

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Osman TEMİZÖZ

**KARACİĞER RADYOFREKANS ABLASYON
UYGULAMALARINDA TERMAL ETKİYE BAĞLI
OLUŞAN KARBONLAŞMANIN ETKİSİNİN
AZALTILMASINDA ÇEŞİTLİ SIVI SOLÜSYONLARIN
ETKİNLİĞİNİN HİSTOPATOLOJİK VE MANYETİK
REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE
KARŞILAŞTIRILMASI; EX VİVO**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Harun Mesut GÜVEN

EDİRNE – 2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince destek ve yardımını gördüğüm; Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Ercüment ÜNLÜ'ye, tez danışmanım Doç. Dr. Osman TEMİZÖZ'e, çalışmamın başlangıcında danışmanım olan Prof. Dr. Hüseyin ÖZDEMİR'e, ayrıca Doç. Dr. Hakan GENÇHELLAÇ'a, Doç. Dr. Nermin TUNÇBİLEK'e, Yrd. Doç. Dr. Bekir ÇAĞLI'ya, Yrd. Doç. Dr. Sedat A. TUNCEL'e, Biyokimya Anabilim Dalı'dan Prof. Dr. S. Süer GÖKMEN'e, Biyoistatistik Anabilim Dalı'dan Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN'a, Patoloji Anabilim Dalı'dan Uzm. Dr. Ebru TAŞTEKİN'e ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
KARACİĞER EMBRİYOLOJİSİ-HİSTOLOJİSİ.....	3
KARACİĞERİN RADYOLOJİK ANATOMİSİ	4
KARACİĞERİN FOKAL SOLİD LEZYONLARI	6
KARACİĞERİN GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....	11
KARACİĞER KİTLELERİNDE RADYOFREKANS ABLASYON VE	
DİĞER TEDAVİ YÖNTEMLERİ.....	14
RADYOFREKANS ABLASYON İÇİN KULLANDIĞIMIZ SIVI	
SOLÜSYONLARI	21
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	22
BULGULAR.....	25
TARTIŞMA.....	41
SONUÇLAR.....	47
ÖZET	49
SUMMARY	50
KAYNAKLAR.....	51
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

BT	: Bilgisayarlı tomografi
°C	: Santigrad
C/N	: Contrast to Noise Ratio (Kontrast gürültü oranı)
DAG	: Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme
dk	: Dakika
FNH	: Fibronodüler hiperplazi
GRE	: Gradient Echo
HCC	: Hepatosellüler karsinom
HU	: Hounsfield Unitesi
İV	: İntravenöz
KCl	: Potasyum klorür
MHz	: Megahertz
MR	: Magnetik rezonans
NaCl	: Sodyum klorür
RF	: Radiofrequency (Radyofrekans)
RFA	: Radiofrequency (Radyofrekans) ablasyon
RT	: Radyoterapi
S/N	: Signal to noise ratio (Sinyal gürültü oranı)
SE	: Spineko
T1A	: T1 Ağırlıklı
T2A	: T2 Ağırlıklı

TE	: Time echo (Eko zamanı)
TR	: Time repetition (Tekrarlama zamanı)
US	: Ultrasonografi
w	: Watt
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatik tümörler primer ya da metastatik olmalarına bakılmaksızın morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindendir. Hepatik tümörlerin tedavisinde hepatik rezeksiyon altın standart olarak kabul edilmekle birlikte, tümörlerin büyük kısmı tanı anında cerrahi olarak rezektabl değildir. Bu; lezyon sayısı, büyük vasküler ve biliyer yapılara olan yakın komşuluklar, kalan fonksiyonel parankimin yetersizliği ve ciddi tıbbi eşlik eden morbiditeleri içeren pek çok nedene bağlıdır. Günümüzde hepatik tümörlerin tedavisi, hepatik rezeksiyon ve çeşitli ablatif teknikleri içerir. Hepatik kolorektal metastazları olan hastaların küçük bir kısmı (%10-20) ve hepatoselüler karsinomu (HCC) olan hastaların ancak %13-35'i hepatik rezeksiyon için adaydırlar (1).

Çok sayıda tümör varlığı ve rezeksiyon tekniği açısından uygun olmayan lokalizasyonda tümör veya tümörler olması, yetersiz karaciğer rezervi, cerrahi rezeksiyonun kontrendikasyonları olarak sıralanabilir (2). Perkütan radyofrekans ablasyon (RFA) yakın senelerde fokal malign karaciğer hastalıklarında minimal invazif yaklaşımı açısından ilgi uyandırmıştır (1).

Tümör ablasyonu, tümörü ortadan kaldırmak veya belirgin tümör hasarı yaratmak için kimyasal veya termal tedavinin doğrudan uygulanmasıdır. RFA tedavisi bir çeşit termal ablasyon yöntemi olup, karaciğer tümörlerinin tedavisinde, özellikle son yıllarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (2).

Radiofrekans (RF) teknolojisi tek kullanımda ancak 3.5- 4.5 cm'lik sınırlar dahilindeki dokuların yakılmasına olanak sağlamaktadır. Küçük boyutlardaki koagülasyon nekrozuyla ilgili RFA'nın bu kendiliğinden sınırlanması, dokunun, elektrodu saran ufak bir kısmının ısı

artışına gösterdiği dirence bağlanmıştır. Doku ile elektrod ara yüzeyinde her seferinde ani bir ısı artışı olması, dokunun kurumasına ve elektrod ucunun kömürleşmesine neden olur. Bu durum RF enerjinin etkisinin ölü doku kitlesinin sınırlarının ötesine geçmesini engeller ve bu da ileri dokulardaki koagülasyonu durdurur (3).

Eğer RFA, HCC'nin ayakta tedavisinde, beklenen sonuca ulaşan teknolojiye ulaşır ise, 5 cm'den büyük lezyonlar da başarılı bir şekilde tedavi olacak ve hasta cerrahi rezeksiyon gibi uzun dönem yaşam şansına kavuşabilecektir.

Çalışmamızda değişik sıvı solüsyonları ve iyon konsantrasyonlarını, multipolar perfüze tip RFA'da deneyerek, monopolar RFA'nın önemli sınırlayıcılarından karbonlaşma varlığını araştırmayı ve tümör tedavisinde esas olan koagülasyon nekrozuna uğrayan alanı büyütmeyi hedefledik.

GENEL BİLGİLER

KARACİĞER EMBRİYOLOJİ-HİSTOLOJİSİ

Embriyoloji

Karaciğer, safra kesesi ve safra kanalları dördüncü haftanın başında, pre-enteronun kaudal parçasından öne doğru bir çıkıntı olarak belirirler (4,5). Karaciğer tomurcuğu septum transversum'a uzanır. Septum transversum, kalp taslağı ile mezenterin arasında uzanan splanknik mezodermal bir kitledir (4).

Karaciğerin anomalilerinden lobülasyonunda minör varyasyonları sık, konjenital anomalileri ise seyrek görülür. Duktus hepatikuslar, duktus koledokus ve duktus sistikusa ait varyasyonlara sık rastlanır. Bazen duktus hepatikus aksesoryuslara sık rastlanır. Dar olan bu kanallar, karaciğerin sağ lobundan safra kesesinin korpusunun ön yüzüne ulaşır. Bazı olgularda duktus sistikus, duktus hepatikus kommunise değil, aksesuar bir kanala açılır (4).

Histoloji

Karaciğer sindirim kanalından emilen besinlerin işlendiği ve vücudun diğer kısımları tarafından kullanılması için depolandığı bir organdır. Karaciğerin dolaşım sistemindeki yeri, metabolitlerin biriktirilip taşınması ve toksik maddelerin nötralize ve elemine edilmesidir. Bu eliminasyon ekzokrin sekresyonu olan safra ile yapılır (6). Karaciğer glisson kapsülü ile örtülüdür. Karaciğerin asıl yapısını hepatositler oluşturur. Karaciğer lobülü bu hepatositlerin ışınal şekilde gruplaşarak oluşturduğu yapısal birimlerdir. Lobül çevresinde portal alan adı verilen içerisinde safra kanalları, lenfatikler ve kan damarlarının bulunduğu bağ dokusu alanı

bulunur. Karaciğer lobüllerinde hepatositler arasında kalan boşluklara sinüzoidler denir. Sinüzoidler içerisinde mononükleer fagositik sistemin bir parçası olan Kupffer hücreleri bulunur (6).

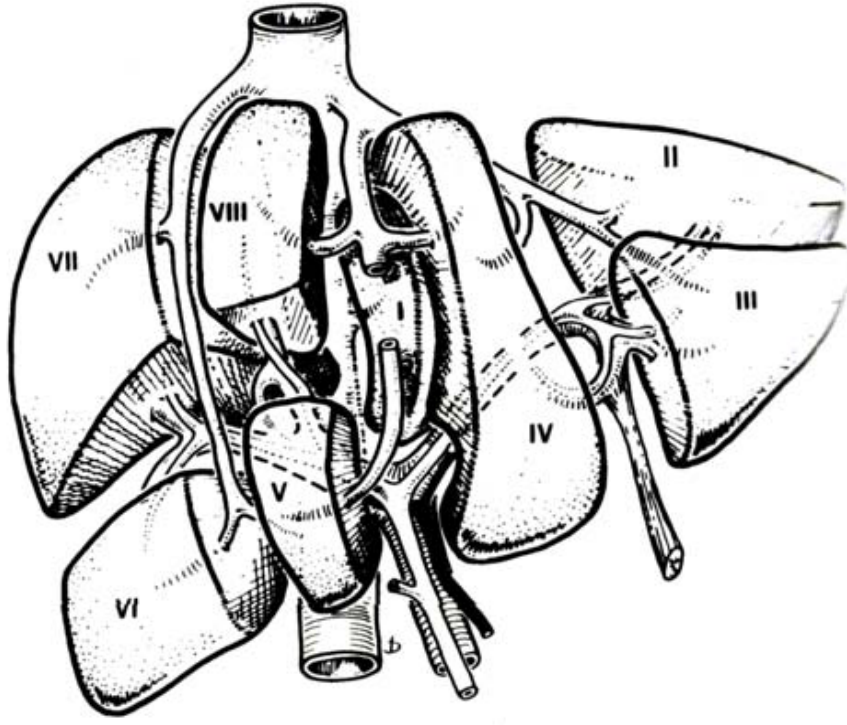
Karaciğer iki kaynaktan beslenir; biri portal ven, diğeri hepatik arter. Kan klasik hepatik lobülün periferinde bulunan portal ven ve hepatik arter dallarından merkezde bulunan ve hepatik veni oluşturacak santral vene doğru akar. Bu esnada karaciğer lobüllerinde hepatositlerin arasında bulunana sinüzoidlerden geçerler. Geçiş sırasında hepatositler tarafından meydana getirilen işlemler sonrası açığa çıkan safra ise portal alanda bulunan safra kanalına boşalacaktır (6).

KARACİĞERİN RADYOLOJİK ANATOMİSİ

Karaciğer vücudun en büyük parankimal organıdır. Hacmi kişilerin yaş ve boyutuna göre değişir. Kraniokaudal en geniş boyutu yaklaşık 13.5 cm'dir. Normalde sağ ve sol karaciğer lobları arasındaki oran 3/2'dir.

Karaciğerin cerrahi anatomisi karaciğerin vasküler iskeletine göre tanımlanmaktadır. Karaciğer üç major hepatik vene göre üç loba (sağ, sol ve kaudat lob) ayrılmıştır (7). Sağ hepatik ven, sağ lobun anterior ve posterior segmentlerini ayırır. Orta hepatik ven sağ lobu sol lobdan ayırt eder. Sol hepatik ven ve falsiform ligament sol lobun medial ve lateral segmentleri arasında yer alır. Portal ve hepatik venlerin dallanması esas alındığında ise, kaudat lob segment I'dir. Diğer segmentler üç ayrı dikey düzlem ile belirlenir. Bunlardan ilki orta hepatik veni içeren dikey düzlemdir.

Karaciğeri sağ ve sol loblara ayırır. İkinci dikey düzlem sağ hepatik venden geçer ve karaciğerin sağ lobunu anterior ve posterior segmentlerine ayırır. Üçüncü dikey düzlem ise, karaciğerin sol lobunu medial ve lateral segmentlerine ayırır. Segment I haricindeki tüm bu segmentler daha sonra sağ ve sol ana portal dallar düzeyinden geçen bir yatay düzlem ile superior ve inferior subsegmentlerine, dolayısı ile karaciğeri saat yönünde numaralandırılmış 8 segmentte tanımlar. Dördüncü segment sol portal vene göre IVa ve IVb subsegmentlere ayrılmaktadır. Böylece karaciğerin üç dikey ve bir yatay düzlem tarafından oluşturulan segmentleri tanımlanır (Şekil 2) (7).



Şekil 2. Karaciğerin segmental anatomisi (7)

Portal ven dağılımı karaciğerin kesitsel planlarının ayrımında önem taşır. Ana portal ven hepatoduodenal ligament içerisinde yukarı ve arkaya doğru uzayarak, porta hepatisin sağında yer alır. Yaklaşık 8 cm uzunluğundadır. Daha sonra kaudat lob önünde sağ ve sol portal ven olmak üzere iki ana dala ayrılır. Sağ portal ven posterokaudal yönde seyreder ve ön ve arka olmak üzere dallanır. Ön dal segment V ve VIII, arka dal segment VI ve VII'ye uzanır. Sol portal ven sağa göre daha ön ve kraniale doğru seyreder. Laterale ayrılan dalları segment II ve III'e gider. Sağa ayrılan asendan ve desendan dalları segment IV'e ulaşır. Kaudat lob ise portal bifürkasyon, sağ ve sol portal venden çıkan bir veya daha fazla daldan beslenir.

Hepatik venler üç ana dala ayrılır. Sağ hepatik ven en büyüğü olup vena kava inferiora sağ lateral kısımdan ayrılır. Orta hepatik ven vena kava inferiora ön ya da sağ ön kısımdan katılır. Sol hepatik ven ise en küçük dal olup vena kava inferiora sol ön kısımdan katılım gösterir. Normal hepatik arter, portal ven boyunca seyreder. Genellikle ana hepatik arter anteriorda ve portal venin sonunda, biliyer kanal komşuluğunda izlenir. Hepatoduodenal ligament düzeyinde hepatik arter, portal ven ile safra kanalı arasındadır. Karaciğer içinde ise, yine sıklıkla portal ven ile safra kanalı arasında seyreder (7).

KARACİĞERİN FOKAL SOLİD LEZYONLARI

Neoplastik Lezyonlar

1. Primer benign lezyonlar:

a) Hemanjiom: Hemanjiom en sık benign karaciğer tümörüdür (8). Çoğunlukla asemptomatik olmakla beraber çevre organlara bası, kanama, tromboz gibi komplikasyonlara yol açabilirler.

Hemanjiomlar iki tiptir. Kapiller hemanjiomlar 2 cm'den küçük, kavernöz hemanjiomlar 3-5 cm ve daha büyük lezyonlardır. Olguların %50'inde birden çok olup, büyüklüğü 6 cm'den fazla olanları dev hemanjiom olarak adlandırılır. Hemanjiomlar kan dolu damar yapılarıdır. Damarlar tek katlı endotelle çevrili olup, birbirlerinden ince fibröz septalarla ayrılırlar. Büyük hemanjiomlarda küçük kanamaların iyileşmesine sekonder gelişmiş skar dokusu gözükebilir (9).

Ultrasonografi (US) görünümleri tipik olarak 3 cm'den küçük, iyi sınırlı homojen ve hiperekojendir. %67-69 oranında hemanjiomlar hiperekoik olup, bunların %58-73'ü homojendir (10). Büyük lezyonlar santral skar nedeniyle heterojen görülürler ve lezyonların santrali hipoekoik olarak izlenir. Bu nedenle görünüm bazen metastazlarda da izlenebildiğinde ayırt edilmeleri mümkün değildir. Kavernöz hemanjiomların bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinde dansitesi yaklaşık 20-25 Haunsfield Ünitesi (HU)'dir ve belirgin sınırlı çevre karaciğer parankimine oranla daha hipodens lezyonlar olarak görülürler. İntravenöz (İV) kontrast madde verildikten sonra lezyonun periferinde erken arteryel fazda tutulum görülür. Kontrast tutulumu genellikle sentripedaldir. Yaklaşık 2. dakikadan sonra lezyonun merkezi ile karaciğer dansitesi aynı olur. Kitlenin tamamen izodens hale gelmesi lezyon büyüklüğü ile ilgili değildir ve çoğunlukla kontrast madde verildikten 5-60 dakika içinde gerçekleşir. Tümör santralinde trombüs ya da fibrozis meydana gelmişse (dev kavernöz hemanjiomlardaki gibi) geç alınan kesitlerde santral kesim kontrast tutmaz ve hipodens olarak kalır (10,11). MR görüntülemesinde T1 ağırlıklı (T1A) sekansda hipointens, T2 ağırlıklı (T2A) sekansda hiperintens olarak izlenirler. MR görüntülemesinde 3 cm'ye kadar olan hemanjiomlar T2A sekansda homojen parlak görülürler (12). Daha büyük hemanjiomlarda kanama ve skar gelişebileceğinden heterojen sinyal intensitesinde görülebilirler. Hipervasküler metastazlar T2A sekansda benzer parlak sinyale sahip olabilirler. Bu nedenle hemanjiom şüphesinde lezyon kontrastlanmasının dinamik olarak incelenmesi tanıya yardımcı olur. Hemanjiomlar genellikle periferik, nodüler ve devamlılık göstermeyen (halka tarzında devamlı periferik

kontrastlanan metastazların tersine) kontrastlanma gösterirler. Küçük hemanjiomlar erken fazda homojen kontrastlanıp, geç fazlarda da hiperintensitelerini korurlar. Bu özelliklere sahip lezyonlarda MR görüntülemenin spesifisitesi %100'e yaklaşır (9).

b. Fokal nodüler hiperplazi (FNH): En sık ikinci benign karaciğer tümörüdür. Büyük çoğunluğu genç kadınlarda görülür. Çoğunlukla soliterdir; kanama ve nekroz içermezler. Ortalarında damar içeren fibröz septa ve skar dokusu mevcuttur. FNH'da normal karaciğer parankiminin bütün elemanları izlenir.

US görünümü izo veya hipoeoik olabilirler. Santral skara bağlı bazen lineer ekolar görülebilir. BT incelemede kontrastsız görüntülerde lezyon hipointens olarak görülür. Kontrast sonrası arteryel fazda belirgin kontrast tutulumu olur, santral skar hipodens izlenir. Geç fazda santral skarda kontrast fiksasyonu görülür. FNH, T1A sekansda karaciğere oranla izo ya da hipointens, T2A sekansda izo veya hiperintensdir. Santral dokusu T1A sekansda %50 olguda görülür (13). Lezyon ortasındaki skar dışında homojen görülür. Fibrotik ya da vasküler santral skar T2A sekansda hiperintens görülür. Kontrast verildikten sonra erken fazda santral skar dokusu dışında homojen kontrastlanma izlenir ve karaciğere oranla hiperintens veya izointensdir. Santral skar dokusu ise geç fazda kontrastlanabilir. Ayırıcı tanıda hemanjiom, adenom ve fibrolameller tip hepatosellüler karsinom düşünülmelidir.

c. Hepatik adenom: Karaciğerin hepatositlerden gelişen nadir bir primer tümördür ve genellikle kadınlarda izlenir. Oral kontraseptif ya da diğer steroidlerin kullanımı ve doğumsal karbonhidrat metabolizması bozukluklarıyla ilişkisi gösterilmiştir. Sıklıkla soliterdir ve en önemli histolojik özelliği biliyer tübüller, portal ya da hepatik venöz yapılar içermeyen hepatosit kümelerinden oluşmasıdır. Ciddi kanamalara ve rüptüre yol açma ve nadiren HCC'ye dönüşme riski taşır.

