



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PERİTONEAL KARSİNOMATOZİSLİ OLGULARDA PRİMER
TÜMÖR ODAĞININ SAPTANMASINDA BİLGİSAYARLI
TOMOGRAFİ DOKU ANALİZİNİN ETKİNLİĞİ**

Dr. Mustafa Alper BOZKURT

TIPTA UZMANLIK TEZİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman
Prof. Dr. Mustafa KOPLAY

KONYA, 2022

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PERİTONEAL KARSİNOMATOZİSLİ OLGULARDA PRİMER
TÜMÖR ODAĞININ SAPTANMASINDA BİLGİSAYARLI
TOMOGRAFİ DOKU ANALİZİNİN ETKİNLİĞİ**

Dr. Mustafa Alper BOZKURT

TIPTA UZMANLIK TEZİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Mustafa KOPLAY

KONYA, 2022

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi süresince radyoloji eğitimime katkıda bulunan, iyi bir uzman hekim olma yolunda desteklerini esirgemeyen, tez danışmanım ve aynı zamanda Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Başkanı, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mustafa KOPLAY'a teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin istatistiksel analizinde bilgi ve desteklerini esirgemeyen, değerli görüşleri ile bizlere yol gösteren Dr. Öğr. Üyesi Abidin KILINÇER'e saygılarımı sunarım. Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini bizlere akataran, her biri alanında oldukça kıymetli değerli hocalarım Prof. Dr. Yahya PAKSOY, Doç. Dr. Alaaddin NAYMAN, Doç. Dr. Abdussamet BATUR, Doç. Dr. Mehmet ÖZTÜRK, Doç. Dr. Mehmet Sedat DURMAZ, Doç. Dr. Hakan CEBECİ, Dr. Öğr. Üyesi Emine UYSAL ve Dr. Öğr. Üyesi Halil ÖZER'e şükranlarımı sunarım.

Eğitim sürem boyunca birlikte çalıştığımız, mutlu bir çalışma ortamı oluşmasına ve eğitimime katkıları olan kıymetli asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tanıştığımız andan itibaren her konuda desteğini hissettiğim sevgili eşim Hazan'a ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme sevgilerimi sunarım.

Dr. Mustafa Alper BOZKURT

KONYA

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİLLER VE TABLOLAR LİSTESİ.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Periton Anatomisi.....	2
2.2. Periton Embriyolojisi	4
2.3. Periton Histolojisi.....	6
2.4. Periton Fizyolojisi ve Patofizyolojisi	9
2.4.1. Doku Onarımı ve Adezyonlar	9
2.4.2. Peritoneal Fibrozis	10
2.4.3. Peritoneal Membranda Sıvı Taşınması ve Asit Oluşumu	10
2.4.4. İnflamasyon.....	10
2.4.5. Antijen Sunumu	11
2.4.6. Peritoneal Karsinomatoziste Vasküler Yapıların Rolü	11
2.5. Peritonun Organlar ile İlişkisi	12
2.6. Peritoneal Ligamentler, Omentum ve Mezenter	13
2.7. Peritoneal Boşluklar ve Resesler	16
2.8. Retroperitoneal Boşluklar.....	19
2.9. Peritoneal Tümör Yayılım Yolları	20
2.9.1. Peritona Doğrudan Tümör Yayılımı	21
2.9.2. Peritona Hematojen Yayılım.....	22
2.9.3. Peritona Lenfatik Yayılım.....	22
2.10. Peritoneal Hastalıklar.....	22
2.11. Peritoneal Karsinomatozis	26
2.11.1. Peritoneal Karsinomatozis Patofizyolojisi	27
2.11.2. Peritoneal Karsinomatozisin Görüntüleme Bulguları	29
2.12. Doku Analizi.....	33
2.12.1. Doku Analizi Parametreleri.....	34

3. GEREÇ ve YÖNTEM	39
3.1. Etik Kurul Onayı ve Aydınlatılmış Onam.....	39
3.2. Hastaların Seçimi	39
3.3. BT Tekniği	39
3.4. Doku Analizi Parametrelerinin Seçimi.....	40
3.5. İstatistiksel Analiz	42
4. BULGULAR.....	43
4.1. Demografik Özellikler	43
4.2. Doku Analizi Parametre Özellikleri	43
4.2.1. Jinekolojik Maligniteler ve Jinekolojik Dışı Malignitelerde Doku Analizi Parametre Özellikleri.....	43
4.2.2. Jinekolojik, Gastrointestinal Sistem ve Pankreatikobiliyer Sistem Malignitelerinde Doku Analizi Parametre Özellikleri.....	46
4.2.3. Over, Kolon ve Mide Malignitelerinde Doku Analizi Parametre Özellikleri	48
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇ	58
KAYNAKLAR	59
ÖZET.....	64
SUMMARY	66
EKLER.....	67
EK-1: Etik Kurul Onayı	67
ÖZGEÇMİŞ.....	68

ŞEKİLLER VE TABLOLAR LİSTESİ

A) ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Periton Anatomisinin Aksiyel ve Sagittal Planda Çizimi.....	3
Şekil 2. Bursa Omentalis ve Epiploik Foramenlerin Anatomik Konumu	4
Şekil 3. Bursa Omentalisin Mide, Splenorenal (lienorenal) Ligament ve Gastrosplenik Ligament ile İlişkisi	6
Şekil 4. Peritonun Histolojik Yapısının Şematik Gösterimi	7
Şekil 5. Peritoneal Boşluk ve Subperitoneal Boşluğu Gösteren Şematik Diyagram..	12
Şekil 6. Peritoneal Kavitenin Ligamentler ve Mezenterler Tarafından Çeşitli Boşluklara Bölünmesi	16
Şekil 7. Mezenterlerin ve Ligamentlerin Sınırlarını Oluşturduğu Peritoneal Reseslerin Şematik Çizimi	19
Şekil 8. Retroperitoneal Anatomiye Gösteren Çizim	20
Şekil 9. Farklı Tipte Peritoneal İmplant Örnekleri	31
Şekil 10. İstatistik Temelli Doku Analizi Yöntemlerinde Sonuç Elde Etmek İçin Kullanılan İş Akış Şeması.....	34
Şekil 11. Birinci Derece Doku Parametrelerine Ait Simetrik Histogram Eğrisi	35
Şekil 12. Farklı Skewness (çarpıklık) Değerine Sahip Histogram Örnekleri	36
Şekil 13. Farklı Kurtosis Değerlerine Ait Örnek Histogram Çizimleri	36
Şekil 14. Doku Analizi Programı Giriş Ekranı	40
Şekil 15. Over Kanseri Peritoneal Metastazında VOI Ölçümü	41
Şekil 16. Kolon Kanseri Peritoneal Metastazında VOI Ölçümü	41
Şekil 17. Doku Analizi Programında Görüntü İşleme Parametreleri	42
Şekil 18. Variance, Contrast ve SRE Parametrelerinin ROC Eğrisi (a) ile Skewness ve LRE Parametrelerinin ROC Eğrisi (b)	50

B) TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Primer ve Sekonder Peritoneal Hastalıklar	23
Tablo 2. Çalışmadaki Hastaların Demografik Özellikleri	43
Tablo 3. Jinekolojik ve Jinekolojik Dışı Malignitelerin Doku Analizi Parametre Değerleri.....	45
Tablo 4. Jinekolojik, Gastrointestinal Sistem ve Pankreatikobiliyer Sistem Malignitelerinin Doku Analizi Parametre Değerleri.....	47
Tablo 5. Jinekolojik, Gastrointestinal Sistem ve Pankreatikobiliyer Sistem Malignitelerinin Karşılaştırılmasında Anlamlı Çıkan Parametrelerin Post Hoc Analizi	48
Tablo 6. Over, Kolon ve Mide Malignitelerinde Doku Analizi Parametre Değerleri	49
Tablo 7. Over, Kolon ve Mide Malignitelerinin Karşılaştırılmasında Anlamlı Çıkan Parametrelerin Post Hoc Analizi.....	50
Tablo 8. Over Kanseri ile Mide ve Kolon Kanseri Ayırımında Kullanılan Parametrelerin ROC Analizi	51

SİMGELER VE KISALTMALAR

USG	Ultrasonografi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET/BT	Pozitron Emisyon Tomografi/Bilgisayarlı Tomografi
FDG	18 floro-2-deoksi-d-glukoz
DAG	Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
GAG	Glikozaminoglikan
tPA	Doku Tipi Plazminojen Aktivatörü
uPA	Ürokinaz Tipi Plazminojen Aktivatörü
PAI	Plazminojen Aktive Edici İnhibitör
MHC	Major Histocompatibility Complex – Doku Uyumluluk Kompleksi
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
İVK	İnferior Vena Kava
IgG4	İmmünglobulin G4
HIV	Human Immunodeficiency Virus / İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HHV-8	Human Herpesvirus-8 / İnsan Herpersvirüs-8
EBV	Ebstein Barr Virüs
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule-1 / Hücrelerarası Adezyon Molekülü-1
PECAM-1	Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule / Trombosit Endotelyal Adezyon Molekülü-1
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule-1 / Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
HGF	Hepatosit Büyüme Faktörü
MMP	Matriks Metalloproteinaz
EGFR	Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
HIF-1	Hipoksi İlişkili Faktör-1

ROI	Region of Interest / İlgi Alanı
VOI	Volume of Interest / İlgi Hacmi
PACS	Picture Archiving Communication System
HBYS	Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
EAA	Eğri Altındaki Alan
ROC	Receiver Operating Characteristics
GLRLM	Gray Level Run Length Matrix
GLCM	Gray Level Co-occurrence Matrix
GLSZM	Gray Level Size Zone Matrix
GLZLM	Gray Level Zone Length Matrix
GLDM	Gray Level Dependence Matrix
SRE	Short Run Emphasis
LRE	Long Run Emphasis
LGLRE	Low Gray Level Run Emphasis
HGLRE	High Gray Level Run Emphasis
GLNU	Gray Level Non-Uniformity
RLNU	Run Length Non-Uniformity
LGLZE	Low Gray Level Zone Emphasis
HGLZE	High Gray Level Zone Emphasis

1. GİRİŞ

Periton vücudun en geniş ve kompleks seröz organıdır. Peritoneal kavite, abdomen duvarını saran paryetal periton ile abdominal organları çevreleyen viseral periton arasında kalan potansiyel boşluktur (1). Periton komşu viseral organlardan veya uzak odaklardan tümör yayılımı için uygun bir yerdir. Görüntüleme teknolojisindeki gelişmeler uzaysal çözünürlükte artışa izin vermiş olsa da, kısmen karmaşık anatomik yapısı ve tipik olarak küçük, nodüler tümör odaklarını barındırabilen geniş yüzey alanı nedeniyle peritoneal hastalıkların tanısı zor olmaya devam etmektedir (2).

Peritoneal karsinomatozis, peritonun kendisinden kaynaklanmayan herhangi bir tümörün intraperitoneal yayılması olarak tanımlanır. En sık görülen diffüz periton hastalığıdır. Hematojen yayılım, lenfatik yayılım, komşu organlardan doğrudan yayılım ve peritoneal yüzey yayılımı gibi çeşitli yayılım yolları mevcuttur (3, 4).

Peritoneal karsinomatozis, malign neoplazmlı hastalarda peritoneal kavitede metastatik malign tümör hücrelerinin varlığını gösteren kötü prognozlu bir durumdur. Mide, over, ince bağırsak, apendiks, pankreatikobiliyer sistem ve meme gibi çeşitli maligniteler peritoneal yüzeye metastaz yapar. Maligniteye ek olarak tüberküloz gibi çeşitli enfeksiyöz ve inflamatuvar durumlar da peritoneal kavitede ortaya çıkabilir.

Doku analizi, tıbbi görüntülerden insan gözü ile elde edilenden çok daha fazla bilgi sağlamak için kullanılan non-invaziv, bilgisayar tabanlı bir yöntemdir. Pikselin uzaysal dağılımını ölçmek için matematiksel ve istatistiksel modelleme kullanır (5). Bilgisayarlı Tomografi, Manyetik Rezonans Görüntüleme, Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi gibi çeşitli modaliteler ile birlikte kullanılabilir.

Bilgisayarlı Tomografide peritoneal karsinomatozis tanısı alan hastalarda primer tümör orijinini saptayabilmek her zaman mümkün olmamaktadır. Bu çalışmada Bilgisayarlı Tomografi Doku Analizi yöntemi kullanılarak peritoneal karsinomatozise neden olan malign odağı tespit etmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periton Anatomisi

Periton vücudun en geniş ve kompleks seröz membranıdır. Periton, ince bir yapı olmasına rağmen abdominal duvarı saran paryetal periton ile iç organları saran viseral periton arasında kalan potansiyel bir boşluktur. Peritoneal kavite kadınlarda fallopi tüpleri aracılığıyla uterus ile bağlantılıdır (1).

Periton, intraabdominal organları desteklemeye yardımcı olur ve sinirlerin, vasküler yapıların ve lenfatiklerin geçişi için bir kanal görevi görür. Paryetal ve viseral periton arasındaki potansiyel boşluk, sürtünmeyi önleyen ve katmanların ve organların serbestçe hareket etmesine izin veren yaklaşık 50 ila 100 ml seröz sıvı içerir ve bu sıvı normal şartlarda görüntüleme yöntemlerinde seçilemez (6).

Periton, vasküler ve lenfatik yapılarla perfüze olan bir bağ dokusu tabanı üzerinde mezotelyal hücre tabakasından oluşur. Submezotelyal tabakada çok sayıda kapiller damarlar ve az sayıda arteriol ve venüller gözlenir (7).

Paryetal periton, iliak, lomber, epigastrik ve interkostal arterler gibi üzere abdominal duvarın damar sisteminden beslenir. Viseral periton ise süperior ve inferior mezenterik arterlerden beslenir. Peritonun iki yaprağının venöz drenajları da farklılık göstermekte olup paryetal periton inferior vena kavaya, visseral periton portal vene drene olur (8). Portal venöz sisteme drene olmasının önemli bir sonucu, viseral peritondan emilen ilaçların ve diğer maddelerin karaciğerde ilk geçiş etkisine maruz kalmasıdır.

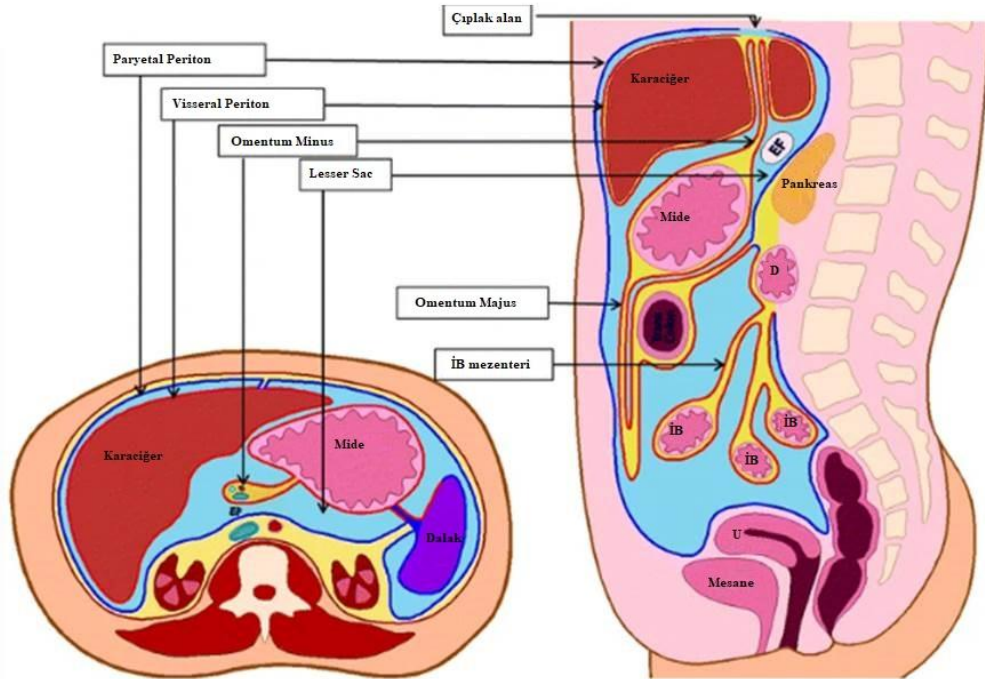
Periton yapraklarının sinirsel innervasyonunda da farklılıklar mevcuttur. Peritonda hem somatik hem de otonom innervasyon mevcuttur. Paryetal periton innervasyonunu T10 - L1 arasındaki spinal sinirlerden alır. Bu innervasyon somatik olup lokalize ağrı ve sıcaklık duyusunu taşır. Visseral periton ise nervus vagustan otonomik innervasyon ve organ distansiyonu ile uyarılan abdominal hislerin lokalize edilmesinin zor olmasına neden olan sempatik innervasyon alır (9, 10).

Peritoneal sıvının akışı, abdominal kaviteden köken alan maligniteler veya enfeksiyonlar gibi hastalıkların yayılımında önemlidir. Sıvının hareketi yerçekimi etkisine ve solunum hareketleriyle oluşan üst abdominal bölgedeki basınca bağlıdır (11).

Peritoneal kavite omentum, ligamentler ve mezenteri içerir. İntraperitoneal organlar arasında mide, dalak, karaciğer, duodenumun birinci ve dördüncü bölümleri,

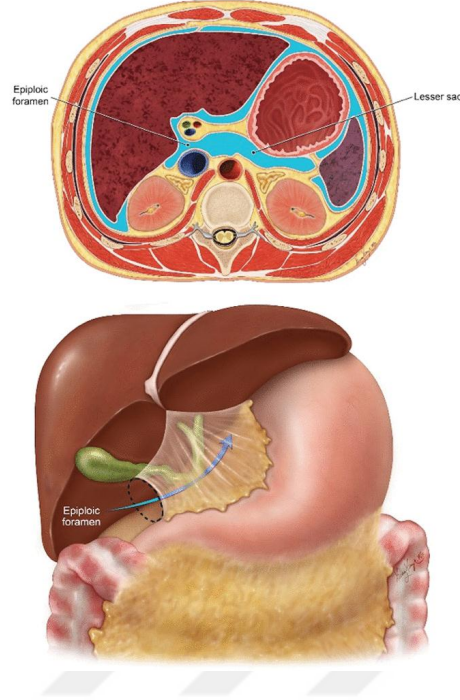
jejunum, ileum, transvers ve sigmoid kolon bulunur. Retroperitoneal organlar, peritonun arka kılıfının arkasında yer alır ve aort, özefagus, duodenumun ikinci ve üçüncü kısımları, çıkan kolon, inen kolon, pankreas, böbrekler, üreterler ve adrenal bezleri içerir (12).

Omentum anatomik olarak büyük omentum (omentum majus) ve küçük omentum (omentum minus) olmak üzere ikiye ayrılır. Büyük omentum, midenin büyük kurvaturundan inferiora doğru uzanan, ince bağırsakları kaplayan ve transvers kolonun ön yüzeyindeki periton ile birleşmek için kendi üzerine katlanan çift katlı bir periton tabakasıdır (13, 14). Küçük omentum ise karaciğer ve midenin küçük kurvaturu arasında uzanır ve küçük omentum boşluğunun (lesser sac) ön yüzünü oluşturur (şekil 1). Omentumun kanlanması sağ ve sol gastroepiploik arterlerden çıkan sağ, sol ve orta omental arterlerden sağlanır. Daha büyük olan sağ omental arter ön yüzeyi, daha küçük olan sol omental arter ise arka yüzeyi besler (14, 15).



Şekil 1. Periton Anatomisinin Aksiyel ve Sagittal Planda Çizimi (14). EF: epiploik foramen, IB: ince bağırsak, D: duodenum, U: uterus

Omentum majus ve omentum minus tarafından oluşturulan küçük periton boşluğu (bursa omentalis veya lesser sac) mide ile pankreas arasında yer alan potansiyel bir boşluktur (16). Küçük periton boşluğu, ana kompartman olan büyük periton boşluğu ile epiploik foramen (foramen Winslow) aracılığıyla bağlantı kurar (şekil 2)(16).



Şekil 2. Bursa Omentalis ve Epiploik Foramenlerin Anatomik Konumu (16)

2.2. Periton Embriyolojisi

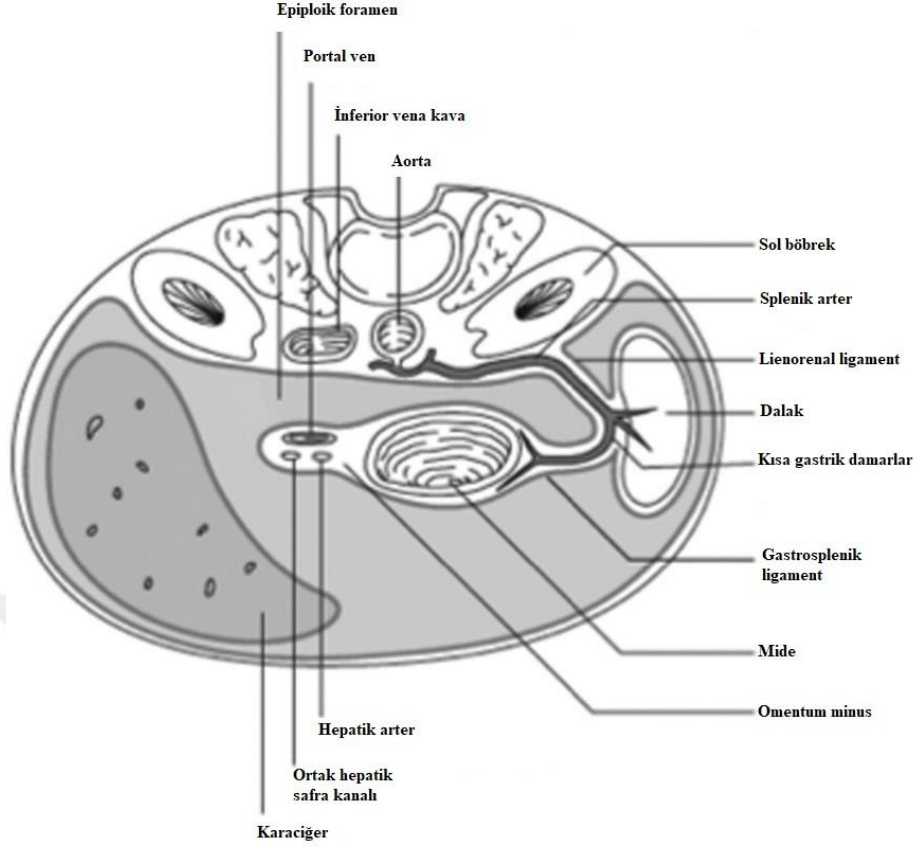
Peritonun embriyolojik gelişimi gastrulasyon aşamasında başlar. Bu aşamada 3 katmanlı bir disk oluşur ve ektoderm, endoderm ve mezoderm tabakası ortaya çıkar (17).

Mezodermal tabaka, geniş interselüler boşlukları olan ve belirgin ekstraselüler matriksi olmayan düzensiz şekilli hücrelerden oluşur. Gelişimin yaklaşık 25. gününde mezodermal hücreler kübik şekilli hücrelere dönüşmeye başlar ve bu durum hücreler arasında daha büyük boşluklar oluşmasına neden olur. Çöломik veziküller olarak adlandırılan bu boşluklar küboidal mezodermal hücre tabakası ile çöломik boşlukta birleşir. Çöломik boşluğun kaudal kısmı periton boşluğunu oluştururken mezodermal hücre tabakası peritoneal membranı oluşturur (18, 19).

Embriyonik gelişimin ilerleyen dönemlerinde embriyonun şekli 2 boyutlu embriyonik diskten 3 boyutlu embriyoya dönüşür. Embriyonik çöломik boşluğun kraniyal kısmındaki ilkel perikardiyal bölgeden kaudal yöne perikardiyoperitoneal kanallar gelişir. Genişleyen kanallar ekstraembriyonik çöломik boşluğa bağlanır. Bu aşamada ekstraembriyonik çöломun bir kısmı embriyoya dahil edilir ve bu durum gelecekteki periton boşluğunu oluşturacaktır (18, 19).

