

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

Tez Yöneticisi  
Doç. Dr. Hakan GENÇHELLAÇ

**KARACİĞER SOLİD LEZYONLARININ MALİGN-  
BENİGN AYIRIMINDA DİFÜZYON AĞIRLIKLI  
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMENİN  
TANIYA KATKISININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

**Dr. Ersin ŞENGÜL**

EDİRNE – 2011

## **TEŐEKKÜR**

Tezimin hazırlanma sürecinde tecrübesi ve fikirleriyle beni destekleyen ve yönlendiren tez danışmanım Sn. Doç. Dr. Hakan GENÇHELLAÇ'a; uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım başta ana bilim dalı başkanımız Sn. Doç. Dr. Ercüment ÜNLÜ olmak üzere, Doç. Dr. Osman TEMİZÖZ, Doç. Dr. Nermin TUNÇBİLEK, Yrd. Doç. Dr. Bekir ÇAĞLI, ve Yrd. Doç. Dr. Sedat TUNCEL'e, istatistiksel değerlendirmede yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Nesrin TURAN'a, uzmanlık eğitimim süresince dostluklarını esirgemeyen asistan arkadaşlarıma, özveri ile çalışan iş arkadaşlarıma sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	3
<b>KARACİĞERİN TEMEL FİZYOLOJİSİ, HİSTOLOJİSİ</b> .....	3
<b>KARACİĞERİN ANATOMİSİ</b> .....	6
<b>GÜNÜMÜZ RADYOLOJİSİNDE KARACİĞER LEZYONLARINA</b> <b>YAKLAŞIM</b> .....	8
<b>MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME</b> .....	42
<b>GEREÇ VE YÖNTEMLER</b> .....	49
<b>BULGULAR</b> .....	56
<b>TARTIŞMA</b> .....	86
<b>SONUÇLAR</b> .....	115
<b>ÖZET</b> .....	118
<b>SUMMARY</b> .....	120
<b>KAYNAKLAR</b> .....	122
<b>EKLER</b>	

## KISALTMALAR

<b>ADC :</b>	Apperent Diffusion Coefficient
<b>AFP:</b>	Alfa-Feto Protein
<b>BT :</b>	Bilgisayarlı Tomografi
<b>CCA:</b>	Kolanjiokarsinom
<b>DA:</b>	Difüzyon Ağırlıklı
<b>DAMRG:</b>	Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>DN:</b>	Displastik nodül
<b>EHE:</b>	Epitelioid hemanjiendothelioma
<b>EPI :</b>	Echo Planar Imaging
<b>FLC:</b>	Fibrolamellar Karsinom
<b>FNH:</b>	Fokal nodüler hiperplazi
<b>FOV:</b>	Field of View
<b>FSE :</b>	Fast Spin Echo
<b>HA:</b>	Hepatik adenom
<b>HCC:</b>	Hepatosellüler karsinom
<b>KT:</b>	Kemoterapi
<b>MRCP:</b>	Manyetik Rezonans Kolanjiopankreatografi
<b>MRG :</b>	Manyetik rezonans görüntüleme
<b>PET:</b>	Pozitron emisyon tomografisi
<b>RN:</b>	Rejenerasyon nodülü
<b>ROC:</b>	Receiver operating curve

<b>ROI:</b>	Region of interest
<b>RT:</b>	Radyoterapi
<b>SE:</b>	Spin eko
<b>SNR:</b>	Sinyal Gürültü Oranı
<b>SPIO:</b>	Superparamagnetic Iron oxides
<b>T1AS:</b>	T1 Ağırlıklı Sekans
<b>T2AS:</b>	T2 Ağırlıklı Sekans
<b>USG:</b>	Ultrasonografi

## GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde karaciğer lezyonlarının radyolojik olarak saptanması ve karakterizasyonunda ultrasonografi (US), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve sintigrafi kullanılmaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme yüksek kontrast rezolüsyonu, üç düzlemde görüntü alabilme yeteneği, iyonizan radyasyon içermemesi gibi avantajları nedeniyle kullanımı gittikçe yaygınlaşan bir görüntüleme yöntemidir. İntravenöz kontrast ajan kullanılmayan BT ve MR görüntülemelerinin de tanıya önemli katkısı olmakla birlikte en nihayetinde lezyon karakterizasyonu büyük ölçüde intravenöz kontrastlı multifazik çekimlerle sağlanabilmektedir. Ayrıca yakın zamanda ultrasonografik görüntülemelerde ultrasona özgü kontrast ajanlar lezyon tespit ve karakterizasyonuna yönelik kullanılmaya başlanmıştır. Ancak kullanılan kontrast maddeler maliyeti arttırmaktadır. Maliyet ve bilinen diğer yan etkilerin (1,2,3,4) yanı sıra intravenöz gadolinium kontrast verilen renal yetmezlikli hastalarda yakın zamanda tanımlanmış olan ve ciddi bir yan etki olan nefrojenik sistemik fibrozis (3,4,5), gadolinium kullanmadan tanıya büyük katkı sağlayacak yeni MR tekniklerinin geliştirme ihtiyacını gündeme getirmiştir.

Günümüz karaciğer MR görüntülemesinde kullanılan rutin konvansiyonel kontrastsız ve İntravenöz (IV) kontrastlı dinamik incelemelerle çok önemli olan lezyonlarda benign ile malign ayırımı her zaman mümkün olamamaktadır.

Pozitron emisyon tomografisi (PET) morfolojik görünümde bozulma olmadan moleküler seviyede anormal patolojik aktiviteyi gösterebilme yetisi mevcuttur. Aynı zamanda morfolojik olarak lezyonun ayırt edilebildiği durumlarda da benign-malign ayırımında

yararlıdır (6). Bununla birlikte PET tetkiki oldukça maliyetlidir. Maliyet yanında tüm vücut PET taramasının kanser riski taşıdığına dair literatür mevcuttur (7).

Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemesinin (DAMRG) 1986'da ilk olarak beyinde kullanılmasından (8) ve erken 1990'lı yıllardan itibaren strok için yaygın biçimde uygulanmasından (9–13) bu yana difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), birçok beyin görüntüleme uygulamaları için olgun fonksiyonel manyetik rezonans (MR) görüntüleme tekniğine evrimleşti (14,15). Yakın zamandaki teknolojik gelişmeler ile DAG karaciğer başta olmak üzere batında klinik kullanım için bir potansiyele ulaştı. 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 (16-19).

Diffüzyon ağırlıklı görüntüleme; hücre organizasyonu, mikrostrüktürü ve mikrosirkülasyonu gibi dokuların biyofizik özellikleri hakkında bilgi verir. Diffüzyon katsayısı (D) moleküler düzeyde hareketliliğin ölçüsüdür. görünen difüzyon katsayısı (Apparent diffusion coefficient=ADC) biyolojik yapılarda diffüzyon katsayısı yerine kullanılır. ADC haritası, ölçülen diffüzyon büyüklüğünün mutlak değerini gösterir.