Ultrasonografide görünüm nonspesifiktir. Hemoraji veya nekroz varsa içersinde hipoeoik alanlar görülebilir. Nadiren çevresinde hipoeoik halo bulunabilir. Bazı vakalarda intraperitoneal serbest sıvı izlenebilir. Kontrastsız BT kesitlerinde hipodens olarak izlenirler. İzodens olanlar ise karaciğerde oluşturdıkları kontur değişiklikleri ile saptanabilir. İV kontrast madde verildikten sonra BT incelemede ise adenomlar arteryel fazda erken ve hızlı boyanma gösterir. Geç faz kesitlerde ise hızla kontrast yıkanması sonucu portal ve daha geç fazlarda lezyon izo veya hipodens görülür (14). Adenomların MR görüntüleri değişken ve nonspesifiktir. İçlerindeki yağ ya da kanama nedeniyle genellikle T1A sekansda hiperintens görülürler. T2A sekansda hiperintens ve genellikle heterojendir (15). Kontrast verilmesini takiben subkapsüler besleyici damarlar nedeniyle arteryel fazda sinyal intensiteleri yükselir

(16). Nonspesifik sinyal özellikleri ve arteryel fazda kontrastlanmaları nedeniyle MR görüntüleme özellikleriyle genellikle HCC'den ayırt edilemezler (9).

d. Biliyer hamartom: Histolojik olarak fibröz bir stroma içerisine gömülü, küçük bazen dilate safra yollarından oluşurlar. Tipik MR görüntüleme bulguları T1A sekansda hipointens, T2A sekansda hiperintens görülen, 1 cm'den küçük ve biliyer sistemle ilişki göstermeyen lezyonlar şeklindedir (17).

2. Primer malign lezyonlar: Başlıca primer hepatik malign lezyonlar HCC ve kolanjiokarsinomdur.

a. HCC: Karaciğerin primer malign tümörlerinin en sık görülenidir ve %90'ını oluşturur (16). Tüm siroz tipleri risk faktörü olmakla beraber özellikle hepatit B, hepatit C ve alkole bağlı sirozlarda risk en yüksektir. MR görüntüleme, sirotik nodüllerin tanınması ve karakterizasyonu yanı sıra HCC'nin tanısında BT ve US'ye göre daha etkindir (18,19).

Ultrasonografide hipoekoik, hiperekoik ve heterojen eko yapısında olabilirler. Küçük lezyonlar (<5 cm) hipoekoik olma eğilimindedirler. Daha büyük lezyonlarda nekroz ve fibröz doku içeriği nedeni ile daha heterojen görünüm ortaya çıkar. Kalsifikasyon nadiren görülür. MR görüntülemesinde HCC tanısında en önemli sekans, kontrast sonrası arteryel faz kesitlerdir. Sirotik nodüller histolojik paternlerine göre rejeneratif (benign), displastik ve malign (HCC) olarak sınıflandırılabilirler (20). HCC patogenezinde rejeneratif nodül çok aşamalı bir diferansiyasyonla HCC'ye dönüşür. Soliter ve iyi sınırlı, multifokal ya da diffüz infiltratif olabilirler. HCC, T1A sekansda karaciğere göre hipo, izo veya hiperintens olabilir. İyi diferansiye olmuş HCC'ler ve displastik nodüller T1A sekansda yüksek sinyal gösterebilir. Olguların %50'sinde izo-hiperintens görünüm belirlenmiştir (21). T2A sekansda HCC genellikle hiperintensdir. Hipointens bir nodül içerisinde hiperintensite "nodül içinde nodül" görünümü olup, displastik nodül içinden gelişen HCC'yi gösterir (22). HCC hepatik arterden beslenir ve arteryel faz görüntülerde kontrastlanma gösterir. Bu özelliği sayesinde rejenerasyon nodülleri, displastik nodüller ve fibrozisten ayrılır (23,24). HCC'lerin çok az bir kısmı hipovasküler olup, bunlar en iyi portal venöz fazda görülürler. Geç dönem kesitlerde tümör etrafında fibröz kapsülün kontrast tutması özellikle büyük boyutlardaki HCC'lerin bir özelliğidir. Tümör içinde kanama ve nekroz sık görülür. Portal ve hepatik ven invazyonu HCC'yi metastazlardan ayıran bir özelliktir. Portal ven içindeki trombüsün arteryel fazda kontrast tutulumu göstermesi, tümör trombüsü tanısı koydurur (25). Arteryel kontrast tutulumu gösteren ve daha sonra portal venöz fazda izlenmeyen küçük lezyonlar HCC ya da

arteriyo-venöz şantla uyumlu olabilir (26). Takip incelemelerde kitlenin boyut değişikliğine bakılarak ayırıcı tanı yapılabilir (27). Fibrolamellar hepatosellüler karsinom daha çok genç yetişkinlerde görülür. Prognoz HCC'den daha iyidir. Sıklıkla soliter olup, boyutları 6-20 cm arasında değişir. US'de ekojeniteleri değişkendir. Santral skar ve punktat kalsifikasyon siktir. Bu özellikler HCC'de oldukça nadirdir. T1A sekansda hipointens, T2A sekansda hiperintens görülür ve iyi sınırlı lezyonlardır. Ortasındaki santral skar dokusu nedeniyle FNH ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Santral skar fibrolamellar HCC'de FNH'nın aksine vasküler komponent içermediğinden T1 ve T2A sekanslarda hipointens görülür.

b. Kolanjiokarsinom: Kolanjiokarsinom biliyer epitelden gelişir. Yavaş büyüyen bir tümör olup, sıklıkla ana safra kanalı, sistik kanal, ampulla vateri ve porta hepatise lokalize olur. Karaciğerin en sık ikinci primer malign tümörüdür. Başlıca risk faktörleri sklerozan kolanjit ve Caroli hastalığıdır. Periferik kolanjiokarsinom küçük interlobüler safra kanallarından gelişir. Klatskin tümörü ise, sağ ve sol ana hepatik kanal bileşkesinde gelişerek safra yollarında daralmaya yol açar. Kolanjiokarsinomlar bol miktarda fibröz stroma içeren hipovasküler tümörlerdir. Dinamik kontrastlı BT tetkiklerde kitlede kavernöz hemanjiom gibi geç fazda kontrastlanma devam eder. Santral tip kolanjiokarsinomlarda en sık görülen MR görüntüleme bulgusu intrahepatik biliyer dilatasyondur. Tümör en iyi kontrast sonrası T1A sekansda özellikle geç fazda elde olunan kesitlerde görülür. Bunun nedeni tümörde bulunan fibröz stromanın geç dönemde kontrast tutulumu göstermesidir. Periferik tip kolanjiokarsinomların görünümü ise nonspesifiktir ve safra kanallarını tıkamadıkları için büyük boyutlara ulaşabilirler. T1A sekansda heterojen hipointens, T2A sekansda minimal hiperintens olarak izlenirler (28).

3- Metastatik tümörler: Metastazlar karaciğerin primer tümörlerine göre 20 kat daha siktir. En sık metastaz yapan tümörler kolon, meme, akciğer, pankreas kanserleri ve malign melanomdur. Çoğunlukla metastazlar iyi sınırlı, fokal lezyonlardır. Diffüz metastaz yapan tümörler meme, akciğer ve malign melanomlardır. Lenfomalarda da diffüz tutulum sık görülür (29). US'de değişken görünümde olup büyük çoğunluğu hipoekoiktir. Hipoekoik ince bir halo ile çevrelenmiş keskin kenarlı hipoekoik lezyonlar tipik metastaz görünümüdür. Hipoekoik lezyonlar genellikle hipovaskülerdir. İnce halo çoğunlukla metastazlarda görülmekle birlikte primer karaciğer tümörlerinde de görülebilir. Ekojenik metastazlar genellikle gastrointestinal ve genitoüriner sistem orjinlidir ve çoğunlukla hipervaskülerdirler. Renal hücreli karsinom, karsinoid, koriyokarsinom, adacık hücreli tümör ve müsinöz

karsinomların metastazları genellikle hiperekoiktir. Vasküler tümörler de hiperekoik metastaz yaparlar (29). Kalsifiye metastaz olabilir ve en sık sebep kolonun müsinöz adenokarsinomunda izlenir ayrıca endokrin pankreas tümörleri, leiomyosarkom, mide adenokarsinomu, nöroblastom, osteojenik sarkom, kondrosarkom, over kistadenokarsinomu ve teratokarsinom metastazlarında da kalsifikasyon görülebilir (30). Kistik metastazlar sık görülmezler. Benign karaciğer kistlerinden ayrımı bazen çok zorlaşır. Panreasın kistadenokarsinomu ve kolonun müsinöz karsinomu gibi tümörlerin metastazları da kistik olabilir. Sıklıkla sarkom metastazlarında görülen yaygın santral nekroz da kistik metastaz görünümünü taklit edebilir (29). BT’de genellikle metastazlar hipodens görülürler. Akciğer kanseri, leiomyosarkom, karsinoid tümörler, over ve kolonun müsinöz karsinomları nekrotik yapıdadır. Hipervasküler tümörler erken arteryel fazda kontrastlanırlar ve 1-2 dakika içinde yoğunluğunu kaybederek izodens olurlar. Metastazlar portal venöz fazda vaskülarizasyonlarına göre hipodens, izodens veya hiperdens görülebilirler. MR görüntülemesinde metastazların çoğu T1A sekansda hipointens, T2A sekansda hiperintens görülürler. Özellikle 15 mm’den küçük olan lezyonların hemanjiom ya da kist gibi benign bir lezyon olma olasılığı yüksektir. Bilinen kanseri olan 209 hastada 15 mm’den küçük karaciğer lezyonlarının %51’inin benign olduğu gösterilmiştir (31). En sık hipervasküler metastaz yapan tümörler koryokarsinom, renal hücreli karsinom, tiroid karsinomları, panreas adacık hücreli tümörler ve karsinoid tümördür. Vasküler tümörlerin metastazları T2A sekansda belirgin hiperintens olabilirler (32). Bu özellikleri nedeniyle hemanjiom ile çok sık karışırlar. Ancak ağır T2A sekansda metastazlarda sinyal kaybı görülebilmektedir (12). Dinamik kontrastlı MR inceleme hipervasküler malignitesi olan hastalarda lezyon tespiti ve karakterizasyonunda önemlidir (33). Hipervasküler metastazlar arteryel fazda homojen veya periferik halka tarzında kontrast tutulumu gösterirler. Ayrıca geç fazda da genelde periferik yıkanma izlenir (34). Hipervasküler metastazlar, hemanjiom ve FNH gibi benign lezyonlardan farklı olarak portal venöz fazda hipointens hale gelirler. Metastatik lezyonlarda kanama oluşabilir. Malign melanom metastazları T1A ve T2A sekansda melaninin paramanyetik özelliğine bağlı olarak hiperintens ve bazen heterojen intensitede görülür (34). Pankreasın makrokistik kistadenokarsinomu gibi müsin üreten tümörlerin metastazları yüksek protein içerikleri nedeniyle T1A sekansda hiperintens görülebilirler (35). Metastazlarda periferik yıkanma, uniform kalın halka tarzında boyanma, iç kenarında düzensiz boyanma veya diffüz boyanma ya da erken yoğun periferik halka tarzında boyanma paternleri görülebilmektedir (36,37). T2A sekanslar T1A sekanslara göre daha çok bilgi vermektedir. Amorf kitleler,

“target” lezyonlar, hiperintens halo ve yanan ampül görünümeleri metastazlarda görülebilen özelliklerdir. Amorf, target ve halo metastazlar için spesifiktir. Yanan ampül en sık hemanjiomlarda görülmekle birlikte malign hipervasküler tümörlerde nadiren görülebilmektedir (29).

Nadir Görülen Fokal Hepatik Kitleler

Bu grupta bilier kistadenom, hepatoblastom, hemanjioendotelyoma ve anjiosarkom sayılabilir.

KARACİĞERİN GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Ultrasonografi

Ultrasonografi, kullanımının kolay ve ucuz olması, yüksek rezolüsyonlu olması, organ fonksiyonuna bağlı olmamasından dolayı karaciğer ve safra yolları hastalıklarının tanısında sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Harmonik görüntüleme tekniği gibi son yıllarda gelişen yeni teknolojiler ile normal ve patolojik doku arası kontur ayrımı artmakta ve çözünürlük konvansiyonel ultrasonografiye göre daha iyi olmaktadır. Harmonik görüntüleme tekniği, renkli ve power Doppler mod ya da eko kontrast ajanlar ile birlikte kullanıldığında daha spesifik bulgular elde edilebilmektedir (39,40). Hepatik US'nin en önemli dezavantajları intestinal gaz ve kemik dokular nedeniyle görüntünün akustik gölgelenme sonucu net izlenememesidir.

Bilgisayarlı Tomografi

Kontrastsız BT incelemelerinde hepatositlerin glikojen içeriğine bağlı karaciğer diğer abdominal organlardan daha yüksek dansiteye (50-60 HU) sahiptir. IV kontrast maddeler fokal karaciğer lezyonlarının saptanmasında BT duyarlılığını artırmak için kullanılır. Helikal BT incelemesinde IV kontrast enjeksiyonu sonrası maksimum kontrastlanma (yaklaşık 100 HU artış) 50-70 saniyede oluşur (41). Helikal BT eşliğinde dinamik incelemeler 15-30 saniye gibi çok kısa sürede tüm karaciğerin görüntülenmesine imkan sağlamaktadır. Bir santimetreden büyük fokal karaciğer kitleleri çoğunlukla BT ile saptanır. Portal fazda arteryel dansite hızla düşerken portal dansite artmaktadır. Kontrast ajan karaciğer parankiminde intravasküler alandan ektravasküler alana (sinüzoid) geçer. Karaciğer parankimi %75-80 oranında portal venöz sistem tarafından kanlandığından inceleme IV kontrast madde

enjeksiyonunun başlandığı andan itibaren 60 sn sonra başlatılmalıdır (42). Tüm karaciğer 2-3 dk içinde taranmalıdır. Gecikilirse kontrast madde ekstrasvasküler alanda denge fazına ulaşır, parankim ile tümör kontrastı kaybolur ve lezyonun saptanabilirliği azalır. Helikal BT hızlı görüntüleme sağlayabilmesi nedeniyle karaciğerde multifazik çalışmalara olanak verir. IV kontrast madde sonrası 25.sn (arteryel faz) ve 70.sn'de (portal faz) görüntüler alınmaktadır. Erken dönemde arteryel boyanma gösteren kitleler portal dolaşımdan kanlanmazlar. Arteryel kontrastlanma göstermeyen hepatik kitleler en iyi portal fazda görüntülenirler. Bu nedenle bifazik incelemeler erken arteryel kontrastlanma gösteren hipervasküler lezyonları ve hipovasküler kitleleri saptamada tek fazlı incelemelere göre daha üstündür (42).

“Multislice” BT'nin konvansiyonel helikal BT'ye oranla tarama ve data oluşturma hızı belirgin olarak artmıştır. BT arteriografi ve BT arteryel portografi preoperatif vasküler anatomiye ortaya koymak, lezyon sayısını ve lokalizasyonunu belirlemek amacıyla kullanılabilen yöntemlerdir.

Radyonüklid Görüntüleme

Karaciğerin sintigrafik incelemesinde Tc99m-sülfür kolloid kullanılır. Koloidin partikül boyutu 0,1 ile 1,0 mikron arasındadır. Kolloid partikülleri retiküloendotelyal sistem hücreleri tarafından fagositozla alınırlar. Normal şahıslarda retiküloendotelyal sistem hücrelerinin yaklaşık %85'i karaciğerde, %10'u dalakta ve geri kalanı kemik iliği ve lenf nodlarındadır. İncelemede karaciğer ve dalak birlikte görüntülenir. Karaciğerin aktivitesi dalaktan daha fazladır. Sintigrafide hipoaktif alanlar perfüzyon yetersizliğini ve/veya Kupffer hücrelerinin o kesimde değişik nedenlerle bulunmamasını ya da fonksiyonel olmadığını gösterir. Rölatif olarak artmış aktivite alanları ise bölgesel perfüzyonun artması ve/veya artmış Kupffer hücresi konsantrasyonu ile birlikte fagositozun artmasını temsil eder. Karaciğer ve dalak arasındaki normal aktivite oranının tersine dönmesi, kemik iliğindeki tutulumla ilişkisiz olarak diffüz hepatik disfonksiyonda, azalmış hepatik perfüzyonda ve artmış splenik perfüzyonda görülür (29). Pozitron emisyon tomografisi, son yıllarda geliştirilen pozitron yayıcı radyofarmasotiklerden yayılan gamma ışınlarının saptanmasına dayanan üç boyutlu tomografik bir görüntüleme tetkikidir. BT ve MR'nin tersine anatomik yapıdan çok fizyolojik ve metabolik aktiviteyi gösterir. Henüz morfolojik bozukluk oluşmadığı dönemde metabolik değişikliği gösterebildiği için erken tanı potansiyeli taşıdığı belirtilmektedir. Pozitron emisyon tomografisinin karaciğer kullanım alanı diğer organlara göre daha kısıtlı olup, başlıca HCC evrelemesinde, metastatik lezyonların saptanmasında,

lezyonların benign-malign ayrımında ve tedavi sonrası takiplerde kullanılmaktadır. Pahalı olması ve bazen hatalı sonuçlar nedeniyle diğer yöntemlerin yetersiz kaldığı durumlarda önerilmektedir (43).

Anjiyografi

Diğer görüntüleme yöntemlerinin gelişmesiyle anjiyografinin rolü azalmıştır. Karaciğer kitlelerinin ayırıcı tanısında kullanılan bir yöntemdir. Ayrıca küçük vasküler tümörleri saptamada en yüksek duyarlılığa sahiptir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Karaciğerin fokal lezyonlarının saptanması ve karakterizasyonu karaciğer MR görüntüleme endikasyonlarının önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Son yıllarda hızlı çekim tekniklerinin ve organ spesifik kontrast ajanların değiştirilmesi MR görüntülemenin başarısının artırmaktadır. MR görüntülemenin yumuşak dokulardaki kontrast rezolüsyonu, multiplanar görüntüleme sağlaması, radyasyon kullanılmaması, lezyon hakkında anatomik ve biyokimyasal bilgi vermesi başlıca avantajlarıdır. Karaciğer MR görüntülenmesinde son yıllarda yüksek rezolüsyonlu görüntüleme imkanı veren nefes tutmalı ve yağ baskılı üç boyutlu T1A sekans ile “phased-array” sarmallar sayesinde yüksek kalitede görüntü elde edilebilmektedir. MR görüntülemesinde görüntü kalitesini etkileyen faktörlerin başlıcaları, lezyonun ve karaciğerin T1 ve T2 relaksasyon zamanı, uygulanan sekanslar ve artefaktlardır. Karaciğer parankimi T1A ve T2A sekanslarda homojen intensitede izlenir. T1A sekansda orta derece sinyal intensitesi gösterir. T1A sekansda karaciğer pankreas ile izointens, böbrek ve dalağa göre hiperintensdir. T2A sekansda karaciğer düşük sinyal intensitesinde görülür ve parankim intensitesi kasa benzer; dalak ve böbreğe oranla belirgin olarak hipointensdir. T1A sekanslarda Time Repetition (TR) 300 msn'den ve Time Echo (TE) 20 msn'den kısa kullanıldığında en iyi anatomik görüntüler elde olunur. Çünkü kısa TR ve multipl akuzisyon hareket artefaktlarını azaltır. T2A sekanslar lezyon tespitinde T1A sekanslara göre üstündür (44). Yağ baskılı sekanslar karaciğer ve lezyon arasındaki “contrast to noise ratio” (C/N) oranını artırır (45). Nefes tutmalı T1A gradient echo (GRE) sekanslarda görüntüler çok kısa sürede alındığından hemen hemen hiç hareket artefaktı oluşmaz. T1A spineko (SE) sekansı ile karşılaştırıldığında C/N ve “signal to noise ratio” S/N oranı daha yüksektir (46). GRE sekanslar nefes tutarak multifazik görüntülemeye imkan sağlar.

Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) hücre organizasyonu, mikrostrüktürü ve mikro-sirkülasyonu gibi dokuların biyofizik özellikleri hakkında bilgi verir. Çabukluğu (tek nefes tutumunda uygulanabilir); var olan protokollere çabucak entegre edilebilmesinin yanı sıra renal disfonksiyonu veya nefrojenik sistemik fibroz riski olan hastalarda kullanılabilirliği (IV gadolinium kullanılmadan yapılabilir) nedeniyle DAG çekici bir yöntemdir (47).

Ayrıca karaciğerde dinamik kontrastlı çalışmalar yapılarak lezyon özellikleri değerlendirilebilmektedir.

KARACİĞER KİTLELERİNDE RADYOFREKANS ABLASYON VE DİĞER TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Hemanjiomlar genelde komplikasyon geliştiğinde tedavi edilir. HCC ve metastaz saptanan olgularda ise farklı tedavi yaklaşımları sözkonusudur.

Cerrahi Tedavi

Karaciğer primer tümör ve metastazlarında küratif tedavi seçeneği cerrahidir. Ancak HCC genellikle siroz zemininde gelişmesi ve tanı konduğunda ileri evre olması nedeniyle hastaların çok az bir kısmı cerrahi tedaviye uygundur. Karaciğer metastazlarında genellikle çok sayıda odak olması cerrahi tedaviyi kısıtlamaktadır. Hepatosellüler karsinom ve kolorektal metastazlarda küratif cerrahi tedavi şansı olan hastaların ancak %13-35'i kadardır (1).

Sistemik Kemoterapi

Sistemik toksisite nedeni ile hastalara yüksek doz verilememesi ve istenen tümör cevabının alınamaması nedeni ile tedavi olanakları kısıtlıdır.

Palyatif Tedaviler

Palyatif tedavilerin amacı hastaların sağkalım süresini uzatmak ve semptomları azaltmak, kontrol altına almaktır. Son zamanlarda uygun hastalarda konvansiyonel radyoterapi (RT) yerine konformal RT ve transarteriyel radyonüklid madde enjeksiyonu ile tedavi çalışmaları devam etmektedir.

1. Perkütan etanol enjeksiyonu: HCC tedavisinde kullanılan diğer bir girişimsel radyolojik yöntem perkütan etanol enjeksiyonu (PEE)'dir. Amaç etanol vererek dokuda

koagülasyon nekrozu oluşturmaktır. US ya da BT eşliğinde 19–22 gauge iğne ile genel anestezi altında lezyon içine girilerek saf etanol enjekte edilir. PEE karaciğerde küçük çaptaki lezyonlara uygulanabilir. Karaciğer fonksiyonlar bozuk olan olgularda hepatik rezervi korumak ve sağlam karaciğer dokusuna zarar vermemek için bu tedavi yöntemi uygundur. Ağrı en önemli tedaviyi kısıtlayıcı nedendir. Hemoperitoneum, ateş, iğne trasesinde tümör ekimi diğer komplikasyonlarıdır.

2. Kriyoterapi: En eski termal ablasyon tekniği olup -20, -30 °C’de dönüşümsüz doku hasarı oluşturarak tedavi etme yöntemidir.

3. Perkütan mikrodalga koagülasyonu: US, BT veya MR eşliğinde kılavuz iğne ile girilerek perkütan mikrodalga koagülasyonu yaparak tedavi etme yöntemidir.

4. Transarteriyel kemoembolizasyon tekniği (TAKE): Karaciğer tümörlerini TAKE tekniği ile tedavi karaciğerin ikili vasküler beslenmesine dayanmaktadır. Normalde hepatik arterin vasküler olarak karaciğer kanlanmasına katkısı %20–25, portal venin ki %75–80 oranındadır. Ancak karaciğerin primer ve metastatik malignitelerinin kanlanmaları % 90–95 oranında hepatik arterden olur (48). Bu nedenle tümörü besleyen hepatik arter dalı embolize edildiğinde normal karaciğer parankimi beslenmesini bozmayacaktır.

Uygulama lipiodol ile kemoterapötik ajan karıştırılarak verilir. Kemoterapötik ajan olarak mitomycin-c, cisplatin, epirubicin, doxorubicin ve neocazinostatin gibi yağda çözünebilen maddeler kullanılmalıdır. Tümörün birden fazla arteriyel daldan beslendiği hastalarda diğer arterlere ayrı ayrı enjeksiyon yapılabilir. İşlemden sonra noniyonik kontrast madde ile embolizan madde kombinasyonu verilerek tümörün vaskülarizasyonu devre dışı bırakılabilir.

Tüm hastalar işlemde sonra komplikasyonların erken tanısı ve tedavisi için takip edilmelidir.

5. Radyofrekans ablasyonu:

a. Radyofrekans ablasyon sistemi: Radyofrekans (RF), 10kHz ile 900MHz arasında değişen yüksek frekansta ve geniş bir enerji aralığına sahip olan elektromanyetik spektrumun bir parçasıdır. RF dalgaları uzun dalga boyunda olup düşük enerjilidir. Elektrocerrahide, 200-1200 kHz arasındaki frekanslar kullanılmaktadır ve bu frekansta elektrik akımı kas ve sinirleri

uyarmamakta, açığa çıkan enerji sadece elektrodun temas ettiği yüzeyde etkili olmaktadır. Daha yüksek frekanslarda, enerji elektroddan uzak alanlara yayılmakta ve odaklama yapılmadan kullanıldığında kontrol edilemeyen geniş bir alanda ısı etkisi ortaya çıkmaktadır (49). Alternatif elektrik alanı dokulara uygulandığında, dokudaki iyonların uyarılmasında ve hareket etmesine neden olmaktadır. Bu hareketlenme ile iyonlar arasında sürtünme ve sürtünmeye bağlı ısı oluşumu meydana gelir. Isı oluşumu hücre içi suyun buharlaşmasına neden olarak koagülasyon nekrozu oluşturur (49,50). Doku sıcaklığının artması, dokuda kurumaya ve akımın daha ileri dokulara ilerlemesine engel olur. Bu ablasyon bölgesini sınırlandırmış olur. Dokunun 55-60 °C sıcaklığa ulaşmasıyla yaklaşık 5 dk içerisinde irreversibl hücre hasarı oluşmaktadır.

Radyofrekans ablasyonu tedavisi karaciğer tümörlerinde ilk olarak 1993 yılında Rossi ve ark.(51) tarafından kullanılmıştır. RFA, tümör hücrelerinde termal hasara sebep olurken, normal parankim korunur. Hasarın meydana geldiği alan kullanılan elektrodun boyutuna, pozisyonuna ve şekline bağlıdır. RFA perkütan olarak uygulanabileceği gibi laparoskopik işlemlerde ya da açık cerrahi sırasında da uygulanabilir. Perkütan RFA işlemi, oluşan şiddetli ağrı nedeniyle genelde sedasyon altında uygulanır. Bu yöntemin en önemli dezavantajı vasküler oklüzyon sağlayamadığından tümör kanlanmasına etkisi olmamasıdır. Ayrıca vasküler yapılara ya da diyafram veya barsak komşuluğunda yer alan lezyonlara ulaşım oldukça zordur. Bununla birlikte laparotomi ya da laparoskopi sırasında uygulandığında işlem sadece US rehberliğinde yapılabilirken, perkütan yolla yapılan işlemlerde MRG ya da BT kılavuzluğundan da yararlanılabilir. RFA, hastalığın yeri ve uzanımı ya da eşlik eden hastalıklar nedeniyle karaciğer rezeksiyonu ya da transplantasyonun uygun görülmediği hastalarda uygulanır. RFA özellikle erken evre tümör tedavisinde tercih edilen yöntemdir. Hastalarda tek bir lezyon ya da her biri 3cm'den küçük en fazla 3 adet lezyon olmalıdır. Vasküler invazyon ya da karaciğer dışı yayılım görülen hastalarda uygulanamaz. Ayrıca hastaların genel durumunu iyi, siroz düzeyi Child Pugh sınıflamasına göre evre A ya da B olmalıdır. İşlem sırasında elektrod normal karaciğer parankiminden geçilerek hedefteki tümörün tamamen ablasyona uğratacak şekilde yerleştirilir. Dokuya 90°C üzerinde 5-12 dakika süreyle ya da impedans, doku direnci hızla yükselene kadar ablasyon uygulanır. Boyutları 3cm'in üzerinde olan lezyonlar için işlem birkaç kere tekrarlanabilir. Kullanılan elektrodlar monopolar ya da bipolar olabileceği gibi farklı tasarımları da olabilir.

1. Bipolar elektrod: Bu sistemde iki elektrod aplikatörü mevcuttur.
2. Monopolar elektrod: Tek bir aktif elektrod aplikatörüne sahiptir.

3. Çok iğneli “expandable” elektrod: Daha büyük bir iğne kanülünden çıkarılabilen elektrod iğneleri bulunmaktadır.

4. İnternal olarak soğutulabilen “cool-type” elektrod: Bu elektrod sisteminde internal lümen bulunmakta olup salin aracılığıyla perfüze olmaktadır. Ancak sıvı dokuya temas etmemektedir.

5. Perfüze olan elektrod: Elektrodun ucunda küçük bir aperatur bulunmakta olup salin solusyonu dokuya temas etmektedir.

Problara gerekli enerjiyi sağlayan jenaratörler iki farklı kontrol mekanizması ile enerji aktarımını kontrol altında tutmaktadır. Sıcaklık bazlı sistemlerde, prob uçlarından gelen sıcaklık bilgisine göre akım miktarı ayarlanarak dokuda istenen sıcaklık sağlanmaktadır. Empedans bazlı sistemde ise prob çevresindeki elektrik akımına karşı oluşan doku direnci ölçülerek akım ayarlanır. Tüm sistemlerde hasta üzerine topraklama plikaları yerleştirilerek devre tamamlanmaktadır.

Günümüzde onay almış üç ayrı ürün bulunmaktadır. Bunlardan RITA Medikal sistemleri (Angiodynamics Inc, CA, USA) 50W-460kHz alternatif akım üretmektedir (Şekil 2). Kullanılan elektrodun tipine göre, elektrod uygun pozisyona yerleştirildikten sonra 3, 4 ya da 7 tane geri çekilebilir iğne ucu ilerletilir. Bu uçların herbiri ısıyı monitorize etmektedir (Şekil 3).



Şekil 2. RİTA model 1500X jeneratör

Kullandığımız RİTA sisteminde prob çevresi doku sıcaklıkları ve ortalaması (santigrad derece cinsinden), anlık kullanılan güç miktarı (watt cinsinden), dakikada gönderilen sıvı miktarı, RFA süresi (dakika cinsinden), “efficiency” değerleri verilmektedir. “Efficiency” türkçe verimlilik olarak çevrilebilir ve model 8.60’a ait kullanma klavuzunda doku üzerinde gerçek zamalı verim değeri olarak tanımlanmaktadır. Bu değerlerden 0 en kötüyü, 10 en iyiyi göstermektedir. İstenen, değerin 6-10 arasında olmasıdır. “Efficiency” değeri, dokudan uygun akımın geçtiği, doku direncinin düştüğü, ısının kolay yayılabildiği durumlarda yüksek değerleri göstermektedir.



Şekil 3. StarBurst Talon radyofrekans ablasyon probu

Radiotherapeutics (Boston Scientific Corp, Boston, USA) 90W bir jeneratör ile 10 uçlu elektrod üretmektedir. Tedavi alternatif akımdaki rezistansın ölçülmesiyle takip edilir, rezistanstaki hızlı artış dokunun tamamen ablasyona uğradığını gösterir. Son olarak Radionics (Cosman Inc, MA, USA) elektrodların içinde soğuk suyla bir internal devre oluşturmuştur ki böylece ablasyon yapılabilecek doku alanı genişleyebilir (“cool-type”) (50). Ablasyonun etkinliği iki termodinamik prensibe bağlıdır: RF enerjisine bağlı ısı yayılımı (kondüksiyon) ve kan, lenfatik ve sıvı sirkülasyonuna bağlı ısı kaybı (konveksiyon). İşlemin sınırlılıkları daha çok radyofrekans sürecinin fiziğiyle ilişkilidir. Bunların en önemlisi lezyon içinde ısı tutulumunu heterojen olmasıdır. Diğer tüm perkütan yöntemlerde de olduğu gibi prob etrafındaki dokularda daha fazla olan ısı dokuların derinine indikçe azalır. Isı prob etrafındaki dokuda hızlı ablasyona yol açarak kömürleşmesine neden olur. Kömürleşmiş doku ise iletken özelliğini kaybederek giderek yalıtkan hale gelir. Bu durum impedansın yükselmesine enerji iletiminin engellenerek ablasyon hacminin azalmasına sebep olmaktadır (50,52,53). Koagülasyon alanının genişliğini etkileyecek bir diğer faktör dokunun kendi yapısıdır. Çünkü ısı farklı dokular içinde farklı hızlarda iletilir. Bu durum HCC tedavisinde bir avantaja çevrilmiştir. Livraghi ve ark.(54) sirotik dokunun lezyonlar çevresinde yalıtkan bir ortam oluşturduğunu bu nedenle hedeflenen alanlarda ısı tutulumunun kolaylaştığını bildirmişler ve bu durumu “fırın etkisi” olarak tanımlamışlardır. İn vitro elde edilen koagülasyon alanının

canlı dokularda elde edilememesinin en önemli sebeplerinden biri ısı kaybıdır. Kan akımına bağlı gelişen doku soğuması nekroz alanının beklenenden daha az olmasına neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda vasküler oklüzyon yolu ile karaciğer perfüzyonunun azaltılması sonrası elde olunan sonuçlar bu teoriyi kuvvetle desteklemektedir. RF'e bağlı koagülasyon alanının farmakolojik olarak değiştirilen kan akımıyla korele olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (52,55). Kan akımına bağlı oluşan bu etki 'heat sink' olarak tanımlanmaktadır ve koagülasyon için gerekli olan sitotoksik derecelere ulaşamamasında en önemli sebeplerden birini teşkil etmektedir.

b. Karbonlaşma: Dokuya iletilen akım, hastaya bağlanan plak şeklindeki nötr elektrot aracılığı ile tekrar RF cihazına döner. Hastanın vücuduna giren akım ile vücuttan çıkan akım eşittir, ancak nötr elektrodun yüzey alanı aktif uçtan çok daha geniş olduğundan, nötr elektrot çevresinde oluşan elektriksel aktivite önemsiz boyuttadır. Aktif uçtan çıkan akım ise, uygulama bölgesinde direnç sebebiyle ısı oluşumuna neden olur (49). Aktif uç çevresinde ısı oluşumunun sebebi, dokunun yüksek frekanstaki akıma karşı gösterdiği dirençtir. Oluşan elektromanyetik alanın dokudaki elektrolitlerin yüklü iyonları üzerinde oluşturduğu elektriksel güç, bu iyonlarda hareket ve sürtünme artışına sebep olur (56,57). Isı artışı, akım yoğunluğunun en fazla olduğu aktif uç çevresinde en belirgindir. Dokudaki ısınma sonucu elektrot ucu da ısınır. Ancak tümör dokusunun yeterince hasarı için, tüm hedef hacim sitotoksik sıcaklıklara maruz kalmalıdır. Temel amaç, tüm hedef hacimde 55-100 °C sıcaklığın en azından 4-6 dk elde edilmesi ve sürdürülmesidir. Bunun için uygulanan RF enerjisi aktif uç yani prob çevresinde 100-110 °C'nin üstünde ısı oluşumuna yol açarak, dokuda kaynamaya, buharlaşmaya, gaz oluşumuna, kurumaya ve son olarakta karbonlaşmaya (kömürleşme) neden olmaktadır. Kömürleşmiş doku ise iletken özelliğini kaybederek giderek yalıtkan hale gelir ve istenilen koagülasyon nekrozu sahasının oluşumuna engel olur. Karbonizasyondan kaçınmak için doku sıcaklığı daha fazla arttırılmamalıdır (58).

c. Karaciğer RFA klinik uygulaması: Hastanın kanama parametreleri normal sınırlarda olmalıdır. Hastaya anestezi uzmanı tarafından sedatif analjezi sağlanmalıdır. Damar yolu işlem boyunca ve işlemten makul bir süre sonrasına kadar açık olmalıdır. Nabız, tansiyon ve sürekli nazal oksijen vererek oksijen takibi yapılır. Ablasyon için 1 cm çevresel cerrahi sınırla birlikte tüm tümör kitlesinin ablasyonu amaçlanmalıdır. İki toprak elektrotu (pad) hastanın bacaklarına yerleştirilir. US rehberliğinde elektrotları geri çekilmiş iğne ucu, lezyonun proksimaline ilerletilir. Elektrotlar 2 cm açılır. Elektrot uçlarındaki sıcaklık kontrol edilerek hedeflenen 90-100 C° arasındaki sıcaklığı geçene kadar yüksek akım uygulanır. Daha sonra

adım adım elektrotlar tam açılır. Tam açılımda işlem kontrollü olarak sürdürülür. US ile yapılıyorsa gaz kabarcıkları geçici hiperekoik zon şeklinde görülür. Jeneratör durur ve 'cool-down' süreci uygulanır. Elektrotlar çekilir. İğne yolunun (track) ablasyonu, 75 derece üstü sıcaklıkta yapılır. Burada amaç tümör yayılımının ve ekiliminin önlenmesidir (2).

d. Endikasyonları ve kontrendikasyonları: RFA için tümörün 5 cm'den küçük olması gereklidir denir, ancak şart değildir; sayı da bir kontrendikasyon değildir. Bu yöntemle tümör ablasyonu, en sık HCC ve kolorektal karsinom metastazlarında yapılır. Ayrıca pankreas, meme, mide, boyun ve nöroendokrin tümör metastazları da yine bu yöntemle tedavi edilebilir. Subkapsüler ve hilus lokalizasyonunda, intraoperatif veya laparoskopik yaklaşımla RFA yapılabilir (2).

Aşırı hepatik tümör yükü, tedavi edilemeyen ekstrahepatik tümör, HCC'de portal ven trombozu, Child grup C sirozu, aktif enfeksiyon, düzeltilemeyen kuogülopati, hastanın onam veremeyecek durumda olması kontrendikasyonlarıdır (2).

e. İşlem sonrası takip: Hasta yakın takip ile birlikte işlem sonrası 1-2 saat sonra US ile kontrol edilmelidir. 1-3 gün sonra BT ile inceleme yapılmalıdır; çekilen BT'de genellikle lezyon boyutu artış gösterir ve hipodens lezyon çevresinde kontrast madde tutan enflamatuvar bir halka görülür. Bu halkanın zamanla giderek kaybolması gerekir. Bu nedenle 1 ay sonra çekilen BT, tedavi sonucunu değerlendirmek için en önemli yöntemdir. Düzgün iç kenarlı, konsantrik, simetrik ve uniform bu halkanın 6 aya kadar kaybolması beklenir. İlk yıl 3 aylık, sonra 6 aylık aralıklarla US ve kontrastlı BT takibi yapılır. Üç fazlı kontrastlı dinamik BT önerilmektedir. Kontrastlı MRG de incelemeye eklenebilir. BT'de tümör ve ablasyon boyutları ve kontrastlanma değerlendirilir. Kontrastlı US ve PET-BT de kullanılabilir. Kontrastlı US ile de başarılı takip bildirilmiştir. %50 olguda tümör 1 ay içinde kaybolup hava içerikli nekroz alanı haline dönüşür. Lezyon nekroze ise zamanla küçülmesi ve kontrast tutmaması (koagülasyonun involüsyonu) gerekir (2).

f. RFA sonrası komplikasyonlar: İşlem sonrası ağrı ve bulantı görülür ve medikal olarak tedavi edilir. İşlem sonrası hafif ateş ve terleme görülür (post-ablasyon sendromu). Bu tablo 2-3 hafta sürebilir. Komplikasyon olarak abse, intraperitoneal veya parankimal kanama, plevral effüzyon, bilier striktür, trakt seeding (ekilme), ağrı, mortalite sayılabilir. Dopuy ve ark.(59) yaptığı bir çalışmada, RFA uygulanan olgularında, intestinal perforasyon, kolon perforasyonu, apse, peritoneal kanama, karaciğer yetmezliği, septik şok, akut kolesistit, diyafragma hasarı, safra kanalı striktürü ile karaciğer yetmezliği, ani ölüm (nedeni

bilinmiyor), komplikasyon çeşitleri olarak görülmüş ancak sonuç olarak komplikasyon %2'nin altında olup cerrahiye göre oldukça düşük olarak saptanmış.

