

**T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
RADYOLOĞİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI**

**KRONİK HEPATİT OLGULARINDA FİBROZİS DERECEŚİNİN
ARFI (ACOUSTIC RADIATION FORCE IMPULSE)
ELASTOGRAFİ DEĞERLERİ İLE DİFÜZYON MRG
BULGULARI ARASINDA KORELASYONUN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Mehmet SERİNDERE
Hv. Tbp. Kd. Ütğm.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Radyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

**ANKARA
2015**

T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞI

KRONİK HEPATİT OLGULARINDA FİBROZİS DERECEŚİNİN
ARFI (ACOUSTIC RADIATION FORCE IMPULSE)
ELASTOGRAFİ DEĞERLERİ İLE DİFUZYON MRG
BULGULARI ARASINDA KORELASYONUN
KARŞILAŞTIRILMASI

Mehmet SERİNDERE
Hv. Tbp. Kd. Ütğm.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Radyoloji Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI
Mutlu SAĞLAM
Prof. Hv. Tbp.Kd.Alb

ANKARA
2015

GATA Askeri Tıp Fakóltesi Dekanlığına / GATA Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Müdürlüğüne:

‘Kronik hepatit olgularında fibrozis derecesinin ARFI (Acoustic Radiation Force
Impulse) Elastografi değerleri ile difuzyon MRG bulgularının arasında korelasyonun
karşılaştırması’ konulu bu çalışma jürimiz tarafından Radyoloji Anabilim Dalı’nda
uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Prof. Hv. Tbp. Kd. Alb. Mutlu SAğLAM

Üye : Prof. Tbp. Kd. Alb. Mustafa TAŞAR

Üye : Prof. Dr. Okan AKHAN

Yedek Üye : Prof. Hv. Tbp. Kd. Alb. M. Şahin UğUREL

Yedek Üye : Prof. Dr. Deniz AKATA

ONAY:

Hv. Tbp. Kd. Ütğm. Mehmet SERİNDERE’nin 22.06.2015 tarihinde savunduğu bu
tez Akademi Kurulu’nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun
görölmüş ve kabul edilmiştir.

HAYATİ BİLGİÇ

Profesör Tabip Tümamiral

GATA Komutanı Bilimsel

Yardımcısı, Askeri Tıp Fakóltesi

Dekanı ve Eğitim Hastanesi Baştabibi

TEŞEKKÜR

‘Kronik hepatit olgularında fibrozis derecesinin ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) Elastografi değerleri ile difüzyon MRG bulguları arasında korelasyonun karşılaştırması’ konulu tez Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Askeri Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı Başkanlığı’nın 30.05.2014 tarih 8000-259-14/1560 sayılı yazısı ile verilmiş ve çalışmaya başlanmıştır.

Kronik hepatit olgularında perkütan karaciğer biyopsi ile belirlenen fibrozis derecelerinin; non-invaziv yöntemler olan ARFI elastografi değerleri ile difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme bulgularının (DA-MRG) korelasyon karşılaştırılmıştır.

Eğitim süresince birikim ve tecrübelerini benimle paylaşan Prof.Dr.Mustafa TAŞAR’a, tezi hazırlamam sırasında büyük çaba harcayan, hiçbir zaman bilimsel katkı, destek ve ilgisini esirgemeyen Prof.Dr.Mutlu SAĞLAM’a, radyoloji pratiğini geliştirmem de katkıları olan çok değerli öğretim üyeleri Prof.Dr.M.Şahin UĞUREL’e, Prof.Dr.Fatih ÖRS’e, Doç.Dr.Uğur BOZLAR’a, Doç.Dr.H.Tuba SANAL’a, Doç.Dr Bülent KARAMAN’a, Doç.Dr.Bilal BATTAL’a, Doç.Dr.Veysel AKGÜN’e, Yrd.Doç.Dr.Salih HAMCAN’a, bilgi ve becerilerimi arttırmama katkıda bulunan sağlayan kliniğimizin uzman doktorları Dr. Sebahattin SARI ve Dr. Tuncer ERGİN’e en derin şükran ve saygılarımı sunarım.

İyi ve kötü günlerimizi paylaştığımız, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, GATA Radyoloji Anabilim Dalı’nda özveriyle çalışan diğer tüm personele teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemi sağlayan, tüm yaşamımda desteklerini hissettiğim aileme, uzun eğitim hayatım boyunca sabrını ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen eşim Dr. Gözde SERİNDERE’ye sonsuz minnet ve sevgilerimi sunarım.

ÖZET

Kronik hepatit olgularında fibrozis derecesinin ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) Elastografi değerleri ile difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme bulgularının (DA-MRG) karşılaştırılması

Bu çalışmanın amacı; kronik hepatitli olgularında perkütan karaciğer biyopsisi ile belirlenen fibrozis evrelerinin; doku elastisitesi hakkında kantitatif bilgi veren ARFI elastografi ile dokulardaki su moleküllerinin difüzyonu hakkında kantitatif ölçümlerin yapılabildiği difüzyon MRG bulgularıyla karşılaştırılarak korelasyonun araştırılmasıdır.

Bu prospektif çalışmada Eylül 2014 ile Mayıs 2015 tarihleri arasında 20-50 yaş aralığında karaciğer perkütan iğne biyopsisi ile kanıtlanmış 46 kronik hepatit olgusuna, ARFI elastografi ile shearwave hızları ölçüldü. Daha sonra 3.0 Tesla MR cihazında karaciğere yönelik difüzyon MRG yapıldı (DA-MRG). Apparent difusion coefficient (ADC) haritalarından ölçümler yapılarak ISHAK sınıflamasında fibrozis evrelerine göre karşılaştırıldı.

Karşılaştırılan grupları arasında yaş, cinsiyet, BKİ (beden kitle indeksi) oranları arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p < 0.05$). 1. Karşılaştırma grubunda ($F0$ & $F1 \leq$), ARFI değerlerinin AUC, sensitivite, spesifite değerleri sırasıyla 0.784, %87, %60 iken ADC için bu değerler 0.718, %80, %66 bulundu. 2. Karşılaştırma grubunda ($F2 \geq$ & $F3 \leq$) ARFI değerlerinin AUC, sensitivite, spesifite değerleri sırasıyla 0.917, %80, %86 iken ADC değerleri 0.778, %90, %66 hesaplandı. 3. Karşılaştırma grubunda ARFI değerlerinin AUC, sensitivite, spesifite değerleri sırasıyla 0.977, %100, %95 ölçüldü. Bu karşılaştırma grubundaki olguların ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P = 0.132$).

Perkütan karaciğer biyopsisi, hepatik fibrozisin evrelemesinde altın standart olma özelliğini korumakla beraber non invaziv yöntemler her geçen gün daha önem kazanmaktadır. Bu yöntemlerin başında gelen ARFI elastografi ve DA-MRG ile yapılan karşılaştırmada; fibrozisin varlığını ortaya koymada, belirgin fibrozisi belirlemede ve siroz tanısında ARFI elastografi; DA-MRG' ye göre daha güvenilir bir tetkik olarak değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit, Elastografi, ARFI, ADC, 3.0 Tesla MR

Yazar Adı: Dr. Mehmet SERİNDERE

Danışman: Prof. Hv. Tbp. Kd. Alb. Mutlu SAĞLAM

SUMMARY

Comparison of ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) Elastography Values and diffusion weighted MRI in fibrosis stages in cases of chronic hepatitis

The aim of this study is to research correlation of fibrosis stages in cases of chronic hepatitis, by comparison shearwave elastography and diffusion weighted MRI.

In this prospective study, between the dates of August 2014 and May 2015, in chronic hepatitis cases for the age groups 20-50 years, the shear wave velocity was measured with using the liver ultrasonography and ARFI elastography measurements. Thereafter, liver diffusion weighted imaging was performed at 3.0 Tesla MR machine. In ultrasonography, average values of ARFI were measured. Apparent diffusion coefficient (ADC) values were measured, comparison was performed according to histopathologic fibrosis stages based on ISHAK classification.

Between groups, with regards to age, gender and BMI rates, a significant difference was not found ($p < 0.05$). AUC, sensitivity and specificity values of ARFI were 0.784, %87, %60; for ADC 0.718, %80, %66 in 1. comparison group ($F0$ & $F1 \leq$) respectively. In 2. comparison group ($F2 \geq$ & $F3 \leq$) AUC, sensitivity, specificity values of ARFI were 0.917, %80, %86; for ADC 0.778, %90, %66 respectively. In 3. comparison group AUC, sensitivity, specificity values of ARFI was 0.977, %100, %95, a significant difference was not found for the values of ADC ($p = 0.132$).

Percutaneous liver biopsy is gold standart for staging hepatic fibrosis but non invasive methods become important day by day. ARFI elastography is more valuable technique than DW-MRI for showing existence of fibrosis, signifiant fibrosis and diagnosing cirrhosis.

Key Words: Chronic hepatitis, ultrasonography, elastography, liver, ARFI, diffusion weighted MRI, ADC, 3.0 Tesla MRI

Author: Mehmet SERINDERE, MD

Counsellor: Mutlu SAGLAM, MD, Prof.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ONAY SAYFASI	i
TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
2.1. KARACİĞER ANATOMİSİ.....	2
2.1.1. Karaciğerin Ligamentleri	2
2.1.2. Karaciğerin Lobar ve Segmenter Anatomisi.....	3
2.1.3. Karaciğerin Vasküler Anatomisi.....	4
2.1.3.1. Portal Venöz Anatomi Ve Varyasyonları	4
2.1.3.2. Hepatik Arteriyel Anatomi ve Varyasyonları	5
2.1.3.3. Hepatik Venöz Anatomi Ve Varyasyonları	6
2.1.4 Biliyer Sistem Anatomisi	7
2.1.5 Karaciğerin Lenfatikleri	8
2.4.6 Karaciğerin İnnervasyonu	8
2.1.7 Karaciğerde İzlenen Varyasyonlar	8
2.2 KARACİĞER HİSTOLOJİSİ.....	9
2.3 KARACİĞER FİZYOLOJİSİ.....	9
2.4.KARACİĞER EMBRİYOLOJİSİ	10

2.5.KARACİĞER FİBROZİSİ	11
2.5.1. Fibrozisin Tanımı ve Etyolojisi.....	11
2.5.2.Karaciğer Fibrozisinin Patofizyolojisi	12
2.5.3. Karaciğer Fibrozisinde Skorelama Sistemleri	12
2.6.KRONİK VİRAL HEPATİTLER.....	19
2.6.1. Kronik Hepatit B	19
2.6.2. Kronik Hepatit C	21
2.6.3. Otoimmün Hepatit.....	22
2.6.4. Non Alkolik Steatohepatit.....	24
2.7. KARACİĞER GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....	26
2.7.1.Ultrasonografi	26
2.7.1.1.Akusitik Force Impulse (ARFI) Elastografi.....	26
2.7.1.2.Karaciğerin Ultrasonografik Değerlendirilmesinde Normal Bulguları.....	27
2.7.1.3. Kronik Hepatit Ve Siroz Olgularında Ultrasonografi Bulguları...	27
2.7.2. Bilgisayarlı Tomografi	28
2.7.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	29
2.7.3.1.Difüzyon Ağırlıklı MRG.....	29
2.7.4. Konvansiyonel Anjiyografi.....	31
2.7.5. Radyonüklid Görüntüleme	32
2.8. DİAGNOSTİK KARACİĞER BİYOPSİSİ.....	32
2.8.1. Endikasyon ve Kontraendikasyonları	32
2.8.2. Hasta Hazırlığı ve Biyopsi Tekniği.....	33
2.8.3. Komplikasyonlar	34
GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. HASTA SEÇİM	36
3.2.KARACİĞERE YÖNELİK ARFI ELASTOGRAFI TETKİKİ	35

3.3. MRG PROTOKOLÜ.....	36
3.4 MRG VERİLERİNİN ANALİZİ	36
3.5. KARACİĞER BİYOPSİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	37
3.6. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM.....	37
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ	48
7. KAYNAKLAR	49



KISALTMALAR

ADC	: Apparent diffusion coefficient
AUC	: Area of under the curve
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ARFI	: Acoustic Radiation Force Impulse
BKİ	: Beden kitle indeksi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CMV	: Sitomegalovirüs Virüs
DA-MRG	: Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme
EBV	: Epstein Bar Virüsü
FOV	: Field of view
HBV	: Hepatit B Virüsü
HCV	: Hepatit C Virüsü
HSK	: Hepatik Saha Kanalı
HSV	: Herpes Simplex Virüs
HÜ	: Hounsfield Ünitesi
İVK	: Inferior vena kava
KHB	: Kronik Hepatit B

KHC	: Kronik Hepatit C
LGA	: Left Gastrik Arter
LHA	: Left Hepatik Arter
NASH	: Non Alkolik Steatohepatit
NPD	: Negatif Prediktif Değer
OİH	: Otoimmün Hepatit
PPD	: Pozitif prediktif değer
PV	: Portal Ven
RF	: Radyofrekans
RHA	: Right Hepatik Arter
ROC	: Receiver operating characteristics
ROI	: Region of interest
T	: Tesla
SMA	: Superior Mezenterik Arter
TIPS	: Transhepatik İntrahepatik Portosistemik Şant
USG	: Ultrasonografi
VZV	: Varisella Zoster Virüsü

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo.2.1. Karaciğer Segmental Anatomisinin Farklı Sınıflandırmaları	4
Tablo.2.2. Michels Sınıflamasına Göre Hepatik Arter Varyasyonları	6
Tablo 2.3. Knodell Sınıflaması.....	14
Tablo 2.4. Scheuer Sınıflaması.....	15
Tablo 2.5. METAVIR Sınıflaması	16
Tablo 2.6. Modifiye Knodall Sınıflaması (ISHAK), Aktivite indeksi	17
Tablo 2.7. Modifiye Knodall Sınıflaması (ISHAK), Kronisite indeksi	18
Tablo.2.8. Skorelama Sistemlerinin Karşılaştırılması.....	18
Tablo 2.9. TC Sağlık Bakanlığına Yıllara Göre Bildirilen HBV Vaka ve Ölüm Sayıları, Morbidite ve Mortalite Hızları.....	20
Tablo 2.10. Otoimmün Hepatit Tiplerinin Karşılaştırılması	23
Tablo 2.11. Karaciğer Yağlanması Ultrasonografi Bulguları.....	25
Tablo.2.12. Karaciğer Biyopsi Endikasyonları	33
Tablo.2.13. Karaciğer Biyopsi Kontraendikasyonları.....	33
Tablo 2.14. Karaciğer Perkütan Biyopsi Komplikasyonları ve Görülme Sıklıkları..	34
Tablo 4.1. Hastalık gruplarının fibrozis evrelerine göre dağılımı	40

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1. Shearwave dalgalarının oluşumunun şematik gösterimi.....	27
Şekil 2.2. Shearwave dalgalarının ölçümünün gösterimi.....	27
Şekil 3.1. ARFI elastografide ROI'nin yerleştirilmesi.....	36
Şekil 3.2. İş istasyonunda ADC değeri ölçümü	37
Şekil.4.1. 1.Karşılaştırma grubunda ARFI ve ADC değerlerine ait ROC eğrisi	40
Şekil 4.2. 2.Karşılaştırma grubunda ARFI ve ADC değerlerine ait ROC eğrisi	41
Şekil.4.3. 3.Karşılaştırma grubunda ARFI değerlerine ait ROC eğrisi	42

1. GİRİŞ VE AMAÇ

ARFI elastografi son yıllarda yaygın olarak kullanılmaya başlanan ve dokuların uygulanan kuvvete karşı oluşturdıkları cevaba göre doku karakterizasyonu hakkında bilgi veren güncel bir yöntemdir. İlk defa 1987 yılında ultrason elastografinin dokuları görüntülemeye kullanılabileceği ortaya konmuştur (1,2). Bu yöntemle dış kuvvet uygulanan doku ve çevresinde oluşan değişiklikler USG ile ölçülerek dokuların elastik özellikleri kantitatif ve kalitatif olarak belirlenebilmektedir.

Karaciğer radyolojik olarak değerlendirilmesinde USG genellikle ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. USG Elastografinin de katkısıyla diffüz karaciğer hastalıklarında ve fokal karaciğer lezyonlarının karakterizasyonunda önemli yer tutmaktadır (3). DA-MRG ise konvansiyonel MRG sekanslarına ek olarak birçok patoloji hakkında ek bilgiler verebilen bir görüntüleme yöntemidir.

Kronik hepatit hastalarında fibrozis evresinin belirlenmesi uygun tedavi yöntemleri ile siroza ilerlemeyi engelleme ve uygulanan tedaviye cevabın belirlenmesi açısından büyük öneme sahiptir. Günümüzde perkütan karaciğer biyopsisi fibrozis evrelemesinde altın standart tanı testi özelliğini korumaktadır.

Bu çalışmada karaciğer fibrozisine belirlemede güncel görüntüleme yöntemlerinden olan ARFI elastografi ile DA-MRG bulgularının diagnostik performansı karşılaştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 KARACİĞER ANATOMİSİ

Karaciğer ortalama 1.4-1.6 kg ağırlığı ile vücudun en büyük solid organıdır. Karaciğer yumuşak esnek bir organ olup abdominal kavitenin üst kısmında, sağ hipokondriak, epigastrium ve sol hipokandriak bölgede yer almaktadır. Sağ 7-11'inci kaburgaların arkasındadır. Diafragma, karaciğeri plevra, akciğerler, perikardium ve kalpten ayırır. Karaciğerin konveks üst yüzü (facies diafragmatika) diafragma kubbesinin alt yüzünün şekline uyar. Diafragmatik yüz ile diafragma arasında recessus subphrenicus isimli potansiyel bir aralık vardır (4). Facies visceralis veya arka alt yüz komşu organlara uygun şekil alır ve bu sebeple şekli düzensizdir. Bu yüz özefagusun pars abdominalisi, mide, duodenum, hepatik fleksura, sağ böbrek, sağ adrenal gland ve safra kesesi ile temas halindedir. İnferior vena kava loju, safra kesesi loju ve çıplak alan dışında karaciğerin tamamı “Glisson kapsülü” denilen periton ile çevrilidir.

2.1.1. Karaciğerin Ligamentleri

Karaciğeri örten periton yaprakları komşu organlara ve diafragmaya atlarken bir takım bağlar yapar.

Falsiform, yuvarlak ve koroner ligamentler karaciğeri diafragma ve karın ön duvarına bağlar. Glisson kapsülü iki yaprağa ayrılarak diafragmaya yapışır. Bu iki periton yaprağı anterior ve posterior koroner ligament adını alır. Bu ligament karaciğeri diafragmaya bağlayan esas yapıdır. Bu ligamentin yaprakları arasında kalan peritonsuz alan area nuda (çıplak alan) olarak isimlendirilir. Bu bağlar sağda ve solda trianguler ligamentleri oluşturur. Önde ise anterior ve posterior ligamentler birleşerek falsiform ligamenti oluşturur. Falsiform ligament karaciğeri ön duvara bağlar. Falsiform ligament içinde, umbilikustan portal venin sol dalına giden sol umbilikal ven kalıntısı “ligamentum teres hepatis” bulunur.

Gastrohepatik ligament karaciğer ve mideyi birbirine bağlar. Porta hepatisten duodenum 1. parçasına giden bağa hepatoduodenal ligament denir. Bu iki ligament omentum minusu oluşturur.

