis? . *Radiology*. 2008;249:510-17.
23. Negi N, Yoshikawa T, Ohno Y, Somiya Y, Sekitani T, Sugihara N, et al. Hepatic CT perfusion measurements: a feasibility study for radiation dose reduction using new image reconstruction method. *Eur J Radiol*. 2012;81(11):3048-54.
24. Goetti R LS, Desbiolles L, et al. Quantitative computed tomography liver perfusion imaging using dynamic spiral scanning with variable pitch: feasibility and initial results in patients with cancer metastases. **Invest Radiol**. 2010;Jul;45(7):419-26.
25. Goh V, Engledow A, Rodriguez-Justo M, Shastry M, Peck J, Blackman G, et al. The flow-metabolic phenotype of primary colorectal cancer: assessment by integrated 18F-FDG PET/perfusion CT with histopathologic correlation. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2012;53(5):687-92.
26. Ramirez-Giraldo JC, Thompson SM, Krishnamurthi G, Knudsen BE, Woodrum DA, Callstrom MR, et al. Evaluation of Strategies to Reduce Radiation Dose in Perfusion CT Imaging Using a Reproducible Biologic Phantom. *Am J Roentgenol*. 2013;200(6):W621-W7.
27. Wang WJ, Zhong L, Hua XL, Fan Y, Li L, Xu JR. Low-dose hepatic computed tomography perfusion imaging and its preliminary study. *Journal of digestive diseases*. 2011;12(3):204-9.
28. Sahani DV, Holalkere NS, Mueller PR, Zhu AX. Advanced hepatocellular carcinoma: CT perfusion of liver and tumor tissue--initial experience. *Radiology*. 2007;243(3):736-43.
29. H G. *Anatomy, Descriptive and Surgical*. 16th ed. 1858;Philadelphia, USA, Lea Brothers,:619.

30. Kleinman R GO, Mieli-Vergani G, Sanderson I, Sherman P, Shneider B. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. 4th ed. 2008;Connecticut, USA:751.
31. Covey AM, Brody LA, Maluccio MA, Getrajdman GI, Brown KT. Variant hepatic arterial anatomy revisited: digital subtraction angiography performed in 600 patients. *Radiology*. 2002;224(2):542-7.
32. Song SY, Chung JW, Yin YH, Jae HJ, Kim HC, Jeon UB, et al. Celiac axis and common hepatic artery variations in 5002 patients: systematic analysis with spiral CT and DSA. *Radiology*. 2010;255(1):278-88.
33. Gray H. *Anatomy, Descriptive and Surgical*. 16th ed.. Philadelphia, USA, Lea Brothers, 1901; 619.
34. 2013. CWHOWshwwimffePOUAJ. World Health Organization Web site. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>. Published October 2010. Updated 2011. Accessed January 2013.
35. Kalva SP, Thabet A, Wicky S. Recent advances in transarterial therapy of primary and secondary liver malignancies. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2008;28(1):101-17.
36. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. *Global cancer statistics, 2002*. CA: a cancer journal for clinicians. 2005;55(2):74-108.
37. Riaz A, Ryu RK, Kulik LM, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Minocha J, et al. Alpha-fetoprotein response after locoregional therapy for hepatocellular carcinoma: oncologic marker of radiologic response, progression, and survival. *J Clin Oncol*. 2009;27(34):5734-42.
38. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2007;132(7):2557-76.
39. Bruix J, Sherman M, Practice Guidelines Committee AAftSoLD. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005;42(5):1208-36.
40. Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 1999;83(1):18-29.

41. Garrean S, Muhs A, Bui JT, Blend MJ, Owens C, Helton WS, et al. Complete eradication of hepatic metastasis from colorectal cancer by Yttrium-90 SIRT. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2007;13(21):3016-9.
42. Kennedy AS, Coldwell D, Nutting C, Murthy R, Wertman DE, Jr., Loehr SP, et al. Resin 90Y-microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: modern USA experience. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2006;65(2):412-25.
43. Ruutiainen AT, Soulen MC, Tuite CM, Clark TW, Mondschein JI, Stavropoulos SW, et al. Chemoembolization and bland embolization of neuroendocrine tumor metastases to the liver. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2007;18(7):847-55.
44. Kennedy AS, Nutting C, Jakobs T, Cianni R, Notarianni E, Ofer A, et al. A first report of radioembolization for hepatic metastases from ocular melanoma. *Cancer investigation*. 2009;27(6):682-90.
45. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer*. 1985;56(4):918-28.
46. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2008;359(4):378-90.
47. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2004;239(6):818-24.
48. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsri R, Schulick RD, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg*. 2002;235(6):759-65.
49. Shindoh J, Loyer EM, Kopetz S, Boonsirikamchai P, Maru DM, Chun YS, et al. Optimal Morphologic Response to Preoperative Chemotherapy: An Alternate Outcome End Point Before Resection of Hepatic Colorectal Metastases. *J Clin Oncol*. 2012;30(36):4566-72.

50. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy - A model to predict long-term survival. *Ann Surg*. 2004;240(4):644-57.
51. Parikh AA, Gentner B, Wu TT, Curley SA, Ellis LM, Vauthey JN. Perioperative complications in patients undergoing major liver resection with or without neoadjuvant chemotherapy. *J Gastrointest Surg*. 2003;7(8):1082-8.
52. Cianni R, Urigo C, Notarianni E, Saltarelli A, Salvatori R, Pasqualini V, et al. Selective internal radiation therapy with SIR-spheres for the treatment of unresectable colorectal hepatic metastases. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2009;32(6):1179-86.
53. Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, Goldberg RM, Mahoney MR, Dakhil SR, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: A North Central Cancer Treatment Group Phase II study. *J Clin Oncol*. 2005;23(36):9243-9.
54. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *New Engl J Med*. 2000;343(13):905-14.
55. Kalinowski M, Dressler M, Konig A, El-Sheik M, Rinke A, Hoffken H, et al. Selective internal radiotherapy with Yttrium-90 microspheres for hepatic metastatic neuroendocrine tumors: a prospective single center study. *Digestion*. 2009;79(3):137-42.
56. Jakobs TF, Hoffmann RT, Fischer T, Stemmler HJ, Tatsch K, La Fougere C, et al. Radioembolization in patients with hepatic metastases from breast cancer. *Journal of vascular and interventional radiology : JVIR*. 2008;19(5):683-90.
57. Folkman J, Bach M, Rowe JW, Davidoff F, Lambert P, Hirsch C, et al. Tumor Angiogenesis - Therapeutic Implications. *New Engl J Med*. 1971;285(21):1182-&.
58. Weidner N. Intratumor Microvessel Density as a Prognostic Factor in Cancer. *Am J Pathol*. 1995;147(1):9-19.

59. Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor Angiogenesis and Metastasis - Correlation in Invasive Breast-Carcinoma. *New Engl J Med.* 1991;324(1):1-8.
60. Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer.* 2003;3(6):401-10.
61. Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: A critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol.* 2002;20(21):4368-80.
62. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: Basic science and clinical progress. *Endocr Rev.* 2004;25(4):581-611.
63. Sabir A, Schor-Bardach R, Wilcox CJ, Rahmanuddin S, Atkins MB, Kruskal JB, et al. Perfusion MDCT enables early detection of therapeutic response to antiangiogenic therapy. *AJR American journal of roentgenology.* 2008;191(1):133-9.
64. Zhu AX, Holalkere NS, Muzikansky A, Horgan K, Sahani DV. Early Antiangiogenic activity of bevacizumab evaluated by computed tomography perfusion scan in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Oncologist.* 2008;13(2):120-5.
65. Jain RK, Padera TP. Development. Lymphatics make the break. *Science.* 2003;299(5604):209-10.
66. Lewandowski RJ, Sato KT, Atassi B, Ryu RK, Nemcek AA, Jr., Kulik L, et al. Radioembolization with 90Y microspheres: angiographic and technical considerations. *Cardiovascular and interventional radiology.* 2007;30(4):571-92.
67. Buscarini L, Buscarini E, Di Stasi M, Vallisa D, Quaretti P, Rocca A. Percutaneous radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma: long-term results. *European radiology.* 2001;11(6):914-21.
68. Goldman LW. Principles of CT and CT technology. *Journal of nuclear medicine technology.* 2007;35(3):115-28; quiz 29-30.
69. Beckmann EC. CT scanning the early days. *The British journal of radiology.* 2006;79(937):5-8.

