

# Kolorektal Kanser Hepatik Metastazlarının Saptanmasında Doppler Perfüzyon İndeksi

## The Use of Doppler Perfusion Index in the Detection of Colorectal Cancer Hepatic Metastases

Kamil DOĞAN<sup>1</sup>, Bilgin Kadri ARIBAŞ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> KSÜ Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

<sup>2</sup> Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Kolon kanseri gastrointestinal sistemin en sık görülen kanseri olup önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. En sık yayılım gösterdiği organ karaciğerdir. Hastalığın tanısı anında karaciğerde metastaz varlığı azımsanamayacak derecededir. Takip sürecinde de ayrıca karaciğer metastazları gelişmektedir. Kolon kanserinin karaciğer metastazlarının erken tanısı önemlidir. Erken tanıda karaciğer perfüzyon değişikliklerinin kullanılabilmesi öteden beri çalışma konusu olmuştur. Hepatik arteriyel kan akımında artış yada portal venöz kan akımında azalma ile ortaya çıkan ve hepatic arteriyel kan akımının total karaciğer kan akımına oranını ifade eden Doppler Perfüzyon İndeksi(DPI) olarak tanımlanmış bir kavram bulunmaktadır. Biz de karaciğerde görünür metastazı bulunmayan kolon kanserli hastalarda DPI ile mikrometastaz varlığını tesbit etmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Kolon kanseri tanılı ve karaciğerinde görünür metastazı bulunmayan 79 hastanın DPI ölçümlerini yapıp prospektif olarak görünür metastaz gelişimi yönünden takip ettik.

**Bulgular:** Takibimiz esnasında 2 hastada exitus ve 9 hastada görünür metastaz gelişmiş olup hasta grubumuzda elde ettiğimiz DPI değerleri metastaz varlığını erken tesbit etmede literatürle uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

**Sonuç:** Ucuz, noninvasiv ve doğrudan ölçüm yapılabilen dupleks renkli Doppler ultrasonografi (RDUS) yöntemiyle, kolorektal kanserli hastaların hepatic metastazlarının erken aşamada tesbit edilebileceğini düşünüyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Doppler perfüzyon indeksi, Kolon kanseri, Karaciğer metastazı

### Abstract

**Objective:** Colon cancer, which is the most common type of cancer in the gastrointestinal system, is a major cause of morbidity and mortality. It usually spreads over the liver. During the detection of the diseases, the existence of metastases in the liver cannot be overlooked. Additional liver metastases can also be observed in the monitoring period. Early diagnosis of liver metastases in colon cancer bears utmost importance. The use of perfusion changes in liver during the early diagnosis has been a popular research topic. Doppler Perfusion Index(DPI) can be defined as a term which occurs as a result of increasing hepatic arterial blood flow or decreasing portal venous blood flow and denotes the ratio of hepatic arterial blood flow to total liver blood flow. In this respect, the present study aims to detect the existence of micrometastasis using DPI in patients suffering from colon cancer and displaying no signs of visible liver metastasis.

**Material and Methods:** We measured DPI index in 79 patients suffering from colon cancer and displaying no signs of visible liver metastasis and monitored them in terms of prospectively visible metastasis development.

**Results:** During the monitoring process, 2 patients developed exitus and 9 patients developed metastasis. Thus, it can be stated that DPI values obtained from our patient group overlapped with the findings in the existing literature in terms of the early diagnosis of metastasis.

**Conclusion:** Offering an inexpensive and non-invasive method for direct measurement, Duplex Color Doppler Ultrasonography(CDUS) method can be used in the early diagnosis of hepatic metastasis in patients with colorectal cancer.

**Key words:** Doppler perfusion index, Colon cancer, Liver metastases

**Yazışma Adresi:** Kamil DOĞAN, Ksü Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye, Telefon: Tlf:03443003342,

Mail: dr.kamil.dogan@gmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0002-8558-6295, 0000-0001-8218-1359

**Geliş tarihi:** 29.01.2020

**Kabul tarihi:** 13.03.2020

**DOI:** 10.17517/ksutfd.824106

## GİRİŞ

Gastrointestinal sistemin en sık görülen kanseri olan kolon kanseri dünyada önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir (1). En sık görüldüğü yer % 70 oranı ile rektum ve sigmoid kolondur (2). Tümör yayılımı hematojen, lenfatik, direkt, perinöral ya da intraluminal şekillerde olabilmektedir (3). Metastazlar en sık komşu lenf bezleri ve karaciğerdir.