Falsiform ligament ve ligamentum teres karaciğeri yüzeyel olarak sağ ve sola ayırır. Ancak bu ayırım karaciğerin cerrahi-fonksiyonel anatomisi ile uygunluk göstermez.

Porta hepatis; portal ven, hepatik arter ve safra kanallarından oluşur. Önde sağ ve sol hepatik safra kanalları, arkada portal ven, ortada hepatica propria arteri bulunur.

2.1.2 Karaciğerin Lobar ve Segmenter Anatomisi

Karaciğerin her birinin kendi vasküler beslenmesi olan ve diğer karaciğer parankimini etkilemeden rezeke edilebilecek fonksiyonel segmentlerden oluştuğu ilk olarak 1957'de Fransız cerrah Couinaud (5) ve 1957'de Goldsmith - Woodburne'un çalışmaları ile tanımlanmıştır (6). Bu anatomik tanımlama günümüzde cerrahi yaklaşımı kolaylaştırması nedeniyle birçok cerrah tarafından tercih edilmektedir.

Karaciğerin segmenter anatomisinin temelini oluşturan iki adet major vasküler sistem vardır; 2 hepatopedal sistem (arterial ve portal venöz sistem), ve drenajı sağlayan hepatik venöz sistem. Goldsmith ve Woodburne'un sınıflaması üç major hepatik venin dağılımını baz alır. Buna göre karaciğer üç loba ayrılır; sağ lob, sol lob ve kaudat lob. Orta hepatik ven karaciğeri sağ ve sol loba ayırır. Sağ lob sağ hepatik venle anterior ve posterior segmentlere bölünür. Sol lob, sol hepatik venle medial ve lateral segmentlere bölünür. Bu sınıflamada 4 segment olup (sağ anterior, sağ posterior, sol medial, sol lateral) kaudat lob ayrılmış segmenttir.

Couinaud ve Bismuth portal ve hepatik venlerin dallanmasını esas alarak karaciğeri segment ve subsegmentlere ayırmıştır. Orta hepatik ven karaciğeri sağ ve sol loba böler. Her biri sağ ve sol hepatik venler ile medial ve lateral sektörlere bölünür. 4 sektör vardır; sağ lateral, sağ medial, sol lateral, sol medial. Her biri sağ ve sol ana portal dallar doğrultusunda çizilen hayali transvers hat ile superior ve inferior segmentlere bölünür. Böylece karaciğerin üç dikey ve bir yatay düzlem tarafından oluşturulan II, III, IV (IVa-IVb), V, VI, VII, ve VIII olarak sıralanan 8 subsegmenti ve 1 segmenti (segment I) tanımlanır. Bu 8 segment frontal bakışta saat dönüş yönünde numaralandırılır. Couinaud ve Bismuth sınıflandırması arasındaki fark, Couinaud sınıflandırılmasındaki sol medial segmentin (IV) Bismuth sınıflandırmasında sol superomedial (IVa) ve sol inferomedial (IVb) segmentlere ayrılmasıdır (Tablo 2.1). Kaudat lob (segment I-Spiegel lobu) işlev açısından

bağımsız bir segmenttir. Venöz drenajı küçük venler aracılığı ile doğrudan İVK' ya olur.

Tablo.2.1. Karaciğer Segmental Anatomisinin Farklı Sınıflandırmaları

KLASİK ANATOMİ	ANATOMİK SEGMENT	COINAUD SINIFLAMASI (1957)	BİZMUTH SINIFLAMASI (1982)	GOLDSMITH VE WOODBURNE SINIFLAMASI (1957)
Kaudat lob (Spiegel lobu)	Kaudat lob	I	I	Kaudat lob
Sol lob	Sol superior lateral seg	II	II	Sol lateral segment
	Sol inferior lateral seg		III	Sol lateral segment
Kuadrat lob	Sol medial segment	IV	IVa, IVb	Sol medial segment
Sağ lob	Sağ ant-sup segment	VIII	VIII	Sağ anterior segment
	Sağ ant-inf segment	V	V	
	Sağ post-sup segment	VII	VII	Sağ posterior segment
	Sağ post-inf segment	VI	VI	

2.1.3. Karaciğerin Vasküler Anatomisi

Karaciğer kan akımı portal ven, hepatik arter ve hepatik ven tarafından düzenlenir. Karaciğer portal ven ve hepatik arterin ikisinden de beslenir. Portal ven, intestinal sistem ve dalaktan gelen az oksijenli venöz kanı taşımaya rağmen, hepatositlerin oksijen ihtiyacının yarısını karşılar. Karaciğere gelen total kan hacminin $\frac{3}{4}$ 'ünü portal ven, gerisi hepatik arter taşır. Bu çift kanlanma, hepatik enfarktın düşük insidansını açıklar (7).

2.4.3.1 Portal Venöz Anatomi ve Varyasyonları

Portal ven (PV), superior mezenterik ven, inferior mezenterik ven ve splenik venin pankreas başının arkasında birleşmesinden (portal konfluens) meydana gelir. Karaciğer hilusuna gelmeden önce sol gastrik ven (koronar ven) ve bazı küçük dallar da portal vene katılırlar. Duodenumun arkasından yukarı doğru ilerleyerek hepatoduodenal ligamentin içine girer. Hepatoduodenal ligament içerisinde hepatik arter ve koledokun arkasında yerleşir. Portal ven, porta hepatisten karaciğere girdikten sonra hilusta sağ ve sol ana portal ven olarak ikiye ayrılır. Portal ven dalları karaciğer parankiminde segmentlere göre ayırım gösterir.

Portal ven varyasyonları hepatik arter varyasyonlarına oranla daha az görülmektedir. Portal ven varyasyonlarının girişimsel işlemler öncesinde bilinmesi komplikasyonların azaltılması için kritik öneme sahiptir. Normal anatomide ana portal ven büyük bir sağ portal ven ve daha küçük bir sol portal ven dalına ayrılır . Sol portal ven ligamentum teres medialinde horizontal olarak seyreder. Ana kısmı II. ve III. segmenti, superior ve inferior dalları IV. segmenti, kaudat dallar I. segmenti besler. Sağ portal ven anterior (sağ APV) ve posterior (sağ PPV) dallara ayrılır. Anterior trunkus dalları V. ve VIII. segmentleri, posterior trunkus dalları VI. ve VII. segmentleri besler. Bu yapıdan herhangi bir değişiklik anatomik varyasyon olarak kabul edilir.

Ana portal venin sol PV, sağ APV ve sağ PPV'e trifurkasyonu tip 2 varyasyon olarak kabul edilir. Sağ PPV'in ana portal venden ilk ve ayrı bir dal olarak çıkışı tip 3 varyasyondur . Sağ portal venden ayrı bir dal olarak çıkan VI. segment portal ven dalı varyasyonu, en sık görülen sağ portal ven varyasyonudur. Nadir portal ven varyasyonlarından; PV kuadrifikasyonu, karaciğer VI. segment dalının sağ lobun diğer iki dalı ve sol PV ile aynı seviyeden orijin alması ile oluşmaktadır. Tek bir portal venin sadece segmental dalları vermesiyle karakterize PV bifurkasyon yokluğu varyasyonu yine nadir varyasyonlardandır. PV dallarının umblikal ven benzeri sonlanma ile toplu dallanması (total ramifikasyonu) varyasyonunda tüm segmental PV dalları PV'nin umblikal vene benzeyen hafif geniş son kısmından orijin almaktadır.

2.1.3.2 Hepatik Arteriyel Anatomi ve Varyasyonları

Hepatik arter abdominal aortadan çıkan çöliak trunkustan köken alır. Çöliak trunkus, ana hepatik arter, sol gastrik arter ve splenik arter dallarını verir. Ana hepatik arter, proper hepatik arter ve gastroduodenal artere ayrılır (7). Ana hepatik arter porta hepatisten sonra sağ ve sol olmak üzere ikiye ayrılır, karaciğer içerisinde ise segmenter dallara ayrılır. Hepatik arterin birçok varyasyonu vardır (8). Eğer karaciğerin bir segmenti hepatik arterden aldığı dala ek olarak aberan bir arterden de besleniyorsa aksesuar arterden söz edilir. Eğer tüm kanı aksesuar arterden geliyorsa replasman söz konusudur. Aksesuar hepatik arter görülme oranı %45'dir. Proper

hepatik arter tümüyle superior mezenterik arterden (SMA) çıkabilir, bu duruma total replasman adı verilir.

Klinik olarak birçok olguda arteriyel varyasyonlar görülür. Bu varyasyonlar Michels (9) tarafından kendi adı altında sınıflandırılmıştır (Tablo 2.2).

Tablo.2.2.Michels Sınıflamasına Göre Hepatik Arter Varyasyonları

Tip	Görülme Sıklığı (%)	Tanım
I	55	Klasik anatomi
II	10	LGA kökenli replase LHA
III	11	SMA kökenli replase RHA
IV	1	Replase RHA ve LHA
V	8	LGA kökenli aksesuar LHA
VI	7	SMA kökenli aksesuar RHA
VII	1	Aksesuar RHA ve LHA
VIII	2	Replase RHA ve aksesuarLHA
IX	4,5	SMA kökenli AHA
X	0,5	LGA kökenli AHA

2.1.3.3 Hepatik Venöz Anatomi ve Varyasyonları

Hepatik venöz sistem sinüzoidleri drene eden santral ven olarak lobüllerde başlar. Santral venler birleşerek sublobüler venleri, bunlar da birleşerek toplayıcı venleri oluşturur. Bu venlerin birleşmesiyle karaciğerin venöz drenajını sağlayan üç major hepatik ven oluşur. Sağ hepatik ven, sağ hepatik lobun ön ve arka segmentleri arasında koronal düzlemde uzanır. Orta hepatik ven, sağ ve sol hepatik lobların arasında uzanır ve özellikle karaciğerin sagittal ve parasagittal imajlarında izlenir. Sol hepatik ven sol lobun medial ve lateral segmentleri arasında seyredir. Orta hepatik ven genellikle sol hepatik ven ile birleşerek tek trunkus halinde inferior vena kavaya (İVK) açılır. Kaudat lobun direkt olarak İVK'ya kendi venöz drenajı vardır. Bu üç hepatik venin dışında %25 sıklıkta karaciğer sağ lobundan doğrudan İVK'ya açılan hepatik venler görülebilir. Hepatik venlerde kapak yoktur.

Hepatik venöz sistemde varyasyonlar oldukça sıktır (10). Hepatik venöz varyasyonların saptanması rezeksiyon hattının belirlenmesinde önem taşımaktadır. Orta hepatik ven, sol lob medial segmenti drene etmekle birlikte, özellikle sekizinci ve beşinci segmentten orta hepatik vene dökülen hepatik ven dalları çok sık görülür. Sağ lob posterior sektörden (sıklıkla altıncı segmentten) İVK'ya direkt açılan hepatik ven dalı (aksesuar hepatik ven) sık görülen başka bir varyasyondur. Bununla birlikte aksesuar hepatik venin İVK proksimalinde çapının 5 mm'den küçük olduğu olgularda bu yapı gözardı edilebilir. Sağ inferior aksesuar venin daha geniş kalibrasyonda izlendiği olgular mutlaka bildirilmelidir. Hepatik venlere ait önemli bir diğer varyasyon da scissoral ven olarak da adlandırılan segment 4 venidir.

2.1.4 Biliyer Sistem Anatomisi

Karaciğerin biliyer drenajı, sağ ve sol hepatik safra kanalı (HSK) tarafından gerçekleştirilir. Kaudat lobun drenajı ise sağ ve sol hepatik kanallara dökülen birkaç adet duktusla sağlanır. İntrahepatik safra kanalları genellikle karşılık gelen portal ven dallarının üstünde seyreder. Sol HSK sol loba karşılık gelen segment II, III ve IV'ü drene eder. Sağ HSK segment V, VI, VII, ve VIII'i drene eder. Horizontal seyir gösteren ve segment VI ve VII'yi drene eden sağ posterior HSK ile segment V-VIII'i drene eden ve vertikal seyir gösteren sağ anterior HSK normalde sağ portal venin üzerinde birleşerek sağ HSK'yu oluşturur. Sağ HSK kısa seyir gösterir ve sağ portal venin önünde sol hepatik kanal ile birleşerek ana hepatik safra kanalını oluşturur. Bu bileşkeye konfluens denir. Safra kesesi boyun kesiminden çıkan sistik kanal ana safra kanalı ile birleşerek ortak safra kanalını (koledok) oluşturur. Bu birleşme genellikle ana safra kanalının supraduodenal segmenti seviyesinde olmakla birlikte nadiren aşağıya uzanarak retroduodenal veya retropankreatik alanda da gerçekleşebilir (11). Ekstrahepatik safra kanalları terimi sağ ve sol hepatik kanalın ekstrahepatik segmentleri, sistik kanal ve koledok olarak adlandırılan ortak safra kanalını tanımlamak için kullanılır.

Koledok kanalı hepatoduodenal ligament içinde portal venin önünde, hepatik arterin sağında yer alır. Duodenumun birinci kıtasının arkasından pankreas başının posteriorunda yer alan bir sulkustan geçerek duodenum ikinci kıtasına dökülür. Duodenum posteromedial duvarında oblik bir seyir izler ve ana pankreatik kanal ile birleşerek ampulla vateriyi oluşturur. İnsanların yaklaşık %30'unda safra kanalı ile

pankreatik kanal duodenuma ayrı açılır. Açılma yerindeki mukozal çıkıntıya duodenal papilla denir.

Biliyer anatomik varyasyonları değerlendirmede Huang klasifikasyonu kullanılır (12). Bu sınıflandırmada ERCP bulgularına göre biliyer varyasyonları incelenmiştir. Buna göre beş farklı tip tanımlanmıştır (A1, A2, A3, A4, A5). Huang klasifikasyonu safra yolu anatomik varyasyonlarını sağ posterior HK'nin insersiyonuna göre belirlemektedir

2.1.5 Karaciğerin Lenfatikleri

Karaciğer bütün vücut lenf sıvısının yaklaşık %40-50'sini üretir. Hepatik lenf sıvısının protein ve hücre içeriği yüksektir. Esas olarak perisinüzoidal disse boşluklarından portal traktustaki birinci düzey lenfatik pleksuslara drenaj oluşur. Karaciğerin lenfatik drenajı temel olarak hepatik arter çevresindeki lenf nodlarına ve çölyak lenf nodlarıdır. Falsiform ligament ve epigastrik damarlar ile parasternal lenf nodlarına, karaciğer yüzeyinden sol gastrik lenf nodlarına ve karaciğerin periton ile kaplı olmayan çıplak yüzeyinden posterior mediastinal lenf nodlarına drenaj, diğer götürücü rotalar olarak sayılabilir.

2.1.6 Karaciğerin İnnervasyonu

Hepatik arter ve portal ven çevresinde, bu damarların dalları ile birlikte dağılım gösteren, birbiri ile ilişkili iki ayrı pleksus yer alır. Bunlar her iki vagustan gelen preganglionik parasempatik lifler ve çölyak gangliyonundan sempatik liflerdir.

2.1.7 Karaciğerde İzlenen Varyasyonlar

Lobar agenezi oldukça nadirdir (13). Sağ hepatik lob agenezisi nispeten daha sık olup çoğu zaman intestinal sistem anomalileri ile birlikte görülür. Riedel lobu, sağ lobun dil benzeri kaudal uzantısı olup, tipik olarak sağ böbrek alt polü seviyesinden daha şşşışys uzanır.

2.2 KARACİĞER HİSTOLOJİSİ

Karaciğer dokusu gevşek bağ dokusu özelliğinde Glisson kapsülü ile tamamen örtülmüştür. Karaciğer fonksiyonel hücreleri hepatositlerdir. Hem ekzokrin, hem de endokrin fonksiyon ile ilgilidir. Karaciğer lobüllerinde hepatositler arasında kalan boşluklara sinüzoidler denir. Sinüzoidler içerisinde mononükleer fagositik sistemin bir parçası olan Kupffer hücreleri bulunur. Hepatositler ile karaciğer sinüzoidlerin endotel hücreleri arasındaki mesafeye Disse aralığı (perisinüzoidal boşluk) denir. Hepatositler ışınsal şekilde gruplaşarak karaciğerin fonksiyonel ünitesi olan aligen şekilli karaciğer lobüllerini oluşturur. Her bir lobül ortasında vena centralis denilen bir ven bulunur. Üç lobülün köşeleri arasında kalan alana portal alan denir. Portal alanda; portal ven ve a.hepatica propria'nın birer dalı, safra kanalı, lenf damarı ve sinir bulunur.

Karaciğer iki kaynaktan beslenir; biri portal ven, diğeri hepatik arter. Kan klasik hepatik lobülün periferinde bulunan portal ven ve hepatik arter dallarından merkezde bulunan ve hepatik veni oluşturacak santral vene doğru akar. Bu esnada karaciğer lobüllerinde hepatositlerin arasında bulunana sinüzoidlerden geçerler. Geçiş sırasında hepatositler tarafından meydana getirilen işlemler sonrası açığa çıkan safra ise portal alanda bulunan safra kanalına drene olur.

2.3 KARACİĞER FİZYOLOJİSİ

Safra; basta billuribin olmak üzere safra boyaları, safra tuzları, kolesterol, fosfolipidler, protein, inorganik elektrolitler, su ve birçok metabolitin karışımından meydana gelen heterojen bir çözeltidir. Günde 600-1000 ml kadar safra üretilir. Karaciğer safra asitlerini, kolestrolde sentez eder.

Karaciğer barsaklardan emilen pentoz ve heksoz'ları vücuttaki en önemli karbonhidrat depolama şekli olan glikojen haline getirir. Bu enzimatik işlem glikojenez olarak bilinir. Bunu aksi de mümkündür, yani karaciğer glikojeni parçalayarak vücut için gerekli glikozu sağlayabilir. Bu işleme ise glikojenoliz adı verilmektedir. Karaciğer glikozu, heksoz monofosfat üzerinden çeşitli şekillerde kullanılan pentozlara dönüştürür.

Karaciğer yağ asitleri ile nötral yağları hem sentez, hem de katabolize eden bir organdır. Yağ asitleri yani keton cisimciklerine ve aktif asetat bileşiklere dönüşür. Buna benzer şekilde gliserol de parçalanarak aktif asetata dönüştürülür. Kolestrol sentezi ve esterleştirilmesi temel olarak karaciğerde gerçekleşen olaylardır. Karaciğer fosfolipid ve lipoproteinlerin sentezinde ve parçalanmasında önemli rol oynar.

Karaciğer amoniasitlerden yararlanarak çeşitli proteinleri sentez eder. Deaminasyon yoluyla aminoasitlerden glikoz ve yağ asitleri de meydana getirebilir. Transaminasyon yoluyla azotlu olmayan bileşiklerden aminoasit sentezler. Karaciğer albumin ve globulin sentezleyen tek organdır. Protein metabolizmasının son ürünü olan ürenin büyük kısmı karaciğerde oluşur. Beta ve gamma globulinler de karaciğerde yapılır.

Kanın pıhtılaşmasında rol oynayan proteinlerin çoğu, öncelikle karaciğerde sentez edilir. Fibrinojen, protrombin ve faktör V, VII, VIII, IX, X, XI ve XII'nin sentezi karaciğerde yapılır.