70. Robb WL. Perspective on the first 10 years of the CT scanner industry. *Academic radiology*. 2003;10(7):756-60.
71. Alexander RE, Gunderman RB. EMI and the first CT scanner. *Journal of the American College of Radiology : JACR*. 2010;7(10):778-81.
72. Yang GZ, Firmin DN. The birth of the first CT scanner. *IEEE engineering in medicine and biology magazine : the quarterly magazine of the Engineering in Medicine & Biology Society*. 2000;19(1):120-5.
73. Wesolowski JR, Lev MH. CT: history, technology, and clinical aspects. *Seminars in ultrasound, CT, and MR*. 2005;26(6):376-9.
74. Goldman LW. Principles of CT: multislice CT. *Journal of nuclear medicine technology*. 2008;36(2):57-68; quiz 75-6.
75. Ohnesorge B, Flohr T, Schaller S, Klingenbeck-Regn K, Becker C, Schopf UJ, et al. [The technical bases and uses of multi-slice CT]. *Der Radiologe*. 1999;39(11):923-31.
76. Rogalla P, Kloeters C, Hein PA. CT technology overview: 64-slice and beyond. *Radiologic clinics of North America*. 2009;47(1):1-11.
77. ACADEMIES NRCOTN. HEALTH RISKS FROM EXPOSURE TO LOW LEVELS OF IONIZING RADIATION. BEIR VII PHASE 2. 2006.
78. Mahesh M, Scatarige JC, Cooper J, Fishman EK. Dose and pitch relationship for a particular multislice CT scanner. *AJR American journal of roentgenology*. 2001;177(6):1273-5.
79. Linton OW, Mettler FA, Jr., National Council on Radiation P, Measurements. National conference on dose reduction in CT, with an emphasis on pediatric patients. *AJR American journal of roentgenology*. 2003;181(2):321-9.
80. Wiest PW, Locken JA, Heintz PH, Mettler FA, Jr. CT scanning: a major source of radiation exposure. *Seminars in ultrasound, CT, and MR*. 2002;23(5):402-10.
81. Brenner D, Elliston C, Hall E, Berdon W. Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. *AJR American journal of roentgenology*. 2001;176(2):289-96.
82. Journy N, Ancelet S, Rehel JL, Mezzarobba M, Aubert B, Laurier D, et al. Predicted cancer risks induced by computed tomography examinations during

- childhood, by a quantitative risk assessment approach. *Radiation and environmental biophysics*. 2014;53(1):39-54.
83. Samartzis D, Nishi N, Cologne J, Funamoto S, Hayashi M, Kodama K, et al. Ionizing radiation exposure and the development of soft-tissue sarcomas in atomic-bomb survivors. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2013;95(3):222-9.
 84. Berrington de Gonzalez A, Iulian Apostoaei A, Veiga LH, Rajaraman P, Thomas BA, Owen Hoffman F, et al. RadRAT: a radiation risk assessment tool for lifetime cancer risk projection. *Journal of radiological protection : official journal of the Society for Radiological Protection*. 2012;32(3):205-22.
 85. Medicine AAoPi. Size-Specific Dose Estimates (SSDE) in Pediatric and Adult Body CT Examinations 2011;204.
 86. Huda W, Vance A. Patient radiation doses from adult and pediatric CT. *AJR American journal of roentgenology*. 2007;188(2):540-6.
 87. Lell MM, May M, Deak P, Alibek S, Kuefner M, Kuettner A, et al. High-pitch spiral computed tomography: effect on image quality and radiation dose in pediatric chest computed tomography. *Investigative radiology*. 2011;46(2):116-23.
 88. Christner JA, Kofler JM, McCollough CH. Estimating effective dose for CT using dose-length product compared with using organ doses: consequences of adopting International Commission on Radiological Protection publication 103 or dual-energy scanning. *AJR American journal of roentgenology*. 2010;194(4):881-9.
 89. The Measurement RaMoRdiCDICCC. The Measurement, Reporting and Management of Radiation dose in CT Diagnostic Imaging Council CT Committee. 2008;Report 96.
 90. Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R, Kim KP, Mahesh M, Gould R, et al. Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. *Archives of internal medicine*. 2009;169(22):2078-86.
 91. European Guidelines On Quality Criteria For Computed Tomography. 2004.

