

**T.C**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**<sup>18</sup>F-FDG PET/BT GÖRÜNTÜLEMEDE HEPATOSTEATOZUN  
FARKLI SUV ÖLÇÜM TEKNİKLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. BERFİN TEMELLİ**  
**UZMANLIK TEZİ**  
**OLARAK HAZIRLANMIŞTIR**

**ANKARA**

**2012**



**T.C**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**<sup>18</sup>F-FDG PET/BT GÖRÜNTÜLEMEDE HEPATOSTEATOZUN  
FARKLI SUV ÖLÇÜM TEKNİKLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. BERFİN TEMELLİ**  
**UZMANLIK TEZİ**  
**OLARAK HAZIRLANMIŞTIR**

**TEZ DANIŞMANI**  
**DOÇ. DR. MURAT FANİ BOZKURT**

**ANKARA**

**2012**

## TEŞEKKÜR

Tezimin oluşum, çalışma ve sonuçlandırma aşamalarında değerli katkı ve emeklerinden dolayı en başta tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Murat Fani Bozkurt'a teşekkürlerimi sunarım.

Nükleer Tıp uzmanlık eğitimim süresince her birinden çok şey öğrendiğim başta Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Meltem ağlar Tuncalı olmak üzere değerleri hocalarım Prof. Dr. Belkıs Erbaş, Prof. Dr. Ömer Uğur, Prof. Dr. Pınar Özgen Kıratlı, Prof. Dr. Eser Lay Ergün, Yrd. Doç. Dr Murat Tuncel ve Yrd. Doç. Dr. Bilge Volkan Salancı'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince beraber alıştığım Nükleer Tıp Anabilim Dalı öğretim görevlisi ve araştırma görevlisi tüm arkadaşlarıma, tüm teknik ve idari personel arkadaşlarıma ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman desteklerini yanımda hissettiğim sevgili aileme ve yakın arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

## ÖZET

**Berfin Temelli, <sup>18</sup>F-FDG PET/BT Görüntülemeye Hepatosteatozun Farklı SUV Ölçüm Teknikleri Üzerine Etkisi, Hacettepe Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara 2012.** Onkolojik amaçlı PET/BT görüntülemeye <sup>18</sup>F-FDG tutulumunun semikantitatif değerlendirilmesinde çoğunlukla karaciğer referans organ olarak kullanılmaktadır. Ancak karaciğer yağlanmanın sık görüldüğü bir organ olup, yağlanma durumunda glukoz metabolizması azalmaktadır. Bu çalışmanın amacı karaciğerde izlenen yağlanmanın farklı SUV ölçüm yöntemleri üzerine etkisinin değerlendirilmesidir. Çalışma PET/BT ünitesine gönderilen toplam 444 hastanın retrospektif değerlendirilmesiyle yapılmıştır. PET/BT görüntülemenin kontrastsız BT bulgularına göre hastaların 37'sinde belirgin hepatosteatoz, 279 hastada hafif karaciğer yağlanması izlenirken, 131 hasta normal karaciğeri olan grupta yer almıştır. PET görüntülerinden elde edilen SUV<sub>mean</sub> ölçümleri vücut ağırlığına göre düzeltilmiş SUV<sub>bw</sub> ve yağsız vücut kitlesine göre düzeltilmiş SUV<sub>lbm</sub> değerleri olarak iki farklı yöntemle, karaciğer, dalak ve mediastenden ölçülerek kayıt edilmiştir. Ayrıca BT görüntüleri üzerinden karaciğer, dalak ve mediasten HU cinsinden dansite ölçümleri yapılmıştır. Çalışmada karaciğer SUV<sub>bw</sub> ölçümlerinde gruplar arasında anlamlı fark izlenmezken SUV<sub>lbm</sub> ölçümleri belirgin hepatosteatoz izlenen grupta diğer gruplardan düzeyde düşük bulunmuş olup, yağlanma varlığında glukoz metabolizmasındaki azalma ancak SUV<sub>lbm</sub> ölçüm yöntemi ile gösterilebilmiştir (p=0,05). Alt gruplar içerisinde sadece belirgin hepatosteatoz izlenen grupta karaciğer SUV<sub>lbm</sub> ile HU ölçümleri arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Tüm hasta grubunda vücut ağırlığı, BMI VLDL, LDL, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri ile SUV<sub>bw</sub> ölçümleri arasında anlamlı ilişki saptanmış olup SUV<sub>bw</sub> ölçümlerinin bu parametrelerden etkilendiği kanıtlanmıştır. Sonuç olarak, hepatosteatoz varlığında SUV<sub>bw</sub> ölçümü karaciğer glukoz metabolizmasını doğru yansıtmamakta olup, onkolojik PET/BT görüntülemeye referans organ olarak kullanılan karaciğer için SUV<sub>lbm</sub> ölçüm yöntemi daha güvenilir bir yöntemdir.

Anahtar Kelimeler: <sup>18</sup>F-FDG, Hibrid PET ve BT, yağlı karaciğer, kantitatif değerlendirme.

## ABSTRACT

**Berfin Temelli, The Effect of Hepatosteatosi s on Different SUV Measurement Techniques in  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT Imaging. Hacettepe University, Nuclear Medicine, Thesis, Ankara 2012.** Liver is generally used as a reference organ for semiquantitative evaluation of  $^{18}\text{F}$ -FDG uptake in oncologic PET/CT studies. However, as being an organ which suffers from steatosis frequently, glucose metabolism in liver is expected to be decreased in the state of hepatosteatosi s which may result with misleading measurements. The aim of this study is to assess the effect of hepatosteatosi s on different SUV measurement techniques in  $^{18}\text{F}$ -FDG imaging. A total of 444 patients who are recruited to PET/CT imaging were retrospectively evaluated. On the basis of non-enhanced CT component of PET/CT imaging, 37 patients were found to have prominent hepatosteatosi s, 279 patients displayed mild fatty infiltration while the rest 131 had normal liver density. SUVmean measurements from PET images were both normalized to body weight as  $\text{SUV}_{\text{bw}}$  and to lean body mass as  $\text{SUV}_{\text{lbn}}$  and both values were measured in liver, spleen and mediastinum for comparative analysis. Density measurements in HU units from CT component of PET/CT imaging were also done in liver, spleen and mediastinum.  $\text{SUV}_{\text{bw}}$  measurements in all 3 sites showed no significant difference between 3 groups, while liver  $\text{SUV}_{\text{lbn}}$  measurements in hepatosteatosi s group were lower than the other 2 groups showing that the decrease in glucose metabolism in the state of hepatosteatosi s can only be measured with  $\text{SUV}_{\text{lbn}}$  technique ( $p=0,05$ ). Among the groups, only hepatosteatosi s group showed significant positive correlation between liver  $\text{SUV}_{\text{lbn}}$  and HU measurements. For the whole group of patients  $\text{SUV}_{\text{bw}}$  measurements displayed significant correlation with body weight, BMI, VLDL, LDL, total cholesterol and trigliseride levels which proves that  $\text{SUV}_{\text{bw}}$  measurement technique is affected by all these parameters. In conclusion, in case of hepatosteatosi s,  $\text{SUV}_{\text{bw}}$  measurement technique cannot reflect the changes in liver glucose metabolism and therefore,  $\text{SUV}_{\text{lbn}}$  as being a more reliable method should be the technique of choice in oncologic  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT imaging when liver is used as a reference organ.

Key words:  $^{18}\text{F}$ -FDG, Hybrid PET and CT, fatty liver, Quantitative Evaluation.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Karaciğer	3
2.1.1. Karaciğer Anatomisi	3
2.1.2. Karaciğer Segmentasyonu	3
2.1.3. Karaciğerin Beslenmesi	5
2.1.4. Karaciğerin Venöz Drenajı	5
2.1.5. Mikroskopik Anatomi	5
2.1.6. Karaciğer Fonksiyonları	7
2.2. Hepatosteatoz	7
2.2.1. Tanım	7
2.2.2. Non alkolik yağlı karaciğer hastalığı	8
2.2.2.1. Tanım	8
2.2.2.2. Epidemiyoloji	8
2.2.2.3. Semptomlar	10
2.2.2.4. Laboratuvar İncelemeleri	10
2.2.2.5. Patogenez	11
2.2.2.6. Histolojik Özellikler	13
2.2.2.7. Tanı	13
2.2.2.8. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Nükleer Tıp Uygulamaları	18
BİREYLER VE YÖNTEM	23
3.1. Hasta Grubu	23

3.2. PET/BT Görüntüleme	23
3.2.1. Hasta Hazırlığı	23
3.2.2. Görüntüleme	24
3.2.3. Görüntülerin Değerlendirilmesi	24
3.3. İstatiksel Analiz	25
<b>BULGULAR</b>	28
4.1. Gruplar Arasında Karaciğer, Dalak, Mediasten $SUV_{bw}$ ve $SUV_{lbm}$ Değerleri Arasında Anlamlı Fark Olup Olmadığının Değerlendirilmesi	30
4.2. $SUV_{bw}$ ve $SUV_{lbm}$ Değerini Etkileyebilecek Parametrelerin Tüm Hasta Grubunda ve Alt Gruplar Arasında Değerlendirilmesi.	32
4.2.1. Cinsiyet	32
4.2.2. Kemoterapi Alma	33
4.2.3. Boy	34
4.2.4. Vücut Ağırlığı	35
4.2.5 BMI	37
4.2.6 Kan Glukoz Düzeyi	38
4.2.7. Enjekte Edilen $^{18}F$ -FDG Aktivitesi	39
4.3. Tüm Hasta Grubunda ve Alt Gruplar Arasında Serum Karaciğer Enzimleri, Lipid Profili, Hemoglobin, Hematokrit, Eritrosit ve Trombosit Sayıları İle Karaciğer, Dalak ve Mediastenden Ölçülen $SUV_{bw}$ , $SUV_{lbm}$ ve HU Arasında Korelasyonunun Değerlendirilmesi.	40
4.4. Hepatosteatoz Olan Hastalar İle Hepatosteatoz Olmayan Hasta Grubunda Karaciğer SUV/Dalak SUV oranı, Karaciğer SUV/Mediasten SUV Oranı Değerleri Arasında Fark Olup Olmadığının Analizi.	46
<b>TARTIŞMA</b>	54
<b>SONUÇLAR</b>	62
<b>KAYNAKLAR</b>	63



## SİMGELER VE KISALTMALAR

ALT	Serum Alanin Amino Transferaz
AST	Serum Aspartat Amino Transferaz
BMI	Vücut Kitle İndeksi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
DM	Diabetes Mellitus
FDG	Fluorodeoksiglukoz
<sup>18</sup> F	Flor-18
<sup>18</sup> F-FDG	Flor-18 işaretli fluorodeoksiglukoz
GGT	Gama Glutamil Transferaz
GMR	Glukoz Metabolizma Hızı
GMR	Gradyent-Eko
Hb	Hemoglobin
HCT	Hematokrit
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HU	Hounsfield ünite
IL	İnterlökin
IVC	İnferior Vena Kava
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NASH	Non-alkolik Steatohepatit
NAYKH	Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
r	Korelasyon katsayısı
ROI	Bölgesel ilgi alanı
ROT	Reaktif Oksijen Türleri
SE	Spin-Eko
SUV	Standart tutulum değeri
SUV <sub>bsa</sub>	Vücut yüzey alanı esas alınarak hesaplanan standart tutulum değeri
SUV <sub>bw</sub>	Vücut ağırlığı esas alınarak hesaplanan standart tutulum değeri
SUV <sub>lbm</sub>	Yağsız vücut kitlesi esas alınarak hesaplanan standart tutulum

	değeri
SUVmaks	Maksimum standart tutulum değeri
SUVmean	Ortalama standart tutulum değeri
<sup>99m</sup> Tc	Teknesyum-99m
TGF-β	Transforming Growth Faktör-beta
TNF-α	Tümör Nekrosis Faktör-alfa
US	Ultrasonografi
VLDL	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
<sup>133</sup> Xe	Xenon-133

## ŞEKİLLER

<b>Şekil</b>	<b>Sayfa</b>
2.1. Karaciğerin anterior ve posterior yüzlerinde, fonksiyonel anatomi esas alan Couinaud'nın segmentel klasifikasyonu ile, sağ ve sol hepatik loblar içerisinde karaciğerin fonksiyonel ayrımı göstermektedir.	4
2.2. (A) Non-steatotik karaciğer. Renal korteks(oklar) ve karaciğer parankiminde(beyaz yıldız) benzer ekojenite vardır. (B) Karaciğer parankiminde (beyaz yıldız) diffüz artmış yağ infiltrasyonunu yansıtan, renal korteks(oklar) ile karşılaştırıldığında karaciğerde artmış ekojeniteyi gösteren ultrason görüntüsü.	14
2.3. Üst abdomenin kontrastsız BT taraması. (A) Yağlanma izlenmeyen normal karaciğer BT taraması. Karaciğer damarlarıyla karşılaştırıldığında hiperdens karaciğer parankimi. Karaciğer 58 HU, dalak yaklaşık 46 HU dansite değerinde izlenmektedir. (B) Koloanjioselüler karsinomlu hastada kemoterapötik ajanların indüklediği karaciğer yağlanmasının BT taraması. Karaciğerin dansite değeri -34 HU (dalak: 41 HU).	16
2.4. (A) Karaciğerin BT taramasında, geniş düşük dansiteli lezyon izlenmektedir(ok). (B) <sup>99m</sup> Tc-sülfür kolloidinden elde edilen anterior görüntüde sol ve komşu sağ loblarda geniş defekt (ok).	19
4.1. Yağsız vücut kitlesine göre düzeltilmiş karaciğer SUV ölçümlerinin karaciğer dansitesi ile ilişkisi.	46
4.2. A: Soliter pulmoner nodül nedeniyle tarama yapılmış 60 yaşında, erkek hasta. <sup>18</sup> F-FDG enjeksiyonu yapıldığında ölçülen kan glukoz düzeyi 117 mg/dl. Karaciğer dansitesi ortalama 5,8 HU, dalak HU ise 55 HU olarak ölçüldü. Hasta belirgin hepatosteatoz grubunda yer aldı. Karaciğer SUV <sub>bw</sub> 1,6, SUV <sub>lbm</sub> 1,3 olarak hesaplandı	48
4.2. B: Hastanın mediasteninden ana damarlardan alınan ölçümde SUV <sub>bw</sub> değeri 1,3, SUV <sub>lbm</sub> değeri 1,0 olarak hesaplandı. Benzer ROI kullanılarak BT'den elde edilen dansite ise 47,4 HU olarak bulundu	49

- 4.3. A: Memenin infiltratif duktal karsinomu nedeniyle tarama yapılan 46 yaşında kadın hasta.  $^{18}\text{F}$ -FDG enjeksiyonu yapıldığında ölçülen kan glukoz düzeyi 96 mg/dl. Karaciğer dansitesi ortalama 49,2 HU, dalak HU ise 51,5 HU olarak ölçüldü. Hasta hafif karaciğer yağlanması olan grupta yer aldı. Karaciğer  $\text{SUV}_{\text{bw}}$  2,2,  $\text{SUV}_{\text{lbn}}$  1,4 olarak hesaplandı. 50
- 4.3. B: Mediastenden ana damarlardan alınan ölçümde  $\text{SUV}_{\text{bw}}$  1,5,  $\text{SUV}_{\text{lbn}}$  1,0 olarak hesaplandı. Benzer ROI dan elde edilen dansite ise 34,9 HU olarak bulundu. 51
- 4.4 A: Tiroid papiller karsinomu nedeniyle tarama yapılan 26 yaşında, erkek hasta.  $^{18}\text{F}$ -FDG enjeksiyonu yapıldığında ölçülen kan glukoz düzeyi 92 mg/dl. Karaciğer dansitesi ortalama 69,9 HU, dalak HU ise 57,4 HU olarak ölçüldü. Hasta normal karaciğer dansitesi olan grupta yer aldı. Karaciğer  $\text{SUV}_{\text{bw}}$  1,6,  $\text{SUV}_{\text{lbn}}$  1,3 olarak hesaplandı. 52
- 4.4. B: Hastanın mediasteninden ana damarlardan alınan ölçümde  $\text{SUV}_{\text{bw}}$  1,1,  $\text{SUV}_{\text{lbn}}$  0,9 olarak hesaplandı. Benzer ROI dan elde edilen dansite ise 36 HU olarak bulundu. 53

## TABLOLAR

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
2.1. Hepatosteatozun nedenleri.	9
2.2. Karaciğer yağlanmasında ultrasonografik bulgular.	15
4.1. Hasta gruplarının özellikleri.	28
4.2. Hasta gruplarının laboratuvar özellikleri.	29
4.3. Hasta gruplarında her iki SUV ölçüm yöntemine göre karaciğerde ortalama SUV <sub>maks</sub> ölçümleri.	31
4.4. Hasta gruplarında her iki SUV ölçüm yöntemine göre ortalama SUV ölçümlerinin karaciğer, dalak ve mediasten için hesaplanan değerleri.	31
4.5. Cinsiyetin tüm hasta grubunda SUV ölçümü üzerine etkisi.	32
4.6. Cinsiyetin hasta alt gruplarında SUV ölçümü üzerine etkisi.	33
4.7. Kemoterapi almanın tüm hasta grubunda SUV ölçüm yöntemine etkisi.	34
4.8. Boyun tüm hastalarda SUV ölçümü ile ilişkisi.	35
4.9. Boyun hasta alt gruplarında SUV ölçümü ile ilişkisi.	35
4.10. Ağırlığın tüm hastalarda SUV ölçümü ile ilişkisi.	36
4.11. Ağırlığın hasta alt gruplarında SUV ölçümü ile ilişkisi.	36
4.12. BMI'nin tüm hastalarda SUV ölçümü üzerine etkisi.	37
4.13. BMI'in hasta alt gruplarında SUV ölçümü ile ilişkisi	38
4.14. Kan glukoz düzeyinin tüm hastalarda SUV ölçümü ile ilişkisi.	38
4.15. Enjekte edilen <sup>18</sup> F-FDG aktivitesinin tüm hastalarda SUV ölçümü ile ilişkisi.	39
4.16. Enjekte edilen <sup>18</sup> F-FDG aktivitenin hasta gruplarında SUV ölçümü ile ilişkisi.	40
4.17. Tüm hastalarda laboratuvar değerleri ile SUV değerlerinin ilişkisi.	41
4.18. Belirgin hepatosteatozlu hastalarda laboratuvar değerleri ile SUV değerlerinin korelasyonu.	42
4.19. Normal karaciğeri olan hastalarda laboratuvar değerleri ile SUV değerlerinin korelasyonu.	43
4.20. Tüm hasta grubunda SUV <sub>bw</sub> , SUV <sub>lbm</sub> ve HU arasında korelasyonunun değerlendirilmesi.	44

4.21. Hasta alt gruplarında  $SUV_{bw}$ ,  $SUV_{lbm}$  ve HU arasında 45 korelasyonunun değerlendirilmesi.

4.22. Hasta gruplarında her iki SUV ölçüm yöntemine göre Karaciğer 47 SUV/Dalak SUV oranı, Karaciğer SUV/Mediasten SUV oranı değerleri.

## 1.GİRİŞ

PET/BT, vücut içerisindeki işlevsel süreçleri *in vivo* olarak gösteren ve ağırlıklı olarak onkolojik çalışmalarda kullanılan üç boyutlu bir kesitsel görüntüleme yöntemidir. Glukoz metabolizması belirteci olan <sup>18</sup>F-FDG kullanılarak uygulanan PET/BT pek çok kanser türünde tanı, evreleme, tedaviye yanıt gibi konularda önemli bilgiler sağlamaktadır.

FDG PET/BT görüntüleme ile çeşitli malign/benign neoplastik lezyonlarda metabolik aktivite tutulumu saptanmakla beraber, fizyolojik olarak da beyin, kalp, oral kavite, karaciğer, mide ve kolonda çeşitli derecelerde tutulum izlenmektedir. Bu nedenle PET/BT yorumlanmasında normal dağılım ve fizyolojik tutulumların bilinmesi doğru raporlama yapmak açısından önemlidir. Karaciğerde de glukoz metabolizmasına bağlı fizyolojik FDG tutulumu izlenmekle olup, tutulumun derecesi verilen FDG aktivitesi, vücut ağırlığı, enjeksiyon sonrası geçen süre gibi çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Bu duruma karşılık, karaciğer standart tutulum değeri [standardized uptake value (SUV)] ölçümlerinin zamanla büyük oranda stabil olduğu gösterilmiştir. Buna dayanarak PET/BT'de izlenen bazı şüpheli lezyonların yorumlanmasında, karaciğer SUV ölçümü referans kabul edilerek, lezyon SUV/karaciğer SUV oranları tutulumun niteliğini belirlemek amacıyla kullanılabilir. Özellikle, adrenal, lenf nodları, uterin kitleler gibi lezyonlarda malign ve benign durumları ayırt etmede bu yöntem tercih edilmektedir. Ek olarak literatürde, SUV ölçüm yöntemini değiştirecek durumların etkisinden kurtulmak amacıyla vücut ağırlığına, yağsız vücut kitlesine ve vücut yüzey alanına göre yapılan çeşitli SUV hesaplama yöntemleri de yer almaktadır.

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı genel popülasyonun % 10-24'ünde izlenmektedir. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının patogenezinde insülin direnci yer almaktadır. İnsülin direnci, glukoz ve lipid metabolizmalarını etkileyerek karaciğerde yağlanmaya neden olmaktadır. İleri vakalarda çeşitli sitokinlerin uyarımıyla inflamasyon ve fibrozis oluşur.

Literatürde karaciğerde oluşan hepatosteatoz ve bu durumun SUV ölçüm yöntemlerine etkisini inceleyen çalışma sayısı oldukça azdır. Konuyla ilgili çalışmalarda hasta sayılarının az olması yanında, sınırlı parametreler incelenmiş olup yeteri oranda karşılaştırmalı çalışma yapılmamıştır.

Bu alışmada, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hastanesi PET/BT ünitesinde görüntüleme yapılmış olan hastalar retrospektif olarak değerlendirilerek, PET/BT'nin bileşeni olan kontrastsız BT yardımıyla hepatosteatoz olarak sınıflandırılan hasta grubunda karaciğerde oluşan yağlanmanın SUV ölçümleri üzerine etkisinin incelenmesi ve hepatosteatozlu olgularda değişik SUV ölçüm yöntemleri karşılaştırılarak en uygun SUV ölçüm yönteminin bulunması amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

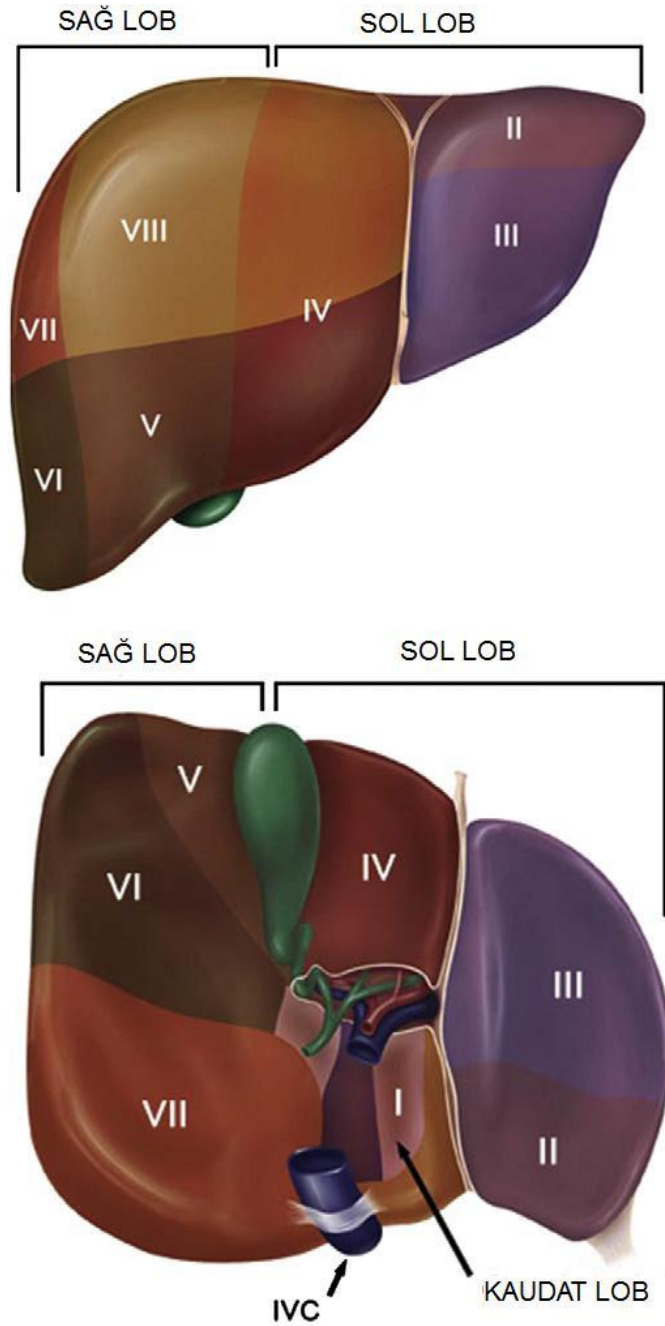
### 2.1. KARACİĞER

#### 2.1.1. Karaciğer Anatomisi

Karaciğer, yaklaşık olarak ortalama vücut ağırlığının %2 ila %3'ünü oluşturan en büyük organdır. Karaciğer, morfolojik ve fonksiyonel anatomi bakımından iki loba sahiptir (Şekil 1). Abdominal kavitede sağ üst kadranda sağ hemidiyafram altına lokalizedir (1). Karaciğer, erkeklerde 1400-1800 gram, kadınlarda 1200-1400 gram ağırlığındadır (3). Kostalar tarafından korunmaktadır ve ligament gibi peritoneal uzantılarla pozisyonunu korumaktadır. Bu ligamentler avaskülerdir ve Glisson kapsülü veya karaciğerin visseral peritonuyla devamlılık göstermektedir (1). İki ligament anteriorda bulunur (2). Süperiorde falsiform ligament sağ ve sol lobları ayırır. Falsiform ligamentin inferiorunda karaciğerden hafifçe çıkıntı yapan round ligament vardır. Ayrıca anteriordan sağ lobun en alt kesiminde safra kesesi bulunur. Kaudat lob, yaklaşık olarak sağ ve sol lob arasında, süperiora lokalizedir. Kaudat lob komşuluğunda inferior vena kavanın (IVC) sulkusu vardır. Kaudat lobun hemen altında, hepatik arter ve hepatik portal venin karaciğere girdiği yer porta hepatisir (2). Portal ven, sindirim sisteminden gelen besin yüklü kanı taşır. Porta hepatisin inferiorunda, safra kesesine giden safra kanalları vardır. Hepatik ven, karaciğerde işlenmiş kanı taşır, vena kava inferiorun sulkusunun komşuluğunda ve inferiorunda bulunur. Karaciğer posteriorda mezenter sistemi tarafından yerinde tutulur ve aynı zamanda falsiform ligament yoluyla diyaframa tutunur (2).