Karaciğer yağda eriyen vitaminlerin (A, D, E, K ve B12) ana deposudur. Oksidasyon, redüksiyon, metilasyon, asetilasyon, esterifikasyon ve konjugasyon gibi işlemlerle karaciğer; steroid hormonları gibi endojen, ilaç ve kimyasal madde gibi eksojen maddeleri yıkıma veya değişime uğratar. Retiküloendoteliyal sistemdeki kupffer hücreleri ile karaciğer; bakterilerin ve diğer artıkların fagositoz yoluyla dolaşımdan temizlenmesinde rol oynar.

2.4 KARACİĞER EMBRİYOLOJİSİ

Karaciğer ve pankreas taslakları intrauterin hayatın 3. haftasına doğru belirir. İlk taslak primitif barsak epitelinde görülen halka şeklindeki bir belirtidir. Buna “hepatopankreatik halka” denir. Hepatopankreatik halkada biri ventral, biri dorsal, ikisi de ventrolateral olmak üzere dört taslak belirir. Bunlardan epitelyum kalınlaşması şeklinde beliren ventral taslak karaciğere aittir. Bu bilateral ve simetrik kalınlaşmış barsak parçasına lamina hepatica denir. Bu lamelin ventral duvarının derinleşmesiyle “Diverticulum Hepaticum” oluşur. Burası iki kısma ayrılır: Pars hepatica (kranyal kısımdan) ve pars sistika (kaudal kısımdan).

Pars hepatis oluşumundan bir süre sonra, ince epitelyal hücre kordonları mezenkim dokusu içine uzanırlar. Buradaki mezenkim dokusu “ductus omphalo-mesentericea” ile diafragma arasında mezenkim dokudur ki, ileride bu mezenkim dokudan karaciğerin ventral askısı gelişir. Gelişmekte olan epitelyal yapının aralıklarında mezenkim dokusundan karaciğer sinüzoidlerinin ilk taslağı oluşur.

Karaciğer hücre kordonları başlangıçta birbirleriyle anastomozlar yapan hücre toplulukları şeklindedir. Daha sonra içinde bulundukları mezenkim tarafından lobulus denilen ufak topluluklar şeklinde sınırlandırılırlar. Bu lobulusların etrafında portal dolaşıma ait ufak venler, ortasında ise toplayıcı venler aracılığıyla v. hepatica'ya dökülen v. centralis oluşmaktadır. Kordonların çoğalması başlangıçta simetriktir. Gelişim ilerledikçe sağ lobulusun büyümesi hızlanır. İntrauterin veya fetal gelişimin onuncu haftasında karaciğer ağırlığı ortalama fetal ağırlığın %10'u kadardır. Bunun nedeni olarak; çok sayıda sinüzoidler içermesi ve bunların fetal hayattaki hemopoetik fonksiyon göstermesine ikincildir. İntrauterin hayatın beşinci ayına doğru karaciğerdeki kan yapımı en yüksek düzeye ulaşır, bundan sonra doğuma kadar gittikçe azalarak devam eder. Doğumda karaciğerde ancak birkaç kan adacığına rastlanır ve karaciğerin ağırlığı yeni doğanın vücut ağırlığının %5'ine kadar düşer (15).

2.5. KARACİĞER FİBROZİSİ

2.5.1. Fibrozisin Tanımı ve Etyolojisi

Hepatik fibrozis kronik karaciğer hastalıklarının sonucunda meydana gelir. Karaciğer harabiyetine cevap; hepatik lobüllerin kollapsı, fibröz septaların ve hepatosit rejenerasyon nodüllerinin oluşumudur. Akut patolojilerde geri dönüşümlü olan fibrozis, kronik zedelenmede rejenerasyon nodülleri ve fibröz bantların oluşumu ile portal hipertansiyon ve siroza kadar ilerler. Karaciğer fibrozisine yol açan etkenler; viral hepatitler (B, C, D), metabolik nedenler (hemakromatozis, alfa-1 antitripsin eksikliği, wilson hastalığı, galaktozemi, tirozinemi, Tip IV glikojen depo hastalığı), hepatik venöz obstrüksiyon, toksin ve ilaçlar (alkol, amiodaron, metotreksat vs.), primer biliyer siroz, nonalkolik steatohepatit (NASH), otoimmün hepatit, helmintler (şistozomiazis) ve kriptojenik sirozlar sayılabilir (16, 17).

2.5.2 Karaciğer Fibrozisinin Patofizyolojisi

Hepatositler etrafında kollajen liflerinin oluşması hepatosellüler atrofiye yol açar. Sinüzoidlerde kollajen liflerinin birikimi, kandan hepatositlere metabolitlerin geçişine engel olur. Karaciğerin venleri etrafındaki fibrozis ve kan akımının azalması, vasküler rezistansı artırır ve portal hipertansiyonun gelişmesine katkıda bulunur (18).

Sirotik karaciğer normalden yaklaşık altı kez daha fazla ekstraselüler matriks içerir. Disse aralığında erken dönemde kollajen tip III ve V ile fibronektin birikir. (19). Kronik dönemde kollajen tip I ve IV, undulin, elastin ve laminin artar. Disse aralığının minör komponenti olan hyalüronan sekiz kattan daha fazla artar (20). Dermatan, kondroitin ve heparan sülfat gibi proteoglikanlar da bu artışa eşlik eder (21).

2.5.3 Karaciğer Fibrozisinde Skorlama Sistemleri

Tüm kronik hepatitlerde, karaciğerde görülen hasarın miktarı kısmen ölçülebilir yöntemler ile saptanabilmesi; hastalığın takibi, tedaviye alınan cevabın takibinde önemli rol oynar. Günümüzde kullanılan çeşitli skorlama sistemleri bu ihtiyacı karşılamak üzere yapılan geniş hasta grupları ile yapılan çalışmalar sonucu elde edilmiş ve kullanılmaya başlanmıştır.

İlk kez 1981 yılında Knodell ve arkadaşları (22) asemptomatik kronik hepatitlerde, histolojik aktiviteyi belirlemek için bir skorlama sistemi oluşturmuşlardır. Bu skorlama sistemi güncel olarak da kullanılmaya devam etmiştir. İlk oluşturulan Knodell sınıflamasının zamanla çeşitli modifikasyonları yapılmış ve bu modifikasyonlar da yaygın kullanılmıştır (Tablo.2 4). Scheuer (23), METAVIR (24) ve ISHAK (25) sınıflamaları yaygın kullanılan diğer sınıflamalardır. Bu farklı sınıflamalar, kronik viral hepatitler de dahil tüm hepatitler için geçerlidir. Bunlarda temel amaç, karaciğerde oluşan nekroinflamatuvar hasar ve fibrozis için, objektif, karşılaştırılabilir ve tekrarlanılabilir, sayısal değerler vermektir. Karaciğerde

meydana gelen hasarı tanımlamak üzere kullanılan ‘Grade (Derece)’ ile virusun neden olduğu nekroinflamatuvar aktivite tanımlanmaktadır. ‘Stage (Evre)’ ise fibrozisin miktarını tanımlamaktadır. Kronik hepatit olgularında histopatolojik incelemede; hafif veya orta derecede fibrozis tanısı alanlar ve orta derecede nekroinflamatuvar aktivite tanısı alanların tedaviye daha iyi yanıt verdiği belirtilmektedir (26). Derece ve evre için farklı sınıflamalarda farklı sayısal değerler bulunmasına karşın, tümünde değerlendirilen hasar bölgeleri birbirine benzemektedir. Histolojik aktivite (grade) bir karaciğer biyopsisinde portal ve lobüler iltihabın varlığı ve şiddetini, lobüler hasarın yoğunluğunu, bazal membran hasarının varlığı ve şiddetini göstermektedir.

Tablola 2.3, 2.4, 2.5, 2.6’da yaygın kullanılan histolojik aktivite indeksleri (HAI) sunulmuştur. Her bir parametre için verilen skor toplanarak, o sınıflama için, total histolojik aktivite indeksi elde edilir. METAVIR sınıflamasında ise histolojik aktivite indeksi toplama ile belirlenmez. Total histolojik aktivite indeksi karaciğerdeki nekro-inflamatuvar hasarın göstergesi dolayısıyla kronik hepatit şiddetinin belirtecidir. Bu toplam değerlere göre kronik hepatitler minimal, hafif, orta ve şiddetli kronik hepatit şeklinde değerlendirilir.

Evre fibrozisin varlığı ve yaygınlığının göstergesidir. Fibrozis kronik hepatitlerde, genellikle portal alanda başlar bu nedenle portal alana sınırlı fibrozis evre 1, periportal alana ulaşmış fibrozis evre 2 şeklinde değerlendirilir. Oluşan fibrozis karaciğer parankim çatısını kısmen bozuyor, portal alanları birbirine veya santral venleri portal alanlara veya santral venleri birbirlerine bağlar tarzda köprüler oluşturuyor ise evre 3, siroz oluşmuş ise evre 4 olarak değerlendirilir. Diğer sınıflamalardan farklı ISHAK ve arkadaşlarının oluşturduğu sınıflamada evreleme maksimum 6 üzerinden yapılmaktadır. Buna göre siroz 6, presirotik karaciğer 5, yaygın köprüleşme 4, seyrek köprüleşme 3. Evre olarak değerlendirilmektedir. Tablo 2.9’da farklı sistemlere göre fibrozis evrelendirilmesinin karşılaştırılması verilmiştir.

Tablo.2.3. Knodell Sınıflaması

<i>Periportal +/- köprüleşme nekrozu (piecemeal nekrosis)</i>	Skor
Köprüleşme nekrozu yok	0
Hafif piecemeal nekrosis	1
Orta derecede piecemeal nekrosis (portal alanların çoğunda %50'den az olacak şekilde)	3
Belirgin piecemeal nekrosis (portal alanların çoğunda %50'den fazla olacak şekilde)	4
Orta derecede piecemeal nekrosis + köprüleşme nekrozu	5
Şiddetli piecemeal nekrosis + köprüleşme nekrozu	6
Multilobüler nekrosis	10
İntralobüler dejenerasyon ve fokal nekrosis	
Yok	0
Hafif (asidofilik cisimcikler, balonlaşma dejenerasyonu ve/veya lobül veya nodülün 1/3'den az kısmında fokal nekrozlar)	1
Orta derecede (lobül veya nodülün 1/3-2/3 kısmında fokal nekrozlar)	3
Şiddetli (lobül veya nodülün 2/3'den fazlasını etkileyen fokal nekrozlar)	4
Portal İnflamasyon	
Yok	0
Hafif (İltihap hücreleri portal alanın 1/3'den az kısmında belirgin)	1
Orta (İltihap hücreleri portal alanın 1/3-2/3 kısmında belirgin)	3
Şiddetli (İltihap hücreleri portal alanın 2/3'den fazlasında belirgin)	4
Fibrozis	
Fibrozis izlenmedi	0
Fibröz portal genişleme	1
Köprüleşen fibrozis	2
Siroz	4

Tablo.2.4. Scheuer Sınıflaması

<i>A)Portal iltihap ve interface hepatitis</i>	Skor
Yok veya minimal	0
Yalnızca portal inflamasyon	
Hafif veya lokalize interface hepatitis	2
Orta derecede veya daha yaygın interface hepatitis	3
Şiddetli ve yaygın interface hepatitis	4
<i>B) Lobüler aktivite</i>	
Yok	0
İnflamatuvar hücreler var fakat hepatosit hasarı yok	1
Fokal nekroz veya apopitoz	2
Şiddetli hepatosit hasarı	3
Konfluent nekroz köprüleşmelerini de içeren yaygın hasar	4
<i>EVRE</i>	
Fibrozis izlenmedi	0
Fibröz doku artımı yalnızca portal alanlarda	1
Periportal veya porto-porta septalar var fakat damarlarla ilişkisi izlenmiyor	2
Bozulmuş yapıya eşlik eden fibrozis var fakat açıkça siroz değil	3
Siroz	4

Tablo 2.5. METAVIR Sınıflaması: Fibrozis Evrelemesi ve Aktivite Derecelemesi

Fibrozis	Evre
Yok	0
Septa olmaksızın portal fibrozis	1
Birkaç adet septanın görüldüğü portal fibrozis	2
Çok sayıda septanın görüldüğü portal fibrozis, siroz (-)	3
Siroz	4
Aktivite	Derece
Nekroinflamatuvar aktivite yok	A0
Minimal nekroinflamatuvar aktivite	A1
Orta derece nekroinflamatuvar aktivite	A2
Ciddi derece nekroinflamatuvar aktivite	A3

Tablo 2.6. Modifiye Knodall Sınıflaması (ISHAK), Aktivite indeksi

A. Periportal or periseptal interface hepatitis (piecemeal necrosis)	Skor
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif/orta derecede (fokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta derecede (portal traktın veya septanın %50'den az ve devamlı)	3
Severe (portal traktın veya septanın %50'sinin üzerinde ve devamlı)	4
B. Konfluent nekroz	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Bazı alanlarda zone 3 nekroz	2
Çoğu alanda zone 3 nekroz	3
Zone 3 nekroz ve nadir porto-sentral (P-C) köprüleşme	4
Çok sayıda zone 3 nekroz ve porto-sentral (P-C) köprüleşme	5
Panasiner veya multiasiner nekroz	6
C. Fokal (spotty) litik nekroz, apopitozis ve fokal inflamasyon	
Yok	0
Bir odak veya her 10x objektif büyütmesinde birden az	1
Her 10x objektif büyütmesinde 2-4 odak	2
Her 10x objektif büyütmesinde 5-10 odak	3
Her 10x objektif büyütmesinde 10'dan çok odak	4
D. Portal inflamasyon	
Yok	0
Hafif, portal alanların tümü veya bazıları	1
Orta derecede, portal alanların tümü veya bazıları	2
Orta derecede veya şiddetli, portal alanların tümü	3
Şiddetli tüm portal alanlar	4

Tablo2.7. Modifiye Knodell Sınıflaması (ISHAK), Kronisite indeksi

Histolojik Özellik	Skor
Fibrozis izlenmedi	0
Bazı portal alanlarda fibröz genişleme, kısa fibröz septa ile birlikte veya değil	1
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme, kısa fibröz septa ile birlikte veya değil	2
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve eşlik eden nadir porto-portal (P-P) köprüleşme	3
Portal alanlarda fibröz genişleme ve eşlik eden belirgin porto-portal (P-P) ve aynı zamanda porto-sentral (P-C)	4
Belirgin (P-P) ve (P-C) köprüleşmeler ve nadir nodül formasyonu	5
Siroz, açıkça veya büyük olasılıkla	6

Tablo.2.8. Skorlama sistemlerinin karşılaştırılması

Histolojik bulgu	ISHAK	METAVIR	Knodell
Fibrozis yok	0	0	0
Bazı portal alanlarda fibröz genişleme	1	1	1
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme	2	1	1
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve nadir köprüleşme	3	2	1
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve sık köprüleşme	4	3	3
Şiddetli köprüleşme ve nadir nodül	5	3	-
Siroz	6	4	4

2.6. KRONİK VİRAL HEPATİTLER

Dünya genelinde önemli mortalite ve morbiditeye neden olan bulaşıcı hastalık grubudur. En sık enfeksiyon etkeni primer hepatotropik virüsler olup bunlar; hepatit B, C ve D dir. Hepatit A ve hepatit E virüsü ise akut hepatit tablosuna neden olurken kronik hepatite etkenlerinden değildirler. Bu virüsler haricinde EBV, CMV, HSV, VZV, Coxsackie B ve Adenovirüsler gibi sekonder hepatotrop etkenler de kronik viral hepatitlere neden olabilmektedir.

Karaciğer sirozu vakalarının %57'si, primer karaciğer kanseri olgularının %78'i HBV ve HCV enfeksiyonu sonucu oluşmaktadır (28).

2.6.1. Kronik Hepatit B (KHB)

Dünya genelinde yaklaşık 2 milyar insanın HBV ile karşılaşmış olduğu, yaklaşık 400 milyon kronik HBV olgusu olduğu ve her yıl yaklaşık 500-700 bin kişinin HBV ile ilişkili hastalıklar nedeniyle yaşamını yitirdiği tahmin edilmektedir (29).

Ülkemizde de 3 milyondan fazla insan HBV ile enfekte durumdadır. Türkiyede kronik viral hepatitlerin etyolojisinde %55, siroz etyolojisinde %45 ve hepatosellüler kanser etyolojisinde %40 oranında HBV rol almaktadır. Son dönem karaciğer yetmezliği nedeniyle transplantasyon yapılan olguların %30'dan fazlasında da kronik viral hepatit saptanmıştır (30, 31).

Yeni HBV enfeksiyonlarının büyük kısmından HBV taşıyıcısı anneden bebeğine geçiş sorumludur. HbsAg pozitif annelerin %60-90'ı HbeAg pozitif ise enfeksiyonu bebeğine geçirirken bu oran HbeAg negatif annelerde %15-20 düzeyinde olmaktadır (32). Daha az görülen diğer bulaş yolları HBV taşıyıcısı ile temas, hemodiyaliz, kan ürünler ve organ nakli, dövme, yapay dölleme olarak sıralanabilir.

Tablo 2.9. TC Sağlık Bakanlığına Yıllara Göre Bildirilen HBV Vaka ve Ölüm Sayıları, Morbidite ve Mortalite Hızları

YILLAR	NÜFUS	VAKA SAYISI	MORBİDİTE HIZI (100 BİN)	ÖLÜM SAYISI	MORTALİTE HIZI(1 MİLYON)
2000	67.844.903	4115	6,07	17	0,25
2001	68.365.000	5.578	8,16	9	0,13
2002	69.302.000	5.813	8,39	3	0,04
2003	70.231.000	5.206	7,41	6	0,09
2004	71.152.000	6.857	9,64	7	0,10
2005	72.065.000	8.663	12,02	3	0,04
2006	72.974.000	6.612	9,06	4	0,05
2007	70.586.256	6.451	9,14	1	0,01
2008	71.517.100	5.849	8,18	6	0,08
2009	72.561.312	5.005	6,90	2	0,03
2010	73.722.988	3.099	4,20	0	0
2011	74.724.269	2.835	3,79	6	0,08

Kronik HBV enfeksiyonunda sıklıkla akut veya semptomatik hepatit bulguları izlenmez. Yorgunluk, iştah azlığı, halsizlik gibi semptomlara göre daha sık rastlanır. Hafif şiddette sağ üst kadrın ağrısı saptanabilir. Hastalar reaktif hepatit döneminde dahi asemptomatik kalmaya devam edebilirler. Diğer hallerde özellikle siroz tablosunda HBV reaktivasyonu belirgin sarılık gelişimine, karaciğer yetmezliği bulgularına neden olabilir (32).

Fizik muayene bulguları genelde normal iken bazı olgularda hepatosplenomegali saptanabilir. Dekompanse siroz varlığında spider anjiomlar, sarılık, asit, periferik ödem sıklıkla görülen bulgulardır. İnaktif HBV taşıyıcılığı evresinde karaciğer biyokimyasal testleri tümüyle normaldir. İmmünlirens fazında hastaların çoğunda serum AST ve ALT düzeylerinde hafif-orta düzeyde yükselmeler saptanır. Hastalığın alevlenme dönemlerinde serum ALT düzeyleri 1000 U/l veya

daha yüksek seviyeler çıkabilir. Hipersplenizm, hipoalbuminemi ve protrombin zamanının uzaması siroza progresyon göstergesidir. İlerlemiş siroz vakalarında tipik olarak serum AST seviyesi serum ALT seviyesinden yüksektir.