92. Tsapaki V, Aldrich JE, Sharma R, Staniszewska MA, Krisanachinda A, Rehani M, et al. Dose reduction in CT while maintaining diagnostic confidence: diagnostic reference levels at routine head, chest, and abdominal CT--IAEA-coordinated research project. *Radiology*. 2006;240(3):828-34.
93. Rehani MM. ICRP and IAEA actions on radiation protection in computed tomography. *Annals of the ICRP*. 2012;41(3-4):154-60.
94. Kalra MK, Maher MM, Toth TL, Hamberg LM, Blake MA, Shepard JA, et al. Strategies for CT radiation dose optimization. *Radiology*. 2004;230(3):619-28.
95. Hara AK, Wellnitz CV, Paden RG, Pavlicek W, Sahani DV. Reducing body CT radiation dose: beyond just changing the numbers. *AJR American journal of roentgenology*. 2013;201(1):33-40.
96. Coakley FV, Gould R, Yeh BM, Arenson RL. CT radiation dose: what can you do right now in your practice? *AJR American journal of roentgenology*. 2011;196(3):619-25.
97. O'Daniel JC, Stevens DM, Cody DD. Reducing radiation exposure from survey CT scans. *AJR American journal of roentgenology*. 2005;185(2):509-15.
98. Solomon JB, Li X, Samei E. Relating noise to image quality indicators in CT examinations with tube current modulation. *AJR American journal of roentgenology*. 2013;200(3):592-600.
99. Hamberg LM, Rhea JT, Hunter GJ, Thrall JH. Multi-detector row CT: radiation dose characteristics. *Radiology*. 2003;226(3):762-72.
100. Smith AB, Dillon WP, Lau BC, Gould R, Verdun FR, Lopez EB, et al. Radiation dose reduction strategy for CT protocols: successful implementation in neuroradiology section. *Radiology*. 2008;247(2):499-506.
101. Gonzalez-Guindalini FD, Ferreira Botelho MP, Tore HG, Ahn RW, Gordon LI, Yaghmai V. MDCT of chest, abdomen, and pelvis using attenuation-based automated tube voltage selection in combination with iterative reconstruction: an inpatient study of radiation dose and image quality. *AJR American journal of roentgenology*. 2013;201(5):1075-82.
102. Maldjian PD, Goldman AR. Reducing radiation dose in body CT: a primer on dose metrics and key CT technical parameters. *AJR American journal of roentgenology*. 2013;200(4):741-7.

103. Size-specific dose estimates (SSDE) in pediatric and adult CT examinations. 2011:Report of AAPM Task Group 204.
104. Nickoloff EL, Lu ZF, Dutta AK, So JC. Radiation dose descriptors: BERT, COD, DAP, and other strange creatures. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2008;28(5):1439-50.
105. Huda W OK, Khorasani MR. Converting dose-length product to effective dose at CT. *Radiology.* 2008;248(3):995-1003.
106. Huda W MF. Volume CT dose index and dose-length product displayed during CT: what good are they? . *Radiology.* 2011;258(1):236-42.
107. Huda W, Ogden KM, Khorasani MR. Converting dose-length product to effective dose at CT. *Radiology.* 2008;248(3):995-1003.
108. Huda W, Mettler FA. Volume CT dose index and dose-length product displayed during CT: what good are they? *Radiology.* 2011;258(1):236-42.
109. Van Beers BE, Leconte I, Materne R, Smith AM, Jamart J, Horsmans Y. Hepatic perfusion parameters in chronic liver disease: dynamic CT measurements correlated with disease severity. *AJR American journal of roentgenology.* 2001;176(3):667-73.
110. Chen WX MP, Song B, Xiao BL, Liu Y, Ge YH. Single-level dynamic spiral CT of hepatocellular carcinoma: correlation between imaging features and density of tumor microvessels. *World journal of gastroenterology : WJG.* 2004;Jan;10(1):67-72.
111. Garcia-Figueiras R, Goh VJ, Padhani AR, Baleato-Gonzalez S, Garrido M, Leon L, et al. CT perfusion in oncologic imaging: a useful tool? *AJR American journal of roentgenology.* 2013;200(1):8-19.
112. Miles KA, Lee TY, Goh V, Klotz E, Cuenod C, Bisdas S, et al. Current status and guidelines for the assessment of tumour vascular support with dynamic contrast-enhanced computed tomography. *European radiology.* 2012;22(7):1430-41.
113. Miles KA. Tumour angiogenesis and its relation to contrast enhancement on computed tomography: a review. *Eur J Radiol.* 1999;30(3):198-205.
114. Miles KA. Functional computed tomography in oncology. *Eur J Cancer.* 2002;38(16):2079-84.