#### 2.1.2. Karaciğer Segmentasyonu

Karaciğerde arteria hepatica propria, duktus hepaticus communis ve vena porta sağ ve sol olmak üzere ikişer dala ayrıldıktan sonra karaciğer segmentlerini oluşturmak üzere daha alt dallara bölünürler. Karaciğer segmentlerinin saptanmasında temel ilke bu oluşumların intrahepatik dallarının karaciğer parankiminde dağılmasıdır. Böylece karaciğer sağ karaciğer lobu (segment V, VI, VII ve VIII'i içerir); medial (IVa, b) ve lateral segmentli (II, III) sol karaciğer lobu, ve kaudat loba ayrılır (3, 4).



**Şekil 2.1.** Karaciğerin anterior ve posterior yüzlerinde, fonksiyonel anatomi esas alan Couinaud'nın segmentel klasifikasyonu, sağ ve sol hepatik loblar içerisinde karaciğerin fonksiyonel ayrımı göstermektedir- Abdel-Misih R.Z, ve ark. (1)'dan alınmıştır.

Karaciğer segment anatomisi yaygın olarak kabul edilen Couinaud tarafından tanımlanan sınıflamayla açıklanmaktadır. Couinaud klasifikasyonu, Bizmuth

tarafından modifiye edilmiştir (segment IVa, b), her biri kendi arterial ve portal venöz damar yapısını gösteren vasküler giriş, çıkış ve bilier drenaja sahip 8 segment esaslıdır. Böylece birbirinden bağımsız birimlerin oluşması, segmentlerin tek ya da guruplar halinde rezeksiyonuna izin verir (4).

Segment olarak kaudat lobu ile başlayarak saat yönünde ilerlendiğinde sol posterolateral segment numarası II, sol anterolateral segmenti III, sol süperiomedial segmenti IVa, sol inferiormedial segmenti IVb, sağ anteroinferior segmenti V, sağ posteroinferior segmenti VI, sağ posterosüperior segmenti VII ve sağ anterosüperior segmenti VIII olarak tanımlanmaktadır (4).

### **2.1.3. Karaciğerin Beslenmesi**

Arteria hepatica propria, truncus coeliacus'dan çıkan a.hepaticus communisin dallarındandır. Omentum minus'un iki yaprağı arasında porta hepatis'e gelir ve vena porta hepatis'in dalları ile birlikte karaciğere dağılır. A.hepatica propria'nın dalları arasında anastomoz yoktur (3).

Arteria hepatica propria'nın çıkış yeri ve sayısı varyasyon göstermektedir. Aksesuar ve replase olmak üzere iki aberan hepatik arter tanımlanır. Aksesuar hepatik arter normal arteria hepatica sinistra ve dextra'nın yanı sıra başka hepatik arter olması durumudur. Arteria hepatica sinistra ve dextra'nın bulunmadığı ve karaciğerin başka kaynaktan beslenmesine replase hepatik arter denir. Sağ aberan hepatik arterin en sık rastlanan çıkış yeri arteria mesenterica superior ve sol aberan hepatik arterin en sık rastlanan çıkış yeri ise arteria gastrica sinistradır (3).

### **2.1.4. Karaciğerin Venöz Drenajı**

Vena portae hepatis ve v. hepaticae olmak üzere iki grup veni vardır. V. portae hepatis, v. mesenterica superior ve v. lienalis'in birleşmesiyle oluşur. A. hepatica propria ile birlikte omentum minus içerisinde porta hepatis'e girer. Karaciğerde a. hepatica propria'nın dalları ile birlikte uzanır ve sonunda v. centralis'e açılır. V.centralis'ler birleşerek v. hepatica'ları oluşturur. V. hepatica'lar vena cava inferior'a açılır. V.hepatica'lar karaciğer segmentasyonuna uymazlar (3).

### **2.1.5. Mikroskopik Anatomi**

Karaciğerin temel fonksiyonel ünitesi karaciğer lobülüdür. Tek bir lobül

boyutu susam kadardır ve kabaca altıgen şeklindedir. Lobülün primer yapısı şunları içerir:

- Hepatosit tabakaları; lobülün çoğunluğunu oluşturur.
- Hekzagonun her köşesinde portal triadlar
- Santral ven
- Karaciğer sinüzoidleri; santral ven portal triadlar arasında uzanır.
- Hepatik makrofaj (Kupffer hücreleri)
- Safra kanalları( küçük kanallar); komşu hepatositlerin duvarları arasında oluşmuşlardır.
- Disse alanı; sinüzoidler ve hepatositler arasındaki küçük bir alan.

Portal triad üç damardan oluşur; hepatik portal arteriol, hepatik portal venül ve safra kanalı. Arteriol ve venüllerdeki kan akımı aynı yönde; son olarak hepatik ven ve inferior vena kavayı oluşturan santral vene doğru sinüzoidler boyunca ilerler. Sekrete edilen safra akımı ters yönde; santral venden safra kanalikülü boyunca, portal triada doğru ve safra duktusu yoluyla çıkar. Kan sinüzoidler ve Disse alanı boyunca santral vene doğru, besinler hepatositler tarafından işleme alınır ve depolanır. Kupffer hücreleri bakteri ve yıpranmış kan hücrelerini fagosite eder (2).

Karaciğerde hepatositler, Kupffer hücreleri, sinüzoidal endotelial hücreler, safra kanal epitelyal hücreleri ve Ito hücreleri olmak üzere beş hücre tipi mevcuttur. Hepatosit karaciğer hücrelerinin %60'ını ve karaciğer toplam hücre kitlesinin yaklaşık %80'ini temsil etmektedir. Karaciğerin sentetik ve metabolik yeteneklerinin çoğu hepatositlerin fonksiyonlarından kaynaklanır. Hepatositler tek bir hücre kalınlığında tabakalar şeklinde sıralanmıştır. Disse alanı içinde hepatik vene doğru akan kan hepatosit tabakalarında hücrelerin iki yüzünde etkileşir ve kanın içindeki toksinler ve besinler hepatositler tarafından alınır. Kupffer hücreleri sinüzoidler içinde bulunan makrofajlardır. Kupffer hücreleri, yaşlı eritrositlerin ve bakterilerin temizlenmesine yardımcı olur. Ayrıca bu hücreleri, safranın esas pigmentini oluşturan bilirubin içindeki heme (hemoglobun içindeki demir içeren pigment) yıkarlar (2).

İto hücreleri Disse alanında bulunur. Karaciğer hasarında, İto hücreleri kollajen üreten hücrelere dönüşür ve karaciğer fibrozisine neden olur. Bu durum geniş bir alanda olursa, karaciğerde siroza yol açar (2).

### 2.1.6. Karaciğerin Fonksiyonları

Karaciğerin 4 esas fonksiyonu vardır:

- 1) Kanın içerisinde sirkülasyonda bulunan pek çok proteinin sentezi. Bunlar: albümin, koagülasyon faktörleri, alfa 1-antitripsin, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) v.b.
- 2) Daha sonra kullanılmak üzere besinlerin depolanması. Karaciğer besin ihtiyacı durumunda kaynakları dengeler. Örneğin karaciğer glikozu glikojen olarak depolar. Gerektiğinde tekrar glikoza dönüştürür. Eğer glikojen kaynağı biterse, aminoasitler, laktat ve gliserolden glikoz sentezler.

Buna ek olarak, karaciğer yağ asitleri, kolesterol ve amino asitleri metabolize eder. Kanda glikoz fazlalığı varsa, karaciğer glikoz ve amino asitlerini yağ asitleri şeklinde depolar. Karaciğer, kolesterol sentezi ve kaldırılmasında da rol oynar. Ayrıca karaciğer vücut için gerektiğinde esansiyal olmayan amino asitleri sentezler (2).

3) Toksik maddelerin detoksifikasyonu ve eliminasyonu. Toksinler, karaciğerin lipofilik birleşikleri metabolize etme yeteneğiyle detoksifiye edilir. Bu bileşikler (albümine bağlı) karaciğer sinüzoidlerine ve daha sonra Disse alanına girer. Hepatositler içindeki enzimler (sitokrom P-450 enzimleri), toksin ve pek çok ilacı içeren, lipofilik birleşiklerin metabolizmasına katılmaktadırlar.

4) Safranın üretimi. Safra, yağları çok küçük parçalara ayırarak, ince bağırsaklardan emilimine olanak sağlar. Safra ayrıca bilirubin, kolesterol ve toksinleri içeren atıkların karaciğerden atılmasında bir yoldur. Safra, interlobüler safra kanallarının içine drene olan safra kanaliküllerinde oluşturulur. Bu kanallar daha sonra birleşerek, daha geniş intermediate duktusları, bu kanallar birleşerek sağ ve sol hepatik duktusları, bunlar da ana hepatik duktusu oluşturur. Safra kesesinden çıkan sistik duktusla birleşerek, ana safra duktusunu oluşturarak, ince bağırsaklara boşalır (2).

## 2.2. Hepatosteatoz

### 2.2.1. Tanım

Karaciğer yağlanması olarak da tanımlanan hepatosteatoz patogenez ve klinik seyir bakımından birbiriyle ilişkisiz çok sayıda karaciğer hastalığının ortak bir

histopatolojik bulgusu olarak görülebilir. Karaciğer yağlanması, hepatositlerde %5-10'un üzerinde trigliserid birikmesidir.

Hangi nedene bağlı olursa olsun (alkol, alkol dışı nedenler) karaciğerde yağlanmanın saptandığı bütün klinik tablolar hepatosteatoz olarak tanımlanır. Diffüz karaciğer yağlanması genel olarak alkol ilişkili ve non-alkolik karaciğer hastalığı olarak kategorize edilir (5).

## **2.2.2.Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH)**

### **2.2.2.1. Tanım**

NAYKH, alkol dışı nedenlere bağlı olarak meydana gelen karaciğer yağlanmalarını tanımlar. Son dönem karaciğer yetmezliğine ilerleme potansiyeli olan ve giderek daha fazla dikkat çekmeye başlayan bir klinik durumdur. Alkol kullanım öyküsü (kadınlarda >20 g/gün, erkeklerde >30 g/gün), ilaç veya belirlenebilen başka bir belirgin neden olmayan kişilerde, histolojik olarak alkolik hepatitten ayırt edilemeyen bulguların olması ile karakterizedir (8). NAYKH, kronik karaciğer hastalığının önemli bir sebebi olarak gösterilmesinin yanında, alkol, toksinler, hepatotrofik virüsler gibi nedenlerle olan karaciğer hasarını da arttırması açısından önemlidir (7). Bu tanım, kendi içerisinde bazı alt grupları barındırır:

- 1. Non-alkolik Steatoz: (Non-alkolik karaciğer yağlanması):** Bu hastalarda karaciğerde yağlanma görülmekte, fakat iltihabi infiltrasyon bulunmamaktadır.
- 2. Non-alkolik steatohepatit (NASH):** Karaciğerde yağlanma ile birlikte alkolik karaciğer hastalığında olduğu gibi hepatositlerde balonlaşma, iltihabi infiltrasyon, Mallory cisimcikleri, megamitokondri ve fibrozis gibi bulguların görüldüğü hastalıktır (15).

### **2.2.2.2. Epidemiyoloji**

NAYKH'nin farklı ülkelerde genel popülasyonun % 10-24'ünde görüldüğü bildirilmiştir (7). Çocukların genel olarak % 2,6'sında, obez çocukların ise % 22,5-52,8'inde bildirilmiş olmakla beraber, en sık olarak 50-60 yaşlarda ve % 65-83 oranında kadınlarda gözlenir (7). Obezite, tip 2 diabetes mellitus (DM), hiperlipidemide prevalansları sırası ile % 30-100, % 10-75, % 20-95 arasında değişmektedir. Günümüzde NAYKH lipid ve glikoz metabolizmalarında anormallik

bulunmayan normal kilolu erkek hastaları ve çocukları içine alan geniş spektrumlu bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. NAYKH obez olmayan hastalarda görülebile de, olguların çoğu obez ve tip 2 diyabetiklerdir (6, 7). Bu hastaların çoğunda NAYKH gelişir fakat NAYKH gelişen olguların yaklaşık % 10-15'i gerçek NASH'dir. NASH olgularının % 20-30'unda ilerleyici fibrozis ve siroz gelişmektedir. Toplumun yaklaşık %20'sinde NAYKH, % 2-3'ünde NASH görülmektedir.

<b>Tablo 2.1.</b> Hepatosteatozun nedenleri-Sonsuz A. ark.(15)'dan alınmıştır	
Akut yağlanma	Gebeliğin akut karaciğer yağlanması Reye sendromu İlaç ve toksinler Karbon tetraklorür Fosfor bileşikleri Tetrasiklin Valproik asit Amiodarone Kortikosteroidler
Kronik yağlı karaciğer	Alkol Obezite Diyabet Hiperlipidemi Jejunioileal by-pass Protein kalori malnütrisyonu Total parantral beslenme Kronik hepatit C Wilson hastalığı İnflamatuvar barsak hastalıkları AIDS

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı için risk faktörleri arasında ayrıca ailede tip 2 DM öyküsü, insülin direnci, santral obezite (Bel/kalça oranı; kadınlarda  $\geq 0,85$ ,

erkeklerde  $\geq 0,90$ , bel çevresi kadınlarda  $\geq 85$  cm, erkeklerde  $\geq 97$  cm), hipertrigliseridemi, düşük HDL, yaşı 45'ten büyük olması, obezite cerrahisi, açlık, kaşeksi, eşlik eden medikal hastalıklar nedeniyle hızlı kilo kaybı, kolelitiasis, artmış tümör nekrosis faktör-a (TNF- $\alpha$ ) düzeyi ve ince bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma ile beraber olan jejunal divertikülozis sayılabilir (10).

Obezite, hiperinsülinemi, periferik insülin direnci, DM, hipertrigliseridemi ve hipertansiyonla karakterize metabolik sendromun hepatik komponentinde NAYKH artan sıklıkta izlenmektedir (9). Bu etkileşimlerin moleküler temeli tam olarak anlaşılammıştır ve bu konuda halen yoğun araştırmalar sürmektedir (9).

Obezite, vücut kitle indeksinin (Body mass index, BMI)  $30 \text{ kg/m}^2$  ve üzeri olması olarak tanımlanmış olup, NASH ile ilişkilidir. Bununla birlikte, çoğu hasta sadece orta derecede kiloludur ve kendi ideal vücut ağırlığının %10-40 üzerinde ağırlığa sahiptir. Obezitenin derecesiyle NASH gelişme olasılığı artar ve morbid obez hastaların (BMI  $35 \text{ kg/m}^2$ ) yaklaşık %15-20'sinde NASH mevcuttur. Ayrıca, pek çok çalışmada, tedricen kilo kaybını takiben karaciğerde yağlanma olduğu açıkça gösterilmiştir. Trunkal obezitesi olan vakalar, DM ve hipertansiyona olduğu gibi karaciğer yağlanmasına da daha yatkındırlar (9).

### 2.2.2.3. Semptomlar

Non-alkolik steatohepatitli hastalar genelde asemptomatiklerdir. Spesifik bir semptomatoloji yoktur. Yorgunluk, halsizlik, sağ üst kadranda rahatsızlık hissi olabilir. Yapılan çalışmalarda bu semptomların tanı öncesinde hastaların ancak üçte birinde saptandığı belirtilmektedir. Hepatomegali en çok saptanan bulgudur (%75). Siroz olmadıkça klinik olarak anlamlı portal hipertansiyon bulguları olmaz. Çocuklarda akantozis nigricans görülebilir. Klinik bulgular diğer metabolik sendrom bulgularını da içerir (11).

### 2.2.2.4. Laboratuvar İncelemeleri

Hastaların çoğunda başka bir sebepten dolayı rutin tetkikleri yapılırken saptanan biyokimyasal testlerdeki anormallik sonucu NAYKH'den şüphelenilir. En çok saptanan laboratuvar bulgusu normalin 4 katına kadar çıkabilen serum aspartat amino transferaz (SGOT, AST) ve serum alanin amino transferaz (SGPT, ALT) değerleridir. Fakat normal değerlerde de olabilir. Alkole bağlı karaciğer hastalığının



tersine AST/ALT oranı NAYKH olan hastaların %65-90'ında 1'den düşüktür (11, 12, 14). AST/ALT oranı >1 olduğunda, NAYKH'nin daha ileri bir formu olduğu düşünülür (12). AST/ALT oranının 3'den fazla olması alkolik karaciğer hastalığı için anlamlı olabilir. Alkalen fosfataz ve gama glutamil transferaz (GGT) düzeyi hastaların yaklaşık %50'sinde iki-üç kat yükselmiştir. GGT değerindeki yükselme karaciğer yağlanması ile koreledir. Bilirubin, albümin, globülin düzeyleri ve protrombin zamanı sirotik olmayan olgularda normal sınırlardadır (11, 15). AST/ALT oranı, MCV gibi laboratuvar parametrelerinin ayırıcı tanıdaki duyarlılık ve özgüllükleri düşüktür (11, 13).

Aminotransferaz düzeylerindeki artış karaciğerdeki fibrozis ile paralellik göstermemektedir. Bu konuda sık yapılan bir hata transaminaz düzeyleri normal olanlara hepatosteatoz, yüksek olanlara ise steatohepatit denmesidir. Günümüzde bu iki kavramın ayırımının ancak histolojik olarak yapılabildiği kabul edilmektedir (14, 15).

#### **2.2.2.5. Patogenez**

NAYKH'nin patogenezi tam olarak anlaşılmamışsa da olguların çoğunda insülin seviyesinin artmasına neden olan insülin direnci sorumludur. Normal şartlar altında ihtiyaç fazlası karbonhidratlar yağ asitlerine çevrilir. Bu yağ asitleri yağ dokusunda trigliseridlere dönüştürülerek depolanır ve karaciğere taşınır ya da kas dokusunda enerji kaynağı olarak kullanılır. Açlık dönemlerinde yağ dokusunda depolanan trigliseridler yağ asitlerine dönüştürülüp karaciğere taşınarak fosfolipid ve kolesterol esterlerinin yapımında kullanılırlar ya da ekstrahepatik dokularda enerji kaynağı olarak kullanılan keton cisimlerine dönüştürülürler. Periferik yağ dokusundan serbest yağ asidi salınımında artış, karaciğerde serbest yağ asidi sentezinde artış, yağ asitlerinin karaciğerden düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) olarak salınımında azalma sonucu karaciğerde yağ birikimi oluşur (6, 16). Normalde karaciğerdeki lipidlerin miktarı karaciğer ağırlığının %5'ini geçmez. Yağlanma ile birlikte hem lipidlerin miktarı hem de dağılımında trigliseride düşen pay artar.

Hepatosit karaciğerde lipid metabolizmasında merkezi rol oynar. Yağ asitleri mitokondriler, peroksizomlar ve mikrozoimler tarafından okside edilir. Mitokondride kısa, orta ve uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonu gerçekleşir. Çok uzun zincirli

yağ asitleri peroksizomlarda okside edilir. Kısa ve çok uzun zincirli yağ asitleri mikrozomlarda okside edilir. Kısa ve çok uzun zincirli yağ asitlerinin ekstramitokondriyal (peroksizomal ve mikrozomal) oksidasyon ile kısaltılmalarından sonra, mitokondriyal oksidasyon süreci tamamlanır. Mitokondriyal yağ asidi oksidasyonunda önemli bir rol oynar ve lipid metabolizmasında oluşan bozuklukların çoğundan sorumludur (6).

Günümüzde NASH patogenezinde karaciğerde yağ depolanmasına neden olan insülin direncine ilave olarak mitokondriyal kaynaklı reaktif oksijen türlerinin (ROT) birleşiminden oluşan çift vuruş teorisi kabul görmektedir. Bu teoride birinci vuruş olan steatoz oluşumunda tip 2 DM ve obezitede sıklıkla bulunan insülin direnci anahtar rol oynamaktadır. İnsülin direnci hiperinsülinemiye neden olarak hormona duyarlı lipoprotein lipazı uyarır ve periferik lipolizi artırır. Karaciğere gelen yağ asidi miktarında artışa bağlı olarak karaciğer yağ asidi alımı artar. Hiperinsülinemi karaciğerde yağ asitlerinin mitokondriyal  $\beta$ -oksidasyonunu engelleyerek ve glikolizi uyararak yağ sentezini artırır. Hiperinsülinemi aynı zamanda karaciğerde yağ asitlerinin trigliseridlere esterleşmesini ve karaciğerden salınımını da azaltır. Böylece insülin direnci NASH gelişiminde esas mekanizmayı oluşturmaktadır (6, 7, 16)

ROT aynı zamanda TNF- $\alpha$ , *transforming growth factor*  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ve interleükin-8 (IL-8) gibi sitokinlerin sekresyonunu artırır. TNF- $\alpha$  ve TGF- $\beta$  hepatosit ölümüne neden olur. TGF- $\beta$  maddesi cisimciklerinin yapısında yer alır ve fibrozise neden olan hücreleri tarafından kollajen sentezini uyarır. IL-8 nötrofil infiltrasyonuna neden olur (6, 16). ROT hepatositte Fas ligand ekspresyonuna neden olur. Hepatosit normalde bir membran reseptörü olan Fas oluşturur. Fas ligand oluşumu olan bir hepatosit Fas membran reseptörü olan başka bir hepatositle etkileşime girerek onu öldürme yeteneği kazanır. ROT steatohepatit ve fibrozis gelişiminde ana sebeptir. ROT ile lipid peroksidasyonunun artması antioksidan enzimler, glutatyon ve vitamin E'yi tüketir. Eksojen antioksidanların kullanımının NASH ile birlikte olan oksidatif stresi azaltabileceği düşünülmektedir.

Beden kitle indeksi 36 üstünde olan NASH'li hastaların nefesinde etanol seviyelerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Obezite, bağırsak motilitesini azaltarak bakteriyel flora artışına ve lümeninde karbonhidrat parçalanması sonucu etanol oluşumuna neden olmaktadır. Endojen etanol oluşumunun NASH patogenezinde

katkıda bulunabileceği görüşü ileri sürülmektedir. Leptinin, NASH'de karaciğer fibrozisine sebep olan bir faktör olduğu düşünülmektedir. Hepatit C'de fibrozis gelişim sürecinde serum leptin düzeyleri artmıştır. Sirozlu hastalarda leptin seviyelerinin yüksek olduğu bulunmuştur. Serum leptin seviyeleri NASH'li hastalarda yüksek bulunmuştur (6, 8, 17).