HBV ile temastan sonraki 2-10 haftalık dönemde serumda HbsAg ortaya çıkmaktadır. 6 aydan uzun süreli HbsAg pozitifliğinin devam etmesi kronik HBV enfeksiyonu geliştiğinin göstergesidir. HbsAg ve anti-HBs birlikteliği HbsAg pozitif kişilerde %25 oranda görülebilmekte ve akut enfeksiyondan ziyade kronik hepatit B varlığını göstermektedir (34).

HbeAg pozitif kronik hepatit B vakalarının %90'ında HBV DNA düzeyi 100.000 kopya/ml üzerindedir. Buna karşın anti-Hbe pozitif vakalarda HBV DNA düzeyleri daha düşük olma eğilimindedir (35). Serum HBV DNA düzeyinin ölçülmesi antiviral tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılan en önemli parametredir.

HBV enfeksiyonu tedavisinde amaç; siroz, hepatoselüler karsinom, karaciğer transplantasyonu ve ölüm gibi uzun dönem komplikasyonları önlemek ve yaşam kalitesini artırmaktır. Primer hedef kalıcı HBV DNA negatifliği sağlamaktır. Sekonder hedefler ise serum ALT düzeyi normalizasyonu, karaciğer histolojisinin düzelmesi, HBeAg kaybı veya serokonversiyonu, HBsAg kaybı veya serokonversiyonudur.

2.6.2.Kronik Hepatit C (KHC)

Dünya sağlık örgütü 1999 yılında dünya genelinde yaklaşık hepatit C prevelansını %3 (210 milyon birey) olarak rapor etmiştir (36). Gelişmiş ülkelerde etkili önlemlerin alınmasıyla hastalığın prevelansı düşmesine rağmen gelişmekte olan ülkelerde bu oran hala yüksektir. Bununla beraber HCV hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde karaciğer hastalıklarının en önemli nedeni olarak kabul edilmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmlarda anti HCV pozitifliği oranının %0,5-1 arasında olduğu bildirilmiştir (37).

HCV, akut hepatit olgularının %20'sinden, kronik hepatit olgularının %70'inden, siroz olgularının %40'ından, hepatoselüler karsinomaların %60'ından, Avrupa'da karaciğer transplantasyonu yapılan enfeksiyon hastalıklarının %30'undan sorumludur (38).

HCV enfeksiyonunda temel bulaş parenteraldir. HCV enfeksiyonunu risk faktörleri arasında kontamine kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, damar içi ilaç kullanımı ve şüpheli cinsel temastır. HCV vertikal olarak anneden bebeğe geçebilmektedir. HCV ile enfekte kadınlardan doğan bebeklerde yaklaşık %2-8 oranında perinatal bulaş olabilir.

KHC olgularında septomlar silik ve non spesifikdir. KHC olgularının %70'i asemptomatiktir. Çok az bir kısmında halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, çabuk yorulma, kas-eklem ağrıları ve sağ üst kadranda ağrısı görülür. Bazı hastalarda kriyoglobulinemi, liken planus gibi karaciğer dışı klinik bulgular görülebilir. En az 6 ay boyunca serumda HCV RNA tespit edilmesi KHC olarak tanımlanır (40). Serum ALT düzeyleri semptomlardan bağımsız olarak dalgalanma gösterirken normal ALT değerleri karaciğer hasarı olmadığı anlamına gelmez (41,42). Görüntüleme yöntemleri ileri evrelere kadar çoğu kez hiçbir bulgu vermeyebilir (43).

Tedavide primer amaç virüs eradikasyonudur. HCV RNA serumdan kaybolması tm kür için temel kuraldır. Karaciğer dokusundan HCV RNA'nın kaybolması yok denecek kadar az olup relapslar gelişebilmektedir. Bu nedenle, siroza ilerlemeyi geciktirmek için karaciğer hasar gelişme riskini ve transplantasyon ihtiyacını azaltmak, karaciğer dışı bulguları ve bulaşı önlemek sekonder tedavi amaçları olarak belirlenmiştir (44). En sık kullanılan tedavi protokolu interferon ribavirin kombinasyonu şeklindedir. Teleprevir, boceprevir ve proteaz inhibitörleri de tedavi şemalarına girmiştir (45).

2.6.3. Otoimmün Hepatit (OİH)

Otoimmün hepatit, spesifik bir etyolojik sebep olmaksızın inflamasyonla seyreden, histolojik olarak interface hepatitle karakterizedir. Serum otoantikörlerinde artış ve hipergamaglobulineminin görüldüğü ilerleyici, kronik, nekroinflamatuvar bir

karaciğer parankim hastalığıdır. Otoimmün hepatit olgularında hipergamaglobulinemi, Ig G yüksekliği, otoantikör düzeylerinde artış ve HLA DR3-DR4 pozitifliği mevcuttur. Olguların yaklaşık %30-40'ı akut hepatit tablosuna sahiptir (46, 47). Nadir olarak fulminant hepatite neden olabilir (48). Olguların 1/3'ü tanı sırasında histopatolojik olarak siroz bulguları taşımaktadır (49).

Coğrafik bölgelere göre OİH prevalansı büyük farklılıklar gösterir. HLA DR3 ve HLA DR4'ün yüksek sıklıkta bulunduğu Kuzey Avrupa beyaz ırkında prevalansı daha yüksektir. Kuzey Avrupa beyaz ırkında ve Amerika'daki Kafkas ırkında kronik hepatitlerin %10-20' sini oluştururken, Asya ve Afrika'da viral hepatitlerin endemik oluşu nedeniyle OİH rölatif olarak daha nadirdir. Türkiye'deki prevalans %1.5'dir (50).

Genç bireylerde daha sık görülür. Olguların yarısında 10-20 yaş aralığında tanı konur. Post menopozal dönemde görülme sıklığında ikinci pik görülür. Fizik muayenede hepatosplenomegali görülebilir. Asit, periferik ödem, hepatik ensefalopati daha geç ortaya çıkan bulgulardır. Laboratuvar olarak trombositopeni ve lökopeni sık görülür. Hafif anemi görülebilir. Hepatoselüler fonksiyon korunduğu dönemlerde dahi protrombin zamanı uzayabilir. AST ve ALT değerlerinde artış bilirubin, GGT ve ALP değerlerine göre çok daha belirgin olabilir. Protein elektroforezi monoklonal gamapati şeklindedir. Ig G değerlerinde ise belirgin artış mevcuttur. OİH tanısı koyabilmek için diğer kronik karaciğer hastalıklarının ekarte edilmesi gerekmektedir.

Tablo 2.10. Otoimmün Hepatit Tiplerinin Karşılaştırılması (51, 52)

	TİP 1	TİP 2	TİP3
Prevelans	OİH'lerin %80'i	Avrupa 'da %20	%20
Yaş	10-20 ve 45-70	2-14	20-40
Cinsiyet	Kadın	Kadın	Kadın
Klinik seyir	Akut başlangıç nadir %25 tanı sırasında siroz. 3 yıl içinde siroza ilerleme sıklığı %43	Fulminant seyir,siroza ilerleme %82	3 yıl içinde siroza ilerleme %75
Otoantikor	ANA, ASMA	LKM-1/LC1	SLA/LP
Otoantijen	Sentromer,histon,ribonukleo protein, aktin,tubulin	Sitokrom mono oksijenaz,sitozoik protein	UGA Supresor tRNA ilişkili proteinisitozolik nonsitokeratinler
Genetik	HLA A1, B8, DR3, DR4	HLA B14,DR3,DR4	Yeterli bilgi yok
Steroide cevap	+++	++	+++

2.6.4.Non Alkolik Steatohepatit (NASH)

Karaciğer yağlanması; Hepatit C veya Wilson gibi karaciğerde yağlanma görülen bütün durumları kapsayan genel bir kavram olarak düşünülmelidir. Ancak bu patolojiler yağlı karaciğer hastalığı olarak değerlendirilemez. Karaciğer yağlanması 2 ana gruba ayrılabilir;

1. Steatoz (Nonalkolik karaciğer yağlanması): Bu hastalarda karaciğerde yağlanma görülmekte, fakat inflamasyon bulunmamaktadır
2. Nonalkolik steatohepatit (NASH): Karaciğerde yağlanma ile birlikte , hepatositlerde balonlaşma, iltihabi infiltrasyon ve bazı olgularda Mallory cisimcikleri, megamitokondria, fibrozis gibi bulguların görüldüğü hastalıktır

Populasyon bazlı çalışmalarda NASH prevalansı % 10-24 olup alkol kullanmayan obezlerde % 76 ile en yüksek orana ulaşmaktadır. NASH vakalarının

çoğu yaşamın 4 – 6. dekadında tanı almaktadır (53). “Nonalkolik” tanımı için sınır alkom tüketim miktarı için tam bir fikirbirliği olmasa da haftada 140 gr alkol sınır kabul edilebilir (54). İlaç ve toksinler ile konjenital veya edinsel metabolik anormallikler NASH ile ilişkili bulunmuştur. İnsülin direncinin yağlı karaciğer gelişimindeki belirleyici rolü bu hastalığı metabolik sendrom ile yakından ilişkili bir konuma getirmektedir.

Obezite NASH ile ilişkisi en sık ortaya konan durumdur. NASH hastaların çoğu obezdir, morbid obezlerde NASH sıklığı % 90'lara ulaşmaktadır. NASH tip 2 DM ve glukoz intoleransı ile çok sıkı ilişki göstermektedir. Erişkin NASH vakalarının % 20-75'inde tip 2 DM, hiperglisemi veya glukoz intoleransı mevcuttur. NASH riskini arttıran diğer bir durum hiperlipidemidir.

Nonalkolik karaciğer yağlanması özgü bir klinik bulgu mevcut değildir. Hastaların birçoğunda saptanabilen tek muayene bulgusu karaciğer büyümesidir. NASH sıklıkla tesadüfen karaciğer enzim yüksekliği veya görüntülemelerde hepatomegali saptanması üzerine yapılan ileri tetkik esnasında saptanmaktadır (55).

Hastalığın en sık rastlanılan laboratuvar bulgusu, normalin 1-3 kat kadar üzerine çıkabilen ALT, AST yüksekliğidir. Nadiren bazı olgularda transaminaz artışı daha yüksek seviyelerde olabilir. Ancak bu durum genelde kısa süreli ve geçicidir. AST/ALT oranı sirotik evredeki hastaların haricinde 1'den küçüktür. Bu bulgu AST'nin daha fazla arttığı alkolik karaciğer hastalığından ayırıcıda değer taşıyabilir. GGT birçok hastada normalin üstündedir. Olguların yarısından azında hafif alkali fosfataz artışı görülebilir. Bilirubin, albümin, globülin düzeyleri ve protrombin zamanı siroz gelişen olguların dışında normal sınırlardadır. ANA ve SMA pozitifliği görülebilir ve bazen klinik tanıda hatalara neden olabilir (56).

Henüz doğrudan bu hastalığın tedavisi için ruhsatlandırılmış bir ilaç mevcut değildir. Bu güne kadar yapılan araştırmalar daha çok hastalığın metabolik faktörlerine yönelik ilaçların karaciğer yağlanması üzerindeki etkileri ve hepatoprotektif olabileceği düşünülen ilaçlar üzerinde yoğunlaşmıştır. Bununla birlikte hangi hastalık formu olursa olsun, öncelik altta yatan metabolik sorunların çözümü tedavide başlıca hedeftir (57).

Tablo 2.11. Karaciğer yağlanması ultrasonografi bulguları (58)

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

2-7 KARACİĞER GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

2.7.1 Ultrasonografi (USG)

Tanısal USG'nin esası incelenen vücut bölgelerinden yansıyan akustik enerjinin tespiti. Ultrasonik dalgalar elektrik enerjisini, ses enerjisine ve sesi enerjisi de elektriğe çeviren transducerler tarafından üretilirler. Bu transducerler elektromekanik (piezo-elektrik) özellikli seramik elemanlardır. Günümüzde piezoelektrik kristal olarak kurşun-zirkonat-titanat (PZT) kristalleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Dokulardan yansıyan ses dalgaları amplitüdleri ile orantılı olarak elektrik sinyallerine çevrilerek monitörde B-mode görüntüleme ile gri tonlarında ifade edilirler (59).

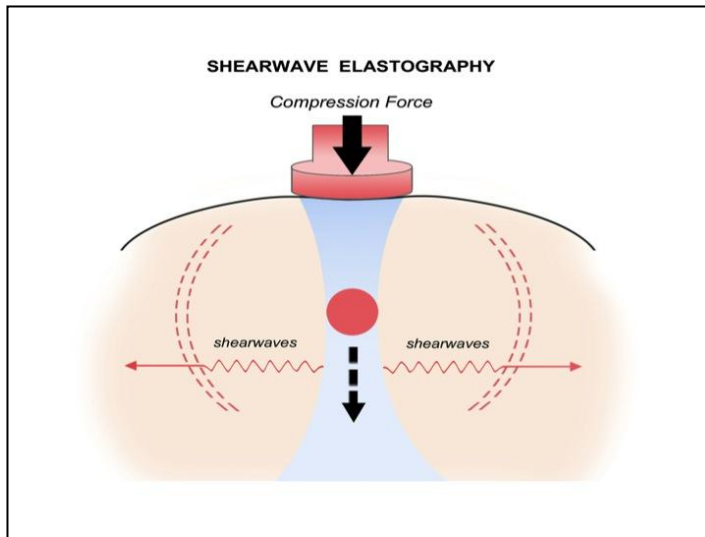
2.7.1.1. Acoustic Force Impulse (ARFI) Elastografi

Akustik radyasyon kuvveti akustik dalgaların yayılımı ile ilişkilidir. ARFI tekniğinde, US probu ile oluşturulan yaklaşık 0,03-0,4 msn gibi çok kısa süreli ve yüksek enerjili akustik dalgalar, uygulanan dokuda lokalize 1-20 µm gibi çok küçük boyutta yer değişikliğine neden olur. Bu yer değişikliği sonucunda shear (kayma) dalgaları oluşur (60). Bu dalgalar aksiyel düzlemdeki kompresyon yönüne dik olarak laterale doğru hareket ederler. Bu yöntemle hem renk haritalaması şeklinde kalitatif görüntüler hem de shear dalga hızlarının ölçülmesi ile kantitatif veriler elde

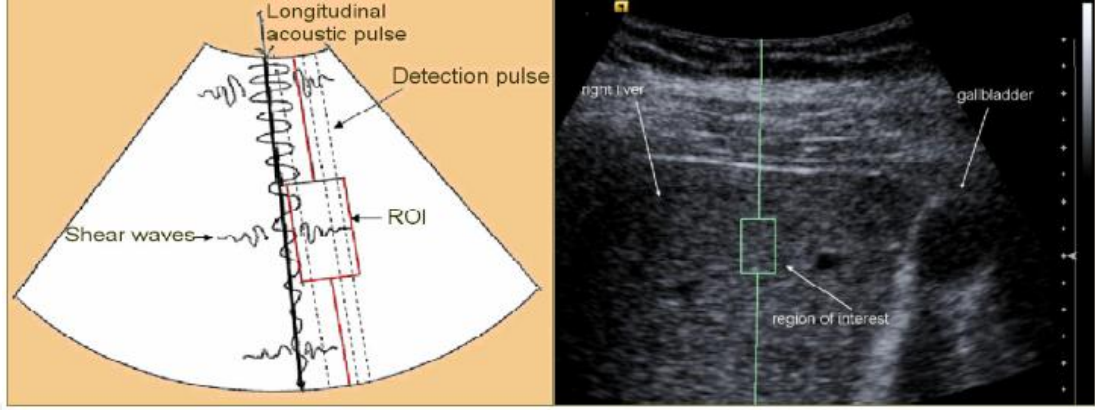
edilebilmektedir. Sert dokular siyah renkte yumuşak dokular ise parlak renkte görülür. Kantitatif değerlendirmede doku sertliği arttıkça shear dalga hızı artar. Bu ölçüm için 1 x 0,5 cm boyutlarında dikdörtgen şekilli bir region of interest (ROI) kullanılır. Elde edilen değerler metre/saniye yada kilopaskal olarak ifade edilir. İnceleme sırasında hasta supin pozisyonunda, nefes tutarak, interkostal mesafeden sağ lobdan ölçümler alınır. Kullanılan ROI karaciğer kapsülünden ve ana hepatik vasküler yapılardan uzağa yerleştirilmelidir.

Yapılan çalışmalarda; ARFI elastografinin karaciğerde kullanımı steatoz yada fibrozis gibi diffüz karaciğer hastalıkları ile fokal lezyonların karakterizasyonu üzerinde yoğunlaşmıştır. Karaciğer fibrozisinde ultrason elastografi uzun süreden beri kullanılmaktadır. Karaciğer perfüzyonun bozulmasına bağlı olarak viskoleastisitenin değişerek perfüzyonu azalan karaciğer dokusunun daha sert olduğu bildirilmiştir (61). Malign karaciğer lezyonlarının shear hızı normal parankimden ve benign lezyonlardan daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Hemanjiom gibi benign lezyonlar ile normal parankim shear dalgası hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığını bildiren yayınlar mevcuttur (62). Karaciğer metastazları ile benign karaciğer nodüllerinin shear dalga hızlarının karşılaştırıldığı bir başka çalışmada iki grup arasında anlamlı fark izlenmiştir (63).

Şekil 2.1. Shearwave dalgalarının oluşumunun şematik gösterimi



Şekil 2.2. Shearwave dalgalarının ölçümünün gösterimi



2.7.1.2. Karaciğerin Ultrasonografik Değerlendirilmesinde Normal Bulgular

USG ile karaciğer parankimi ve intrahepatik vaskülarite izlenerek karaciğerin anatomisi hakkında bilgi edinilebilir. Ayrıca karaciğerin boyutu, ekojenitesi, kontur düzensizliği ve içerisindeki lezyonların varlığı değerlendirilebilir. Normal karaciğer parankimi US ile homojen ince eko örneği verir. Ekojenitesi dalak ve böbrek korteksinden hafifçe yüksek izlenir. Karaciğer boyutu ölçmek için en yaygın kullanılan yöntem orta klavikular çizgide karaciğerin uzunluğunu ölçmektir. Bu yöntemle 15,5 cm'den uzun karaciğere sahip hastaların %75'inde hepatomegali tespit edilmiştir (64). Karaciğer konturları düzgün olmalıdır. İntrahepatik vasküler yapılar anekoik sinyalsiz tübüler olusumlar olarak görünürler. Portal ven duvarlarının ekojen ve kalın görülmesi hepatik venlerden ayırırda yardımcıdır. Hepatik venlerin çapları kraniale doğru artar ve vena kava inferiora açılırlar. Sağ lob değerlendirilirken subkostal yol yada interkostal yaklaşım kullanılırken sol lob değerlendirilmesinde subskafoid ve interkostal yaklaşım kullanılabilir.