RADYOFREKANS ABLASYON İÇİN KULLANDIĞIMIZ SIVI SOLÜSYONLARI

Sodyum Klorür (NaCl)

Sodyum ve klor bileşenlerinden oluşmaktadır. İV yolla en sık kullanılan sıvı solüsyonudur. %0,9'luk formu normal salin, fizyolojik tuzlu su, izotonik serum fizyolojik olarak da isimlendirilir. Özellikle dehidratasyon tedavisinde kullanılmakla birlikte kullanım alanı oldukça geniştir. Günümüzde RFA uygulamalarında %0,9'luk formu tercih edilmektedir.

Potasyum Klorür (KCl)

Potasyum ve klor elementlerinin birleşmesi ile oluşur. Sulu bileşiklerinde iyonlaşıp klor anyonları verdiği için klor kaynağı olarak kullanılır. Bir tuz olan potasyum klorür, suda yüksek çözünürlüğe sahiptir. Klinikte yeterli potasyum alınamaması veya aşırı potasyum kayıplarında kullanılmaktadır.

Dekstroz (%5)

Dekstroz ve enjeksiyonlu su içeren solüsyon, organizmaya parenteral yoldan kalori sağlanmasını gerektiren durumlarda, sıvı kayıplarında, açık bir damar yolunun istendiği hallerde taşıyıcı solüsyon olarak, kan şekeri düşüklüğü veya diabetik ketoasidoz tedavisinde kullanılmaktadır.

Ringer Laktat

İçerisinde litrede sodyum, klorür, laktat, potasyum ve kalsiyum içerir. Hafif alkalize bir solüsyon olup klinikte özellikle sıvı kaybında (kanama, travma, cerrahi, yanık) ve asidoz durumlarında kullanılmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma T.C. ÇEVRE VE ORMAN BAKANLIĞI Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğü'nün Yüksek Öğretim Kurumu Başkanlığına, Hayvan Deneyleri Merkezi Etik Kurulu Kararı konulu 159/5316 sayılı yazıda tanımlanan çalışmalarda Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan izin alınmasına gerek olmadığına dair karar doğrultusunda başlandı (Ek 1).

Bu çalışmamızda “ex vivo” RFA deneylerindeki doku ablasyon hakkındaki uygun sonuçları anlatan önceki çalışmalara göre, yerel bir kasaptan RFA deneyimiz için satın alınan eksize edilmiş sığır karaciğeri kullanmayı seçtik. RFA işlemi taze kesilmiş, her biri ortalama 8 kg'a eşdeğer sığır karaciğerine yapıldı. Karaciğerler yaklaşık 10x10x10 cm'lik bloklar halinde kesilip, toplam 36 adet blok oda sıcaklığında salin solüsyonu içeren banyolara daldırıldı. Kesim sırasında zarar görmüş karaciğerler ile bloklara ayrılırken 10 cm'den küçük boyutlardaki bloklar çalışmaya dahil edilmedi.

ABLASYON PROTOKOLÜ

Kullandığımız RFA sistemi 1-250 W ile çalışan 460 kHz'lik sıcaklık kontrollü RİTA 1500X RF jeneratörü (RITA Medical Systems, Mountain View, CA, ABD) ve 15 cm uzunluğunda, perfüze tip, ucunda 2-4 cm açılabilen 4 adet geri çekilebilir eğri ve bir adet geniş dağıtıcı elektrodu bulunan, 14 gauge StarBurst Talon RFA probu kullanılarak işlem gerçekleştirildi (Şekil 2,3). Jeneratörle birleştirilmiş devre kullanılarak doku direnci monitörize edildi. Elektrod uçlarına dakikada 1 ml sıvı infüze eden İntelliFlow infüzyon pompası RFA probuna bağlandı. Bütün bloklar aynı prob ile RFA işlemine tabii tutuldu ve her blok ablasyonu sonrası sistemin normal çalışıp çalışmadığı firma teknik görevlileri

tarafından denetlendi. Sıvı solüsyonu değişimlerinde infüzyon pompası sistemi bir sonraki solüsyonla bütün sistem boyunca 3-4 defa yıkandıktan sonra RFA işlemine devam edildi.

Bloklara ayırma, solüsyonlarda bekleme ve RFA işlemi standart oda sıcaklığına ayarlanmış klima sistemi olan ortamda gerçekleşti.

Radyofrekans probu sığır karaciğer bloklarının içerisinde en az 4 cm ilerletildi. Eğri elektrodlar 4 cm açılarak her blok 105 °C’de 9 dakika perfüze RFA tabii tutuldu. %0,9 NaCl ile yapılmış önceki çalışmalar göz önüne alınarak farklı iyon konsantrasyonuna ve moleküler yapıya sahip, klinik olarak kullanılamakta olan ya da kullanılabilen 5 çeşit sıvı solüsyonunu deney solüsyonu olarak seçildi. Toplam 36 adet bloğa RFA işlemi uygulandı. Sıvı solüsyonu her bir elektrod uçundan doku arayüzüne dakikada 1 ml gidecek şekilde infüze edildi (Tablo 1).

Tablo 1. Gruplar ve değişik iyon konsantrasyonu ve moleküler yapıya sahip solüsyonlar

Gruplar	Karaciğer blok sayısı	Kullanılan sıvı solüsyonu
Grup 1	6 blok (1-6)	%3,6 NaCl
Grup 2	6 blok (7-12)	%3,6 KCl
Grup 3	8 blok (13-20)	%0,9 NaCl
Grup 4	8 blok (21-28)	%5 Dekstroz
Grup 5	8 blok (29-36)	Ringer Laktat

Radyofrekans ablasyon jeneratörü üzerinde bulunan sıcaklık, efficiency değerleri kaydedildi. “Efficiency” değerinin (cihaz üzerinde doku direnci parametresi olarak yer almakta ve doku direnci yükseldiğinde değer azalmaktadır, doku direnci düştüğünde ve dokudan uygun akım geçebildiğinde yükselmektedir) düşmesi durumunda dahi diğer parametreler değiştirilmeyerek aynı şartlar sağlanmaya çalışıldı.

Radyofrekans ablasyon sonrası en son efficiency değeri, işlem bitiminden 30 sn sonraki doku sıcaklık değeri kayıt altına alındı.

MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME PROTOKOLÜ

Radyofrekans ablasyon işlemi uygulanan karaciğer blokları MR ünitemize götürülüp, aynı solüsyona ait bloklar aynı anda ve sıralı olarak çekilecek şekilde yerleştirildi. Batın koili ile TR; 108, TE 8000, NEX; 2, parametreleri ile aksial, sagittal, koranal T2 ağırlıklı MR görüntüler alındı.

Görüntülerde santralinde hiperintens imajın bulunduğu hipointens kısmen düzgün sınırlı koagülasyon alanı izlendi.

LEZYON BOYUT ÖLÇÜMÜ

Manyetik rezonans tetkiki sonrası bloklar longitudinal düzlemde probun eksenleri geçilerek diseke edildi (L düzlemi) ve devamında L düzlemine göre transvers ve dik kesildi. İki gözlemci tarafından prob boyunca vertikal çap, L düzleminde vertikal çapa dik gelen (T düzlemi) transvers çap ve T düzlemindeki ablasyon alanının ikinci transvers çapı ölçüldü. MR imajlarında sagittal-aksial-koranal imajlarda her üç düzleme ait en uzun akslar ölçüldü. Ablasyon alanları yaklaşık bir küre gibi düşünülüp hacimleri şu formül üzerinden hesaplandı: $\pi(\text{vertikal, transvers ve longitudinal çapların çarpımı})/6$.

HİSTOPATOLOJİK DEĞERLENDİRME

Örnek alınan karaciğer dokuları % 10'luk tamponlanmış formaldehid solüsyonunda bırakıldıktan sonra formaldehid solüsyonunda 3 saat tutuldu. Her bir doku ayrı ayrı kasetlendi ve otomatik doku takibine alındı, daha sonra dokular parafine gömüldü. Parafin bloklardan 4 mikronluk kesitler alındı, 70 °C etüvde deparafinize edildi, otomatik boya makinesinde boyama işlemine alınarak hematoksilin eosin ile boyandı. Işık mikroskopunda lezyon ve çevre parankimin'deki değişiklikler ve karbonlaşmanın varlığı incelendi.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel değerlendirme, AXA507C775506FAN3 seri numaralı STATISTICA AXA 7.1 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Ölçülebilen verilerin normal dağılıma uygunlukları tek örnek Kolmogorov Smirnov testi ile bakıldıktan sonra normal dağılım gösterenler için gruplar arası kıyaslamalarda varyans analizi ve post-hoc Tamhane ve Bonferroni testi normal dağılım göstermeyenler için ise kıyaslamalarda Kruskal-Wallis varyans analizi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişki değerlendirilmesinde Spearman ve Pearson korelasyon analizi kullanıldı.

Niteliksel verilerde Pearson χ^2 testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler olarak Median (Min-Max) değerleri ve aritmetik ortalama±standart sapma verildi. Tüm istatistikler için anlamlılık sınırı $p<0.05$ olarak seçildi.

BULGULAR

Her grup için RFA işlemi sonrası makroskopik hacim, MR görüntülerde ölçülen hacim, en son efficiency değeri (cihaz üzerinde doku direnci parametresi olarak yer almakta ve doku direnci yükseldiğinde değer azalmaktadır, doku direnci düştüğünde ve dokudan uygun akım geçebildiğinde değer yükselmektedir), işlem bitiminden 30 saniye sonra ölçülen doku sıcaklığı ve histopatolojik olarak karbonlaşma varlığı araştırıldı.

Yüzde 3,6 NaCl solüsyonu ile yapılan RFA’da 6 adet karaciğer bloğu kullanıldı. Bloklara 9 dk boyunca 105 °C uygulandı. İşlem sonrası son efficiency değeri sadece son blokta 7 olarak ölçüldü, ortalama değer 8’in üzerindeydi. İşlem bitiminden 30 sn sonra doku sıcaklığı ölçümü kaydedildi. En düşük sıcaklıklar sırasıyla 4., 3., 1., bloklarda ölçüldü, en yüksek değer 2. blokta gözleldi. Ortalama sıcaklık 85 °C civarındaydı (Tablo 2,3). MR görüntülerinden ölçülen hacimlerde en düşük hacim 8,19 cm³ ile 3. blokta ölçüldü. MR görüntülerinde en yüksek hacim değeri 27,91 cm³ ile 5.blokta saptandı. Ortalama hacim MR görüntülerinde 20,24 cm³ olarak kaydedildi (Şekil 6). Makroskopik olarak nekroz alanı en düşük 1. blokta 16,38 cm³, en yüksek 2,4,5. bloklarda 25,48 cm³ olarak ölçüldü. Ortalama hacim 23,44 cm³ olarak saptandı (Şekil 5). Makroskopik ve histopatolojik olarak doku örneklerinde karbonlaşma izlenmedi (Şekil 7).

Tablo 2. Sodyum klorür (%3,6) solüsyonuna ait veriler

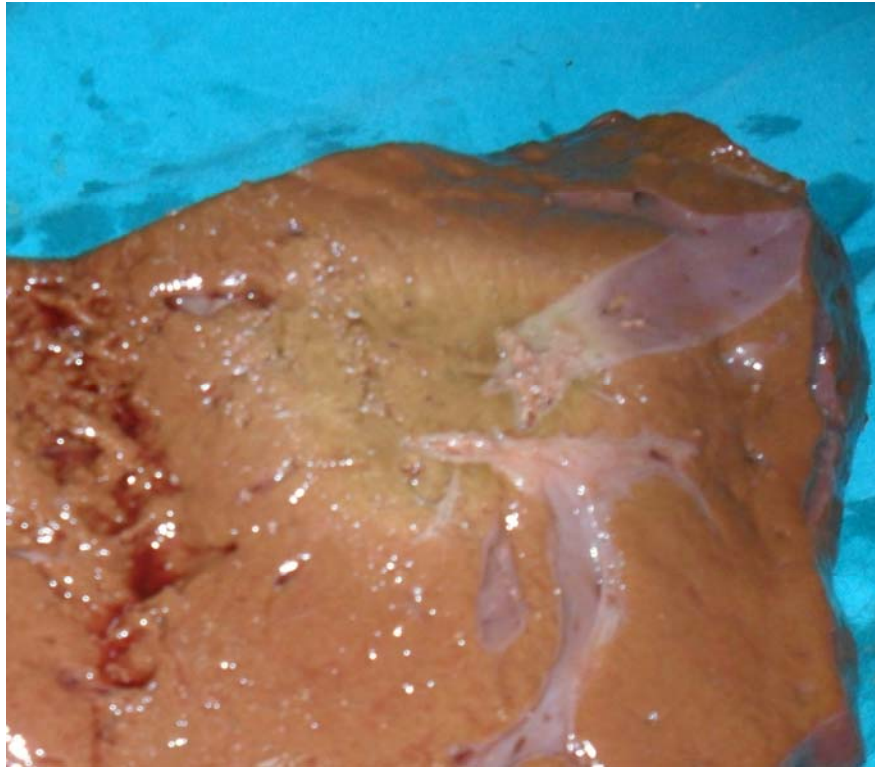
Blok	Makroskopik Hacim (cm ³)	MRG'de Hacim (cm ³)	Efficiency	İşlem Sonrası 30.sn Doku Sıcaklığı (°C)	Karbonlaşma
1	16,38	16,51	9	82	Yok
2	25,48	25,04	9	93	Yok
3	18,72	8,19	8	81	Yok
4	25,48	19,22	8	80	Yok
5	25,48	27,91	9	87	Yok
6	29,12	24,56	7	87	Yok

NaCl: Sodyum klorür, **MRG:** Manyetik rezonans görüntüleme, **°C:** Santigrad, **cm³:** Santimetreküp.

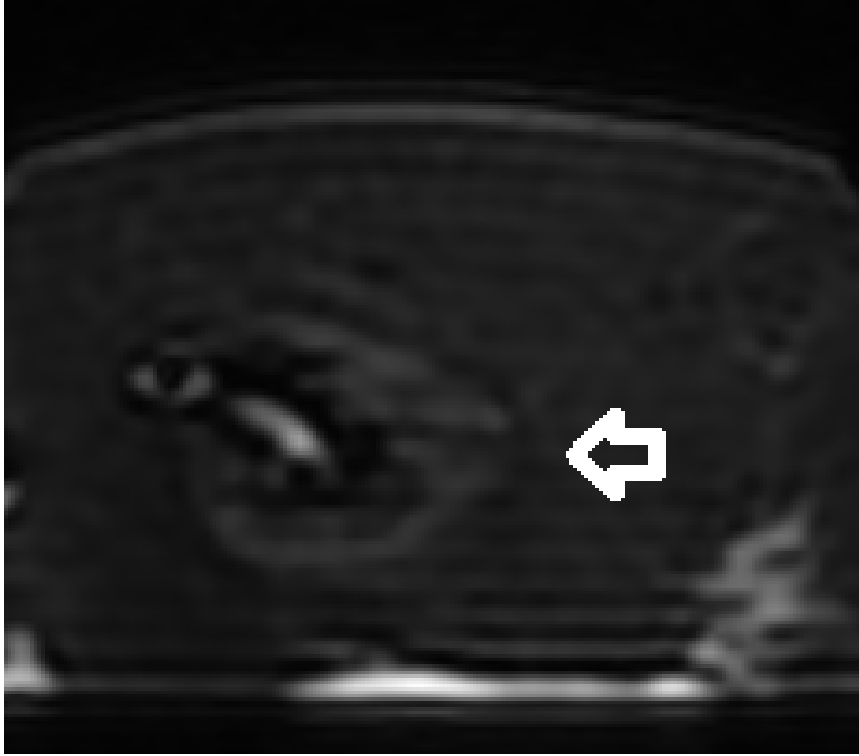
Tablo 3. Sodyum klorür (%3,6) solüsyonuna ait verilerin ortalama değerleri

Grup 1 (%3,6 NaCl)	Makroskopik Hacim (cm ³)	MRG'de Hacim (cm ³)	Efficiency	İşlem Sonrası 30.sn Sıcaklık (°C)
Ortalama±Standart Sapma	23,44±4,83	20,24±7,22	8,33±0,816	85±4,94
Minimum/Maksimum	16,38/29,12	8,19/27,91	7/9	80/93

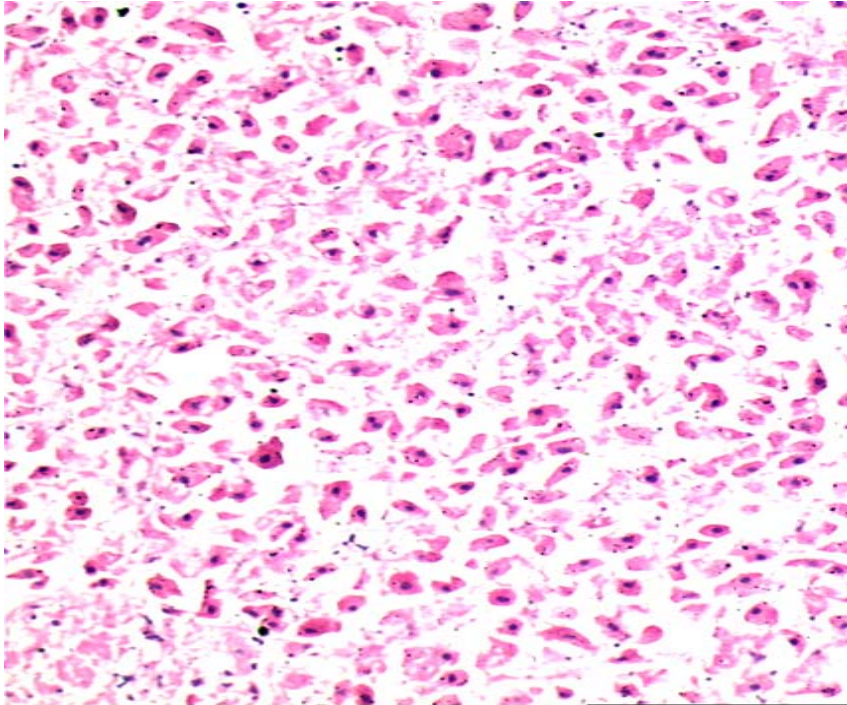
NaCl: Sodyum klorür, **MRG:** Manyetik rezonans görüntüleme, **°C:** Santigrad, **Efficiency:** Verimlilik, **cm³:** Santimetreküp.