Yağ asitleri, sitokrom p450 enzimi olan CYP2E1'i indüklerler. Bir çalışmada NASH'li hastaların karaciğerinde CYP2E1'in ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. NASH'de benzer şekilde, predominant olarak terminal hepatic ven (zon 3) çevresinde hasarlanma paterni görülmüştür (16).

#### **2.2.2.6. Histopatolojik Özellikler**

NAYKH'de 3. zon hepatositleri etkileyen, hafiften ileri dereceye kadar olabilen makroveziküler steatoz gelişir. Hastalığın ileri evresinde steatoz kaybolabilir. Steatoza non-spesifik lenfosit ve makrofaj agregatları eşlik ediyorsa steatohepatit tanısı konmamalıdır. NASH tanısı için hepatositlerde balonlaşma, mallory cisimcikleri veya subsinüzoidal fibrozis bulunmalıdır. Fibrozis perisinüzoidal toplanma olarak başlar, bazı hastalarda ilerleyerek portal fibrozis, portasantral fibroz bantlar ve siroz gelişir (6, 9).

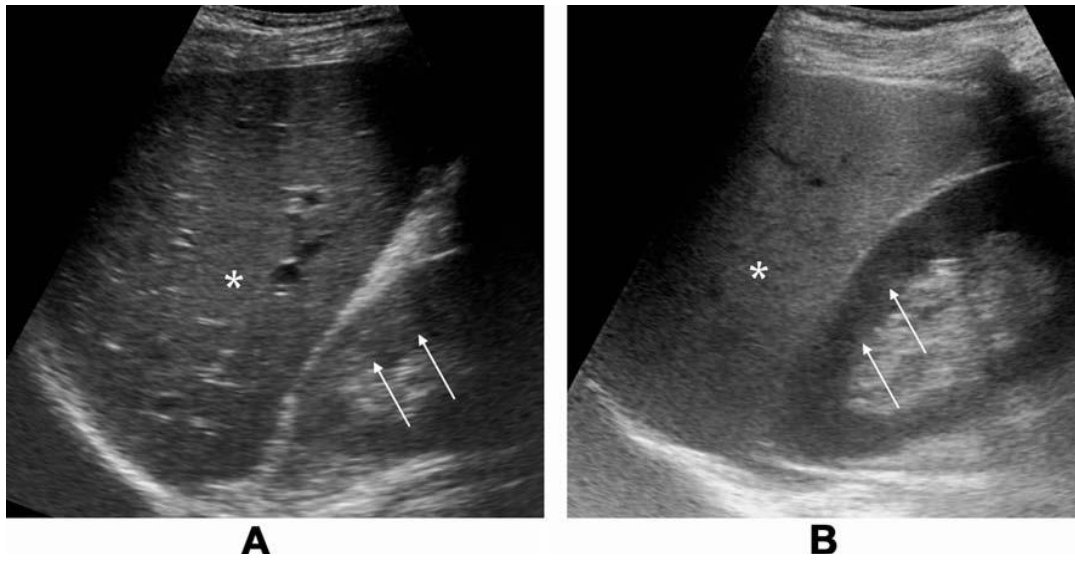
#### **2.2.2.7. Tanı**

Karaciğer yağlanmalarının tanısında radyolojik bulguların önemi büyüktür. Klinikte karşılaşılan yağlı karaciğer olgularının büyük kısmında tanı sürecini başlatan bulgu ultrasonografide (US) karaciğer yağlanmasının saptanmasıdır. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) karaciğer yağlanması tanısı için duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksek olsa da US kadar yaygın olmayışları nedeniyle bu alandaki katkıları daha geri planda kalmaktadır.

#### **Ultrasonografi**

US görüntülerinde hepatosteatoz, yağ inklüzyonlarının intraselüler birikimleri nedeniyle artmış parankimal yansımaya neden olarak diffüz artmış ekojenite şeklinde görünür (Şekil 2.2). US, invaziv olmaması, ucuz ve yaygın kullanımı nedeniyle karaciğer yağlanması için başlangıç tarama testi olarak kullanılmaktadır. Buna rağmen duyarlılık ve özgüllüğü sabit olmayıp tartışma konusudur (18).

Daha önceki çalışmalarda US'nin karaciğer yağlanmasını saptamada duyarlılığının %60-94 ve özgüllüğünün %66-95 olduğu gösterilmiştir. Pek çok çalışmada karaciğer biyopsisi altın standart olarak kullanılmıştır. Çeşitli çalışmalarda US'nin fibrozis ve steatozu net olarak ayırt edemediği gösterilmiştir. Fibrozis ve steatoz arasında ayırım, fibrozisin yüksek derecelerinde oluşan, posterior ışın atenüasyonu olmadan artmış kaba ekojeniteyle mümkündür. US, güvenilir ve tekrar edilebilir kantitatif bilgi vermemesine rağmen, kabul edilebilir bir duyarlılığa sahiptir.



**Şekil 2.2.** (A) Non-steatotik karaciğer. Renal korteks(oklar) ve karaciğer parankiminde(beyaz yıldız) benzer ekojenite vardır. (B) Karaciğer parankiminde (beyaz yıldız) diffüz artmış yağ infiltrasyonunu yansıtan, renal korteks(oklar) ile karşılaştırıldığında karaciğerde artmış ekojeniteyi gösteren ultrason görüntüsü- Schwenzler N.F. ve ark. (18)'dan alınmıştır.

Pek çok US çalışmasında karaciğer yağlanması için hiperekojenik karaciğer dokusu, karaciğer ve böbrek arasında eko seviyeleri arasında artmış fark, portal sistemin duvarlarındaki ekojenitenin kaybını esas alan üç veya daha fazla skorlama sistemi geliştirilmiştir ('hafif', 'orta', 'şiddetli').

US'nin majör dezavantajı operatör bağımlı olmasıdır. Bir çalışmada, karaciğer yağlanması için, gözlemci içi ve gözlemciler arası ortak karar oranı sırasıyla %76 ve %72 olarak bulunmuştur (18, 35). Gözlemci içi karaciğer

yağlanmasının seviyesi için benzer sonuç oranı %55-68 olarak bulunmuştur (18, 35). Bu sonuçlar, US raporunun araştırmacının subjektif izlenimine yüksek bağımlılık gösterdiğini yansıtır. Bu çalışmada, ayrıca hepatik yağ içeriğindeki ufak değişimlerin ayırımında US'nin güvenilir olmadığı gösterilmiştir (18).

**Tablo 2.2.** Karaciğer yağlanmasında ultrasonografik bulgular-Sonsuz A. ve ark. (13,15)'dan alınmıştır.

Derece 1	Hafif diffüz eko artışı vardır. Diyafram ve intrahepatik duvarlar normal görünümündedir.
Derece 2	Orta derecede ekojenite artışı vardır. Diyafram ve intrahepatik damar duvarları görüntüsünde hafif silinme mevcuttur.
Derece 3	İleri derecede ekojenite artışı mevcuttur. Diyafram ve intrahepatik damar duvarlarında belirgin silinme, karaciğer sağ lob posteriorunun görüntüsünde silinme izlenir.

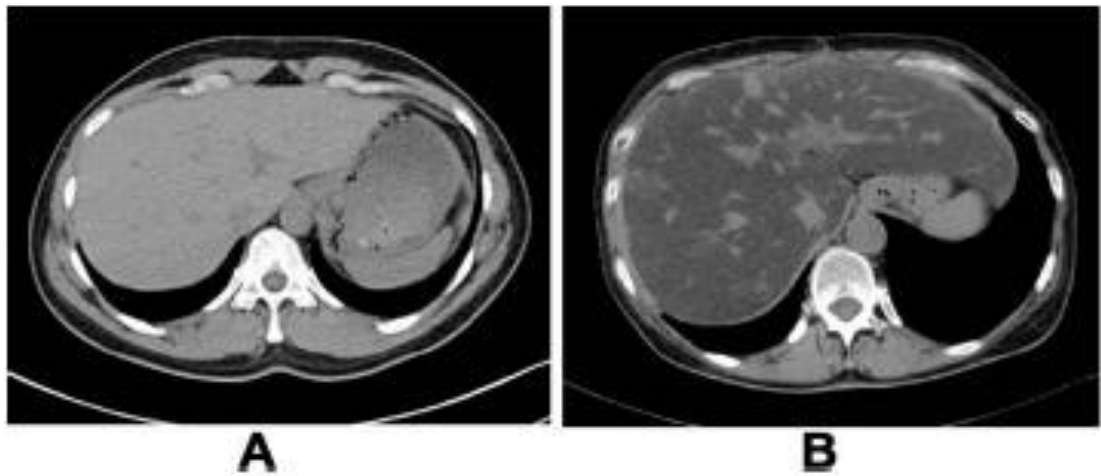
### **Bilgisayarlı Tomografi**

BT, karaciğerin görüntülemesinde güvenilir ve doğru bilgi verir ve bu nedenle karaciğer parankiminde fokal ve diffüz yağ infiltrasyonu tanısındaki doğruluğu yüksektir. Karaciğer yağlanması, en iyi kontrastsız BT görüntülerinde izlenir ve karaciğer yağ içeriği ve karaciğer dansitesi arasında ters yönde ilişki nedeniyle parankimin dansite değerlerinde azalma (ör: hipodens karaciğer) gözlenir (Şekil 3). Karaciğer yağlanması, karaciğer ve dalağın Hounsfield üniteleri (HU) içinde verilen mutlak dansite değerlerinin ölçümünün, dalak/karaciğer dansite oranının hesaplanması, karaciğer ve dalak arasında dansite değerlerinin farkının ölçülmesiyle değerlendirilir. Normal sağlıklı karaciğer, dalaktan yaklaşık 8-10 HU daha yüksek olup yaklaşık 50-57 HU dansite değerine sahiptir. Karaciğer dansite değeri 40 HU'den daha düşük veya dalak dansitesinden 10 HU daha az ise karaciğer yağlanmasını gösterir. Bu durumda karaciğer parankimi karaciğer damarlarından ve dalaktan daha siyah görünür.

Mutlak dansite değerlerinin aksine dalak/karaciğer oranının 1.1'den büyük olması en az orta derecede hepatosteatozu düşündürür. Kişisel faktörler (vücut boyutu, vücut şekli vb.) nedeniyle BT parametrelerinde oluşabilen değişimler

nedeniyle BT dansitelerinin hatalarını azaltmak için internal kontrol noktası olarak dalak kullanılır. Yapılan çalışmalarda, BT'nin dansite değerlerinin karaciğer yağlanması derecesiyle korele olduğu gösterilmiştir (18, 36). Başka bir çalışmada histolojik analiz referans alındığında kontrastsız BT'nin özgüllüğü %100, duyarlılığı ise %82 olarak bildirilmiştir (37).

Kontrastlı BT uygulamalarında da karaciğer yağlanması belirlenmesi için çalışmalar yapılmış olmakla birlikte, intravenöz kontrastlı ajan etkisiyle hepatik steatozun tanımlanması için belirlenen sınırlar özellikle ölçüm zamanından etkilenir.



**Şekil 2.3.** Üst abdomenin kontrastsız BT taraması. (A) Yağlanma izlenmeyen normal karaciğer BT taraması. Karaciğer damarlarıyla karşılaştırıldığında hiperdens karaciğer parankimi. Karaciğer 58 HU, dalak yaklaşık 46 HU dansite değerinde izlenmektedir. (B) Koloanjioselüler karsinomlu hastada kemoterapötik ajanların indüklediği karaciğer yağlanmasının BT taraması. Karaciğerin dansite değeri -34 HU (dalak: 41 HU)- Schwenzler N.F. ve ark. (18)'dan alınmıştır

Panicek ve ark. kontrastlı BT görüntülerinde bu limitasyonları göstermiş olup, karaciğer yağlanması değerlendirilmesi için standart referans olarak iskelet kaslarının kullanımı önerilmiştir (38).

Kontrastsız BT görüntülerindeki dansite değerleri hepatosteatoz seviyesi ile korelasyon göstermekle birlikte yağ infiltrasyonunun özellikle küçük fraksiyonlarını değerlendirmede güvenilir ve doğru bir gösterge değildir (18).

### **Manyetik Rezonans Görüntüleme**

MRG hepatik steatozun tanısı ve kantifikasyonu için en duyarlı ve objektif yoldur (19, 20). MRG yönteminde yağ içeren dokuların belirlenmesinde fiziksel esas kimyasal şift etkisidir. Kimyasal şift etkisi, MR spektrumunda doğrudan izlenir, görüntüleme sinyalleri rezonans sıklığına dayanır (18). Diğer yandan kimyasal şift etkisi, MR görüntülerinde yağ içeriği bilgisini oluşturmak için farklı yollarla kullanılır. Bu amaç için kullanılan sekanslar, nefes tutularak alınan T1 ağırlıklı gradiyent-eko in/out faz sekanslarıdır. Yağlanma sinyalinin varlığı, yağ ve suyun çıkarımıyla elde edilen out faz görüntülerinde izlenir (19). Konvansiyonel T1 ağırlıklı MR görüntülerinde, karaciğerdeki yağ infiltrasyonu artmış hepatik sinyal intensitesi şeklinde görünür. Fakat standart spin-eko (SE) puls sekansları, yağ infiltrasyonun saptanması ve kantifikasyonu için relatif olarak düşük sensitiviteye sahiptir (20).

**Kimyasal şift görüntüleme:** Yağ(-CH<sub>2</sub>) ve su (-OH) protonlarının devinim sıklığı arasındaki fark, yağ infiltrasyonunu doğru şekilde saptama ve kantitifiye etmek için kullanılan kimyasal şift tekniğini sağlar. Bu frekans farkı, out-of faz görüntülerde, proton miknatislama karşılandığında, yağ ve su içeren dokularda, sinyal intensitesinde kaybın nedenidir. Out-of faz görüntülerinde sinyal kaybı izlendiğinde, in-faz görüntüleriyle karşılaştırılır. Normal karaciğer dokusu in ve out-of faz görüntülerinde benzer sinyal intensitesinde görülür. Yağlı karaciğer out-of faz görüntülerde, ciddi yağ infiltrasyonunun varlığında daha belirgin olmak üzere sinyal intensitesinde azalma olarak izlenir. Nefes tutularak alınan gradiyent-eko (GRE) görüntüleme, karaciğer yağını hesaplamak için rutin olarak kullanılan, kimyasal şift tekniğidir. Karaciğer ve kas internal referans olarak kullanılabilir.

**Fast SE görüntüleme:** Bu metotta, karaciğerin yağ yüzdesi, T2-ağırlıklı yağ-satüre fast SE görüntüleriyle T2 ağırlıklı yağ-satüre olmayan fast SE görüntülerinin karşılaştırılması sonucu karaciğer sinyal intensitesinde azalma yüzdesinden hesaplanır. Bu karaciğerin sinyal intensitesinde azalma, yağ infiltrasyonunu düşündürür.

**MR Spektroskopisi:** Karaciğer yağlanmasının non-invaziv olarak değerlendirilmesi için en doğru yöntem MR spektroskopidir. Bu teknik, normal organın kimyasal kompozisyonu ve hastalığın progresyonunda oluşan kimyasal değişikliklerde (örn,

hepatik trigliserid miktarı) bilgi vermektedir. Karaciğerin MR spektroskopisi şimdilerde araştırma protokollerinde küçük hasta gruplarıyla sınırlanmıştır. Spektroskopiden elde edilen değerler, karaciğer biyopsisi ile iyi korelasyon göstermekte olup hepatik trigliserid miktarını tahmin etmede optimal yöntem olduğunu desteklemektedir (20).

### **Karaciğer Biyopsisi**

Mevcut çalışmalarda karaciğer biyopsisinin önemli prognostik bir belirteç olduğu ve karaciğer hastalığının evresi ile fibrozisin derecesini belirlemede altın standart olduğu gösterilmiştir (8). NAYKH genellikle biyopside bir dışlama tanısı olup patolojik olarak farklı kategorilerinin ayırımı önemlidir (yalnızca yağlanma veya NASH vb.). Pür yağ değişimi ile steatohepatit arasında ayırım sadece histolojik olarak yapılabilir. Bu ayırım önemlidir, çünkü NASH siroza doğru ilerlerken NAYKH benign prognoza sahiptir. Karaciğer biyopsisi, fibrozisi ve miktarını tespit etmede tek yoldur. Karaciğer yağlanmasından şüphelenilen hastalarda NASH riski nedeniyle, hastalığın evrelendirilmesi için karaciğer biyopsisinin tüm hastalara yapılması önerilebilir. Fakat pahalı ve zahmetli oluşu ve yan etkileri nedeniyle bu mümkün olmayabilir. Dolayısıyla, ileri yaş, obezite, hipertansiyon ve DM gibi hastalıkların ileri formları gibi risk faktörlerine sahip hastalarda biyopsi yapılması kabul edilebilir (6, 10, 23).

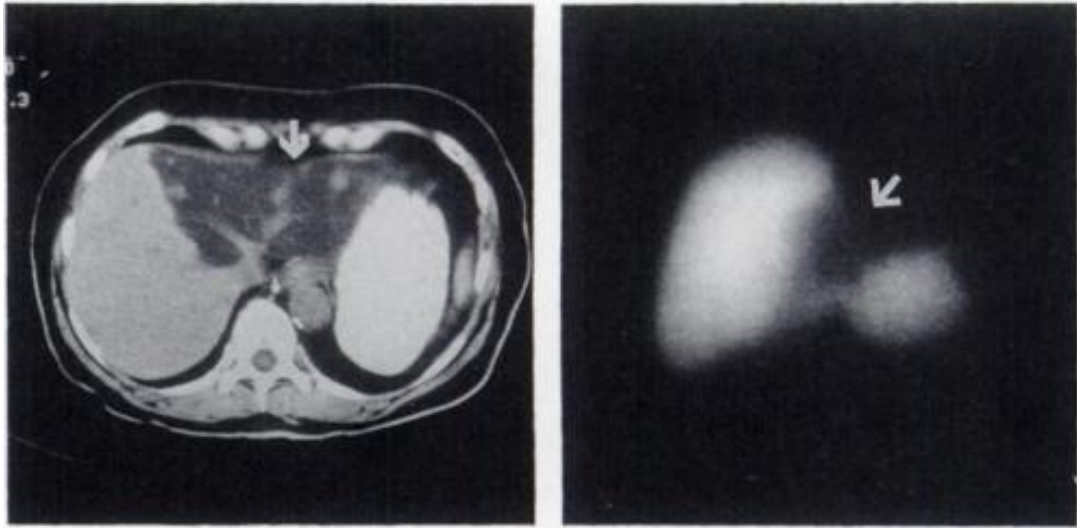
Karaciğer biyopsisi yorumlanması zor değildir, fakat ideal olarak karaciğer hastalıklarını değerlendirmede tecrübeye sahip bir patolog gerektirir. Klinikopatolojik korelasyon, alkol, kronik hepatit ve virüs enfeksiyonları gibi daha kompleks durumlarda oluşan steatohepatitle karıştırılmaması için gerekmektedir (10).

### **2.2.2.8. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Nükleer Tıp Uygulamaları**

**Teknesyum-99m-sülfür kolloid (<sup>99m</sup>Tc-sülfür kolloid) Sintigrafisi:** Normal karaciğer dokusunda genellikle retiküloendotelyal hücrelerde homojen tutulum gösterir (21). Karaciğer yağlanmasında azalmış tutulum saptanır. Ancak yağlanmanın derecesi düşükse bulgular normal olabilir.



**Xenon-133 ( $^{133}\text{Xe}$ ):** Yağda eriyebilen inert bir gazdır ve anında kapillerden dokuya geçer (21, 22). Organlardaki  $^{133}\text{Xe}$  tutulum derecesi, kan akımı ve dokulardaki farklı çözünürlük özelliğine bağlıdır. Buna göre gazın solunmasından 3-5 dakika sonra yağlı karaciğer dokusunda en fazla konsantre olur ve yavaşça atılır. Yağ infiltrasyonuna ikincil gelişen karaciğer lezyonlarında artmış aktivite izlenir.  $^{133}\text{Xe}$ 'ün tutulumu, karaciğerin yağ akümüasyonu için yüksek oranda duyarlı ve özgüldür (22).  $^{133}\text{Xe}$ 'ün hepatik retansiyon oranı, karaciğerin yağ infiltrasyonunun saptanması, kantifikasyonu ve yönetimi için kullanılabilen basit, doğru bir indekstir.



**Şekil 2.4.** (A) Karaciğerin BT taramasında, geniş düşük dansiteli lezyon izlenmektedir(ok). (B)  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sülfür kolloidden elde edilen anterior görüntüde sol ve komşu sağ loblarda geniş defekt(ok)-Khedkar ve ark.(21)'dan alınmıştır.

### FDG PET/BT

PET vücut içerisindeki metabolik süreçleri gösteren, kantitasyon olanağı sunan ve üç boyutlu görüntü almayı sağlayan bir nükleer tıp görüntüleme tekniğidir. PET'in klinik kullanımı giderek artmaktadır, çünkü kanser tanı, evreleme ve yönetiminde kullanılmaktadır.  $^{18}\text{F}$  ile işaretli Fluorodeoksiglukoz (FDG) kullanılarak yapılan PET taraması hücrelerin glukoz kullanımını ve böylece metabolik aktivitelerini gösterir (25).

Oral kavite, karaciğer, mide ve kolonun sağlıklı bireylerde farklı derecelerde

FDG tutulumu gösterdiği bildirilmiştir. FDG yalnızca tümörde değil, inflamasyon bölgelerinde de tutulur. Malignite tespiti için tüm vücut PET görüntülemesinin yorumlanmasında normal dağılım, artefakt ve fizyolojik değişiklikleri bilmek önemlidir.

Standart tutulum değeri gukoza bağlı metabolik hızı göstermede kullanılan semikantitatif bir parametredir (25, 28). SUV, vücut ağırlığı, yağsız vücut kitlesi ve vücut yüzey alanı gibi hastaya has bir parametrenin enjekte edilen aktiviteye normalizasyonun, mililitre başına doku aktivitesinin oranı olarak tanımlanmıştır (29). Yapılan çalışmalarda, vücut ağırlığı esas alınan SUV'un ( $SUV_{bw}$ ), vücut ağırlığına büyük oranda bağımlı olduğu ve obez hastalarda gerçek değerinden fazla hesaplanabildiği bildirilmektedir (29, 31). Bunun nedeni obez hastalarda çok düşük FDG tutulumu gösteren vücut yağ dokusunun normal kilolu hastalara göre fazla miktarda bulunmasıdır. Bu durum pediatrik hastalarda ve malign-benign ayırımında şüpheye kalındığında oldukça kritik olabilir (29). Çeşitli çalışmalarda, SUV hesaplamada total vücut ağırlığı yerine yağsız vücut kitlesinin ağırlıktan bağımsız olduğu, vücut yüzey alanının ise daha az bağımlı olduğu gösterilmiştir (30). Bu durum özellikle hızlı kilo kaybı izlenen onkolojik hastalarda SUV'un doğru değerlendirilebilmesi açısından da önemlidir. FDG PET görüntülerinde fizyolojik olarak daha anlamlı ölçüm yöntemi, dokunun glukoz metabolizma hızıdır (GMR). GMR, SUV'dan daha karmaşık bir hesaplamadır ve GMR ile SUV'un farklı ölçüm yolları arasındaki korelasyonu için farklı sonuçlar bulunmuştur. Yapılan iki ayrı çalışmanın birinde vücut yüzey alanı dikkate alınarak hesaplanan  $SUV_{bsa}$  ile en iyi korelasyon izlenirken (33), diğer çalışmada yağsız vücut kitlesini esas alan  $SUV_{lbm}$  arasında en iyi korelasyon (34) tespit edilmiş olup, vücut ağırlığını esas alan  $SUV_{bw}$  arasında iyi bir korelasyon gösterilememiştir (32).