Karaciğer lezyon saptanmasında DAMRG kullanımına dair yayınlar mevcuttur (20–28). Bu çalışmaların bir kaçı lezyon saptama yönünden DAG ile T2 ağırlıklı sekans (T2AS) imajları karşılaştırmakta olup genellikle DAG ile lezyon saptamanın daha iyileştiği gösterilmiştir (22,25,27-30). Karaciğer parankiminde vasküler yapıların arka plan sinyallerinin suprese olduğu siyah-kan difüzyon imajlar (düşük b değerleri kullanılan) lezyon saptanmasına olanak verirken (22,29,30), yüksek b değerlerindeki imajlar lezyon karakterizasyonuna imkan sağlayan difüzyon bilgisi vermektedir (20,31,32). Literatürde difüzyon ağırlıklı görüntüler ile dokuların ve lezyonların ADC değerleri hesaplanmış ve bulunan farklı değerlerin lezyonların ayırıcı tanısında kullanılabileceği gösterilmiştir (20,27, 31,33-37). Ancak bütün bu çalışmalara rağmen karaciğer DAMRG hala emekleme döneminde olup karaciğer lezyonlarının değerlendirilmesinde tam geçerli olabilmesi için daha çok veriye ihtiyaç vardır (38).

Biz bu çalışmada konvansiyonel sekanslara ek olarak difüzyon ağırlık derecesine karşılık gelen üç farklı b değerinde (b50, b500, b1000) difüzyon ağırlıklı görüntülemeler ve bu görüntülerden türetilen ADC haritaları üzerinden ölçümler yaparak difüzyon MR tetkikinin malign-benign lezyon ayırımındaki yararlılığını nihai lezyon tanısından yola çıkarak değerlendirmeye çalıştık.

## **GENEL BİLGİLER**

### **KARACİĞERİN TEMEL FİZYOLOJİ VE HİSTOLOJİSİ**

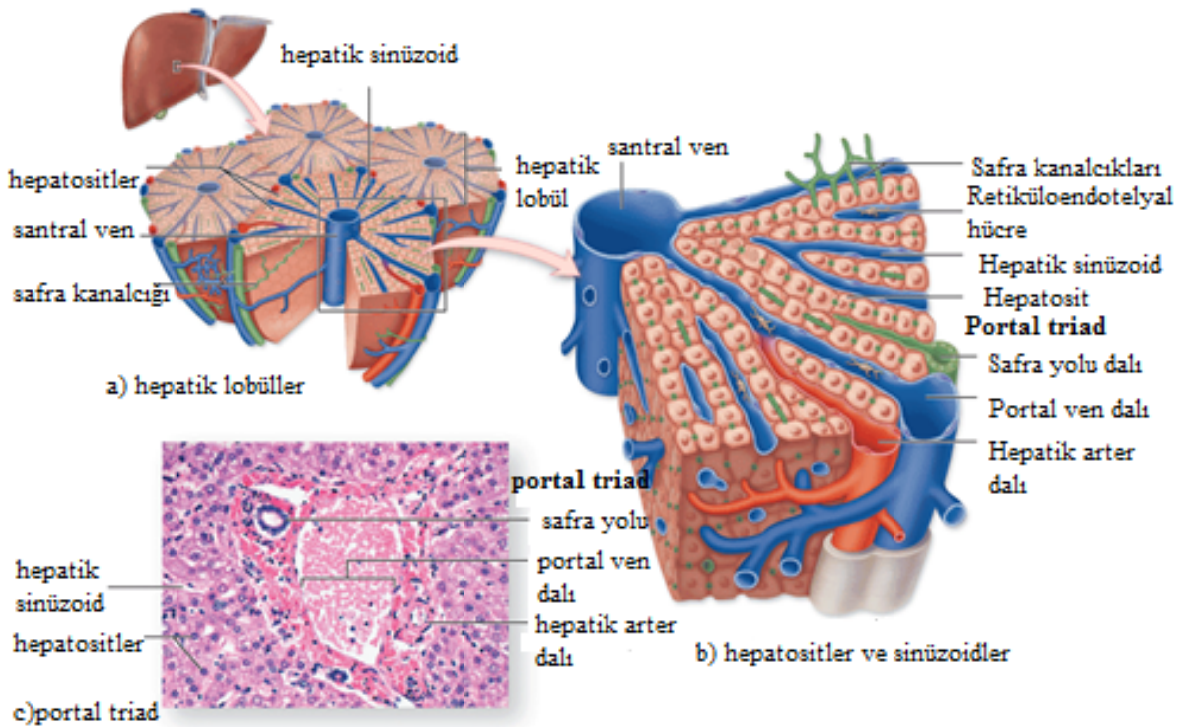
Karaciğer deriden sonra vücudun en büyük organı olup genel olarak bir yetişkinin total vücut ağırlığının yaklaşık %2'sini oluşturur. Sindirim sistemi ile diğer sistemler arasında arayüzdür. Karaciğere kanın %70-80'i barsaklar, mide ve dalağı drene eden portal venden, geri kalan %20-30'u hepatik arterden gelir. Lenfatik yolla taşınan kompleks lipidler (şilomikron) dışında barsaklardan absorbe olan maddeler portal ven ile karaciğere ulaşır. Karaciğerin dolaşım sistemindeki pozisyonu metabolitleri kandan toplama, transforme etme, depolama ve kandan toksik maddeleri elimine etme bakımından optimaldir. Toksik maddeler karaciğerde transforme edildikten sonra çıkan metabolitlerin eliminasyonu genel olarak böbrekler aracılığıyla idrar yoluyla veya karaciğerin ekzokrin sekresyonu olan aynı zamanda yağ sindirimi için önemli safra içine olur. Bu görevler karaciğerin temel fonksiyonel birimi olan hepatik lobül adı verilen poligonal yapılarca yerine getirilir. Stroma ise yapısal destek sağlar (39,40).

#### **Hepatik Lobüller**

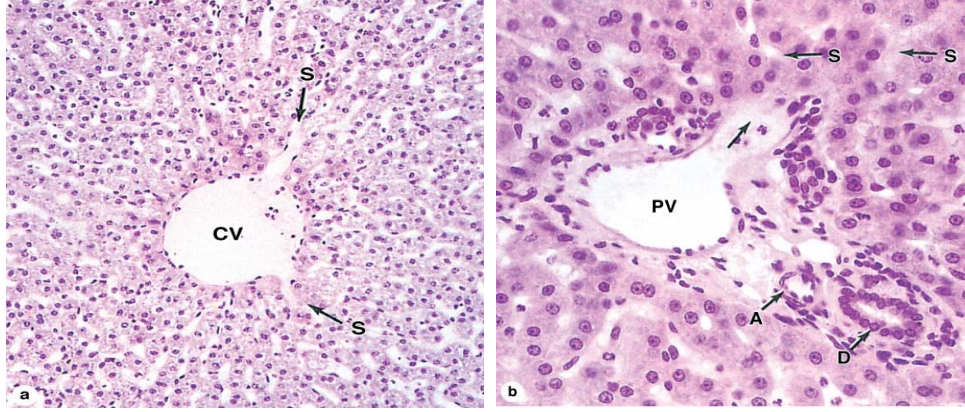
Her bir lobül poligonal şekilli olup periferinde 3-6 portal alan ve santralinde santral ven adı verilen bir venülü bulunur (Şekil 1) (40). Lobüllerin köşelerinde portal triad denilen (Şekil 1) bir venül (portal ven dalı), bir arteriol (hepatik arter dalı), ve küboid epitelden oluşan duktus (safra duktal sistemin bir dalı) mevcuttur. Hepatik venül, superior ve inferior mezenterik ven ve splenik venden gelen kanı içerir. Arteriolde çöliak trunkustan gelen kan

mevcuttur. Safra kanalları parankimal hücrelerden (hepatositler) sentezlenen safrayı taşırlar ve hepatic duktusa dökülürler. Portal alanlarda sinir fiberleri ve lenfatikler de bulunur.