Peritoneal kavitenin içerisinde çıkan, embriyonik bağırsağı kaplayan mezodermal hücrelerden ilerleyen dönemlerde viseral periton oluşur. Vücut duvarını ve septum transversumu kaplayan mezodermal hücreler ise paryetal peritonu oluşturur. Viseral ve paryetal periton arasındaki geçiş bölgesinde bulunan hücreler, altta yatan mezodermal hücreleri sindirir. Bu nedenle çöломik boşluk genişleme yeteneğine sahiptir. Bu sayede karaciğer, ön bağırsaktan, diyaframdan ve abdominal duvardan ayrılır (18, 19).

Abdominal kavite içerisinde periton tarafından örtülen boşluklar ön bağırsağın (foregut) orta bağırsak (midgut) ve arka bağırsaktan (hindgut) ayrı dönmesi göz önüne alındığında anlaşılır. Ön bağırsak ventral mezenterde karaciğer, dorsal mezenterde dalağı oluşturur. Ön bağırsak rotasyonunun 90 derece sağa doğru olmasıyla birlikte ventral mezenter midenin sağına, dorsal mezenter soluna doğru uzanır. Yapıların farklı şekilde büyümesi ile birlikte karaciğer sağ üst kadranı kaplayacak duruma gelir. Ventral mezenter içerisinde ortak safra kanalı, hepatik arter ve portal veni bulunduran omentum minus olarak varlığını sürdürür. Omentum minusun alt kenarı epiploik foramenlerin ön sınırını oluşturur. Dorsal mezenter ise gastrosplenik ligament olarak varlığını sürdürür ve sol böbreğin üzerinden karın arka duvarına yapışır (şekil 3) (9).

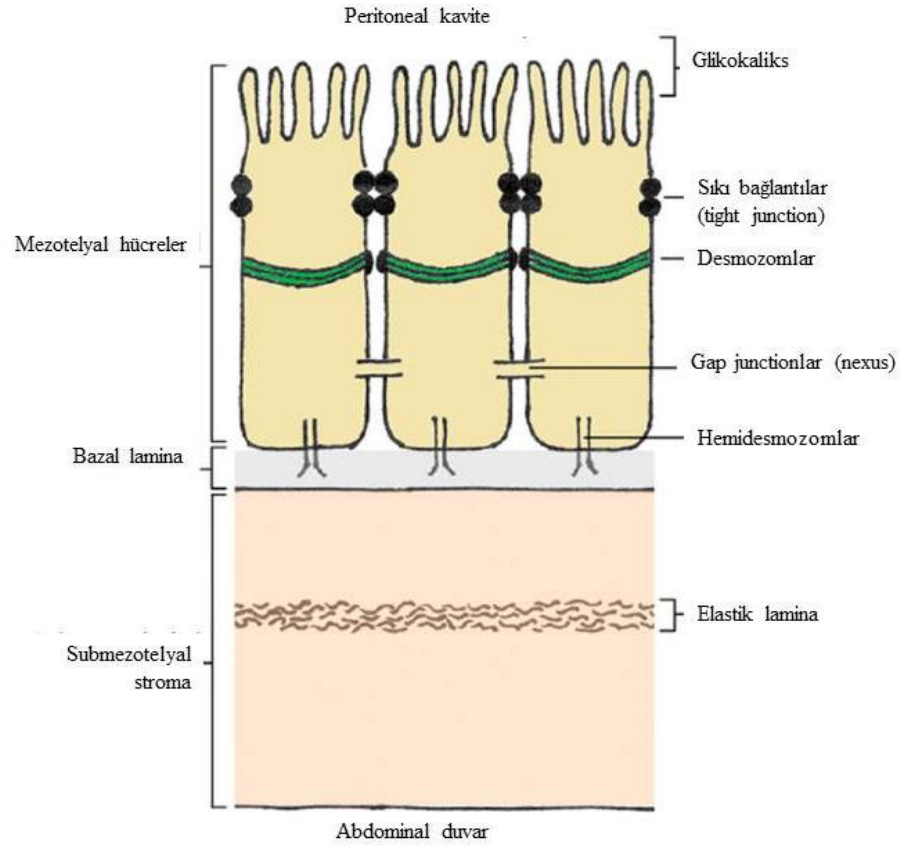


Şekil 3. Bursa Omentalisin Mide, Splenorenal (lienorenal) Ligament ve Gastrosplenik Ligament ile İlişkisi (9)

Orta bağırsak (midgut) dorsal mezenter tarafından askıya alınır ve gestasyonun 8 – 10 uncu haftaları arasında umblikustan herniye olur. Bunu yaparken saat yönünün tersine 270 derecelik bir dönüş gösterir ve sonunda duodenojejunal bileşke orta hattın solunda çekum da sağ iliak fossada yer alır. Bu süreç duodenum, çıkan kolon ve inen kolonun karın arka duvarına kaynaşmasına neden olur (9).

2.3. Periton Histolojisi

Visseral ve paryetal periton, mezotelyum, bazal lamina ve submezotelyal stroma olmak üzere 3 farklı katmandan oluşan benzer bir yapıya sahiptir (şekil 4). Tüm abdomen boyunca mezotelyum ve bazal lamina benzer bir görünüme sahip olmakla birlikte submezotelyal stromanın kalınlığı değişebilir (20).



Şekil 4. Peritonun Histolojik Yapısının Şematik Gösterimi (20)

- a. Mezotelyum:** Peritonun en iç yüzeyi, yaklaşık 25 μm boyutlu mezotelyal hücre tabakası olan mezotelyum tarafından oluşturulur. Mezotelyal hücreler mezoderm kökenli olmakla birlikte hem epitelyal hem de mezenkimal özelliklere sahiptir. Bazı durumlarda mezotelyal hücre epitelyal özelliklerini kaybederek mezenkimal benzeri bir hale gelebilir (21).

Mezotelyal hücrelerde vezikül sistemi iyi gelişmiş olup salgı ürünleri içeren granüllerin oluşumunu sağlarlar. Hücre içi veziküller birleşerek daha büyük multiveziküler cisimleri oluşturur. Bu multiveziküler cisimler apikal yüzeyden eksozom olarak atılır (22).

Mezotel hücrelerinin apikal yüzeyinde eksozomların yanı sıra çok sayıda mikrovillus ve silyalar mevcuttur. Lameller cisimcikler, salgılama ve depolama görevine sahip mezotel hücreleri tarafından üretilen

organellerdir (7). Lameller cisimcikler ilk olarak tip 2 pnömosit hücrelerinde gösterilmekle birlikte mezotelyal hücreler de dahil olmak üzere diğer hücre tiplerinde tanımlanmıştır. Salgıları nedeniyle hücreler arasında sürtünmeyi azaltırlar. Lameller cisimcikler lipid membranlardan ve SP-A, SP-B, SP-C, SP-D sürfaktan protein kompleksinden oluşur. Sürtünmesiz bir yüzey için sürfaktan ve lipid moleküllerinin dengeli bir şekilde bulunması gerekmektedir. Pulmoner sürfaktan makrofajlar tarafından fagosit edilir ve tekrar kullanılır. Pulmoner ve peritoneal lameller cisimciklerin benzerliğinden dolayı peritoneal sürfaktanın da makrofajlar tarafından fagosit edildiği düşünülmektedir (23).

Mikrovilluslar ve lameller cisimciklerin üzerinde asıl görevi sıvıyı hapsedmek olan glikokaliks tabakası bulunur. Bu tabakada bol miktarda proteoglikan ve glikozaminoglikan (GAG) bulunmaktadır. Glikokaliksteki birçok GAG hyalüronik asit grubundandır. Lameller cisimcikler ve mikrovilluslar, peritoneal yüzey üzerinde düzenli bir sıvı tabakası oluşturarak organların sürtünmesi ile ortaya çıkabilecek serozal yüzeydeki hasarlanmayı engeller (24). Glikokaliksler ek olarak hücreler arası iletişimde, büyüme faktörleri ve besinlerin periton boyunca taşınmasında önemli bir yere sahiptir (25). Proteoglikanlar ve hyalüronik asit peritoneal yüzeyde negatif polarite oluşturur. Peritondaki fizyolojik ve patolojik koşullarda lokalizasyona bağlı olarak mikrovillus ve lameller cisimciklerin sayısında, boyutunda ve şeklinde farklılıklar görülebilir (23).

Mezotel hücrelerinin tek tabakasında desmozomlar, sıkı bağlantılar (tight junction), gap junctionlar (nexus) bulunur. Sıkı bağlantılar ve desmozomlar mezotel hücrelerinin hücre içi iskeleti ile bağlantılıdır. Sıkı bağlantılar hücreler arası alana sıvı geçişini engellerken, desmozomlar hücrelerin yüzeylerini birbirine bağlar.

Peritoneal kavite ile lenfatik sistem arasındaki ilişki mezotel hücrelerinin arasında bulunan ve stoma adı verilen boşluklardan sağlanır (26). Stomalar genellikle lenfoid hücre topluluklarının (milky spot) etrafında bulunurlar. Milky spotlar lenfosit, B hücresi ve makrofajları içeren immün sistem hücre topluluklarıdır. İntraabdominal enfeksiyonlara

yanıt verme özelliklerinden dolayı sekonder lenfoid organlar olarak da adlandırılırlar.

- b. Bazal lamina:** Epitelyal hücrelerde olduğu gibi bazal lamina yüzeydeki mezotel hücrelerini destekler. Çoğunlukla tip 4 kollajen ve lamininden oluşan ince bir ekstraselüler matriks tabakasıdır. Laminin, $\beta 1$ integrinler aracılığıyla mezotel hücreleri ile etkileşime girer (27). Tip 4 kollajen ise yapısı itibarıyla bazal laminayı destekler. Mezotel hücreleri ile bazal lamina arasındaki bağlantı buna rağmen zayıf olup basit yaralanmalarda bile hücre ayrılması görülebilir (23).
- c. Submezotelyal stroma:** Mezotelyal hücreler ve bazal lamina, stroma olarak da adlandırılan bir bağ dokusu ile desteklenir. Bu tabaka tip 1 kollajen ve fibronektinden zengindir. Ayrıca proteoglikan, GAG, miyofibroblastlar, yağ hücreleri, lenfatik yapılar ve kan damarları da bol miktarda bulunur. Lamininin de submezotelyal stromanın derin katmanlarında bulunduğu gösterilmiştir (28). Stromada elastik bir katman da bulunur ve burada elastik lifler mevcuttur. Bağırsak ve safra kesesi gibi peristaltik hareketi olan organlarda belirgin bir elastik lamina bulunurken, hareketsiz organlarda elastik lamina daha incedir (29). Kan damarları stromada daha az iken lenf damarlarının yoğunluğu daha fazladır. Stroma immün sistem hücreleri için de önemli bir kaynaktır. Bu hücreler genellikle inaktif halde bulunurken bazı patofizyolojik durumlarda aktif hale gelerek anjiogenezi uyarır.

2.4. Periton Fizyolojisi ve Patofizyolojisi

2.4.1. Doku Onarımı ve Adezyonlar

Peritoneal yaralanma periton yüzeyi üzerinde koagülasyon kaskadını aktive eder. Fibrin birikimi ve yıkımı (fibrinoliz) normal peritoneal iyileşme için denge içerisinde olmalıdır (30). Plazmin fibrinin parçalanmasında oldukça etkili bir maddedir. Mezotelyal hücreler, doku tipi plazminojen aktivatörü (tPA) ve ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü (uPA) üretirler. Ayrıca mezotelyal hücreler fibrin yıkımını önleyen plazminojen aktive edici inhibitör (PAI) de üretirler. Fibrin tamamen parçalanmadığında fibrin matriksi bir iskelet oluşturarak peritoneal

adezyon oluşumuna katkıda bulunur (31). Peritoneal adezyonlar pelvik ağrıya, bağırsak obstrüksiyonuna ve kadın infertilitesine yol açabilir.

Peritoneal adezyon gelişiminde bireyler arasında farklılıklar bulunmaktadır. Operasyon sonrası adezyon gelişim riskini artıran çeşitli genetik polimorfizmler vardır. Ayrıca peroperatif ve postoperatif hipoksi durumunda da adezyon oluşumu etkilenebilir. Laparoskopik cerrahi sırasında kullanılan karbondioksit bağı artan karın içi basınç, kapillerleri komprese ederek kan akımını yavaşlatabilir. Hipoksiye bağı olarak serbest radikal üretimi de peritoneal adezyon gelişimini indükleyebilir (32).

2.4.2. Peritoneal Fibrozis

Peritoneal fibrozis, genellikle periton diyalizi uygulanan hastalarda görülür. Kullanılan diyalizatın pH değerinin düşük olmasına bağıdır. Gelişen fibrozis difüzyon kapasitesini azaltarak diyalizin başarısının düşmesine neden olur. Peritoneal fibroziste submezotelyal kalınlaşma, vaskülopati ve otokrin proliferasyon görülür (33).

2.4.3. Peritoneal Membranda Sıvı Taşınması ve Asit Oluşumu

Normal şartlarda peritoneal kavitede az miktarda sıvı bulunur. Peritoneal sıvının büyük kısmı peritoneal kapillerler tarafından üretilir. Peritoneal kavitedeki sıvı lenfatik stoma yoluyla duktus torasikusa geçer ve tekrardan intravasküler alana alınmış olur (34). Bu dengenin bozulması durumunda asit oluşur. Karın içi basınç artışı, peritoneal yüzeyde ve lenfatik sistemde absorpsiyon kapasitesini azaltarak asit oluşumuna katkıda bulunur. Peritonit veya peritoneal karsinomatosis gibi patolojik durumlarda da vasküler oklüzyon olmadan asit oluşumu görülür. Bu durumlarda asit oluşum mekanizması genellikle submezotelyal tabakadaki kapiller endotelin geçirgenliğinin artmasına bağıdır (35).

2.4.4. İnflamasyon

Seröz membranlar bakteri invazyonuna duyarlıdır. Bu nedenle peritonun antiinflamatuvar rolü enfeksiyöz peritoniti önlemek için önemlidir. Peritonun inflamatuvar yanıtı immün sistem hücrelerinin toplanmasına yol açan çok aşamalı bir yanıttır. Vasküler geçirgenlikte artış ve makrofajların birikmesi ile birlikte salınan proinflamatuvar ajanlar daha fazla immün sistem hücresi toplanmasına neden olur.

Peritoneal kavitede ve submezotelyal stromada bulunan makrofajlar, yabancı maddelerin tanınmasında ve sindirilmesinde önemli bir yere sahiptir. Ayrıca monosit, lenfosit ve nötrofillerin de bölgeye toplanmasında rol alır. Mezotelyal hücreler toplanan lökositlere cevap olarak inflamatuvar mediatörler salgılar. Mezotelyumun stromasında ve glikokaliksinde bulunan GAG' ler kemokinleri bağlayabilir. Ayrıca inflamasyon sırasında hyalüronik asit üretiminin artması da lökosit adezyonuna ve migrasyonuna aracılık eder. Mezotel hücre yüzeyinden eksprese edilen bazı adezyon molekülleri de lökositler ile etkileşime girer. Bu nedenle peritoneal hasarlanmada birçok farklı reaksiyon ile peritonun savunma mekanizması tetiklenir. Stromadaki peritoneal fibroblastlar ve mezotelyal hücreler, immün yanıtı aktif olarak katılarak mikroçevrelerindeki değişikliklere cevap verebilirler (23).

2.4.5. Antijen Sunumu

Mezotel hücrelerinin inflamatuvar yanıtı temel olarak yardımcı T hücreleri (T-helper) tarafından düzenlenir. T-helper hücreler, antijen sunan hücrelerdeki doku uyumluluk kompleksi (major histocompatibility complex – MHC)-II molekülleri tarafından sunulan yabancı maddeyi tanır (23). Mezotelyal hücreler, antijen sunan hücre olarak hareket etme yeteneğine de sahiptir. Yapılan çalışmalar, mezotelyal hücrelerin patojenlere hücre aracılı bir immün cevap oluşturmak için antijen sunumuna etkin şekilde katkıda bulunduğunu göstermektedir (36).

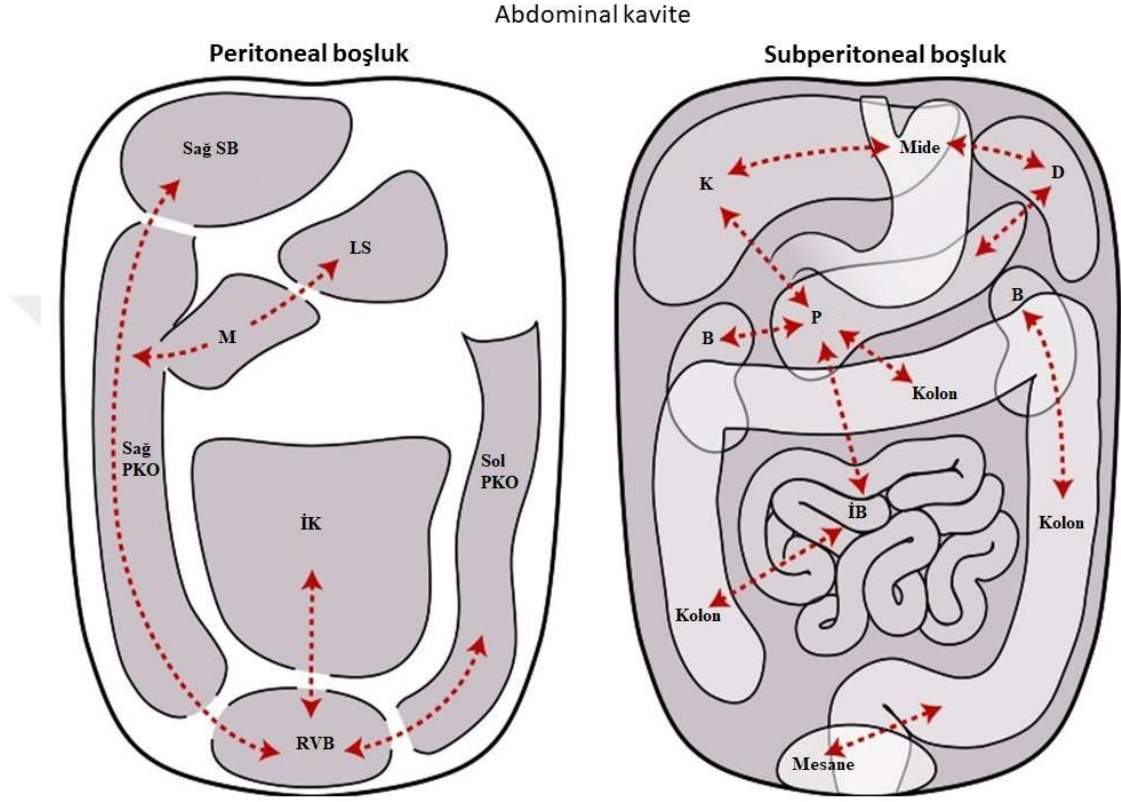
2.4.6. Peritoneal Karsinomatoziste Vasküler Yapıların Rolü

Bağırsak peristaltizmi ve solunum hareketleri peritoneal sıvının yayılımına katkıda bulunur. Peritoneal sıvı içerisine dökülmüş kanser hücreleri bu şekilde çeşitli noktalarda peritoneal yüzey üzerine yapışır. Kanser hücrelerinin laminin, fibronektin gibi maddeleri yüzeye yapışmada önemli bir role sahiptir. Adezyon sağlandıktan sonra metastatik kanser hücreleri submezotelyal stromadan çoğalmaları için gerekli olan molekülleri alır. Bu sayede kendilerine tümöral mikroçevre oluştururlar.

Peritoneal birikintiler bağışıklık hücre kümelerinin (milky spot) bulunduğu yerlerde daha sık gözlenir. Milky spotlarda VEGF salgılayan mezotelyal hücreler de mevcuttur. Peritondaki artan vaskülarite, metastatik hücrelerin tutunması, hayatta kalması ve çoğalması için önemlidir (37).

2.5. Peritonun Organlar ile İlişkisi

Abdomende periton ile ayrılan iki boşluk bulunmaktadır. Bunlar periton boşluğu ve subperitoneal boşluktur (şekil 5). Embriyolojik gelişimde subperitoneal boşluk ve peritoneal boşluk birbirinden ayrı bir şekilde her biri tek bir boşluk olarak kalır (6).



Şekil 5. Peritoneal Boşluk ve Subperitoneal Boşluğu Gösteren Şematik Diyagram (6). Kesikli oklar hastalıkların potansiyel yayılım yollarını göstermektedir. İK: inframezokolik kompartman, PKO: parakolik oluk, LS: lesser sac (bursa omentalis), M: Morison boşluğu, SB: subfrenik boşluk, RVB: rektovezikal boşluk, K: karaciğer, B: böbrek, P: pankreas, D: dalak, İB: ince bağırsak

Subperitoneal terimi, peritonun derinliklerinde bulunan yapıları ve bağları, mezenteri ve bunların desteklediği organları ifade eder. Yüzeyleri periton ile kaplı organlar subperitoneal boşlukta yer almaktadır. Ekstraperitoneal organlar ise posterior peritonun derinliklerinde bulunan organlardır. Abdomende iki boşluk bulunduğu için ve peritoneal boşluk organ içermediği için, tüm abdominal ve pelvik organlar ile bunlarla ilişkili damarlar, sinirler ve lenfatik yapılar subperitoneal boşlukta yer almaktadır. Peritoneal boşluk organlardan yoksun olan potansiyel bir boşluktur (6).

Subperitoneal boşluk, ligamentler ve mezenterle birbirine bağlanan bölgelerden oluşan geniş bir yapıdır. Ligamentler ve mezenterler, destekledikleri organ ve subperitoneal boşlukla ilişkilidir. Subperitoneal boşluğu tek bir boşluk olarak görselleştirmek, patolojilerin farklı bölgelerdeki organlar arasında yayılımını açıklar.

2.6. Peritoneal Ligamentler, Omentum ve Mezenter

Peritoneal ligamentler, omentum ve mezenter peritonu iki bölüme ayırır. Bunlardan birisi büyük peritoneal boşluk olarak adlandırılırken diğeri küçük peritoneal boşluk veya lesser sac olarak adlandırılır. Peritoneal ligamentler, peritoneal kavite içerisindeki bir yapıyı destekleyen çift katmanlı periton kıvrımlarıdır. Omentum ve mezenter ise özelleşmiş peritoneal ligamentlerdir. Abdominal ligamentlerin çoğu dorsal veya ventral mezenter kökenlidir (38).

Omentum, mide ve duodenumdan komşu organlara uzanan çift katlı periton tabakasıdır. Mide ve duodenumu karaciğere bağlayan omentum minus, gastrohepatik ligament ve hepatoduodenal ligament olmak üzere iki bileşenden oluşur. Omentum majus ise mideye yapışık halde olup transvers kolondan pelvik bölgeye doğru uzanır.