Metastaz araştırmada rutin kullanılan ultrasonografi (US), kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) modaliteleri, metastazları belirgin boyuta ulaştığında saptayabilen, mikrometastaz tesbitinde ise kısıtlılıkları olan yöntemlerdir. Mikrometastaz araştırmada önemli ipucu sayılabilecek çıkış noktamız karaciğer perfüzyonudur. Dinamik sintigrafide kısıtlamaların bulunması üzerine Doppler ultrasonografi (Doppler US) yöntemiyle perfüzyon monitörizasyonu fikri doğmuştur. Karaciğer mikrometastazlarının tesbiti için DPI ve Doppler akım oranı (DFR; Doppler flow ratio) gibi kavramlar üzerinde durulmuştur. Çalışmamızda karaciğer perfüzyon özellikleri ile mikrometastaz gelişimi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve metastaz gelişimini öngörmek amacıyla Doppler US ile DPI ve DFR incelenmiştir.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

### Hasta seçimi

Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapılmıştır. Çalışmanın etik kurul onamı Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden alınmıştır. Kolorektal karsinom tanısı ile takip edilen, bilinen karaciğer metastazı bulunmayan 103 hasta, 8 ay prospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilmeden önce, tüm olguların batin US ile karaciğer metastaz varlığı araştırıldı. Karaciğer metastazı görülen veya bilinen karaciğer metastaz tanısı olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca malign-benign ayrımı yapılmaksızın ve lezyon boyutuna bakılmaksızın, karaciğerde yer kaplayan herhangi bir lezyon rastlanan tüm olgular çalışmanın dışında tutuldu. Aşırı abdominal gaz distansiyonu olan hastalar, morbid obez hastalar ile gerek kooperasyon gerekse solunumsal sorunları nedeniyle yeterli nefes tutamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Son 1 ay içinde operasyon geçiren olgular herhangi bir yanılıya yol açmaması amacıyla çalışmaya dâhil edilmedi.

### Doppler US İnceleme

12 saatlik açlığı takiben yapıldı. Tüm hastalar 3'er aylık aralıklarla yapılan kontrollerde, karaciğer metastazlarının varlığı US, BT, MRG ya da PET/BT gibi görüntüleme yöntemleri ile araştırıldı. Takipte karaciğer metastazı gelişimi saptanan hastalar metastaz pozitif olarak değerlendirilip daha sonra ilave takibe alınmadı. Takipte metastaz gelişmeyen hastalar 3'er aylık periyotlardaki takipleri haricinde araştırma süresi sonunda kontrole çağrılarak metastaz gelişimi yönünden değerlendirildi. Metastaz negatif 21 hasta çalışma sonunda yapılan çağrıya gelmediğinden son

değerlendirmeleri yapılamadı. 2 hasta ise takip süresinde exitus olduğundan detaylı verilerine ulaşılamayıp sonuçlara dâhil edilmedi. Başlangıçta incelemeye alınan 103 hastanın 79'u çalışma sonunda analiz edildi.

### Doppler US ile kaydedilen parametreler

Doppler US inceleme ile hepatik arter (HA) ve portal ven çap, hız ve debileri ölçüldü. Hastaların yaş, vücut ağırlığı, boy, operasyon öyküsü (preoperatif ya da operasyon tarihi), histopatolojik tanısı, kolon kanserinin kolondaki lokalizasyonu, kemoterapi (KT) ve/veya radyoterapi (RT) alıp almadığı ve serum AST, ALT, GGT, total kolesterol değerleri kaydedildi.

Doppler US için 12 saat aç olma şartı arandı. HA ve portal ven dupleks ve RDUS ile (General Electric Logic 9, GE Medikal Sistemleri, Milwaukee, Wis, ABD) supin pozisyonunda, derin inspirasyonda 4 MHz frekansta konveks prob ile değerlendirildi. Öncelikle subkostal gerekli durumlarda sol lateral dekübit pozisyonda interkostal aralıktan yapıldı. Doppler US ile ölçümlerde, damar duvarı ile Doppler sinyali arasındaki açı 60°'nin altında tutuldu.

US incelemede öncelikle karaciğerin yağlanma derecesi 3 grade üzerinden değerlendirilip kaydedildi. Portal ven değerlendirilmesinde; portal hilusta ana portal ven bulunup, intrahepatik sabit çapta seyrettiği segmentte, ekran maksimum büyütülerek çap ölçümü yapıldı. Çap her iki duvarın iç yüzeylerinin arasındaki mesafe olarak ölçüldü. Sonra spektral Doppler ile hız ve debi ölçümü makinenin otomatik ayarları ile yapıldı. HA hız ölçümü arterin lineer seyreden segmentinden otomatik yapıldı. Akım hızı ölçümünde 5 kalp siklusundaki akım hızları izlendikten sonra ortalama ölçüm gerçekleştirildi.