Hepatositler santral ven etrafında radial olarak dizilen birbiri ile bağlı duvardaki tuğlalar gibi plakaları oluşturur (Şekil 1,3) (40). Lobul periferinden lobül santrale uzanan hepatosit plakaları dallanır ve birbiri ile serbest anastomoz yaparak sünger benzeri bir yapı oluştururlar. Bu tabakalar arasında sinüzod adı verilen önemli mikrovasküler yapılar mevcuttur (Şekil 1,3) (40). Bu düzensiz dilate sinüzoidler fenestre endotelial hücre tabakalar ile döşelidir. Endotelial hücreler ile alttaki hepatositler arasında bazal lamina ile içerisine hepatositlerden çıkan ve plazma ile hepatosit arasında alışverişi sağlayan mikrovillusların uzandığı çok dar perisinüzoidal boşluk (Disse boşluğu) yer alır (Şekil 2) (40). Bu boşluktaki madde alışverişi karaciğerin fonksiyon göstermesinde kilit öneme sahiptir. Bu sayede hepatositlerden kana lipoprotein, fibrinojen ve albumin gibi çok çeşitli makromoleküller salgılanır ve çok çeşitli makromoleküller kandan alınarak metabolize edilir (40).



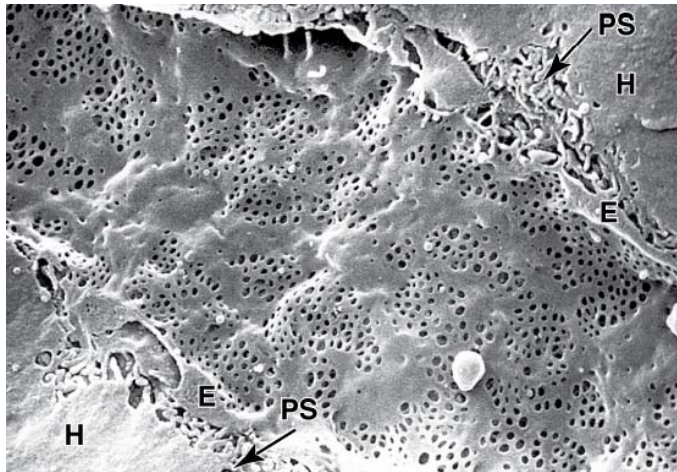
**Şekil 1. Karaciğer lobul yapısı (a): Her bir hepatic lobülün ortasından küçük santral ven geçer ve her bir lobülün periferini portal ven dalı, hepatic arter dalı ve safra yolu dalından oluşan ve bağ dokusunun eşlik ettiği portal triad sınırlar. (b): Her bir lobuldeki tüm vasküler yapılar hepatosit plakaları arasında seyreden sinüzoidlere açılır. Hepatic arter ve portal ven dalından gelen kan sinüzoidlere açılır ve sinüzoidlerden de santral vene drene olur. (c): Portal triadı gösteren mikrografi. X220. H&E (40).**



**Şekil 2. Hepatik lobülün mikrovasküler yapısı (a): Hepatik lobuldeki santral ven aslında her yönden gelen daha küçük sinüzoidlerin açıldığı endotelial kanaldır. X200. H&E. (b): Periferel portal alanlar daha fazla bağ doku içerir ve portal triadı içerir: bir portal venül (PV), hepatic arter dalı olan bir arteriol (A), ve bir veya daha fazla safra kanal dalı (D). Kan bu arteriol ve venlerden hepatosit tabakaları arasındaki sinüzoidlere açılır. Sinüzoidler de devamında santral ven ile birleşir. Portal alanda safra kanilükülleri basit kuboidal epitel ile döşelidir. X400. H&E (40).**

### Stroma

Karaciğer, hilumda daha kalınlaşan ince fibröz kapsül ile sarılıdır. Hepatik hilum hepatic arter ve venin karaciğere girdiği ve sağ-sol hepatic safra kanallarının ve lenfatiklerin çıktığı yerdir. Bu vasküler yapılar ve duktuslar karaciğer lobulleri arasında sonlandığı (veya orijin aldığı) portal alanlara dek bağ dokusu ile sarılıdır. Bu noktadan sonra hassas retiküler fibril ağ, karaciğer lobüllerinin karaciğer hücrelerini ve sinüzoidal endotelial hücrelerini destekler (40).



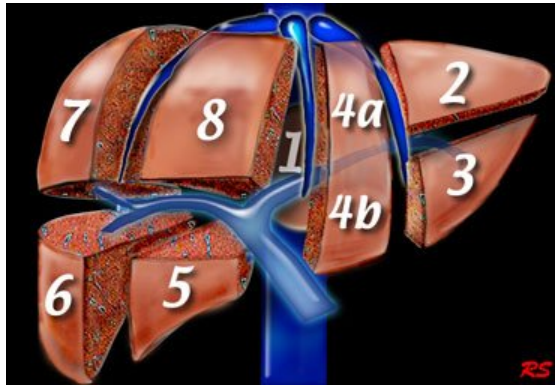
**Şekil 3. Sinüzoid duvarının mikrostrüktürü. Bir sinüzoidin lüminal yüzeyini döşeyen fenestrasyonlar gösteren endotelial tabakanın elektronmikroskopik görüntüsü. Hepatositler (H) ile kesintili sinüzoidal tabaka arasında sınırdaki izlenen endotelial hücreler (E) arasında hepatositlerden çıkan mikrovillusları uzandıgı ince perisinüzoidal (PS), boşluk yer almaktadır (40).**

## KARACİĞERİN ANATOMİSİ

Karaciğer anatomisi iki farklı yönden ele alınabilir: Morfolojik anatomi ve fonksiyonel anatomi. Morfolojik anatomi karaciğerin dış görünümünü esasına dayanır ve fonksiyonel anatomide göz önünde bulundurulmuş vasküler yapıların ve safra yollarının hepatik cerrahi açısından önemli internal dallanma özelliklerini göstermez (41).