2.7.1.3. Kronik Hepatit ve Siroz Olgularında Ultrasonografi Bulguları

Hafif ve orta derece fibrozisli kronik hepatit olgularında USG bulguları çoğu zaman normaldir. Kronik hepatit B ve C olgularının yaklaşık %50'sinde yağlanma görülebilir (65).

Siroz patogeneğinde üç ana patolojik süreç mevcuttur: Hücre ölümü, fibrozis ve rejenerasyon. USG bulguları kronik hepatit bulgularına göre daha belirgin ve spesifiktir. Hacmin yeniden dağılımına bağlı olarak sol lob ve kaudat lobda sağ loba göre nisbeten boyut artışı görülür. Kaudat lob boyutunun sağ lob boyutuna oranının 0,65'den büyük olması %100 özgüllüğe, %43-84 duyarlılığa sahiptir (66).

Karaciğer ekojenitesinde artış ve kabalaşma diffüz karaciğer hastalığında sık rastlanan bulgularıdır. Karaciğer yüzeyinde düzensizlik sirozun bir başka USG bulgusudur. Rejenerasyon gösteren hepatositler fibrotik septalar ile çevrilir. Bu nodüllerin yapısı normal karaciğere benzemesi nedeniyle USG ile değerlendirilmesi güç olsa da ekojenik ince bir sınırı olan izoeoik yada hipoekoik yapılar olarak görülebirlirler (67). Displastik nodüller ise rejeneratif nodüllere göre daha büyük boyutlu olup premalign özellik gösterirler. İyi differansiye hepatositler ile atipik hücrelerde içerirler ve portal venöz dolaşıma sahiplerdir. Doppler incelemede portal venöz akımın gösterilmesi ile hepatik arterden beslenen hepatoselüler karsinomdan ayrımı yapılabilir.

Portal hipertansiyona bağlı olarak asit, splenomegali, portal-sistemik-superior mezenterik ven çaplarında artış, portal ven akım paterninde değişim ve paraumbilikal venin patent olması gibi durumlar görülebirlir

2.7.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Karaciğer parankiminin BT yoğunluğu glikojen içeriğinin fazla olması nedeni ile daha yüksek olup yaklaşık 54-68 Hounsfield Ünitesi (HÜ) değerlerindedir. Karaciğerin yoğunluğu dalaktan her zaman 7-8 HÜ daha yüksektir (68). Karaciğer lezyonlarının saptanması ve karakterize edilmesi için intravenöz bolus tarzında kontrast madde enjeksiyonu sonrasında dinamik BT görüntüleme ile üç fazda incelenebilir.

a. Arteriel faz, bolus tarzında kontrast madde enjeksiyonu sonrasında 20-45. saniyeler arasında tercihen 30.saniyede taranarak elde edilir. Bu fazda alınan BT görüntülerinde hepatik arter ve portal vende kontrast madde izlenirken, hepatik vende kontrast madde saptanmaz.

b. Portal faz, bolus tarzında kontrast madde enjeksiyonu sonrasında 60-70. saniyeler arasındaki zaman dilimini kapsar. Hepatik arter, portal vende ve hepatik vende kontrast madde izlenebilir.

c. Equilibrium (interstisiyel) faz, bolus tarzında kontrast madde enjeksiyonu sonrasında 3-4.dakikada tarama ile bu faz elde edilir.

Özel bir endikasyon olmadığı durumlarda rutin tetkikler postal venöz fazda incelenmelidir.

2.7.3.Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG'nin multiplanar görüntüleme imkânı sağlaması, yumuşak doku çözünürlüğünün yüksek olması, iyonize radyasyon kullanmaması gibi üstünlükleri mevcuttur. Ayrıca kontrast madde kullanılmadan vasküler yapılar incelenebilir.

Karaciğerin fokal lezyonlarının saptanması ve karakterizasyonu karaciğer MR görüntülemenin başlıca endikasyonlarından biridir. Son yıllarda hızlı çekim tekniklerinin ve karaciğere spesifik kontrast ajanların kullanıma girmesi MR görüntülemenin başarısının artırmaktadır. Karaciğer lezyonlarının tanısında morfolojik bulgular ile sinyal karakteristikleri değerlendirilir. Karaciğer lezyonlarının çoğu T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens T2 ağırlıklı görüntülerde ise hiperintens görülür. Lezyonların T2 ağırlıklı görüntülerde sinyal intensitelerindeki farklılık ayırıcı tanıda yardımcıdır. Hızlı görüntü sekanslarından olan gradient eko sekansı (GRE) ile karaciğer lezyonlarındaki çeşitli nedenlerle birikmiş demiri gösterilmesini sağlar. Yağ baskılama teknikleri ve yağın varlığını gösteren kimyasal shift görüntüleri lezyonların karakterizasyonunda önemli katkı sağlamaktadır. BT'de olduğu gibi aynı zaman aralıkları kullanılarak alınan dinamik serilerde lezyonların kontrastlanma paternlerine göre ayırıcı tanıya gidilebilir.

2.7.3.1.Difüzyon Ağırlıklı MRG

Difüzyon, su moleküllerinin rastgele hareketini ifade etmek için kullanılan terimdir. Termal provokasyona bağlı olarak, moleküller rastgele hareket eder ve komşuları ile çarpışır. Molekülün yaptığı bu rastlantısal harekete Brownian hareket denir. Çevrede sınırlayıcı bir yapı yoksa bu hareket her yöne doğru olur ve izotropik difüzyon adı verilir. Hücre zarı gibi sınırlayıcı yapıların varlığında difüzyon yöne

bağlı olmak zorundadır ve buna anizotropik difüzyon adı verilir. Canlı dokulardaki su molekülleri, genellikle dokuların içerdiği çok düzenli yapılar ve membranların varlığı nedeniyle her yönde serbestçe difüzyon gösteremez. Dolayısıyla, anizotropik olan bu yapılardan ADC ölçümü yapılırken dokudaki yapıların dizilimi göz önünde bulundurulmalıdır. MRG yapılırken birbirine dik olan ve bağımsız üç gradyent aracılığıyla herhangi bir yöndeki difüzyon ölçülebilir (69, 70). Konvansiyonel spin-eko görüntülemeye, nükleer spin hareketleri 90° radyofrekans (RF) pulsları ile uyarılır, 180° odaklayıcı pulslara maruz kalırlar ve sonunda eko oluştururlar (71).

Difüzyon inceleme, spin-eko sekansına bir çift pulsed manyetik alan gradyenti eklenerek elde edilir. Başlangıç 90° puls sonrası, spinler “in phase“ hale gelir ve antende sinyal üreten net transvers komponent oluşur. Transvers spinler ilk pulsed gradyenti ile karşılaşır. Kısa bir süre, spinler uzaysal pozisyonlarına uygun bir manyetik alana girerler. Böylece, bir grup spin hızlı bir şekilde “out of phase” olur. Defaze olan çekirdeklerin miktarı, ortamdaki difüzyona bağlıdır. Bu etki difüzyon ağırlıklı sekanslar ile artacaktır. Statik atomlardan, dış ortam heterojenitesi nedeniyle defaze olanların etkisi, 180° RF puls ile kaybolur. Bu, statik olmayan ve difüzyon yapan atomlar için geçerli değildir. Çünkü termal hareket nedeniyle pozisyonları değişmiştir. 180° odaklayıcı puls sonrasında, defaze spin grubu ikinci pulsed manyetik alan gradyenti ile karşılaşır. Bu gradyentler sonunda, hızlı hareket eden moleküller daha çok sinyal kaybına neden olur.

Bir sekansın difüzyon olayına duyarlılık derecesi, büyüklüğüne, süresine ve pulsed gradyent çiftinin seperasyonuna bağlıdır. Bu, b-değeri adı altında ölçülmüştür. Yüksek b- değeri güçlü difüzyon sensitizasyonunu gösterir. Herhangi bir puls sekans için b-değeri hesaplanabilir. Ancak, inceleme gradyentleri yerine pulsed gradyentlerin karesini kullanarak, $b = \gamma^2 \delta^2 G^2 (\Delta - \delta/3)$ formülü ile hesaplanabilir.

Dokulardan elde edilen değerler, serbest suyun bilinen difüzyon özelliklerine uymaz. Çünkü dokularda, hücre zarının, intraselüler yapıların veya makromoleküllerin etkileri mevcuttur. Bu farklılığı göstermek için tanımlanan

difüzyonlar, “apparent diffusion coefficient” (ADC) olarak adlandırılır. ADC, incelenen bölgelerde piksel-piksel hesaplanabilir. Böylece bu hesaplamalar sonucunda ADC haritası elde edilir (72). Değişik b değerleriyle (aynı TR ve TE süreleri ile) yapılan çekimler ile (örneğin b0 ve b1000) dokuların ADC'leri ölçülüp, ADC haritaları çıkarılabilir. Bu haritalarda difüzyonu kısıtlanan bölgeler düşük sinyal sahaları olarak izlenir

DAG, kısmen uzun TE kullanılarak elde edilen T2 relaksasyonun katkılarını taşır (73). Difüzyon duyarlılık derecesi, uzun TE nedeniyle puls gradyent çifti arasındaki seperasyon zamanı ile artar. T2 katkısı, buna bağlıdır. T2 ve difüzyon sensitivitesi kombinasyonu, tek başına kullanıldığında difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde belirsizliğe ve yorum karmaşasına neden olur. Uzamış T2 ve artmış difüzyon sabiti kombinasyonu, paradoksik izointensiteye neden olabilir. Çünkü belli patolojiler (örneğin ödem), artmış T2 değerleri ve daha hızlı difüzyon gösterebilir. Difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde patoloji, eğer T2 yüksek ise, artmış veya hızlı difüzyona rağmen hiperintens görülebilir ve yanlışlıkla akut strok teşhisi konabilir. Bu fenomen, T2 parlama (shine-through) etkisi olarak adlandırılır ve difüzyon ağırlıklı incelemenin tek başına değerlendirilmemesi gerektiğini ifade eder (74).

2.7.4 Konvansiyonel Anjiyografi

Günümüzde anjiyografi daha çok girişimsel işlemlere kılavuzluk etmek amacıyla kullanılmaktadır. Karaciğerin kitlelerinin ayırıcı tanısında kullanılan bir yöntemdir. Ayrıca küçük vasküler tümörleri saptamada duyarlılığı yüksektir. Postoperatif hemobiliada kanama odağını belirlemek ve embolizasyon için kullanılmaktadır.

Venöz görüntüleme endikasyonları; portal ven trombozu, hepatic ven trombozu, portal hipertansiyon, karaciğer transplantasyonu, transhepatik intrahepatik portosistemik şantın (TIPS) ve portosistemik şantların değerlendirilmesidir. USG intrahepatik venooklüziv hasarlıkların tanısında yeterli olmadığı durumlarda tanıya netleştirmek için kullanılabilir. Portal venografi arteriyel fazın geç fazı olarak yada doğrudan portal vene girilerek, perkütan splenoportografi yada umbilical ven

kataterizasyonu yöntemleri ile yapılabilir (68).

2.7.5.Radyonüklid Görüntüleme

Karaciğerin sintigrafik incelemesinde Teknesyum (Tc)-99m-sülfür kolloid kullanılır. Kolloidin partikül boyu 0.1 ile 1 mikron arasındadır. Retikülo endotelyal sistem (RES) tarafından fagositozla alınırlar. Radyonüklidin intravenöz enjeksiyonundan 15-30 dakika sonra görüntüler alınır ya da dinamik incelemelerde 20.sn ile 40.sn'ler arasında iki saniye aralıklı 10 görüntü alınır. Ön, arka ve sağ yan standart projeksiyonlarda incelemeler yapılır. Sol yan projeksiyonda dalak ile süperpoze olması nedeniyle bu pozisyonda genellikle görüntülenmez.

RES hücrelerinin yaklaşık %85'i karaciğerde, %10'u dalakta kalanı ise kemik iliginde yer alır. İncelemede karaciğer ile dalak birlikte görüntülenir. Karaciğerin aktivitesi dalaktan fazladır. Sintigrafide hipoaktif alanlar perfüzyon yetersizliğini ya da bu lokalizasyonda Kupffer hücrelerinin olmadığını ya da fonksiyon görmediğini gösterir. Karaciğer ile dalak arasındaki normal aktivite oranının tersine dönmesi azalmış perfüzyonu, hepatik disfonksiyonu ya da artmış splenik perfüzyonu gösterir (75).

2.8. DİAGNOSTİK KARACİĞER BİYOPSİSİ

2.8.1.Endikasyon ve Kontraendikasyonları

19.yüzyılın son dönemlerinden bu yana kullanılagelen karaciğer biyopsisi, günümüzde karaciğer hastalıklarının tanısında standart kriterdir. Karaciğer biyopsisi perkütan,transjuguler yada laparoskopik yöntemle yapılabilmektedir. Perkütan karaciğer biyopsisinde kullanılan iğneler başlıca iki kategoride incelenir. Aspirasyon tipi iğneler (Mengini, Klatskin), kesici tip iğneler (tru-cut)

Karaciğer biyopsi gerekli endikasyonlar tablo 2.12' de belirtilmiştir. Bu endikasyonlarla uygun teknikle yapılan karaciğer biyopsi örenğinin en az 1,5 cm uzunluğunda, 1,2 - 2 mm çapında olması gerekir. Bu boyutlardaki bir örnek yetişkin karaciğerinin yaklaşık 1/50000'i temsil etmekte ve optimal değerlendirme için yeterli olabileceği bilinmektedir (76).

Tablo.2.12. Karaciğer Biyopsi Endikasyonları

Anormal karaciğer fonksiyon testlerinin nedenin ortaya konması
Tanıyı doğrulamak ve prognozu öngörmek
Şüpheli hepatik neoplazilerin tanısını koymak
Kolestatik karaciğer hastalığının evaluasyonu
İnfiltratif yada granülomatoz hastalıkların tanısında
Karaciğer transplant hastalarının takibinde ve rejeksiyon tanısında
Açıklanamayan sarılık veya şüpheli ilaç reaksiyonlarının evaluasyonunda

Tablo.2.13. Karaciğer Biyopsi Kontraendikasyonları

Protrombin zamanının normal değerinin 3Sn üstüne çıkması,INR değerinin >1,6
Trombosit sayısı <60000
Asit varlığı(transjuguler yol tercih edilebilir)
Obezite
Hemanjiom
Ekinokokal enfeksiyon
İletişim kurulamayan hastalar

2.8.2.Biyopsi Tekniği ve Hasta Hazırlığı

İşlem öncesi USG ile kontraendikasyon (tablo 2.13) oluşturabilecek durumlar kontrol edilmelidir. İşleme alınmadan önce hastalardan bir gecelik aç olması istenir. Non-steroid antiinflatuar ilaç kullanan hastaların bu ilaçları 7 gün önceden bırakması gerekir. İlaç kullanmaya devam eden olgularda biyopsi ertelenmelidir.

Uygulanacak işlem hastaya ayrıntılı bir şekilde anlatılmasının ardından yazılı ve sözlü onam formu alınmalıdır. Hasta düz bir şekilde supin pozisyonda yatırılarak sağ kolu başının arkasına koyulması sağlanmalıdır. Daha sonra orta aksiller hat antiseptik solusyon ile boyanmasının ardından steril örtü ile sadece işlem uygulanacak alan açık bırakılarak örtülmelidir.

Günümüzde perkütan karaciğer biyopsisi işlemlerinin neredeyse tamamı USG kılavuzluğunda yapılmaktadır. İşlem öncesinde; 5-10 ml lidokain yada benzeri lokal anestezi ajanı, önce subkutan, sonra interkostal alan, en sonunda diafragma altına ve karaciğer kapsülüne doğru enjekte edilir. Uygun olarak seçilmiş biyopsi ekipmanı (kesici iğneler-suction iğneler-yaylı iğneler) ile zemine paralel bir şekilde,

sol omuz istikametinde, 7-8. interkostal mesafeden, kot üzerinden kayarak 4-5 cm ilerletilir ve örnek alınır. Alınan örnek formolin solusyonuna konulmasının ardından biyopsi alanı komprese edilerek steril bandaj ile kapatılmalıdır

İşlem sonrasında vital bulgular; ilk 1 saatte 15 dakikada bir, 2.saatte 30 dakikada bir ve taburcu edilene kadar her saat başı kontrol edilmelidir.

2.8.3.Komplikasyonlar

Komplikasyonlar büyük çoğunluğu ilk 2 saatte, %96'sı ise ilk 24 saatte gerçekleşir.Bu nedenle özellikle vital bulguların takibi çok önemlidir. Hemorajik komplikasyonlarda (subkapsüler hematoma, hemobilia) tedavi konservatiftir. En ciddi komplikasyon olan intraperitoneal kanama durumunda endovasküler yada cerrahi tedavi gerekebilir.

Tablo 2.14. Karaciğer Perkütan Biyopsi Komplikasyonları ve Görülme Sıklıkları (77)

Ağrı (plöretik-peritoneal-diafragmatik)	%0,056 - 22
İntraperitoneal hemoraji	%0,03 - 0,7
İntrahepatik yada subkapsüler hemoraji	%0,059 - 23
Hemobilia	%0,059 - 0,2
Safra peritoniti	%0,03 - 0,22
Sepsis ve abse formasyonu	%0,088
Pnömotoraks ve-veya plevral effüzyon	%0,08 - 0,28
Hemotoraks	%0,18 - 0,49
Arteriovenöz fistül	%5,4
Subkutan amfizem	%0,014
Anestezik ilaçlara karşı reaksiyon	%0,029
İğne kırılması	%0,02 - 0,059
Diğer organların biyopsi	
-Akciğer	%0,001 - 0,014
-Safra kesesi	%0,034 - 0,117
-Böbrek	%0,096 - 0,029
-Kolon	%0,0038 - 0,044
Mortalite	%0,0088 - 0,3

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ

Bu prospektif araştırmada Eylül 2014 ile Mayıs 2015 tarihleri arasında, Gülhane Askeri Tıp Fakültesi'nin çeşitli poliklinik ve kliniklerinde, histopatolojik olarak kanıtlanmış viral hepatit (HBV, HCV), steatohepatit ve otoimmün hepatit tanısı alan ve takip edilen 50 hasta çalışmaya alındı. Olguların 3 tanesi MR bulguları güvenilir olmaması, 1 tanesi ise morbid obez olması nedeniyle çalışma dışında bırakıldı. Sonuç olarak 46 hasta araştırmaya dahil edildi. Tüm hastalara biyopsi olmadan en az bir hafta önce ultrason tetkiki, ARFI değerlerinin ölçümü ve DAG MRG tetkiki uygulandı. Hastaların yaş, ağırlık, boy ve vücut kitle endeksi değerleri kaydedildi.