Mezenter, organı çevreleyen ve onu abdominal duvara bağlayan çift katlı periton tabakasıdır. Mezenterde kan damarları, lenf nodları, sinirler ve yağ dokusu bulunur. Bağırsakların en hareketli kesimleri bir mezentere sahiptir.

a. Triangular ligament: Triangular ligament ve falsiform ligament karaciğerin destekleyici bağlarıdır. Triangular ligament peritoneal refleksiyonların füzyonu sonucu oluşur. Sağ triangular ligament, sağ koroner ligamentin süperior ve inferior kesimlerinin füzyonu ile oluşur. Sol triangular ligament ise koroner ligamentin alt ve üst parçalarının birleşmesi ile oluşur. Sağ triangular ligament sola oranla daha uzun olup sağ subfrenik boşluk ile sağ subhepatik boşluğu ayırır. Triangular ligamentler karaciğerin çıplak alanını (area nuda) sınırlar (39).

b. Falsiform ligament: Ventral mezenterin en uç kısmının kalıntısı olup rudimente umbilikal veni içerir. Sağ subfrenik boşluktan sol subfrenik boşluğa sıvı geçişini kısmi olarak engelleyen bir bariyer görevi vardır. Falsiform ligamente yayılan tümöral doku karaciğer metastazını taklit

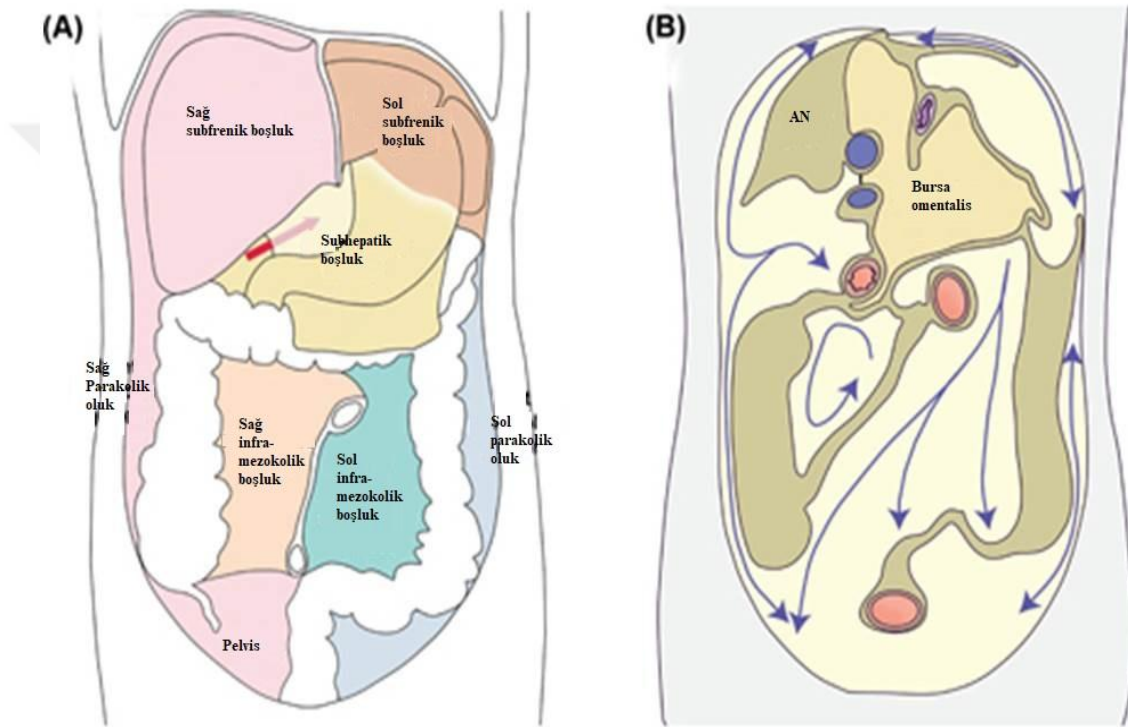
edebilir. Kollateral vasküler yapı ihtiyacı olması durumunda paraumblikal ven rekanalize olarak falsiform ligamentte seyreder (39).

- c. Koroner ligament:** Koroner ligament, peritonun diyaframın alt yüzeyinden karaciğer sağ lobunun üst ve arka kesimine uzanması ile oluşur. Süperior ve inferior katmanları vardır. Bu katmanlar inferior vena kavayı (İVK), sağ adrenal bezin üst kesimini ve karaciğerin area nudasını çevreler. Bu anatomik devamlılık patolojilerin anterior pararenal boşluktan karaciğerin area nudasına yayılmasına olanak sağlar.
- d. Splenorenal ligament:** Dorsal mezenterin uç noktasından gelişir. Küçük omental kesenin (lesser sac) lateral kenarının bir kısmını oluşturur. Gastrosplenik ve frenikolik ligamentler ile devamlılık gösterir. Siroza bağlı portal hipertansiyon gelişen hastalarda kollateral vasküler yapıları içerir.
- e. Frenikolik ligament:** Kolon splenik fleksura düzeyinden diyaframa uzanan peritoneal ligamenttir. Sol parakolik boşluk ile sol supramezokolik boşluğu ayırır ve bu alanlar arasında enfeksiyon veya tümöral yayılıma karşı bir bariyer işlevi görür. Splenorenal ligament ve transvers mezokolonun lateral kesimi ile devamlılık gösterir.
- f. Gastrosplenik ligament:** Dorsal mezenterin ventral kesimi, dalak ve mide büyük kurvaturu arasında uzanım gösterir. Kısa gastrik arterler, gastrointestinal damarları içerir. Trombozlara bağlı kollateral dolaşım ihtiyacı olduğunda belirginleşerek bu ihtiyaca cevap verir. Ayrıca pankreatite bağlı olarak gelişen sıvının yayılımında da önemli bir yere sahiptir.
- g. Omentum minus:** Mide küçük kurvatur ve duodenumdan karaciğere uzanan özelleşmiş periton katlantısıdır. Gastrohepatik ve hepatoduodenal ligamentlerden oluşur. Bursa omentalisin ön yüzünü sınırlar. Gastrohepatik ligament, mide küçük kurvatur ile karaciğer arasında uzanır içerisinde sol gastrik arter ile koroner ven mevcuttur. Hepatoduodenal ligament ise karaciğer ile duodenum arasında uzanır. İçerisinde portal ven, hepatik arter, ortak hepatik safra kanalı ve sistik kanalın bir kısmı bulunur. Pankreasta olan enfeksiyöz veya tümöral lezyonların karaciğer yayılımından bu ligament sorumludur.

- h. Omentum majus:** Çift tabakalı peritonun kendi üzerine katlanması sonucu oluşan en büyük periton katlantısıdır. Duodenum ve mide büyük kurvaturundan başlayıp önlük gibi uzanarak ince bağırsakların önüne doğru iner ve yukarıya doğru yön değiştirerek transvers kolona yapışır. Vasküler yapılardan zengindir. İntraabdominal enfeksiyon durumunda o bölgeye doğru hareket ederek immün sistem hücrelerini iletir.
- i. İnce bağırsak mezenteri:** İnce bağırsak mezenteri, Treitz ligamentinden ileoçekal valve kadar uzanan bağırsakları karın arka duvarına bağlar. Mezenterin kökü yaklaşık 15 cm uzunluğundadır. Yelpaze benzeri bir yapı olduğu için 6 metreye kadar olan bağırsak segmentlerini örter. İçerisinde süperior mezenterik arter ve ven ile bunların dalları bulunur. Bu nedenle kontrastlı incelemelerde takip edilebilir. Peritoneal yapılar içerisinde metastatik yayılımın en fazla görüldüğü bölgelerdendir (39). İnflamasyon ve tümörler mezenteri doğrudan tutabilirken, içerisindeki lenfatik yapılar veya nörovasküler pleksuslar aracılığıyla da tutulumu gözlenebilir. Rotasyonel anomalileri volvulus veya internal herniye yol açabilir (40).
- j. Transvers mezokolon:** Transvers kolonu retroperitona bağlayan peritoneal katlantıdır. Pankreasın anteriorunda yer alır. Sol tarafta frenikolik ve splenorenal ligamentler ile devamlılık gösterir. Sağ kenarında ise duodenokolik ligament bulunur. Vasküler yapılardan zengindir. Bu nedenle mezokolona invazyon gösteren pankreas tümörleri inoperable olarak kabul edilir (39).
- k. Sigmoid mezokolon:** Posteriordeki pelvik duvara sigmoid kolonu bağlayan peritoneal katlantıdır. İçerisinde sigmoid damarlar ve hemoroidal damarlar bulunur. Crohn hastalığı ve akut divertikülit gibi süreçler sigmoid mezokolon içerisinde inflamasyona neden olabilir. Sigmoid mezenter hareketli bir yapı olup bağırsak segmenti peritoneal kavite içerisinde farklı yerlerde bulunabilir. Bu hareketlilik nedeniyle sigmoid volvulusa neden olabilir (41).
- l. Mezoapendiks:** Apendiks vermiformisin çevresindeki peritoneal katlantıdır.

2.7. Peritoneal Boşluklar ve Resesler

Transvers kolon ve mezosu peritoneal kaviteyi supramezokolik kompartman ve inframezokolik kompartman olmak üzere ikiye ayırır. Karaciğerin ön yüzünde supramezokolik kompartman falsiform ligament aracılığıyla sol ve sağ subfrenik boşluklara bölünür. Bursa omentalis de içeren subhepatik boşluk ise karaciğerin altında bulunur. İnframezokolik kompartman ise ince bağırsak mezenteri aracılığıyla sağ ve sol inframezokolik boşluklara ve pelvise ayrılır (şekil 6) (42).



Şekil 6. Peritoneal Kavitenin Ligamentler ve Mezenterler Tarafından Çeşitli Boşluklara Bölünmesi (42). A) Supramezokolik kompartman, sağ ve sol subfrenik boşluğa ve bursa omentalis ile devam eden subhepatik boşluğa ayrılır. B) Sıvının peritoneal kavite içerisindeki hareketi peritoneal boşluklar tarafından belirlenir. AN: area nuda = sağ diyaframdaki periton ile kaplı olmayan alan

Birçok durumda peritoneal kavitede sıvı birikimi yavaş olur. Bu da sıvının bir veya iki boşlukta lokalize olmasına neden olur. Akut pankreatit veya travma gibi durumlarda hızlı sıvı birikimi olması peritoneal boşlukların sınırlarını aşarak birden fazla alana sıvı geçişine neden olabilir.

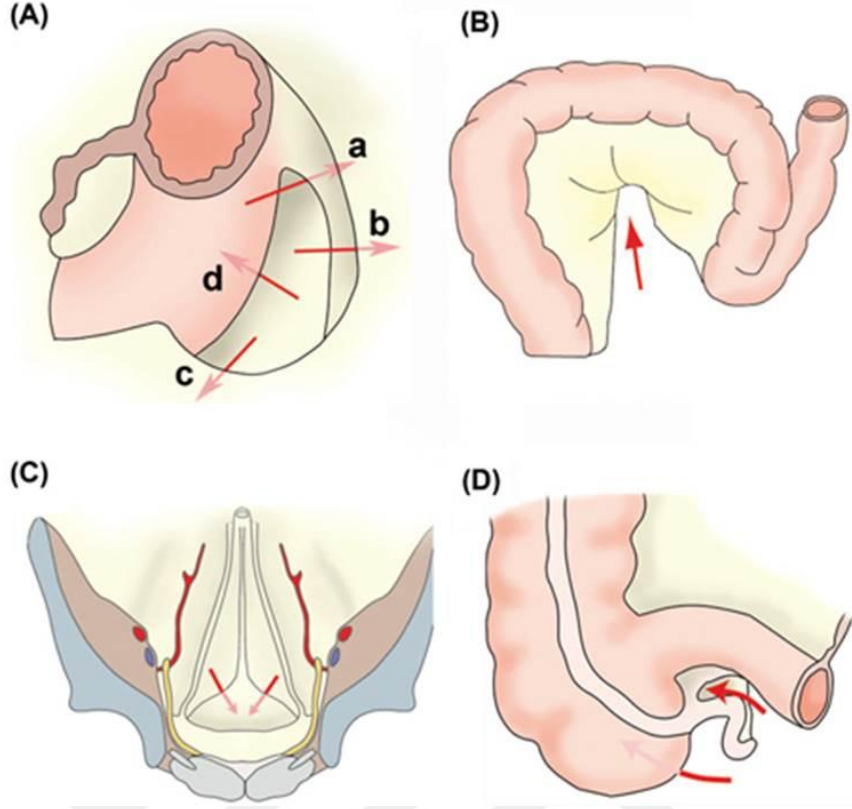
- **Sol supramezokolik boşluk:** Sol ve sağ supramezokolik boşluklar birbirleri ile bağlantılıdır. Sol supramezokolik boşluk, perihepatik, sol subfrenik ve

perisplenik boşlukları içerir. Frenikolik ligamentin sol parakolik oluktaki patolojik süreçlerin sol subfrenik boşluğa yayılmasında kısmi bariyer görevi vardır.

- **Sağ supramezokolik boşluk:** Sağ subfrenik boşluk, Morison kesesi (hepatorenal veya subhepatik boşluk) ve bursa omentalis (lesser sac) sağ supramezokolik boşluk içerisinde bulunur. Sağ subfrenik boşluk, falsiform ligament ile sol perihepatik boşluktan ayrılır. Morison kesesi ise bu düzeydeki yerçekimi etkisinden en fazla etkilenen alandır. Bu sebeple karaciğer yaralanmalarından kaynaklanan sıvının önemli bir toplanma bölgesidir. Bursa omentalis, çeşitli reseslere (çıkma) sahip bir potansiyel boşluktur. Sol gastrik arter, çölyak arterden orijin aldıktan sonra bursa omentalis superior ve inferior fossaya bölerek gastropankreatik pilikayı oluşturur. Karaciğerin kaudat lobu ile diyafram arasında uzanan superior reses, hacimli bir yapı olup gastropankreatik pilikanın solunda yer alır.
- **Sol inframezokolik boşluk:** İnce bağırsak mezenteri ile inen kolon ve sigmoid kolonun mezenteri arasında yer alır. Sol inframezokolik boşluk sağa oranla büyük bir yapı olup pelvis ile bağlantılıdır.
- **Sağ inframezokolik boşluk:** Sağ inframezokolik boşluk çekum, çıkan kolon, mezoapendiks ve ince bağırsak mezenteriyile sınırlıdır. Sağ inframezokolik boşluk sola oranla daha küçük bir yapı olup bu boşlukta koleksiyonlar genellikle pelvise uzanmaz. İleum ve apendiksin kendine ait mezenteri vardır. Çekum ve çıkan kolonun bir kısmı periton ile sarılıdır. Arka yüzleri genellikle karın arka duvarı ile doğrudan temas halindedir. Viseral periton, toplam periton yüzeyinin yaklaşık %70' ini oluşturur. Jejunum ve ileumun mezenteri viseral peritonun büyük bölümünü oluşturur. İnframezokolik boşluklara bir bağırsak perforasyonu olursa klinik olarak şiddetli ve yaygın peritonite neden olur (42).
- **Sağ ve sol parakolik oluklar:** Pelvisin lateral resesleri sağ ve sol parakolik oluklarla birleşir. Sağ parakolik oluk, çıkan kolon ile lateral karın duvarı arasında kalan geniş bir boşluktur. Sağ subfrenik boşlukla devamlılık içindedir ve karaciğerin lateralinde sağ hemidiyaframa kadar devam eder. Bu nedenle enfeksiyöz süreçler sağ parakolik oluk aracılığıyla karaciğere kadar ilerleyebilir. Sol parakolik oluk, inen kolonun lateralinde dar bir boşluktur.

Kraniyalde frenikolik ligament ile sınırlanmış olup sol subfrenik boşluk ile devamlılık göstermez.

- **Pelvik boşluklar:** Pelvik boşluk peritoneal kavite içerisinde en kaudalde yer alır. Pelvik boşluk, urakal kalıntı (median umbilikal ligament), rudimente umbilikal arterler (medial umbilikal ligament), lateral umbilikal ligamentler (inferior epigastrik damarlar) tarafından 5 boşluğa ayrılır. Bunlar sağ, sol, lateral ve medial inguinal boşluk ile supravezikal boşluktur. Pelvisin peritoneal boşlukları lateralde paravezikal boşluk, dorsalde erkeklerde rektovezikal boşluk, kadınlarda rektouterin boşluk (Douglas boşluğu) ve uterovezikal boşluk olarak devam eder. Erkeklerde sıvı birikimi için en uygun yer rektovezikal boşluk iken kadınlarda rektouterin boşluktur (42).
- **Sol paraduodenal reses:** Duodenumun çıkan parçası ile jejunumun birleştiği yerde oluşan resestir. Bu reses kendi içerisinde daha küçük boşluklar da oluşturur (şekil 7).
- **Sigmoid reses:** Sigmoid kolonun yaklaşık olarak orta kesimi komşuluğunda bulunur (şekil 7). Sigmoid mezokolonun hernileri genellikle bu bölgeye olur.
- **Supravezikal reses:** Lateralde ve üstte median arkuat ligament ve medial arkuat ligament ile, altta karın ön duvarından mesane kubbesine uzanan peritoneal katlantılar ile sınırlanan çıkmazdır (şekil 7).
- **İleoçekal reses:** İleum ile çekumun birleştiği yerde süperior ve inferior ileoçekal resesler bulunur. Retroçekal hernilerin görüldüğü bölgedir (şekil 7).



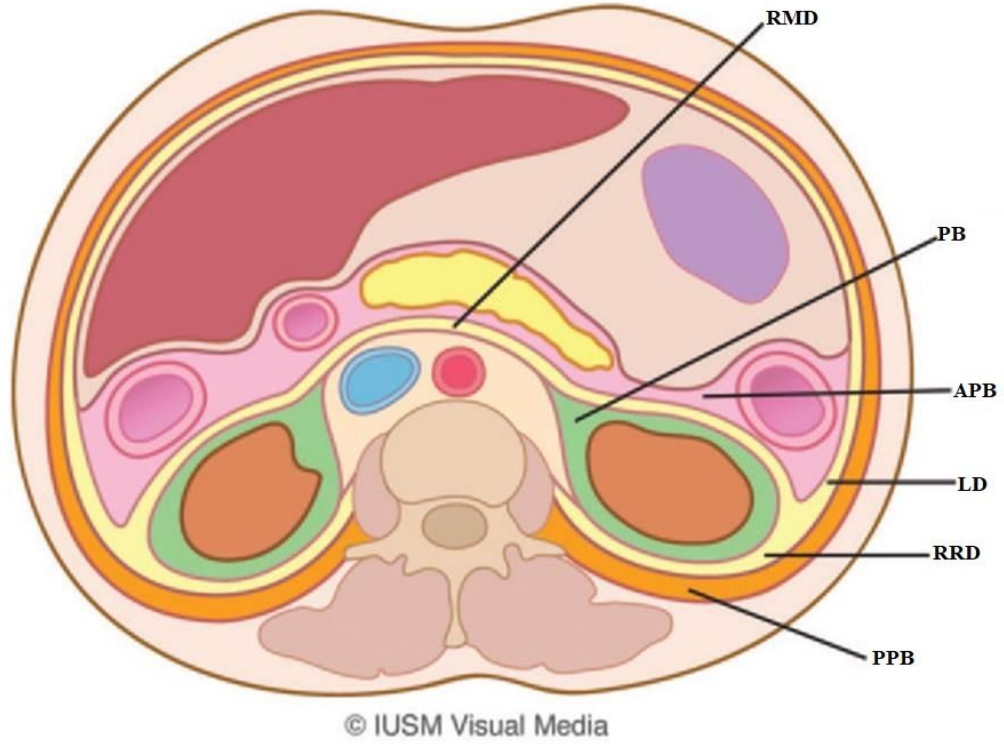
Şekil 7. Mezenterlerin ve Ligamentlerin Sınırlarını Oluşturduğu Peritoneal Reseslerin Şematik Çizimi (42). A) Sol paraduodenal resesin alt bölümleri; a)süperior duodenal fossa, b)inferior duodenal fossa, c)retroduodenal fossa, d)paraduodenal fossa. B) Sigmoid kolonun yaklaşık olarak ortasında bulunan sigmoid reses. C) Urakus ile umbilikal arterlerin arasında bulunan supravezikal reses. D) İleum ile çekum bileşkesinde bulunan süperior ve inferior ileoçekal resesler.

2.8. Retroperitoneal Boşluklar

Retroperiton, posterior paryetal periton ile sınırlanan posterior pararenal boşluk, fasya transversalis ile sınırlanan anterior pararenal boşluk ve perirenal fasya ile sınırlanan perirenal boşluk olmak üzere 3 farklı bölüme ayrılmıştır (şekil 8) (39).

Anterior pararenal boşluk, pankreastan ve kolonun sağ ve sol bölümlerinden gelişen yapılardan oluşur.

Perirenal boşluk, önde Gerota fasyası, arkada Zuckerkandl fasyası ile sınırlanan ters koni şeklinde bir boşluktur. İçerisinde böbrekler ve adrenal bezler bulunur. Genellikle Gerota ve Zuckerkandl fasyalarının füzyonu nedeniyle pelvise ulaşamaz.



Şekil 8. Retroperitoneal Anatomiye Gösteren Çizim (39). APB: anterior pararenal boşluk, PPB: posterior pararenal boşluk, PB: perirenal boşluk, RMD: retromezenterik düzlem, RRD: retrorenal düzlem, LD: laterokonal düzlem

Posterior pararenal boşluk, içerisinde yağ dokusu bulunan, renal fasya ile karın arka duvar kasları arasında yer alan boşluktur.

2.9. Peritoneal Tümör Yayılım Yolları

İntraperitoneal yayılım tümöral hücrelerin primer odaktan ayrılıp periton boşluğuna dökülmesiyle ortaya çıkan önemli bir yayılım mekanizmasıdır. Daha sonra bu metastatik hücreler sıvı akışı yollarıyla periton boşluğu boyunca yayılım gösterir.

Sıvı, peritoneal kavitede kaudal kısımlarda birikmeye başlar. Pelviste başlangıçta rektouterin ve rektovezikal boşlukta biriken sıvı daha sonra paravezikal boşlukları doldurur. Sigmoid mezokolon sıvıyı sigmoid kolon çevresine yönlendirerek peritoneal tümör yayılımı için başka bir odak oluşturur (43).

Peritoneal kavitedeki sıvıyı ligamentler ve karın arka duvarına tutunan mezenterler yönlendirir. Sıvı parakolik oluklar aracılığıyla üst abdominal bölgeye

ulaşır. Ancak frenikolik ligament sol parakolik oluktaki akışı engellediği için pelvik sıvılar genellikle daha geniş olan sağ parakolik oluktan akar. Buradan da sağ subhepatik boşluğa ve sağ subfrenik boşluğa geçer.

İnce bağırsak mezenteri ve transvers mezokolon da peritoneal kavitede sıvının ve tümör hücrelerinin yönlendirilmesine yardımcı olur. Sıvı ince bağırsak mezenterinin kıvrımlarında sıkışır. Bu nedenle sol üst kadrandan sağ alt kadrana doğru basamaklanan sıvı göllenmeleri görülür. Terminal ileum ve sağ alt kadrandaki ince bağırsak mezenteri de peritoneal tümör birikimi için başka bir önemli alandır(43).

Peritoneal sıvı akışındaki bu mekanizmalara dayanarak tümör hücreleri staz alanlarında birikerek çoğalırlar. Rektouterin ve rektovezikal boşluk, sigmoid kolon ve terminal ileum mezenteri, sağ parakolik oluk, sağ subhepatik boşluk ve sağ subfrenik boşluk tümör hücre birikimi için potansiyel alanlardır. Sonunda tüm peritoneal yüzeyler tümör hücreleri tarafından tutulabilir.

2.9.1. Peritona Doğrudan Tümör Yayılımı

Peritoneal katlantılar, ligamentler ve mezenterler, abdominal tümörlerin peritona doğrudan yayılması için kullanılan yollardır.

Mide tümörleri genellikle gastrohepatik ligament veya hepatoduodenal ligament aracılığıyla yayılım gösterir. Bu yollarla tümör karaciğere ulaşabilir. Karaciğerde periportal alandan ilerleyip falsiform ligament ile karın ön duvarına ulaşabilir. Ayrıca büyük kurvatur yerleşimli tümörler, gastrokolik ligament aracılığıyla transvers kolona ve transvers mezokolona yayılabilir. Böylelikle bu yapılardan oluşan omentum majusa da yayılmış olur. Transvers kolon kanserleri de aynı yolu kullanarak mide büyük kurvaturuna ulaşabilir.

Peritoneal yolaklar intraperitoneal ve ekstraperitoneal organları da birbirine bağlar. Pankreas kanseri hepatoduodenal ligament ile karaciğere yayılabilir. Ayrıca transvers kolon veya ince bağırsaklara ulaşmak için bu organların mezenterinin retroperitoneal ekine de yayılabilir. Pankreas kuyruk yerleşimli tümörler ise splenorenal, gastrosplenik veya frenikolik ligamentlere yayılabilir (43).

“Omental kek” görünümü tümörün doğrudan gastrokolik ligament, omentum majus ve transvers mezokolona yayılımı ile meydana gelir (44).

Üst abdominal organların primer maligniteleri, komşu veya uzak organlara yayılmak için peritoneal katlantıları ve ligamentleri kullanabilir.