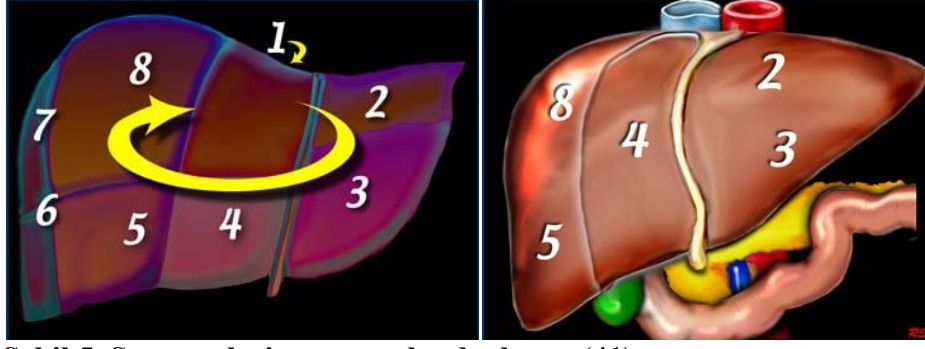
### Segmental Anatomi (Couinaud sınıflaması)

Couinaud sınıflaması karaciğeri birbirinden bağımsız 8 fonksiyonel segmente ayırır (Şekil 4) (41). Her bir segmentin kendi vasküler beslenmesi, vasküler ve bilier drenajı mevcuttur. Her bir segmentin santralinde portal ven, hepatik arter ve safra kanalı dalı bulunur. Vasküler drenaj her bir segmentin periferindeki hepatik venler aracılığı ile olur. Sağ hepatik ven sağ lobu anterior ve posterior segmentlere ayırır. Orta hepatik ven karaciğeri sağ ve sol loblara ayırır. Bu plan inferior vena kavadan safra kesesi fossasına uzanır. Sol hepatik ven sol lobu medial ve lateral segmentlere ayırır. Portal ven karaciğeri üst ve alt segmentlere ayırır. Sağ ve sol portal venler her bir segmentin ortasına denk gelecek şekilde superior ve inferiora dallanır. Her bir ünitenin bu şekilde kendi içinde dallanması nedeniyle her bir segment diğer kalan segmentlere zarar vermeden rezeksiyon yapılabilir. Karaciğerin canlı kalabilmesi için segmentlerin periferini tanımlayan vasküler yapılar boyunca rezeksiyon yapılmalıdır. Bu rezeksiyon hatlarının hepatik venlere paralel olması anlamına gelir. Santrale lokalize portal venler, safra yolları ve hepatik arterler korunur (42,43,44).



Şekil 4. Karaciğerin segmentleri (Couinaud sınıflaması) (41).

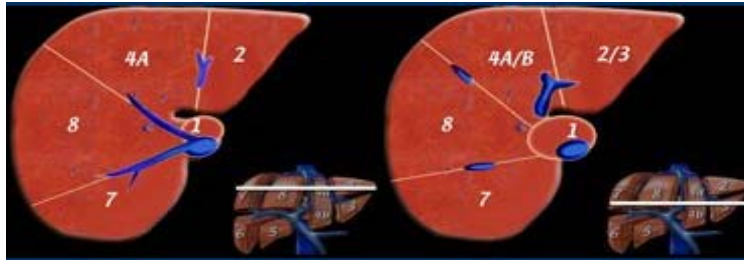
Karaciğerde 8 segment mevcuttur. Bismuth'a göre segment 4 bazen 4a ve 4b'ye ayrılır. Segmentlerin numaralandırılması saat yönüne göre yapılır (Şekil 5), (41). Segment 1 (kaudat lob) posterior yerleşimlidir.



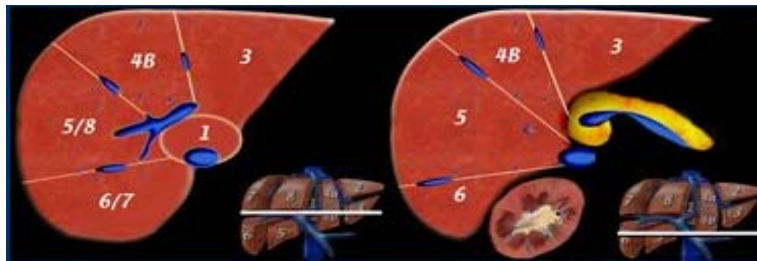
**Şekil 5. Segmentlerin numaralandırılması (41)**

Couinaud, karaciğeri orta hepatik veni içeren ana portal fissür ile fonksiyonel olarak sağ ve sol yarıma ayırdı. Bu hat Cantlie çizgisi olarak bilinir. Cantlie çizgisi anteriorda safra kesesi fossası orta kesiminden posteriorda IVC'ye dek uzanır. Şekil 5'teki ilüstrasyonda (41) sol lob medial kesimi lateral kesimden falsiform ligaman ile ayrılmış gibi görünmekte ancak aslında medial kesimi (segment 4), lateralden ayıran (segment 2 ve 3) sol hepatik vendir. Sol hepatik ven falsiform ligamanın hafif soluna yerleşmiştir.

Sol portal ven sol lobu superior (2 ve 4A) ve inferior segmentlere (segment 3 ve 4B) ayırır (Şekil 6), (41). Sol portal ven sağ portal venden daha yukarı yerleşimlidir (Şekil 6, 7. asistant). Portal ven düzeyinde sağ portal ven sağ lobu superior (segment 7 and 8) ve inferior segmentlere (segment 5 and 6) ayırır (Şekil 6, 7) (41).



**Şekil 6. Hepatik venlerle ayrılmış üst karaciğer segmentleri. Sol imaj portal ven seviyesinin yukarısı, Sağ imaj portal ven düzeyi (41)**



**Şekil 7. Hepatik venlerle ayrılmış üst karaciğer segmentleri. Sol imaj portal ven düzeyi, Sağ imaj splenik ven düzeyi (41)**

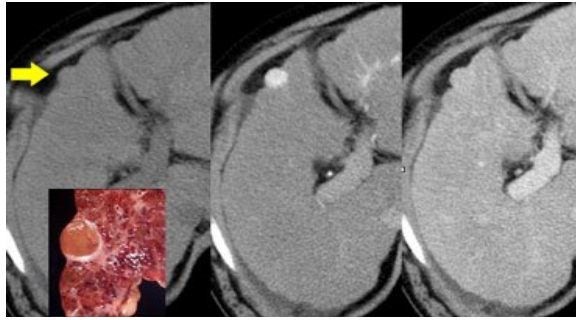
## GÜNÜMÜZ RADYOLOJİSİNDE KARACİĞER LEZYONLARINA YAKLAŞIM

Bu bölümde karaciğer lezyonlarının BT ve MR ile değerlendirmenin temel prensipleri ve ardından en sık karşılaşılan karaciğer lezyonlarının görüntüleme bulguları histopatolojik özellikleri de göz önüne alınarak, BT ve MR ağırlıklı olmak üzere yer yer USG'ye de yer verilerek ele alınacaktır.

### Karaciğer Kitlelerinin Saptanması

Karaciğer lezyonlarının radyolojik olarak görünürlüğü BT'de lezyon ile karaciğer parankimi arasındaki atenuasyon farkına bağlıdır. Kontrastsız BT'de tümör dokusu ile karaciğer parankimi arası içsel kontrast çok düşük olduğundan karaciğer tümörleri genellikle görünür değildir. Ayrıca tümörlerin sadece küçük bir kısmı Kontrastsız BT ile tespit edilebilen kalsifikasyon, kistik komponent, yağ veya hemoraji içerir. Dolayısıyla lezyonların görünürlüğünü arttırmak için tomografik incelemelerde intravenöz kontrast madde gereklidir (Şekil 8) (45).

Benzer biçimde kontrastsız konvansiyonel MR incelemede fokal karaciğer lezyonlarının morfoloji ve iç yapısı hakkında tanıya yönelik önemli bilgiler verebilselerde lezyon karakterizasyonunda sıklıkla yetersiz kalmaktadırlar (46, 47). MR ve BT kontrast ajanları karaciğer lezyonu ile karaciğer parankimi arasındaki sinyal atenuasyon farklılığını güçlendirmek ve farklı kontrastlanma paternlerini ortaya koyarak tanıya ulaşmada oldukça yararlıdır (46, 47).