Karaciğerin fizyolojik FDG tutulumunun derecesi değişkendir. SUV, enjekte edilen  $^{18}F$ -FDG aktivitesi, hastanın ağırlığı veya yağsız vücut kitlesi ve enjeksiyon sonrası geçen süre gibi çeşitli faktörlerden etkilenir (28). 354 vakadan oluşan bir çalışmada AST, ALT değerleri ile  $SUV_{mean}$ ,  $SUV_{maks}$  arasında pozitif korelasyon varlığı gösterilmiştir (26). Kanser taraması yapılan, karaciğerde malign doku izlenmeyen, 101 vakadan oluşan bir çalışmada, karaciğer  $SUV_{mean}$  değeri ile BMI, trigliserid arasında pozitif, HDL kolesterol düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı

korelasyon bulunmuştur (27). 173 sağlıklı vakadan oluşan başka bir çalışmada karaciğerin SUVmaks'ı ile BMI arasında önemli pozitif korelasyon gösterilmiştir (25).

Önceki çalışmalarda, normal bir karaciğerin SUV'unun zamanla stabil olduğu ve iteratif rekonstrüksiyon yöntemi kullanıldığında ortalama değer olarak  $2.17 \pm 0.33$  olduğu gösterilmiştir (5). Pek çok çalışmada araştırmacılar, karaciğerin  $^{18}\text{F}$ -FDG tutulumunu 'normal' kabul ederek, patolojik lezyonun  $^{18}\text{F}$ -FDG tutulumuyla karşılaştırmak için SUV ölçümlerini kullanmışlardır (5, 28). Örneğin adrenal lezyonlarda  $^{18}\text{F}$ -FDG tutulumunun karaciğer tutulumunu aşması, akciğer kanseri olan hastalarda adrenal metastaz tanısını destekler. Lezyon SUV/karaciğer SUV oranının, akciğer kanserinde malign ve benign lenf nodlarının ayırıcı tanısında kullanılabileceği bildirilmiştir (28). Ayrıca diğer araştırmacılar bu oranın lenfoma, pankreas karsinomu, uterus düz kası tümörleri ve hepatik lezyonlu hastaları değerlendirmede kullanılabileceğini rapor etmişlerdir. SUV ayrıca büyük damar vaskülit, Crohn hastalığı ve kemik iliği hiperaktivitesinin metabolik aktivitesinin ve yayılımının değerlendirilmesinde kullanılmıştır.

NAYKH, dekompanse karaciğer hastalığının önemli bir nedenidir ve temelinde insülin direncinin bulunduğu kabul edilmektedir. İleri derecede steatozlu ve yoğun inflamasyonlu karaciğer sıklıkla hastalığın daha ciddi formuna ilerler. İleri evrede sıklıkla hepatositlerde balonlaşma ve çeşitli derecelerde nekroz vardır. Karaciğer hücresinin ölümü ve inflamasyon karaciğer fibrozisine neden olur. Fibrozisin yayılımı büyük oranda değişken olup, yağlı karaciğer hastalığında karaciğerde düşük FDG tutulumuna katkıda bulunabilir.

Siroza ilerlemiş alkolik yağlı karaciğer hastalarının %10'dan fazlasında hepatoselüler karsinom gelişir. NAYKH ile karaciğer kanseri arasındaki ilişki iyi tanımlanmıştır. Karaciğer yağlanması şiddeti, optimal ağırlıklı ve obez vakalarda FDG PET görüntülemeye karaciğerin SUVmaks'ının derecesi ile orantılıdır. Karaciğerdeki yağlanmanın derecesinin ve obez vakalarda FDG PET'de karaciğerin SUVmaks'ı arasında negatif korelasyon olduğuna dair düşünceler mevcuttur. Karaciğerde FDG tutulumu düşük olduğunda, yağlı karaciğer hastalığı olasılığı düşünülmelidir. Abele ve ark. tarafından, karaciğer yağlanmasını SUVmean ölçümleri kullanılarak değerlendirdiklerinde, normal ve hepatosteatozlu vakalar

arasında anlamlı fark izlenmemiştir (5). Bununla birlikte US baz alınarak karaciğerdeki yağlanmanın yok, hafif, orta ve ciddi olarak derecelendirildiği 173 vakadan başka bir çalışmada karaciğerin yağlanma derecesi ile karaciğerin SUVmaks'ı arasında anlamlı negatif korelasyon gösterilmiştir (25).

Kombine PET/BT tarayıcılar ile PET ve kontrastsız BT görüntüleri alınır, böylece PET'in SUV ölçümlerini ve BT'nin HU'lerini karşılaştırmak mümkün olur. Genel olarak kahverengi yağ dokusu dışındaki yağ dokusunda diğer normal dokulardan daha az <sup>18</sup>F-FDG akümüasyonu izlenir (5, 28). Bu duruma bağlı olarak karaciğer yağlanması olan hastalarda, diğer hastalara göre SUV ölçümlerinin daha düşük olması beklenebilir. Eğer bu hipotez doğruysa, hepatosteatozlu hastalarda patolojik süreçlerin metabolik aktivitesi değerlendirilirken, lezyon SUV/karaciğer SUV oranı dikkatle kullanılmalıdır. Literatürde hepatosteatoz ve SUV ilişkisini değerlendiren çalışma sayısı oldukça azdır (5).

## **BİREYLER VE YÖNTEM**

Çalışma projesi T.C. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Yerel Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş olup LUT 12/06-10 karar numarası ile uygun bulunup onaylanmıştır.

### **3.1. Hasta Grubu**

Haziran 2011 – Nisan 2012 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı PET/BT ünitesine onkolojik ve onkolojik olmayan nedenlerle farklı bölümlerden yönlendirilen hastalar retrospektif olarak taranarak çalışmaya dahil edildi. Bu hastalar içerisinde karaciğer ve dalak operasyonu geçirmiş, önceden ve çalışma sırasında karaciğer ve dalakta tespit edilmiş metastazı olan hastalar, karaciğer ve dalakta bilinen benign natürlü (kist, hemanjiom vb) ve şüpheli lezyonu olan, <sup>18</sup>F-FDG enjeksiyonunun SUV ölçümünü etkileyecek derecede cilt altına infiltre olduğu tespit edilen hastalar çalışmadan dışlandı. Sonuçta toplam 444 hasta (237 Erkek, 207 Kadın, yaş aralığı 3-91, ortalama yaş 51,88±16,5) çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalarda Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi hastane bilgi sistemi (Nexus) sistemi üzerinde yer alan tetkikleri incelenerek PET/BT taramasından ± 6 ay içerisinde yapılmış hemoglobin (Hb) ve hematokrit (Htc) değerleri, eritrosit ve trombosit sayıları ile lipid profili kayıt edildi. Ayrıca hastaların dosyalarından SUV ölçümünü etkileyeceği bilinen ve düşünülen <sup>18</sup>F-FDG dozu, enjeksiyon ile çekime başlama arası geçen zaman, açlık glikoz düzeyi, yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, onkolojik çalışmalar için kanser tipi, DM varlığı bilgisinin toplanarak kayıt edildi. Hastalardan boy ve kilo bilgisi elde edilerek vücut kitle indeksi belirtilen formüle göre hesaplandı.

$$\text{BMI} = \text{Ağırlık (kg)} / \text{Boy (m)}^2$$

### **3.2. PET/BT Görüntüleme**

#### **3.2.1. Hasta Hazırlığı**

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar çekim öncesi en az 4 saat aç bırakıldı. <sup>18</sup>F-FDG enjeksiyonundan önce hastaların kan şekeri glukometrik yolla ölçüldü. Hiçbir hastaya BT taraması sırasında intravenöz kontrast uygulanmadı.

### 3.2.2. Görüntüleme

Enjeksiyondan ortalama 60 dk sonra 3D modda, yatak başına 3 dakika olacak şekilde tüm vücut PET/BT tarama, 4 kesitli BT'den oluşan hibrid PET/BT görüntüleme cihazında (GE STE, GE Healthcare) yapıldı. Hastalara gereklilik durumunda PET-çeşitli bölgelerden 1 veya 2 yatak pozisyonunda ek görüntülemeler alındı. Hastalardan *scout* tarama BT, genel olarak ilgili tarama bölgesine 120 keV, 300 mA protokolü ile yapıldı. Takibinde yukarıda belirtilen parametrelere uygun şekilde PET görüntüleri kaydedildi.

PET görüntüleri, 2 iterasyon 8 *subsets* post proses *Gaussian filter* rekonstrüksiyon yöntemi kullanılarak elde edildi. BT görüntüleme ile elde edilen doku dansiteleri esas alınarak yapılan atenuasyon düzeltmesi sonucu PET/BT füzyon görüntüleri elde edildi.

### 3.2.3. Görüntülerin Değerlendirilmesi

Görüntüler, görüntüleme biriminin bağlı olduğu *Advantage Workstation 4.4* üzerinde ticari bir yazılım (Volume Viewer) ile değerlendirildi. PET ve BT'den elde edilen transaksiyal kesitlerde karaciğere, dalağa ve mediastene eş ilgi alanları (ROI) çizildi. Çizim, karaciğere öncelikle sağ lob posteriora 8 cm, mediastende çıkan aortaya ve dalağa 3 cm çapında sirküler olacak şekilde standardize edilmeye çalışıldı. Tüm hastalarda, öncelikle PET/BT görüntülemenin BT komponentinde karaciğere yukarıda tanımlanan parametrelere uygun şekilde ROI yerleştirilerek karaciğer doku dansitesi ortalama *Hounsfield* birimi (HU) olarak ölçüldü. Karaciğerde yağlanma olan ve olmayan hasta grupları literatürde bildirilen kriterler göz önüne alınarak belirlendi. Hastalar içinde;

-**Normal** = Karaciğer HU'si dalaktan 10 birim fazla.

-**Hafif Yağlanma** = Karaciğer HU'si ile dalak HU'si arasında (-)9-(+)9 fark olan hastalar.

-**Belirgin yağlanma(hepatosteatoz)** = Karaciğer HU'si dalaktan 10 birim ve daha az.

Şeklinde tanımlandı.

PET atenuasyon düzeltmeli görüntülerine çizilen eş ROI'lerden belirlenen SUV ölçümleri, yazılım kullanılarak (Volume Viewer) vücut ağırlığına göre normalize edilmiş ve yağsız vücut kitlesine göre normalize edilmiş SUV ölçümleri olarak kayıt edildi. Yazılımdan elde edilen değerler aşağıdaki formüllerle hesaplandı:

$$SUV_{bw}=A/(ID/BW) \text{ ve } SUV_{lbm}=A/(ID/LBM)$$

$$A= (\text{Hesaplamayla bozunum düzeltmesi yapılmış}) \text{Doku Aktivitesi}(\text{MBq/ml})$$

$$ID=\text{Enjekte Edilen Doz (MBq)}$$

$$BW=\text{Vücut Ağırlığı (gram)}$$

$$LBM=\text{Yağsız Vücut Kitlesi}$$

$$\text{Erkek için } LBM = 1.10 \times BW - 120 \times (BW/H)^2$$

$$\text{Kadın için } LBM = 1.07 \times BW - 148 \times (BW/H)^2$$

$$\Rightarrow H = \text{hastanın boyu(santimetre)}$$

Çalışmada  $SUV_{bw}$  ve  $SUV_{lbm}$  için hem  $SUV_{maks}$  hem de  $SUV_{mean}$  değerleri kaydedildi. Onkolojik amaçlı PET/BT rutin uygulamalarında genellikle, tümöral dokunun glikolitik aktivitesinin belirlenmesinde  $SUV_{maks}$  değerleri kullanılmaktadır. Bu sayede daha sonra yapılacak takip çalışmalarda daha güvenli şekilde karşılaştırma yapılabilmektedir. Karaciğer yağlanması durumunda ise organın büyüklüğü, yağlanmanın çoğu vakada diffüz olmaması ve aksine oldukça heterojen paternde gözlenmesi nedeniyle  $SUV_{mean}$  değerlerinin ölçümü, hastalığı değerlendirmede daha kuvvetli bir parametredir. Bu nedenle çalışmada  $SUV_{mean}$  değerleri üzerinden analizler yapılması tercih edildi.

### 3.3. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler *SPSS for Windows Version 18.0* paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma, ortanca ve minimum-maksimum değerleri ile kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile özetlendi. Sayısal

değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi.

**1.** Hepatosteatoz olan hastalar ile hepatosteatoz olmayan hasta gruplarında karaciğer, dalak ve mediasten  $SUV_{bw}$  ve  $SUV_{lbm}$  değerleri arasında anlamlı fark olup olmadığının değerlendirilmesi, parametrik test koşullarının sağlanması durumunda bağımsız gruplarda t testi (iki grup) ve tek yönlü varyans analizi ile (ikiden fazla grup), parametrik test koşullarının sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi (iki grup) ve Kruskal Wallis testi ile (ikiden fazla grup) bakıldı. Gruplar arasında fark bulunması durumunda farklılığı yaratan grup Tukey veya Dunn testi ile belirlendi.

**2.**  $SUV_{bw}$  ve  $SUV_{lbm}$  değerini etkileyebilecek yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, tümör tipi, kemoterapi alma, kan glikoz seviyesi, verilen  $^{18}F$ -FDG dozu,  $^{18}F$ -FDG enjeksiyonu ile tarama başlangıcı arası geçen süre ile tüm hasta grubunda ve alt gruplar arasında (hepatosteatoz olan ve hepatosteatoz olmayan hastalar) korelasyonun değerlendirilmesi, parametrik test varsayımlarının sağlanması durumunda Pearson korelasyon katsayısı ile, sağlanmaması durumunda ise Spearman korelasyon katsayısı ile verildi. SUV değerini belirleyen faktörler çoklu doğrusal regresyon analizi ile bulundu. Anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak alındı.

**3.** Tüm hasta grubunda ve alt gruplar arasında serum karaciğer enzimleri, lipid profili, hemoglobin, hematokrit, eritrosit ve trombosit sayıları ile karaciğer, dalak ve mediastenden ölçülen  $SUV_{bw}$ ,  $SUV_{lbm}$  ve HU arasında korelasyonunun değerlendirilmesi, parametrik test varsayımlarının sağlanması durumunda Pearson korelasyon katsayısı ile, sağlanmaması durumunda ise Spearman korelasyon katsayısı ile verildi.

**4.** Hepatosteatoz olan hastalar ile hepatosteatoz olmayan hasta grubunda karaciğer SUV/dalak SUV oranı, karaciğer SUV/mediasten SUV oranı değerleri arasında fark olup olmadığının analizi, parametrik test koşullarının sağlanması durumunda bağımsız gruplarda t testi (iki grup) ve tek yönlü varyans analizi ile (ikiden fazla grup), parametrik test koşullarının sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi (iki grup) ve Kruskal Wallis testi ile (ikiden fazla grup) bakıldı.



Kullanılan tüm istatistiksel yöntemler için  $p \leq 0,05$  değeri anlamlı kabul edildi.

Ölçülen korelasyonun gücünü değerlendirmede:

0,00-0,19 arası değer  $\Rightarrow$  ilişki yok.

0,20-0,39 arası değer  $\Rightarrow$  zayıf(düşük) ilişki.

0,40-0,69 arası değer  $\Rightarrow$  orta düzeyde ilişki.

0,70-0,89 arası değer  $\Rightarrow$  kuvvetli(yüksek) ilişki.

0,90-1,00 arası değer  $\Rightarrow$  Çok kuvvetli ilişki şeklinde bilinen sınıflama kullanıldı.

$SUV_{bw}$  değerleri bakımından gruplar arasında bulunan farklılığın gücü %61,8 olarak elde edildi. Karaciğer  $SUV_{bw}$ /mediasten  $SUV_{bw}$  değerleri gruplar arasında bulunan farklılığın gücü %68,6 olarak hesaplandı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya ortalama yaşları  $51,8 \pm 16,5$  yıl olan toplam 237 erkek (%53,4) ve 207 kadın (%46,6) hasta alındı. BT bulguları ve değerlendirme kriterlerine göre karaciğeri normal olarak değerlendirilen 131 (%29,5) hasta bulunurken, hafif yağlanma grubunda 276 (%62,2), belirgin yağlanma (hepatosteatoz) grubunda ise 37 (%8,3) hasta yer aldı. Tablo 4.1 de hepatosteatozu olan ve olmayan hasta gruplarının özellikleri gösterilmiştir.

**Tablo 4.1. Hasta gruplarının özellikleri.**

	Hepatosteatozlu Hastalar(n=37)	Hafif Yağlanma(n=276)	Karaciğeri Normal(n=131)	<i>p</i>
Yaş	46,95±12,75	52,61±16,88	51,72±16,81	0,14
Erkek vaka sayısı(%)	20(%54,1)	159 (%57,6)	58(%44,3)	<u>0,04</u>
Ağırlık(kg)	86,5±17,7	71,6±14,14	70,1±15,8	<u>&lt;0,001</u>
Boy (cm)	166,3±8,2	166,7±10,1	164,2±15,1	0,14
BMI	31,3	25,7	26,2	<u>&lt;0,001</u>
BT karaciğer atenuasyonu(HU)	32,7±13,1	58,7±5,3	66,5±4,0	<u>&lt;0,001</u>
FDG dozu(mCi)	8,79±0,76	8,44±0,98	8,38±1,24	0,14
Enjeksiyon sonrası geçen zaman(dk)	78±19	76±17	75±17	0,59
Glukoz seviyesi	108,7±17,7	101,9±16,6	102,4±17,0	<u>0,02</u>
Diabetes mellitus varlığı (+)	6 (%16,2)	46 (%16,7)	14 (%10,7)	0,27
Kemoterapi alma(+)(%)	17 (%45,9)	115 (%41,6)	56 (%42,7)	0,87

Hasta grubu onkolojik ve onkojik olmayan nedenlerle PET/BT çekilen hastalardan oluşmaktaydı. Tanılarına göre hastaların dağılımı incelendiğinde; 94 olgu (%21,2) akciğer karsinomu, 80 olgu (%18) meme karsinomu, 39 olgu (%8,8) Non-Hodgkin lenfoma, 31 olgu (%7) Hodgkin lenfoma, 20 olgu (%4,5) kolon karsinomu ve 17 olgu (%3,8) malign melanom tanısına sahipti.

Karaciğer yağlanması kriterlerine göre hastalar gruplandırıldığında, gruplar içerisinde yaş açısından farklılık izlenmedi ( $p=0,14$ ) (Tablo 4.1.). Hafif karaciğer yağlanması izlenen grupta erkek sayısı fazlaydı (%57,6), bunu belirgin yağlanma (%54,1) ve normal karaciğer olan grup (%44,3) izliyordu ( $p=0,04$ ). Hastaların gruplar içerisindeki dağılımında vücut ağırlığı, BMI ve kan glukoz seviyesi hepatosteatozlu grupta diğer iki gruptan anlamlı olarak fazla bulundu (sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p<0,001$  ve  $p=0,02$ ). Hafif yağlanma gösteren ve karaciğeri normal kabul edilen grup arasında ise vücut ağırlığı, BMI ve kan glukoz seviyesi açısından fark izlenmedi (sırasıyla  $p= 0,605$ ,  $p= 0,77$ ). BT ile elde edilen ortalama karaciğer dansiteleri belirgin yağlanma izlenen grupta 32,7 HU, hafif karaciğer yağlanması izlenen grupta 58,7 HU, normal karaciğeri olan grupta 66,5 HU olarak hesaplanmış olup, gruplar arasında anlamlı fark saptandı ( $p=<0,001$ ).

**Tablo 4.2. Hasta gruplarının laboratuvar özellikleri.**

	Hepatosteatozlu Hastalar(n=37)	Hafif Yağlanma(n=276)	Karaciğeri Normal(n=131)	<i>p</i>
<b>HDL</b>	47,3±20,8	51,6±15,7	53,4±14,05	0,38
<b>LDL</b>	116,3±46,3	126,5±43,0	133,3±34,3	0,29
<b>Total Kolesterol</b>	192,5±48,9	200,8±49,9	209,2±41,4	0,35
<b>VLDL</b>	33,6±19,1	27,8±14,0	28,3±13,8	0,55
<b>Trigliserid</b>	168,13±95,6	33,6±19,1	141,6±68,9	0,55
<b>ALT</b>	40,2	25,5	25,3	<u>&lt;0,001</u>
<b>AST</b>	32,8	25,6	25,5	<u>0,001</u>
<b>Eritrosit</b>	4,54	4,38	4,36	0,29
<b>Hb</b>	13,4	12,9	12,8	0,20
<b>HCT</b>	39,4	38,1	37,9	0,32
<b>Trombosit</b>	265,7	282,2	285,1	0,72



**Tablo 4.3. Hasta gruplarında her iki SUV ölçüm yöntemine göre karaciğerde ortalama SUVmaks ölçümleri.**

	Karaciğeri Normal(n=131)	Hafif Yağlanma(n=276)	Hepatosteatozlu Hastalar(n=37)	<i>p</i>
Karaciğer SUVmax				
⇒Vücut ağırlığına göre düzeltilmiş	2,44±0,48	2,42±0,46	2,51±0,52	0,576
⇒Yağsız vücut kitlesine göre düzeltilmiş	1,78±0,36	1,78±0,33	1,78±0,36	0,130

**Tablo 4.4. Hasta gruplarında her iki SUV ölçüm yöntemine göre ortalama SUVmean ölçümlerinin karaciğer, dalak ve mediasten için hesaplanan değerleri.**

	Karaciğeri Normal(n=131)	Hafif Yağlanma(n=276)	Hepatosteatozlu Hastalar(n=37)	<i>p</i>
Karaciğer SUVmean				
⇒Vücut ağırlığına göre düzeltilmiş	1,9±0,37	1,89±0,36	1,92±0,41	0,48
⇒Yağsız vücut kitlesine göre düzeltilmiş	1,4±0,29	1,4±0,26	1,27±0,3	<u>0,05</u>
Dalak SUVmean				
⇒Vücut ağırlığına göre düzeltilmiş	1,52±0,29	1,54±0,31	1,64±0,27	<u>0,04</u>
⇒Yağsız vücut kitlesine göre düzeltilmiş	1,11±0,24	1,15±0,23	1,08±0,2	<u>0,09</u>
Mediasten SUVmean				
⇒Vücut ağırlığına göre düzeltilmiş	1,40±0,28	1,37±0,25	1,5±0,32	<u>0,05</u>
⇒Yağsız vücut kitlesine göre düzeltilmiş	1,08±0,73	1,01±0,20	0,99±0,20	0,72

## 4.2. $SUV_{bw}$ ve $SUV_{lbm}$ Değerini Etkileyebilecek Parametrelerin Tüm Hasta Grubunda ve Alt Gruplar Arasında Değerlendirilmesi.

### 4.2.1. Cinsiyet

#### 4.2.1.1. Cinsin Tüm Hasta Grubunda SUV Ölçüm Yöntemine Etkisi

Cinsiyete göre değerlendirmede  $SUV_{bw}$  ölçümlerinde kadınlarda anlamlı olarak daha yüksek değerler ölçülürken,  $SUV_{lbm}$  erkeklerde anlamlı derecede yüksek değerler bulundu ( $p<0,001$ ). Bu durum karaciğer, dalak ve mediasten SUV ölçümlerinin tümü için geçerliydi (Tablo 4.5). Ancak her iki yöntem için yapılan karaciğer/dalak SUV ve karaciğer/mediasten SUV oranlarında cinsiyetler karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmedi.