Şekil 5. Sodyum klorür (%3,6) infüzyonu ile yapılan radyofrekans ablasyon sahasının vertikal kesi sonrası görünümü



Şekil 6. Sodyum klorür (%3.6) infüzyonu ile yapılan radyofrekans ablasyon sahasının T2 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme görünümü



Şekil 7. Sodyum klorür (%3.6) infüzyonu ile yapılan radyofrekans ablasyon sahasının karaciğerde oluşturduğu kuaglasyon nekrozu ve parankim değişikliklerinin histo-patolojik görünümü

Yüzde 3,6 KCl solüsyonu ile yapılan RFA'da 6 adet karaciğer bloğu kullanıldı. Bloklara 9 dk boyunca 105 °C uygulandı. İşlem sonrası son efficiency değeri en yüksek 9. blokta 10 olarak, en düşük 8.blokta 5 olarak ölçüldü, ortalama değer 7,33'dü. İşlem bitiminden 30 sn sonra doku sıcaklığı ölçümü kaydedildi. En düşük sıcaklık 7. blokta 89 olarak ölçüldü. Ortalama sıcaklık 91,33 °C'ydü (Tablo 4,5). MR görüntülerinden ölçülen hacimlerde en düşük hacim 15,38 cm³ ile 10. blokta ölçüldü. MR görüntülerinde en yüksek hacim değeri 34,43 cm³ ile 12.blokta saptandı. Ortalama hacim MR görüntülerinde 22,47 cm³ olarak kaydedildi (Şekil 9). Makroskopik olarak nekroz alanı en düşük 9. blokta 21,02 cm³, en yüksek 12. bloklarda 46,8 cm³ olarak ölçüldü. Ortalama hacim 29,147 cm³ olarak saptandı (Şekil 8). Makroskopik ve histopatolojik olarak doku örneklerinde karbonlaşma izlenmedi (Şekil 10).

Tablo 4. Potasyum klorür (%3,6) solüsyonuna ait veriler

Blok	Makroskopik Hacim (cm ³)	MRG'de Hacim (cm ³)	Efficiency	İşlem Sonrası 30.sn Doku Sıcaklığı (°C)	Karbonlaşma
7	22,3	24,82	6	89	Yok
8	25,48	15,91	5	91	Yok
9	21,02	17,95	10	95	Yok
10	21,84	15,38	8	87	Yok
11	37,44	26,32	8	93	Yok
12	46,8	34,43	7	93	Yok

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, °C: Santigrad, Efficiency: Verimlilik, cm³: Santimetreküp.

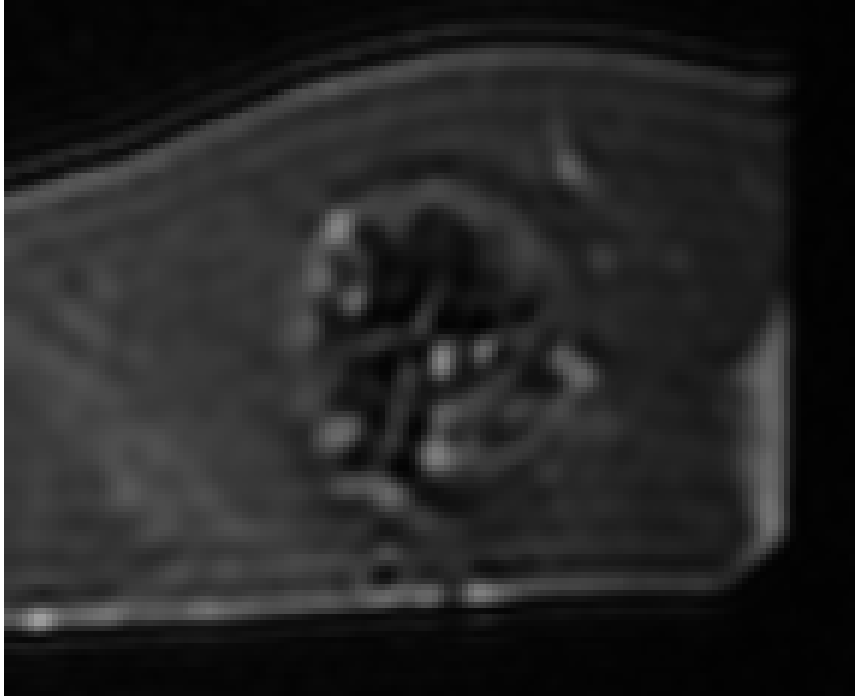
Tablo 5. Potasyum klorür solüsyonuna (%3,6) ait verilerin ortalama değerleri

Grup 2 (%3,6 KCl)	Makroskopik Hacim (cm ³)	MRG'de Hacim (cm ³)	Efficiency	İşlem Sonrası 30.sn Sıcaklık (°C)
Ortalama±Standart Sapma	29,147±10,584	22,47±7,445	7,33±1,75 1	91,33±2,944
Minimum/Maksimum	21,02/46,8	15,38/34,43	5/10	87/95

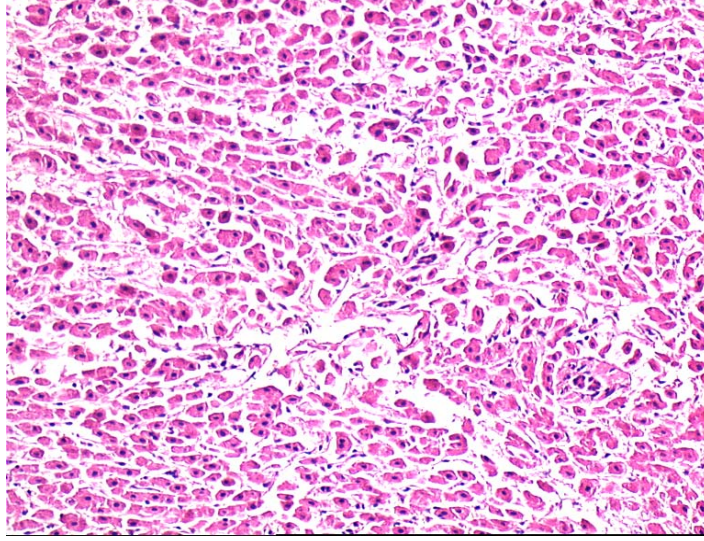
KCl: Potasyum klorür, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, °C: Santigrad, Efficiency: Verimlilik, cm³: Santimetreküp.



Şekil 8. Potasyum klorür (%3,6) infüzyonu ile yapılan radyofrekans ablasyon sahasının vertikal kesi sonrası görünümü



Şekil 9. Potasyum klorür (%3,6) infüzyonu ile yapılan radyofrekans ablasyon sahasının T2 ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemesinde görünümü



Şekil 10. Potasyum klorür (%3,6) infüzyonu ile yapılan radyofrekans ablasyon sahasının karaciğerde oluşturduğu kuaglasyon nekrozu ve parankim değişikliklerinin histo-patolojik görünümü

Yüzde 0,9 NaCl solüsyonu ile yapılan RFA’da 8 adet karaciğer bloğu kullanıldı. Bloklara 9 dk boyunca 105 °C uygulandı. İşlem sonrası son efficiency değeri en düşük 19. blokta 5 olarak, en yüksek 13 ve 15. blokta 10 olarak ölçüldü, ortalama değer 8’di. İşlem bitiminden 30 sn sonra doku sıcaklığı ölçümü kaydedildi. En düşük sıcaklık 19. blokta 84 olarak ölçüldü. Ortalama sıcaklık 87,25 °C’di (Tablo 6,7). MR görüntülerinden ölçülen hacimlerde en düşük hacim 14,44 cm³ ile 20. blokta ölçüldü. MR görüntülerinde en yüksek hacim değeri 25,05 cm³ ile 13.blokta saptandı. Ortalama hacim MR görüntülerinde 18,26 cm³ olarak kaydedildi (Şekil 12). Makroskopik olarak nekroz alanı en düşük 16. blokta 16,38 cm³, en yüksek 17. blokta 31,62 cm³ olarak ölçüldü. Ortalama hacim 23,02 cm³ olarak saptandı (Şekil 11). Makroskopik ve histopatolojik olarak doku örneklerinde karbonlaşma izlenmedi (Şekil 13).

Tablo 6. Sodyum klorür (%0,9) solüsyonuna ait veriler

Blok	Makroskopik Hacim (cm ³)	MRG’de Hacim (cm ³)	Efficiency	İşlem Sonrası 30.sn Doku Sıcaklığı (°C)	Karbonlaşma
13	25,05	25,48	10	91	Yok
14	22,17	25,48	9	85	Yok
15	17,54	19,11	10	87	Yok
16	17,78	16,38	9	88	Yok
17	15,91	31,62	8	89	Yok
18	16,82	22,3	7	86	Yok
19	16,38	21,84	5	84	Yok
20	14,44	21,96	6	88	Yok

NaCl: Sodyum klorür, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, °C: Santigrad, Efficiency: Verimlilik, cm³: Santimetreküp.

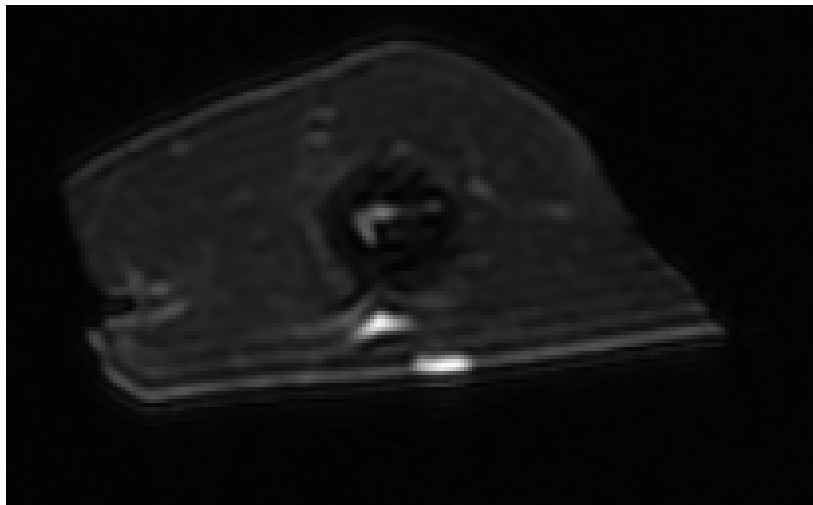
Tablo 7. Sodyum klorür (%0,9) solüsyonuna ait verilerin ortalama değerleri

Grup 3 (%0,9 NaCl)	Makroskopik Hacim (cm³)	MRG'de Hacim (cm³)	Efficiency	İşlem Sonrası 30.sn Sıcaklık (°C)
Ortalama±Standart Sapma	23,021±4,606	18,261±3,543	8,0±1,852	87,25±2,252
Minimum/Maksimum	16,38/31,62	14,44/25,05	5/10	84/91

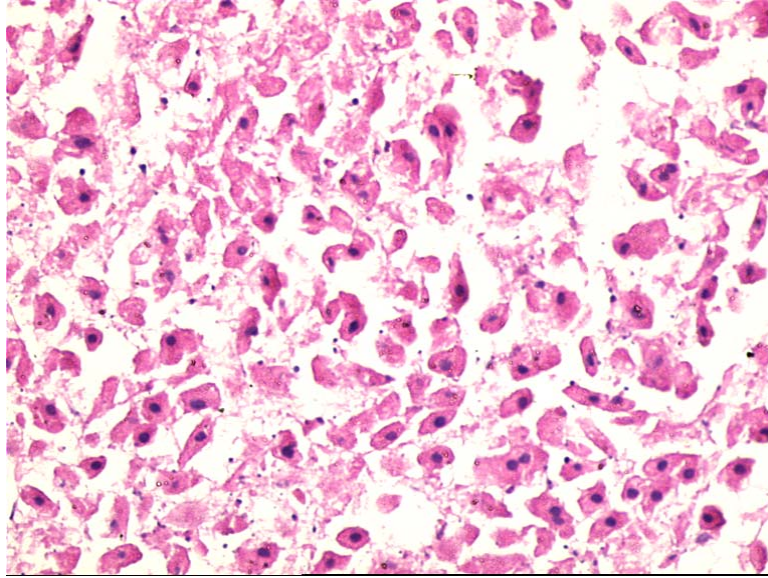
NaCl: Sodyum klorür, MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, °C: Santigrad, Efficiency: Verimlilik, cm³: Santimetreküp.



Şekil 11. Sodyum klorür (%0,9) infüzyonu ile yapılan radyofrekans ablasyon sahasının vertikal kesi sonrası görünümü



Şekil 12. Sodyum klorür (%0,9) infüzyonu ile yapılan radyofrekans ablasyon sahasının T2 ağırlıklı manyetik rezonans görüntülülmede görünümü



Şekil 13. Sodyum klorür (%0,9) infüzyonu ile yapılan radyofrekans ablasyon sahasının karaciğerde oluşturduğu kuaglasyon nekrozu ve parankim değişikliklerinin histo-patolojik görünümü

Yüzde 5 Dektroz solüsyonu ile yapılan RFA’da 8 adet karaciğer bloğu kullanıldı. Bloklara 9 dk boyunca 105 °C uygulandı. İşlem sonrası son efficiency değeri en düşük 28. blokta 7 olarak ölçüldü, ortalama değer 9,25 ile diğer solüsyonlardan yüksekti. İşlem bitiminden 30 sn sonra doku sıcaklığı ölçümü kaydedildi. En düşük sıcaklık 22. blokta 82 °C olarak ölçüldü. Ortalama sıcaklık 84,5 °C’ydi (Tablo 8,9). MR görüntülerinden ölçülen hacimlerde en düşük hacim 5,53 cm³ ile 24. blokta ölçüldü. MR görüntülerinde en yüksek hacim değeri 14,01 cm³ ile 26. blokta saptandı. Ortalama hacim MR görüntülerinde 10,438 cm³ ile diğer solüsyonlar arasında en düşük değere sahipti (Şekil 15). Makroskopik olarak nekroz alanı en düşük 25. blokta 9,1 cm³, en yüksek 27. blokta 19,05 cm³ olarak ölçüldü. Ortalama makroskopik hacim 12,835 cm³ olarak saptandı (Şekil 14). Makroskopik ve histopatolojik olarak doku örneklerinde karbonlaşma izlenmedi (Şekil 16).

Tablo 8. Dekstroz (%5) solüsyonuna ait veriler

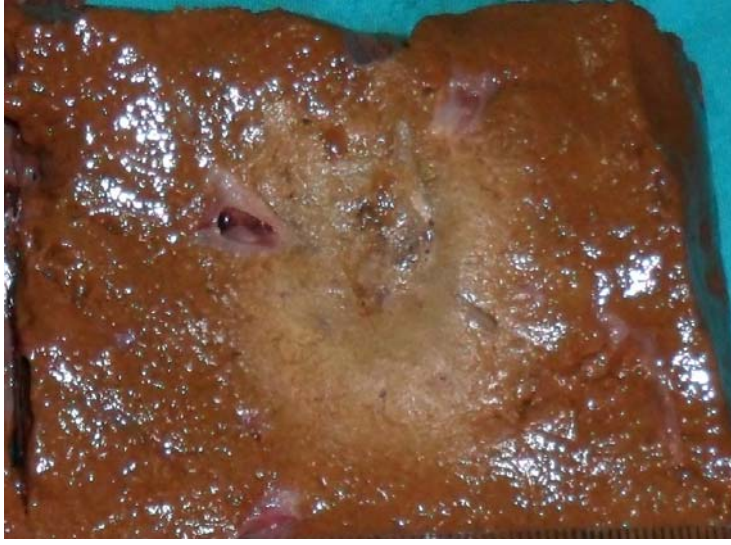
Blok	Makroskopik Hacim (cm ³)	MRG’de Hacim (cm ³)	Efficiency	İşlem Sonrası 30.sn Doku Sıcaklığı (°C)	Karbonlaşma
21	11,38	9,29	10	86	Yok
22	14,04	13,25	9	82	Yok
23	15,92	12,29	10	76	Yok
24	13	5,53	10	89	Yok
25	9,1	11,85	9	86	Yok
26	10,92	14,01	10	89	Yok
27	19,05	7,03	9	83	Yok
28	9,27	10,25	7	85	Yok

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, °C: Santigrad, Efficiency: Verimlilik, cm³: Santimetreküp.

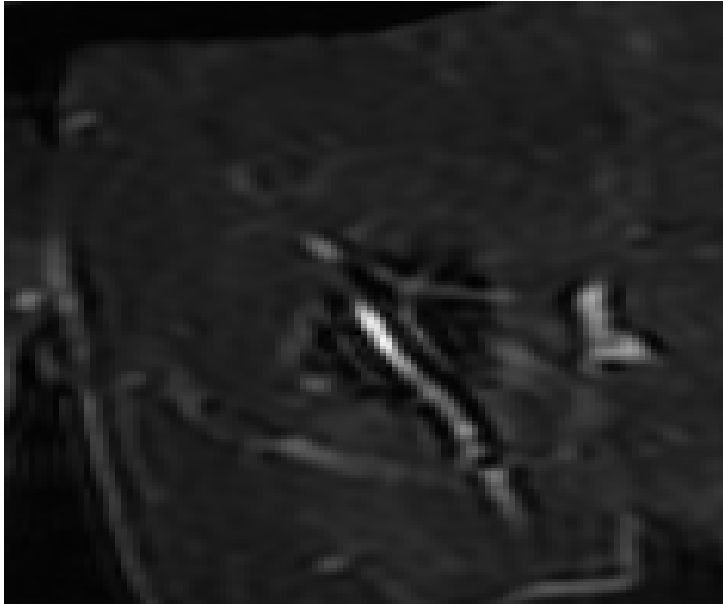
Tablo 9. Dekstroz (%5) solüsyonuna ait verilerin ortalama değerleri

Grup 4 (%5 Dekstroz)	Makroskopik Hacim (cm³)	MRG'de Hacim (cm³)	Efficiency	İşlem Sonrası 30.sn Sıcaklık (°C)
Ortalama±Standart Sapma	12,835±3,424	10,438±3,003	9,25±1,035	84,5±4,243
Minimum/Maksimum	9,1/19,05	5,53/14,01	7/10	76/89

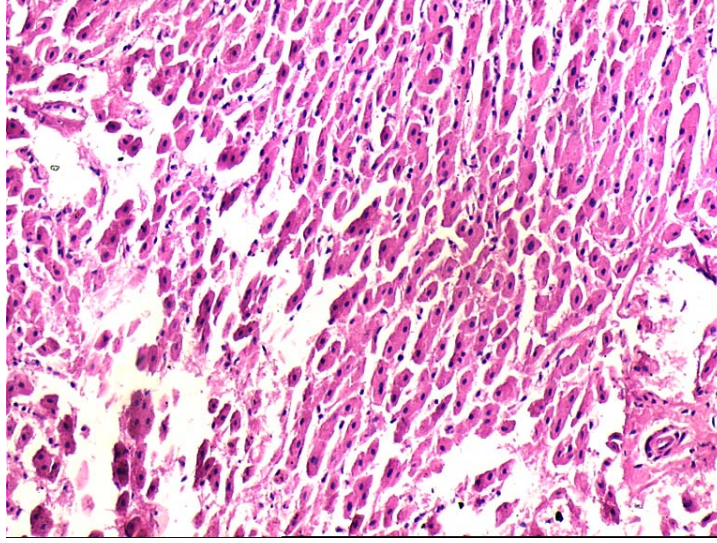
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, °C: Santigrad, **Efficiency**: Verimlilik, cm³: Santimetreküp.



Şekil 14. Dekstroz (%5) infüzyonu ile yapılan radyofrekans ablasyon sahasının vertikal kesi sonrası görünümü



Şekil 15. Dekstroz (%5) infüzyonu ile yapılan radyofrekans ablasyon sahasının T2 ağırlıklı manyetik rezonans görüntülülmede görünümü



Şekil 16. Dekstroz (%5) infüzyonu ile yapılan radyofrekans ablasyon sahasının karaciğerde oluşturduğu kuaglasyon nekrozu ve parankim değişikliklerinin histo-patolojik görünümü

Ringer laktat solüsyonu ile yapılan RFA’da 8 adet karaciğer bloğu kullanıldı. Bloklara 9 dk boyunca 105 °C uygulandı. İşlem sonrası son efficiency değeri en düşük 32. blokta 2, en yüksek 33. blokta 6 olarak ölçüldü, ortalama değer 3,88 ile diğer solüsyonlardan belirgin olarak düşüktü. İşlem bitiminden 30 sn sonra doku sıcaklığı ölçümü kaydedildi. En düşük sıcaklık 35. blokda 86 °C olarak ölçüldü. Ortalama sıcaklık 91,5 °C’di (Tablo 10,11). MR görüntülerinden ölçülen hacimlerde en düşük hacim 9,1 cm³ ile 35. blokta, en yüksek hacim değeri 17,78 cm³ ile 34. blokta saptandı. Ortalama hacim MR görüntülerinde 12,615 cm³ olarak saptandı (Şekil 18). Makroskopik olarak nekroz alanı en düşük 32. blokta 7,8 cm³, en yüksek 33. blokda 21,84 cm³ olarak ölçüldü. Ortalama makroskopik hacim 15,094 cm³ olarak saptandı (Şekil 17). Makroskopik ve histopatolojik olarak doku örneklerinde karbonlaşma izlenmedi (Şekil 19).