Pelviste peritoneal katlantılar ve mezenterler uterus, overler, mesane, gastrointestinal sistem ve pelvik yan duvarları birbirine bağlar. Over kanseri, Broad ligamenti ile uterusun yüzeyine ve oradan da pelvik yan duvara ulaşabilir. Sigmoid kolon kanserleri de mezenter aracılığıyla pelvik yan duvara yayılabilir. Rektum ve prostat kanserleri de çevrelerindeki peritoneal katlantılar aracılığıyla komşu organlara yayılabilir.

2.9.2. Peritona Hematojen Yayılım

Metastatik tümör hücreleri periton, mezenter, omentum ve bağırsaklara hematojen yolla ulaşabilir. Peritona hematojen metastazlar en sık meme kanseri, akciğer kanseri ve malign melanomda görülür (11). Hastalar asit, distansiyon, intestinal obstrüksiyon, gastrointestinal kanama ile başvurabilirler. Bazen bu bulgular ilk tanı sırasında görülür.

2.9.3. Peritona Lenfatik Yayılım

Lenfatik kanallar, peritoneal ligamentler ve mezenterler boyunca her yerde bulunurlar. Tümör hücreleri bu kanalları kullanarak yayılım gösterebilirler (45). Ancak bu yolak tümör yayılımında küçük bir rol oynar. Solid organ tümörlerinin yayılımından ziyade lenfomaların yayılımında daha sık olarak görülür.

2.10. Peritoneal Hastalıklar

Enfeksiyonlar, cerrahi işlemler ve maligniteler peritonda destrüktif etkiler oluşturabilir. Fizyolojik şartlarda inflamatuvar ve antiinflamatuvar süreçler dengeli bir şekilde ilerler. Ancak antiinflamatuvar etkilerin yetersizliği durumunda organ yetmezliğine dek ilerleyebilen istenmeyen durumlar oluşur (46).

Peritoneal hastalıklarda ayırıcı tanı karmaşık olduğu için sistematik yaklaşım tanı koymada faydalı olabilir. Patolojik süreçler genel olarak neoplastik, non-neoplastik ve tümör benzeri lezyonlar olarak kategorize edilebilir (14) (Tablo 1).

Tablo 1. Primer ve Sekonder Peritoneal Hastalıklar

Neoplastik	Non-neoplastik	Tümör benzeri lezyonlar
Primer: -Mezotelyoma -Peritoneal seröz karsinom -Desmoid tümör -Soliter fibröz tümör -Desmoplastik tümör	Primer: -Sklerozan mezenterit -Omental enfarkt -Psödotümör -Lenfanjiyom	-Splenozis -Endometriozis -Gliomatozis peritonei -Peritoneal inklüzyon kisti
Sekonder: -Peritoneal karsinomatozis -Psödomiksoma peritonei -Lenfomatozis -Karsinoid tümör	Sekonder: -Granülomatöz peritonit -Sklerozan peritonit	

Non-neoplastik patolojiler arasında peritonitler, omental enfarkt, sklerozan mezenterit, inflamatuvar psödotümör ve lenfanjiomlar bulunur.

- Sklerozan mezenterit, kronik nonspesifik inflamasyon ile karakterize, idiopatik bir hastalıktır. IgG4 ilişkili sklerozan hastalık ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (47). Mezenterik pannikülit ve kronik retraktil mezenterit olarak iki grupta kategorize edilebilir.
- Omental enfarkt, travma, torsiyon veya cerrahi işlemlere bağlı olarak ortaya çıkabilen vasküler hasarlanma sonucu görülür. Akut sağ alt kadranda ağrısının nedenleri arasındadır. Omentumun batın sağ yarısında daha uzun ve hareketli olması bu tarafta daha fazla görülmesine neden olabilir.
- İnflamatuvar psödotümör, nadir görülen benign inflamatuvar süreçtir. Çocuklarda ve genç erişkinlerde daha sık görülür. Histolojik olarak lenfositler, plazma hücreleri, fibroblastlar ve kollajen içerir. Travma veya cerrahi sonrası oluşabilecek inflamasyondan, IgG4 ilişkili hastalık da dahil olmak üzere immün aracılı süreçlere kadar ulaşabilecek çeşitli patolojiler etyolojisinde suçlanmaktadır (48).
- Kistik lenfanjiomlar, lenfatik kanalların proliferasyonu ile karakterize benign lezyonlardır. Çocuklarda ve genç erişkinlerde sıklıkla boyun

bölgesi ve aksillada görülmekle birlikte mezenterde de karşımıza çıkabilir (49).

- Granülomatöz peritonit, genellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda tüberküloz, histoplazma gibi etkenlerle oluşan enfeksiyöz - inflamatuvar süreçtir. Ayrıca yabancı cisimlere bağlı olarak da karşımıza çıkabilir. Görüntüleme özellikleri peritoneal karsinomatozisi taklit edebilir.
- Sklerozan peritonit, uzun süreli ayaktan periton diyalizi alan hastalarda yaygın olarak görülen kronik inflamatuvar bir reaksiyondur. Buna ek olarak, tüberkülozlu hastalarda, ventriküloperitoneal şanti olanlarda ve intraperitoneal yabancı cisimlere bağlı olarak da karşımıza çıkabilir.

Peritonun tümör taklitçileri veya tümör benzeri lezyonları arasında splenozis, endometriozis, gliomatozis peritonei, peritoneal inklüzyon kisti sayılabilir.

- Splenozis, travma veya cerrahi sonrası dalak kapsülündeki yırtılmalara sekonder intraperitoneal alana dalak dokusunun yayılması ile oluşur. Dalak implantları normal dalak dokusu gibi görev yaparlar ve çeşitli stres etkenlerine sekonder çoğalabilirler (50).
- Endometriozis, fonksiyonel endometriyal dokunun uterus dışına implantasyonudur. Genellikle pelvik organlar içerisinde görülürken paryetal ve viseral periton da tutulabilir. Endometriozis odakları, adezyonlara ve skar dokusu gelişmesine neden olabilirler.
- Gliomatozis peritonei, nadir görülen bir patoloji olup matür glial dokunun peritona implantasyonu ile karakterizedir. Çoğunluğu immatür veya solid ovaryan teratomlar ile birlikte ortaya çıkar. Ancak ventriküloperitoneal şantlar ile birlikteliği de mevcuttur (51).
- Peritoneal inklüzyon kisti, genellikle premenopozal kadınlarda geçirilmiş pelvik cerrahi veya pelvik inflamatuvar hastalık sonrası ortaya çıkar. Mezotel proliferasyonu sonrası peritoneal sıvı absorpsiyonundaki bozulma multiloküle kistik yapıların oluşmasına neden olur.

Peritonun primer neoplastik patolojileri arasında mezotelyoma, peritoneal seröz karsinom, desmoid tümör, soliter fibröz tümör ve desmoplastik tümör yer alırken, sekonder neoplastik patolojiler arasında psödomiksoma peritonei, lenfomatozis, karsinoid tümör ve peritoneal karsinomatozis yer alır.

Primer peritoneal tümörler orijin aldıkları hücrelere göre sınıflandırılabilir(52).

- Mezotelyomalar genellikle plevrada ortaya çıkarken primer peritoneal mezotelyomalar yaklaşık olarak %10' unu oluştururlar (53). Asbest maruziyeti ile ilişkilidirler. Plevral mezotelyomalardan farklı olarak primer peritoneal mezotelyomalarda lenfadenopati ve kalsifikasyon nadirdir (52).
- Peritoneal seröz karsinom, peritondan kaynaklanan epitelyal bir tümördür. Histopatolojik olarak overin yüzey epiteli kaynaklı tümörlerine benzer. Ancak peritoneal seröz karsinomun ekstraovaryan mezotelden kaynaklandığı düşünülür ve overdeki karşılığından farklı bir antite olarak anılır.
- Desmoid tümörler, intraabdominal fibromatozis olarak da bilinirler. İnfiltratif olabilen bu tümörler metastaz yapmazlar. Lokal agresif fibröz tümör olarak kabul edilirler. En sık görüldüğü yer ince bağırsak mezenteridir.
- Peritoneal soliter fibröz tümör, ekstraplevral soliter fibröz tümör olarak da bilinen submezotelyal kökenli nadir görülen bir neoplazmdır. Bazı durumlarda hipervasküler olabilirler.
- Desmoplastik tümörler, adölesanlarda ve genç erişkinlerde görülen kötü prognozlu, nadir bir malignitedir. Küçük yuvarlak mavi hücreli tümörler grubundandır.

Peritonun sekonder tümörleri, primer tümörlerine oranla daha sık görülürler.

- Psödomiksoma peritonei, peritoneal yüzeylerde bol miktarda müsinöz materyalin bulunmasını tanımlar. Klasik tip olan psödomiksoma peritonei, apendiks kaynaklı müsinöz tümörlerin peritoneal kaviteye yayılması ile gelişir. İkinci tip psödomiksoma peritonei, kötü diferansiye, yüksek dereceli, müsinöz tümörlerin yayılımı ile gelişir. İkinci tip daha çok gastrointestinal sistem, safra kesesi, pankreas ve overlerin müsinöz karsinomundan kaynaklanır (50).
- Peritonun lenfomatöz tutulumu primer veya sekonder olarak gerçekleşebilir. Peritonun primer lenfoması, immün suprese hastalarda sıklıkla HIV,

HHV-8, EBV ilişkili olarak gelişir. Primer periton lenfomasının prognozu, sekonder tutulumu göre daha kötüdür. Sekonder tutulum ise non-Hodgkin lenfoma ve Burkitt lenfomaya bağlı olarak ortaya çıkabilir.

- Mezenterin karsinoid tümörü, gastrointestinal karsinoid tümörlerin direkt veya lenfatik yayılımı sonucu ortaya çıkar. Nöroendokrin hücrelerden kaynaklanır.

2.11. Peritoneal Karsinomatozis

Peritoneal yüzeylere malign hücrelerin yayılması peritoneal karsinomatozis olarak tanımlanır. Mide, kolon, pankreas, safra kesesi, apendiks gibi gastrointestinal sistem kaynaklı tümörler ve over, meme, akciğer ve uterus kaynaklı maligniteler periton yüzeyine metastaz yapabilir. Jinekolojik olmayan malignitelerden kaynaklanan peritoneal karsinomatozis, olguların %55'inde ilk tanı anında, %45'inde takiplerde ortaya çıkmıştır (54). Peritoneal karsinomatozisli hastalar lezyonların başlangıcında asemptomatik olabilir. Zaman içerisinde ilerleyen periton tutulumu, karın ağrısı, bulantı, kusma, asit gibi semptomlara neden olabilir (50). İntestinal obstrüksiyon, en sık kolorektal karsinom kaynaklı peritoneal karsinomatozisli hastalarda görülmektedir (54). Açıklanamayan diffüz peritoneal kalınlaşma ve asit, henüz tanı koyulmamış malignitelerden kaynaklanan peritoneal karsinomatozise bağlı olabilir (55).

Nüks kolorektal kanserli hastaların %15-35'inde, nüks mide kanseri olan hastaların yaklaşık %50'sinde tümör rekürrensi peritoneal kavite ile sınırlıdır. Bu hastalarda genellikle uzak metastaz meydana gelmeden tümörün lokal yaygınlığına bağlı komplikasyonlar fatal seyredebilir. Benzer durum epitelyal over karsinomlarında da görülür. Ancak epitelyal over karsinomlarında peritoneal yayılımın diğerlerine oranla daha uzun sağkalım ile ilişkili olduğuna dair genel bir fikir birliği vardır (56).

Mide kanserinde prognozu etkileyen en önemli iki faktör mide serozasının invazyonu ve lenfatik yayılımıdır. Mide serozası tümör tarafından infiltre edildiğinde peritoneal karsinomatozis sık olarak karşımıza gelir (57). İleri evre mide kanseri olan hastaların yaklaşık yarısında peritoneal karsinomatozis görülür.

Epitelyal over kanserlerinde sitoreduktif cerrahi ve kemoterapi diffüz peritoneal tutulumu olan hastalarda da uygulanabilir. Farklı çalışmalar agresif

cerrahi yaklaşımının hastalıksız ve genel sağkalım oranlarındaki artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir (56). Ancak sağkalım oranlarının tümör biyolojisi tarafından belirlendiğini öne süren yayınlar da mevcuttur (58, 59). Genellikle üst abdominal bölgede yerleşen tümör implantları agresif bir tümör yapısını düşündürmektedir (60).

2.11.1. Peritoneal Karsinomatozis Patofizyolojisi

Peritonun görevlerinden birisi sıvı ve hücrelerin serozal boşluklar boyunca taşınmasını sağlamaktır. Mezotelyal hücre yüzeyindeki mikrovilluslar, yüzey alanını artırdıkları ve glikokalikslerinde sıvıyı bağlayıp absorpsiyona yardımcı oldukları için bu süreçte önemli bir rol oynarlar (61). İkinci görevi intraçöломik hareketleri kolaylaştırmak için kaygan ancak yapışkan olmayan bir yüzey sağlamaktır (62). Bu kaygan yüzey mezotel hücreleri tarafından üretilen ve fosfatidilkolin içeren az miktarda sıvının salgılanması ile oluşur. Ayrıca periton, konak direncinde savunma hattı olarak görev alır (63). Bir başka görevi ise büyüme faktörlerini salgılayarak doku onarımına katkıda bulunur (64). Sonuç olarak periton abdominal kavitede yapısal ve koruyucu işleve sahip bir organ olarak düşünülebilir (65).

Peritoneal karsinomatozis, tümör hücreleri ve konakçı hücreler arasındaki birtakım moleküler olaylar sonucu ortaya çıkar. İlk olarak tümör hücreleri, primer odaktan ayrılıp peritoneal kaviteye geçer. Daha sonra serbest tümör hücreleri peritoneal transport ile çeşitli odaklara taşınır. Uzak bölgelere taşınan tümör hücreleri peritoneal yüzeylere tutunarak subperitoneal alana geçer. Bu bölgedeki bağ dokusu tümör hücrelerinin proliferasyonu için gerekli olan molekülleri sağlar. Son olarak proliferasyon ve angiogenez ile metastatik hücrelerin büyümesi ve çoğalması gerçekleşir (66).

Metastatik yol primer odaktan tümör hücrelerinin ayrılması ile başlar. Malign hücrelerin peritona dökülmesi, E-kaderin başta olmak üzere intraselüler adezyon moleküllerinin azalmış regülasyonu ile desteklenebilir (67). E-kaderin kaybıyla hücreler arası yapışmanın azalması ve mezenkimal N-kaderinin artışı epitelden mezenkime geçişe işaret eder. Bu olayın tümör hücrelerinin invazyonunda önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır (68).

Primer odaktan tümör hücrelerinin dökülmesi, kolorektal kanser gibi solid tümörlerde interstisyel basınçtaki artış ile de meydana gelebilir. İnterstisyel basınç artışı, osmotik basınç artışına, vasküler geçirgenliğin bozulmasına, yeterli lenfatik

drenajın olmamasına bağlı olabilir (69). Ayrıca operasyon sırasında tümöral dokunun, lenfatiklerin veya vasküler yapıların kesilmesi ile de peritona tümör hücrelerinin yayılımı görülebilir (65).

Peritoneal kavitedeki serbest tümör hücreleri, peritoneal transporta duyarlı hale gelirler. Peritoneal sıvı akış mekanizmalarına bağlı olarak subfrenik bölge, bursa omentalis, mezenter, diyafram ve parakolik oluklar metastatik lezyon gelişimi açısından artmış riske sahiptir (70).

Peritoneal yayılımda hedef sadece serbest tümör hücrelerinin fiziksel ve biyolojik özelliklerine bağlı değildir. Metastatik implantasyonu barındıracak dokunun özellikleri de önemli bir yere sahiptir. Hücrelerin peritonun uzak bölgelerine bağlanması transmezotelyal taşınma ve translenfatik taşınma ile olmaktadır (65).

Transmezotelyal taşınma sırasında tümör hücreleri doğrudan mezotelyuma yapışır. Mezotel hücreleri ICAM-1, PECAM-1, VCAM-1 başta olmak üzere çeşitli adezyon molekülleri eksprese eder (71). Proinflamatuvar sitokinler de bu adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır ve mezotel hücreleri kasılarak yuvarlaklaşır ve bazal membranı açığa çıkarır. Açığa çıkan bazal membran ile tümör hücreleri $\beta 1$ integrinler aracılığıyla etkileşime girer(72). Mezotel hücreleri tarafından salgılanan hyalüronik asit, fizyolojik şartlarda hücreleri lenfositlerin sitotoksik etkisinden korur. Ancak tümör hücrelerinde eksprese edilen CD44 ile etkileşime girerek tümör hücrelerinin mezotelyal yapışmasına da katkı sağlar (73).

Translenfatik yayılma sırasında serbest tümör hücreleri, mezotel hücrelerinin ve lenfatik stomaların birleşimindeki açıklıklardan submezotelyal lenfatiklere geçiş yapabilir. Lenfatik stomaların çevresinde bulunan milky spotlar, hipervasküler bir ortam sağladıkları için tümör hücrelerinin hayatta kalmasına izin verirler (74).

Peritoneal yüzeye yapışan tümör hücreleri, subperitoneal alana geçmek için mezotelyal tabakayı penetre etmek zorundadır. Yuvarlaklaşmış mezotel hücreleri arasındaki boşlukları invaze ederek ya da mezotelyal tabakayı destrükte ederek submezotelyal alana geçerler. Hepatosit büyüme faktörü (HGF), mezotelyal hücreler tarafından yara onarımını indüklemek için eksprese edilir. HGF'nin protoonkogenler tarafından kodlanan reseptöre bağlanması invaziv büyüme programını başlatır (75).

Bu program tümör hücreleri tarafından kullanılarak metastatik süreç devam eder (76). Mezotelyal tabakanın destrüksiyonu tümör hücreleri kaynaklı apoptozis yoluyla da meydana gelebilir.

Mezotelyuma invaze olan tümör hücreleri integrinler aracılığıyla bazal membrana yapışır. Submezotelyal dokunun invazyonu sonucu peritoneal kan bariyerinin hasarlanması proteazlar tarafından gerçekleşir (77). Tümör hücreleri, mezotel hücreleri, inflamatuvar hücreler matris metalloproteinazlarını (MMP) salgılar (78). MMP'lerin üretim ve inhibisyonu arasındaki dengenin bozulması sonucu peritoneal kan bariyeri hasarlanır. MMP-1'in artmış ekspresyonunun metastaz ve azalmış sağkalımla ilişkisi olduğu gösterilmiştir (79).

Malign hücrelerin temel özelliklerinden birisi de çoğalabilme yetenekleridir. Sürekli çoğalma, büyüme faktörleri ve reseptörlerinin, tümör hücreleri ve yerleştikleri stromal hücreler tarafından üretilmesi yoluyla sağlanır (80). Hem epidermal büyüme faktör reseptörünün (EGFR) hem de insülin benzeri büyüme faktörü-1'in (IGF-1) bu süreçte dahil olduğu bildirilmiştir (81).

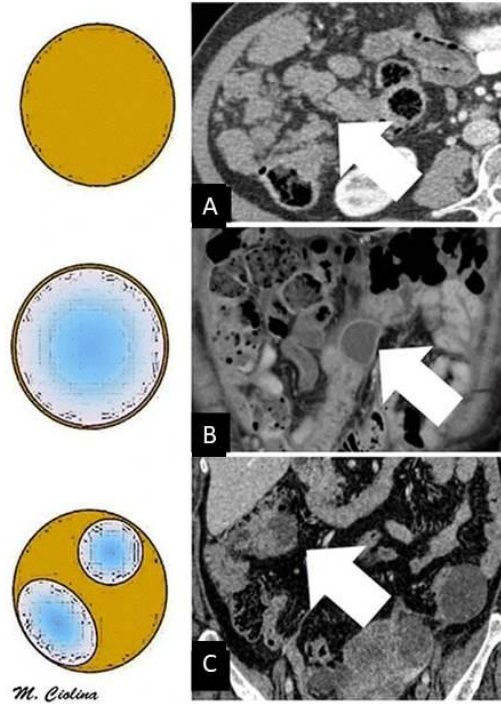
Anjiyogenez, tümör büyümesi ve metastaz için oldukça önemlidir. Tümör hücrelerinin hayatta kalabilmesi için besleyici maddelere ve oksijene ihtiyacı vardır. Tümör hücreleri submezotelyal kapillerlerden 150 µm'den daha uzağa yerleşirse oksijen ve besinler kan-periton bariyerini geçemez ve hipoksiye bağlı apoptozise neden olur (82). Bu nedenle anjiyogenez tümör hücreleri tarafından üretilen anjiyojenik faktörler ile indüklenir. Bu süreçteki önemli maddeler hipoksi ilişkili faktör-1 (HIF-1) ve VEGF'dir (65).

2.11.2. Peritoneal Karsinomatozisin Görüntüleme Bulguları

Peritoneal karsinomatozis, farklı morfolojik özelliklere sahip implantların peritoneal kavitede dağılımı ile karakterizedir (50). Her implantın morfolojisi ve lokalizasyonu değerlendirilmelidir. BT ve MRG' de farklı özellikler (sayı, hacim, dansite – yoğunluk) gösteren yumuşak doku nodülleri gibidirler. Morfolojik olarak solid, kistik ve mikst tipte implantlar olmak üzere 3 kategoride değerlendirilebilirler (83). Solid implantlar, T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens, difüzyon ağırlıklı görüntülerde (DAG) hiperintens, kontrastlı BT görüntülerinde ise vaskülarizasyonuna göre hiperdens veya hipodens olarak görülebilirler (84). Nekrotik veya müsinöz komponent içeren kistik implantlar, T2 ağırlıklı görüntülerde

çoğunlukla hiperintensiteler. İçerdiği proteinöz komponentin oranına göre DAG'de hiperintens veya hipointens olabilirler. BT görüntülerde ise hipodens olarak izlenirler (85). Mevcut olan implantlarda kalsifikasyonlar görülebilir. Tüm bu implant tipleri farklı paternlerde karşımıza gelebilir (şekil 9) (83).

- **Mikronodüler görünüm:** 1 - 5 mm boyutundaki implantların seroza tabakasında ve subserozal yağ dokusunda yerleşim göstermesi ile oluşur. Tipik olarak mezenter ve omentumda görülürler (83).
- **Nodüler görünüm:** 5 mm'den büyük implantların peritonun seroza tabakasında veya subserozal yağ dokuda yerleşim göstermesi ile oluşur. İmplantlar yuvarlak şekilli veya spiküler görünümde olabilir (83).
- **Omental kek görünümü:** Omental yağ dokusundaki fibrotik reaksiyon ile birlikte omentum majusun diffüz nodüler tutulumudur (84).
- **Plak benzeri görünüm:** Sıklıkla subdiyafragmatik boşluklarda izlenen bu patern çok sayıda nodüler implantın birleşmesi ile oluşur. Düzensiz yumuşak doku kalınlaşması şeklinde izlenen bu plaklar organların yüzeyini ve peritonu sararlar. Karaciğer ve dalak yüzeylerinde taraklanma (scalloping) adı verilen görünüme neden olurlar (86).
- **Kitle benzeri görünüm:** Oluşum mekanizması plak benzeri görünüm ile benzerdir. Çok sayıda nodüler implantın birleşmesi büyük boyutlara ulaşabilen kitle oluşumuna yol açar. Tipik görünüm yeri pelvik bölgedir (83).
- **Teka görünümü:** İnce bağırsak anslarını saran viseral periton tabakasının tümöral tutulum ile kalınlaşmasıdır. Bazen obstrüksiyona yol açabilir (84).



Şekil 9. Farklı Tipte Peritoneal İmplant Örnekleri (83). A) Kontrastlı aksiyel BT görüntüde solid tipte implant izleniyor (ok). B) Kontrastlı koronal BT görüntüde ince bağırsak mezenterinde kistik implant izleniyor (ok). C) Kontrastlı koronal BT görüntüde solid ve kistik komponentin mevcut olduğu mikst tipte implant izleniyor (ok).

Peritonda yaygın tutulum bölgeleri arasında sağ hemidiyafram, karaciğer, sağ parakolik oluk, ince bağırsak mezenterisi ve pelvik bölge bulunur (87). Tümörler falsiform ligament, gastrohepatik ligament ve gastrosplenik ligamentte kalınlaşmaya neden olabilir (88). Ayrıca safra kesesi fossası, bursa omentalis ve mide yüzeyinde de görülebilirler. Parakolik oluklarda da düzensiz kalınlaşma ve nodülerite izlenebilir. Bağırsak mezenterlerinde yerleşmiş olan implantlar intestinal obstrüksiyonlara neden olabilirler. Omental tutulumun karın ön duvarına yayılması da periumblikal lezyonlara yol açar.