**Tablo 4.5. Cinsiyetin tüm hasta grubunda SUV ölçümü üzerine etkisi.**

	SUV ÖLÇÜM YÖNTEMİ	Cinsiyet	SUV	<i>p</i>
<b>Karaciğer</b>	Vücut ağırlığına göre	Kadın	1,97	<u><math>p&lt;0,001</math></u>
		Erkek	1,84	
	Yağsız vücut kitlesine göre	Kadın	1,32	<u><math>p&lt;0,001</math></u>
		Erkek	1,45	
<b>Dalak</b>	Vücut ağırlığına göre	Kadın	1,58	<u><math>p=0,002</math></u>
		Erkek	1,52	
	Yağsız vücut kitlesine göre	Kadın	1,06	<u><math>p&lt;0,001</math></u>
		Erkek	1,19	
<b>Mediasten</b>	Vücut ağırlığına göre	Kadın	1,43	<u><math>p&lt;0,001</math></u>
		Erkek	1,35	
	Yağsız vücut kitlesine göre	Kadın	0,99	<u><math>p&lt;0,001</math></u>
		Erkek	1,08	
<b>Karaciğer/Dalak</b>	Vücut ağırlığına göre	Kadın	1,28	0,16
		Erkek	1,23	
	Yağsız vücut kitlesine göre	Kadın	1,25	0,15
		Erkek	1,22	
<b>Karaciğer/Mediasten</b>	Vücut ağırlığına göre	Kadın	1,38	0,54
		Erkek	1,37	
	Yağsız vücut kitlesine göre	Kadın	1,38	0,29
		Erkek	1,37	

#### 4.2.1.2. Cinsiyetin Hasta Alt Grupları Arasında SUV Ölçüm Yöntemlerine Etkisi

Karaciğer SUV ölçümlerinde erkekler ve kadınlar arasında  $SUV_{bw}$  ölçümleri için sadece hafif yağlanma izlenen grupta fark izlenirken,  $SUV_{lbm}$  ölçümü için cinsiyet açısından tüm alt gruplarda anlamlı farklılık saptandı (normal, hafif yağlanma, hepatosteatoz için sırasıyla  $p=0,004$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,01$ ) (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6. Cinsiyetin hasta alt gruplarında SUV ölçümü üzerine etkisi.**

	GRUPLAR	CİNS	SUV	<i>p</i>
Karaciğer $SUV_{bw}$	Normal	Kadın	1,97	0,09
		Erkek	1,87	
	Hafif yağlanma	Kadın	1,97	$p<0,001$
		Erkek	1,82	
	Hepatosteatoz	Kadın	1,94	0,89
		Erkek	1,90	
Karaciğer $SUV_{lbm}$	Normal	Kadın	1,34	$p=0,004$
		Erkek	1,47	
	Hafif yağlanma	Kadın	1,32	$p<0,001$
		Erkek	1,45	
	Hepatosteatoz	Kadın	1,13	$p=0,01$
		Erkek	1,38	

#### 4.2.2. Kemoterapi Alma

##### 4.2.2.1. Kemoterapi Almanın Tüm Hasta Grubunda SUV Ölçüm Yöntemine Etkisi

Vücut ağırlığına ve yağsız vücut kitlesine göre düzeltilen SUV ölçümlerinde karaciğer SUV ölçümlerinde kemoterapi alma açısından farklılık saptanmazken; mediastende kemoterapi alan hastalarda SUV ölçümleri anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0,003$ ,  $p=0,02$ ). Benzer şekilde dalaktan elde edilen  $SUV_{bw}$  değerlerinde kemoterapi alan hastalarda SUV değerleri daha yüksek bulundu (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7. Kemoterapi alanların tüm hasta grubunda SUV ölçüm yöntemine etkisi.**

	SUV ÖLÇÜM YÖNTEMİ	Kemoterapi	SUV	<i>p</i>
<b>Karaciğer</b>	Vücut ağırlığına göre	var	1,93	0,09
		yok	1,88	
	Yağsız vücut kitlesine göre	var	1,40	0,09
		yok	1,37	
<b>Dalak</b>	Vücut ağırlığına göre	var	1,58	<u>0,03</u>
		yok	1,52	
	Yağsız vücut kitlesine göre	var	1,15	0,20
		yok	1,12	
<b>Mediasten</b>	Vücut ağırlığına göre	var	1,43	<u>0,003</u>
		yok	1,36	
	Yağsız vücut kitlesine göre	var	1,04	<u>0,02</u>
		yok	1,02	

#### 4.2.2.2. Kemoterapi Alanın Hasta Alt Grupları Arasında SUV Ölçüm Yöntemlerine Etkisi

Normal karaciğeri olan hasta grubunda, mediastenden yapılan  $SUV_{bw}$  ölçümünde kemoterapi alan hastalarda, almayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek SUV ölçümleri bulundu (kemoterapi alan hastalarda SUV 1,47, almayanlarda 1,35,  $p=0,02$ ). Diğer organlarda ve alt gruplarda her iki yöntem açısından kemoterapi alan ve almayan hastalar arasında anlamlı fark izlenmedi.

#### 4.2.3. Boy

##### 4.2.3.1. Boyun Tüm Hastalarda SUV Ölçüm Yöntemine Etkisi

Tüm hastalar arasında yapılan değerlendirmede yağsız vücut kitlesine göre düzeltilen SUV ölçümlerinde karaciğer, dalak ve mediastende, ölçüm yönteminde boya göre yapılan düzeltmeye bağlı, boyla anlamlı korelasyon bulundu, ancak bu korelasyon düşük düzeyde (Tablo 4.8).



**Tablo 4.8. Boyun tüm hastalarda SUV ölçümü ile ilişkisi.**

TÜM HASTALAR		Karaciğer		Dalak		Mediasten	
		SUV <sub>bw</sub>	SUV <sub>lbm</sub>	SUV <sub>bw</sub>	SUV <sub>lbm</sub>	SUV <sub>bw</sub>	SUV <sub>lbm</sub>
BOY	Korelasyon katsayısı	-0,089	0,245	-0,072	0,269	0,032	0,222
	<i>p</i>	0,06	<u>p&lt;0,001</u>	0,12	<u>p&lt;0,001</u>	0,49	<u>p&lt;0,001</u>

#### 4.2.3.2. Boyun Hasta Alt Gruplarında SUV Ölçüm Yöntemine Etkisi

Normal ve hafif karaciğer yağlanması alt gruplarında boy ile SUV<sub>lbm</sub> ölçüm yöntemi arasında düşük düzeyde istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde korelasyon saptanırken, belirgin hepatosteatoz izlenen grupta benzer bir korelasyon saptanmadı. Vücut ağırlığına göre hesaplanan SUV değerlerinde ise boy açısından tüm alt gruplarda korelasyon bulunmadı (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9. Boyun hasta alt gruplarında SUV ölçümü ile ilişkisi.**

GRUPLAR		Karaciğer		Dalak		Mediasten	
		SUV <sub>bw</sub>	SUV <sub>lbm</sub>	SUV <sub>bw</sub>	SUV <sub>lbm</sub>	SUV <sub>bw</sub>	SUV <sub>lbm</sub>
Normal	Korelasyon katsayısı	-0,015	0,265	-0,067	0,212	0,056	0,297
	<i>p</i>	0,86	<u>0,002</u>	0,44	<u>0,01</u>	0,52	<u>0,001</u>
Hafif yağlanma	Korelasyon katsayısı	-0,108	0,239	-0,068	0,293	-0,173	0,202
	<i>p</i>	0,07	<u>p&lt;0,001</u>	0,25	<u>p&lt;0,001</u>	0,003	<u>0,001</u>
Hepatosteatoz	Korelasyon katsayısı	-0,193	0,241	-0,165	0,269	-0,317	0,099
	<i>p</i>	0,25	0,15	0,32	0,10	<u>0,05</u>	0,55

#### 4.2.4. Vücut Ağırlığı

##### 4.2.4.1. Vücut Ağırlığının Tüm Hasta Grubunda SUV Ölçüm Yöntemine Etkisi

Vücut ağırlığı ile karaciğer, dalak ve mediastende SUV<sub>bw</sub> ölçümü arasında anlamlı korelasyon mevcuttu. Vücut ağırlığı ile SUV<sub>lbm</sub> ölçümü arasında ise

karaciğer, dalak ve mediastenden alınan ölçümlerde herhangi bir korelasyon saptanmadı (Tablo 4.10).

**Tablo 4.10. Ağırliğin tüm hastalarda SUV ölçümü ile ilişkisi.**

TÜM HASTALAR		Karaciğer		Dalak		Mediasten	
		SUV <sub>bw</sub>	SUV <sub>lbm</sub>	SUV <sub>bw</sub>	SUV <sub>lbm</sub>	SUV <sub>bw</sub>	SUV <sub>lbm</sub>
Ağırlık	Korelasyon katsayısı	0,307	-0,001	0,226	-0,074	0,248	-0,144
	<i>p</i>	<u>p&lt;0,001</u>	0,98	<u>p&lt;0,001</u>	0,11	<u>p&lt;0,001</u>	0,01

#### 4.2.4.2. Vücut Ağırlığının Hasta Alt Gruplarında SUV Ölçüm Yöntemine Etkisi

Vücut ağırlığı ile SUV<sub>bw</sub> ölçümleri arasında karaciğerde normal ve hafif karaciğer yağlanması olan alt gruplarda izlenen düşük düzeyde korelasyon belirgin hepatosteatozu olan grupta saptanmadı. Dalaktan alınan SUV<sub>bw</sub> ölçümlerinde ise vücut ağırlığı ile hepatosteatoz grubu da dahil olmak üzere tüm alt gruplarda anlamlı düzeyde korelasyon saptandı Mediasten SUV<sub>bw</sub> ölçümlerinde vücut ağırlığı ile sadece normal alt grubunda anlamlı korelasyon bulundu.

**Tablo 4.11. Ağırliğin hasta alt gruplarında SUV ölçümü ile ilişkisi.**

GRUPLAR		Karaciğer		Dalak		Mediasten	
		SUV <sub>bw</sub>	SUV <sub>lbm</sub>	SUV <sub>bw</sub>	SUV <sub>lbm</sub>	SUV <sub>bw</sub>	SUV <sub>lbm</sub>
Normal	Korelasyon katsayısı	0,360	0,127	0,246	0,042	0,332	0,077
	<i>p</i>	<u>&lt;0,001</u>	0,149	<u>0,005</u>	0,633	<u>&lt;0,001</u>	0,383
Hafif yağlanma	Korelasyon katsayısı	0,306	-0,016	0,159	-0,109	0,084	-0,195
	<i>p</i>	<u>&lt;0,001</u>	0,795	<u>0,008</u>	0,071	0,160	<u>0,001</u>
Hepatosteatoz	Korelasyon katsayısı	0,221	-0,112	0,438	-0,137	0,240	-0,185
	<i>p</i>	0,189	0,508	<u>0,007</u>	0,418	0,151	0,274

SUV<sub>lbm</sub> ölçümleri açısından değerlendirildiğinde ise vücut ağırlığı ile karaciğer ve dalaktan yapılan ölçümlerde herhangi bir anlamlı korelasyon saptanmamakla birlikte; mediasten için hafif yağlanma alt grubundaki hastalarda ağırlıkla düşük düzeyde anlamlı korelasyon bulundu (Tablo 4.11).

#### 4.2.5 BMI

##### 4.2.5.1. BMI'nin Tüm Hasta Grubunda SUV Ölçüm Yöntemi İle İlişkisi

Tüm hastalarda BMI ile karaciğer, dalak ve mediastende SUV<sub>bw</sub> ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, düşük düzeyde ve pozitif yönde korelasyon saptandı. Karaciğer, dalak ve mediastende SUV<sub>lbm</sub> ölçümlerinde ise BMI ile düşük düzeyde negatif yönde anlamlı korelasyon izlendi (Tablo 4.12).

**Tablo 4.12. BMI'nin tüm hastalarda SUV ölçümü üzerine etkisi.**

TÜM HASTALAR		Karaciğer		Dalak		Mediasten	
		SUV <sub>bw</sub>	SUV <sub>lbm</sub>	SUV <sub>bw</sub>	SUV <sub>lbm</sub>	SUV <sub>bw</sub>	SUV <sub>lbm</sub>
BMI	Korelasyon katsayısı	0,375	-0,145	0,264	-0,248	0,188	-0,253
	<i>p</i>	<u>p&lt;0,001</u>	<u>0,002</u>	<u>p&lt;0,001</u>	<u>p&lt;0,001</u>	<u>p&lt;0,001</u>	<u>p&lt;0,001</u>

##### 4.2.5.2. BMI'nin Hasta Alt Gruplarında SUV Ölçüm Yöntemi İle İlişkisi

BMI ile SUV<sub>bw</sub> ölçümleri arasında tüm alt gruplarda anlamlı korelasyon izlendi. Bu ilişki normal karaciğeri olan grupta orta düzeyde iken, yağlanmayla beraber azalmaktaydı. Yağsız vücut kitlesine göre ölçülen SUV değerlerinde ise sadece karaciğerde hafif yağlanma izlenen grup için dalak ve mediastende BMI ile düşük düzeyde negatif yönde anlamlı korelasyon mevcuttu (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. BMI'in hasta alt gruplarında SUV ölçümü ile ilişkisi.

GRUPLAR		Karaciğer		Dalak		Mediasten	
		SUV <sub>bw</sub>	SUV <sub>lbm</sub>	SUV <sub>bw</sub>	SUV <sub>lbm</sub>	SUV <sub>bw</sub>	SUV <sub>lbm</sub>
Normal	Korelasyon katsayısı	0,417	-0,007	0,298	0,054	0,324	-0,102
	<i>p</i>	<0,001	0,93	<0,001	0,53	<0,001	0,24
Hafif yağlanma	Korelasyon katsayısı	0,385	-0,172	0,198	-0,305	0,191	-0,337
	<i>p</i>	<0,001	0,001	0,001	<0,001	0,001	<0,001
Hepatosteatoz	Korelasyon katsayısı	0,348	-0,175	0,571	-0,223	0,393	-0,192
	<i>p</i>	0,03	0,30	<0,001	0,18	0,01	0,25

#### 4.2.6 Kan Glukoz Düzeyi

##### 4.2.6.1. Kan Glukoz Düzeyinin Tüm Hasta Grubunda SUV Ölçüm Yöntemi İle İlişkisi

Tüm hastalar için kan glukoz düzeyi ile hem SUV<sub>bw</sub>, hem de SUV<sub>lbm</sub> ölçümleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Kan glukoz düzeyinin tüm hastalarda SUV ölçümü ile ilişkisi.

TÜM HASTALAR		Karaciğer		Dalak		Mediasten	
		SUV <sub>bw</sub>	SUV <sub>lbm</sub>	SUV <sub>bw</sub>	SUV <sub>lbm</sub>	SUV <sub>bw</sub>	SUV <sub>lbm</sub>
Kan Glukoz Düzeyi	Korelasyon katsayısı	0,113	0,051	0,094	0,015	0,109	0,041
	<i>p</i>	0,01	0,27	0,04	0,75	0,02	0,36

##### 4.2.6.2. Kan Glukoz Düzeyinin Hasta Alt Gruplarında SUV Ölçüm Yöntemi İle İlişkisi

Kan glukoz düzeyi, ile tüm alt gruplar içerisinde SUV<sub>bw</sub> ve SUV<sub>lbm</sub> ölçümleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadı.

#### 4.2.7. Enjekte Edilen $^{18}\text{F}$ -FDG Aktivitesi

##### 4.2.7.1. Enjekte Edilen $^{18}\text{F}$ -FDG Aktivitesinin Tüm Hasta Grubunda SUV Ölçüm Yöntemi İle İlişkisi

Tüm hastalar için enjekte edilen  $^{18}\text{F}$ -FDG aktivitesi ile hem  $\text{SUV}_{\text{bw}}$  hem de  $\text{SUV}_{\text{lbn}}$  ölçümlerinde karaciğer, dalak ve mediastenden yapılan ölçümler arasında anlamlı düzeyde ancak düşük düzeyde korelasyon izlendi (Tablo 4.15).

**Tablo 4.15. Enjekte edilen  $^{18}\text{F}$ -FDG aktivitesinin tüm hastalarda SUV ölçümü ile ilişkisi.**

TÜM HASTALAR		Karaciğer		Dalak		Mediasten	
		$\text{SUV}_{\text{bw}}$	$\text{SUV}_{\text{lbn}}$	$\text{SUV}_{\text{bw}}$	$\text{SUV}_{\text{lbn}}$	$\text{SUV}_{\text{bw}}$	$\text{SUV}_{\text{lbn}}$
$^{18}\text{F}$ -FDG aktivitesi	Korelasyon katsayısı	0,250	0,184	0,162	0,111	0,250	0,131
	<i>p</i>	<0,001	<0,001	0,001	0,02	<0,001	0,006

##### 4.2.7.2. Enjekte Edilen $^{18}\text{F}$ -FDG Aktivitesinin Hasta Alt Gruplarında SUV Ölçüm Yöntemi İle İlişkisi

Hastalara enjekte edilen  $^{18}\text{F}$ -FDG aktivitesiyle karaciğer ve mediasten  $\text{SUV}_{\text{bw}}$  ölçümleri arasında düşük düzeyde anlamlı korelasyon mevcuttu ve bu korelasyon belirgin hepatosteatoz olan grupta orta düzeyde olup, diğer alt gruplara kıyasla daha yüksek bulundu.  $\text{SUV}_{\text{lbn}}$  değerleri ile enjekte edilen aktivite arasında karaciğerde korelasyon mevcut iken, mediastende ve dalaktan yapılan ölçümlerde ise sadece belirgin hepatosteatoz olan grupta düşük düzeyde korelasyon saptandı (Tablo 4.16).

**Tablo 4.16. Enjekte edilen  $^{18}\text{F}$ -FDG aktivitenin hasta gruplarında SUV ölçümü ile ilişkisi.**

GRUPLAR		Karaciğer		Dalak		Mediasten	
		SUV <sub>bw</sub>	SUV <sub>lbm</sub>	SUV <sub>bw</sub>	SUV <sub>lbm</sub>	SUV <sub>bw</sub>	SUV <sub>lbm</sub>
Normal	Korelasyon katsayısı	0,286	0,223	0,176	0,084	0,289	0,165
	<i>p</i>	<u>0,001</u>	<u>0,009</u>	<u>0,04</u>	0,34	<u>&lt;0,001</u>	0,059
Hafif yağlanma	Korelasyon katsayısı	0,183	0,148	0,105	0,102	0,147	0,074
	<i>p</i>	<u>0,002</u>	<u>0,01</u>	<u>0,08</u>	<u>0,09</u>	<u>0,01</u>	0,22
Hepatosteatoz	Korelasyon katsayısı	0,678	0,454	0,485	0,352	0,650	0,274
	<i>p</i>	<u>&lt;0,001</u>	<u>0,006</u>	<u>0,002</u>	<u>0,03</u>	<u>&lt;0,001</u>	0,101

**4.3. Tüm Hasta Grubunda ve Alt Gruplar Arasında Serum Karaciğer Enzimleri, Lipid Profili, Hemoglobin, Hematokrit, Eritrosit ve Trombosit Sayıları İle Karaciğer, Dalak ve Mediastenden Ölçülen SUV<sub>bw</sub>, SUV<sub>lbm</sub> ve HU Arasında Korelasyonunun Değerlendirilmesi.**

#### **4.3.1.1. Laboratuvar Değerlerinin Tüm Hasta Grubunda SUV Ölçüm Yöntemleriyle İlişkisi**

LDL ve total kolesterol düzeyleri ile karaciğer ve mediasten SUV<sub>bw</sub> ölçümleri arasında düşük düzeyde istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde korelasyon saptandı. Karaciğerden yapılan ölçümlerde benzer korelasyon SUV<sub>lbm</sub> ölçümleri için de söz konusuydu. VLDL ve trigliserid düzeyleri ile karaciğer ve dalak SUV<sub>bw</sub> ölçümleri arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı. Aynı bölgelerde SUV<sub>lbm</sub> ölçümleri için benzer bir korelasyon bulunmadı (Tablo 4.17).

**Tablo 4.17. Tüm hastalarda laboratuvar değerleri ile SUV değerlerinin ilişkisi.**

		Karaciğer		Dalak		Mediasten	
		SUV <sub>bw</sub>	SUV <sub>lbm</sub>	SUV <sub>bw</sub>	SUV <sub>lbm</sub>	SUV <sub>bw</sub>	SUV <sub>lbm</sub>
<b>HDL</b>	Korelasyon katsayısı	0,120	0,056	-0,128	-0,201	0,115	0,041
	<i>p</i>	0,08	0,42	0,06	0,003	0,09	0,55
<b>LDL</b>	Korelasyon katsayısı	0,310	0,245	0,095	0,005	0,238	0,114
	<i>p</i>	<0,001	<0,001	0,16	0,94	<0,001	0,09
<b>Total Kolesterol</b>	Korelasyon katsayısı	0,311	0,230	0,083	0,235	0,206	0,097
	<i>p</i>	<0,001	0,001	0,230	<0,001	0,003	0,16
<b>VLDL</b>	Korelasyon katsayısı	0,219	0,111	0,217	0,069	0,096	0,026
	<i>p</i>	0,001	0,10	0,001	0,31	0,16	0,71
<b>TG</b>	Korelasyon katsayısı	0,219	0,111	0,217	0,069	0,096	0,079
	<i>p</i>	0,001	0,10	0,001	0,31	0,16	0,70
<b>ALT</b>	Korelasyon katsayısı	0,029	-0,002	-0,018	-0,072	-0,006	-0,043
	<i>p</i>	0,54	0,96	0,71	0,14	0,19	0,37
<b>AST</b>	Korelasyon katsayısı	-0,042	-0,036	-0,044	-0,045	-0,139	-0,040
	<i>p</i>	0,39	0,49	0,37	0,36	0,004	0,41
<b>Eritrosit</b>	Korelasyon katsayısı	0,043	0,054	-0,071	-0,035	0,032	0,035
	<i>p</i>	0,37	0,26	0,14	0,47	0,50	0,47
<b>Hb</b>	Korelasyon katsayısı	0,118	0,140	-0,110	-0,067	0,075	0,069
	<i>p</i>	0,01	0,004	0,02	0,17	0,12	0,15
<b>HCT</b>	Korelasyon katsayısı	0,110	0,137	-0,109	-0,064	0,071	0,069
	<i>p</i>	0,02	0,005	0,02	0,18	0,14	0,15
<b>PLT</b>	Korelasyon katsayısı	-0,108	-0,081	0,014	0,052	-0,032	-0,016
	<i>p</i>	0,02	0,09	0,77	0,28	0,50	0,74

#### 4.3.1.2. Laboratuvar Değerlerinin Hasta Alt Gruplarında SUV Ölçüm Yöntemleriyle İlişkisi

Belirgin hepatosteatozu olan grupta SUV<sub>bw</sub> ile laboratuvar değerleri arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi. Yağsız vücut kitlesine göre karaciğer SUV ölçümünde ise sadece hemoglobin (p=0,01) ve hematokrit (p=0,01) arasında orta derecede, ALT

değeriyle ise düşük düzeyde anlamlı korelasyon saptandı (Tablo 4.18).

**Tablo 4.18. Belirgin hepatosteatozlu hastalarda laboratuvar değerleri ile SUV değerlerinin korelasyonu.**

			Karaciğer		Dalak		Mediasten	
			SUV <sub>bw</sub>	SUV <sub>lbm</sub>	SUV <sub>bw</sub>	SUV <sub>lbm</sub>	SUV <sub>bw</sub>	SUV <sub>lbm</sub>
BELİRGİN HEPATOSTE ATOZ	HDL	Korelasyon katsayısı	0,183	0,198	-0,06	-0,06	0,189	0,23
		<i>p</i>	0,49	0,46	0,80	0,81	0,48	0,37
	LDL	Korelasyon katsayısı	0,341	0,143	0,024	-0,35	0,34	0,07
		<i>p</i>	0,19	0,59	0,93	0,17	0,19	0,77
	Total Kolesterol	Korelasyon katsayısı	0,168	0,118	-0,16	-0,26	0,14	0,04
		<i>p</i>	0,53	0,66	0,53	0,32	0,60	0,86
	VLDL	Korelasyon katsayısı	-0,04	-0,29	-0,04	-0,34	-0,003	-0,34
		<i>p</i>	0,88	0,26	0,87	0,18	0,99	0,19
	TG	Korelasyon katsayısı	-0,04	-0,29	-0,04	-0,34	-0,003	-0,34
		<i>p</i>	0,88	0,26	0,87	0,18	0,99	0,19
	ALT	Korelasyon katsayısı	0,147	0,349	0,072	0,139	0,021	0,248
		<i>p</i>	0,42	<u>0,05</u>	0,69	0,44	0,91	0,17
	AST	Korelasyon katsayısı	0,003	0,149	0,087	0,277	-0,07	0,124
		<i>p</i>	0,98	0,41	0,68	0,12	0,69	0,49
	Eritrosit	Korelasyon katsayısı	0,273	0,322	-0,07	0,025	0,156	0,230
		<i>p</i>	0,12	0,06	0,69	0,88	0,38	0,19
Hb	Korelasyon katsayısı	0,253	0,408	-0,004	0,04	0,128	0,344	
	<i>p</i>	0,15	<u>0,01</u>	0,98	0,79	0,47	<u>0,05</u>	
HCT	Korelasyon katsayısı	0,28	0,412	-0,04	0,143	0,183	0,373	
	<i>p</i>	0,11	<u>0,01</u>	0,82	0,42	0,30	<u>0,03</u>	
PLT	Korelasyon katsayısı	-0,14	-0,13	-0,16	-0,09	-0,09	-0,14	
	<i>p</i>	0,41	0,44	0,37	0,59	0,59	0,41	

Karaciğer dansitesi normal olan grupta VLDL ve trigliserid düzeyleri ile karaciğer SUV<sub>bw</sub> ölçümleri arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı. Bu



durum VLDL ve trigliserid için dalakta, her iki yöntemde de geçerliydi (Tablo 4.19).