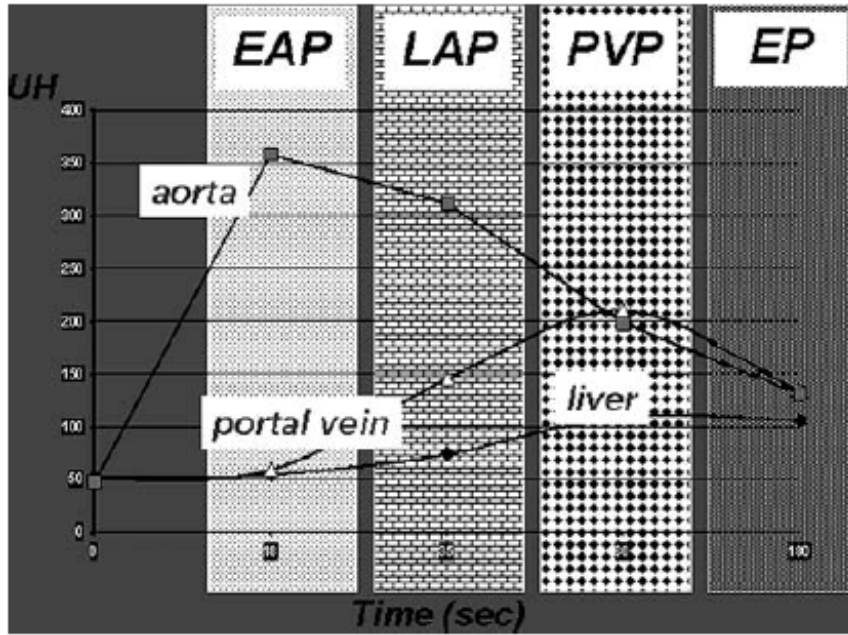


**Şekil 8. Sirotik karaciğerde küçük hepatosellüler karsinom kontrastsız BT'de ayırt edilememekte, kontrastlı BT tetkikinde arteryel fazda izlenebilmekte ve yine portal fazda izlenememektedir (45)**

Intravenöz kontrastlı tetkikleri incelerken karaciğerin dual beslenmesinin olduğunu bilmek önemlidir. Normal parankim beslenmesinin %80'i portal venden %20'si hepatik

arterden gelir dolayısıyla parankim portal venöz fazda parlaklaşır. Karaciğer tümörlerinin büyük çoğunluğu beslenmesinin büyük kısmını hepatic arterden alır dolayısıyla çekimin arteryel fazında en fazla parlaklaşırlar (48). Bu kural dışında yer alan lezyonlar genellikle rejenerasyon nodülü ve iyi diferansiye hepatosellüler karsinomlardır (48). Bu vasküler beslenme farklılığı çeşitli fazlarda karaciğer tümörleri ile normal karaciğer parankimi arasındaki kontrastlanma farklılığına neden olur. Kompleks multifaz inceleme IV kontrast madde uygulamasını takiben dört ayrı fazı içerir: erken arteryel, geç arteryel, portal venöz faz ve denge fazı (Şekil 9) (48).

Arteryel faz görüntülemeye hipervasküler tümörler, normal karaciğer parankiminin portal sisteme henüz kontrast madde ulaşmadığından portal fazda parlaklaşmadığı dönemde hepatic arter aracılığı ile parlaklaşırlar. Bu hipervasküler tümörler nispeten hipodens (BT’de) veya hipointens (MR’de) karaciğer zemininde hiperdens veya hiperintens lezyonlar olarak izlenirler. Ancak karaciğer parankimi portal venöz fazda parlaklaşmaya başladığında hipervasküler lezyonlar görünmez hale gelebilirler. Hipervasküler tümörler genel olarak enjeksiyondan 35 sn sonra (geç arteryel fazda) optimal parlaklaşırlar. Bu süre periferik venden hepatic artere kontrast geçişi ve karaciğer tümörüne difüze olması için gereklidir (49). Erken arteryel faz yalnızca örneğin tümör kemoembolizasyon planlamasında “road map” (yol haritası) yapmak amacıyla arteriogramın gerektiği durumlarda kullanılır (45).



**EAP:** Erken arteryel faz, **LAP:** Geç arteryel faz, **PVP:** Portal venöz faz, **EP:** Denge fazı, **liver:** Karaciğer, **aorta:** Aort, **portal vein:** Portal ven.

**Şekil 9. Her bir çekim fazında aorta, portal ven, karaciğer parankiminde kontrastlanmayı temsil eden zaman dansite eğrisi (48)**

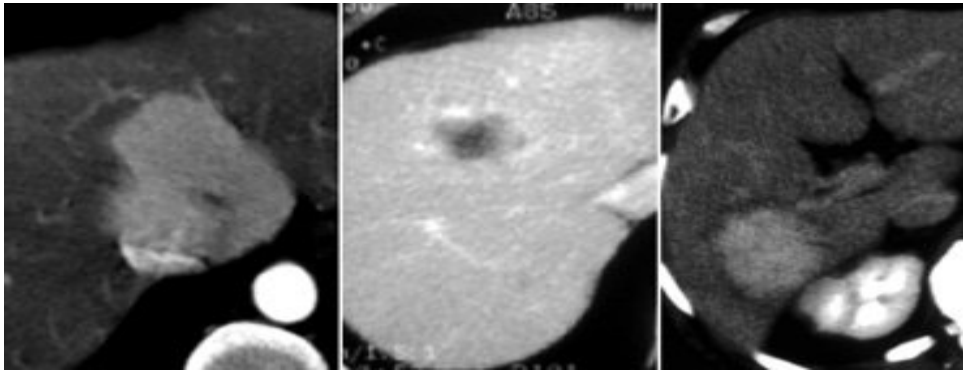
Portal venöz fazda karaciğer parankimi maksimum parlaklaştığında hipovasküler tümörler tespit edilir. Bu hipovasküler tümörler nispeten parlak karaciğer parankiminde hipodens veya hipointens lezyonlar olarak izlenirler (Şekil 10) (45). Bu portal venöz faz aynı zamanda hepatik faz olarak da adlandırılabilir. Çünkü hepatik venlerin zaten kontrastlanıyor olması beklenir ve eğer hepatik venlerde kontrastlanma izlenmiyor ise portal faz için henüz erkendir (45).

Denge fazında, kontrast maddeyi normal karaciğer parankiminden daha yavaş veya daha hızlı kaybeden tümörler görünür hale gelirler. Bu lezyonlar normal karaciğer parankimine göre daha parlak veya daha sönük olarak izlenebilirler.

Kısacası lezyonun saptanabilirliği karaciğer ve lezyon arasında atenuasyon veya intensite farkına bağlıdır (Şekil 11) (45,49).