### Çalışmada kullanılan parametreler

Lokalizasyon, patolojik tanı, takip süresi (ay), takip modalitesi (US, BT, MRG, PET-BT), HA (çap, hız, debi), portal ven (çap, hız, debi), DPI, DFR, US'de karaciğer (normal-grade 0, yağlı- grade 1, 2, 3), laboratuvar (AST, ALT, GGT, total kolesterol), yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi (VKİ); (kg/m<sup>2</sup>) ve RT/KT alıp almadığı değerlendirildi.

DFR ve DPI değerleri ise aşağıdaki formüllerle hesaplandı.

Total Karaciğer Kan Akımı= Hepatik arter akımı + Portal ven akımı  
DFR= Hepatik arter akımı/Portal ven akımı

DPI= Hepatik arter akımı/Total karaciğer kan akımı

VKİ kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boyun karesine bölünmesi ile hesaplandı (VKİ= kg/m<sup>2</sup>).

### İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) şeklinde gösteril-

di. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile ortanca değerler yönünden farkın anlamlılığı ise Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testiyle incelendi. DPI ile vücut kitle indeksi, karaciğer fonksiyon testleri, total kolesterol ve US grade arasında anlamlı korelasyon olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon testiyle araştırıldı.  $p < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Nonparametrik verilerin değerlendirilmesinde univariate analizin anlamlı çıkmamasından dolayı multivariate analiz yapılmamıştır.

## BULGULAR

Çalışmada toplam 79 (% 100) hasta değerlendirildi. Tipler sırasında 9 (% 11,4) hastada karaciğer metastazı geliştiği görüntüleme modaliteleri ile saptandı. Çalışmadaki toplam 79 (% 100) hastanın 43'ü (% 54,4) erkek ve 36'sı (% 45,6) kadın olup, 9 (% 11,4) hastada metastaz gelişmiş, 70 (% 88,6) hastada metastaz gelişmemiştir. Metastaz gelişmeyen 70 hastanın 39'u (% 56,3) erkek, 31'i (% 43,7) kadın idi. Erkek hastalardan 4'ünde metastaz gelişirken (% 37,5), kadın hastalardan 5'inde (% 62,5) metastaz gelişti. Hastaların yaşları 19 ile 82 arasında (ortalama  $58 \pm 12$ ) idi. Metastaz gelişmeyen 70 hastanın yaş dağılımı genel yaş dağılımına benzer olmakla birlikte metastaz gelişen 9 hastanın yaşları 39 ile 57 arasında (ortalama  $50 \pm 5$ ) değişmekteydi.

Vücut ağırlığı kilogram (kg) olarak, boy santimetre (cm) olarak ve VKİ ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) şeklinde alındı. Metastaz gelişmeyen yetmiş hastada bu parametreler sırasıyla ortalama değer olarak  $73 \pm 14$ ,  $164 \pm 8$  ve  $26 \pm 6$  iken, metastaz gelişen dokuz hastada yine sırasıyla ortalama değer olarak  $76 \pm 16$ ,  $162 \pm 10$  ve  $29 \pm 5$  bulundu.

Çalışmamızda rektum ve birlikte sigmoid kolon en sık tutulum lokalizasyonu olarak görülmektedir. Çekumda 1 (% 1,3), çıkan kolonda 13 (% 16,5), hepatik fleksurada 1 (% 1,3), transvers kolonda 4 (% 5,1), splenik fleksurada 3 (% 3,8), inen kolonda 4 (% 5,1), sigmoid kolonda 11 (% 13,9), rektosigmoidde 6 (% 7,6), rektumda 36 (% 45,6) yerleşim mevcuttu.

Daha nadir tipleri de olabilmekle birlikte kolon kanserinde yaklaşık % 95'lik bir oranla en sık histopatolojik tip olan adenokarsinom çalışmamızdaki tüm hastaların tanısı idi.

Metastaz olmayan 44 (% 62) hasta RT almamış iken, 27 hasta (% 38) RT aldı (toplam 50 hasta,

% 63,3). Metastaz olan 27 hasta (% 38) RT almamış iken, 2 hasta (% 25) RT aldı (toplam 29 hasta, % 36,7). Metastaz ol-

mayan 25 (% 35,2) hasta KT almamış iken, 46 hasta (% 64,8) KT aldı (toplam 71 hasta, % 100). Metastaz olan 4 hasta (% 50) KT almamış iken 4 hasta (% 50) KT aldı (toplam 8 hasta, % 100).

İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte US'de karaciğer yağlanma derecesinde artışın metastaz olasılığında azalma ile birlikteliği gözlemlendi.

Toplam 79 olgunun portal ven çapı 5,2 ile 14,9 mm arasında (ortalama 9,5 mm) değişmekteydi.