Pelvik bölgede implantlar, sigmoid kolonun yüzeyini ve mezenterini, uterosakral ligamentleri, pelvik yan duvarı, rektouterin boşluğu, rektum ve inguinal kanalları da tutabilir. Bu bölgelerde de yine yumuşak doku kalınlaşması ve kitle olarak karşımıza çıkabilirler.

Ultrasonografi (USG) incelemesinde, peritoneal karsinomatozise eşlik eden asit anekoik şekilde veya eksüdatif içeriğe bağlı mikropartiküller içeren hipoekoik şekilde görülebilir. Viseral veya paryetal peritoneal yüzeylerdeki implantlar genellikle hipoekoik nodüller şeklinde görülür. Omentumu infiltre eden tümör, ekojenik, plak benzeri bir yapı oluşturur (89).

BT, diffüz abdominal patolojileri değerlendirmek ve peritoneal kaviteyi tutan maligniteleri evrelemek için tercih edilen görüntüleme yöntemidir (50). Bilinen bir malignitesi olan ve belirgin asiti olmayan hastalarda BT ile evreleme yaparken peritoneal sıvının staza uğradığı anatomik bölgeleri dikkatle incelemek gerekmektedir. Bu bölgeler arasında rektouterin ve rektovezikal boşluk, ileoçekal bölge, parakolik oluklar, subhepatik boşluk, sağ subdiyafragmatik boşluk ve ince bağırsak mezenterinin kökü yer alır (90).

İnce bağırsak mezenteri infiltre olduğunda tümöral yapılar normal yağ dokusunun yerini alır. Mezenter sertleşir ve normal dalgalanmasını kaybeder. Mezenterik vasküler yapılar düzleşerek BT görüntülerde pileli bir görünüme yol açar. Tümöral hücreler perivasküler boşluklara geçerek mezenterik yağdan daha dens bir görünüme neden olabilirler. Bu durum BT’ de aksiyel kesitlerde gökyüzündeki yıldızlar gibi görünür ve “stellat mezenter” olarak adlandırılır (50). İnce bağırsak obstrüksiyonu peritoneal karsinomatozisin sık görülen bir komplikasyonudur (91).

MRG, peritoneal kavitenin değerlendirilmesinde BT kadar yaygın kullanılmamakla birlikte kontrast rezolüsyonunun yüksek olması nedeniyle avantajlı bir konumda bulunmaktadır. İntravenöz gadolinyum uygulaması sonrası peritoneal karsinomatozisin kontrastlanması yavaş olmaktadır. Bu nedenle enjeksiyondan 5-10 dakika sonra alınan görüntülerde en iyi şekilde gösterilir. Normal peritoneal doku karaciğer ile benzer kontrastlanma paternine sahiptir. Peritonda kalınlaşma, nodülerite varlığında karaciğer parankiminden daha fazla bir kontrast tutulumu mevcut ise anormal kontrastlanmadan bahsedilebilir (43).

BT, peritoneal implantları göstermede oldukça hassas olmakla birlikte (sensitivite %85-93), <1 cm boyuttaki lezyonlarda bu oran %25-50’ lere düşmektedir (92). Ancak çok kesitli BT’ lerin yaygınlaşması ile birlikte bu oranın yükseldiği düşünülmektedir. 1 cm’den küçük boyutlu nodüler implantların gösterilmesinde difüzyon ağırlıklı sekansların da kullanıldığı MRG yaklaşık %85 oranında

sensitiviteye sahiptir (93). Bunun sebebi implant ile çevredeki normal doku arasında yüksek kontrast rezolüsyonu gösterebilmesidir (94).

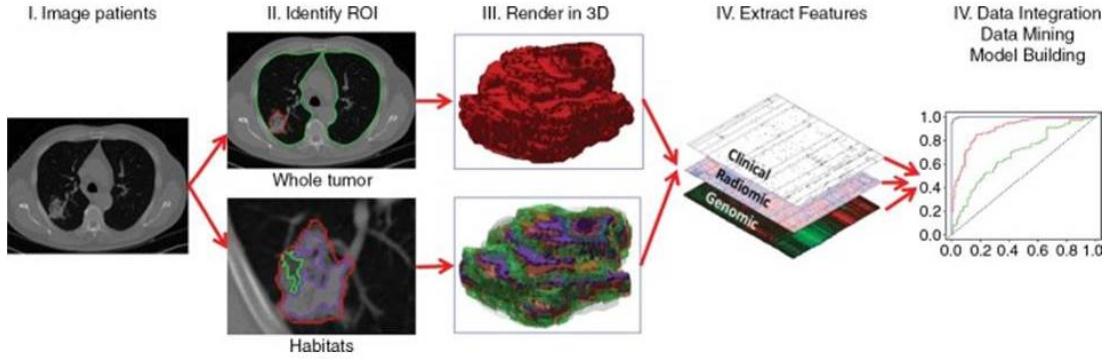
Fonksiyonel ve metabolik bilgileri içeren 18 floro-2-deoksi-d-glukoz (FDG) pozitron emisyon tomografi (PET)/BT, peritoneal karsinomatozisli hastalarda kullanılabilir. PET/BT’de uzaysal rezolüsyon BT ve MRG tetkiklerinden daha düşüktür. 1 cm’den küçük implantlar seçilebilecek düzeyde metabolik aktivite göstermeyebilir (50).

BT, MRG ve PET/BT incelemeleri peritoneal karsinomatoziste yayılımı göstermek için kullanılabilecek görüntüleme modaliteleridir. BT, kolay ulaşılabilirlik ve daha düşük maliyetli olması ve yeterli bilgiyi sağlaması nedeniyle ilk tanı ve evrelemede öncelikli olarak kullanılması gereken görüntüleme yöntemidir (85).

2.12. Doku Analizi

Radyomik, biyoinformatik yaklaşım kullanılarak medikal görüntülerden analiz ve yorumlama için birçok özelliğin çıkarıldığı bir alandır (95). Radyomik temel, oluşturulan görüntü parametreleri ile tümöral dokunun moleküler yapısı arasında ilişki olmasına dayanmaktadır. Medikal görüntülerde insan gözünün seçemediği çok sayıda bilgi mevcuttur. Radyomik ile bu kantitatif bilgilere ulaşılabilir. Radyomik analizleri, normal sağlıklı dokularda, inflamasyon olan bölgelerde, tümöral dokularda ve metastatik lezyonlarda yapılabilir (96).

Radyomik şekil, boyut ve doku analizini içermektedir (şekil 10) (97). Radyoloji pratiğinde doku analizi, piksellerin veya voksellerin içindeki gri seviyelerin uzaysal dağılımını ve birbirleri ile olan ilişkisini ifade eder (98). Doku analizi, pikselin veya vokselin uzaysal varyasyonunu değerlendirmek için istatistiksel ve matematiksel modelleme kullanır (5). Doku analizi, incelenen dokuda insan gözü ile fark edilemeyecek değişiklikleri de saptayarak dokunun iç yapısının değerlendirilmesine olanak sağlar.



Şekil 10. İstatistik Temelli Doku Analizi Yöntemlerinde Sonuç Elde Etmek İçin Kullanılan İş Akış Şeması (97)

Tümörler, genetik yapılarının yanı sıra hücresel yoğunluk, anjiyogenez ve nekrotik özelliklerine göre hücresel düzeyde uzaysal heterojeniteye sahiptirler (99). Bu heterojenite tedaviye yanıtı ve hastalık prognozunu etkileyebilir. Geleneksel görüntüleme yöntemleri ile tümör heterojenitesini değerlendirmek zor olmaktadır.

Doku analizi, BT, MRG, PET/BT, mamografi gibi çeşitli görüntüleme yöntemlerinde lezyon karakterizasyonu amacıyla kullanılabilir (100). BT doku analizi, akciğer, böbrek, özefagus, kolorektal ve baş ve boyun kanserleri gibi birçok farklı tümör tipinde tedaviye yanıtı ve prognozu tahmin etmede olumlu sonuçlara ulaşmıştır (101, 102). Ayrıca onkolojik olmayan patolojilerde de yararlı olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (103, 104).

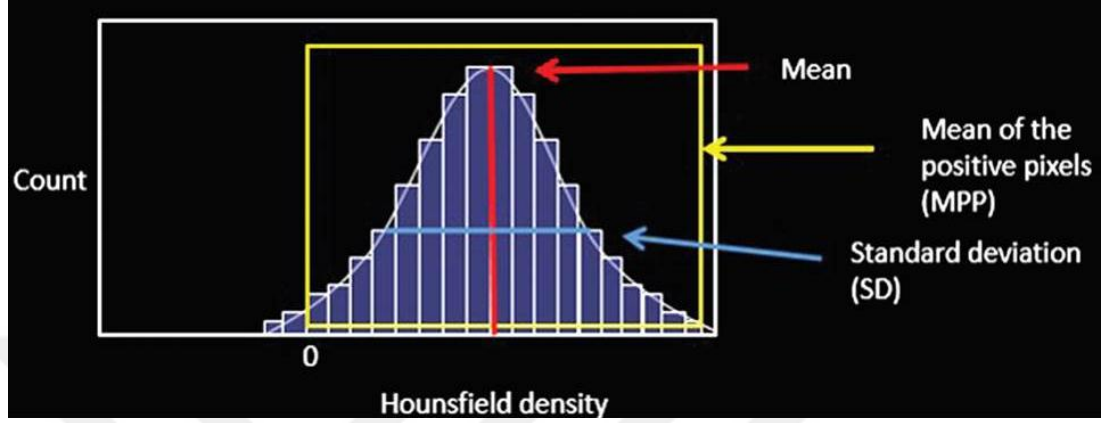
2.12.1. Doku Analizi Parametreleri

Doku analizinde istatistiksel, model ve dönüşüm tabanlı yöntemler dahil olmak üzere çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Medikal görüntülere uyarlanan yöntem daha çok istatistik tabanlı modellemedir (5). İstatistik tabanlı doku analizi parametreleri temel olarak birinci ve ikinci derece görüntü doku parametreleri ile ileri düzey görüntü doku parametreleri olmak üzere alt gruplara ayrılır (105).

2.12.1.1. Birinci Derece Görüntü Doku Parametreleri

Birinci derece doku parametreleri, birinci derece histogram tabanlı, görüntüdeki piksel/voksel yoğunluklarının dağılımını tanımlamakta kullanılan yöntemlerdir. Birinci dereceden histogram analizi piksellerin konumunu hesaba katmaz. Gri değerler arasındaki uzaysal ilişkiye dair bilgi vermez. İlgi alanından (ROI, region of interest) elde edilen yoğunluk histogramındaki gri değerlerin dağılımlarını gösterir

(Şekil 11) (106). Minimum, maksimum, mean (ortalama), median (ortanca) gibi değerler ile birlikte, histogram eğrisinin çarpıklığı (skewness), dikliği veya basıklığı (kurtosis) gibi değerlerden kantitatif sonuçlar oluşturur.



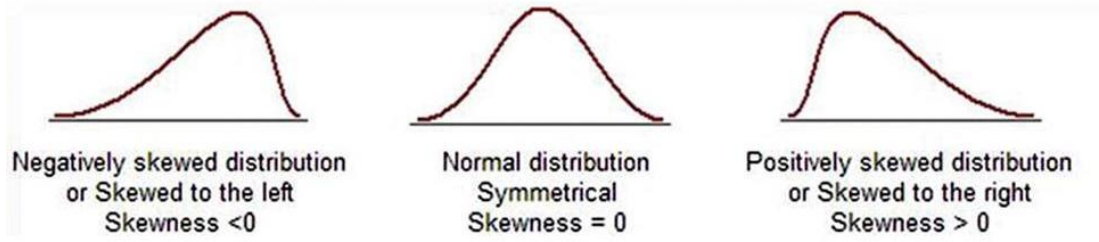
Şekil 11. Birinci Derece Doku Parametrelerine Ait Simetrik Histogram Eğrisi (106). Dikey kırmızı çizgi histogramın ortalama gri seviye yoğunluğunu (mean), yatay mavi çizgi histogramın standart sapmasını gösterir.

Mean, ilgi alanındaki piksellerin parlaklık değerlerinin ortalamasıdır. Median ise parlaklık değerlerinin ortancasını gösterir.

Entropi, rastlantısallık anlamına gelir. Görüntüdeki gri seviye dansitelerinin rastgeleliğini ölçer. Uniformity ise benzerlik anlamına gelmektedir. Görüntüdeki gri seviyelerin aynı olması durumunda maksimum uniformity değeri elde olunur.

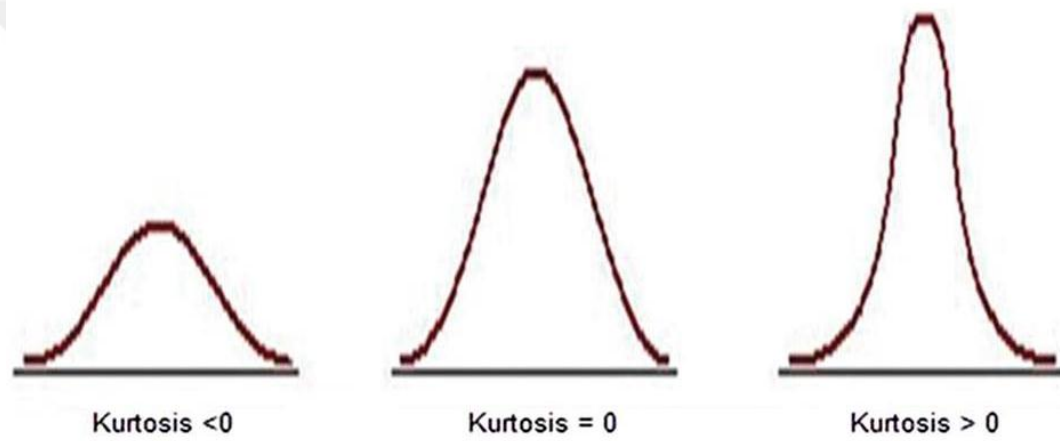
Variance, standart sapmanın karesidir. ROI içindeki parlaklığı karakterize eder (107).

Skewness, çarpıklık anlamına gelmektedir. Histogramın simetrik dağılımının ölçütüdür. Negatif çarpıklık durumunda histogramın tepe noktası ortalamadan düşük değerlere, pozitif olduğunda ise ortalamadan yüksek değerlere kayar (Şekil 12) (106).



Şekil 12. Farklı Skewness (çarpıklık) Değerine Sahip Histogram Örnekleri (106)

Kurtosis, histogramın tepe noktasını gösteren bir ölçümdür. Değeri düşük ise basık şekilli histogram eğrisi görülürken, değeri yüksek ise dik şekilli histogram eğrisi görülür (Şekil 13)(106).



Şekil 13. Farklı Kurtosis Değerlerine Ait Örnek Histogram Çizimleri (106)

2.12.1.2. İkinci Derece Görüntü Doku Parametreleri

İkinci derece doku parametreleri, pikseller arasındaki geçiş ve komşuluk özelliklerini değerlendirerek birbirleri ile olan ilişkilerini açıklar. İlgili alandaki heterojenitenin bir ölçütüdür. İkinci düzey parametreler içerisinde; gray level run length matrix (GLRLM), gray level co-occurrence matrix (GLCM), gray level size zone matrix (GLSZM) ve gray level dependence matrix (GLDM) bulunmaktadır.

Gray level run length matrix (GLRLM)

Aynı gri seviye değerlerine sahip olan komşu piksellerin sayısıdır. Herhangi bir yönde farklı gri seviye dansitelerinin uzunluğunu ifade eder (108). İki veya üç boyutlu görüntülerde, farklı açılarda ölçümler tekrarlanarak sonuca ulaşılır. GLRLM'den çeşitli parametreler ölçülebilir.

Short Run Emphasis (SRE), kısa homojen çalışmaların dağılımlarını ölçer. Değerin artması dokuda fazla detay bulunduğunu gösterir.

Long Run Emphasis (LRE), daha uzun çalışma uzunluklarının dağılımını gösterir.

Low Gray Level Run Emphasis (LGLRE), düşük gri seviye dansitelerine sahip alanların dağılımını gösterir.

High Gray Level Run Emphasis (HGLRE), yüksek gri seviye dansitelerine sahip alanların dağılımını gösterir.

Gray Level Non-Uniformity (GLNU), kontrast değerlerinin benzerliğini ölçer.

Run Length Non-Uniformity (RLNU), tekrarlanan uzunlukların benzerliğini ölçer.

Gray level co-occurrence matrix (GLCM)

İncelenen alandaki belirli bir gri seviye yoğunluğunda, piksel çiftleri arasındaki ilişkiyi değerlendirir. Bir alanın komşu piksellerindeki gri seviye çiftlerinin dağılımını ölçer. GLCM içerisindeki doku parametrelerine sum average, sum entropy, sum of squares, contrast, correlation örnek verilebilir.

Sum average, düşük dansiteli piksel çiftleri ile yüksek dansiteli piksel çiftleri arasındaki ilişkiyi gösterir.

Sum entropy, komşu piksellerin kontrast farklarının toplamıdır.

Sum variance, variance ile benzer özellik gösterir, daha büyük gri değer farklılıklarına verilen isimdir.

Contrast, gri seviye içerisindeki lokal değişiklikleri gösterir.

Correlation, gri seviye değerlerinin birbirleri ile olan lineer bağımlılığını ölçer.

Gray level size zone matrix (GLSZM)

Gray level zone length matrix (GLZLM) olarak da bilinir. Tüm gri seviyelerde homojen bölgelerin dağılımı hakkında bilgi verir. İçerisinde çeşitli parametreler mevcuttur.

Low gray level zone emphasis (LGLZE), düşük dansitedeki gri seviyelerin dağılımını gösterir.

High gray level zone emphasis (HGLZE), yüksek dansitedeki gri seviyelerin dağılımını gösterir.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı ve Aydınlatılmış Onam

Çalışma Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'nun 2022/218 numaralı onayı sonrası başlatılmıştır. Verilerin elde edilmesinde retrospektif yöntem kullanılmıştır.

3.2. Hastaların Seçimi

Hastanemizde Ocak 2017 ile Aralık 2021 tarihleri arasında abdomen BT çekilen hastalar PACS (Picture Archiving Communication System)'tan tarandı. Radyolojik olarak peritoneal karsinomatozis tanısı konulan, 18 yaşından büyük 141 hasta bulundu. Peritoneal karsinomatozis tanısında intraabdominal serbest sıvı ile birlikte peritoneal nodüler implantların yer almasına dikkat edildi.

Tekrarlayan çekimleri olan hastalardan peritoneal karsinomatozis tanısının ilk olarak konulduğu görüntüler üzerinden incelemeye devam edildi. İlk tanı anındaki görüntüleri IV kontrast madde verilmeden yapılan 8 hasta çalışmadan çıkarıldı.

Kalan hasta grubu içerisinde HBYS (Hastane Bilgi Yönetim Sistemi)'de patolojik tanısına ulaşamayan 7 hasta, patolojik tanısı olmasına rağmen primer odağın belirlenemediği 8 hasta ve radyolojik görünümün malignite dışı nedenlerle (tüberküloz vb.) olduğu anlaşılan 4 hasta çalışma dışı bırakıldı.

İnvaziv ürotelyal karsinom, serviks adenokarsinom, gastrointestinal stromal tümör, rabdomiyosarkom, psödomiksoma peritonei patolojik tanısına sahip her bir grupta yalnızca 1 hastanın bulunduğu toplamda 5 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Primer peritoneal mezotelyoma tanısı olan 4 hasta çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 105 hasta çalışmaya dahil edildi.

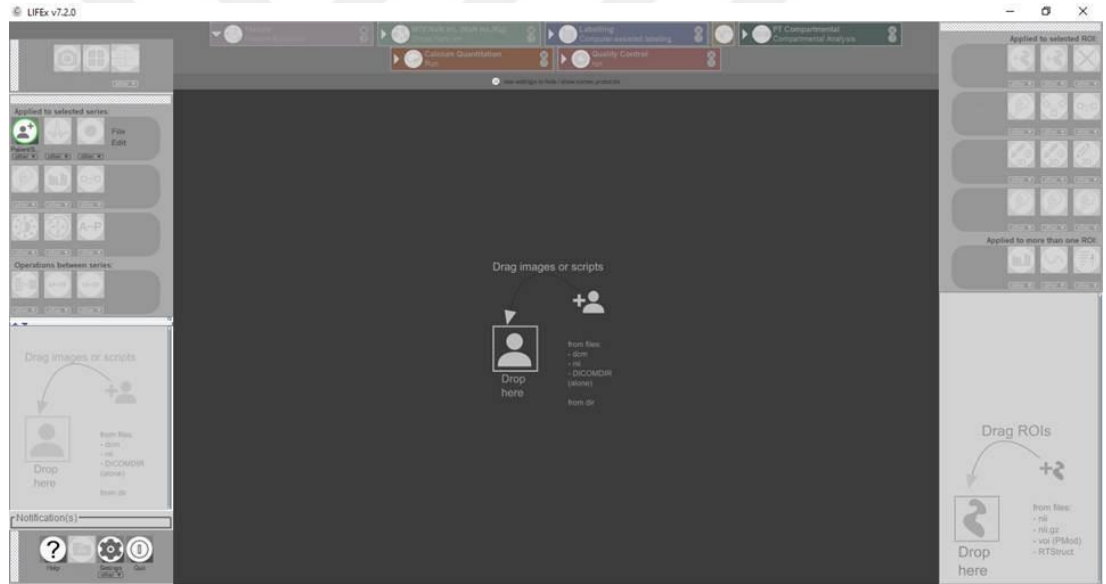
3.3. BT Tekniği

Tüm BT incelemeleri supin pozisyonda, BT (128 x 2 dedektör, Somatom Definition Flash, Siemens, Almanya) cihazında gerçekleştirildi. Üst abdomen ve pelvik bölgeyi içerecek şekilde kraniokaudal olarak tarama yapıldı. İntravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrası portal venöz fazda (60-70 sn) görüntüler elde edildi. BT tetkiklerinde 300 mg I/ml yoğunluğunda noniyonik iyotlu kontrast madde, 0,8 – 1 ml/kg miktarında, maksimum 100 ml olacak şekilde, periferik venöz

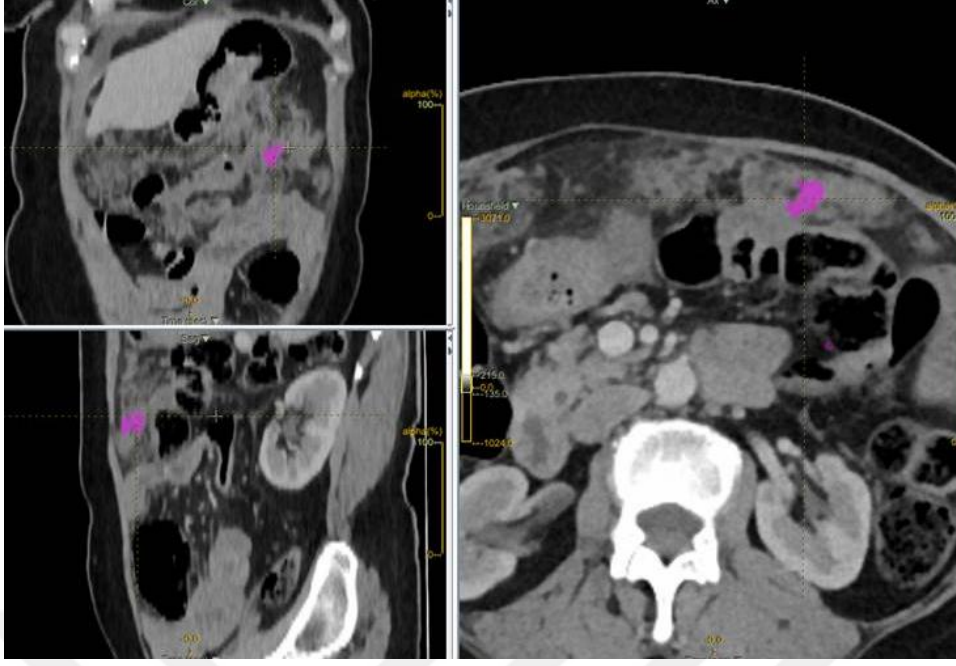
sistemden 1,8-2,7 ml/sn hızında verilmiştir. İncelemede, tüp potansiyeli 120 kVp, pitch değeri 0.8, tüp akımında ise efektif mAs özelliği uygulanarak, 3 mm kesit kalınlığında aksiyel görüntüler oluşturulmuştur.