Tablo 10. Ringer laktat solüsyonuna ait veriler

Blok	Makroskopik Hacim (cm ³)	MRG’de Hacim (cm ³)	Efficiency	İşlem Sonrası 30.sn Doku Sıcaklığı (°C)	Karbonlaşma
29	18,02	12,57	4	96	Yok
30	10,92	11,25	3	89	Yok
31	19,11	12,41	3	90	Yok
32	7,8	10,61	2	91	Yok
33	21,84	13,76	6	89	Yok
34	17,2	17,78	4	97	Yok
35	11,38	9,1	5	86	Yok
36	14,48	13,44	4	94	Yok

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, °C: Santigrad, , Efficiency: Verimlilik, cm³: Santimetreküp.

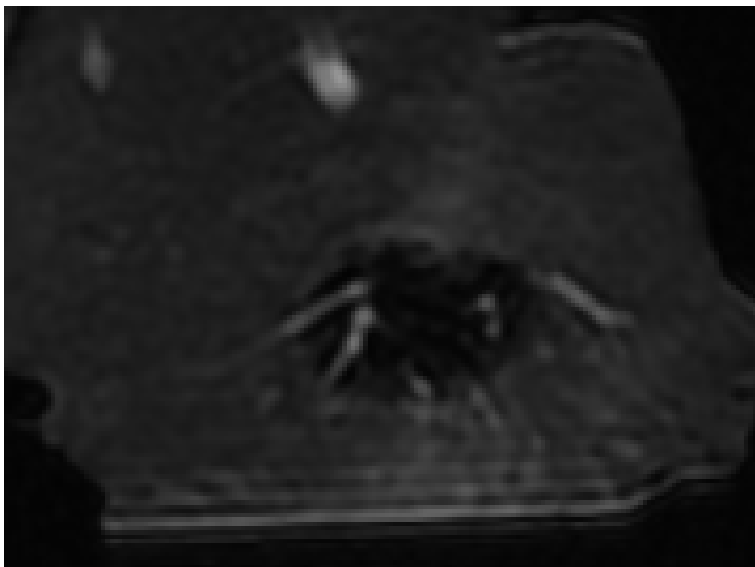
Tablo 11. Ringer laktat solüsyonuna ait verilerin ortalama değerleri

Grup 5 (Ringer laktat)	Makroskopik Hacim (cm³)	MRG'de Hacim (cm³)	Efficiency	İşlem Sonrası 30.sn Sıcaklık (°C)
Ortalama±Standart Sapma	15,094±4,772	12,615±2,590	3,88±1,246	91,5±3,817
Minimum/Maksimum	7,8/21,84	9,1/17,78	2/6	86/97

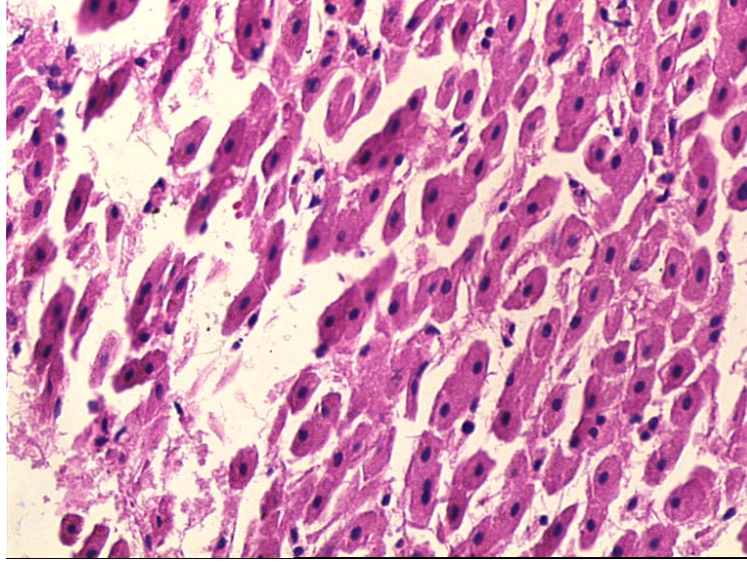
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, °C: Santigrad, **Efficiency**: Verimlilik, cm³: Santimetreküp.



Şekil 17. Ringer laktat infüzyonu ile yapılan radyofrekans ablasyon sahasının vertikal kesi sonrası görünümü



Şekil 18. Ringer laktat infüzyonu ile yapılan radyofrekans ablasyon sahasının T2 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme görünümü



Şekil 19. Ringer laktat infüzyonu ile yapılan radyofrekans ablasyon sahasının karaciğerde oluşturduğu kuaglasyon nekrozu ve parankim değişikliklerinin histo-patolojik görünümü

Radyofrekans ablasyon uygulanan karaciğer blokları arasında histopatolojik olarak hiçbirinde karbonlaşma izlenmedi.

Solüsyonlar arasında efficiency değerleri bakımından tek yönlü varyans analizi yapıldı. Analiz sonucu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup ($p=0.001$), bu fark ringer laktat grubu ile diğer gruplar arasındaydı. Grup 5 (Ringer laktat) diğer gruplarla kıyaslandığında $p<0.05$ düzeyinde istatistiksel yönden anlamlı olarak değerlendirildi. Ringer laktat ile yapılan RF ablasyon işlemi “efficiency” değeri diğer gruplara göre düşük yani doku direnci yüksek bulunmuştur. Analiz değerleri sırasıyla grup 1-5 için $p<0.001$, grup 2-5 için $p=0.001$, grup 3-5 için $p<0.001$, grup 4-5 için $p<0.001$ olarak saptandı (Tablo 12).

Tablo 12. Radyofrekans ablasyon sonrası son efficiency değerleri

Grup (Solüsyon)	Ortalama±Standart Sapma	Ortanca (Minumum-Maksimum)	P* Grup 5
1 (%3,6 NaCl)	8,33±0,816	8,5 (7-9)	0,001
2 (%3,6 KCl)	7,33±1,751	7,5 (5-10)	0,001
3 (%0,9 NaCl)	8,00±1,852	8,5 (5-10)	0,001
4 (%5 Dektroz)	9,25±1,035	9,5 (7-10)	0,001
5 (Ringer laktat)	3,88±1,246	4,0 (2-6)	-

NaCl: Sodyum klorür, KCl: Potasyum klorür.

*Tek yönlü varyans analizi

Solüsyonların makroskopik hacim değerleri bakımından istatistiksel (Kruskal Wallis varyans analizi) değerlendirilmesinde anlamlı fark olup ($p=0,001$) bu fark, grup 1 ile 4 ve 5 arasında, grup 2 ile 4 ve 5 arasında, grup 3 ile 4 ve 5 arasındadır. %3,6 NaCl, %3,6 KCl, %0,9 NaCl solüsyonları ile yapılan gruplarda RFA işleminde %5 dekstroze ve ringer laktat gruplarına göre daha büyük hacim koagülasyon nekrozuna maruz bırakılabilmektedir. Grup 1 ile 4 ve 5 kıyaslandığında (Mann-Whitney U testi) $p<0,05$ düzeyinde istatistiksel yönden anlamlıdır. Grup 2 ile 4 ve 5 kıyaslandığında (Mann-Whitney U testi) $p<0,05$ düzeyinde istatistiksel yönden anlamlıdır. Grup 3 ile 4 ve 5 kıyaslandığında (Mann-Whitney U testi) $p<0,05$ düzeyinde istatistiksel yönden anlamlıdır (Tablo 13).

Tablo 13. Radyofrekans ablasyon sonrası makroskopik hacim değerleri

Grup (Solüsyon)	Ortalama±Standart Sapma (cm^3)	Ortanca (Minumum-Maksimum) (cm^3)	P* Grup 4/5
1 (%3,6 NaCl)	23,44±4,83	25,48 (16,38-29,12)	0,003/0,020
2 (%3,6 KCl)	29,15±10,58	23,89 (21,02-46,80)	0,001/0,001
3 (%0,9 NaCl)	23,02±4,61	22,13 (16,38-31,62)	0,001/0,005
4 (%5 Dektroz)	12,84±3,42	12,19 (9,10-19,05)	-
5 (Ringer laktat)	15,09±4,77	15,84 (7,8-21,84)	-

NaCl: Sodyum klorür, KCl: Potasyum klorür, cm^3 : Santimetreküp.

*(Kruskal Wallis varyans analizi)

Solüsyonların T2A MR görüntülerinden elde edilen hacim değerleri bakımından istatistiksel (Kruskal Wallis varyans analizi) değerlendirilmesinde anlamlı fark olup ($p=0,001$) bu fark, grup 3 ile 4 ve 5 arasındadır. MR ölçümlerine göre %0,9 NaCl ile yapılan RFA işleminde %5 dekstroze ve ringer laktat gruplarına kıyasla daha geniş bir doku alanı koagülasyon nekrozuna tabii tutulmuştur. Grup 3 ile 4-5 arasında $p<0,05$ olup istatistiksel yönden anlamlıdır (Tablo 14).

Tablo 14. Radyofrekans ablasyon sonrası T2A manyetik rezonans görüntülerde ölçülen hacim değerleri

Grup (Solüsyon)	Ortalama±Standart Sapma (cm^3)	Ortanca (Minumum Maksimum) (cm^3)	P* Grup 4/5
1 (%3,6 NaCl)	20,24±7,22	21,89 (8,19-27,91)	0,175/0,393
2 (%3,6 KCl)	22,47±7,44	21,39 (15,38-34,43)	0,087/0,195
3 (%0,9 NaCl)	18,26±3,54	17,18 (14,44-25,05)	0,003/0,030
4 (%5 Dektroz)	10,44±3,00	11,05 (5,53-14,01)	-
5 (Ringer laktat)	12,62±2,59	12,49 (9,10-17,78)	-

NaCl: Sodyum klorür, KCl: Potasyum klorür, cm^3 : Santimetreküp.

*(Kruskal Wallis varyans analizi)

Solüsyonlar arasında işlem sonrası 30.sn’de ölçülen sıcaklık değerleri bakımından tek yönlü varyans analizi yapıldı. Analiz sonucu gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olup ($p=0.001$), bu fark grup 5 ile grup 1 ve 4 arasında ve grup 2 ile 3 arasındaydı. Ringer laktat grubu ve %3,6 KCl grubu daha yüksek değerde doku sıcaklığında tespit edilmiştir. Kıyaslandığında $p<0.05$ düzeyinde istatistiksel yönden anlamlı olarak değerlendirildi. Analiz değerleri sırasıyla grup 5-1 için $p=0.029$, grup 5-4 için $p=0.007$, grup 2-3 için $p=0.019$ olarak saptandı (Tablo 15).

Tablo 15. Radyofrekans ablasyon sonrası 30.sn’de ölçülen doku sıcaklık değerleri

Grup (Solüsyon)	Ortalama±Standart Sapma (°C)	Ortanca (Minimum-Maksimum) (°C)	P*
1 (%3,6 NaCl)	85,00±4,94	84,50 (80,00-93,00)	0,029
2 (%3,6 KCl)	91,33±2,94	92,00 (87,00-95,00)	0,019
3 (%0,9 NaCl)	87,25±2,25	87,50 (84,00-91,00)	-
4 (%5 Dektroz)	84,50±4,24	85,50 (76,00-89,00)	0,019/0,007
5 (Ringer laktat)	91,50±3,82	90,50 (86,00-97,00)	0,029/0,007

NaCl: Sodyum klorür, KCl: Potasyum klorür. °C: Santigrad derece.

*(Tek yönlü varyans analizi)

İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde makroskopik hacim ile MR’da ölçülen hacim arasında pozitif yönden anlamlı güçlü bir ilişki mevcuttur ($r=0,770$, $p=0,001$).

“Efficiency” değeri ile işlem sonrası sıcaklık değeri arasında ters yönde istatistiksel yönden anlamlı ve zayıf bir ilişki vardır ($r=-0,381$, $p=0,022$). Buna göre kuvvetli olmamakla birlikte efficiency değerinin düşük yani doku direncinin yüksek olduğu karaciğer bloklarında doku sıcaklık değerleri yüksek olarak ölçülmektedir. Efficiency değerinin yüksek-doku direncinin düşük olduğu olgularda ise son sıcaklık düşmektedir.

Makroskopik ve MR’da ölçülen hacimler ile efficiency ve son sıcaklık değerleri arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı.

Karaciğer blokları ve kullanılan solüsyonlar ile bunlara ait veriler tablo 16’da sunulmaktadır.

Tablo 16. Karaciğer Radyofrekans ablasyonda kullanılan bloklar, sıvı solüsyonları ve ölçülen değerler

B	Grup	Sıvı Solüsyonu	Süre (dk)	Sıcaklık (°C)	RF Çapı (cm)	Efficiency	D.Sıcaklığı (°C)	MR (cm ³)	Makro. (cm ³)	K
1	1	%3,6 NaCl	9	105	4	9	82	16,51	16,38	-
2	1	%3,6 NaCl	9	105	4	9	93	25,04	25,48	-
3	1	%3,6 NaCl	9	105	4	8	81	8,19	18,72	-
4	1	%3,6 NaCl	9	105	4	8	80	19,22	25,48	-
5	1	%3,6 NaCl	9	105	4	9	87	27,91	25,48	-
6	1	%3,6 NaCl	9	105	4	7	87	24,56	29,12	-
7	2	%3,6 KCl	9	105	4	6	89	24,82	22,30	-
8	2	%3,6 KCl	9	105	4	5	91	15,91	25,48	-
9	2	%3,6 KCl	9	105	4	10	95	17,95	21,02	-
10	2	%3,6 KCl	9	105	4	8	87	15,38	21,84	-
11	2	%3,6 KCl	9	105	4	8	93	26,32	37,44	-
12	2	%3,6 KCl	9	105	4	7	93	34,43	46,80	-
13	3	%0,9 NaCl	9	105	4	10	91	25,05	25,48	-
14	3	%0,9 NaCl	9	105	4	9	85	22,17	25,48	-
15	3	%0,9 NaCl	9	105	4	10	87	17,54	19,11	-
16	3	%0,9 NaCl	9	105	4	9	88	17,78	16,38	-
17	3	%0,9 NaCl	9	105	4	8	89	15,91	31,62	-
18	3	%0,9 NaCl	9	105	4	7	86	16,82	22,30	-

B: Blok, **Süre:** Dokuya RF uygulama süresi, **Sıcaklık:** RF işlemi sırasında uygulanan sıcaklık, **RF Çapı:** Elektrodlar arası çap, **Efficiency:** İşlem sonrası en son ölçülen efficiency değeri, **D.Sıcaklığı:** RFA işlemi bitiminden 30. sn sonraki doku sıcaklığı, **MR:** MRG’de ölçülen RFA hacmi, **Makro.:** Makroskopik olarak ölçülen RFA hacmi, **K:** Histopatolojik olarak karbonlaşma varlığı, **RF:** Radyofrekans, **RFA:** Radyofrekans ablasyon.

Tablo 16 (devam). Karaciğer Radyofrekans ablasyonda kullanılan bloklar, sıvı solüsyonları ve ölçülen değerler

B	Grup	Sıvı Solüsyonu	Süre (dk)	Sıcaklık (°C)	RF Çapı (cm)	Efficiency	D.Sıcaklığı (°C)	MR (cm ³)	Makro. (cm ³)	K
19	3	%0,9 NaCl	9	105	4	5	84	16,38	21,84	-
20	3	%0,9 NaCl	9	105	4	6	88	14,44	21,96	-
21	4	%5 Dekstroz	9	105	4	10	86	9,29	11,38	-
22	4	%5 Dekstroz	9	105	4	9	82	13,25	14,04	-
23	4	%5 Dekstroz	9	105	4	10	76	12,29	15,92	-
24	4	%5 Dekstroz	9	105	4	10	89	5,53	13,00	-
25	4	%5 Dekstroz	9	105	4	9	86	11,85	9,10	-
26	4	%5 Dekstroz	9	105	4	10	89	14,01	10,92	-
27	4	%5 Dekstroz	9	105	4	9	83	7,03	19,05	-
28	4	%5 Dekstroz	9	105	4	7	85	10,25	9,27	-
29	5	Ringer Laktat	9	105	4	4	96	12,57	18,02	-
30	5	Ringer Laktat	9	105	4	3	89	11,25	10,92	-
31	5	Ringer Laktat	9	105	4	3	90	12,41	19,11	-
32	5	Ringer Laktat	9	105	4	2	91	10,61	7,80	-
33	5	Ringer Laktat	9	105	4	6	89	13,76	21,84	-
34	5	Ringer Laktat	9	105	4	4	97	17,78	17,20	-
35	5	Ringer Laktat	9	105	4	5	86	9,1	11,38	-
36	5	Ringer Laktat	9	105	4	4	94	13,44	14,48	-

B: Blok, **Süre:** Dokuya RF uygulama süresi, **Sıcaklık:** RF işlemi sırasında uygulanan sıcaklık, **RF Çapı:** Elektrodlar arası çap, **Efficiency:** İşlem sonrası en son ölçülen efficiency değeri, **D.Sıcaklığı:** RFA işlemi bitiminden 30. sn sonraki doku sıcaklığı, **MR:** MR görüntülerinde ölçülen RFA hacmi, **Makro.:** Makroskopik olarak ölçülen RFA hacmi, **K:** Histopatolojik olarak karbonlaşma varlığı, **RF:** Radyofrekans, **RFA:** Radyofrekans ablasyon.

TARTIŞMA

Hepatik tümörler primer ya da metastatik olsun morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindendir. Hepatik tümörlerin tedavisinde cerrahi rezeksiyon altın standart olarak kabul edilmekle birlikte, tümörlerin büyük kısmı tanı anında cerrahi olarak rezektabl değildir. Çok sayıda tümör varlığı ve rezeksiyon tekniği açısından uygun olmayan lokalizasyonda tümör veya tümörler olması, yetersiz karaciğer rezervi, cerrahi rezeksiyonun kontrendikasyonları olarak sıralanabilir (2). Cerrahinin yetersiz kaldığı ya da kontrendike olduğu olgularda değişik palyatif tedavi yöntemleri devreye girmektedir. Bu yöntemlerden biri olan RFA tedavisi bir çeşit termal ablasyon yöntemi olup, karaciğer tümörlerinin tedavisinde, özellikle son yıllarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (2).

Radyofrekans teknolojisi tek kullanımda ancak 3.5-4.5 cm'lik sınırlar dahilindeki dokuların yakılmasına olanak sağlamaktadır. Ancak çalışmalar monopolar RFA üzerinde yoğunlaşmıştır. Küçük boyutlardaki koagülasyon nekrozuyla ilgili monopolar RFA'nın bu kendiliğinden sınırlanması, dokunun, elektrodu saran ufak bir kısmının ısı artışına gösterdiği dirence bağlanmıştır. Doku ile elektrod ara yüzeyinde her seferinde ani bir ısı artışı olması, dokunun kurummasına ve elektrod ucunun kömürleşmesine neden olur. Bu durum RF enerjisinin etkisinin ölü doku kitlesinin sınırlarının ötesine geçmesini engeller ve bu da ileri dokulardaki koagülasyonu durdurur (3).