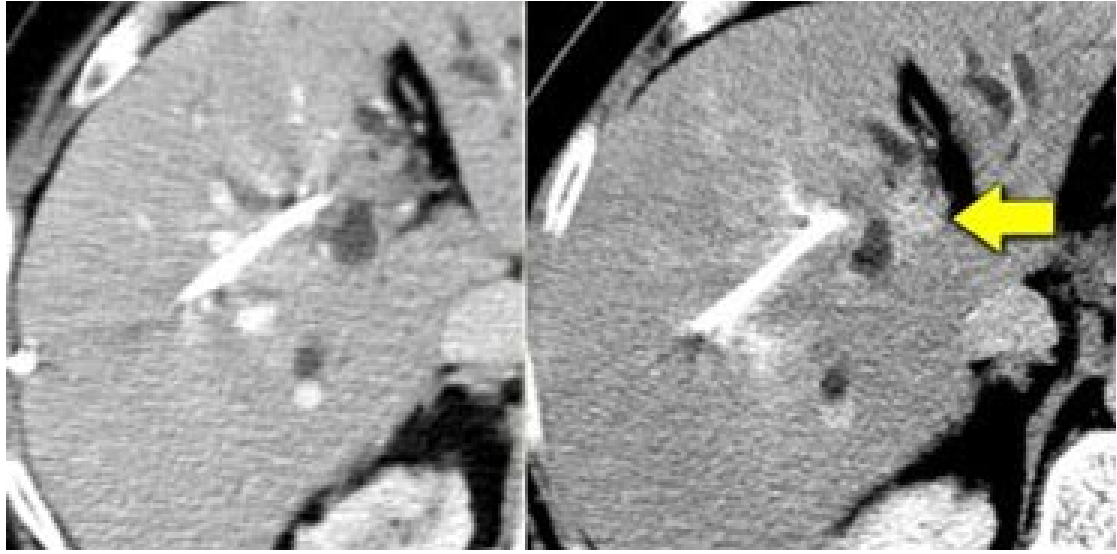


**Şekil 10. Hipovasküler metastaz örneği. Kontrastlı BT kesitinde hipovasküler metastazlar portal venöz fazda hipodens olarak izlenmekte (45).**



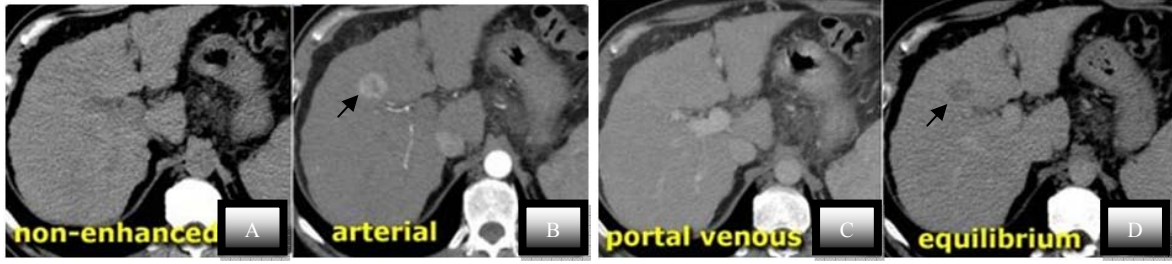
**Şekil 11. Lezyon saptanabilirliğinin karaciğer ile lezyon arasındaki atenuasyon farkına bağlı olduğunu gösteren örnek. Soldaki imajda arteryel fazda hipervasküler izlenen FNH, ortadaki imajda portal venöz fazda hipovasküler metastaz, sağdaki imajda denge fazında nispeten dens kolanjiokarsinom izlenmektedir (45).**

İyi organize ve dens fibröz dokunun iyotlu veya gadoliniumlu kontrast maddeyi alması oldukça yavaştır. Bununla birlikte kontrastı aldığında da denge fazına gelmesi de aynı derecede yavaştır. Dolayısıyla normal karaciğer parankimi kontrastı bırakmış olduğu durumda tümörün fibröz komponenti arka plan karaciğer parankiminden daha parlak olacaktır (45,50). Kolanjiokarsinomun fibröz stroması olabilir ve gecikmiş faz tümörü ayırt edebildiğimiz tek faz olabilir. Buna ait örnek şekil 12 de gösterilmiştir (45).



**Şekil 12. Fibröz komponentte geç kontrastlanmayı gösteren kolanjiokarsinom örneği. Portal venöz fazda (soldaki imaj) net ayırt edilebeilen lezyon saptanamazken sağdaki imajda geç fazda sarı ok ile gösterilen kesimde karaciğer parankimine göre daha fazla kontrastlanan fokal alan izlenmektedir (45).**

Özellikle sirotik hastalarda benign lezyonları küçük HCC odaklarından ayırmada büyük ölçüde bu geç faz kontrastlanma özelliklerine dayanırız. Buna ait bir örnek Şekil 13'te (45) gösterilmiştir. Kontrastsız BT kesitinde (imaj A) izlenmeyen lezyon arteryel fazda (imaj B) saptanmaktadır. Önemli sorun lezyonun rejenerasyon nodülü gibi benign bir lezyon mu yoksa HCC mi olduğudur. Portal-venöz fazda lezyon karaciğer parankimi ile izointens (imaj C) iken geç denge fazında (imaj D) lezyonun HCC ile uyumlu olacak şekilde çevre karaciğer parankiminden daha çabuk kontrast kaybettiği (“wash-out”) izlenmektedir. Benign lezyonlar tipik olarak bu şekilde wash-out göstermez. Örneğin bir foliküler nodüler hiperplazi (FNH) veya adenom arteryel fazda hızlıca kontrastlanır, portal fazda karaciğer parankimi ile izodens hale gelir ve denge fazında izodens kalmaya devam eder. Bu benign lezyonların ayrıca rejenerasyon nodülleri (RN) ile displastik nodüllerin (DN) büyük çoğunluğunun “wash-out” yapacak kadar neoplastik neovaskularizasyonu yoktur (45,51).



Non-enhanced=kontrastsız, equilibrium=denge fazı.

**Şekil 13. Lezyon karakterizasyonunda geç faz kontrastlı incelemenin önemine dair sirotik zeminde hepatosellüler karsinom (ok) örneği (45)**