3.4. Doku Analizi Parametrelerinin Seçimi

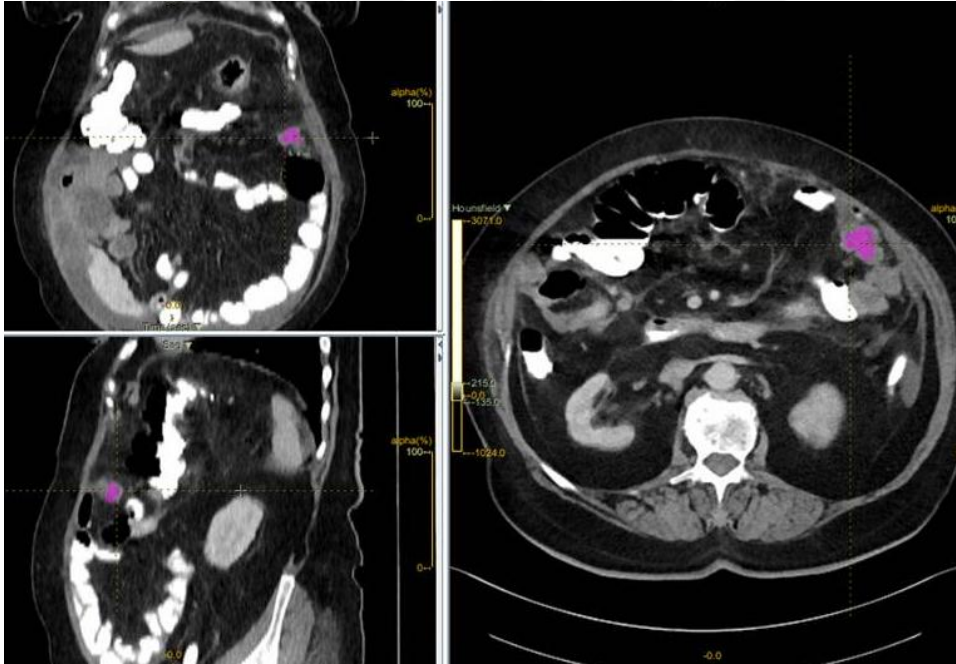
Görüntüler DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) formatıyla açık kaynak kodlu doku analizi yazılımı olan Local Image Feature Extraction (LIFEx) v7.2.0 ile değerlendirildi (Şekil 14). Uygulamada ardışık serilerde serbest el ilgi alanı (“region of interest”, ROI) yerleştirilerek 3 boyutlu ilgi hacmi (“volume of interest”, VOI) oluşturulmuştur. Nodüler implantların veya omental kek görünümünün olduğu alanlardan yapılan VOI ölçümlerinde çevre peritoneal yağlı dokunun ilgili alana girmemesine dikkat edilmiştir (Şekil 15, Şekil 16).



Şekil 14. Doku Analizi Programı Giriş Ekranı

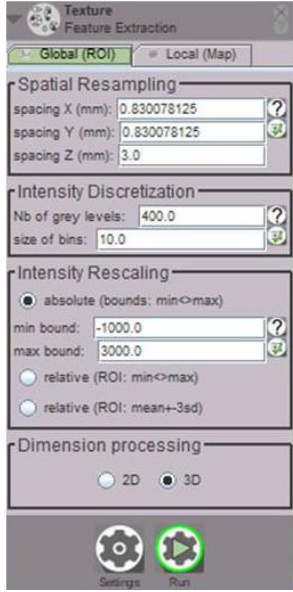


Şekil 15. Over Kanseri Peritoneal Metastazında VOI Ölçümü



Şekil 16. Kolon Kanseri Peritoneal Metastazında VOI Ölçümü

Doku analizi programında görüntü işleme parametreleri Şekil 17’de belirtilmiştir.



Şekil 17. Doku Analizi Programında Görüntü İşleme Parametreleri

Yerleştirilen VOI' den birinci derece doku parametrelerinden mean, median skewness, kurtosis, variance, uniformity; ikinci derece parametrelerden GLCM_contrast, GLCM_correlation, GLCM_sum average, GLCM_sum entropy, GLCM_sum variance, GLRLM_SRE, GLRLM_LRE, GLRLM_GLNU, GLRLM_RLNU, GLRLM_LGLRE, GLRLM_HGLRE, GLSZM_LGLZE, GLSZM_HGLZE olmak üzere toplamda 19 parametrenin değerleri elde edildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesi SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 22.0 programı ile yapılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun değerlendirilmesinde Shapiro Wilk Testi kullanıldı. Çalışılan gruplardaki farklılıkların anlamlılık düzeyinin belirlenmesinde normal dağılıma uyan verilerde T testi ve ANOVA, normal dağılıma uymayan verilerde Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri kullanıldı. Anlamlı çıkan parametrelerde ROC (Receiver Operating Characteristics) analizi yapılarak eşik değerler belirlendi. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılıma uyan verilerde ortalama±standart sapma, normal dağılıma uymayan verilerde ortanca (minimum – maksimum) olarak verildi. p değeri 0,05 ten küçük olan parametreler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya 76 kadın 29 erkek olmak üzere toplam 105 hasta dahil edildi. Histopatolojik tanılarına göre over kanseri olan 39 hasta (39K), endometrium kanseri olan 8 hasta (8K), kolon kanseri olan 17 hasta (11K, 6E), pankreas kanseri olan 11 hasta (6K, 5E), akciğer kanseri olan 5 hasta (1K, 4E), mide kanseri olan 16 hasta (7K, 9E), meme kanseri olan 4 hasta (4K), kolanjiyoselüler kanser olan 5 hasta (5E) mevcut idi. Hastaların yaş ortalaması $61,1 \pm 11,3$ idi.

4.2. Doku Analizi Parametre Özellikleri

4.2.1. Jinekolojik Maligniteler ve Jinekolojik Dışı Malignitelerde Doku Analizi Parametre Özellikleri

Peritoneal karsinomatozise neden olan malignitelerin nodüler implantları arasındaki farklılıklar doku özellikleri açısından incelenmiştir.

Hastalar öncelikle jinekolojik ve jinekolojik dışı maligniteler olmak üzere ayrı gruplarda toplandı. Jinekolojik maligniteler grubuna over ve endometrium kanseri dahil edilmiş olup bu grupta 47 hasta (47K) mevcut idi. Jinekolojik olmayan maligniteler grubuna ise kolon kanseri, pankreas kanseri, akciğer kanseri, mide kanseri, meme kanseri ve kolanjiyoselüler kanser olan hastalar dahil edilmiş olup toplam 58 hasta (29K, 29E) mevcut idi. Hastaların demografik özellikleri ile ilgili detaylı bilgiler Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Çalışmadaki Hastaların Demografik Özellikleri

		K	E	Toplam	Yaş
Jinekolojik maligniteler	Over	39	-	39	$57,6 \pm 9,4$
	Endometrium	8	-	8	$66,1 \pm 8,2$
	Toplam	47	-	47	
Jinekolojik dışı maligniteler	Kolon	11	6	17	$66,5 \pm 13,4$
	Pankreas	6	5	11	$63,5 \pm 9,2$
	Akciğer	1	4	5	$58,4 \pm 12,7$
	Mide	7	9	16	$62,3 \pm 10$
	Meme	4	-	4	59 ± 12
	Kolanjiyoselüler	-	5	5	$56,6 \pm 20,5$
	Toplam	29	29	58	
Toplam		76	29	105	$61,1 \pm 11,3$

Portal venöz fazda elde olunmuş abdomen BT'de jinekolojik ve jinekolojik dışı malignitelerin değerlerine bakıldığında birinci düzey doku analizi parametrelerinden mean ($p=0,027$), median ($p=0,015$), skewness ($p=0,004$), kurtosis ($p=0,005$) ile ikinci düzey doku analizi parametrelerinden sum average ($p=0,02$), RLNU ($p=0,044$), HGLRE ($p=0,029$) olmak üzere toplamda 7 adet parametrede istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulundu (Tablo 3).

Bu grupta istatistiksel olarak anlamlı çıkan parametrelerden median, skewness, kurtosis, sum average, RLNU ve HGLRE ile yapılan Binary lojistik regresyon analizinde belirtilen parametrelerin jinekolojik ile jinekolojik olmayan maligniteler arasında primer tümör ayırımında tanıya katkısı saptanmadı.

Tablo 3. Jinekolojik ve Jinekolojik Dışı Malignitelerin Doku Analizi Parametre Değerleri

Doku parametreleri	Jinekolojik (n=47)	Jinekolojik dışı (58)	p
Mean	44,1 (-0,2 – 83,2)	30,4 (1,35 – 97,4)	0,027
Median	45 (1 – 84)	31,5 (3-98)	0,015
Skewness	-0,671 (-2,807 – 0,244)	-0,433 (-2,929 – 0,481)	0,004
Kurtosis	1,50 (-0,59 – 14,03)	0,46 (-0,76 – 14,50)	0,005
Variance	161,7 (38,2 – 831,3)	127,7 (27,4 – 757,7)	0,06
Uniformity	0,246±0,063	0,261±0,069	0,319 ¹
Contrast	1,79 (0,64 – 10,82)	1,69 (0,66 – 7,52)	0,136
Correlation	0,354±0,119	0,34±0,137	0,539 ¹
Sum average	209,9 (201,5 – 217,7)	208 (201,6 – 220,4)	0,02
Sum entropy	5,74 (4,80 – 6,17)	5,71 (3,32 – 6,29)	0,709
Sum variance	124 (48,4 – 241,9)	148,4 (66,8 – 275,1)	0,069
Short run emphasis	0,866 (0,763 – 0,939)	0,863 (0,677 – 0,938)	0,286
Long run emphasis	1,82 (1,30 – 2,87)	1,90 (1,33 – 3,55)	0,214
GLNU	62,6 (12,6 – 1016,5)	43,3 (6,7 – 370,9)	0,088
RLNU	208,9 (34,5 – 2938)	152,2 (11,7 – 1176,9)	0,044
LGLRE	0,009 (0,003 – 0,026)	0,01 (0,002 – 0,076)	0,144
HGLRE	11012 (10107 – 11853)	10724 (10131 – 12147)	0,029
LGLZE	0,01 (0,003 – 0,029)	0,011 (0,002 – 0,073)	0,153
HGLZE	10860±420	10726±433	0,623 ¹

¹: Normal dağılıma uyan parametreleri göstermekte olup işaretin bulunmadığı değerler normal dağılıma uymamaktadır.

4.2.2. Jinekolojik, Gastrointestinal Sistem ve Pankreatikobiliyer Sistem Malignitelerinde Doku Analizi Parametre Özellikleri

Peritoneal karsinomatozise neden olan intraabdominal tümörler sistemsel olarak sınıflandırılıp doku özellikleri açısından incelenmiştir. Jinekolojik kanserler grubunda over kanseri ve endometrium kanseri bulunmakta olup 47 hasta (47K), gastrointestinal sistem kanserleri grubunda kolon kanseri ve mide kanseri bulunmakta olup 33 hasta (18K, 15E), pankreatikobiliyer kanserler grubunda pankreas kanseri ve kolanjiyoselüler kanser bulunmakta olup 16 hasta (6K, 10E) değerlendirmeye alınmıştır. Toplamda 96 hastanın (71K, 25E) doku analizi parametreleri incelenmiştir.

Portal venöz faz abdomen BT’de elde olunan veriler incelendiğinde birinci düzey parametrelerden skewness ($p=0,035$), ikinci düzey parametrelerden contrast ($p=0,023$), SRE ($p=0,001$), LRE ($p=0,008$) olmak üzere toplamda 4 parametrede istatistiksel olarak anlamlı bulgular saptanmıştır (Tablo 4).

İstatistiksel olarak anlamlı çıkan parametrelerde anlamlı farklılığın hangi gruplardan olduğunu saptayabilmek için tamamlayıcı testler yapılmıştır. Tamamlayıcı testlerde anlamlılık değerleri Bonferroni doğrulaması ile düzeltilmiştir (Tablo 5).

Jinekolojik maligniteler ile gastrointestinal sistem malignitelerinin grup karşılaştırmasında skewnes parametresi ($p=0,039$), contrast parametresi ($p=0,029$), SRE parametresi ($p=0,006$) ve LRE parametresi ($p=0,021$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Jinekolojik maligniteler ile pankreatikobiliyer sistem malignitelerinin grup karşılaştırmasında mevcut parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bulgu saptanmamıştır.

Gastrointestinal sistem ile pankreatikobiliyer sistem malignitelerinin grup karşılaştırmasında SRE parametresi ($p=0,005$) ve LRE parametresi ($p=0,029$) istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 4. Jinekolojik, Gastrointestinal Sistem ve Pankreatikobiliyer Sistem Malignitelerinin Doku Analizi Parametre Değerleri

Doku parametreleri	Jinekolojik (n=47)	Gastrointestinal sistem (n=33)	Pankreatikobiliyer sistem (n=16)	p
Mean	42,4±19,5	34,6±19,4	32,9±20,4	0,116 ¹
Median	44±19,8	35,5±19,7	33,6±20,5	0,083 ¹
Skewness	-0,671 (-2,807 – 0,244)	-0,431 (-2,132 – 0,219)	-0,462 (-1,634 – 0,234)	0,035
Kurtosis	1,501 (-0,596 – 14,034)	0,539 (-0,587 – 6,855)	0,545 (-0,521 – 4,427)	0,056
Variance	161,7 (38,2 – 831,3)	113,3 (48,9 – 757,7)	144 (27,4 – 414,3)	0,063
Uniformity	0,246±0,063	0,271±0,061	0,251±0,079	0,223 ¹
Contrast	1,79 (0,64 – 10,82)	1,42 (0,66 – 4,87)	1,78 (0,71 – 5,01)	0,023
Correlation	0,354±0,119	0,374±0,132	0,295±0,113	0,11 ¹
Sum average	209,7±3,92	208,1±3,91	207,7±4,08	0,103 ¹
Sum entropy	5,74 (4,80 – 6,17)	5,73 (4,75 – 6,25)	5,78 (3,32 – 6,29)	0,874
Sum variance	124 (48,4 – 241,9)	146,5 (66,8 – 226,7)	157,8 (81,1 – 275,1)	0,159
Short run emphasis	0,864±0,049	0,828±0,058	0,877±0,033	0,001¹
Long run emphasis	1,82 (1,30 – 2,87)	2,02 (1,51 – 3,55)	1,82 (1,36 – 2,27)	0,008
GLNU	62,6 (12,6 – 1016,5)	57,8 (6,7 – 370,9)	27,4 (12,9 – 180,7)	0,078
RLNU	208,9 (34,5 – 2938)	165,2 (11,7 – 1176,9)	118,3 (45,9 – 461,6)	0,055
LGLRE	0,009 (0,003 – 0,026)	0,01 (0,002 – 0,035)	0,01 (0,005 – 0,076)	0,703
HGLRE	10980±408	10819±407	10781±424	0,118 ¹
LGLZE	0,01 (0,003 – 0,029)	0,011 (0,002 – 0,037)	0,011 (0,004 – 0,073)	0,714
HGLZE	10860±420	10735±408	10693±445	0,263 ¹

¹: Normal dağılıma uyan parametreleri göstermekte olup işaretin bulunmadığı değerler normal dağılıma uymamaktadır.

Tablo 5. Jinekolojik, Gastrointestinal Sistem ve Pankreatikobiliyer Sistem Malignitelerinin Karşılaştırılmasında Anlamlı Çıkan Parametrelerin Post Hoc Analizi

Doku Parametresi	Jinekolojik - Gastrointestinal	Jinekolojik - Pankreatikobiliyer	Gastrointestinal - Pankreatikobiliye r
Skewness	0,039	0,406	1
Contrast	0,029	1	0,151
Short run emphasis ¹	0,006	0,63	0,005
Long run emphasis	0,021	1	0,029

¹: İşaretli parametrelerde Tukey testi, diğer parametrelerde Dunn testi uygulanmıştır.

4.2.3. Over, Kolon ve Mide Malignitelerinde Doku Analizi Parametre Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen 105 hasta içerisinde primer tümörün kaynaklandığı odak olarak en fazla sayıya sahip 3 grup kendi arasında değerlendirilmiştir. Bu gruplar arasında over kanserinde 39 hasta (39K), kolon kanserinde 17 hasta (11K, 6E), mide kanserinde 16 hasta (7K, 9E) mevcut olup toplamda 72 hastanın doku analizi parametreleri incelenmiştir.

Portal venöz faz abdomen BT’de elde olunan veriler incelendiğinde birinci düzey doku analizi parametrelerinden skewness ($p=0,037$), variance ($p=0,039$) ile ikinci düzey doku analizi parametrelerinden contrast ($p=0,016$), SRE ($p=0,004$), LRE ($p=0,008$), GLNU ($p=0,019$), RLNU ($p=0,018$) olmak üzere toplamda 7 parametrede istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara ulaşılmıştır (Tablo 6).

İstatistiksel olarak anlamlı bulunan bu parametrelerde farklılığın hangi alt gruptan kaynaklandığını saptamak amacıyla tamamlayıcı testler yapılmış olup düzeltme işlemi Bonferroni doğrulaması ile sağlanmıştır (Tablo 7).

Skewness ve variance parametresinde over – kolon tümörü, over – mide tümörü ve kolon – mide tümörü ayrımında istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmamıştır. Over – kolon tümörlerinin ayrımında SRE parametresi ($p=0,003$) ve LRE parametresi ($p=0,012$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Over – mide tümörlerinin ayrımında contrast parametresi ($p=0,023$) istatistiksel olarak anlamlıdır. Kolon – mide tümörlerinin ayrımında GLNU parametresi ($p=0,015$) ve RLNU parametresi ($p=0,016$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 6. Over, Kolon ve Mide Malignitelerinde Doku Analizi Parametre Değerleri

Doku parametreleri	Over kanseri (n=39)	Kolon kanseri (n=17)	Mide kanseri (n=16)	p
Mean	42,8±18	34,5±19,3	34,7±20,2	0,194 ¹
Median	44,5±18,4	35,8±19,5	35,3±20,5	0,149 ¹
Skewness	-0,671 (-2,807 – -0,117)	-0,387 (-2,132 – 0,219)	-0,454 (-1,507 – 0,121)	0,037
Kurtosis	1,456 (-0,596 – 14,034)	0,485 (-0,189 – 6,312)	0,569 (-0,587 – 6,855)	0,176
Variance	172,7 (38,2 – 831,3)	128,8 (56,2 – 757,7)	105 (48,9 – 482,2)	0,039
Uniformity	0,242±0,067	0,268±0,059	0,275±0,065	0,174 ¹
Contrast	1,969 (0,647 – 10,823)	1,592 (0,862 – 4,876)	1,144 (0,664 – 4,443)	0,016
Correlation	0,349±0,124	0,368±0,143	0,382±0,125	0,679 ¹
Sum average	209,8±3,6	208,1±3,8	208,1±4	0,187 ¹
Sum entropy	5,76 (4,8 – 6,17)	5,73 (4,75 – 6,25)	5,7 (4,86 – 6,13)	0,63
Sum variance	125,8 (73,2 – 241,9)	117,8 (66,8 – 226,4)	165,9 (99,2 – 226,7)	0,13
Short run emphasis	0,877 (0,763 – 0,939)	0,82 (0,739 – 0,892)	0,868 (0,677 – 0,918)	0,004
Long run emphasis	1,8 (1,3 – 2,67)	2,18 (1,58 – 3,09)	1,99 (1,51 – 3,55)	0,008
GLNU	61,8 (12,7 – 1016,5)	156,5 (9,5 – 357)	39,4 (6,7 – 370,9)	0,019
RLNU	214,6 (42,1 – 2938)	412 (35,9 – 1176,9)	113,1 (11,7 – 822)	0,018
LGLRE	0,009 (0,003 – 0,026)	0,01 (0,002 – 0,019)	0,012 (0,003 – 0,035)	0,332
HGLRE	10987±377	10816±405	10821±422	0,205 ¹
LGLZE	0,01 (0,003 – 0,029)	0,011 (0,002 – 0,021)	0,012 (0,003 – 0,037)	0,252
HGLZE	10861±378	10743±422	10728±407	0,41 ¹

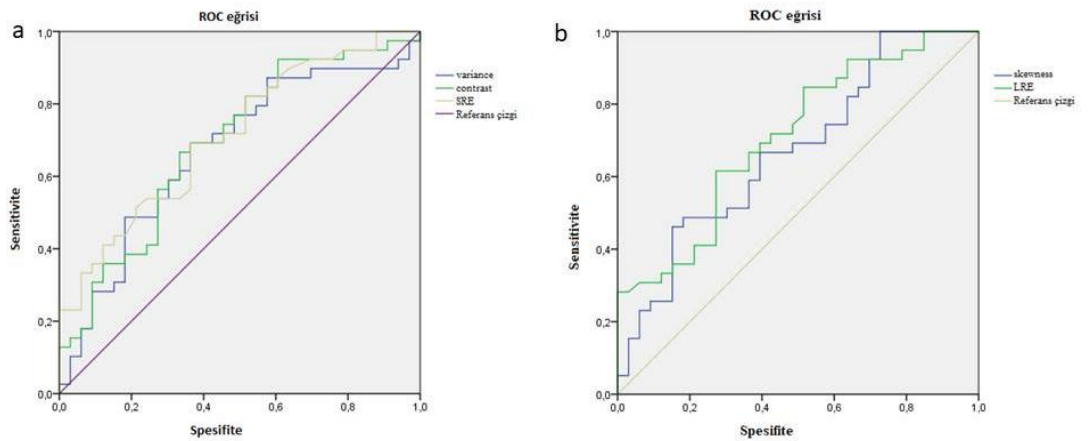
¹: Normal dağılıma uyan parametreleri göstermekte olup işaretin bulunmadığı değerler normal dağılıma uymamaktadır.

Tablo 7. Over, Kolon ve Mide Malignitelerinin Karşılaştırılmasında Anlamlı Çıkan Parametrelerin Post Hoc Analizi

Doku Parametreleri	Over – Kolon	Over – Mide	Kolon - Mide
Skewness	0,050	0,339	1
Variance	0,296	0,058	1
Contrast	0,199	0,023	1
Short run emphasis	0,003	0,28	0,598
Long run emphasis	0,012	0,14	1
GLNU	0,335	0,246	0,015
RLNU	0,717	0,105	0,016

Tüm parametrelerde Dunn testi kullanılmıştır.

Over, kolon ve mide malignitelerinde yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı sonuç veren parametrelerde (Tablo 6’ da gösterilmiştir) over malignitesini diğer iki gruptan ayırt etmede kullanılabilecek eşik değerlerin tespiti için ROC analizi yapılmıştır (Şekil 16).



Şekil 18. Variance, Contrast ve SRE Parametrelerinin ROC Eğrisi (a) ile Skewness ve LRE Parametrelerinin ROC Eğrisi (b)

ROC analizi sonucuna göre variance parametresi için eşik değeri 139,3 olarak belirlendiğinde iki grubu birbirinden ayırmada sensitivitesi %69,2 spesifitesi %63,6 olarak bulunmuştur (“Eğri altındaki alan”, EAA=0,67).

Contrast parametresi için eşik değeri 1,635 olarak belirlendiğinde sensitivite %69,2 spesifite %63,6 olarak bulunmuştur (EAA=0,692).

SRE parametresi için eşik değeri 0,859 olarak belirlendiğinde sensitivite %69,2 spesifite %63,6 olarak bulunmuştur (EAA=0,712).

Skewness parametresi için eşik değeri -0,484 olarak belirlendiğinde sensitivite %66,7 spesifite %60,6 olarak bulunmuştur (EAA=0,671).