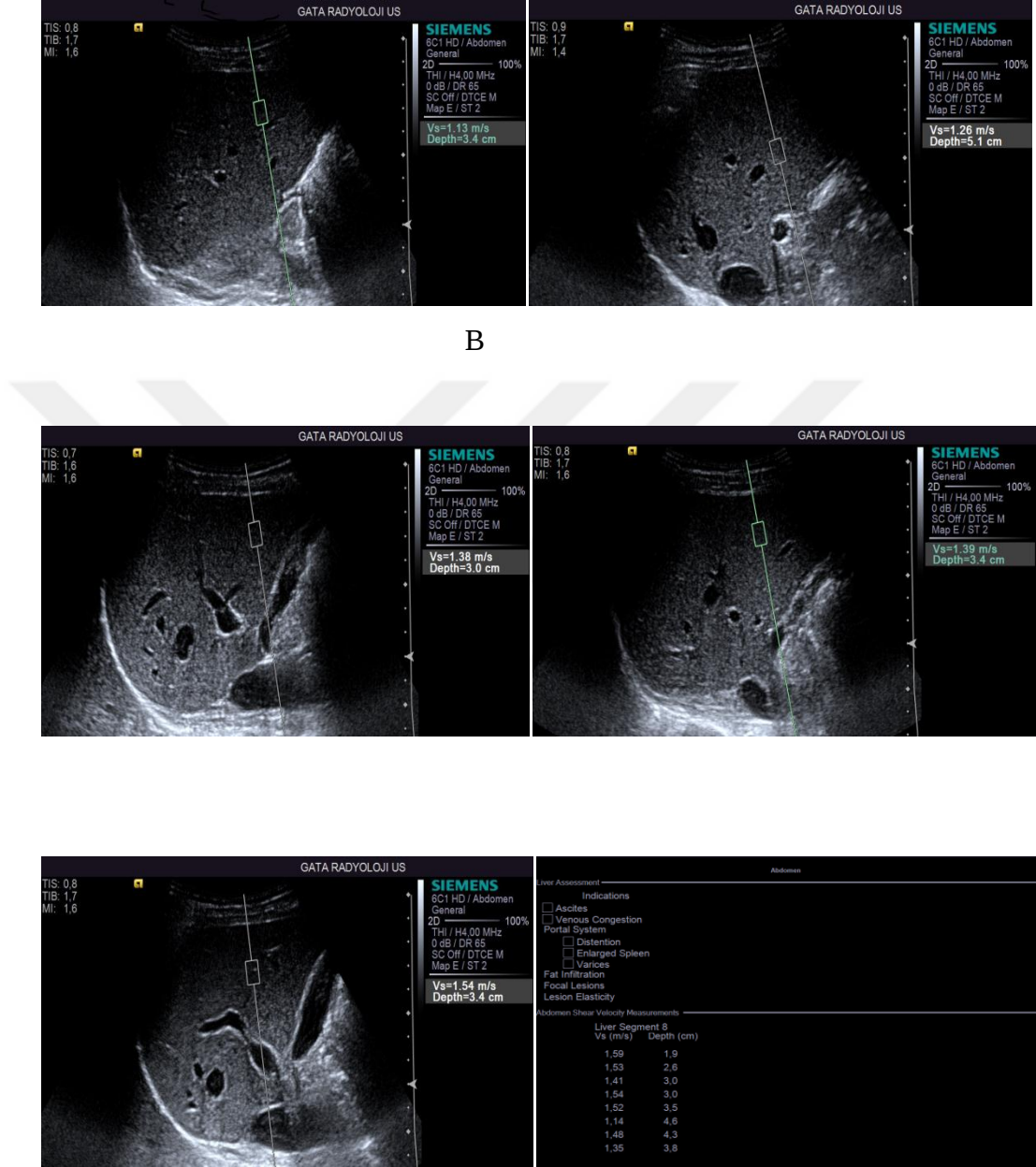
Çalışmaya başlamadan önce etik kurul onayı alındı. Hasta grubundaki vakalara tetkikler ve çalışma konusunda bilgi verildikten sonra yapılacak işlem hakkında yazılı ve sözlü onamları alındı.

3.2. KARACİĞERE YÖNELİK ARFI ELASTOGRAFI TETKİKİ

B mod USG ve ARFI elastografi ölçümleri Siemens Acuson S3000 (Siemens Medical Solutions, Mountain View, CA, USA) cihazında, 6C1 HD konveks prob kullanılarak Virtual touch quantification (VTQ) yazılımı ile değerlendirildi. İşlem esnasında B-mod görüntüleme gerçekleştirilmesinin ardından elastografi moduna geçildi.

Hastalara işlem öncesinde en az 8 saat aç kalması istendi. Hafif sağ lateral dekübit pozisyonunda, sağ kol maksimum abduksiyona alınarak, hasta hafif nefesini alıp tuttukten sonra, karaciğer sağ lobdan, major vasküler yapılardan kaçınarak ve Glisson kapsülünden en az 2 cm uzağa yerleştirilen 10x5 mm boyutlarında ROI yardımıyla metre/saniye birimiyle değerler elde edildi (şekil 3.1A). Ölçülen toplam on adet shear wave hızının median değerleri kullanıldı (şekil 3.1B).

Şekil 3.1. ARFI elastografide ROI'nin yerleştirilmesi ve sırasıyla evre 0, evre 1, evre 2, evre 3 ve evre 6 hastalarda ölçüm değerleri (A) ve ölçülen 10 adet ARFI değerinin kaydedilmesi (B)



3.3. MRG PROTOKOLÜ

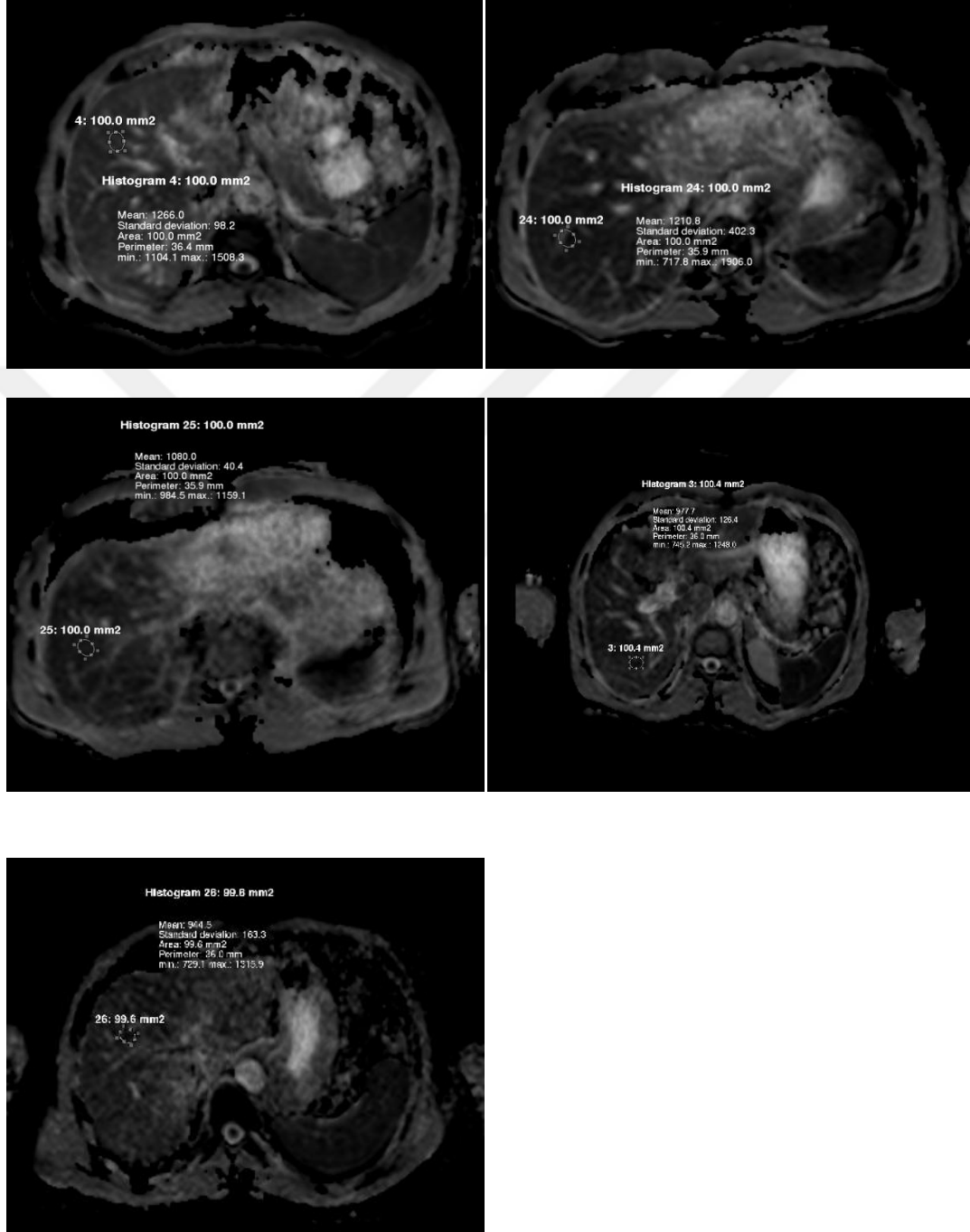
Tüm vakalara MR inceleme süpin pozisyonunda 3.0 Tesla süperkonduktif MR (Philips 3T Achieva Release 3.2.3.0) sisteminde, Sense-XL Torso coil kullanılarak yapıldı. Difüzyon ağırlıklı görüntüler alınmadan önce T1 ağırlıklı

aksiyel, yağ baskılı T2 ağırlıklı fast-spin eko koronal görüntüler elde edildi. Difüzyon ağırlıklı görüntüler eko-planar spin eko, yağ baskılı teknikle, nefes tutmalı olarak, şu parametreler kullanılarak elde edildi. TR/TE:1241/52; flip angle 90° ; field of view (FOV) 375x302x255mm; matriks 124x100; kalınlık 7 mm. Görüntülerin elde edilme zamanı 3 dakika 12 saniyedir. DAG'da 0, 100 ve 800 difüzyon gradient b değerleri kullanıldı. Bu değerler 3 ortogonal yönde (x,y,z) difüzyon anizotropisini en aza indirmek için uygulandı. DAG'dan elde edilen bilgilerin kantitatif değerlendirmesinde kullanılacak ADC haritası, MR sisteminde mevcut yazılımın otomatik olarak hesaplaması ile elde edildi. Elde edilen görüntüler ayrı bir çalışma istasyonuna (DynaCAD Version 2.1.6) aktarılıp, ADC haritalarından ölçümler bu istasyonda yapıldı.

3.4. MRG VERİLERİNİN ANALİZİ

Karaciğer sağ lobundan yaklaşık 1cm^2 boyutunda dairesel ROI'ler kullanılarak ADC değeri ölçümü yapıldı. ADC değerleri karaciğer sağ lob parankiminden mm^2/sn olarak ölçüldü. Glisson kapsülünden en az 1 cm uzağa, ana vasküler yapılar, fokal lezyonlar ve artefaktların olmadığı alanlara; ROI'ler eş zamanlı olarak ADC haritalarına yerleştirilmiştir (Şekil 3.2).

Şekil 3.2. İş istasyonunda sırasıyla evre 0, evre 1, evre 2, evre 4 ve evre 6 fibrozise sahip hastalarda ADC değeri ölçümü



3.5. KARACİĞER BİYOPSİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Karaciğer biyopsileri, gece açlığını takiben lokal aneljezi uygulanarak USG eşliğinde interkostal yaklaşımla yapıldı. Biyopsi örneklerinin en az 1,5 cm boyutunda olmasına dikkat edildi. Biyopsi yapılan hastaların hiçbirinde komplikasyon gelişmedi. Hematoksilen Eozin ve Masson Trikrom ile boyanan spesimenler patoloğ tarafından değerdendirildi. Fibrozis evrelemesi için ISHAK skordama sistemi kullanıldı (Tablo 2.7). Buna göre evre 0 fibrozis yok, 1-2 hafif fibrozis, 3-4 orta derecede fibrozis, 5-6 ileri evre fibrozis olarak değerdendirildi (25).

3.6. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Verilerin değerdendirilmesinde ve istatistiksel analizlerde SPSS for Win. Ver. 15.00 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) paket programı kullanılmıştır. İstatistiksel kararlarda $p \leq 0.05$ seviyesi anlamlı farklılığın göstergesi olarak kabul edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler; sayımla belirlenen değışkenler için sayı ve %, ölçümle belirlenen değışkenler için ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde gösterilmiştir. Karşılaştırmalı istatistiklerde iki grup arasındaki farkın karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren veriler için bağımsız gruplarda t testi ve normal dağılım göstermeyen veriler için Fischer düzeltmeli kıkare testi kullanılmıştır. ARFI elastografi ve ADC değerdlerinin diagnostik performansı değerdendirilmesi amacıyla receiver operating characteristic (ROC) eğrisi elde edildi. Fibrozis evrelerine göre kesme değerdleri belirlenerek sensitivite, spesifite değerdleri elde edildi. Pozitif prediktif değerd (PPD) ve negatif prediktif değerd (NPD), pozitif ve negatif olabilirlik değerdleri hesaplandı. Her grup için ARFI ve ADC değerdlerine göre eğri altında kalan alan (areas under the curve-AUC) %95'lik güven aralığında ölçüldü. Sonuçlarda p değerd 0,05'den küçük olan değerdler istatistiksel olarak anlamlı olarak değerdendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 46 hastanın cinsiyet dağılımı %87 erkek (n:40), %13 kadın (n:6) oranındaydı. Ortalama yaşları 34.52 +/- 9.6, ortalama BKİ değerleri 25.226 +/- 3.27 olarak hesaplandı. Klinik ve laboratuvar bulgularına göre; %60.9 kronik HBV (n:28), %6.5 kronik HCV (n:3), %10.9 (n:5) OİH (otoimmün hepatit), %21.7 statohepatit (n:10) tanısı mevcuttu. Histopatolojik olarak fibrozis evrelerini dağılımı; %32.6 (n:15) F0, %19.6 (n:9) hasta F1, %26.1 (n:12) F2, %8.7 (n:4) F3, %8.7 (n:4) F4, %4.3 (n:2) F6 olarak değerlendirilmiştir. Bulguların özet tablo 4.1’de gösterilmiştir.

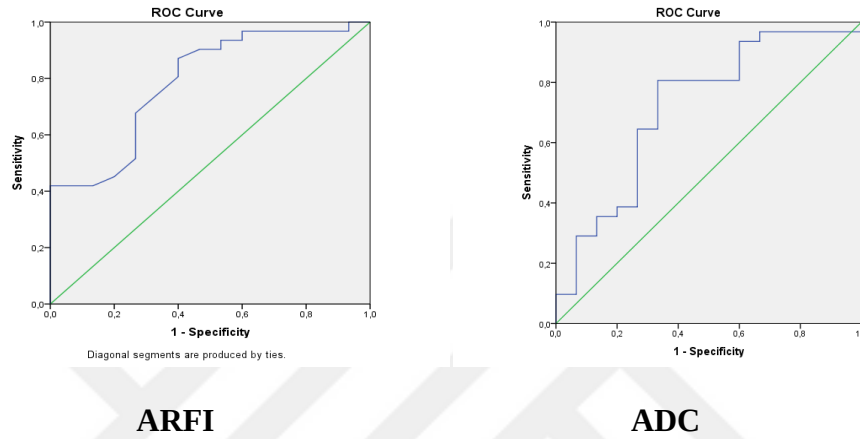
Tablo 4.1. Hastalık gruplarının fibrozis evrelerine göre dağılımı

Patoloji	F0	F1	F2	F3	F4	F5	F6	TOPLAM
HBV	6	8	8	2	4		1	28 (%60.9)
HCV	1	2						3 (%6.5)
OİH			2	2			1	5 (%10.9)
NASH	8		2					10 (%21.7)
TOPLAM	15(%32.6)	9(%19.6)	12(%26.1)	4(%8.7)	4(%8.7)		2(%4.3)	46

1. Karşılaştırma grubu fibrozis varlığını ortaya koymaya yönelik olarak evre F0 fibroze sahip hastalar ile evre F1+2+3+4+5+6 (F1≤) hastalar arasında yapıldı. Bu iki grup arasındaki yaş, cinsiyet dağılımı ve BKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05). F0 hasta grubunun ortalama ARFI değeri 1.18+/-0.21 m/s iken F1≤ grubunun ortalama ARFI değeri 1.46 +/-0.24 m/s olarak bulundu. Bu iki değer arasında istatistiksel olarak fark anlamlıydı (p=0.01). F0 grubunun ortalama ADC değeri 1.141 +/- 0.113×10⁻³ mm²/s; F1≤ grubunun ortalama ADC değeri ise 1.064 +/-0.085×10⁻³ mm²/s olarak hesaplandı. İki grup arasında ortalama ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0.028). ARFI elastografi ve ADC değerleri için ROC eğrisi çizilerek eğri altında kana alan (AUC) değerleri elde edildi (güvenlik aralığı: %95) (şekil 4.1). ARFI elastografi için AUC değeri 0.784 (0.647-0.927), ADC için 0.718 (0.552-0.885) olarak hesaplandı. Buna göre herhangi bir evre fibrozisi belirlemede ARFI

elastografi DA-MRG'ye göre daha etkili olarak belirlendi. İki grubu ayırmada ARFI elastografi için optimal kesme değeri 1.25 m/s olarak belirlendiğinde sensitivite %87, spesifite %60 olarak bulundu. DA-MRG için optimal kesme değeri 1.110×10^{-3} mm²/s olarak belirlendiğinde sensitivite %80, spesifite %66 olarak hesaplandı.

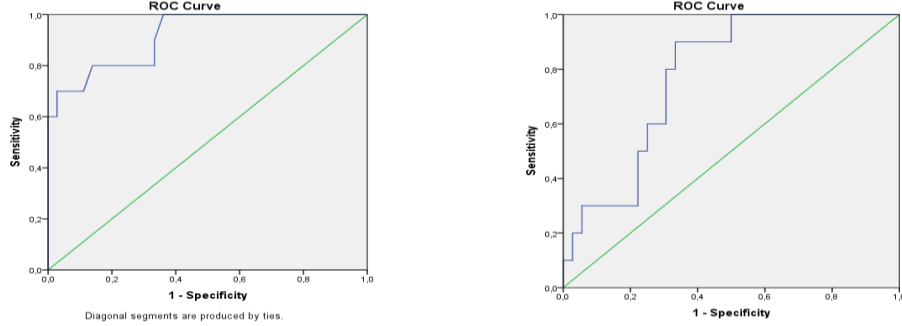
Şekil. 4.1. 1. Karşılaştırma grubunda ARFI ve ADC değerlerine ait ROC eğrisi



2. Karşılaştırma grubu anlamlı fibrozis varlığını ortaya koymaya yönelik olarak evre F0+1+2 ($F2 \geq$) fibrozise sahip hastalar ile evre F3+4+5+6 ($F3 \leq$) fibrosise sahip hastalar arasında yapıldı. Bu iki grup arasındaki yaş, cinsiyet dağılımı ve BKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). F0+1+2 hasta grubunun ortalama ARFI değeri 1.28 ± 0.21 m/s iken $F3 \leq$ grubunun ortalama ARFI değeri 1.69 ± 0.20 m/s hesaplanmış olup bu iki değer arasında fark istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu ($p = 0.01$). F0+1+2 grubunun ortalama ADC değeri $1.141 \pm 0.113 \times 10^{-3}$ mm²/s; $F3 \leq$ grubunun ortalama ADC değeri ise $1017 \pm 0.050 \times 10^{-3}$ mm²/s olarak hesaplandı. İki grup arasında ortalama ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p = 0.012$). ARFI elastografi ve ADC değerleri için ROC eğrisi çizilerek eğri altında kana alan (AUC) değerleri elde edildi (güvenlik aralığı: %95) (şekil 4.2). ARFI elastografi için AUC değeri 0.917 (0.822-1), ADC için 0.778 (0.641-0.915) olarak hesaplandı. Buna göre anlamlı fibrozisi belirlemede ARFI elastografi DA-MRG'ye göre daha etkili olarak belirlendi. İki grubu ayırmada ARFI elastografi için optimal kesme değeri 1.52 m/s olarak belirlendiğinde sensitivite %80, spesifite %86 olarak bulundu. DA-MRG için

optimal kesme ADC değeri $1.063 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak belirlendiğinde sensitivite %90, spesifite %66 olarak hesaplandı.