Portal ven hızı 8,4 ile 84,5 cm/sn arasında (ortalama  $18,5 \pm 9,4$  cm/sn) değişmekteydi. Metastaz gelişen 9 hastanın portal ven debi değerleri 202 ile 2077 ml/dk (ortalama  $932 \pm 644$  ml/dk) arasında değişmekteydi. Metastaz saptanmayan 70 olgunun portal ven debi değeri 238 ile 2607 ml/dk (ortalama  $851 \pm 407$  ml/dk) arasında değişmekteydi.

Çalışmamızda genel olarak HA çapı en az 1,9 mm, en fazla 6 mm (ortalama  $3,5 \pm 0,6$  mm) bulundu. Genel olarak HA hızı en az 13 cm/sn, en fazla 112 cm/sn (ortalama  $32 \pm 15,7$  cm/sn) ölçüldü. HA debisi en az 38 ml/dk, en fazla 610 ml/dk (ortalama  $192 \pm 119,9$ ) idi.

Çalışmamızda DFR, metastaz gelişmeyen 70 hastada en az 0,04, en fazla 0,46 (ortalama  $0,19 \pm 0,09$ ) ve metastaz gelişen 9 hastada en az 0,08, en fazla 0,48 (ortalama  $0,24 \pm 0,12$ ) bulundu. Metastaz gelişiminde incelenen klinik parametreler (**Tablo 1**) ve görüntüleme parametreleri (**Tablo 2**) tablolarında gösterildi. Metastaz gelişimini öngörmede kıyaslanan parametrelerden hiçbirinde (yaş, cinsiyet, lokalizasyon, HA çapı, HA hızı, HA debisi, portal ven çapı, portal ven hızı, portal ven debisi, DFR, DPI, KT ya da RT almış olmak, US ile karaciğerin yağlanma derecesi, vücut ağırlığı, boy, VKİ, takip süresi) istatistiksel anlamlılık bulunmadı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte metastaz gelişen hastalarda DPI ve DFR değerlerinde artış dikkati çekmiştir (**Tablo 2**).

DPI değişimini etkilemede kıyaslanan parametrelerden laboratuvar (AST ve GGT) değerleri ve VKİ istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bunlardan laboratuvar değerleri ile DPI arasında ters yönde yani biri artarken diğeri azalacak şekilde bir ilişki gözlemlendi. VKİ ile DPI arasında ise doğru yönde yani VKİ'nin artışıyla birlikte DPI'de de artış mevcuttu (**Tablo 3**). DPI'yi etkilemesi olası US'de karaciğerin yağlanma derecesi ve KT alma ile ise anlamlı farklılık saptanmadı (**Tablo 4**). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte US'de karaciğer yağlanmasında artış ile birlikte azalan DPI değerleri dikkati çekmiştir.

**Tablo 1. Metastaz gelişimi ile ilişkileri değerlendirilen parametreler**

Değişkenler	Metastaz Yok (n=70)	Metastaz Var (n=9)	p-değeri
Yaş	59,2±12,4	52,2±8,4	0,109 <sup>a</sup>
Cinsiyet			0,724 <sup>b</sup>
Erkek	39 (%55,7)	4 (%44,4)	
Kadın	31 (%44,3)	5 (%55,6)	
Vücut ağırlığı (kg)	73,3±14,8	76,9±15,9	0,496 <sup>a</sup>
Boy uzunluğu (m)	1,65±0,085	1,63±0,099	0,543 <sup>a</sup>
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	26,3±6,1	29,5±5,5	0,157 <sup>a</sup>
RT alımı	26 (%37,1)	3 (%33,3)	1,000 <sup>b</sup>
KT alımı	45 (%64,3)	5 (%55,6)	0,718 <sup>b</sup>
Takip Süresi (ay)	5,5 (2-10)	4 (1-7)	0,424 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Student's t testi, <sup>b</sup> Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testi, <sup>c</sup> Mann Whitney U testi.