LRE parametresi için eşik değeri 1,955 olarak belirlendiğinde sensitivite %66,7 spesifite %63,6 olarak bulunmuştur (EAA=0,712).

ROC analizinde değerlendirilen parametrelere ait p değerleri ve detaylı bilgiler Tablo 8’de açıklanmıştır.

Tablo 8. Over Kanseri ile Mide ve Kolon Kanseri Ayırımında Kullanılan Parametrelerin ROC Analizi

Parametre	EAA (%95 güvenlik aralığı)	Eşik değer	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	p
Variance	0,67 (0,543 – 0,797)	139,3	69,2	63,6	0,014
Contrast	0,692 (0,568-0,815)	1,635	69,2	63,6	0,005
SRE	0,712 (0,594-0,829)	0,859	69,2	63,6	0,002
Skewness	0,671 (0,546-0,796)	-0,484	66,7	60,6	0,013
LRE	0,709 (0,59-0,827)	1,955	66,7	63,6	0,002

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda BT doku analizi kullanılarak peritoneal karsinomatosis etyolojisinde sık olarak bulunan primer tümör odaklarının tespit edilebilirliğini araştırdık.

Peritoneal karsinomatosis, peritoneal yüzeylere kanser hücrelerinin yayılması olarak tanımlanır. Sıklıkla jinekolojik maligniteler ve gastrointestinal maligniteler peritoneal kaviteye yayılma potansiyeline sahiptir. Bu durum genellikle hastalığın ilerlemesi ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Bazı durumlarda uzak metastaz olmadan intraabdominal malignitelerin izole olarak peritoneal kaviteye yayılması görülmüştür (56).

Radyolojik olarak peritoneal karsinomatosis görülen vakalarda genellikle bu duruma yol açabilecek malign odak saptanabilir. Ancak okült bir primer kanser varlığında tümör odağını saptamak her zaman mümkün olmamaktadır. Ayrıca senkron tümörü olup peritoneal karsinomatosis gelişen hastalar da mevcuttur. Bu tür durumlarda tümör odağının saptanabilmesi için doku özelliklerini kullanmak primer tümör tespitinde yardımcı olabilir.

Radyoloji pratiğinde ileri düzey görüntülemeler tanı koymada yaygın olarak kullanılsa da görüntülemeye dayalı tanı koymanın temelinde radyologların çıplak gözle görüntüleri değerlendirmesi yer almaktadır. Görsel değerlendirme çoğunlukla öznel olup tanı koyma süreci kişinin tecrübesi, bilgi birikimi, fiziksel ve ruhsal durumu gibi nedenlerden etkilenebilir.

Radyolojik görüntülerde piksel veya voksel düzeyinde konvansiyonel görüntülerde görsel olarak seçilemeyecek düzeyde çok fazla veri bulunmaktadır. İnsan gözüyle seçilebilenden daha fazla olan bu veriler çeşitli yöntemler ile niceliksel hale getirilebilir. Her dokuda hücresel düzeyde farklılıklar mevcut olduğu için bu farklılıkların tespitinde doku analizi yöntemlerinin etkinliği ön plana çıkmaktadır.

Doku analizi, görüntülerdeki gri seviye değerlerini ölçerek objektif bir değerlendirme sağlama amacı gütmektedir. Medikal görüntülerden elde edebileceği nicel verileri değerlendirerek bireye özgü tedavi planı oluşturmada yardımcı olabilir.

Doku analizi ile ilgili yapılan çalışmalar son yıllarda giderek artış göstermektedir. BT tabanlı değerlendirmeler yapılabileceği gibi literatürde MRG,

PET/BT, USG, mamografi gibi görüntüleme modaliteleri kullanılarak da yapılmış çok sayıda çalışma mevcuttur. Benign – malign tümör ayrımında, düşük – yüksek dereceli malign tümörlerin ayrımında, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde doku analizi yöntemlerini kullanan çeşitli çalışmalar mevcuttur (109-114).

Doku analizi yöntemlerinin kullanılabileceği ücretli ve ücretsiz çeşitli yazılımlar mevcuttur. Bu programlarda doku özelliği çıkarma teknikleri arasında evrensel bir standardizasyon bulunmamaktadır. İlerleyen dönemlerde bu yöntemlerin standardize hale getirilebilmesi parametrelerin genelleştirilebilmesinde ve tekrarlanabilir olmasında önemli bir yere sahiptir.

Meier ve ark. yüksek dereceli ovaryen seröz karsinomu olan 88 hastada yaptıkları çalışmada BT doku analizi ile genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır (115). Çalışmalarında MATLAB (MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, United States) yazılımını kullanmışlardır. Hastalar arasındaki doku heterojenitesini kümelendirerek çalışmışlardır. Yüksek “variance” değerleri daha düşük sağkalımla ilişkili bulunmuştur. Yüksek “entropy” değerleri de daha düşük genel sağkalımla ilişkili bulunmuştur. “Entropy” gri seviye yoğunluklarının dağılımındaki rastgeleliği gösterir. Her iki parametrenin de artmış tümör heterojenitesi ve buna bağlı olarak azalmış sağkalımla ilişkili olabileceği düşünüldü.

Park ve ark. insidental olarak saptanan 348 benign, 79 malign over lezyonu olan hastada BT tekstür analizinin kullanılabilişliğini araştırmışlardır (116). Çalışmalarında TexRAD (Cambridge, England) yazılımını kullanmışlardır. Çalışmalarında mean, standart sapma, entropy, skewness parametrelerinin benign ve malign gruplar arasında farklılık gösterdiğini saptamışlardır. Hücrel varyasyon, tümör vaskülaritesinin dağılımı, ekstraselüler matriks, kanama ve nekroz tümör heterojenitesini yansıtan, malignitenin iyi bilinen bir özelliğidir. Mean ve standart sapma lezyonun solid ve kistik bileşenlerinin dağılımını gösterirken entropi tümör heterojenitesinin ölçümünde kullanılabilecek bir parametredir. Benign lezyonların daha homojen dağılım gösterdiği düşünüldüğünde belirtilen parametrelerdeki farklılıklar bu görüşü desteklemektedir.

Rizzo ve ark. tarafından yapılan, yüksek dereceli over seröz kanseri olan 101 hastanın, BT doku analizi ile rezidü tümör ve 12 aylık hastalık progresyonu

arasındaki ilişki araştırılmıştır (117). Çalışmalarında IBEX tool (Imaging Biomarker Explorer Software, v. 1.0β) yazılımını kullanmışlardır. Çeşitli doku analizi parametrelerinde anlamlı sonuçlar elde etmişlerdir. Ortalamanın üzerinde “GLCM_InverseVariance” değeri rezidü tümör ve 12 aylık hastalık progresyonu için yüksek risk olarak bulunmuştur. Bu parametre homojen olan lezyonlarda birbirine benzer değerler oluştuğu için sayısal olarak daha küçük değerler ile kendini gösterir. Sonuçlarına göre kabaca küçük kitleleri gösteren “compactness” parametresi, lezyon içi rastgeleliği değerlendiren “GLCM_InformationMeasureCorr2” parametresi ve “GLCM_InverseVariance” parametresi rezidü tümör riski ile ilişkilidir.

Negreros-Osuna ve ark. evre 4 kolorektal kanseri olan 145 hasta üzerinde yaptığı BT doku analizi çalışmasında doku özelliklerinin BRAF mutasyonu ve 5 yıllık sağkalım ile ilişkisini araştırmışlardır (118). Çalışmalarında TexRAD (Cambridge, England) yazılımını kullanmışlardır. Hem filtresiz hem de düşük, orta ve yüksek uzaysal ölçekleme faktörleri kullanarak filtreli görüntüler üzerinden değerlendirme yapmışlardır. Doku analizi parametrelerinden standart sapma ve “pozitif piksellerin ortalaması (mean value of positive pixels=MPP)” BRAF mutant tümörlerde vahşi tip BRAF tümörlerine oranla daha düşük bulunmuştur. Ayrıca skewness değeri -0,75’ten küçük olan ve mean değeri 17,76’dan büyük olan hastalarda 5 yıllık genel sağkalım oranının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Sandrasegaran ve ark. 60 hasta içeren çalışmasında pankreas kanserinde BT doku analizinin kullanılabilirliğini araştırmışlardır (119). Çalışmalarında TexRAD (Cambridge, England) yazılımını kullanmışlardır. Çeşitli uzaysal ölçekleme faktörleri kullanarak filtresiz ve filtreli olarak değerlendirme yapmışlardır. Orta uzaysal filtredeki “MPP” parametresi düşük genel sağkalımla ilişkili bulunmuştur. Ayrıca orta uzaysal filtrede değerlendirilen doku analizi parametrelerinde “MPP” ve “kurtosis” için artan değerlerde genel sağkalımı düşürdüğü anlaşılmış ve kötü prognozu belirlemede en iyi parametrelerin “MPP” ve “kurtosis” olduğu sonucuna varılmıştır. Genel olarak artmış hücresel heterojeniteye neden olan tümörlerde artmış entropy, artmış kurtosis ve pozitif skewness değerleri görülür. Bu çalışmada da artmış kurtosis değerlerinin düşük sağkalımla ilişkili olması tümör heterojenitesini ve dolayısıyla tümör agresifliğini düşündürmektedir.

Liu ve ark. 107 hasta bulunan çalışmasında mide kanserinin histopatolojik özelliklerinin tahmininde BT doku analizinin etkinliğini araştırmışlardır (120). Arteryel ve portal faz BT görüntüleri Image Analyzer 1.0 (China) programında değerlendirilmiştir. Portal faz BT görüntülerinde mean ve maksimum parametrelerinin mide kanserinin diferansiyasyon derecesi ve Lauren sınıflandırması ile önemli ölçüde ters korelasyon içerisinde olduğu gösterilmiştir. Bu durum neoanjiyogenezde oluşturulan disfonksiyonel vasküler yapıların geçirgenliğine bağlı olabilir. Arteryel faz BT görüntülerinde ise standart sapma ve entropy parametrelerinin vasküler invazyonu olan mide kanserlerinde olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur. Minimum parametresi ise vasküler invazyonu olanlarda daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca diffüz tip mide kanserlerinde mean ve maksimum parametrelerinin intestinal tip mide kanserlerine göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur. Bu durum diffüz tip mide kanserlerinde fonksiyonel vasküler yapıların daha homojen olmasına ve disfonksiyonel damarların geçirgenliğinin daha fazla olmasına bağlı olabilir.

Csutak ve ark. 29 benign, 23 malign peritoneal efüzyonu olan hastada BT doku analizinin rolünü araştırmışlardır (121). Görüntülerin değerlendirilmesinde MaZda v5 programı kullanılmıştır. Benign – malign efüzyon ayrımında en başarılı doku analizi parametresi “Inverse Difference Moment” olarak bulunmuş olup benign grupta daha yüksek değerler izlenmiştir. Bu parametre lokal homojeniteyi göstermektedir. Piksel çiftlerinin gri skala değerleri birbirine yakın olduğunda değeri yükselir. Çalışmada GLNU ve RLNU parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşamamıştır. Malign grupta daha fazla heterojenite beklenilmektedir. Ancak çalışmada benign grubun kendi içinde heterojen dağılım göstermesi, enfeksiyöz ve abse gibi nedenlerin de dahil edilmesi malignite ile olan heterojenliğin kaybolmasına yol açmış olabilir. Ayrıca farklılıkların hücresellik tarafından mı yoksa sıvının fiziksel veya biyokimyasal özellikleri tarafından mı oluştuğu netlik kazanmamıştır.

Bizim çalışmamızda jinekolojik ve jinekolojik dışı maligniteler grubunda mean ($p=0,027$), median ($p=0,015$), skewness ($p=0,004$), kurtosis ($p=0,005$), sum average ($p=0,02$), RLNU ($p=0,044$), HGLRE ($p=0,029$) parametreleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup bu parametrelerden yapılan lojistik regresyon

analizinde iki grup arasında primer tümör odağı ayrımında anlamlı sonuçlar saptanmamıştır.

İntraabdominal maligniteler kendi içinde jinekolojik, gastrointestinal sistem ve pankreatikobiliyer sistem maligniteleri olarak sınıflandırıldığında skewnes ($p=0,039$), contrast ($p=0,029$), SRE ($p=0,006$) ve LRE ($p=0,021$) parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulunmuştur. Jinekolojik maligniteler ile pankreatikobiliyer sistem malignitelerinin grup karşılaştırmasında bu parametrelerde anlamlı farklılık bulunmamıştır. Jinekolojik maligniteler ile gastrointestinal sistem malignitelerinin grup karşılaştırmasında skewnes ($p=0,039$), contrast ($p=0,029$), SRE ($p=0,006$) ve LRE ($p=0,021$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Gastrointestinal sistem ile pankreatikobiliyer sistem malignitelerinin grup karşılaştırmasında SRE ($p=0,005$) ve LRE ($p=0,029$) parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar mevcuttur. Bu durum farklı tümör tiplerinin hücresel düzeydeki heterojenite farklılıklarına bağlanabilir.

Peritoneal karsinomatozisin önemli nedenlerinden olan over, kolon ve mide maligniteleri karşılaştırıldığında skewness ($p=0,037$), variance ($p=0,039$), contrast ($p=0,016$), SRE ($p=0,004$), LRE ($p=0,008$), GLNU ($p=0,019$), RLNU ($p=0,018$) parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar izlenmiştir. Üçlü karşılaştırmada anlamlı farklılık gösteren skewness ve variance parametrelerinde gruplar arası karşılaştırmada anlamlı farklılık izlenmedi ($p \geq 0,05$). Over-kolon kanseri ayrımında SRE ($p=0,003$) ve LRE ($p=0,012$) parametreleri, over-mide kanseri ayrımında contrast ($p=0,023$) parametresi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Kolon-mide kanseri ayrımında ise GLNU ($p=0,015$) ve RLNU ($p=0,016$) parametresi istatistiksel olarak anlamlı idi. Bu durumun tümör heterojenitesine ve tümörlerin agresifliğine bağlı olduğu düşünülmüştür.

Over tümörlerini kolon ve mide tümörlerinden ayırt etmek için anlamlı farklılık bulunan parametrelere ROC analizi yapılmıştır. Bu parametreler için sensitivite ve spesifite oranları belirtilerek primer tümör odağının tespiti için kullanılabilecek eşik değerler elde olunmuştur. Bu eşik değerler daha geniş hasta sayısına sahip serilerde yapılabilecek çalışmalar ile daha yüksek sensitivite ve spesifite oranlarına sahip olarak tanı koyma sürecinde radyologlara yardımcı olabilir.

Çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları mevcuttur. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının nispeten azlığı ve bazı gruplardaki cinsiyet dağılım dengesizliği bunlardan birisidir. Alt gruplar arasındaki homojen olmayan dağılım da kısıtlılıklar arasındadır. Bir diğer kısıtlılık bazı tümörlerde (örn. mide kanseri) hücresel olarak farklı tiplerin bulunmasıdır. Ayrıca kullanılan doku analizi programı kendi içerisinde standardize edilmeye çalışılsa da farklı yazılımlar arası standardizasyon eksikliği de kısıtlılıklar arasında gösterilebilir. Çalışmamızda doku analizi programında 3 boyutlu VOI kullanımı 2 boyutlu ROI kullanımına göre daha avantajlı olmasına rağmen lezyonun tamamının örneklenmemesi de bir diğer kısıtlılıktır.



6. SONUÇ

Abdominal implantlarda orijin aldığı tümörün heterojenitesine veya agresifliğine göre farklı doku özellikleri görülebilmektedir. Özellikle okült tümör varlığında veya senkron tümörlerde peritoneal karsinomatozise neden olan primer odak saptanmasında radyolojik açıdan zorluklar mevcuttur. Bu tür durumlarda doku analizi yöntemleri hekimlere yardımcı olabilecek noninvaziv bir yöntemdir.

Literatürde peritoneal karsinomatozise neden olan farklı tümörlerin doku analizi ile ilgili çeşitli yayınlar olsa da implantlardan primer tümör odağını saptamaya yönelik net bir çalışma bulunmamaktadır. Daha geniş hasta serilerinde ve homojen dağılan alt gruplarda yapılacak BT veya MRG tabanlı doku analizi yöntemleri ile yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip çeşitli doku analizi parametreleri bulunabilir.

Doku analizi yöntemleri kullanılarak primer tümör odağını tespit etmek hızlı bir şekilde patolojik tanının netleştirilip tedavi sürecine geçilmesine olanak sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Healy J, Reznek R. Peritoneal anatomy. *Imaging*. 2000;12(1):1-9.
2. Patel CM, Sahdev A, Reznek RH. CT, MRI and PET imaging in peritoneal malignancy. *Cancer Imaging*. 2011;11(1):123.
3. Diop A, Fontarensky M, Montoriol P-F, Da Ines D. CT imaging of peritoneal carcinomatosis and its mimics. *Diagnostic and interventional imaging*. 2014;95(9):861-72.
4. Kusamura S, Baratti D, Zaffaroni N, Villa R, Laterza B, Balestra MR, et al. Pathophysiology and biology of peritoneal carcinomatosis. *World journal of gastrointestinal oncology*. 2010;2(1):12.
5. Wu T, Gaw N, Xu Y, Li J, Wang L, Fu Y, et al. Quantitative imaging system for cancer diagnosis and treatment planning: An interdisciplinary approach. *Leading Developments from INFORMS Communities*. 2017:153-77.
6. Pannu HK, Oliphant M. The subperitoneal space and peritoneal cavity: basic concepts. *Abdominal imaging*. 2015;40(7):2710-22.
7. Michailova KN, Usunoff KG. Serosal membranes (pleura, pericardium, peritoneum): normal structure, development and experimental pathology. 2006.
8. Solass W, Horvath P, Struller F, Königsrainer I, Beckert S, Königsrainer A, et al. Functional vascular anatomy of the peritoneum in health and disease. *Pleura and peritoneum*. 2016;1(3):145-58.
9. Blackburn SC, Stanton MP, editors. *Anatomy and physiology of the peritoneum*. *Seminars in pediatric surgery*; 2014: Elsevier.
10. Sheehan D. The afferent nerve supply of the mesentery and its significance in the causation of abdominal pain. *Journal of Anatomy*. 1933;67(Pt 2):233.
11. Meyers MA. *Dynamic radiology of the abdomen: normal and pathologic anatomy*: Springer Science & Business Media; 2000.
12. Kalra A, Wehrle CJ, Tuma F. *Anatomy, abdomen and pelvis, peritoneum*. StatPearls [Internet]: StatPearls publishing; 2021.
13. Collins D, Hogan AM, O'Shea D, Winter DC. The omentum: anatomical, metabolic, and surgical aspects. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2009;13(6):1138-46.
14. Wasnik AP, Maturen KE, Kaza RK, Al-Hawary MM, Francis IR. Primary and secondary disease of the peritoneum and mesentery: review of anatomy and imaging features. *Abdominal imaging*. 2015;40(3):626-42.
15. Tăranu T, Varlam H, Marta G, Antohe D. The arterial system of the greater omentum. *Revista Medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi*. 1998;102(1-2):139-42.
16. Elmohr MM, Blair KJ, Menias CO, Nada A, Shaaban AM, Sandrasegaran K, et al. The Lesser Sac and Foramen of Winslow: Anatomy, Embryology, and CT Appearance of Pathologic Processes. *American Journal of Roentgenology*. 2020;215(4):843-51.
17. Kastelein AW, Vos LM, de Jong KH, van Baal JO, Nieuwland R, van Noorden CJ, et al., editors. *Embryology, anatomy, physiology and pathophysiology of the peritoneum and the peritoneal vasculature*. *Seminars in cell & developmental biology*; 2019: Elsevier.
18. de Bakker BS, de Jong KH, Hagoort J, de Bree K, Besselink CT, de Kanter FE, et al. An interactive three-dimensional digital atlas and quantitative database of human development. *Science*. 2016;354(6315):aag0053.
19. Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH. *Larsen's human embryology*: Elsevier Health Sciences; 2014.
20. van Baal JO, van Noorden CJ, Nieuwland R, Van de Vijver KK, Sturk A, van Driel WJ, et al. Development of peritoneal carcinomatosis in epithelial ovarian cancer: a review. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 2018;66(2):67-83.
21. Sandoval P, Jiménez- Heffernan JA, Rynne- Vidal Á, Pérez- Lozano ML, Gilsanz Á, Ruiz-Carpio V, et al. Carcinoma- associated fibroblasts derive from mesothelial cells via mesothelial- to-mesenchymal transition in peritoneal metastasis. *The Journal of pathology*. 2013;231(4):517-31.
22. Li J, Chen X, Yu S. The ultrastructure of vesicle-containing cells and ER-cells of human peritoneum. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*. 1996;178(4):365-7.
23. Van Baal J, Van de Vijver K, Nieuwland R, Van Noorden C, Van Driel W, Sturk A, et al. The histophysiology and pathophysiology of the peritoneum. *Tissue and Cell*. 2017;49(1):95-105.
24. Mutsaers SE. The mesothelial cell. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2004;36(1):9-16.
25. Evanko SP, Tammi MI, Tammi RH, Wight TN. Hyaluronan-dependent pericellular matrix. *Advanced drug delivery reviews*. 2007;59(13):1351-65.
26. Wang ZB, Li M, Li JC. Recent advances in the research of lymphatic stomata. *The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology*. 2010;293(5):754-61.

27. Yurchenco PD. Basement membranes: cell scaffoldings and signaling platforms. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2011;3(2):a004911.
28. Witz CA, Montoya-Rodriguez IA, Cho S, Centonze VE, Bonewald LF, Schenken RS. Composition of the extracellular matrix of the peritoneum. *The Journal of the Society for Gynecologic Investigation: JSGI*. 2001;8(5):299-304.
29. Knudsen P. The peritoneal elastic lamina. *Journal of anatomy*. 1991;177:41.
30. Holmdahl L. The role of fibrinolysis in adhesion formation. *The European journal of surgery Supplement:= Acta chirurgica Supplement*. 1997(577):24-31.
31. Cheong Y, Laird S, Li T, Shelton J, Ledger W, Cooke I. Peritoneal healing and adhesion formation/reformation. *Human reproduction update*. 2001;7(6):556-66.
32. Awonuga AO, Belotte J, Abuanzeh S, Fletcher NM, Diamond MP, Saed GM. Advances in the pathogenesis of adhesion development: the role of oxidative stress. *Reproductive sciences*. 2014;21(7):823-36.
33. Aguilera A, Yáñez-Mo M, Selgas R, Sánchez-Madrid F, López-Cabrera M. Epithelial to mesenchymal transition as a triggering factor of peritoneal membrane fibrosis and angiogenesis in peritoneal dialysis patients. *Curr Opin Investig Drugs*. 2005;6(3):262-8.
34. Krediet RT, Lindholm B, Rippe B. Pathophysiology of peritoneal membrane failure. *Peritoneal Dialysis International*. 2000;20(4 suppl):22-42.
35. Sangisetty SL, Miner TJ. Malignant ascites: A review of prognostic factors, pathophysiology and therapeutic measures. *World journal of gastrointestinal surgery*. 2012;4(4):87.
36. Valle M, Degl'Innocenti M, Bertelli R, Facchetti P, Perfumo F, Fenoglio D, et al. Antigen-presenting function of human peritoneum mesothelial cells. *Clinical & Experimental Immunology*. 1995;101(1):172-6.
37. Liu J, Geng X, Li Y. Milky spots: omental functional units and hotbeds for peritoneal cancer metastasis. *Tumor Biology*. 2016;37(5):5715-26.
38. DeMeo JH, Fulcher AS, Austin Jr RF. Anatomic CT demonstration of the peritoneal spaces, ligaments, and mesenteries: normal and pathologic processes. *Radiographics*. 1995;15(4):755-70.
39. Tirkes T, Sandrasegaran K, Patel AA, Hollar MA, Tejada JG, Tann M, et al. Peritoneal and retroperitoneal anatomy and its relevance for cross-sectional imaging. *Radiographics*. 2012;32(2):437-51.
40. Takeyama N, Gokan T, Ohgiya Y, Satoh S, Hashizume T, Hataya K, et al. CT of internal hernias. *Radiographics*. 2005;25(4):997-1015.
41. Osiro SB, Cunningham D, Shoja MM, Tubbs RS, Gielecki J, Loukas M. Article Commentary: The Twisted Colon: A Review of Sigmoid Volvulus. *The American Surgeon*. 2012;78(3):271-9.
42. Solass W, Struller F, Horvath P, Königsrainer A, Sipos B, Weinreich F-J. Morphology of the peritoneal cavity and pathophysiological consequences. *Pleura and peritoneum*. 2016;1(4):193-201.
43. Low RN. MR imaging of the peritoneal spread of malignancy. *Abdominal imaging*. 2007;32(3):267-83.
44. Woodward PJ, Hosseinzadeh K, Saenger JS. From the archives of the AFIP: radiologic staging of ovarian carcinoma with pathologic correlation. *Radiographics*. 2004;24(1):225-46.
45. Karaosmanoglu D, Karcaaltincaba M, Oguz B, Akata D, Özmen M, Akhan O. CT findings of lymphoma with peritoneal, omental and mesenteric involvement: peritoneal lymphomatosis. *European journal of radiology*. 2009;71(2):313-7.
46. Capobianco A, Cottone L, Monno A, Manfredi AA, Rovere-Querini P. The peritoneum: healing, immunity, and diseases. *The Journal of pathology*. 2017;243(2):137-47.
47. Akram S, Pardi DS, Schaffner JA, Smyrk TC. Sclerosing mesenteritis: clinical features, treatment, and outcome in ninety-two patients. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2007;5(5):589-96.
48. Kamisawa T, Takuma K, Egawa N, Tsuruta K, Sasaki T. Autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing disease. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2010;7(7):401-9.
49. Lugo-Olivieri C, Taylor G. CT differentiation of large abdominal lymphangioma from ascites. *Pediatric radiology*. 1993;23(2):129-30.
50. Levy AD, Shaw JC, Sobin LH. Secondary tumors and tumorlike lesions of the peritoneal cavity: imaging features with pathologic correlation. *Radiographics*. 2009;29(2):347-73.
51. Müller AM, Söndgen D, Strunz R, Müller K-M. Gliomatosis peritonei: a report of two cases and review of the literature. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2002;100(2):213-22.
52. Levy AD, Arnáiz J, Shaw JC, Sobin LH. Primary peritoneal tumors: imaging features with pathologic correlation. *Radiographics*. 2008;28(2):583-607.