Şekil 4.2. 2. Karşılaştırma grubunda ARFI ve ADC değerlerine ait ROC eğrisi

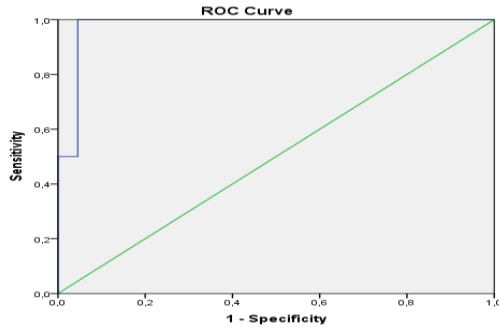


ARFI

ADC

3. Karşılaştırma grubu siroz olgularını ayırt etmeye yönelik olarak evre F0+1+2+F3+F4 ($F4 \geq$) fibrozise sahip hastalar ile evre F5+F6 fibrosise (presiroz+siroz) sahip hastalar arasında yapıldı. Bu iki grup arasındaki yaş, cinsiyet dağılımı ve BKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). $F4 \geq$ hasta grubunun ortalama ARFI değeri $1.35 \pm 0.25 \text{ m/s}$; F5+F6 grubunun ortalama ARFI değeri $1.87 \pm 0.28 \text{ m/s}$ hesaplanmış olup bu iki değer arasında fark istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu ($p = 0.006$). $F4 \geq$ grubunun ortalama ADC değeri $1.093 \pm 0.1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; F6 grubunun ortalama ADC değeri ise $994 \pm 0.079 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ olarak hesaplandı. İki grup arasında ortalama ADC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p = 0.177$). ARFI elastografi değerleri için ROC eğrisi çizilerek eğri altında kana alan (AUC) değerleri elde edildi (güvenlik aralığı: %95) (şekil 4.3). ARFI elastografi için AUC değeri 0.977 (0.928-1) olarak hesaplandı. Buna göre sirozu belirlemede ARFI elastografi DA MRG'ye göre daha etkili olarak belirlendi. İki grubu ayırmada ARFI elastografi için optimal kesme değeri 1.8 m/s olarak belirlendiğinde sensitivite %100, spesifite %95 olarak bulundu.

Şekil. 4.3 3. karşılaştırma grubunda ARFI değerlerine ait ROC eğrisi



Her 3 karşılaştırma grubuna ait AUC, optimal kesme değeri, sensitivite, spesifite, PPD, NPD, pozitif-negatif olabilirlik oranı, tablo 4.2’ de özetlenmiştir.

Tablo 4.2. 3 Karşılaştırma Grubunda ARFI ve DA MRG’ye ait İstatistik Verileri

	ARFI Elastografi	DA MRG
Grup 1		
Fibrozis varlığı (F0 & F1≤)		
Kesme Değeri	1.25 m/s	1.110×10^{-3}
Sensitivite (%95 güven aralığı)	% 87	% 80
Spesifite (%95 güven aralığı)	% 60	% 66
Pozitif olabilirlik oranı (+LR)	2.17	2.35
Negatif olabilirlik oranı (-LR)	0.22	0.3
Pozitif prediktif değeri	% 68.5	% 70.1
Negatif prediktif değeri	% 82.19	% 76.7
AUC (%95 güven aralığı)	0.784	0.718
Grup 2 Anlamlı derecede fibrozis varlığı (F2 ≥ & F3≤)		
Kesme Değeri	1.52 m/s	1.063×10^{-3}
Sensitivite (%95 güven aralığı)	% 80	% 90
Spesifite (%95 güven aralığı)	% 86	% 66
Pozitif olabilirlik oranı (+LR)	5.71	2.65
Negatif olabilirlik oranı (-LR)	0.23	0.15
Pozitif prediktif değeri	% 85.1	% 72.5
Negatif prediktif değeri	% 81	% 86.8
AUROC (%95 güven aralığı)	0.917	0.778
Grup 3 Presiroz-Siroz varlığı (F4 ≥ & F5≤)		İSTATİSTİKSEL OLARAK ANLAMLILI FARK BULUNMADI (P =0.132)
Kesme Değeri	1.8 m/s	
Sensitivite (%95 güven aralığı)	% 100	
Spesifite (%95 güven aralığı)	% 95	
Pozitif olabilirlik oranı (+LR)	20	
Negatif olabilirlik oranı (-LR)	0	
Pozitif prediktif değeri	% 95	
Negatif prediktif değeri	%100	
AUROC (%95 güven aralığı)	0.977	

5. TARTIŞMA

Kronik hepatit hastalarında fibrozis evresinin belirlenmesi uygun tedavi yöntemleri ile siroza ilerlemeyi engelleme ve uygulanan tedaviye cevabın belirlenmesi açısından büyük öneme sahiptir. Günümüzde perkütan karaciğer biyopsisi fibrozis evrelemede altın standart tanı testi özelliğini korumaktadır. Son yıllarda fibrozis evresinin belirlenmesinde non invaziv yöntemler üzerine araştırmalar yoğunluk kazanmakla beraber bu yöntemlerin karaciğer biyopsisine göre uygulanabilirliklerinin yüksek olması, komplikasyon riskinin düşük olması gibi avantajları mevcuttur. Bu çalışmada karaciğer fibrozisine belirlemede güncel görüntüleme yöntemlerinden olan ARFI elastografi ile DA-MRG bulgularının diagnostik performansı karşılaştırılmıştır. Litaratürde bu iki yöntemi karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır. Çalışmalarda fibrozis evreleme sistemi olarak genellikle METAVIR sistemi kullanılırken bizim merkezimizde ISHAK sınıflaması kullanılması nedeniyle bu iki skorlama sistemi korelasyonu; belirgin fibrozis için METAVIR’de $F \geq 2$ hasta grubu alınırken ISHAK sınıflamasında $F \geq 3$; Siroz hasta grubu METAVIR’de $F = 4$ iken ISHAK sınıflamasında $F = 6$ olarak kabul edilmiştir.

Manyetik duyarlılık, uzaysal rezolusyon, sinyal-gürültü oranı gibi görüntü parametreleri ve hücresel dansite, doku bileşenleri gibi patofizyolojik faktörler ADC’yi etkilemektedir (78). 3.0 Tesla MR cihazı , 1.5 Tesla ile karşılaştırıldığında; yüksek manyetik alanın sinyal-gürültü oranını ve uzaysal çözünürlüğü artırdığı ve görüntüleme zamanını kısalttığı gösterilmiştir (79). Biz de çalışmamızı 3.0 Tesla MR cihazında yaparak bu avantajları kullanmayı hedefledik.

Litaratürde kronik hepatit olgularında perkütan karaciğer biyopsi sonrasında histopatolojik olarak belirlenen fibrozis evresi ile noninvaziv yöntemlerin karşılaştırıldığı birçok çalışma mevcuttur. Ancak bizim çalışmamızda ele aldığımız ARFI elastografi ile DA-MRG’yi direkt karşılatıran çalışma henüz bulunmamaktadır. DA-MRG’yi MR elastografi ile (80,81), DA-MRG’yi iv kontrastlı MRG ile (82), DA-MRG’yi transient elastografi ile (83), ARFI elastografiyi diğer elastografi yöntemleri ile karşılaştıran çok sayıda araştırma mevcuttur (84, 85 ,86, 87). DA-MRG kullanılan araştırmaların büyük çoğunluğu 1.5 T sistem kullanmakla beraber B değerleri ve diğer parametreler değişkenlik göstermektedir. Bu sebeple kesme

değerlerinde farklılıklar görülmüştür. 3 T sistem kullanılan yayınlar daha az sayıda ve kısıtlı hasta popülasyonu ile yapılmıştır (82, 88, 89, 90).

EASL (European Association For The Study Of The Liver) 2012 kılavuzunda (91) tedaviye başlama endikasyonlarından biri de orta-ileri derece fibrozis varlığıdır. Bu sebeple çalışmamızda; tedaviye başlanmasında ve prognoz belirlenmesinde önemli parametre olan 3 karşılaştırma grubu oluşturduk. Bunlar; herhangi bir evrede fibrozis varlığı ($F0$ & $F1 \leq$), belirgin fibrozis varlığı ($F2 \geq$ & $F3 \leq$) ve siroz varlığını ($F4 \geq$ & $F5 \leq$) ortaya koymaya yönelik oluşturulmuştur. Bu gruplarda fibrozis evrelerine göre ARFI ve ADC değerlerini karşılaştırdık. 1. Karşılaştırma grubunda ARFI ölçümlerinin AUC değeri, 0.784, sensitivite değeri % 87, spesifite değeri % 60 bulundu. Ebinuma ve diğ. (92) 131 kronik hepatit olgusunda transient elastografi ile ARFI elastografiyi karşılaştırdığı çalışmada evre $F0$ ile evre $F1 \leq$ hastalarda, ARFI elastografinin AUC değerini 0.690, kesme değerini 1.02 m/s olarak bulmuşlardır. Lupsor ve diğ. (93) 112 kronik hepatit C olgusuyla yaptıkları çalışmada, fibrozis evre $F0$ ile evre $F1 \leq$ hastalarda AUC değerini 0.709, kesme değerini 1.19 m/s, sensitiviteyi % 62.07, spesifiteyi %85.7 bulmuşlardır. Literatürdeki bu iki çalışmada bizim çalışmamıza göre AUC değerleri benzer iken Lupsor ve diğ. sensitivite değerini daha düşük, spesifite değerini ise daha yüksek bulmuşlardır.

1. Karşılaştırma grubunda ortalama ADC ölçümlerinin AUC değeri 0.718, kesme değeri 1.110×10^{-3} m²/s, sensitivite % 80, spesifite % 66 olarak belirlenmiştir. ARFI elastografi bu grubu ayırmada DA-MRG'ye göre daha yeterli bulunmuştur. Bonekamp ve diğ. (94) 1,5 T sistem ile B değerlerini 0-750 s/ m² olarak kabul ettikleri, 88 hastalık çalışmada AUC değeri 0.79, kesme değeri 1.51×10^{-3} m²/s, sensitivite %75.8, spesifite %78.2 olarak bulunmuş olup bizim çalışmamıza benzer AUC ve sensitivite değeri elde edilmiştir. Spesifite değeri ise bizim çalışmamıza göre yüksek bulunmuştur. Wang Y. ve diğ. (81) 1,5 T sistem ile B değerlerini 0-400 s/ m² olarak aldığı 78 hastalık çalışmada AUC değeri 0.88, kesme değeri 0.91×10^{-3} m²/s, sensitivite değeri %75, spesifite değeri % 94 bulunmuştur.

2. Karşılaştırma grubu belirgin fibrozisi belirlemeye yönelik olarak; fibrozis evreleri $F2 \geq$ ve $F3 \leq$ olan iki hasta grubu karşılaştırılmıştır. Buna göre ARFI elastografinin AUC değeri 0.917, DA-MRG' nin 0.778 olup ARFI elastografi bu grubu ayırmada DA-MRG'ye göre daha yeterli bulundu. Sensitivite ve spesifite

değerleri ARFI elastografi için %80-%86, DA MRG için %90-%66 bulundu. Bota S. ve diğ. (84) ARFI elastografi ile transient elastografiyi karşılaştırdığı meta analiz yayınında aynı karşılaştırma grubunda sensitiviteyi %74, spesifiteyi % 83 olarak bulmuşlardır. M. Friedrich-Rust ve diğ. (95) yaptığı bir başka meta analiz çalışmasında AUC değeri 0.87, optimal kesme değeri 1.34 m/s, sensitivite değeri %79, spesifite değeri %85 olarak belirtilmiş olup bizim çalışmamızdaki sensitivite ve spesifite değerlerine oldukça yakın sonuçlar olarak değerlendirilmiştir.

2. Karşılaştırma grubunda ortalama ADC ölçümlerinin AUC değeri 0.778 kesme değeri 1.063×10^{-3} m²/s, sensitivite % 90, spesifite % 66 olarak belirlenmiştir. Bonekamp ve diğ. (94) yaptığı çalışmada AUC değeri 0.77, kesme değeri 1.33×10^{-3} m²/s, sensitivite %84.9, spesifite %71.4 olarak bulunmuş olup bizim çalışmamıza benzer AUC ve sensitivite ve spesifite değeri elde edilmiştir. Sandrasegaran K.ve diğ (96) 1.5 T sistemde B değerlerini 50-400 s/ m² olarak 78 kronik hepatit olgusunda yaptıkları çalışmada. AUC değeri 0.686, kesme değeri 1.03×10^{-3} m²/s sensitivite değeri %72.6, spesifite değeri %59.3 bulunmuştur.

3. Karşılaştırma grubu siroz olgularını diğer fibrozis gruplarından ayırma yönelik olarak fibrozis evresi $F4 \geq$ olan hasta grubu ile fibrozis evresi $F5 \leq$ olan hasta grubu karşılaştırılmıştır. ARFI elastografi AUC değeri 0.977 ile siroz grubunu diğer fibrozis grubu ile ayırmada çok iyi bir performans sergilemiştir. Sensitivite ve spesifite değeri %100 ve %95 bulunmuştur. ADC değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. ARFI elastografi sirozun belirlenmesinde DA MRG'ye göre çok daha iyi bir sonuç bulmamızın birkaç sebebi olabileceği düşünülmüştür. Bu sebeplerin başında ISHAK evre 5 hastamızın olmayışı, evre 6' da ise sadece 2 hasta (hasta grubuna oranı %4) olmasıdır. Bu 2 hastanın ARFI elastografi değerlendirmesinde ise ortalama ARFI değerleri belirgin yüksek olarak bulunmuştur (1.89 ve 1.85 m/s). B mod ultrasonografide karaciğer parankiminde kaba granüler görünüm, karaciğer konturlarında hafif lobulasyon ve sol lobda relatif olarak boyut artışı görülmüştür. M. Friedrich-Rust ve diğ. (95) yaptığı meta analiz çalışmasında AUC değeri 0.93 ile diğer karşılaştırma gruplarına göre en yüksek değerdedir. Bizim çalışmamızda da en yüksek AUC değeri sirozun ayırma elde edilmiştir. Aynı çalışmada kesme değeri 1.80 m/s, sensitivite ve spesifite değeri % 92-86 olarak bulunmuştur. Fierbinteanu-Braticevici ve diğ. (97), Karlas ve diğ. (98)

ve Noruegas ve diğ. (99) yaptıkları çalışmalarda siroz olgularının ayırımında sensitivite değerini %100 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmalarda siroz hasta grubu tüm hasta grubuna oranı sırasıyla %27, %27, %26.5, %6'dır.

3. Karşılaştırma grubunda siroz olgularıyla non sirotik olguların ADC değerleri arasında anlamlı fark bulamadık ($P = 0.132$). Sandrasegaran ve diğ. (96) yaptığı çalışmada kesme değeri 0.98×10^{-3} alındığında sensitivite ve spesifite değerleri ile AUC değerleri oldukça düşük bulunmuştur (0.656, %51.7, %71.4). Wang Y ve diğ. (81) kesme değerini $0.91 \times 10^{-3} \text{ m}^2/\text{s}$ alındığında sensitivite ve spesifite değerlerini sırasıyla %85 ve %68 olarak bulmuşlardır.

ARFI elastografi her üç karşılaştırma grubunda AUC değerleri göz önünde bulundurulduğunda DA-MRG'ye göre daha değerli bir tetkik olarak değerlendirilmiştir. Litaretürde ARFI elastografi tetkikinin standart olarak ölçülebilmesi, gözlemciler arası değişkenliğin önlenmesi, hastaya ve tekniğe bağlı değişkenlerin optimize edilmesine yönelik birçok çalışma mevcuttur. Biz de ölçümleri yaparken bu çalışmalarda tavsiye edilen hasta pozisyonu, hafif nefes tutma, interkostal yaklaşım ve sağ lobdan ölçüm yapma gibi parametrelere uyularak değerler elde edildi. BKİ değeri 30'dan yüksek olan hastalarda yapılan bir çalışmada yaklaşık %49 hastada güvenilir olmayan sonuçlar bulunmuştur (100). Bu sebeple biz de BKİ morbid obez değerleri içerisinde olan bir hastayı çalışma dışında bıraktık. DA-MRG' de özellikle 3 T MRG ile yapılan çalışma sayısının azlığı nedeniyle hangi b değerinin üstün olacağı konusunda birbiriyle örtüşmeyen sonuçlar mevcuttur. Bilinen gerçek şu ki düşük b değeri kapiller perfüzyondan etkilenirken özellikle $300 \text{ s}/\text{m}^2$ 'nin üstünde perfüzyon efekti ortadan kalkmaktadır (101). Bu nedenle yüksek b değerleri fibrozisin belirlenmesinde daha değerli olabileceği belirtilmiştir (102).

Çalışmanın çeşitli kısıtlılıkları mevcuttur. Birincisi; daha geniş hasta popülasyonu ulaşılabilmesi elde edilen sonuçların değerini arttırabilirdi. Özellikle ileri evre fibroze sahip hasta sayısı tüm çalışma grubunun %4'ünü oluşturmaktaydı. İkinci sınırlılığı karaciğer ADC ve ARFI elastografi ile değerlendirilirken steatoz, demir yükünün olası etkileri ve histolojik aktivite indeksleri karşılaştırmada gözönünde bulundurulmadı. Üçüncüsü; ARFI elastografi ölçümü yapılırken kullanılan ROI ile ADC ölçümü sırasında kullanılan ROI'nin aynı bölgeye

konulmasındaki zorluk ve ARFI ölçümünde kullanılan ROI'nin 8 cm'den daha derine yerleştirilememesi sınırlılıklar arasında görülmüştür.



SONUÇ

Perkütan karaciğer biyopsisi, hepatik fibrozisin evrelemesinde altın standart olma özelliğini korumakla beraber komplikasyon riski, tekrarlanabilirliğinin kısıtlı olması dezavantajlardır. Non invaziv yöntemler her geçen gün daha önem kazanmaktadır. Bu yöntemlerin başında gelen ARFI elastografi ve DA MRG ile fibrozisin varlığını ortaya koymada, belirgin fibrozisi saptamada ve siroz tanısında yüzgüldürücü sonuçlar bildirilmiştir.

Çalışmamızda ARFI elastografi ile ; fibrozis varlığının belirlenmesinde, belirgin fibrozisin varlığının ortaya konmasında ve sirotik süreçleri belirlemede DA-MRG'ye göre daha güvenilir sonuçlar elde edilmiştir. ARFI elastografinin bir başka avantajı uygulanabilirliğinin ve ulaşabilirliğinin kolay olmasıdır. Obez hastalarda doğru sonuç elde edilememesi ve asit varlığında ölçüm yapılamaması ise dezavantajları olarak görülebilir.