**Tablo 4.19. Normal karaciğeri olan hastalarda laboratuvar değerleri ile SUV değerlerinin korelasyonu.**

			Karaciğer		Dalak		Mediasten	
			SUV <sub>bw</sub>	SUV <sub>lbm</sub>	SUV <sub>bw</sub>	SUV <sub>lbm</sub>	SUV <sub>bw</sub>	SUV <sub>lbm</sub>
NORMAL KARACİĞER	HDL	Korelasyon katsayısı	-0,092	-0,146	-0,142	-0,230	0,003	-0,063
		<i>p</i>	0,47	0,26	0,27	0,07	0,98	0,62
	LDL	Korelasyon katsayısı	0,200	0,081	0,199	0,025	0,145	0,010
		<i>p</i>	0,12	0,53	0,12	0,84	0,26	0,93
	Total Kolesterol	Korelasyon katsayısı	0,207	0,126	0,243	0,028	0,155	0,001
		<i>p</i>	0,10	0,33	0,05	0,83	0,23	0,99
	VLDL	Korelasyon katsayısı	0,335	0,172	0,440	0,282	0,224	0,109
		<i>p</i>	<u>0,008</u>	0,18	<u>&lt;0,001</u>	<u>0,02</u>	0,08	0,40
	TG	Korelasyon katsayısı	0,336	0,171	0,442	0,281	0,225	0,109
		<i>p</i>	<u>0,008</u>	0,18	<u>&lt;0,001</u>	<u>0,02</u>	0,08	0,40
	ALT	Korelasyon katsayısı	0,108	0,095	0,017	0,034	-0,03	-0,002
		<i>p</i>	0,22	0,28	0,84	0,70	0,68	0,98
	AST	Korelasyon katsayısı	0,079	0,005	0,070	0,027	-0,01	-0,028
		<i>p</i>	0,37	0,95	0,42	0,76	0,88	0,75
	Eritrosit	Korelasyon katsayısı	0,023	-0,004	-0,100	-0,138	0,074	0,048
		<i>p</i>	0,79	0,96	0,26	0,12	0,40	0,59
Hb	Korelasyon katsayısı	0,114	0,090	-0,070	-0,123	0,130	0,086	
	<i>p</i>	0,20	0,31	0,43	0,16	0,14	0,33	
HCT	Korelasyon katsayısı	0,116	0,102	-0,083	-0,123	0,125	0,087	
	<i>p</i>	0,19	0,25	0,35	0,30	0,15	0,32	
PLT	Korelasyon katsayısı	-0,135	-0,040	-0,027	0,084	-0,13	-0,030	
	<i>p</i>	0,12	0,65	0,76	0,34	0,14	0,73	

#### 4.3.2.1. Tüm Hasta Grubunda Karaciğer, Dalak ve Mediastenden Ölçülen $SUV_{bw}$ , $SUV_{lbm}$ ve HU Arasında Korelasyonunun Değerlendirilmesi.

Tüm hastalar için HU cinsinden ölçülen organ dansiteleri ile SUV ölçüm yöntemleri arasında herhangi bir anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4.20).

**Tablo 4.20. Tüm hasta grubunda  $SUV_{bw}$ ,  $SUV_{lbm}$  ve HU arasında korelasyonunun değerlendirilmesi.**

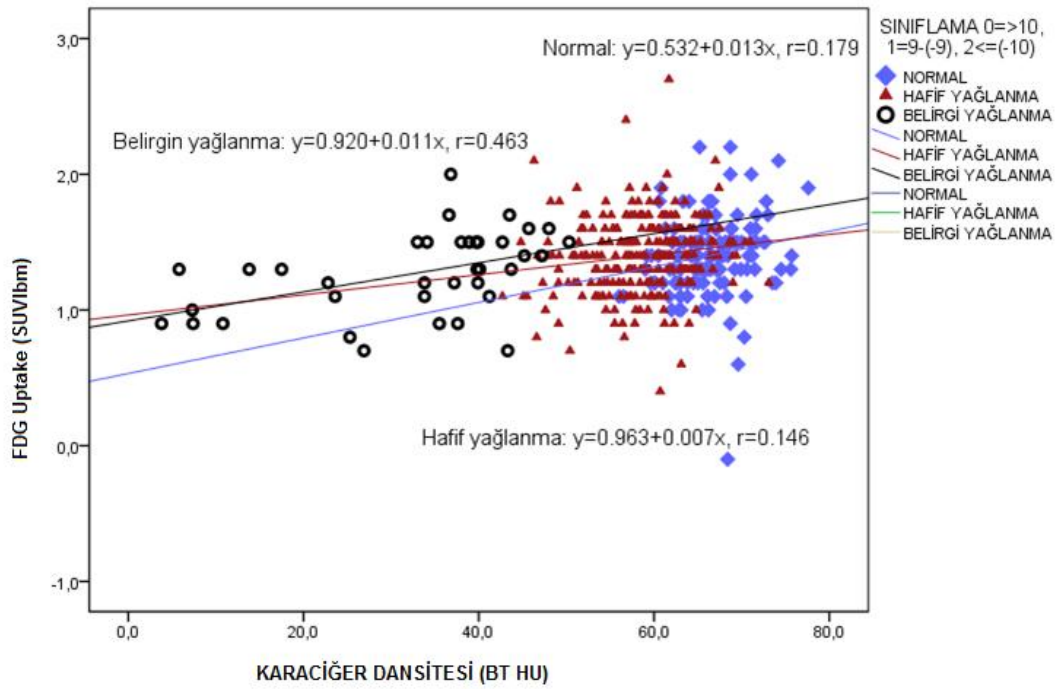
		$SUV_{bw}$	$SUV_{lbm}$
<b>Karaciğer HU</b>	<b>Korelasyon katsayısı</b>	0,076	0,187
	<b><i>p</i></b>	0,10	<u><math>\leq 0,001</math></u>
<b>Dalak HU</b>	<b>Korelasyon katsayısı</b>	0,076	0,127
	<b><i>p</i></b>	0,11	0,008
<b>Mediasten HU</b>	<b>Korelasyon katsayısı</b>	0,057	-0,016
	<b><i>p</i></b>	0,23	0,74

#### 4.3.2.2. Hasta Alt Gruplarında Karaciğer, Dalak ve Mediastenden Ölçülen $SUV_{bw}$ , $SUV_{lbm}$ ve HU Arasında Korelasyonunun Değerlendirilmesi.

Sadece belirgin hepatosteatoz izlene grupta karaciğer HU ile  $SUV_{lbm}$  arasında orta derecede anlamlı bir ilişki mevcuttu (Tablo 4.21).

**Tablo 4.21. Hasta alt gruplarında  $SUV_{bw}$ ,  $SUV_{lbm}$  ve HU arasında korelasyonunun değerlendirilmesi.**

			$SUV_{bw}$	$SUV_{lbm}$
<b>NORMAL</b>	Karaciğer HU	Korelasyon katsayısı	0,094	0,179
		<i>p</i>	0,28	<u>0,04</u>
	Dalak HU	Korelasyon katsayısı	0,004	0,017
		<i>p</i>	0,96	0,84
	Mediasten HU	Korelasyon katsayısı	0,181	0,129
		<i>p</i>	<u>0,03</u>	0,14
<b>HAFİF KARACİĞER YAĞLANMASI</b>	Karaciğer HU	Korelasyon katsayısı	0,046	0,146
		<i>p</i>	0,44	<u>0,01</u>
	Dalak HU	Korelasyon katsayısı	0,082	0,149
		<i>p</i>	0,17	<u>0,01</u>
	Mediasten HU	Korelasyon katsayısı	0,020	-0,053
		<i>p</i>	0,73	0,37
<b>HEPATOSTEATOZ</b>	Karaciğer HU	Korelasyon katsayısı	0,294	0,463
		<i>p</i>	0,07	<u>0,004</u>
	Dalak HU	Korelasyon katsayısı	0,154	0,121
		<i>p</i>	0,36	0,47
	Mediasten HU	Korelasyon katsayısı	0,097	0,290
		<i>p</i>	0,57	0,08



**Şekil 4.1.** Yağsız vücut kitlesine göre düzeltilmiş karaciğer SUV ölçümlerinin karaciğer dansitesi ile ilişkisi.

Şekil 4.1 Karaciğer  $SUV_{lbm}$  ile ortalama karaciğer dansitesi arasında belirgin karaciğer yağlanması, hafif karaciğer yağlanması ve normal karaciğeri olan grup arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Normal karaciğeri olan ve hafif yağlı karaciğeri olan gruplarda karaciğer  $SUV_{lbm}$  ile dansite arasında ilişki izlenmezken, belirgin hepatosteatoz izlenen grupta orta dereceden bir ilişki mevcuttur ( $r=0,46$ ,  $p=0,004$ ). Karaciğer dansitesi artıkça  $SUV_{lbm}$  değerlerinde artış gözlenmektedir; diğer bir deyişle yağlanmanın düzeyi artıkça  $SUV_{lbm}$  ölçüm değerleri azalmaktadır.

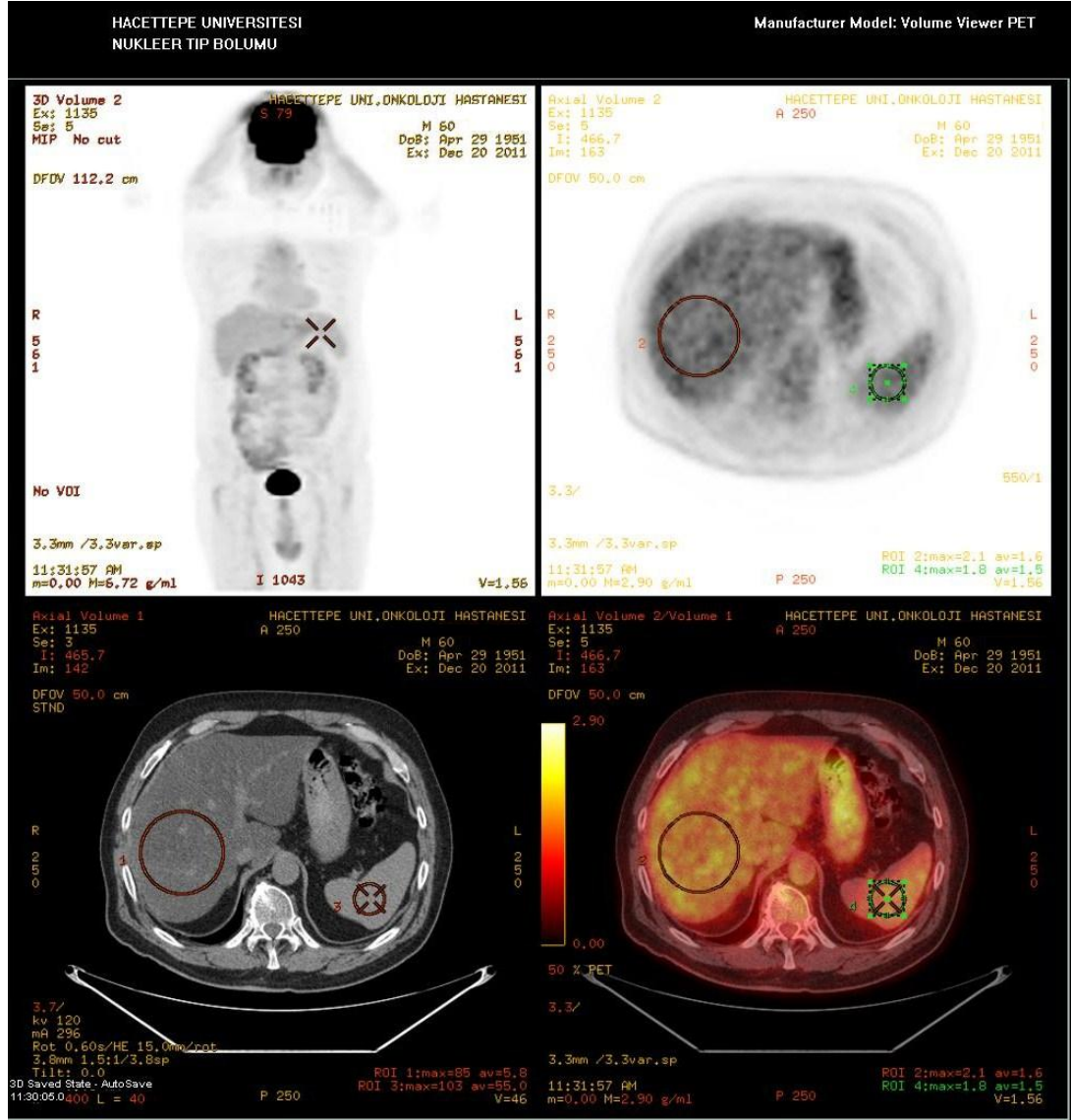
#### 4.4. Hepatosteatoz Olan Hastalar İle Hepatosteatoz Olmayan Hasta Grubunda Karaciğer SUV/Dalak SUV oranı, Karaciğer SUV/Mediasten SUV Oranı Değerleri Arasında Fark Olup Olmadığının Analizi.

Karaciğer/Dalak SUV oranlarında gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi. Karaciğer/Mediasten SUV değerlerinde ise belirgin hepatosteatoz grubu ile normal karaciğeri olan ve hafif karaciğer yağlanması olan alt gruplar arasında anlamlı fark

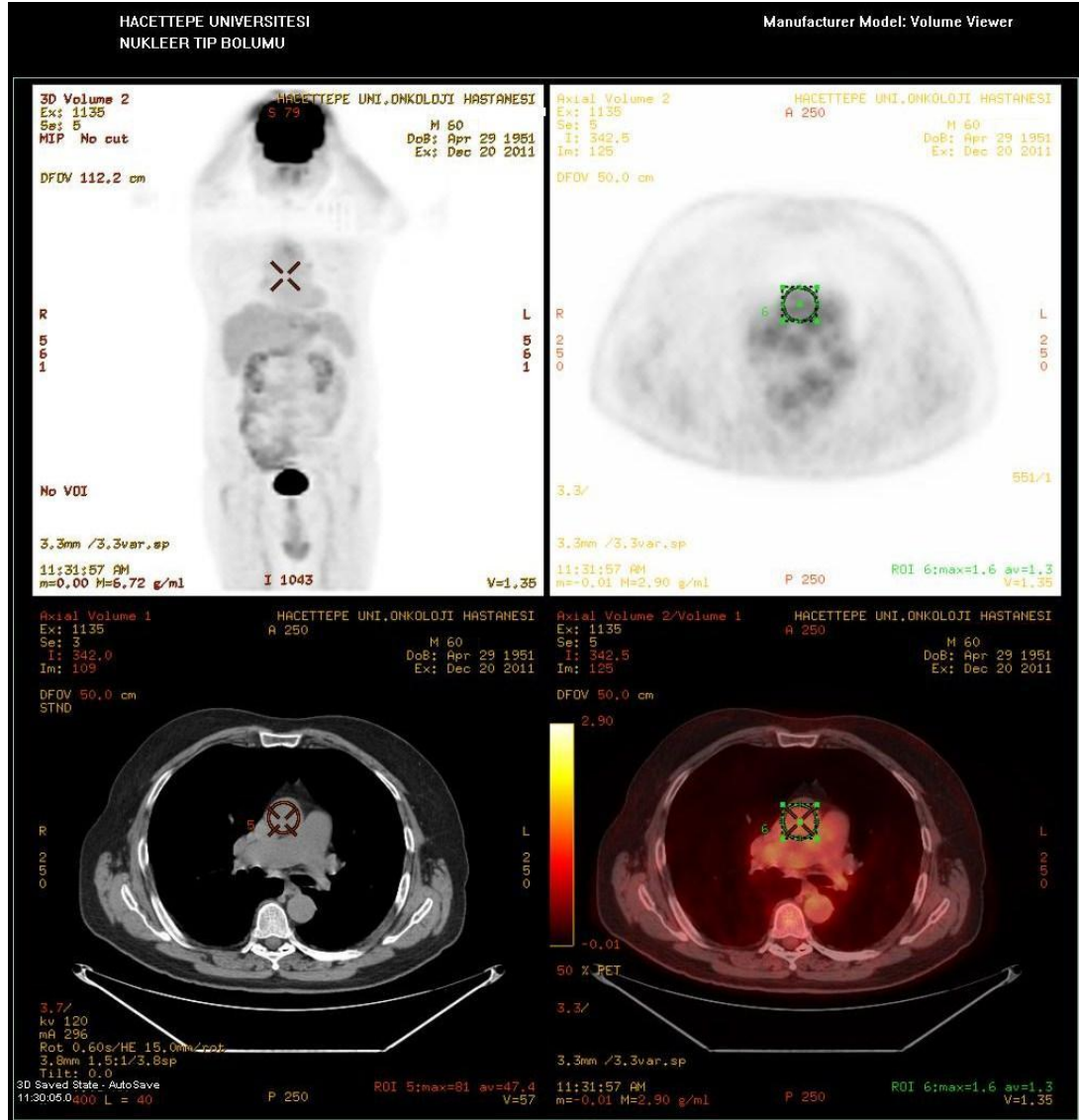
saptandı (Tablo 4.22). Bu fark normal karaciğeri olan ve hafif karaciğer yağlanması olan hasta alt grupları arasında mevcut değildi.

**Tablo 4.22. Hasta gruplarında her iki SUV ölçüm yöntemine göre Karaciğer SUV/Dalak SUV oranı, Karaciğer SUV/Mediasten SUV oranı değerleri.**

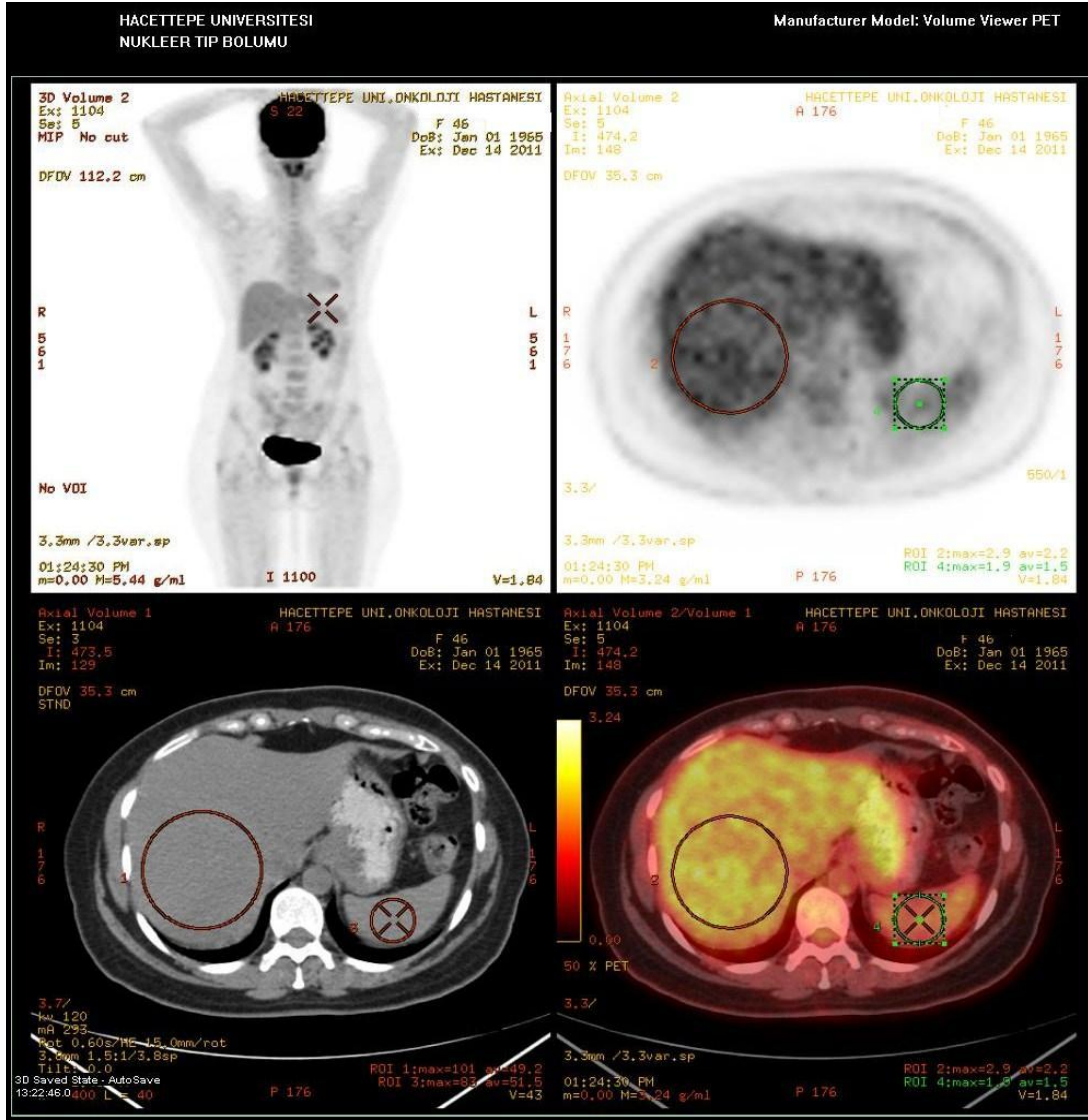
	Hepatosteatozlu Hastalar(n=37)	Hafif Yağlanma(n=276)	Karaciğeri Normal(n=131)	<i>p</i>
<b>Karaciğer/Dalak SUV</b>				
– Vücut ağırlığına göre düzeltilmiş	1,17±0,22	1,25±0,36	1,27±0,19	0,253
– Yağsız vücut kitlesine göre düzeltilmiş	1,18±0,21	1,23±0,21	1,27±0,20	0,052
<b>Karaciğer/Mediasten SUV</b>				
– Vücut ağırlığına göre düzeltilmiş	1,28±0,14	1,38±0,19	1,39±0,25	<u>0,004</u>
– Yağsız vücut kitlesine göre düzeltilmiş	1,27±0,14	1,39±0,19	1,38±0,27	<u>0,002</u>



**Şekil 4.2. A:** Soliter pulmoner nodül nedeniyle tarama yapılmış 60 yaşında, erkek hasta.  $^{18}\text{F}$ -FDG enjeksiyonu yapıldığında ölçülen kan glukoz düzeyi 117 mg/dl. Karaciğer dansitesi ortalama 5,8 HU, dalak HU ise 55 HU olarak ölçüldü. Hasta belirgin hepatosteatoz grubunda yer aldı. Karaciğer  $\text{SUV}_{\text{bw}}$  1,6,  $\text{SUV}_{\text{lbm}}$  1,3 olarak hesaplandı.

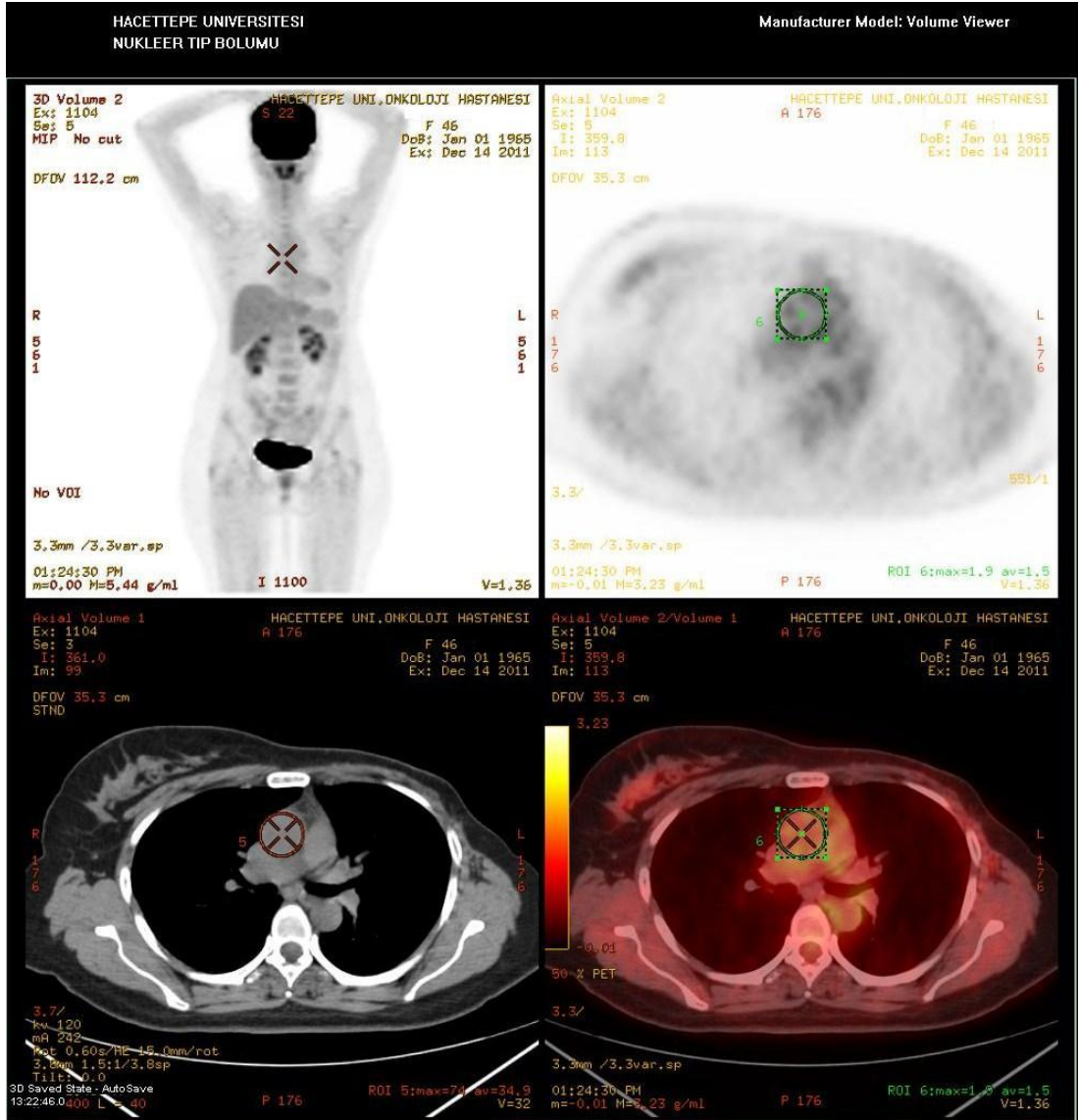


**Şekil 4.2. B:** Hastanın mediasteninden ana damarlardan alınan ölçümde  $SUV_{bw}$  değeri 1,3,  $SUV_{lbm}$  değeri 1,0 olarak hesaplandı. Benzer ROI kullanılarak BT'den elde edilen dansite ise 47,4 HU olarak bulundu.