53. Attanoos R, Gibbs A. Pathology of malignant mesothelioma. *Histopathology*. 1997;30(5):403-18.
54. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, et al. Peritoneal carcinomatosis from non- gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2000;88(2):358-63.
55. Raptopoulos V, Gourtsoyiannis N. Peritoneal carcinomatosis. *European radiology*. 2001;11(11):2195-206.
56. Coccolini F, Gheza F, Lotti M, Virzi S, Iusco D, Ghermandi C, et al. Peritoneal carcinomatosis. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2013;19(41):6979.
57. Ikeguchi M, Oka A, Tsujitani S, Maeta M, Kaibara N. Relationship between area of serosal invasion and intraperitoneal free cancer cells in patients with gastric cancer. *Anticancer research*. 1994;14(5B):2131-4.
58. Helm CW. Current status and future directions of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of ovarian cancer. *Surgical Oncology Clinics*. 2012;21(4):645-63.
59. Vergote I. Role of surgery in ovarian cancer: an update. *Acta Chirurgica Belgica*. 2004;104(3):246-56.
60. Schorge JO, Garrett LA, Annekathryn Goodman M. Cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer: quo vadis? *Oncology*. 2011;25(10):928.
61. Wang N-S. The regional difference of pleural mesothelial cells in rabbits. *American Review of Respiratory Disease*. 1974;110(5):623-33.
62. Dobbie JW, Pavlina T, Lloyd J, Johnson RC. Phosphatidylcholine synthesis by peritoneal mesothelium: its implications for peritoneal dialysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 1988;12(1):31-6.
63. Topley N. The host's initial response to peritoneal infection: the pivotal role of the mesothelial cell. *Peritoneal Dialysis International*. 1995;15(2):116-7.
64. Mutsaers SE, Bishop JE, McGrouther G, Laurent GJ. Mechanisms of tissue repair: from wound healing to fibrosis. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 1997;29(1):5-17.
65. Lemoine L, Sugarbaker P, Van der Speeten K. Pathophysiology of colorectal peritoneal carcinomatosis: role of the peritoneum. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(34):7692.
66. Jayne D. Molecular biology of peritoneal carcinomatosis. *Peritoneal Carcinomatosis*. 2007:21-33.
67. Hirohashi S. Inactivation of the E-cadherin-mediated cell adhesion system in human cancers. *The American journal of pathology*. 1998;153(2):333-9.
68. Brabletz T, Hlubek F, Spaderna S, Schmalhofer O, Hiendlmeyer E, Jung A, et al. Invasion and metastasis in colorectal cancer: epithelial-mesenchymal transition, mesenchymal-epithelial transition, stem cells and β -catenin. *Cells tissues organs*. 2005;179(1-2):56-65.
69. Khawar IA, Kim JH, Kuh H-J. Improving drug delivery to solid tumors: priming the tumor microenvironment. *Journal of Controlled Release*. 2015;201:78-89.
70. Sugarbaker PH. Observations concerning cancer spread within the peritoneal cavity and concepts supporting an ordered pathophysiology. *Peritoneal carcinomatosis: principles of management*. 1996:79-100.
71. Müller J, Yoshida T. Interaction of murine peritoneal leukocytes and mesothelial cells: in vitro model system to survey cellular events on serosal membranes during inflammation. *Clinical immunology and immunopathology*. 1995;75(3):231-8.
72. Takatsuki H, Komatsu S, Sano R, Takada Y, Tsuji T. Adhesion of gastric carcinoma cells to peritoneum mediated by $\alpha 3 \beta 1$ integrin (VLA-3). *Cancer research*. 2004;64(17):6065-70.
73. Mutsaers SE, Wilkosz S. Structure and function of mesothelial cells. *Peritoneal Carcinomatosis*. 2007:1-19.
74. Gerber SA, Rybalko VY, Bigelow CE, Lugade AA, Foster TH, Frelinger JG, et al. Preferential attachment of peritoneal tumor metastases to omental immune aggregates and possible role of a unique vascular microenvironment in metastatic survival and growth. *The American journal of pathology*. 2006;169(5):1739-52.
75. Ma PC, Maulik G, Christensen J, Salgia R. c-Met: structure, functions and potential for therapeutic inhibition. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2003;22(4):309-25.
76. Gentile A, D'alessandro L, Lazzari L, Martinoglio B, Bertotti A, Mira A, et al. Met-driven invasive growth involves transcriptional regulation of Arhgap12. *Oncogene*. 2008;27(42):5590-8.

77. Yonemura Y, Endou Y, Yamaguchi T, Nojima N, Kawamura T, Fujimura T, et al. Roles of VLA-2 and VLA-3 on the formation of peritoneal dissemination in gastric cancer. *International Journal of Oncology*. 1996;8(5):925-31.
78. Kataoka H, Tanaka H, Nagaike K, Uchikawa S, Itoh H. Role of cancer cell-stroma interaction in invasive growth of cancer cells. *Human cell*. 2003;16(1):1-14.
79. Tahara K, Mimori K, Inuma H, Iwatsuki M, Yokobori T, Ishii H, et al. Serum matrix-metalloproteinase-1 is a bona fide prognostic marker for colorectal cancer. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(12):3362-9.
80. Bhowmick NA, Neilson EG, Moses HL. Stromal fibroblasts in cancer initiation and progression. *Nature*. 2004;432(7015):332-7.
81. Davies D, Farmer S, White J, Senior P, Warnes S, Alexander P. Contribution of host-derived growth factors to in vivo growth of a transplantable murine mammary carcinoma. *British journal of cancer*. 1994;70(2):263-9.
82. Olcina M, Leszczynska K, Senra J, Isa N, Harada H, Hammond E. H3K9me3 facilitates hypoxia-induced p53-dependent apoptosis through repression of APAK. *Oncogene*. 2016;35(6):793-9.
83. Iafrate F, Ciolina M, Sammartino P, Baldassari P, Rengo M, Lucchesi P, et al. Peritoneal carcinomatosis: imaging with 64-MDCT and 3T MRI with diffusion-weighted imaging. *Abdominal imaging*. 2012;37(4):616-27.
84. Pannu HK, Bristow RE, Montz FJ, Fishman EK. Multidetector CT of peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Radiographics*. 2003;23(3):687-701.
85. Funicelli L, Travaini L, Landoni F, Trifirò G, Bonello L, Bellomi M. Peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer: the role of CT and [18F] FDG-PET/CT. *Abdominal imaging*. 2010;35(6):701-7.
86. Walkey M, Friedman A, Sohotra P, Radecki P. CT manifestations of peritoneal carcinomatosis. *American Journal of Roentgenology*. 1988;150(5):1035-41.
87. Forstner R, Hricak H, White S. CT and MRI of ovarian cancer. *Abdominal imaging*. 1995;20(1):2-8.
88. Kawamoto S, Urban BA, Fishman EK. CT of epithelial ovarian tumors. *Radiographics*. 1999;19(suppl_1):S85-S102.
89. Hanbidge AE, Lynch D, Wilson SR. US of the peritoneum. *Radiographics*. 2003;23(3):663-85.
90. Jacquet P, Jelinek JS, Steves MA, Sugarbaker PH. Evaluation of computed tomography in patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer*. 1993;72(5):1631-6.
91. Hamrick-Turner J, Chiechi MV, Abbitt PL, Ros PR. Neoplastic and inflammatory processes of the peritoneum, omentum, and mesentery: diagnosis with CT. *Radiographics*. 1992;12(6):1051-68.
92. Coakley FV, Choi PH, Gougoutas CA, Pothuri B, Venkatraman E, Chi D, et al. Peritoneal metastases: detection with spiral CT in patients with ovarian cancer. *Radiology*. 2002;223(2):495-9.
93. Low RN, Barone RM, Lacey C, Sigeti JS, Alzate GD, Sebrechts CP. Peritoneal tumor: MR imaging with dilute oral barium and intravenous gadolinium-containing contrast agents compared with unenhanced MR imaging and CT. *Radiology*. 1997;204(2):513-20.
94. Koh D-M, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *American Journal of Roentgenology*. 2007;188(6):1622-35.
95. Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, Carvalho S, Van Stiphout RG, Granton P, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis. *European journal of cancer*. 2012;48(4):441-6.
96. Lambin P, Leijenaar RT, Deist TM, Peerlings J, De Jong EE, Van Timmeren J, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. *Nature reviews Clinical oncology*. 2017;14(12):749-62.
97. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data. *Radiology*. 2016;278(2):563-77.
98. Ganesan B, Miles KA. Quantifying tumour heterogeneity with CT. *Cancer imaging*. 2013;13(1):140.
99. Davnall F, Yip CS, Ljungqvist G, Selmi M, Ng F, Sanghera B, et al. Assessment of tumor heterogeneity: an emerging imaging tool for clinical practice? *Insights into imaging*. 2012;3(6):573-89.
100. Chicklore S, Goh V, Siddique M, Roy A, Marsden PK, Cook GJ. Quantifying tumour heterogeneity in 18F-FDG PET/CT imaging by texture analysis. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2013;40(1):133-40.

101. Ng F, Ganeshan B, Kozarski R, Miles KA, Goh V. Assessment of primary colorectal cancer heterogeneity by using whole-tumor texture analysis: contrast-enhanced CT texture as a biomarker of 5-year survival. *Radiology*. 2013;266(1):177-84.
102. Ganeshan B, Panayiotou E, Burnand K, Dizdarevic S, Miles K. Tumour heterogeneity in non-small cell lung carcinoma assessed by CT texture analysis: a potential marker of survival. *European radiology*. 2012;22(4):796-802.
103. Park HJ, Lee SM, Song JW, Lee SM, Oh SY, Kim N, et al. Texture-based automated quantitative assessment of regional patterns on initial CT in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: relationship to decline in forced vital capacity. *American journal of Roentgenology*. 2016;207(5):976-83.
104. Dagainawala N, Li B, Buch K, Yu H, Tischler B, Qureshi MM, et al. Using texture analyses of contrast enhanced CT to assess hepatic fibrosis. *European journal of radiology*. 2016;85(3):511-7.
105. Parekh V, Jacobs MA. Radiomics: a new application from established techniques. Expert review of precision medicine and drug development. 2016;1(2):207-26.
106. Lubner MG, Smith AD, Sandrasegaran K, Sahani DV, Pickhardt PJ. CT texture analysis: definitions, applications, biologic correlates, and challenges. *Radiographics*. 2017;37(5):1483-503.
107. Duvauferrier R, Bezy J, Bertaud V, Toussaint G, Morelli J, Lasbleiz J. Texture analysis software: integration with a radiological workstation. *Quality of Life through Quality of Information*: IOS Press; 2012. p. 1030-4.
108. Galloway MM. Texture analysis using gray level run lengths. *Computer graphics and image processing*. 1975;4(2):172-9.
109. Wei M, Du Y, Wu X, Su Q, Zhu J, Zheng L, et al. A benign and malignant breast tumor classification method via efficiently combining texture and morphological features on ultrasound images. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. 2020;2020.
110. Erdim C, Yardimci AH, Bektas CT, Kocak B, Koca SB, Demir H, et al. Prediction of benign and malignant solid renal masses: machine learning-based CT texture analysis. *Academic radiology*. 2020;27(10):1422-9.
111. Ananda Resmi S, Thomas T. Texture Description of low grade and high grade Glioma using Statistical features in Brain MRIs. *Int J of Recent Trends in Engineering and Technology*. 2010;4(3).
112. Zhang X, Xu X, Tian Q, Li B, Wu Y, Yang Z, et al. Radiomics assessment of bladder cancer grade using texture features from diffusion- weighted imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2017;46(5):1281-8.
113. Meng Y, Zhang C, Zou S, Zhao X, Xu K, Zhang H, et al. MRI texture analysis in predicting treatment response to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer. *Oncotarget*. 2018;9(15):11999.
114. Liu J, Mao Y, Li Z, Zhang D, Zhang Z, Hao S, et al. Use of texture analysis based on contrast- enhanced MRI to predict treatment response to chemoradiotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2016;44(2):445-55.
115. Meier A, Veeraraghavan H, Nougaret S, Lakhman Y, Sosa R, Soslow RA, et al. Association between CT-texture-derived tumor heterogeneity, outcomes, and BRCA mutation status in patients with high-grade serous ovarian cancer. *Abdominal Radiology*. 2019;44(6):2040-7.
116. Park H, Qin L, Guerra P, Bay CP, Shinagare AB. Decoding incidental ovarian lesions: use of texture analysis and machine learning for characterization and detection of malignancy. *Abdominal Radiology*. 2021;46(6):2376-83.
117. Rizzo S, Botta F, Raimondi S, Origgi D, Buscarino V, Colarieti A, et al. Radiomics of high-grade serous ovarian cancer: association between quantitative CT features, residual tumour and disease progression within 12 months. *European radiology*. 2018;28(11):4849-59.
118. Negreros-Osuna AA, Parakh A, Corcoran RB, Pourvaziri A, Kambadakone A, Ryan DP, et al. Radiomics texture features in advanced colorectal cancer: correlation with BRAF mutation and 5-year overall survival. *Radiology: Imaging Cancer*. 2020;2(5).
119. Sandrasegaran K, Lin Y, Asare-Sawiri M, Taiyini T, Tann M. CT texture analysis of pancreatic cancer. *European radiology*. 2019;29(3):1067-73.
120. Liu S, Liu S, Ji C, Zheng H, Pan X, Zhang Y, et al. Application of CT texture analysis in predicting histopathological characteristics of gastric cancers. *European radiology*. 2017;27(12):4951-9.
121. Csutak C, Ștefan P-A, Lupean R-A, Lenghel LM, Miha CM, Lebovici A. Computed tomography in the diagnosis of intraperitoneal effusions: The role of texture analysis. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*. 2021;21(4):488.

ÖZET

PERİTONEAL KARSİNOMATOZİSLİ OLGULARDA PRİMER TÜMÖR ODAĞININ SAPTANMASINDA BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ DOKU ANALİZİNİN ETKİNLİĞİ

Mustafa Alper BOZKURT

Radyoloji Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ/Konya,2022

Amaç: Peritoneal karsinomatozis sıklıkla jinekolojik ve gastrointestinal sistem tümörlerinden kaynaklanan peritoneal yüzeylere kanser hücrelerinin yayılmasıdır. Radyolojik olarak peritoneal karsinomatozise neden olan primer tümör odağı her zaman tespit edilememektedir. Okült bir tümör varlığında odak tespiti oldukça zorlaşmaktadır. Çalışmamızda peritoneal karsinomatozise neden olan primer tümör odağının tespitinde Bilgisayarlı Tomografi doku analizinin etkinliğini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2017 ile Aralık 2021 tarihleri arasında radyolojik olarak peritoneal karsinomatozis tanısı konulan hastaların, tanının ilk tespit edildiği portal venöz faz abdomen BT görüntüleri tarandı. Histopatolojik olarak over kanseri tanısı olan 39 hasta, endometrium kanseri tanısı olan 8 hasta, kolon kanseri tanısı olan 17 hasta, pankreas kanseri tanısı olan 11 hasta, akciğer kanseri tanısı olan 5 hasta, mide kanseri tanısı olan 16 hasta, meme kanseri tanısı olan 4 hasta ve kolanjiyoselüler kanser tanısı olan 5 hasta olmak üzere toplamda 105 hasta çalışmaya dahil edildi. Portal venöz faz abdomen BT görüntüleri Local Image Features Extraction (LIFEx) v7.2.0 programında değerlendirildi. Nodüler implantlara aksiyel planda ardışık görüntülerden ROI çizilerek 3 boyutlu VOI oluşturuldu. Toplamda 19 adet doku analizi parametresi (mean, median, skewness, kurtosis, variance, uniformity, contrast, correlation, sum average, sum entropy, sum variance, short run emphasis, long run emphasis, gray level non uniformity, run length non uniformity, low gray level run emphasis, high gray level run emphasis, low gray level zone emphasis, high gray level zone emphasis) ölçüldü. Elde edilen veriler SPSS 22.0 programı ile değerlendirildi. Anlamlılık düzeyi olarak $p<0,05$ kabul edildi.

Bulgular: Hastalar jinekolojik ve jinekolojik olmayan maligniteler olarak gruplandırıldığında mean ($p=0,027$), median ($p=0,015$), skewness ($p=0,004$), kurtosis ($p=0,005$), sum average ($p=0,02$), RLNU ($p=0,044$), HGLRE ($p=0,029$) parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulundu. Yapılan lojistik regresyon analizinde bu parametrelerin jinekolojik ile jinekolojik olmayan maligniteler arasında primer tümör ayrımında tanıya katkısı saptanmadı.

Jinekolojik, gastrointestinal ve pankreatikobiliyer sistem maligniteleri olarak gruplandırıldığında 4 parametrede anlamlı sonuçlar bulundu ($p<0,05$). Jinekolojik maligniteler ile pankreatikobiliyer sistem malignitelerinin karşılaştırmasında mevcut parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bulgu saptanmadı. Jinekolojik maligniteler ile gastrointestinal sistem malignitelerinin karşılaştırmasında skewnes ($p=0,039$), contrast ($p=0,029$), SRE ($p=0,006$) ve LRE parametreleri ($p=0,021$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Gastrointestinal sistem ile pankreatikobiliyer sistem malignitelerinin karşılaştırmasında SRE ($p=0,005$) ve LRE ($p=0,029$) parametreleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Çalışmamızda en geniş hasta sayısına sahip 3 alt grup over, kolon ve mide tümörleri olup kendi aralarında karşılaştırıldı. Parametrelerden 7 tanesinde anlamlı sonuçlar bulundu ($p<0,05$). Over kanserini kolon ve mide kanserinden ayırt etmek için ROC analizi yapıldı. En faydalı parametreler contrast (eşik değeri=1,635, sensitivite=%69,2, spesifite=%63,6, EAA=0,692) ve SRE (eşik değeri=0,859, sensitivite %69,2, spesifite %63,6, EAA=0,712) olarak bulundu.

Sonuç: Abdominal implantlarda kaynaklandığı tümörün agresifliğine veya heterojenitesine göre farklı doku özellikleri görülebilmektedir. Okült tümör varlığında veya senkron tümörlerde peritoneal karsinomatozise neden olan tümör odağının saptanmasında BT doku analizi yöntemleri radyologlara yardımcı olabilir..

Anahtar kelimeler: peritoneal karsinomatozis; bilgisayarlı tomografi; doku analizi



SUMMARY

EFFECTIVENESS OF COMPUTERIZED TOMOGRAPHY TEXTURE ANALYSIS IN DETERMINING THE PRIMARY TUMOR FOCUS IN CASES WITH PERITONEAL CARCINOMATOSIS

Aim: Peritoneal carcinomatosis is the spread of cancer cells to the peritoneal surfaces, often resulting from gynecological and gastrointestinal tract tumors. The primary tumor focus causing peritoneal carcinomatosis cannot always be detected radiologically. In the presence of an occult tumor, focal detection becomes very difficult. In our study, we aimed to investigate the effectiveness of Computed Tomography texture analysis in the detection of the primary tumor focus causing peritoneal carcinomatosis.

Method: Portal venous phase abdominal CT images of patients diagnosed with peritoneal carcinomatosis radiologically between January 2017 and December 2021 were scanned. Histopathologically 39 patients diagnosed with ovarian cancer, 8 patients with endometrial cancer, 17 patients with colon cancer, 11 patients with pancreatic cancer, 5 patients with lung cancer, 16 patients with gastric cancer, 4 patients with breast cancer and 5 patients with a diagnosis of cholangiocellular cancer, a total of 105 patients were included in the study. Portal venous phase abdominal CT images were evaluated in Local Image Features Extraction (LIFEx) v7.2.0 program. 3D VOI was created by drawing ROI from consecutive images on the nodular implants in the axial plane. A total of 19 tissue analysis parameters (mean, median, skewness, kurtosis, variance, uniformity, contrast, correlation, sum average, sum entropy, sum variance, short run emphasis, long run emphasis, gray level non uniformity, run length non uniformity, low gray level run emphasis, high gray level run emphasis, low gray level zone emphasis, high gray level zone emphasis) were measured. The data obtained were evaluated with the SPSS 22.0 program. The significance level was accepted as $p < 0.05$.

Results: When patients were grouped as gynecological and non-gynecological malignancies, mean ($p=0.027$), median ($p=0.015$), skewness ($p=0.004$), kurtosis ($p=0.005$), sum average ($p=0.02$), RLNU ($p=0.044$), HGLRE ($p=0.029$) parameters were statistically significant. In the logistic regression analysis, these parameters did not contribute to the diagnosis in the differentiation of primary tumors between gynecological and non-gynecological malignancies.

When grouped as gynecological, gastrointestinal and pancreaticobiliary system malignancies, significant results were found in 4 parameters ($p < 0.05$). In the comparison of gynecological malignancies and pancreaticobiliary system malignancies, no statistically significant finding was found in the current parameters. Skewness ($p=0.039$), contrast ($p=0.029$), SRE ($p=0.006$) and LRE parameters ($p=0.021$) were statistically significant in the comparison of gynecological malignancies and gastrointestinal system malignancies. SRE ($p=0.005$) and LRE ($p=0.029$) parameters were statistically significant in the comparison of gastrointestinal system and pancreaticobiliary system malignancies.

In our study, the 3 subgroups with the largest number of patients were ovarian, colon and stomach tumors and were compared among themselves. Significant results were found in 7 of the parameters ($p < 0.05$). ROC analysis was performed to differentiate ovarian cancer from colon and stomach cancer. The most useful parameters were contrast (cut-off=1,635, sensitivity=69.2%, specificity=63.6%, AUC=0.692) and SRE (cut-off=0.859, sensitivity 69.2%, specificity 63.6%, AUC=0.712).

Conclusion: Different tissue properties can be seen in abdominal implants, depending on the aggressiveness or heterogeneity of the tumor from which it originates. In the presence of occult tumors or in synchronous tumors, CT texture analysis methods can help radiologists in detecting the tumor focus causing peritoneal carcinomatosis.

Keywords: peritoneal carcinomatosis; computed tomography; texture analysis