DA-MRG fibrozis evrelerini ayırt edebilme gücü karaciğer biyopsisinin yerini alacak kadar kuvvetli değildir. Farklı evre fibrozislerde ADC değerleri çakışmaktadır. Çekim protokolünün özellikle kullanılan B değerlerinin standart olmaması litaretürdeki farklı sensitivite, spesifite ve kesme değerlerinin görülme nedenini açıklamaktadır. Daha geniş popülasyonları ve hasta gruplarını içeren yeni çalışmaların, yüksek sinyal gürültü oranı ve uzaysal çözünürlüğe sahip, kısa görüntüleme zamanıyla 3.0 Tesla MR cihazı ile kullanılarak yapılmasının, özellikle erken evre hastaların tanı ve tedavi takiplerine katkısı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Krouskop TA, Dougherty DR, Vinson FS. A pulsed Doppler ultrasonic system for making noninvasive measurements of the mechanical properties of soft tissue. *J Rehabil Res Dev* 1987;24(2):1-8.
2. Onur MR, Poyraz AK, Ucak EE, Bozgeyik Z, Özerkan IH, Ogur E. Semi quantitati ve strain elastography of liver masses. *J Ultrasound Med* 2012;31(7):1061-7.)
3. Sprea I, Rațiu I, Sirli R, Popescu A, Bota S. Value of transient elastography for the prediction of variceal bleeding. *World J Gastroenterol* 2011;17(17):2206-10
4. Ozan H., Ozan Anatomi. Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara, s: 293-7, 2004.
5. Couinaud C. Liver anatomy: portal (and suprahepatic) or biliary segmentation. *Dig Surg*. 1999; 16 (6): 459-467
6. Goldsmith MA, Woodburne RT. Surgical anatomy pertaining to liver resection. *Surg Gynecol Obstet* 141: 429-437
7. Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW. *Diagnostic Ultrasound Volume 1*, Third edition St. Louis: Mosby 2005; 81-82; 1885-1894
8. Kuran O. Sistematik Anatomi, Filiz Kitabevi 1983; 209-230; 345-346; 429-430
9. Michels NA: Newer anatomy of the liver and its variant blood supply and collateral circulation. *Am J Surg* 1966;112:337-347
10. Soyer P, Bluemke DA, Choti MA, Fishman EK. Variation in the intrahepatic and portal veins: findings on helical CT scans during arterial portography. *AJR* 1994; 164: 103-108
11. Blumgart LH. *Surgery of the liver, biliary tract, and pancreas*. 4th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier 2007: 3-12
12. Huang TL, Cheng YF, Chen CL, Lee TY (1996) Variants of the bile ducts:

clinical application in the potential donor of living related hepatic
transplantation. Transplant Proc 28: 1669-1670

13. Mäkanjuola D, al-Smayer S, al-Orainy I, al-Saleh M. Radiographic features of
lobar agenesis of liver. Acta Radiol 1996; 37: 255-258
14. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Temel histoloji (çeviren: İnce S.)
Aytekin Y.(editör). Sindirim Kanalına Bağlı Bezler. İstanbul: Barış Kitabevi;
1993:380-5
15. Kayalı H : İnsan Embriyolojisi. 2. Baskı, Güven Kitabevi, İstanbul, 1982
16. Guyot C, Lepreux S, Combe C, Doudnikoff E, Sage PB, Balabaud C et al.
Hepatic fibrosis and cirrhosis: The (myo)fibroblastic cell subpopulations
involved. Int J Biochem Cell Biol 2006;38:135–51
17. Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular
response to tissue injury. J Biol Chem 2000;275:2247–50
18. Kershenovich Stalnikowitz D, Weissbrod AB. Liver fibrosis and inflammation.
A review. Ann Hepatol 2003;2:159-63
19. Burt AD, Griffiths MR, Schuppan D, Voss B, MacSween RN. Ultracutstructural
localization of extracellular matrix proteins in liver biopsies using
ultracryomicrotomy and immuno-gold labelling. Histopathology 1990;16:53-8
20. Schuppan D. Structure of the extracellular matrix in normal and fibrotic liver:
collagens and glycoproteins. Semin Liver Dis 1990;10:1-10
21. Gressner AM, Haarman R. Hyaluronic acid synthesis and secretion by rat
storing cells (perisinusoidal lipocytes) in culture. Biochem Biophys Res Commun
1988;151:222-9

22. Knodell RG, ISHAK KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1:431-435
23. Scheuer PJ: Classification of chronic viral hepatitis: A need for reassessment. *J Hepatol* 1991; 13:372-374
24. Bedossa P, Poynard T, The French METAVIR Cooperative Study Group. An algorithm for grading activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996;24:289-293
25. ISHAK KG, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995; 22:696-699
26. Brunt EM. Liver biopsy interpretation for the gastroenterologist. *Curr Gastroenterol Rep.* 2000;2:27-32
27. Kleiner DE. The liver biopsy in chronic hepatitis C: a view from the other side of the microscope. *Semin Liver Dis*, 2005; 25:52-64
28. Perz JF Et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *Journal of Hepatology*, 2006;45:529-538
29. Thomas D, Zoulim F. New challenges in viral hepatitis *Gut.* 2012 May;61 Suppl 1:i1-5). WHO Executive Board (2009) Viral hepatitis
30. Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatology* 2008 Jan; 48:148- 62.
31. WHO 2012. Prevention and control of viral hepatitis infection. Framework for Global Action

32. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B infection. *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1-20
33. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection: natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004;350:1118-1129
34. Hoofnagle JH, Schafer DF: Serologic markers of hepatitis B virus infection. *Semin Liver Dis* 1986; 6:1-10
35. Chu CJ, Hussain M, Lok AS: Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 2002; 36:1408- 1415
36. WHO, Global Surveillance and Control of Hepatitis C, Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. *J. Viral Hepat.* 6,35-47,1999
37. Örmeci N., Hepatit C Virüsü, *Viral Hepatit 2013* (Ed..Tabak F., Tosun S. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği*, 319-34, 2013
38. Alavian S.M On the Occasion of the World Hepatitis Day: World Hepatitis Day and Our Achievements and Responsibilities in Iran 2012
39. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, et al: The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med* 2006 144:705-714
40. Chen, S.L, Morgan, T.R The natural history of hepatitis C virus infection, *Int. J. Med. Sci.*, 3(2),47-52,2006
41. Puoti C., Castellacci R., Montagnese F et al., “Histological and virological features and follow-up of hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase levels: the Italian prospective study of the asymptomatic C carriers

- (ISACC),” Journal of Hepatology, vol. 37, no. 1, pp. 117–123, 2002
42. Lo Re V., Kostman, J.R., Management of chronic hepatitis C, Postgrad.Med.J.81, 376-82, 2005
43. Şentürk, H., Canbakan B., Yıldırım B., Hepatit C, Gastroenterolojide Klinik Yaklaşım, İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyumu, 38, 151-7, 2004
44. Poynard T., Yuen M.F.,Ratzu V., Lai, C.L.,Viral Hepatitis C, Lancet 362, 2095-100, 2003
45. Aydemir S., Kronik Hepatit C Tedavi Rehberlerinin Gözden Geçirilmesi Viral Hepatit 2013,Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 365-73, 2013
46. Gregorio GV, Portmann B, Reid F, Donaldson PT, Doherty DG, McCartney M,et al. Autoimmune hepatitis in childhood: a 20-year experience. Hepatology 1997;25:541-7
47. Crapper RM, Bhathal PS, Mackay IR, Frazer IH. 'Acute' autoimmune hepatitis.Digestion 1986;34:216-25
48. Kessler WR, Cummings OW, Eckert G, Chalasani N, Lumeng L, Kwo PY.Fulminant hepatic failure as the initial presentation of acute autoimmune hepatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:625-31
49. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. N Engl J Med 2006;354:54-66
50. Ökten A, Demir S, Kaymakoglu S, Çakaloğlu Y, Dinçer D, Beşışık F. Kronik hepatitlerin etiyolojik dağılımı.TJ Gastroenterol. 1997, 8:24-31
51. Mnns MP, Strassburg CP Autoimmune hepatitis; Clinical challenges.Gastroenterology 2001;120: 1502-17

52. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, eds. *Gastrointestinal and Liver Disease* 6th. edn WB Saunders: Philadelphia, 1998: 1265-74)
53. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. The epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34:274-285
54. Reid AE. Nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2001;121: 710–23
55. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in US. *Am J Gastroenterol* 2003;98:960-7
56. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001;120: 1183-92
57. Sonsuz A , Baysal B Karaciğer Yağlanması ve Non Alkolik Steatohepatit. *Güncel gastroenteroloji* 15/2: Haziran 2011
58. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 745-50
59. Orhan, O., *Radyolojide Temel Fizik Kavramlar*. 1998
60. Fahey BJ, Nelson RC, Bradway DP, Hsu SJ, Dumont DM, Trahey GE. In vivo visualization of abdominal malignancies with acoustic radiation force elastography. *Phys Med Biol* 2008 53(1):279-93
61. Kerdok AE, Ottensmeyer MP, Howe RD. Effects of perfusion on the viscoelastic characteristics of liver. *J Biomech* 2006;39(12):2221-31
62. Davies G, Koenen M. Acoustic radiation force impulse elastography in distinguishing hepatic haemangioma from metastases: preliminary observations.

- Br J Radiol 2011; 84(1006):939-43
63. Kapoor A, Mahajan G, Sidhu BS, Lakhanpal VP. Real-time elastography in differentiating metastatic from non metastatic liver nodules. *Ultrasound Med Biol* 2011;37(2):207-13
 64. Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, Levine D *Diagnostic Ultrasound* 4th. Edition
 65. Zwiebel WJ. Sonographic diagnosis of diffuse liver disease. *Semin Ultrasound CT MR* 1995;16:8-15
 66. Giorgio A, Amoroso P, Lettieri G, et al. Cirrhosis: value of caudate to right lobe ratio in diagnosis with ultrasound. *Radiology* 1986;161:443-445
 67. Sanford NL, Walsh P, Matis C, Baddeley H, Powell LW. Is ultrasonography useful in the assessment of diffuse parenchymal liver disease? *Gastroenterology* 1985;89:186-191
 68. Tuncel E., *Klinik Radyoloji*. Bursa: Nobel Tıp Kitabevi Ltd.Şti. s:541-6, 2008
 69. Rowley, HA., Grant PE. ve Roberts TP., Diffusion MR imaging. Theory and applications. *Neuroimaging Clin N Am*, 9(2): p. 343-61, 1999
 70. Mori S, Barker PB. Diffusion magnetic resonance imaging: its principle and applications *Anat Rec.*; 257(3): p.102–109, 1999
 71. Pierpaoli, C. and P.J. Basser, Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy *Magn Reson Med*, 1996. 36(6): p. 893-906
 72. Baur, A., O. Dietrich, and M. Reiser, Diffusion-weighted imaging of the spinal column. *Neuroimaging Clin N Am*, 2002. 12(1): p. 147-60
 73. Basser, P.J. and C. Pierpaoli, Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson B*, 1996. 111(3): p. 209-19

74. Rowley, H.A., P.E. Grant, and T.P. Roberts, Diffusion MR imaging. Theory and applications. *Neuroimaging Clin N Am*, 1999. 9(2): p. 343-61
75. Erdogan, S., S. Barutca, and Y. Yurekli, Tc-99m MDP uptake in liver metastases from adenocarcinoma of the duodenum. *Clin Nucl Med*, 2004.29(2): p. 125
76. Adeyi O, Fischer SE, Guindi M. Liver allograft pathology: approach to interpretation of needle biopsies with clinicopathological correlation. *J Clin Pathol*. Jan 2010;63(1):47-74
77. Reddy KR, Schiff ER. Complications of Liver Biopsy. In: Taylor MB, ed. *Gastrointestinal Emergencies*. 2nd ed. Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1996
78. Woodhams, R., et al., Diffusion-weighted imaging of malignant breast tumors: the usefulness of apparent diffusion coefficient (ADC) value and ADC map for the detection of malignant breast tumors and evaluation of cancer extension. *J Comput Assist Tomogr*, 005. 29(5): p. 644-9
79. Matsuoka, A., et al., Comparison of 3.0-and 1.5-tesla diffusion-weighted imaging in the visibility of breast cancer. *Radiat Med*, 2008. 26(1): p. 15-20
80. Wang QB , Zhu H, Liu HL, Zhang B, Performance of magnetic resonance elastography and diffusion-weighted imaging for the staging of hepatic fibrosis: A meta-analysis *Hepatology*. 2012 Jul;56(1):239-47.
81. Wang Y, Ganger DR, Levitsky J, Sternick LA, McCarthy RJ, Chen ZE, Fasanati CW, Bolster B, Shah S, Zuehlsdorff S, Omary RA, Ehman RL, Miller FH Assessment of chronic hepatitis and fibrosis: comparison of MR elastography and diffusion-weighted imaging *AJR Am J Roentgenol*. 2011 Mar;196(3):553-61

82. Park HS, Kim YJ, Yu MH, Choe WH, Jung SI, Jeon HJ. Three Tesla magnetic resonance elastography for hepatic fibrosis: comparison with diffusion-weighted imaging and gadoxetic acid-enhanced magnetic resonance imaging World J Gastroenterol. 2014 Dec 14;20(46):17558-67
83. Kovac JD, Dakovic M, Stanisavljevic D, Alempijevic T, Jesic R, Seferovic P, Maksimovic R Diffusion-weighted MRI versus transient elastography in quantification of liver fibrosis in patients with chronic cholestatic liver diseases Eur J Radiol. 2012 Oct;81(10):2500-6
84. Bota S, Herkner H, Sporea I, Salzl P, Sirli R, Neghina AM, Peck-Radosavljevic Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis Liver Int. 2013 Sep;33(8):1138-47
85. Colombo S, Buonocore M, Del Poggio A, Jamoletti C, Elia S, Mattiello M, Zabbialini D, Del Poggio P Head-to-head comparison transient elastography (TE), real-time tissue elastography (RTE), and acoustic radiation force impulse (ARFI) imaging in the diagnosis of liver fibrosis J Gastroenterol. 2012 Apr;47(4):461-9
86. Zhang D, Chen M, Wang R, Liu Y, Zhang D, Liu L, Zhou G Comparison of acoustic radiation force impulse imaging and transient elastography for non-invasive assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B Ultrasound Med Biol. 2015 Jan;41(1):7-14
87. Dong DR, Hao MN, Li C, Peng Z, Liu X, Wang GP, Ma AL Acoustic radiation force impulse elastography, FibroScan®, Forns' index and their combination in the assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B, and the impact of inflammatory activity and steatosis on these diagnostic methods Mol Med Rep. 2015 Jun;11(6):4174-82

88. Papalavrentios L, Sinakos E, Chourmouzi D, Hytioglou P, Drevelegas K, Constantinides M, Drevelegas A, Talwalkar J, Akriviadis E. Value of 3 Tesla diffusion- weighted magnetic resonance imaging for assessing liver fibrosis Ann Gastroenterol. 2015 Jan-Mar;28(1):118-123
89. Tosun M, Inan N, Sarisoy HT, Akansel G, Gumustas S, Gürbüz Y, Demirci A. Diagnostic performance of conventional diffusion weighted imaging and diffusion tensor imaging for the liver fibrosis and inflammation. Eur J Radiol. 2013 Feb;82(2):203-7
90. Yoon JH, Lee JM, Joo I, Lee ES, Sohn JY, Jang SK, Lee KB, Han JK, Choi BI Hepatic fibrosis: prospective comparison of MR elastography and US shear-wave elastography for evaluation Radiology. 2014 Dec;273(3):772-82
91. European Association For The Study Of The Liver EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection J Hepatol. 2012 Jul;57(1):167-85
92. Ebinuma H, Saito H, Komuta M, Ojio K, Wakabayashi K, Usui S, Chu PS, Umeda R, Ishibashi Y, Takayama T, Kikuchi M, Nakamoto N, Yamagishi Y, Kanai T, Ohkuma K, Sakamoto M, Hibi T Evaluation of liver fibrosis by transient elastography using acoustic radiation force impulse: comparison with Fibroscan(®) J Gastroenterol. 2011 Oct;46(10):1238-48
93. Lupsor M¹, Badea R, Stefanescu H, Sparchez Z, Branda H, Serban A, Maniu A. Performance of a new elastographic method (ARFI technology) compared to unidimensional transient elastography in the noninvasive assessment of chronic hepatitis C. Preliminary results J Gastrointestin Liver Dis. 2009
94. Bonekamp S, Torbenson MS, Kamel IR. Diffusion-weighted magnetic resonance

- imaging for the staging of liver fibrosis J Clin Gastroenterol. 2011 Nov-Dec;45(10):885-92
95. M. Friedrich-Rust, J. Nierhoff, M. Lupsor, I. Sporea, C. Fierbinteanu-Braticevici, D. Strobel, H. Takahashi, M. Yoneda, T. Suda, S. Zeuzem, E. Herrmann
Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta- analysis Journal of Viral Hepatitis, 2012, 19, 212-19
 96. Sandrasegaran K, Akisik FM, Lin C, Tahir B, Rajan J, Saxena R, Aisen AM
Value of diffusion-weighted MRI for assessing liver fibrosis and cirrhosis
AJR Am J Roentgenol. 2009 Dec;193(6):1556-60
 97. Fierbinteanu Braticevici C, Sporea I, Panaitescu E, Tribus L. Value of acoustic radiation force impulse imaging elastography for non-invasive evaluation of patients with nonalcoholic fatty liver disease Ultrasound Med Biol. 2013 Nov;39(11):1942-50
 98. Karlas T, Pfrepper C, Wiegand J, Wittekind C, Neuschulz M, Mössner J, Berg T, Tröltzsch M, Keim V. Acoustic radiation force impulse imaging (ARFI) For detection of liver fibrosis: examination standards and evaluation of interlobe Scand J Gastroenterol. 2011 Dec;46(12):1458-67
 99. Nierhoff J, Chávez Ortiz AA, Herrmann E, Zeuzem S, Friedrich-Rust M.
The efficiency of acoustic radiation force impulse imaging for the staging of liver fibrosis:a meta-analysis Eur Radiol. 2013 Nov;23(11):3040-53
 100. Cassinotto C, Lapuyade B, Mouries A, Hiriart JB, Vergniol J, Gaye D, Castain C, Le Bail B, Chermak F, Foucher J, Laurent F, Montaudon M, De Ledinghen V. Non- invasive assessment of liver fibrosis with impulse elastography: comparison of Supersonic Shear Imaging with ARFI and

FibroScan® J Hepatol. 2014 Sep;61(3):550-7

101. Bruegel M, Holzapfel K, Gaa J, Woertler K, Waldt S, Kiefer B, Stemmer A, Ganter C, Rummeny EJ Characterization of focal liver lesions by ADC measurements using a respiratory triggered diffusion-weighted single-shot echo-planar MR imaging technique Eur Radiol. 2008 Mar;18(3):477-85
102. Koinuma M, Ohashi I, Hanafusa K, Shibuya H. Apparent diffusion coefficient measurements with diffusion-weighted magnetic resonance imaging for evaluation of hepatic fibrosis J Magn Reson Imaging. 2005 Jul;22(1):80-5