### **Karaciğer Kitlelerinin Karakterizasyonu**

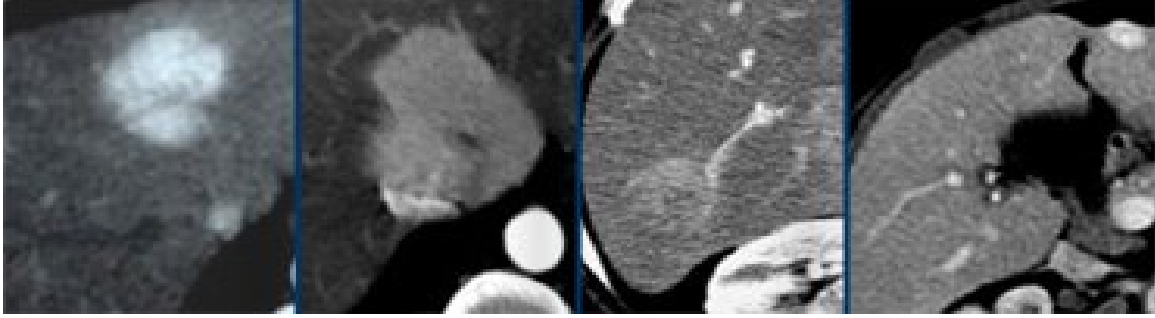
Pratik açıdan bakıldığında BT görüntülemeye bir karaciğer lezyonunu karakterize etmek lezyon dansitesinin belirlenmesiyle başlar. Eğer lezyon BT’de sıvı dansitesine izleniyorsa, homojen ise ve kontrast tutmuyorsa kisttir; MRG’de ise T2AS’lerde homojen hiperintens olması, kalın cidarının olmaması ve postkontrast kontrastlanmaması durumunda kist tanısı konur. Eğer lezyon kontrastlanıyorsa sonraki basamakta lezyonun hemanjiom olup olmadığı değerlendirilir. Çünkü hemanjiom en sık karşılaşılan karaciğer tümörüdür; lezyonun hemanjiom tanısı alabilmesi için kontrastlanma periferik ve nodüler olmalı, BT veya MRG’de de bütün fazlarda “blood pool” ile aynı dansitede/intensitede (yani kontrastlanma alanları arteryel fazda aorta ile portal venöz fazda portal ven ile, hemen hemen aynı dansitede (BT) veya intensitede (MR) olmalıdır (52,53,54). Eğer lezyon kist veya hemanjiom değilse lezyonun daha fazla değerlendirilmesi gereklidir. Kontrastlanma paternine bakarak kitleleri hipervasküler ve hipovasküler lezyonlar olarak ayırt edebiliriz. Genellikle kontrastlanma paternlerine ek olarak lezyonun yağ, kan, kalsifikasyon, kist veya fibrotik komponent içerikleri (Tablo 1) (45), ve klinik öykü de ayırıcı tanıda yararlıdır (52)

**Hipervasküler lezyonlar:** En sık karşılaşılan hipervasküler lezyonlar Tablo 2’de (45) benign ve malign olarak sıralanmıştır.

Arteryel olarak kontrastlanan lezyonların çoğu benign lezyonlardır; ve fokal nodüler hiperplazi (FNH), adenom ve hemanjiomlar gibi çabucak kontrastlanan primer karaciğer tümörlerini içerirler (45). Bu benign tümörler, hepatosellüler karsinom (HCC) ve sık görülen hipervasküler tümör metastazlarından (melanom, renal hücreli karsinom, meme, sarkom ve nöroendokrin tümör) ayırt edilmelidir.

Hipervasküler lezyonlar arteryel fazda birbirlerine çok benzerler. Buna örnek şekil Şekil 14 de (45) gösterilmiştir. Ayırım, diğer fazlarda kontrastlanma paternlerine ve gross patolojik özellikler ile birlikte klinik bulgularına bakılarak yapılır. Bilinen primer tümörü

olanlarda hipervasküler metastazlar düşünülür. Genel olarak, genç kadınlarda FNH, oral kontraseptif veya anabolik steroidler veya glikojen depo hastalığı öyküsü varsa hepatik adenom düşünülür. Siroz zemininde arteriyel fazda yoğun kontrastlanan portal-venöz fazda kontrastı büyük ölçüde bırakan (“wash-out” yapan) lezyon HCC ile uyumludur (45,55).



**Şekil 14.** Geç arteriyel fazda dört farklı tümör kontrastlanmasını gösteren örnek. Soldan sağa sirotik zeminde HCC, santral skarı izlenen FNH, oral kontraseptif kullanan bir kadında adenom, hemanjiom. Diğer fazlarda da hemanjiom için tipik kontrastlanması mevcut (gösterilmemiştir) (45).

**Tablo 1. Karaciğer lezyon karakterizasyonuna yardımcı bulguları gösteren tablo (45)**

	Skar	Kapsül	Ca <sup>++</sup>	Yağ	Kan	Kistik
Hemanjiom	+		+		+	
Fokal nodüler hiperplazi	+			+		
Adenom		+		+	+	
Hepatosellüler karsinom	+	+		+	+	+
Fibrolamellar karsinom	+		+			
Kolanjiokarsinom	+		+			
Metastaz			+		+	+
Apse						+
Anjiosarkom					+	
Kistadenom		+				+
Anjiomyolipom				+		

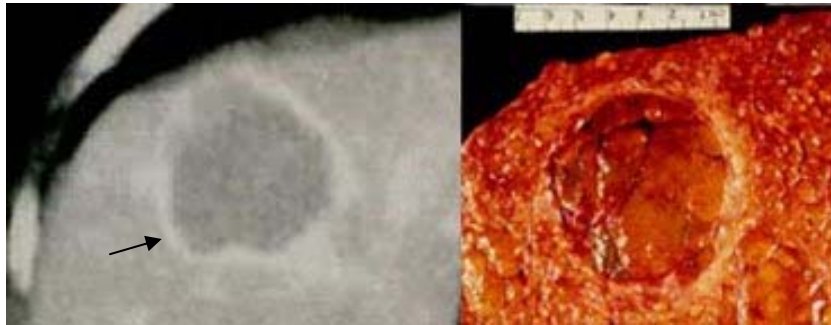
**Tablo 2. Hipervasküler lezyonlar (45)**

Benign	Malign
Fokal nodüler hiperplazi Adenom Hemanjiom	Hepatosellüler karsinom  Hipervasküler Metastazlar: Meme Sarkom Nöroendokrin Renal hücreli karsinom Melanom

**Hipovasküler Lezyonlar:** Hipovasküler karaciğer tümörleri hipervasküler tümörlerden daha sık görülür. Karaciğer primer tümörlerinin çoğu hipervasküler olduğu halde bazı istisnalar mevcuttur. HCC lerin %10'u hipovaskülerdir. Kolanjiokanser (CCA) hipovaskülerdir (45).

**Skar doku varlığı:** Santral skar izlenebilen karaciğer lezyonları FNH, fibrolamellar karsinom (FLC), kolanjiokarsinom, hemanjiom ve hepatosellüler karsinomdur. Skar doku BT'de bazen hipodens yapı olarak izlenebilir. Skar dokusu MRG'de genel olarak T1 ve T2 AS'lerde hipointens olarak izlense de çoğu FNH'de santral skar T2 AS' da ödem nedeniyle hiperintens olarak görülür. Fokal noduler hiperplaziye fibrolamellar karsinomdan (FLC) ayırt etmede sorun mevcut ise T2 AS'ler bu noktada çok yardımcıdır. Ayrıca hem BT hem de MRG'de geç fazda skar dokusu parlaklaşır (45).

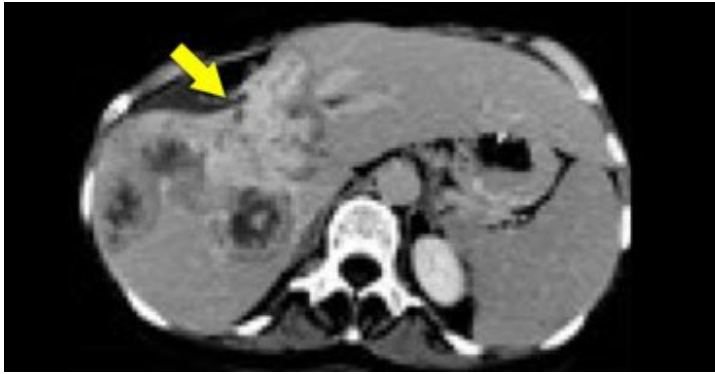
**Kapsül varlığı:** Kapsüllü karaciğer lezyonları adenom, HCC, kistadenom veya kistadenokarsinomdur. En sık karşılaşılan kapsüllü tümör HCC'dir (45). Şekil 19'da (45) HCC de kapsül örneği izlenmektedir. Fibröz doku çok yavaş kontrastlanacağından kapsül arteriyel ve portal fazda parlaklaşmaz. Kapsül genellikle geç fazda nispeten hiperdens olarak izlenir. Kapsülde geç faz kontrastlanma örneği şekil 15'te (45) gösterilmiştir. Adenomların %30'unda ince fibröz kapsül izlenir.