115. Miles KA. Perfusion CT for the assessment of tumour vascularity: which protocol? . Br J Radiol. 2003;76 Spec No1:p. S36-42.
116. Cao J, Yang A, Long XY, Liu H, Cao JN, Li H. [CT hepatic volume measurement combined with CT perfusion imaging in evaluating the hepatic functional reserve]. Zhong nan da xue xue bao Yi xue ban = Journal of Central South University Medical sciences. 2007;32(3):422-6.
117. Miles KA, Charnsangavej C, Lee FT, Fishman EK, Horton K, Lee TY. Application of CT in the investigation of angiogenesis in oncology. Academic radiology. 2000;7(10):840-50.
118. Miles KA, Griffiths MR. Perfusion CT: a worthwhile enhancement? Br J Radiol. 2003;76(904):220-31.
119. Kambadakone AR, Sahani DV. Body perfusion CT: technique, clinical applications, and advances. Radiologic clinics of North America. 2009;47(1):161-78.
120. Koenig M, Klotz E, Luka B, Venderink DJ, Spittler JF, Heuser L. Perfusion CT of the brain: diagnostic approach for early detection of ischemic stroke. Radiology. 1998;209(1):85-93.
121. American Association of Physicists in Medicine. The measurement, Reporting and Management of Radiation Dose in CT. Report of AAPM Task Group 23 of the Diagnostic Imaging Council CT Committee. 2008;January.
122. Lee CH, Goo JM, Ye HJ, Ye SJ, Park CM, Chun EJ, et al. Radiation dose modulation techniques in the multidetector CT era: from basics to practice. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2008;28(5):1451-9.
123. Goh V, Halligan S, Hugill JA, Bassett P, Bartram CI. Quantitative assessment of colorectal cancer perfusion using MDCT: inter- and intraobserver agreement. AJR American journal of roentgenology. 2005;185(1):225-31.
124. Petralia G, Summers P, Viotti S, Montefrancesco R, Raimondi S, Bellomi M. Quantification of variability in breath-hold perfusion CT of hepatocellular carcinoma: a step toward clinical use. Radiology. 2012;265(2):448-56.

125. Rumboldt Z, Al-Okaili R, Deveikis JP. Perfusion CT for head and neck tumors: pilot study. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2005;26(5):1178-85.
126. Petralia G, Preda L, Raimondi S, D'Andrea G, Summers P, Giugliano G, et al. Intra- and interobserver agreement and impact of arterial input selection in perfusion CT measurements performed in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2009;30(6):1107-15.
127. Goh V, Halligan S, Gharpuray A, Wellsted D, Sundin J, Bartram CI. Quantitative assessment of colorectal cancer tumor vascular parameters by using perfusion CT: influence of tumor region of interest. *Radiology*. 2008;247(3):726-32.
128. Kambadakone AR, Sharma A, Catalano OA, Hahn PF, Sahani DV. Protocol modifications for CT perfusion (CTp) examinations of abdomen-pelvic tumors: impact on radiation dose and data processing time. *European radiology*. 2011;21(6):1293-300.
129. Ketelsen D, Horger M, Buchgeister M, Fenchel M, Thomas C, Boehringer N, et al. Estimation of radiation exposure of 128-slice 4D-perfusion CT for the assessment of tumor vascularity. *Korean J Radiol*. 2010;11(5):547-52.
130. Kamena A, Streitparth F, Grieser C, Lehmkuhl L, Jamil B, Wojtal K, et al. Dynamic perfusion CT: optimizing the temporal resolution for the calculation of perfusion CT parameters in stroke patients. *Eur J Radiol*. 2007;64(1):111-8.
131. Kloska SP, Fischer T, Sauerland C, Buerke B, Dziewas R, Fischbach R, et al. Increasing sampling interval in cerebral perfusion CT: limitation for the maximum slope model. *Academic radiology*. 2010;17(1):61-6.
132. Wiesmann M, Berg S, Bohner G, Klingebiel R, Schopf V, Stoeckelhuber BM, et al. Dose reduction in dynamic perfusion CT of the brain: effects of the scan frequency on measurements of cerebral blood flow, cerebral blood volume, and mean transit time. *European radiology*. 2008;18(12):2967-74.
133. Wintermark M, Smith WS, Ko NU, Quist M, Schnyder P, Dillon WP. Dynamic perfusion CT: optimizing the temporal resolution and contrast