**Tablo 2. Metastaz gelişimi ile ilişkileri değerlendirilen US ve Doppler US parametreleri**

Değişkenler	Ortalama	Std.Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p-değeri <sup>a</sup>
<b>DFR</b>						0,175
<i>Metastaz Yok</i>	0,25	0,17	0,19	0,04	0,84	
<i>Metastaz Var</i>	0,36	0,26	0,30	0,08	0,93	
<b>HA çap</b>						0,136
<i>Metastaz Yok</i>	3,45	0,62	3,30	1,90	6,05	
<i>Metastaz Var</i>	3,93	0,95	3,94	2,60	5,20	
<b>Portal ven çap</b>						0,877
<i>Metastaz Yok</i>	9,50	1,76	9,45	5,20	14,50	
<i>Metastaz Var</i>	9,78	3,23	9,80	5,40	14,90	
<b>HA hız</b>						0,746
<i>Metastaz Yok</i>	32,63	15,95	29,00	13,00	48,00	
<i>Metastaz Var</i>	34,17	15,03	33,50	16,00	61,00	
<b>Portal ven hız</b>						0,449
<i>Metastaz Yok</i>	18,06	5,83	17,00	8,45	35,00	
<i>Metastaz Var</i>	22,63	23,42	16,00	10,20	84,50	
<b>HA debi</b>						0,165
<i>Metastaz Yok</i>	185,21	85,49	152,00	100,50	590,00	
<i>Metastaz Var</i>	246,72	146,31	224,00	103,00	523,50	
<b>Portal ven debi</b>						0,705
<i>Metastaz Yok</i>	851,19	407,66	772,50	238,00	2607,00	
<i>Metastaz Var</i>	932,00	644,57	575,00	202,00	2077,00	
<b>DPI</b>						0,175
<i>Metastaz Yok</i>	0,19	0,09	0,16	0,04	0,46	

<sup>a</sup> Mann Whitney U testi

**Tablo 3. DPİ (Doppler Perfüzyon İndeksi) ile vücut kitle indeksi, laboratuvar parametreleri ve US'de karaciğer yağlanma derecesi arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri**

Değişkenler	Korelasyon Katsayısı	p-değeri <sup>a</sup>
Vücut kitle indeksi	0,314	0,005
AST	-0,245	0,055
ALT	-0,212	0,095
GGT	-0,270	0,040
Total Kolesterol	-0,095	0,748
US Grade	-0,181	0,111

<sup>a</sup> Spearman'ın Korelasyon testi.

**Tablo 4. Kemoterapi Almayan ve Alan Gruplara Göre DPİ Düzeyleri**

KT	DPİ
Almayan	0,18 (0,06-0,45)
Alan	0,16 (0,04-0,48)
<i>p-değeri</i>	0,152

Mann Whitney U testi.

## TARTIŞMA

Bütün dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan kolon kanseri, günümüzde gastrointestinal sistem kanserleri içinde görülme sıklığı açısından birinci sıradadır (4). Kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ön sıralarda yer almasına rağmen kolon kanserleri; erken tanı ile tam tedavi edilebilmektedir (5).

Hastaların % 25'i tanı anında karaciğer metastazına sahiptir. Diğer % 25'inde karaciğer metastazı takipler esnasında genellikle ilk 2 yılda ortaya çıkar (6). Kolon kanserinin karaciğer metastazlarının erken tanısı için önemli çaba sarfedilmiştir (7).

Mikrometastaz düzeyinde karaciğer lezyonlarının akım incelemeleri ile erken safhada tesbit edilmesine yönelik çalışmalar yapılmıştır (8-12).

Leen ve arkadaşları mikrometastazlı hastalarda dahi total karaciğer kan akımına rölatif olarak HA kan akımının arttığını gösterip bu indekse DPİ demişlerdir. Normal DPİ değerleri olan hastaların 4 yıllık sağ kalımını % 91 olarak bulmuşlardır (6). Karaciğer metastatik hastalığında akım değişikliklerinin aydınlatılmasında birkaç olasılık üzerinde durulmaktadır. Öncelikle karaciğer metastazının beslenmesini HA'dan yapmasından dolayı en temel hemodinamik değişikliğin HA kan akımında artış şeklinde olacağı düşünülmüştür (13, 14). Önerilen diğer bir mekanizma portal venöz akımda azalmadır (14,15,16). Portal venöz akımda azalmanın mezenterik vasküler dirençte artışa neden olan bir vazoaaktif ajan (tümör ya da konakçı tarafından üretilen) yoluyla olduğu savunulmuştur (6,7,14,17). Kruskal ve ark. yaptıkları hayvan çalışmasında endotelial reseptörlerde upregülasyonu göstererek belirgin hepatik metastaz öncesinde spesifik intrahepatik hemodinamik değişikliği invivo olarak göstermişlerdir (6, 7).

Karaciğer metastazlı kolon kanserli hastalar ile sağlıklı kontrol grubunu karşılaştıran ve metastatik hastalarda DPİ değerlerini belirgin yüksek bulan klinik çalışmalar bulunmaktadır (7- 12,18,19). Bununla birlikte portal venöz akımda azalmayı göstermeyen sonuçlar da vardır (20). Metastatik lezyonların gerek büyümesi ve gerek se tedavi sürecinde küçülmesi ile ortaya çıkan boyut değişikliklerinde, bu değişikliklerle uyumlu olarak değişen DPİ değerleri gösterilmiştir (21).

Bu çalışmaların sonucunda kolorektal kanserli hastalarda adjuvan kemoterapi için hasta seçiminde DPİ'nin yararlı olabileceği önerilmiş (22-24), hatta DPİ ölçümünün kolorektal kanserli hastaların sonografik incelemelerine dahil edilebileceği savunulmuştur (7).