Monopolar RFA sisteminde akım sınırı; elektrodla doku arasındaki mesafenin karesiyle ters orantılı olarak akım yoğunluğunun azalmasıyla ilişkilidir. Bu yüzden asıl sıcaklığın olduğu yer hemen elektrodun bitişiğinde yer alır ve bu ani kömürleşmeye öncülük eder (60,61). Sonuç olarak karbonlaşan doku yalıtkan görevi görerek uygun sıcaklığın daha ileri dokulara ilerlemesine engel olur. Bu sorunun üstünden gelmek için değişik yaklaşımlar

denenmiştir. Prob içerisinde soğutucu salın geçirilmesi, probtaki elektrod sayısının artırılması ve hedef dokuya NaCl solüsyonu infüze etmek yöntemlerden birkaçıdır.

Radyofrekans ablasyonda ısı oluşumuna neden olan enerji $Q = I^2 \times R \times t$ veya $Q = V^2 \times t / R$ formülü ile ifade edilebilir. Burada Q RF uygulaması sırasında dokuya iletilen ve ısı oluşumuna neden olan enerjiyi, P watt cinsinden 1 saniyede dokuya iletilen enerjiyi, t saniye cinsinden süreyi, I amper cinsinden elektrik akımını ve V volt cinsinden voltaj farkını, R ise empedansı göstermektedir. Bu formüller lezyon boyutunun belirlenmesinde etkili olan ısı oluşumunun; voltaj, akım, empedans ve uygulama süresi ile nasıl etkilendiğini açıklamaktadır (62). Perfüze tip multipolar elektrodalarda sıvı solüsyonu kullanım amacında prob çevresine sıvı verilerek ortamın kurumasını-karbonlaşmasını engellemek, empedansı düşürerek daha fazla akımın geçişine imkan sağlamaktır.

Multipolar problemlerle ilgili karbonlaşma ve sıvı solüsyonları üzerine yeteri kadar çalışma mevcut değildir. Hedef dokuya NaCl infüzyonu işlemi ise elektriksel ve termal iletkenliği artırarak ablasyon alanında genişleme ve karbonlaşmanın azaltılmasına neden olduğu çalışmalar ile gösterilmiştir (63-65).

Koagülasyon nekrozu yaratmak üzere monopolar RFA'nın etkisini arttırmak için NaCl solüsyonu kullanımında 2 yöntem bildirilmiştir. Bunlardan biri RFA'dan önce NaCl solüsyonunun bolus enjeksiyonu, diğeri ise RFA öncesinde ve esnasında devamlı NaCl infüzyonudur. Her iki yöntemin de standart kuru RFA ile karşılaştırıldığında ablasyon alanında genişlemeye yol açtığı, devamlı NaCl infüzyonunun preenjeksiyona göre karbonlaşma ve ablasyon alanında genişlik konularında daha iyi sonuçlar verdiği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (66-69).

Lee ve ark. (3) çalışmalarında, NaCl solüsyonlarının hedef dokudaki iletim yöntemleri ne olursa olsun, elektriksel iletimi ve elektrodan dokuya akım iletimini arttırdığını ve devamlı infüze edilen sıvı, elektrod ile buna bitişik doku arasındaki boşlukları doldurarak elektriğe yalıtkan gazları ortamdan uzaklaştığını ayrıca infüze edilen sıvı konveksiyon yoluyla elektrodun ucunu soğutmaya olanak sağladığını tespit etmiştir. Çalışmada enjekte edilen solüsyondaki NaCl konsantrasyonu düşünüldüğünde; geniş ablasyon nekroz alanı yaratma hususunda %36 NaCl solüsyonu, %5 NaCl solüsyonlu RFA'dan daha üstün bir performans sergilemiştir. Bu sonuç ilk olarak %36 NaCl solüsyonundaki yüksek iyon konsantrasyonu dokunun elektriksel iletkenliğini artırabilir olması, bu yüzden elektrod ve elektroda komşu doku arasındaki yüksek elektriksel enerji konsantrasyonunun düşebileceği böylelikle dokunun ilk anda kaynamasının önüne geçilebileceğinden, ikinci olarak %36 NaCl solüsyonu %5 NaCl

solüsyonundan daha yüksek kaynama noktasına sahip olduğundan, %36 NaCl içeren dokunun kömürleşmesinin önlenebilirliğinden kaynaklanabilir.

Radyofrekans ablasyon ile birlikte doku ve prob arayüzünde yalıtkan gazlar oluşmaktadır. Bu gazlar elektrod ile doku arasındaki boşluğu doldurarak direnç değerini arttırmırlar. Perfüzyonla verilen sıvı solüsyonlarında aynı zamanda bu gazların yerini sıvının alması böylelikle iletkenliğin sağlanması amaçlanmıştır. Ancak yine çalışmalarda görülmüştür ki bu solüsyonun iyon konsantrasyonu belirli bir miktarın üstünde olmalıdır (3).

Sıvı solüsyonları içerisindeki iyon konsantrasyonunun fazla olması elektrik iletkenliğini arttırmaktadır, ayrıca her moleküler yapının ısı-elektrik iletkenliği farklı olmaktadır. Biz, az sayıda çalışma bulunan perfüze tip multipolar problarla, sıvı solüsyonlarının bu değişken özelliklerini göz önüne alarak RFA sahasını, karbonlaşma olmadan arttırmayı amaçladık. Klinikte kullanılan beş değişik sıvı solüsyonu kullanarak 36 adet karaciğer bloğuna RFA işlemine tabii tuttuk. Beş farklı parametre (işlem sonrası 30. sn doku sıcaklığı, efficiency, makroskopik hacim, MR görüntülerinde ölçülen hacim, koagülasyon nekroz varlığı) istatistiksel açıdan değerlendirme için kayıt altına aldık.

Çalışmamızda blokların tümünde karbonlaşma saptanmadı. Bu birçok faktöre bağlı olabilir. İlk olarak kullandığımız multipolar problarla akımın uygun, çok merkezli şekilde dokuya uygulanması sayılabilir (70). RİTA sistemde dokuya gönderilen akımın cihaz tarafından otomatik ayarlanması ve cihazın dokuya koagülasyon için uygun akımı göndermeye çalışmasıda karbonlaşmaya engel olabilir. Ayrıca kullandığımız sıvı solüsyonları dokunun kurummasına engel olarak, elektrik ve ısı iletkenliğine arttırarak bu konuya katkıda bulunabilir. Sıvı solüsyonlarının hiçbirinde karbonlaşmaya rastlamamamız kullandığımız perfüze tip multipolar elektrod sisteminde elektrod ile doku ara yüzeyine kullandığımız sıvının iyon miktarı ve ya elektrik-ısı iletkenliğinden bağımsız olarak sıvı olma niteliğinin yeterli olduğu kanısını uyandırmaktadır. Kısaca doku ara yüzeyine sıvı vermeniz karbonlaşmaya engel olmak için yetebilir. Çünkü, dokudan uygun şekilde istenilen ölçülerde akımın geçirilebildiğini gösteren efficiency değerinin düşmesi dahi (Ringer laktat'da bu ortalama $3,88 \pm 1,246$) karbonlaşma oluşturmaya yetmemiştir.

Ancak süre bakımından daha uzun işlemlerde ve özellikle ringer laktat solüsyonu gibi ya da doku direncini daha fazla artırabilen solüsyonlarda karbonlaşmanın olacağını teorik olarak mümkün görmekteyiz.

İşlem sonrası 30. sn'de doku sıcaklık ölçümlerinde Ringer laktat solüsyonunda (grup 5) doku sıcaklığının daha fazla ölçüldüğü izlendi. Bu fark %3,6 NaCl ve %5 dekstroz

solüsyonları ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı olarak bulundu. Ayrıca %3,6 KCl ile %0,9 NaCl karşılaştırıldığında KCl solüsyonunda doku sıcaklığı daha yüksekti ($p<0,05$). Solüsyonlar arasında efficiency değerleri karşılaştırıldığında Ringer laktat solüsyonu kullandığımız grupta diğer gruplara kıyasla belirgin düşük değer (doku direnç yüksekliği) saptadık. Çalışmamızda doku sıcaklık değerleri ile efficiency değeri arasında istatistiksel açıdan zayıf ancak ters yönde bir ilişki saptandı. RFA sonrası yapılan ölçümlerde %5 dekstrozu grubu ile ringer laktat grubu diğer gruplara göre daha küçük hacimde ablasyon sahası oluşturabilmişlerdi. Bu bulgular doku direnci yüksek (“efficiency” değeri düşük) seyreden RFA işlemlerinde, ablasyon sahasında daha yüksek sıcaklığa ulaşıldığını göstermekteydi. Ringer laktat solüsyonu birçok elektrolit içermesine rağmen muhtemel fizikokimyasal özelliğine bağlı olarak ısı ve elektrik iletkenliği düşük bir solüsyondur. Isı-elektrik iletkenliğinin düşük olması ablasyon sahasında daha yüksek sıcaklığa ulaşmasına neden olmakta ancak ablasyon hacmini düşürmektedir (62).

Bulgular “efficiency” değeri çok yüksek ve çok düşük değerlerde ablasyon alanının aynı şekilde sınırlandırıldığını düşündürmekteydi. Muhtemelen dokudan çok iyi akım geçtiğinde, yani akım belirgin bir direnç ile karşılaşmadığında nekroz için gerekli ısının oluşumu ve buna bağlı ablasyon alanında azalmaktaydı. Eğer akım yüksek direnç ile karşılaşıyorsa da uygun sıcaklık oluşmakta ancak bu kez direnç nedeniyle ileri dokulara akım ve ısının iletiminde sınırlanma oluşmaktaydı (3).

Yüzde 5 dekstrozu solüsyonunun efficiency değeri yüksek olarak izlendi. Bu içerisinde iyon barındırmayan dektronun sadece elektrik iletkenliği üzerine düşünülürse anlamlı gelmemektedir. Ancak, olayı glukozun elektriksel iletkenliğine değil, hücre içine ve hücreler arası dokuda yayılımına bağlarsak daha anlamlı sonuçlara varmak mümkün görünmektedir. Glukoz, membranlardan pasif difüzyon ve kolaylaştırılmış difüzyon ile kolaylıkla geçebilmektedir. Glukozun bu geçişi sırasında beraberinde suya götürüyor olması muhtemel elektrod ile doku ara yüzünde ısınan suyun dokuya yayılmasına olanak sağlamaktadır (71). Bu üretilen ısı enerjisinin dokuya kolay yayılımı cihazımızın ölçtüğü efficiency değerinin yüksek çıkmasını açıklayabilir. Isının kolay yayılımı beraberinde kuagülasyon için gerekli ısının yoğunlaştığı alanda sınırlandırarak ablasyon alanının diğer solüsyonlara göre düşük çıkmasına sebep olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca %5 dekstrozu solüsyonunun dokuda oluşturduğu sıcaklık değerlerinin diğer solüsyonlara göre düşük çıkmasında, ısının glukozun beraberinde götürdüğü sıvı ile beraber uzaklaşmasına bağlayabiliriz. Ahmed ve ark. (72), iletkenliği zayıf dokularla çevrili tümörlerde RF enerji

kullanımının ablasyon zonu sınırlarında ısı artışıyla sonuçlandığını özel bir araştırmayla göstermişlerdir. Bu yüzden koagülasyon boyutu ile doku direnci arasında ters orantı gözlenmesine rağmen ısı ve elektrik iletkenliği yüksek solüsyonlar RF kaynaklı koagülasyon nekrozunu arttırmaya yardımcı olmayacaktır çünkü çok geniş alanda doku direnci kaybı, ısıyı yaratmak için gerekli olan direnci belirgin azaltacaktır sonuçta enjekte solüsyon sayesinde doku direncindeki azalma veya ısının diğer dokulara kolay transferi ablasyon sahasını küçültmektedir. Görünen o ki, glukoz taşıdığı sıvı nedeniyle ısı iletimini sağlamaktadır. Bu RFA işlemlerinde iki doku arasında bariyer olarak yaralanmayı önlemek için kullandığımız dektron solüsyonlarının ısıyı ileterek komşu dokulara zarar verebileceği sonucunda doğurmaktadır. Bununla ilgili daha geniş çalışmalara ihtiyacımız vardır.

Çalışmamızda %3,6 NaCl solüsyonu %0,9 NaCl solüsyonuna göre daha iyi ablasyon hacmi, daha düşük doku sıcaklığı ve doku direnci sergilemesine rağmen fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi. %3,6 KCl solüsyonunda aynı konsantrasyonda NaCl solüsyonuna göre az olmakla birlikte daha yüksek doku sıcaklığı, daha geniş ablasyon sahası, daha yüksek doku direnci gözlemlendi ancak fark yine istatistiksel açıdan anlamlı değildi. İnanıyoruz ki daha yüksek konsantrasyonlarda ya da daha geniş çalışmalarda bu fark istatistiksel açıdan da anlam kazanacaktır.

İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde beklendiği gibi makroskopik hacim ile MR'da ölçülen hacim arasında pozitif yönden anlamlı güçlü bir ilişki mevcuttu. MR ile ölçülen hacimler makroskopik olarak ölçülenlerden düşüktü. Lee ve ark.'da (73) benzer bir çalışmada RF ablasyon sonucu oluşan koagülasyon nekrozu boyutlarını T1 ve T2 ağırlıklı MR görüntülerinde histopatolojik ölçümlere göre daha küçük olarak saptamıştır. Nedeni RFA işlemi sonrası oluşan nekroz alanı ve sağlam doku arasında ara bir zon bulunması ve bu zonun MR görüntülerine belirgin bir biçimde yansımaması olabilir.

Çalışmamız belirli sınırlamalara sahipti. İlk olarak tüm ablasyonlar tümör dokusu yerine normal karaciğer parankimine uygulanmıştır ve in vitro ortamda gerçekleştirilmiştir. Canlı tümör dokusunda kan akımına bağlı olarak soğutucu etki görülebilir, bu da ani ısı değişimlerine yol açabilir. Ayrıca kullandığımız RITA perfüze tip multipolar elektrod sisteminde cihaz akımı "efficiency" değerleri ile korele otomatik ayarlamaktadır. Bu da her dokuya mutlaka farklı enerji miktarlarının aktarılmış olduğunu göstermektedir. Ancak kullandığımız parametrelerin birbirleriyle olan ilişkisini göz önüne aldığımızda bu farkın belirgin olarak sonuçlara yansımadığını düşünmekteyiz. Yine de deneysel çalışmadan çıkan sonuçlardan yürüttüğümüz tahminler, gerçek klinik duruma göre kesinlik göstermez. Yine de

tüm bu etkenlere rağmen, çalışmamız farklı RF sistemlerin etkisi üzerinde karşılaştırmalı çalışmalar için güvenilir bir örnektir. İnaniyoruz ki ileri deneysel çalışmalarda optimal sıvı solüsyonunun ve konsantrasyonunun hedeflenmesi gereklidir.

Sonuç olarak RFA tarafından oluşturulan yüksek koagülasyon nekrozu boyutu; doku direncinin iyi kontrolü ve düzgün ısı iletimiyle de desteklenen enerji iletiminin kombine etkisine bağlanabilir. Özellikle geniş çaplı tümörlerde, perfüze tip multipolar RFA uygulamalarında uygun solüsyonun ve konsantrasyonun bulunması klinik kullanım açısından çok yararlı olacaktır.

SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı'nda yapılan çalışmamızda veriler, taze kesilmiş sığır karaciğerinin yaklaşık 10 cm çaplarında bloklar şeklinde kesilmesi sonrası perfüze multipolar prob ve değişik sıvı solüsyonları ile 9 dk 105 °C'de Radyofrekans ablasyon (RFA) işlemine maruz bırakılması sonucu elde edilmiştir. 36 karaciğer bloğuna değişik sıvı solüsyonları ile yapılan ablasyon sonrası ulaşılan veriler şunlardır;

1. Ringer laktat solüsyonunun muhtemel düşük elektrik ve ısı iletkenliğine bağlı doku direncinde ve doku sıcaklığında artış, RFA hacminde diğer gruplara göre azalma mevcuttur. Bu doku direnci yüksek seyreden RFA işlemlerinde, ablasyon sahasında daha yüksek sıcaklığa ulaşıldığını göstermekteydi. Ancak doku direncinin yüksek olması ablasyon alanını sınırlamaktadır.

2. %5 Dektroz solüsyonunda muhtemel pasif yayılımı ve beraberinde suya çekebilmesi nedeniyle doku sıcaklığında ve RFA hacminde azalma izlenmektedir. Isıyı kolay transfer eden ve yayan solüsyonlar RF kaynaklı koagülasyon nekrozunu arttırmaya yardımcı olmayacaktır çünkü çok geniş alana ısı kaybı, nekroz için gerekli ısıyı birikimini azaltacaktır ve sonuçta ablasyon sahasının küçülmesine sebep olacaktır.

3. NaCl'nin konsantrasyonu arttırıldığında doku direncinde ve doku sıcaklığında azalma, RFA sahasında artma izlenmekle birlikte istatistiki olarak anlamlı çıkmamıştır. Yinede bu sonuç solüsyonda, elektrolit konsantrasyonunun artışının, ısı ve elektrik iletkenliğini arttırarak ısıнын dokuda daha iyi yayılması ile açıklanabilir. Daha yüksek konsantrasyonlarda ve daha geniş çalışmalarda bu farkın belirginleşeceğini düşünmekteyiz.

4. Koagülasyon boyutu ile “efficiency” değerinin çok yüksek ve çok düşük olduğu durumlarda da sınırlanmaktadır.

5. MR ile ölçülen hacimler makroskopik olarak ölçülen hacimlerden düşüktür.

6. Çalışmamızda karaciğer bloklarında histopatolojik olarak karbonlaşma izlenmedi. Bu ısı dağılımını daha homojen sağlayabildiğini düşündüğümüz multipolar elektrod kullanımı ve ısıyı homojen dağıtmanın yanı sıra doku kurumasına engel olan sıvı solüsyonlarına bağladık.

ÖZET

Çalışmamızda değişik sıvı solüsyonları kullanarak, radyofrekans ablasyon için sınırlayıcı olan karbonlaşmanın ortadan kaldırılması ve ablasyon sahasının genişletilmesi amaçlandı.

Çalışma kapsamında taze kesilmiş sığır karaciğerini 10 cm çaplarında 36 adet blok halinde kesip, 5 farklı sıvı solüsyonu kullanarak perfüze tip multipolar proba radyofrekans ablasyona tabii tuttuk.

Ablasyon işlemi sonrası 30. sn'de doku sıcaklığı, işlem sırasında en son izlenen doku direnci, makroskopik ve T2 ağırlıklı manyetik rezonans görüntülerinde ablasyon hacimleri, karbonlaşma varlığı kaydedildi. Daha sonra bu verilerin anlamı istatistiksel olarak araştırıldı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulundu.

Sonuç olarak, multipolar perfüze tip radyofrekans ablasyonda tüm solüsyonlarda karbonlaşma izlenmedi. Doku direncinin çok yüksek ve düşük olduğu durumlarda radyofrekans ablasyon hacmi sınırlanmaktadır.

Anahtar kelimeler: Karaciğer, Radyofrekans ablasyon, Multipolar prob, Sıvı solüsyonu

HISTOPATHOLOGICALLY AND BY MRI THE EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF DIFFERENT LIQUID SOLUTIONS TO DECREASE THE CARBONIZATION FROM THE THERMAL EFFECT DURING LIVER RF ABLATION APPLICATIONS; EX VIVO

SUMMARY

In our study, we aimed to use different liquid solutions, the radiofrequency ablation, which is limiting for the elimination of carbonization and ablation area was to expansion.

Liver, fresh cut under the work as a block of 10 cm diameter, cut of 36 pieces, 5 different types of liquid solutions perfused using multipolar radiofrequency ablation were able to test probe.

Tissue temperature at 30th second after ablation process, the latest tissue resistance during ablation process, the presence of carbonization, volume on T2-weighted magnetic resonance images and by macroscopic was recorded. Then the meaning of the data were statistically significant. Significant statistical differences were found between groups.