- volume for calculation of perfusion CT parameters in stroke patients. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2004;25(5):720-9.
134. Goh V, Liaw J, Bartram CI, Halligan S. Effect of temporal interval between scan acquisitions on quantitative vascular parameters in colorectal cancer: implications for helical volumetric perfusion CT techniques. *AJR American journal of roentgenology*. 2008;191(6):W288-92.
 135. Ng CS, Chandler AG, Wei W, Anderson EF, Herron DH, Kurzrock R, et al. Effect of sampling frequency on perfusion values in perfusion CT of lung tumors. *AJR American journal of roentgenology*. 2013;200(2):W155-62.
 136. Ng CS, Hobbs BP, Chandler AG, Anderson EF, Herron DH, Charnsangavej C, et al. Metastases to the liver from neuroendocrine tumors: effect of duration of scan acquisition on CT perfusion values. *Radiology*. 2013;269(3):758-67.
 137. Goh V, Halligan S, Hugill JA, Gartner L, Bartram CI. Quantitative colorectal cancer perfusion measurement using dynamic contrast-enhanced multidetector-row computed tomography - Effect of acquisition time and implications for protocols. *J Comput Assist Tomo*. 2005;29(1):59-63.
 138. Kapanen M, Halavaara J, Hakkinen AM. Comparison of liver perfusion parameters studied with conventional extravascular and experimental intravascular CT contrast agents. *Academic radiology*. 2007;14(8):951-8.
 139. Nakashige A, Horiguchi J, Tamura A, Asahara T, Shimamoto F, Ito K. Quantitative measurement of hepatic portal perfusion by multidetector row CT with compensation for respiratory misregistration. *Br J Radiol*. 2004;77(921):728-34.
 140. Zhang Q, Yuan ZG, Wang DQ, Yan ZH, Tang J, Liu ZQ. Perfusion CT findings in liver of patients with tumor during chemotherapy. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2010;16(25):3202-5.
 141. Anzidei M, Napoli A, Zaccagna F, Cartocci G, Saba L, Menichini G, et al. Liver metastases from colorectal cancer treated with conventional and antiangiogenic chemotherapy: evaluation with liver computed tomography perfusion and magnetic resonance diffusion-weighted imaging. *J Comput Assist Tomogr*. 2011;35(6):690-6.

142. Goh V, Bartram C, Halligan S. Effect of intravenous contrast agent volume on colorectal cancer vascular parameters as measured by perfusion computed tomography. *Clinical radiology*. 2009;64(4):368-72.
143. Kandel S, Meyer H, Hein P, Lembcke A, Rueckert JC, Rogalla P. Comparison of free breathing versus breath-hold in perfusion imaging using dynamic volume CT. *Insights into imaging*. 2012;3(4):323-8.

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Değerlendirme Formu

06100 Sıhhiye-Ankara
Telefon: 0 (312) 305 1082 • Faks: 0 (312) 310 0580
E-posta: goetik@hacettepe.edu.tr

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: 16969557 - 327

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 13.03.2013 ÇARŞAMBA
Toplantı No : 2013/05
Proje No : GO 13/33 (Değerlendirme Tarihi 23.01.2013)
Karar No : GO 13/33 - 02

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, öğretim üyelerinden Prof.Dr. Mustafa Nasuh Özmen'in sorumlu araştırmacı olduğu Prof.Dr. Şuayib Yalçın, Prof.Dr.Deniz Akata ve Prof.Dr.Muşturay Karçaaltıncaba ile birlikte çalışacakları Dr.Osman Melih Topcuoğlu'nun tezi olan GO 13/33 kayıt numaralı ve "Karaciğer Metastazlarında Kemoterapi Tedavi Etkinliğinin BT Perfüzyon ile Değerlendirilmesi" başlıklı proje önerisi Kurulumuzda değerlendirilmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

1.Prof. Dr. Nurten Akarsu (Başkan)	8. Prof. Dr. Cansın Saçkesen (Üye)
2. Prof. Dr. Nüket Örnek Buken (Üye)	GÖREVLİ 9. Prof. Dr. Melahat Görduysus (Üye)
3.Prof. Dr. Songül Vaizoğlu (Üye)	10. Doç. Dr. R. Köksal Özgül (Üye)
4. Prof. Dr. Sevda F. Müftüoğlu (Üye)	11 Doç. Dr. Ayşe Lale Doğan (Üye)
Prof. Dr. Cenk Sokmensüer (Üye)	GÖREVLİ 12. Doç. Dr. S. Kutay Demirkan (Üye)
6. Prof. Dr. Yılmaz Selim Erdal (Üye)	13. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev Turnagöl (Üye)
7. Prof. Dr. Volga Bayrakçı Tunay (Üye)	14. Av. Meltem Onurlu (Üye)