Kantitatif veriler arasındaki tutarsızlıkları ortadan kaldırmak için Doppler US cihazının kalibrasyonu üzerinde de bilgi verilmesi gerektiği belirtilmiştir (25). Çalışmamızda Doppler US cihazımızın kalibrasyonu otomatik olarak yapılmıştı.

Çalışmamızda, tüm arteriyel ölçümler arteria hepatica propriadan yapıldı. Hastaların inceleme öncesi yaklaşık 12 saat aç kalmış olmaları, sağ gastrik ve gastroduodenal arterlerde ortaya çıkan kan akımı değişikliklerinin sonuçlarımıza yansımaları önlemiştir.

Prospektif çalışmamızda tüm hastalar kolon kanserli hastalar olup yeni tanı hastalar kadar, eski tanı ve takip hastaları da bulunmaktaydı. Metastaz gelişen ve metastaz gelişmeyen hastalar arasında DPİ'de literatüre benzer yönde fark izlendi ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Daha önceki çalışmalar mikrometastaz düzeyinde perfüzyon değişikliklerini; hepatik arteriyel akımda artışı, portal venöz akımda azalmayı ortaya koymaktaydı (7, 13-16).



Biz prospektif çalışmamızda özellikle “DPİ de belirgin bir eşik değer bulabilir miyiz?” sorusuna cevap aradık. Bununla birlikte metastaz gelişen ve metastaz gelişmeyen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı belirgin farklılık bulamadık.

Literatürdeki belirgin hepatik metastazı olan vakalardan DFR için alt sınır değeri 0,37 ve DPİ için alt sınır değeri 0,27 olarak verilmektedir. Kontrol grubunda DFR için üst sınırı 0,29-0,30 (erkek-kadın), DPİ için üst sınır 0,23-0,26 (erkek-kadın) olarak belirtilmektedir (26). Leen ve arkadaşları, görünürde hepatik metastazı olmayan gruptaki hastalardan DPİ ve DFR düzeyleri normal sınırın yukarısında saptananların takipleri sırasında belirgin karaciğer metastazı ile eksitus olduğunu bildirmekte ve yüksek değere sahip bu hastaların aslında mikrometastazı olan vakalar olduğunu iddia etmektedirler (22). Bizim hastalarımızdan ikisinin erken eksitusu ile DPİ’lerin belirgin yüksek çıkması literatürde tanımlanan tezi destekler niteliktedir.

Çalışmamızda metastazı öngörmede multipl değişken analiz edilmiş olmakla birlikte bunlardan istatistiksel olarak anlamlı bulunan olmamıştır. Bununla birlikte çalışmamızda metastaz gelişen hastalarda hem DPİ hem de DFR değerleri metastaz gelişmeyen hastalardakinden daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda metastatik hastalarda HA debileri daha yüksek bulunmuştur.

Ayrıca karaciğerin yağlanma derecesi ile ters orantı şeklinde metastaz gelişim değerleri bulundu. Ancak bunlar da yine istatistiksel olarak anlamlı değildi. Literatürle uyumlu olan bulguların istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasının çalışma grubu ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Hepatik akım volümündeki artışın portal akım volümünden daha fazla olması nedeniyle net sonuç DPİ’de artıştır. Obez hastalarda karaciğer yağlanma derecesindeki artış tam tersi şekilde DPİ değerlerini düşürmektedir (25). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde DPİ’nin karaciğer yağlanma derecesi ile istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte belirgin korelasyon göstererek azaldığı gözlenmiştir.

Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda VKİ değerlerinde artış ile DPİ’de artış arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmiştir. Bu bilgiler ve literatür verileri ışığında karaciğerin metastatik hastalığında artması beklenen DPİ değerinin yağlı karaciğer nedeniyle düşme eğilimi, verilerin birlikte yorumlanmasında önemli bir ipucu kabul edilebilir. Artmış DPİ değerlerini yorumlarken gerek metastatik hastalığın gerek se obezitenin ya da her ikisinin bir arada bundan sorumlu olabileceğini akılda tutmak gerekir.

Yine DPİ ile GGT arasında istatistiksel olarak her iki grup için anlamlı farklılık bulundu. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte benzer ilişki başta AST olmak üzere diğer laboratuvar değerleri ile DPİ arasında da mevcuttu. Bu ilişki ters yönde olup DPİ değerlerinde artışa karşı laboratuvar değerlerinde düşme şeklindeydi. DPİ’yi etkilemesi olası olan KT görmüş olmak ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar ışığında limitasyonlar da göz önünde bulundurularak kolorektal karsinomlu vaka-

lar üzerinde daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılmasının yararlı olacağını düşünüyoruz.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları da mevcuttur. DPİ değerinin metastatik hastalıkta değişimi yanında ikincil parametrelerden etkilenmesi de sözkonusudur (27). Bunlar arasında karaciğer boyutu, karaciğerin yağlanma durumu, bazı enzimler ve VKİ sayılabilir. Ayrıca KT’nin karaciğer üzerine belirgin etkisi ile DPİ değerlerinde değişime neden olması ihtimali bulunmaktadır.