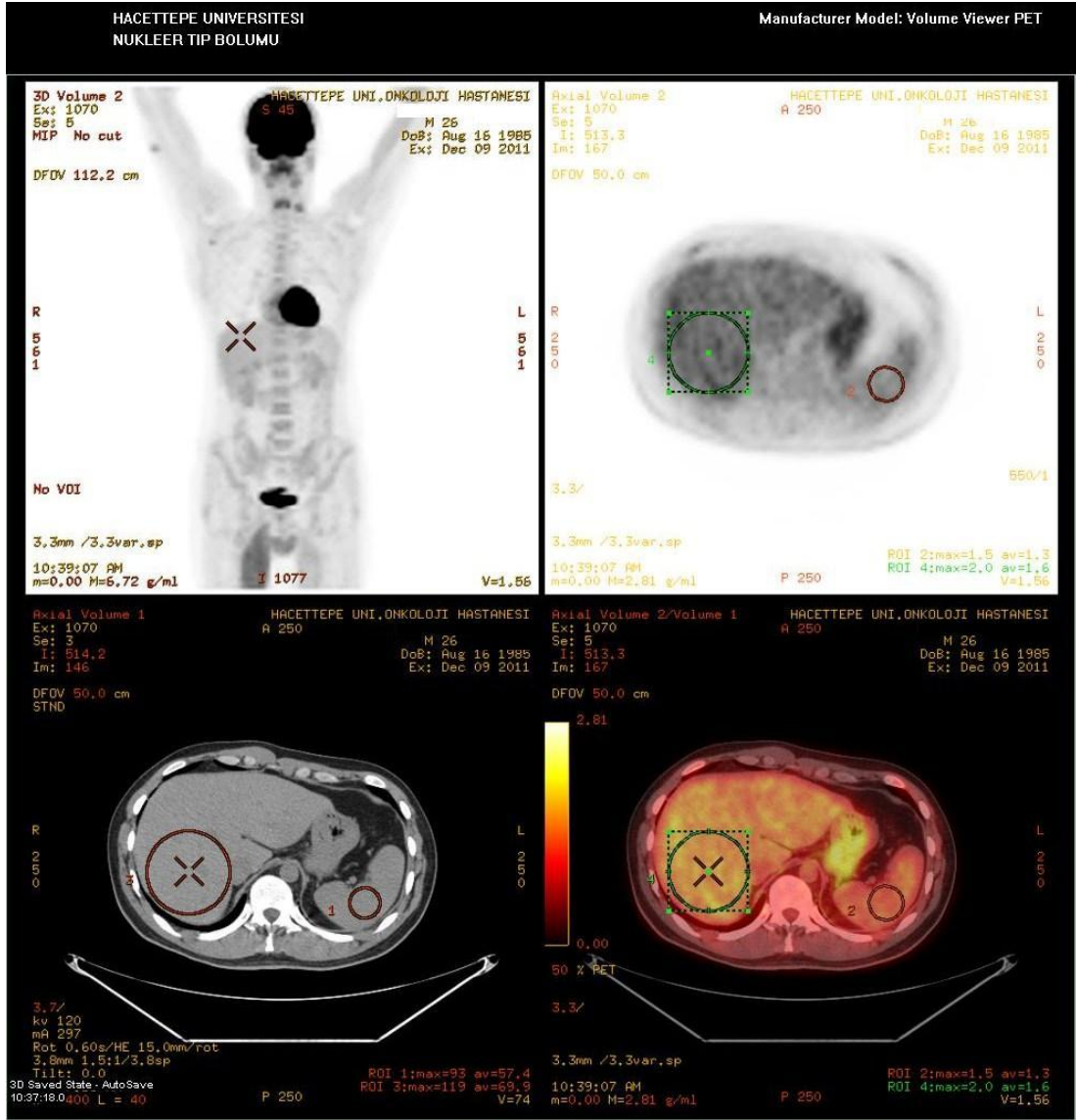


**Şekil 4.3. A:** Memenin infiltratif duktal karsinomu nedeniyle tarama yapılan 46 yaşında, kadın hasta.  $^{18}\text{F}$ -FDG enjeksiyonu yapıldığında ölçülen kan glukoz düzeyi 96 mg/dl. Karaciğer dansitesi ortalama 49,2 HU, dalak HU ise 51,5 HU olarak ölçüldü. Hasta hafif karaciğer yağlanması olan grupta yer aldı. Karaciğer  $\text{SUV}_{\text{bw}}$  2,2,  $\text{SUV}_{\text{lbm}}$  1,4 olarak hesaplandı.

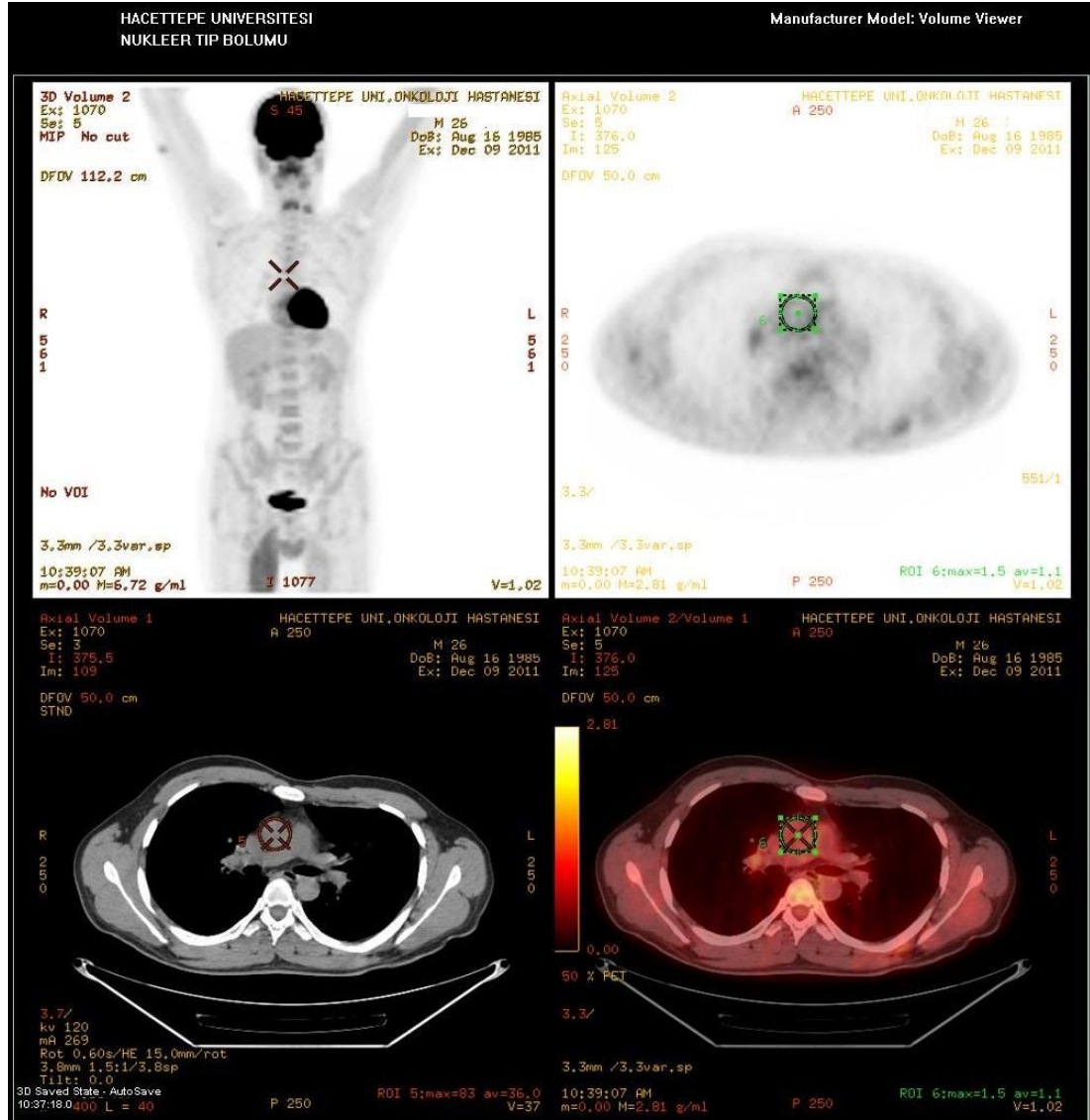




**Şekil 4.3. B:** Mediastenden ana damarlardan alınan ölçümde  $SUV_{bw}$  1,5,  $SUV_{lbm}$  1,0 olarak hesaplandı. Benzer ROI dan elde edilen dansite ise 34,9 HU olarak bulundu.



**Şekil 4.4. A:** Tiroid papiller karsinom nedeniyle tarama yapılan 26 yaşında, erkek hasta.  $^{18}\text{F}$ -FDG enjeksiyonu yapıldığında ölçülen kan glukoz düzeyi 92 mg/dl. Karaciğer dansitesi ortalama 69,9 HU, dalak HU ise 57,4 HU olarak ölçüldü. Hasta normal karaciğer dansitesi olan grupta yer aldı. Karaciğer  $\text{SUV}_{\text{bw}}$  1,6,  $\text{SUV}_{\text{lbm}}$  1,3 olarak hesaplandı.



**Şekil 4.4. B:** Hastanın mediasteninden ana damarlardan alınan ölçümde  $SUV_{bw}$  1,1,  $SUV_{lbm}$  0,9 olarak hesaplandı. Benzer ROI dan elde edilen dansite ise 36 HU olarak bulundu.

## 5. TARTIŞMA

İnsan vücudundaki en büyük solid organ olan karaciğer,  $^{18}\text{F}$ -FDG ile yapılan onkolojik amaçlı PET/BT görüntülemelerde tutulum yoğunluğu açısından sıklıkla referans organ olarak kullanılmaktadır. Karaciğerin referans organ olarak tercih edilmesinin ana nedenleri arasında büyük oranda homojen ve hücre içeriğinden zengin doku yapısına sahip olması ve büyük bir organ olduğu için görsel ve kantitatif değerlendirmenin diğer vücut bölgelerine kıyasla daha kolay ve tekrarlanabilir olmasıdır.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/BT görüntülemelerde karaciğerde normal şartlarda mevcut olan glikolitik aktivite çoğu insanda 2-2,5 düzeylerinde SUV ölçümleri ile sonuçlanmaktadır. Herhangi bir vücut bölgesinde saptanan normal tutulum bölgeleri dışındaki FDG tutulumları bu değerleri aştığı takdirde çoğunlukla patolojik kabul edilmektedir. Ancak, karaciğer -pek çok insanda klinik bulgu vermemekle birlikte- yağlanmanın da sık görüldüğü bir organdır. Normal yağ dokusunda glukoz metabolizmasının düşük olmasına bağlı  $^{18}\text{F}$ -FDG tutulumunun azalması beklenir. Ancak yağ dokusu karaciğerde ağırlık artışına da sebep olmaktadır. Yağlı karaciğer varlığında karaciğerde glukoz metabolizması açısından inaktif olan yağ dokusunun yaratacağı ağırlık artışının özellikle vücut ağırlığını dikkate alan  $\text{SUV}_{\text{bw}}$  ölçüm yönteminde hesaplanan FDG tutulum değerinde gerçekte olduğundan daha yüksek bulunmasına neden olacağı düşünülmektedir. Bu durum klinik uygulamalarda yanlış yorumlamalara neden olabilir. Bu çalışmanın temel amacı karaciğerde yağlanmaya bağlı gelişen metabolik değişikliğin  $^{18}\text{F}$ -FDG biyodağılımı ve tutulumu üzerindeki olası etkisini araştırmak ve karaciğerin referans organ olarak kullanımı söz konusu olduğu için de yağlanma durumunda rutin kullanıma en uygun SUV ölçüm yöntemini belirlemektir.

Çalışmada karaciğerdeki yağlanmanın SUV ölçüm yöntemleri üzerine etkisi değerlendirildiğinde karaciğerde vücut ağırlığına göre düzeltilmiş  $\text{SUV}_{\text{bw}}$  ölçüm yöntemi için yağlanma olan grup ile yağlanma olmayan grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Yağsız vücut kitlesine göre düzeltilmiş  $\text{SUV}_{\text{lbm}}$  ölçüm yöntemi için ise hepatosteatoz grubunda normal karaciğer ve hafif karaciğer yağlanması olan grup ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde düşük  $\text{SUV}_{\text{lbm}}$  ölçümleri saptandı ( 1,4  $\text{SUV}_{\text{lbm}}$  karşılık 1,27,  $p=0,05$ ). Karaciğer dışında tercih edilen diğer referans vücut yapılarından olan dalak ve mediastenden yapılan ölçümlerde ise  $\text{SUV}_{\text{bw}}$  ölçümleri

gruplar arasında anlamlı fark gösterirken,  $SUV_{lbm}$  ölçümleri için bu durum mevcut değildi. Yağlanmanın SUV yöntemleri üzerine etkisinin dalak ve mediastende karaciğerde saptanan etkiyle zıt oluşu ve dalak ve mediastenden elde edilen ölçümlere paralel olarak karaciğer  $SUV_{bw}$  değerlerinde artışın izlenmemesi yağlanmanın özellikle karaciğer üzerinde oluşturduğu metabolik etkiye bağlanabilir. Çünkü bilindiği gibi yağ dokusunda glikolitik metabolizma aktivitesinin görece düşük olması nedeniyle  $^{18}F$ -FDG tutulumunun daha düşük olacağı beklenmektedir. Çalışmada belirgin hepatosteatozlu olgularda yağ dokusunun sebep olduğu ağırlık artışından bağımsız olan  $SUV_{lbm}$  ölçümlerinde karaciğerde beklenildiği gibi düşük düzeyde glikolitik metabolizmaya paralel olarak  $SUV_{lbm}$  azalmaktadır. Bunun yanında,  $SUV_{bw}$  düzeyleri açısından yağlanma olan ve olmayan hasta alt grupları arasında fark saptanmaması, yağlanma nedeni ile karaciğer ağırlığının artması ve buna bağlı olarak da SUV ölçümünün yanlış bir şekilde olduğundan daha yüksek bulunmuş olması ile açıklanabilir. Yağlanmanın karaciğerde glikolitik metabolizmayı -ölçümleri değiştirecek düzeyde- etkilerken dalak ve mediastende benzer etkilerin gözlenmemesinin, dalak ve mediastenle karşılaştırıldığında, karaciğerin büyük bir organ olması ve yağ metabolizmasıyla doğrudan ilişkili olması ile açıklanabileceği düşünülmüştür. Literatürde bu konuda yapılmış sınırlı sayıda çalışma olup, Abikhzer ve ark. 37 hepatosteatozlu, 37 kontrol hastasından oluşan çalışma grubunda  $SUV_{mean}$  yerine  $SUV_{maks}$ 'ı değişken olarak almışlardır (28). Çalışmalarında sonuçlarımıza benzer şekilde  $SUV_{bw}$  değerlerinde gruplar arasında fark saptanmazken ( $p=0,47$ ),  $SUV_{lbm}$  ölçümlerinde ise hepatosteatoz saptanan grupta kontrol hasta grubuna oranla anlamlı olarak düşük değerler bulunmuştur ( $p<0,01$ ). Söz konusu çalışmada mediasten ve dalak SUV ölçümleri arasında fark izlenmemiştir. Çalışmamızda istatistiksel değerlendirmeler açısından literatürde önerildiği gibi dalgalanmalardan daha az etkileneceği düşünüldüğü için  $SUV_{mean}$  ölçümleri kullanılmış ve sunulmuş olmakla birlikte, Abikhzer ve ark.'nın çalışması ile karşılaştırma yapabilmek için analizler  $SUV_{maks}$  ölçümleri göz önüne alınarak yapıldığında söz konusu çalışma ile uyumlu olarak karaciğer, dalak ve mediasten ölçümlerinde fark izlenmemektedir. Abele ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada  $SUV_{mean}$  ve  $SUV_{maks}$  değişken alınmış olup söz konusu çalışmada belirgin hepatosteatozlu grupta 10, hafif karaciğer yağlanması olan grupta 23, kontrol

hasta grubunda ise 119 hasta yer almaktadır (5). Bu çalışmada belirgin hepatosteatozlu hasta sayısı belirgin az olmakla birlikte hasta grupları arasında SUV ölçüm yöntemini etkileyecek kan glukoz seviyesi, verilen FDG aktivitesi, FDG enjeksiyonu sonrası geçen zaman gibi değişkenler açısından gruplar arasında dağılım farkı değerlendirilmemiştir. Çalışmada sadece SUV<sub>bw</sub> yöntemine göre ölçüm yapılmış olup, gruplar arasında SUV<sub>mean</sub> ve SUV<sub>maks</sub> açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bu sonuç, çalışmamızda değerlendirilen SUV<sub>bw</sub> ölçümlerimizle de örtüşmektedir.

Çalışmamızda hasta alt grupları içerisinde belirgin hepatosteatoz olan grupta ağırlık ve BMI değerleri diğer iki alt gruba oranla daha yüksek bulunmuştur. Bu durum literatürle uygunluk göstermekte olup (5, 25, 28), obezite ile hepatosteatoz arasında bilinen ilişki ile koreledir (6, 7, 8, 9). Literatürde ağırlığın artmasıyla beraber SUV<sub>bw</sub> değerlerinde artış olduğu, SUV<sub>lbm</sub> ölçüm yöntemi ile ise herhangi bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (30, 31). Bunun nedeni beklenildiği üzere SUV<sub>bw</sub> ölçüm yönteminin diğer yöntemin aksine ağırlık artışından doğrudan etkilenen bir yöntem olmasıdır (30, 31). Obez hastalarda yağlanmanın fazla olması ve yağ dokusunun ağırlığa olan katkısının yüksek olmasına paralel olarak bu dokuda normalde daha düşük <sup>18</sup>F-FDG metabolizması beklenilmesine rağmen SUV<sub>bw</sub> değerleri zayıflara oranla yalancı olarak daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda da tüm hasta grubunda ağırlık ve BMI'nin SUV<sub>bw</sub> ile pozitif yönde korelasyonu mevcuttu ve korelasyon katsayısı karaciğerde rölatif daha yüksekti. Karaciğerde korelasyonun diğer organlardan daha fazla olması karaciğerin büyük bir organ olmasına bağlanabilir. Ayrı ayrı alt gruplar değerlendirildiğinde, karaciğerde olan yağlanmanın şiddeti artıkça SUV<sub>bw</sub> ile vücut ağırlığı arasında olan pozitif yöndeki korelasyonun hafif karaciğer yağlanması izlenen grupta bir miktar azaldığı, belirgin hepatosteatoz olan grupta ise tamamen ortadan kalktığı gözlemlendi. Bu gözlem de yağlanmayla birlikte glikoz metabolizmasında azalma olduğunun indirek bir göstergesi olarak kabul edilebilir. BMI vücut ağırlığına kıyasla daha orantısız bir değer olması ve mutlak ağırlık değerinden doğrudan etkilenmemesi nedeniyle karaciğerde yağlanma şiddetinin artmasıyla birlikte beklenildiği gibi korelasyon giderek azalmıştır (sırasıyla r=0,417, r=0,385, r=0,348).

Tüm hastalarda ve hasta alt grupları içerisinde,  $SUV_{lbm}$  ölçüm yöntemlerinin ağırlıktan etkilenmediği izlenmiş olup, bu bulgu literatür ile uygunluk göstermektedir (30, 31). Kamimura ve ark.'ının yaptığı çalışmada (27), kanser nedeniyle tarama yapılan 101 hastada BMI, ALT, AST, HDL, trigliserid, total kolesterol ile karaciğer  $SUV_{mean}$  arasındaki ilişki değerlendirilmiş olup; vücut ağırlığı ( $p<0,0001$ ), BMI ( $p<0,0001$ ), kan glukozu ( $p=0,0039$ ), trigliserid ( $p=0,0007$ ), HDL ( $p=0,0013$ , negatif yönde) ve ALT ( $p=0,0253$ ) arasında korelasyon saptanmıştır. Söz konusu çalışmada total kolesterol ve AST ile ilişki saptanmamıştır (27). Çalışmamızda  $SUV_{bw}$  ile ağırlık ( $p<0,001$ ), BMI ( $p<0,001$ ) ve trigliserid ( $p=0,001$ ) düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Ancak  $SUV_{bw}$  ile kan glukozu, HDL ve ALT arasında korelasyon tespit edilmedi. Ek olarak VLDL ( $p=0,001$ ), LDL ( $p<0,001$ ) ve total kolesterol ( $p<0,001$ ) arasında ilişki bulundu. Kan glukozu ve ALT düzeyleri açısından çalışmamızla literatürdeki çalışma arasındaki uyumsuzluğun her iki çalışma grubu arasında diyabetik hasta sayısı ve vücut ağırlıkları arasındaki farklılıklara bağlı geliştiği düşünülmüştür. Söz konusu çalışmada hasta seçme kriterleri net olarak belirtilmemiş olmakla birlikte, çalışmamızda benign ve şüpheli malign karaciğer lezyonu olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Her iki çalışma arasında ALT açısından uyumsuzluk gözlenmesinin bir nedeni hasta seçim kriterlerindeki bu farklılık da olabilir. Ayrıca NAYKH durumunda ALT ve AST düzeylerinin değişebileceği beklenildiğinden iki çalışma arasında NAYKH olan vakaların sayıca farklı olmasının da sonuçları etkileyebileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda belirgin hepatosteatoz olan grupta ALT ve AST düzeyleri diğer iki alt gruptan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ,  $p=0,001$ ). Literatürde de NAYKH'de ALT ve AST düzeyi yüksekliğinin sık gözlenen bir bulgu olduğu bildirilmiştir (6, 13). Özellikle ALT/AST oranının 1'den büyük olması klinik olarak NAYKH'yı düşündürmektedir (6,7). Ayrıca normal ve hafif karaciğer yağlanması izlenen grupta  $SUV$  ölçümleri ile ALT arasında korelasyon saptanmazken, belirgin hepatosteatoz izlenen grupta  $SUV_{lbm}$  ile korelasyon saptanmıştır ( $r=0,349$ ,  $p=0,050$ ). ALT'nin NASH'de daha yüksek olduğu bilinmektedir (7, 39). Bu durumda yağlanmaya ek olarak karaciğerdeki olası inflamasyonun da  $SUV_{lbm}$  ölçümlerinde artışa neden olduğu düşünülmüştür. Bir

başka deyişle,  $SUV_{lbm}$  ölçüm yöntemi NASH varlığında karaciğerdeki inflamasyonu da yansıtmaktadır.  $SUV_{bw}$  ölçümlerinin ise vücut ağırlığı artışına bağlı olarak olması gereken SUV ölçümünden zaten daha yüksek değerlerle sonuçlandığı için bu durumu yeterince yansıtamayabileceği düşünülmüştür.