In conclusion; type of radiofrequency ablation perfused, carbonization was observed in all liquid solution. Tissue resistance is very high and very low volume of cases is limited radiofrequency ablation.

Keywords: Liver, Radiofrequency ablation, Multipolar prob, Liquid solution

KAYNAKLAR

1. Geyik S, Akhan O, Abbasoğlu O, Akıncı D, Özkan OŞ, Hamaloğlu E ve ark. Radiofrequency ablation of unresectable hepatic tumors. Diagn Interv Radiol 2006; 12: 195-200.
2. Arıbaş BK Karaciğer malign tümörlerinde perkütan radyofrekans (RF) ablasyon. Güncel Gastroenteroloji 13/2, Haziran 2009, s.81-8.
3. Lee JM, Han JK, Kim SH, Shin KS, Lee JY, Park HS et all. Liver Comparison of Wet Radiofrequency Ablation with Dry Radiofrequency Ablation and Radiofrequency Ablation Using Hypertonic Saline Preinjection: Ex Vivo Bovine. Korean J Radiol. 2004 Oct-Dec; 5(4): 258-65.
4. Moore KM, Persaud TVN (çeviri: M. Yıldırım, İ. Okar, H.Dalçık). İnsan embriyolojisi klinik yönleri ile. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 1. Baskı, 2002: 279-80.
5. [Http://www.med.umich.edu/lrc/coursepages/M1/embryology/embryo/images/primitive_digestive_system.gif](http://www.med.umich.edu/lrc/coursepages/M1/embryology/embryo/images/primitive_digestive_system.gif).
6. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Temel histoloji (çeviren: İnce S.) Aytekin Y. (editör). Sindirim Kanalına Bağlı Bezler. İstanbul: Barış Kitabevi; 1993:380-5.
7. Oğuz M. Ultrasonografi. Adana : Nobel Tıp Kitabevi, 1997:25-47.
8. Kumar V, Cotran RS, Robbins LS. Basic pathology. 5nd ed. London:WB Saunders Co.1992: 523-69.
9. Erden İ. Gövde Manyetik Rezonans. İzmir:Manyetik Rezonans Derneği, 2005:4-11,13-8.
10. Takayasu K, Moriyama N, Shima Y, Muramatsu Y, Yamada T, Makuuchi M et al. Atypical radiographic findings in hepatic cavernous hemangioma:correlation with histologic features. AJR 1986;146:1149-53.

11. Ohtomo K, Itai Y, Yoshida H, Kokubo T, Yoshikawa K, Iio M et al. MR differentiation diagnosis of HCC from cavernous hemangioma:complementary roles of FLASH and T2 values. *AJR* 1989;152: 505-7.
12. Whitney WS, Herfkens RJ, Jeffrey RB, McDonnell CH, Li KC, Van Dalsem WJ et al. Dynamic breath-hold multiplanar spoiled gradient-recalled MR imaging with gadolinium enhancement for differentiating hepatic hemangiomas from malignancies at 1.5 T. *Radiology* 1993;189:863-70.
13. Vilgrain V, Flejou JF, Arrive L, Belghiti J, Najmark D, Menu Y et al. FNH of the liver:MR imaging and pathologic correlation in 37 patients. *Radiology* 1992;184:699-703.
14. Welch TJ, Sheedy PF II, Johnson CM, Stephens DH, Charboneau JW, Brown ML et al. FNH and hepatic adenoma. Comparison of angiography, CT, US. *Radiology* 1985;156:593-95.
15. Paulson EK, McClellan JS, Washington K, Spritzer CE, Meyers WC, Baker ME. Hepatic adenoma:MR characteristics and correlation with pathologic findings. *AJR* 1994;163:113-6.
16. Chung KY, Mayo-Smith WW, Saini S, Rahmouni A, Golli M , Mathieu D. Hepatocellular adenoma:MR imaging features with pathologic correlation. *AJR* 1995;165:303-8.
17. Mortelet B, Mortelet K, Seynaeve P, Vandeveld D, Kunnen M, Ros PR. Hepatic bile duct hamartomas (von Meyenburg complexes):MR and MR cholangiography findings. *J Comput Assist Tomogr* 2002;26:438-43.
18. Winter TC, Takayasu K, Muramatsu Y, Furukawa H, Wakao F, Koga H. Early advanced HCC:evaluation of CT and MR appearance with pathologic correlation. *Radiology* 1994;192:379-87.
19. Rode A, Bancel B, Douek P, Chevallier M, Vilgrain V, Picaud G et al. Small nodule detection in cirrhotic livers:evaluation with US, spiral CT, and MRI and correlation with pathologic examination of explanted liver. *J Comput Assist Tomogr* 2001;25:327-36.
20. Krinsky G. Terminology of Hepatocellular Nodules in Cirrhosis:Plea for Consistency. *Radiology* 2002;224:638
21. Vogl TJ, Stupavsky A, Pegios W, Hammerstingl R., Mack MG., Diebold T et al. HCC evaluation with dynamic and static gadobentate dimeglumine enhanced. MR with histologic correlation. *Radiology* 1997;205:721-8.
22. Mitchell DG, Rubin R, Siegelman ES, Burk DL, Rifkin Jr. HCC within siderotic regenerative nodules:appearance as a nodule within a nodule on MR images. *Radiology* 1991;178:101-3.
23. Kim T, Murakami T, Oi H, Matsushita M, Kishimoto H, Igarashi H et al. Detection of 64 hypervascular HCC by dynamic MRI and dynamic spiral CT. *J Comput Assist Tomogr* 1995;19(6):948-54.

24. Oi H, Murakami T, Kim T, Matsushita M, Kishimoto H, Nakamura H. Dynamic MR imaging and early phase helical CT for detecting small intrahepatic metastases of HCC. *AJR* 1996;166:369-74.
25. Matsui O, Kadoya M, Kameyama T, Yoshikawa J, Takashima T, Nakonuma Y et al. Benign and malignant nodules in cirrhotic livers: distinction based on blood supply. *Radiology* 1991;178:493-7.
26. Shimizu A, Ito K, Koike S, Fujita T, Shimizu K, Matsunaga N. Cirrhosis or chronic hepatitis: evaluation of small (< or = 2 cm) early-enhancing hepatic lesions with serial contrast-enhanced dynamic MR imaging. *Radiology* 2003;226:550-5.
27. Jeong YY, Mitchell DG, Kamishima T. Small (<20 mm) enhancing hepatic nodules seen on arterial phase MR imaging of cirrhotic liver: clinical implications. *AJR* 2002;178:1327-34.
28. Semelka RC, Shoenut JP, Kroeker MA. Bile duct disease: prospective comparison of ERCP, CT and fat suppression MRI. *Gastrointest Radiol* 1992;17: 347-52.
29. Tuncel E: Klinik Radyoloji. Bursa: Güneş ve Nobel Kitapçılık, 1994: s.302-10.
30. Bernard L, Lee JKT, Stanley RJ. Liver and biliary tract. In: Lee JKT, Sagel SS, Stanley RJ, (Eds.) *Computed tomography with MRI correlation*, New York: Raven press; 1998: 4th ed. 593-660.
31. Jones EC, Chezmar JL, Nelson RC, Bernardino ME. The frequency and significance of small (less than or equal to 15mm) hepatic lesions detected by CT. *AJR* 1992;158:535-9.
32. Larson RE, Semelka RC, Bagley AS, Molina PL, Brown ED, Lee JK. Hypervascular malignant lesions: comparison of various MR imaging pulse sequences and dynamic CT. *Radiology* 1994;192:393-9.
33. Stark DD, Wittenberg J, Butch RJ, Ferrucci JT. Hepatic metastases: randomized, controlled comparison of detection with MR imaging and CT. *Radiology*. 1987;165:399-406.
34. Prekumar A. Visceral metastase from melanoma: findings of MRI. *AJR* 1992;158:293-8.
35. Semelka RC, Cumming MJ, Shoenut JP, Magro CM, Yaffe CS, Kroeker MA et al. Islet cell tumors: comparison of dynamic contrast-enhanced CT and MR imaging with dynamic gadolinium enhancement and fat suppression. *Radiology* 1993;186:799-802.
36. Hamm B, Thoeni RF, Gould RG, Bernardino ME, Luning M, Saini S et al. Focal liver lesions characterization with nonenhanced and dynamic contrast material-enhanced MRI. *Radiology* 1994;190:417-23.
37. Semelka RC, Shoenut JP, Kroeker MA, Greenberg HM, Simm FC, Minuk GY et al. Focal liver disease. Comparison of dynamic contrast enhanced CT and T2W Fs. Flash and dynamic gadolinium MRI at 1.5 T. *Radiology* 1992;184:687-94.

38. Larson RE, Semelka RC, Bagley AS, Molina PL, Brown ED, Lee JK. Hypervascular malignant lesions: comparison of various MR imaging pulse sequences and dynamic CT. *Radiology* 1994;192:393-9.
39. Hofer M. Teaching manual of color duplex sonography. Düsseldorf: Thieme, 2001; p.7-17.
40. Alberch T. B-mode enhancement at phase inversion us with air-based microbubble contrast agent :Initial Experience in Humans. *Radiology* 2000;216:273-8.
41. Sutton D, Robinson JA, Jenkins PR, Whitehouse W, Allan PL, Wilde P. Textbook of radiology and imaging, 6th ed. New York:Churchill Livingstone, 1998: p.1000-5.
42. Baron RL. Understanding and optimizing use of contrast material for CT of the liver. *AJR* 1994;163:323-31.
43. Shreve PD, Steventon RS, Deter EC, Kison PV, Gross MD, Wahl RL et al. Oncologic diagnosis with 2-[fluorine- 18]fluoro-2-deoxy-D-glucose imaging:dual-head coincidence gamma camera versus positron emission tomographic scanner. *Radiology* 1998;207:431-7.
44. Donald GM. Focal hepatic lesions. The continuing search for the optimal MRI pulse sequence. *Radiology* 1994;193:17-8.
45. Saini S, Nelson RC. Technique for MR imaging of the liver. *Radiology* 1995;197:575-7.
46. Karabulut N, Elmas N. Contrast agents used in MR imaging of the liver. *Diagn Interv Radiol* 2006;12(1): 22-30.
47. Thomsen HS, Marckmann P, Logager VB. Update on nephrogenic systemic fibrosis. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2008 Nov;16(4):551-60.
48. Chebib I, Shabani-Rad MT, Chow MS, et al. Microvessel Density and Clinicopathologic Characteristics in Hepatocellular Carcinoma With and Without Cirrhosis. *Biomarker Insights* 2007: p.259–68.
49. Huntoon RD. Tissue Heating Accompanying Electrosurgery : An Experimental Investigation. *Ann Surg* 1937;105:270-90.
50. Delis S., Bramis I., Taintopulou C., Madariaga J., Dervenis C. The Imprint of Radiofrequency in the Management of Hepatocellular Carcinoma. *HPB*, 2006;8:255-63.
51. Rossi C, Fornari F, Buscarini E. Percutaneous Ultrasoundguided Radio-Frequency Electrocautery For the Treatment of Small Hepatocellular Carcinoma. *J Interv Radiol* 1993;8:97-103
52. Goldberg SN, Gazelle GS, Mueller PR. Thermal Ablation Therapy for Focal Malignancy: A Unified Approach to Underlying Principles, Techniques and Diagnostic Imaging Guidance. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;174(2):323-31.
53. Goldberg SN, Gazelle GS, Dawson SL. Tissue Ablation with Radiofrequency: Effect of Probe Size, Duration, and Temperature on Lesion Volume. *Acad Radiol* 1995;2: 670-4.

54. Livraghi T, Goldberg SN, Meloni F. Hepatocellular Carcinoma: Comparison of Efficacy Between Percutaneous Ethanol Instillation And Radiofrequency. *Radiology* 1999;210:655-63.
55. Goldberg SN, Hahn PF, Halpern E, Fogle RM., Gazelle GS. Radiofrequency Tissue Ablation: Effect Of Pharmacologic Modulation of Blood Flow on Coagulation Diameter. *Radiology* 1998;209:761-9.
56. Sluijter ME, Van Kleff M. Characteristics and mode of action of radiofrequency lesions. *Current Review of Pain.* 1998;143-50.
57. Cosman ER, Rittman WJ. Physical aspects of radiofrequency energy applications. In: Huang SKS (Ed). *Radiofrequency Catheter Ablation of Cardiac Arrhythmias Basic Concepts and Clinical Applications.* 2th ed. New York: Futura Publishing Company Inc; 1994. p.13-23.
58. Wood BJ, Ramkaransingh JR, Fojo T, McClellan MW, Stephen K. Percutaneous tumor ablation with radiofrequency. *Cancer* 2002;94:443-51.
59. Dupuy DE, Goldberg SN. Image-guided radiofrequency tumor ablation: Challenges and opportunities-part II. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:1135- 48.
60. Gazelle GS, Goldberg SN, Solbiati L, Livraghi T. Tumor ablation with radio-frequency energy. *Radiology* 2000;217:633-646) (McGhana JP, Dodd GD 3rd. Radiofrequency ablation of the liver: current status. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176: 3-16.
61. Goldberg SN. Radiofrequency tumor ablation: principles and techniques. *Eur J Ultrasound* 2001;13:129-47.
62. Sanders M. Application of radiofrequency lesions in patients suffering from chronic pain. 1997 ISBN: 90- 72816- 05- 6, p.22-3.
63. Goldberg SN, Ahmed M, Gazelle GS, Kruskal JB, Huertas JC, Halpern EF et al. Radiofrequency thermal ablation with NaCl solution injection: effect of electrical conductivity on tissue heating, and coagulation-phantom and porcine liver study. *Radiology* 2001;219:157-65.
64. Ahmed M, Lobo SM, Weinstein J, Kruskal JB., Gazelle GS., Halpern FE et al. Improved coagulation with saline solution pretreatment during radiofrequency tumor ablation in a canine model. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13:717-24.
65. Lobo SM, Afzal KS, Ahmed M, Kruskal JB, Lenkinski RE, Goldberg SN. Radiofrequency ablation: modeling the enhanced temperature response to adjuvant NaCl pretreatment. *Radiology* 2004;230:175-82.
66. Lee JM, Kim YK, Lee YH, Kim SW, Li CA, Kim CS. Percutaneous radiofrequency thermal ablation with hypertonic saline injection: in-vivo study in a rabbit liver model. *Korean J Radiol* 2003;4:27-34.
67. Schmidt D, Trübenbach J, Brieger J, Koenig C, Putzhammer H, Duda SH et al. Automated salineenhanced radiofrequency thermal ablation: initial results in ex vivo bovine livers. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:163-5.

68. Ni Y, Miao Y, Mulier S, Yu J, Baert AL, Marchal G. A novel “cooled-wet” electrode for radiofrequency ablation. *Eur Radiol* 2000;10:852-54.
69. Livraghi T, Goldberg SN, Monti F, Bizzini A, Lazzaroni S, Meloni F et al. Saline enhanced radio frequency tissue ablation in the treatment of liver metastases. *Radiology* 1997;202:205-10.
70. Lee JM, Han JK, Lee JY, Kim SH, Choi JY, Lee MW et al, Hepatic Radiofrequency Ablation Using Multiple Probes: Ex Vivo and In Vivo Comparative Studies of Monopolar versus Multipolar Modes *Korean J Radiol* 2006;7: 106-17.
71. Zubay G, *Biochemistry*. 4nd ed. New York: Wm.C.Brown Publisters, 1993:895-928.
72. Ahmed M, Liu Z, Afzal KS, Weeks D, Lobo SM, Kruskal JB et al. Radiofrequency ablation: effect of surrounding tissue composition on coagulation necrosis in a canine tumor model. *Radiology* 2004;230:761-7.
73. Lee JD, Lee JM, Kim SW, Kim CS, Mun WS. MR Imaging-Histopathologic Correlation of Radiofrequency Thermal Ablation Lesion in a Rabbit Liver Model: Observation during Acute and Chronic Stages, *Korean J Radiol*. 2001 Feb; 2(3): 151-8.

EKLER

Ek 1



T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
GENEL SEKRETERLİK

SAYI : B.30.2.TRK.0.70.00.00/100-972-13058
KONU :

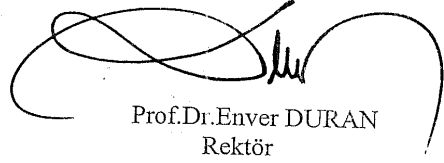
EDİRNE
17.07.2009

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

İLGİ: Yükseköğretim Kurulu Başkanlığı'nın 07.07.2009 tarih ve 20133 sayılı yazısı.

Yükseköğretim Kurulu Başkanlığı'ndan alınan Hayvan Deneyleri Merkezi Etik Kurulu Kararı konulu ilgede kayıtlı yazı ekte gönderilmektedir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.


Prof.Dr.Enver DURAN
Rektör

EK:2

Dağıtım:

Tıp Fakültesi Dekanlığı
Trakya Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu



T.C.
ÇEVRE VE ORMAN BAKANLIĞI
Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğü



Sayı : B.18.0.DMP.0.03.05.010.03/ 159/5316
Konu : Hayvan Deneyleri Merkezi Etik Kurulu
Kararı

25.06/2009

37858

YÜKSEK ÖĞRETİM KURULU BAŞKANLIĞINA
(9. Cad. 06539 Bilkent - ANKARA)

Ankara Üniversitesi Rektörlüğü'nün 09.04.2009 tarih ve 38 sayılı yazısında; Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından, iyi veterinerlik uygulamaları kapsamında teşhis ve tedavi için hayvanlara yapılan müdahalelerde (klinik uygulamalar, ölü hayvanla veya ölmüş hayvan dokusu ile yapılan çalışmalar, mezbaha materyalleri, kan alma gibi) Etik Kurul'dan izin alınmasına gerek bulunmadığına dair alınan 2009-39-183 sayılı ilke kararı Hayvan Deneyleri Merkezi Etik Kurulu (HADMEK)'na bildirilmiştir.

Söz konusu karar, HADMEK'in 05.06.2009 tarihli toplantısında gündeme alınmış olup, bahse konu toplantıda "Araştırma kapsamı dışında teşhis ve tedavi amaçlı hayvanlara yapılan; klinik uygulamalar, ölü hayvanla veya ölmüş hayvan dokusu ile yapılan çalışmalar, mezbaha materyalleri, atık fetuslar, süt sağma, dışkı veya altlık örneği toplama, kan alma, swap ile örnek alma vb. müdahalelerde Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan izni alınmasına gerek olmadığına" dair karar alınmıştır.

Bu kapsamda, HADMEK'in yukarıda belirtilen 05.06.2009 tarih ve 12 sayılı kararı ile ilgili olarak kurumunuza bağlı tüm birimlerin bilgilendirilmesi hususunda; Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

Prof. Dr. M. Kemal YALINKILIÇ
Bakan a.
Genel Müdür

Dağıtım:

- Milli Eğitim Bakanlığı
(Strateji Geliştirme Başkanlığı)
- Sağlık Bakanlığı
(Strateji Geliştirme Başkanlığı)
- Tarım ve Köyişleri Bakanlığı
(Strateji Geliştirme Başkanlığı)
- Gülhane Askeri Tıp Akademisi Komutanlığı
- Yüksek Öğretim Kurulu
- TÜBİTAK



T. C.
YÜKSEKÖĞRETİM KURULU BAŞKANLIĞI

Sayı : B.30.0.HKM.06.03.001

Konu : Hayvan Deneyleri Merkezi Etik Kurulu Kararı hk

07.07.2009*020133

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜNE

Çevre ve Orman Bakanlığı Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğü tarafından Kurulumuza gönderilen 25/06/2009 tarih ve 37858 sayılı yazının bir örneği ekte gönderilmekte olup, bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.


İzzet ÖZGENÇ
Başkan Vekili

EK :
Yazı örn. (1 sayfa)

DAĞITIM :
Gereği :
Tıp, Veteriner ve Eczacılık Fakültesi Bulunan
Üniversite Rektörlüklerine