Metastaz gelişim süreci göz önünde bulundurulursa; tanı anında % 25, tanıdan sonraki 5 yılda özellikle ilk 2 yılda % 25’lik metastaz gelişme oranı bildirilmektedir (6). Bizim kontrol süremiz azami 10 ay olmasından dolayı metastaz yok olarak değerlendirdiğimiz hastalar arasında olasılıkla mikrometastazı bulunanlar bulunmaktaydı. Bu hastaların daha önce tanımlanan nedenlerle artmış DPİ değerleri nedeniyle iki grup arasında farklılık kısmen gözden kaçmış olabilir. Bu olasılık göz önüne alınır ise takip süresi kısıtlama olarak kabul edilebilir.

Bizim kontrollerimiz görüntüleme modaliteleri (US, BT, MRG, PET/BT) ile yapıldı. Tüm hastaların hastanemiz bilgisayar bilişim ağından hasta kontrolleri takip edildi. Hastane kayıtlarında 9 hastanın yalnızca 2 tanesi tek başına US ile metastaz tanısı almış, bir hasta ise US, BT ve dinamik kontrastlı karaciğer MRG ile metastaz tanısı alabilmişti. Diğer hastalar tanımlanan diğer modaliteler ile tanı almışlardı. US incelemenin kısıtlılıkları şöyledir; US’nin uygulayıcıya bağımlı olması, hasta kooperasyonu, solunumsal sorunlar, intraabdominal gaz, obezite ve karaciğerde özellikle kubbe gibi zor lokalizasyonlarda milimetrik lezyonlarda suboptimal olmasıdır. Tüm hastalarımıza BT inceleme yapılamamış olması bu yönüyle limitasyonlarımız arasında sayılabilir. Optimal değerlendirme dinamik inceleme (BT ya da MRG) ile mümkün olabilir.

Çalışmamızda hastalar arasında yeni tanı yanında KT ve/veya RT görmüş eski tanıli hastalar bulunmaktaydı. Bu durum da ayrıca bir limitasyon sayılabilir. Özellikle KT görmemiş hastalardan elde edilmiş bir çalışma grubunun daha net veriler getirmesi olasılığı bulunmaktadır.

Sonuç olarak, ucuz, noninvazif ve doğrudan ölçüm yapılabilen dupleks RDUS yönteminin, kolorektal karsinomlu hastaların hepatik metastazlarını ortaya koyabilme açısından yararlı olacağını düşünüyoruz.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Makale yazarları aralarında herhangi bir çıkar çatışmasını olmadığını beyan ederler.

**Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti:** Yazarlar makaleye eşit katkı sağlamış olduklarını beyan ederler.

## KAYNAKLAR

1. Dahnert W. Colorectal Carcinoma. Shaw R. Radiology Review Manual. 8 th ed. Philadelphia. Williams and Wilkim. 2017; 1062.
2. Değerli Ü. Rektum Kanseri. Cerrahi Gastroenteroloji. 8. Baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi. 2011; 299.
3. Nguyen M. Cancer of the colon and rectum. Porter RS. The Merck Manual. 20 th ed. North Wales. Elsevier. 2018.

4. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Smigal C, Thun MJ, et al. Cancer statistic. *CA Cancer J Clin* 2007;57(1): 43-66.
5. Miskovitz P, Betancourt M. What to do you if you get colon cancer. New York: John Wiley & Sons. 1997; 34-43.
6. Kopljar M, Brkjacic B, Doko M, Horzic M. Nature of Doppler perfusion index changes in patients with colorectal cancer liver metastases. *J Ultrasound Med* 2004; 23; 1295-1300.
7. Oktar SÖ, Yücel C, Demirogulları T, Üner A, Benekli M, Erbas G et al.. Doppler sonographic evaluation of hemodynamic changes in colorectal liver metastases relative to liver size. *J Ultrasound Med* 2006; 25; 575-582.
8. Leen E, Goldberg JA, Robertson J, Sutherland GR, McArdle CS. The use of duplex sonography in the detection of colorectal hepatic metastases. *Br J Cancer* 1991; 63; 323-325.
9. Leen E, Goldberg JA, Robertson J, Sutherland GR, Hemingway DM, Cooke TG et al. Detection of hepatic metastases using duplex/color Doppler sonography. *Ann Surg.* 1991; 214; 599-604.
10. Leen E, Angerson WJ, Wotherspoon H, Moule B, Cooke TG, McArdle CS. Comparison of the Doppler perfusion index and intraoperative ultrasonography in diagnosing colorectal liver metastases evaluation with postoperative follow-up results. *Ann Surgery.* 1994; 220; 663-667.
11. Leen E, Anderson JR, Robertson J, O'Gorman P, Cooke TG, McArdle CS. Doppler index perfusion in the detection of hepatic metastases secondary to gastric carcinoma. *Am J Surg.* 1997; 173; 99-102.
12. Leen E, Angerson WJ, Wotherspoon H, Moule B, Cook TG, McArdle CS. Detection of colorectal liver metastases: comparison of laparotomy, CT, US, and Doppler perfusion index and evaluation of postoperative follow-up results. *Radiology.* 1995; 195; 113-116.
13. Leveson SH, Wiggins PA, Giles GR, Parkin A, Robinson PJ. Deranged liver blood flow in the detection of liver metastases. *Br J Surg.* 1985; 72; 128-130.
14. Yarmenitis SD, Kalogeropoulou CP, Hatjikondi O, Ravazoula P, Petsas T, Siambli D et al. An experimental approach of the Doppler perfusion index of the liver in detecting occult hepatic metastases: histological findings related to the hemodynamic measurements in Wistar rats. *Eur Radiol.* 2000; 10; 417- 424.
15. Hunt TM, Flowerdew AD, Britten AJ, Fleming JS, Karran SJ, Taylor I. An association between parameters of liver blood flow and percentage hepatic replacement with tumour. *Br J Cancer.* 1989; 59; 410-414.
16. Hemingway DM, Cooke TG, Grime SJ, Nott DM, Jenkins SA. Changes in hepatic haemodynamics and hepatic perfusion index during the growth and development of hypovascular HSN sarcoma in rats. *Br J Surg.* 1991; 78; 326-330.
17. Carter R, Anderson JH, Cooke TG, Baxter JN, Angerson WJ. Splanchnic blood flow changes in the presence of hepatic tumour: evidence of a humoral mediator. *Br J Cancer.* 1994; 69; 1025-1026.
18. Leen E, Angerson WJ, Cooke TG, Mc Ardle CS. Prognostic power of Doppler perfusion index in colorectal cancer. Correlation with survival. *Ann Surg.* 1996; 223(2); 199-203.
19. Leen E, Goldberg JA, Angerson WJ, McArdle CS. Potential role of Doppler perfusion index in selection of patients with colorectal cancer for adjuvant chemotherapy. *Lancet.* 2000; 355; 34-37.
20. Roumen RM, Scheltinga MR, Slooter GD, Van der Linden AW. Doppler perfusion index fails to predict the presence of occult hepatic colorectal metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2005; 31; 521-527.
21. Radmard A.R, Abrishami A, Gholamrezanezhad A, Kolahdoozan S, Sedighi N, Taheri AP. Relationship between CT volumetric measurements and Doppler perfusion indices in gastrointestinal liver metastasis. *Radiol med.* 2015; 120; 171-179.
22. Leen E, Goldberg JA, Robertson J, Angerson WJ, Sutherland GR, Cooke TG. Early detection of occult colorectal hepatic metastases using duplex colour Doppler sonography. *Br J Surg.* 1993; 80; 1249-1251.
23. Guadagni S, Pizzutilli A, Mancini E, Varrone A, Palumbo G, Amicucci G. Significance of duplex/colour Doppler sonography in hepatic arterial chemotherapy for patients with liver metastases from colorectal carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2000; 26; 381-386.
24. Warren HW, Gallagher H, Hemingway DM, Angerson WJ, Bes-sent RG, Wotherspoon H et al. Prospective assessment of the hepatic perfusion index in patients with colorectal cancer. *Br J Surg.* 1998; 85; 1708-1712.
25. Kimme-Smith C, Hussain R, Duerichz A, Tessler F and Grant E. Assurance of consistent peak-velocity measurements with a variety of duplex Doppler instruments. *Radiology* 1990; 177; 265-272.
26. Leen E, Goldberg JA, Robertson J, Angerson WJ, Sutherland GR, Cooke TG et al. Image-directed Doppler ultrasonography, A Novel technique for the diagnosis of colorectal liver metastases. *J Clin Ultrasound.* 1993; 21; 221-230.
27. Kakkos SK, Yarmenitis SD, Tsamandas AC, Gogos CA, Kalfarentzos F. Fatty liver in obesity: relation to Doppler perfusion index measurement of the liver. *Scand J Gastroenterol.* 2000; 35; 976-980.