Normal karaciğer dansitesine sahip hasta alt grubumuzda VLDL ( $r=0,335$ ,  $p=0,008$ ) ve trigliserid düzeyleri ( $r=0,336$ ,  $p=0,008$ ) arasında düşük derecede izlenen korelasyon belirgin hepatosteatozlu olan grupta saptanmamış olup, bu durum NAYKH ile insülin direnci arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir. Çünkü normal hastalarda trigliserid ve VLDL karaciğerden sentezlenmekteyken, insülin direnci durumunda kanda serbest yağ asidi belirgin şekilde artmakta, gelen yağ asidine karşılık periferde sunulan VLDL miktarı aynı oranda olmamakta ve yağ asitleri ve trigliseridler karaciğerde birikmektedir (11, 14, 40). Ek olarak çalışmamızda hepatosteatozlu grupta glukoz düzeyi diğer alt gruplardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (108 mg/dL karşılık 101 mg/dL ve 102 mg/dL). Bu bulgu da belirgin hepatosteatoz olan hastalarda olası insülin direncine bağlı hiperglisemi eğilimi olduğunu desteklemekte ve literatüre uygunluk göstermektedir.

Laboratuvar bulguları arasında ek olarak hemoglobin ve hematokrit değerleri ile  $SUV_{lbm}$  arasında karaciğer ve mediastende orta derecede ve anlamlı korelasyon saptanmış olmakla birlikte benzer bir ilişki  $SUV_{bw}$  yöntemi için söz konusu değildi. Literatür verilerine göre, NASH'de hastaların % 6-11 inde artmış transferrin saturasyonuna karşılık artmış serum ferritin düzeyleri saptanmaktadır. Ancak karaciğer demir indeksi ve demir konsantrasyonu genelde normal düzeylerde izlenmektedir (7, 41). Çalışmamızda her ne kadar transferin saturasyonu ve ferritin düzeyleri analiz edilmemiş olmakla birlikte, söz konusu korelasyonun bu durumla ilgili olabileceği düşünülmüştür.

Cinsiyetin tüm grup için SUV ölçüm yöntemleri üzerine etkisi araştırıldığında, her iki cinsiyet için istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulunan değerlerin çalışmaya dahil edilen kadın ve erkek hastaların ağırlıkça birbirlerinden anlamlı düzeyde farklı olmalarına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Hasta alt gruplarında cinsiyetin SUV ölçüm yöntemleri üzerine etkisi incelendiğinde ise  $SUV_{lbm}$  ölçümlerinin her iki cinsiyet için yağlanmadan etkilenmediği saptanmıştır. Ancak  $SUV_{bw}$  ölçümlerinde bu durum, normal karaciğeri



olan ve belirgin hepatosteatozu olan grubun yağlanmadan etkilenmesi sonucu bozulmuştu. Hafif yağlanma izlenen grupta kadın ve erkekler arasında bu farkın yağlanmaya rağmen korunmasının ölçümü etkileyebilecek diğer nedenlere (erkek hasta sayısı, ağırlık v.s) bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bu durumda,  $SUV_{bw}$  yağlanmadan etkilenmektedir ancak erkek ve kadın cinsiyet dağılımının gruplarda eşit oranda olmaması nedeniyle karaciğerde oluşan yağlanmanın hangi cinsiyeti daha fazla etkilediğini tespit etmek mümkün olmamıştır.

Çalışmamızda kemoterapinin de metabolizmayı etkileyebileceği için SUV ölçüm yöntemleri üzerine olası etkileri araştırılmıştır. Kemoterapi alan hastalarda özellikle mediastenden yapılan ölçümlerin etkilendiği saptanmış olup; her iki ölçüm yönteminde SUV düzeyi kemoterapi almayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durumun yağlanmayla birlikte ortadan kalktığı gözlenmiştir. Karaciğerde ise tüm hastalarda ve alt grup analizlerinde kemoterapi alanın her iki SUV ölçüm yöntemi üzerine herhangi bir etkisi saptanmamıştır. Karaciğerde kemoterapi etkisinin metabolik değişikliği yansıtmıyorken, mediastende değişikliğin gözlenmesinin değişik nedenleri olabilir. En olası nedenlerin, hasta grubumuzda mediastinal lenf nodu tutulumunun daha yüksek görüldüğü lenfoma ve akciğer kanser tanılı hastaların sayıca fazla olması ve mediastinal lenf nodunda aktif hastalığı olan hastaların olmayanlara göre daha yoğun kemoterapi almaları olabileceği düşünülmüştür. Bu durumda, metabolik değerlendirme açısından kemoterapi alan hastalarda karaciğerin mediastene kıyasla daha güvenilir bir referans organ olduğu düşünülebilir.

Litaratürde Bural ve ark.'nın MRG'ye göre belirlenmiş 12 hepatosteatozlu, ve 15 kontrol olguya yer verdikleri çalışmalarında, gruplar içerisinde kemoterapi alan ve almayan hastalar arasında hepatosteatozlu ve normal hasta grubu içerisinde  $SUV_{mean}$  ve  $SUV_{maks}$  ölçümleri arasında fark izlenmemiştir (48). Çalışmamızda da karaciğer SUV ölçümlerinde, benzer şekilde, gruplar arasında her iki SUV yöntemi açısından fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda  $SUV_{lbm}$  ile boy arasında, ölçüm yöntemini kullanırken boya göre yapılan düzeltmeden dolayı olduğu düşünülen pozitif yönde düşük derecede korelasyon saptanmıştır. Yağlanmayla birlikte bu korelasyonun ortadan kalktığı gözlenmiştir. Bunun nedeni olarak, karaciğerde belirgin hepatosteatoz olduğunda  $SUV_{lbm}$  ölçüm değerlerinde yağlanmanın etkisiyle anlamlı düşüş saptanması ve bu

durumun korelasyonu bozması olarak açıklanabilir. Boy ile  $SUV_{bw}$  ölçüm yöntemi arasında ise anlamlı ilişki saptanmamıştır. Kamimura ve ark.'nın yaptıkları çalışmada (27) vücut ağırlığına göre düzeltilmiş  $SUV_{mean}$  ile boy arasında çalışmamızın aksine ilişki saptanmıştır ( $p=0,0037$ ). Bu durum, hasta alt gruplarının seçim kriterleri ve morfolojik farklılıklarına bağlı gelişmiş olabilir.

Çalışmamızda tüm hasta grubu için karaciğer, dalak ve mediasten  $SUV$  ölçümleri ile PET/BT'nin BT birleşeninden hesaplanan HU değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Alt grup analizlerinde ise belirgin hepatosteatoz izlenen grupta karaciğer  $SUV_{lbm}$  ile HU ölçümleri arasında pozitif yönde korelasyon bulunmuştur ( $r=0,463$ ,  $p=0,004$ ).  $SUV_{bw}$  ölçüm yöntemi ile HU ölçümleri arasında ise herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Bu bulgu karaciğerde yağlanmaya ikincil HU ölçümlerinin azalmasının  $SUV_{lbm}$  ölçümü ile güvenilir bir şekilde tespit edebildiğinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Dolayısıyla, yağlanma mevcudiyetinde karaciğerdeki glikolitik metabolizma  $SUV_{lbm}$  ölçüm yöntemi ile  $SUV_{bw}$  yöntemine kıyasla daha doğru bir şekilde değerlendirilmekte ve böylece vücut ağırlığını dikkate alan  $SUV_{bw}$  yönteminin karaciğerde yağlanma olması durumunda yanlış sonuçlar verebileceği HU ölçümüyle yapılan karşılaştırılmalı analiz ile de desteklenmiş olmaktadır.

Abikhzer ve ark.'nın yaptığı çalışmada  $SUV_{maks}$  değişken olarak alınmıştır (28). Söz konusu çalışmada da çalışmamızda olduğu gibi  $SUV_{lbm}$  ile karaciğer HU arasında kontrol ve hepatosteatozlu grupta korelasyon saptanmıştır (sırasıyla eğri=0,01  $r=0,2$ ; eğri=0,004  $r=0,14$ ). Çalışmamızda belirgin yağlanma izlenen grupta karaciğer HU ölçümü ile  $SUV_{lbm}$  yöntemi arasında benzer ilişki görülmeyle birlikte korelasyon derecesi daha yüksek bulunmuştur (eğri=0,01;  $r=0,463$ ). Kontrol gruplarında ise benzer sonuçlar elde edilmiştir (eğri=0,013;  $r=0,179$ ). Abele ve ark.'nın yapmış olduğu başka bir çalışmada çalışmamızda olduğu gibi  $SUV_{mean}$  değişken olarak alınmış olup, tüm hastalar için yapılan lineer regresyon analizinde  $SUV_{bw}$  ile karaciğer HU arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (5). Çalışmamızda da literatürü destekler şekilde  $SUV_{bw}$  ile karaciğer HU ölçümleri arasında tüm hastalarda ve alt gruplar içerisinde anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Bu bulgu da, karaciğer yağlanmasının oluşturduğu metabolik değişikliğin ancak  $SUV_{lbm}$  ölçüm yöntemiyle saptanabileceğini ve  $SUV_{bw}$  yöntemiyle yapılan ölçümlerin karaciğer

yağlanması olan hastalarda gerçeği yansıtmayabileceğini kanıtlayan bir başka bulgu olduğunu göstermektedir.

Karaciğer/Dalak SUV oranlarında her iki yöntemde gruplar arasında anlamlı fark izlenmemekle birlikte Karaciğer/Mediasten SUV oranları değerlendirildiğinde, tüm gruplarda  $SUV_{bw}$  ve  $SUV_{lbm}$  arasında belirgin hepatosteatoz izlenen grupta söz konusu oranın diğer gruplardan anlamlı olarak düşük olduğu izlendi. Abikhzer ve ark.'nın (28), çalışmalarında  $SUV_{maks}$ ' kullanılmış olmakla birlikte bizim çalışmamızla benzer şekilde Karaciğer/Dalak oranlarında her iki SUV ölçüm yöntemi arasında hasta alt grupları için fark izlenmezken, Karaciğer/Mediasten oranlarında her iki yöntem için de gruplar arasında anlamlı fark olduğu bildirilmiştir. Bu sonuçlara neden olarak, karaciğer kadar olmasa da dalak metabolizmasının yağlanmadan mediastenden daha fazla etkilenmiş olabileceği ve dolayısıyla karaciğer aktivitesiyle oranlandığında farkın bu nedenle ortadan kaybolabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda verilen FDG aktivitesi ile tüm hastalar analize dahil edildiğinde  $SUV_{bw}$  arasında düşük düzeyde korelasyon varken,  $SUV_{lbm}$  arasında benzer bir korelasyon izlenmedi. Belirgin hepatosteatozlu hasta grubunda ise normal karaciğeri olan hasta grubuna göre daha yüksek düzeyde korelasyon saptantığı dikkati çekmiştir. Bu durumdan, rutin uygulamada vücut ağırlığı artışına bağlı olarak hastalara daha yüksek aktivitede FDG verilme eğilimi olması ve  $SUV_{bw}$  yönteminin vücut ağırlığı ile doğrudan ilişkili bir yöntem olması sorumlu tutulabilir ise de nedeni açıklamak için yeterli somut veri elde edilemediği için ileri yorum yapılamamıştır.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında en dikkat çekici olanlar retrospektif tasarımıyla yapılmış olması ve belirgin hepatosteatoz izlenen hasta alt grubunun diğer alt gruplara göre sayıca az olmasıdır. Belirgin hepatosteatoz izlenen alt grup tüm olguların %8'ni oluşturmakta olup, bu oran literatürde belirtilen %10-24 NAYKH sıklığının altında yer almaktadır (7). Çalışmamızda hepatosteatoz tanısının PET/BT'nin kontrastsız olarak uygulanan BT bileşeni kullanılarak konulması ve kontrastsız BT'nin duyarlılığının yağlanmayı göstermede yaklaşık %80 olmasının hepatosteatoz tanılı hastaların sayıca az olmasına neden olabileceği düşünülmüştür.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Onkolojik amaçlı FDG PET/BT görüntülemenin kantitatif değerlendirilmesinde karaciğer yağlanması varlığında vücut ağırlığı dikkate alınarak hesaplanan  $SUV_{bw}$  ölçüm yöntemi karaciğerde glukoz metabolizmasını doğru yansıtmamakta olup; referans organ olarak karaciğer alındığında ölçümler yağsız vücut kitlesini temel alan  $SUV_{lbm}$  ölçüm yöntemi kullanılarak yapılmalıdır.
2. Karaciğer yağlanmasının tespiti için kullanılan görüntüleme yöntemi olan BT görüntülemeye ölçülen karaciğer HU değerleri ile  $SUV_{lbm}$  ölçümleri arasında anlamlı düzeyde ilişki mevcut olmasına rağmen  $SUV_{bw}$  ölçümleri ile HU ölçümü arasında herhangi bir ilişki izlenmemesi, yağlanma varlığında karaciğer glukoz metabolizmasının kantitatif değerlendirilmesi için uygun SUV ölçüm yönteminin  $SUV_{lbm}$  olduğunu kanıtlamaktadır.
3. Klinik çalışmalarda FDG tutulum düzeyinin referans organla karşılaştırılmasında  $SUV_{maks}$  ölçüm yöntemi daha sık tercih edilmesine rağmen, karaciğer yağlanması durumunda istatistiksel dalgalanmaların neden olacağı yanlışlıklardan daha az etkilenmesi bakımından referans organ/bölge olarak kullanılan karaciğer, dalak veya mediastenden yapılan metabolik ölçümlerin  $SUV_{maks}$  yerine  $SUV_{mean}$  kullanılarak yapılması daha doğru sonuç vermektedir.
4. Vücut ağırlık ve BMI değeri yüksek olan hastalarda  $SUV_{lbm}$  gerçek SUV değerini göstermede  $SUV_{bw}$  ölçüm yönteminden daha başarılıdır ve karaciğerde olan yağlanmadan etkilenmemektedir. Bu nedenle, özellikle obez hastalarda  $SUV_{lbm}$  ölçüm yöntemi  $SUV_{bw}$  yönteminden üstündür ve tercih edilmelidir.
5. Kemoterapi alan hastalarda mediastinal SUV ölçümleri kemoterapiden etkilenirken karaciğer SUV ölçümleri etkilenmemektedir. Bu nedenle, kemoterapi alan hastalarda FDG PET/BT görüntülemenin kantitatif değerlendirmesinde referans organ olarak mediasten yerine karaciğerin kullanılması klinik açıdan daha uygundur ve tercih edilmelidir.
6. İnsülin direnci varlığı ve hepatosteatozun farklı SUV teknikleri üzerine etkisini araştıran geniş hasta serili prospektif bilimsel çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Abdel-Misih R.Z, Bloomston M., Liver Anatomy, Surg Clin N Am, 2010, 90, 643–653.
2. Allen E.S., The Liver:Anatomy, Physiology, Disease and Treatment, Human Anatomy & Physiology Northeastern University, 2002.
3. Tüzün N., Şimşek H., Özkan H., Şimşek İ., Gören A., Klinik gastroenteroloji ve hepatoloji kitabı, 2007, 295-300.
4. Dietrich C.F., Ultrasound of the liver, EFSUMB – European Course Book, 2010.
5. Abele J.T., Fung C.L., Effect of Hepatic Steatosis on Liver FDG Uptake Measured in Mean Standard Uptake Values, Radiology, March 2010, 254, 917-924.
6. Gören B., Fen T., Non-alcoholic fatty liver disease:review, Türkiye Klinikleri J Med Sci, 2005, 25, 841-850.
7. Angulo P., Lindor K.D, Non-alcoholic fatty liver disease, quadrennial review, Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2002, 17, 186–S190.
8. Younossi Z.M., Diehl A.M., Ong J.P., Non alcoholic fatty liver disease: An Agenda for cinical research, Hepatology, 2002, 35, 746-752.
9. Sanyal A.J., AGA technical review on nonalcololic fatty liver disease. Gastroenterology, 2002, 123, 1705-1725.
10. Farrell G.C., Non-alcoholic steatohepatitis: What is it, and why is it important in the Asia–Pacific region?, Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2003, 18, 124–138.
11. Bayrakçı B., Nonalkolik Steatohepatit, Güncel Gastroenteroloji, 2005, 9, 167-176.
12. Falck-Ytter Y., Younossi Z.M., Marchesini G., McCullough A.J., Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes, Seminars In Liver Disease, 2001, 21, 17-26.

13. Sonsuz A., Baysal B., Karaciğer Yağlanması ve Non Alkolik Steatohepatit, Güncel Gastroenteroloji, Haziran 2011, 15, 98-106.
14. Çolak Y., Tuncer İ, Nonalkolik Karaciğer Yağlanması ve Steatohepatit, Review Article, İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi, 2010, 73, 85-91.
15. Sonsuz A., Nonalkolik Karaciğer Yağlanması, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Sempozyum Dizisi Kasım 2007, 58, 91-98.
16. M.Grant L., Lisker-Melman M., Nonalcoholic fatty liver disease, Annals of Hepatology 2004, 3, 93-99.
17. Uygun A., Kadayifci A., Yesilova Z., Serum leptin levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis, Am J Gastroenterol, 2000, 95, 3584-3589.
18. Schwenzer N.F., Springer F., Schraml C., Stefan N., Machann J., Schick F., Non-invasive assessment and quantification of liver steatosis by ultrasound, computed tomography and magnetic resonance, Journal of Hepatology, 2009, 51, 433-445.
19. Karcaaltincaba M., Akhan O., Imaging of hepatic steatosis and fatty sparing, European Journal of Radiology, 2007, 61, 33-43.
20. Ma X., Holalkere N-S., Mino-Kenudson M., Hahnn P.F., Sahani D.S., Imaging-based Quantification of Hepatic Fat:Methods and Clinical Applications, RadioGraphics, 2009, 29 , 1253-1277.
21. Khedkar N., Pestika B., Rosenblate H., Martinez C., Large Focal Defect on Liver/Spleen Scan Caused by Fatty Liver and Masquerading as Neoplasm, The Journal of Nuclear Medicine February 1992, 33, 258-259.
22. Shih W.J., Shih G.L., Milan P.P., Xenon 133 Ventilation Studies as an Alternative for Detecting and Quantifying Fatty Infiltration of the Liver, Radiographics, July-August 2010, 30, p. 958-960.
23. Raman M.,Allard J., Nonalcoholic fatty liver disease: A clinical approach and review, Can J Gastroenterol, May 2006, 20, p. 345-349.
24. Alba L.M., Lindor K., Review article: non-alcoholic fatty liver disease, Aliment Pharmacol Ther 2003, 17, 977-986.

25. Lin C.Y., Lin W.Y., The negative impact of fatty liver on maximum Standard uptake value of liver on FDG PET, *Clinical Imaging* 2011, 35, 437–441.
26. Lin C.Y., Ding H.J., Lin T., Lin C.C., Kuo T.H., Kao C.H., Positive correlation between serum liver enzyme levels and standard uptake values of liver on FDG-PET, *Clin Imaging* 2010, 34, 109–112.
27. Kamimura K., Nagamachi S., Wakamatsu H., Higashi R., Ogita M., Ueno S., Fujita S., Umemura Y., Fujimoto T., Nakajo M., Associations between liver (18)F fluoro-2-deoxy-D-glucose accumulation and various clinical parameters in a Japanese population: influence of the metabolic syndrome, *Ann Nucl Med* 2010, 24, 157–61.
28. Abikhzer G., Alabed Y.Z., Azoulay L., Assayag J., Rush C, Altered Hepatic Metabolic Activity in Patients With Hepatic Steatosis on FDG PET/CT, *AJR*, January 2011, 196, 176-180.
29. Yeung H.W., Sanches A., Squire O.D., Macapinlac H.A., Larson S.M., Erdi Y.E., Standardized uptake value in pediatric patients: an investigation to determine the optimum measurement parameter, *European Journal of Nuclear Medicine*, January 2002, 29, 61-66.
30. Sugawara Y., Zasadny K.R., Neuhoff A.W., Wahl R.L., Reevaluation of the Standardized Uptake Value for FDG: Variations with Body Weight and Methods for Correction, *Radiology*, November 1999, 213, 521-525.
31. Zasadny K.R., Wahl R.L., Standardized Uptake Values of Normal Tissues at PET with 2-Fluorine-18-Fluoro-2-deoxy-D-glucose: Variations with Body Weight and a Method for Correction, *Radiology* 1993, 189, 847-850.
32. Adams M.C., Turkington T.G., Wilson J.M., Wong T.Z., A Systematic Review of the Factors Affecting Accuracy of SUV Measurements, *AJR*, 2010, 195, 310-320.
33. Izquierdo-Garcia D., Davies J.R., Graves M.J., Comparison of Methods for Magnetic Resonance-Guided [18-F]Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Human Carotid Arteries Reproducibility, Partial Volume Correction, and Correlation Between Methods, *Stroke*, 2009, 40, 86-93.

34. Krak N.C., van der Hoeven J.J.M., Hoekstra O.S. , Twisk J.W.R., Wall E. van der, Lammertsma A.A. , Measuring [<sup>18</sup>F]FDG uptake in breast cancer during chemotherapy: comparison of analytical methods, 2003 , 30, 674-681.
35. Meek D.R., Mills P.R., Gray H.W., Duncan J.G., Russell R.I., McKillop J.H., A comparison of computed tomography, ultrasound and scintigraphy in the diagnosis of alcoholic liver disease. *Br J Radiol* 1984, 57, 23–27.
36. Ricci C., Longo R., Gioulis E., Bosco M., Pollesello P., Masutti F., Noninvasive in vivo quantitative assessment of fat content in human liver. *J Hepatol* 1997, 27, 108–113.
37. Park S.H., Kim P.N, Kim K.W., Lee S.W., Yoon S.E., Park S.W., Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment, *Radiology*, 2006, 239, 105–112.
38. Panicek D.M., Giess C.S., Schwartz L.H., Qualitative assessment of liver for fatty infiltration on contrast-enhanced CT: is muscle a better standard of reference than spleen?, *J Comput Assist Tomogr*, 1997, 21, 699–705.
39. Ratziu V., Giral P., Charlotte F., Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology*, 2000, 118, 1117–1123.
40. Oneta C.M, Dujour J.F, Non-alcoholic fatty liver disease: treatment options based on pathogenetic considerations, *Swiss med WKLY*, 2002, 132, 493-505.
41. Mendler M.H., Turlin B., Moirand R., Jouanolle A.M., Sapey T., Guyader D., Le Gall J.Y., Brissot P., David V., Deugnier Y., Insulin resistance-associated hepatic iron overload, *Gastroenterology*, 1999, 117, 1155-1163.
42. Health Canada, Canadian guidelines for body weight classification in adults, Ottawa, Ontario, Canada : Minister of Public Works and Government Services Canada , 2003.
43. Rauscher G.H., Mayne S.T., Janerich D.T., Relation between body mass index and lung cancer risk in men and women never and former smokers, *Am J Epidemiol*, 2000, 152, 506-513.



44. Pathak D.R., Whittemore A.S., Combined effects of body size, parity, and menstrual events on breast cancer incidence in seven countries, *Am J Epidemiol*, 1992, 135, 153–168.
45. Gao C.M., Tajima K., Ding J.H., Tang J.H., Wu J.Z., Li S.P., Cao H.X., Liu Y.T., Su P., Qian Y., Chang J., Takezaki T., Body Size, Physical Activity and Risk of Breast Cancer – A Case Control Study in Jangsu Province of China, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2009, 10, 877-881.
46. Olson S.H., Trevisan M., Marshall J.R., Graham S., Zielezny M., Vena J.E., Hellmann R., Freudenheim J.L., Body mass index, weight gain, and risk of endometrial cancer, *Nutr Cancer* 1995, 23, 141–149
47. Bayerdörffer E., Mannes G.A., Ochsenkühn T., Köpcke W, Wiebecke B, Paumgartner G., Increased risk of 'high-risk' colorectal adenomas in overweight men, *Gastroenterology*, 1993, 104, 137-144.
48. Bural G.G., Torigian D.A., Burke A., Houseni M., Alkhaldeh K., Cucchiara A., Basu S., Alavi A., Quantitative Assessment of the Hepatic Metabolic Volume Product in Patients with Diffuse Hepatic Steatosis, and Normal Controls Through Use of FDG-PET and MR Imaging: A Novel Concept, *Mol Imaging Biol* 2010, 12, 233-239.