**Şekil 15. Tümör kapsülünün geç fazda kontrastlanma özelliğine örnek. Geç fazda ok ile gösterilen halkasal kontrastlanma fibröz kapsül ile uyumludur. Sağda ise aynı lezyonun patolojik spesimende kitle etrafındaki halkasal yapı seçilebilmektedir (45).**

**Kalsifikasyon ve yağ varlığı:** Santral kalsifikasyon metastazlarda (özellikle kolorektal tümörler), FLC, kolanjiokarsinom ve hemanjiomlarda izlenebilir. Kalsifikasyonlar BT’de hiperdens, MRG’de T1 ve T2 AS’lerde hipointens olarak izlenirler. Fibrolamellar karsinomda kalsifikasyonlar santral skar içerisinde yerleşmiştir (45). Adenom, HCC, metastatik liposarkom ve anjiomyolipom yağ içerebilen karaciğer tümörlerindedir (45).

**Karaciğer kapsülünde retraksiyon:** Çoğu karaciğer tümörü kitle olarak karşımıza çıkar. Bazı tümörlerin ise çok miktarda fibröz dokunun eşlik ettiği kitle etkisi yapmayan infiltratif büyüme paterni mevcuttur. Fibröz stroma olgunlaştıkça doku kontraksiyonu ile karaciğer kapsülünde retraksiyona neden olur. Kapsül retraksiyonuna en sık neden olan tümör kolanjiokarsinomdur (Şekil 16) (52).



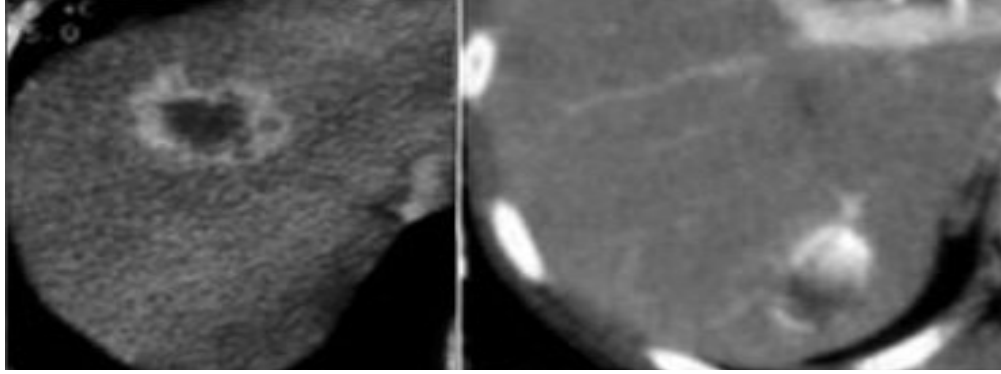
**Şekil 16. Geç faz imajda kolanjiokarsinomda kontrastlanan dens fibröz doku ve kapsül retraksiyonuna örnek (52)**

Meme kanser metastazları infiltratif olabilir ve kemoterapiye yanıt vererek küçüldüklerinde multiple retraksiyon ile psödosiroz görünümü verebilir. Kapsül retraksiyonunun başka bir nedeni de yine kolanjiokarsinomlarda da izlenebilen bilier veya kronik portal venöz obstruksiyona bağlı atrofidir (45). Epitelioid hemanjioendotelioma da kapsül retraksiyonu yapan malign tümörlerdendir (56).

**Periferal kontrastlanma ve progresif dolum:** Hemanjiom için periferik kesintili nodüler kontrastlanma, metastaz içinse kesintisiz periferik kontrastlanma tipiktir.

Bilgisayarlı tomografide ve MRG’de hemanjiom diyebilmek için progresif dolum “bood pool” (damar içi kontrast yoğunluğu) ile aynı dansitede/intensitede olmalıdır (52,53,54). MRG’de de nodüler periferik doluma ek olarak kontrastsız T1 AS’da hipointens

ve ağır T2 sekanslarda yoğun hiperintens (“light bulb” bulgusu) olması beklenir (57). Şekil 17’de (45) metastaz ve hemanjiom örnekleri izlenmektedir.



**Şekil 17. Periferik kontrastlanma paterninde farklılıkların ayırıcı tanıda yararlılığına örnek. Solda kesintisiz cidar kontrastlanması gösteren metastaz. Sağda kesintili periferik nodüler kontrastlanma gösteren hemanjiom izlenmekte (45).**

### **Karaciğer Solid Lezyonları**

Benign karaciğer lezyonlarının patolojik sınıflaması Tablo 3’te (58) gösterilmiştir.

**Tablo 3. Benign nonenfeksiyöz fokal karaciğer lezyonları ve patolojik sınıflamaları (58)**

<b>1)Hepatosellüler:</b>	Adenom
	Makro rejenerasyon nodülü
	FNH
	Adenomatosis
	Nodüler rejeneratif hiperplazi
<b>2)Bilier:</b>	Kolanjiosellüler adenom (peribilier duktus hamartomu)
	Papillomatosis
<b>3)Stromal</b>	Anjiomyolipom
	Anjiomyelolipom
	Benign hemanjiendothelioma
	Hemanjiom
	İnfanıl hemanjiom
	İnflamatuvar psödotümör
	İzole hepatik splenosis
	Lenfanjiom
	Leiomyom
	Lipom
	Mezankimal hamartom
	Psödolipom
	Peliosis hepatis
	Schwannom
	Soliter nekrotik nodül
<b>4)Psödotümörler</b>	Yağdan korunmuş alan
	Fokal yağlanma

Patolojik sınıflama yanında klinik bakış açısına göre, sirotik olmayan karaciğerde benign karaciğer lezyonları, malign dejenerasyon veya hemorajik komplikasyonları önlemek gibi nedenlerle tedavi gerektiren (perkütan ablasyon, açık cerrahi gibi) ve tedavi gerektirmeyen grup olarak ikiye ayırabiliriz. Tedavi gerektiren grup büyük adenomları, adenomatozisi, bilier adenomları, kistadenomları, papillomatozisi ve hemanjiomatozisi içerir. Sirotik karaciğer zemininde izlenen lezyon eğer HCC değilse makrorejenerasyon nodülü ilk olarak düşünülür. İkinci olarak hemanjiom düşünülmelidir (58).

Karaciğerde en sık rastlanan benign lezyon hemanjiom (prevalansı %7-21) olup bunu FNH takip eder (prevalansı %3) (58,59,60). Adenomlar, FNH'den çok daha nadirdir ve genellikle seksüel hormon tedavisi olan kadın hastalarda görülür. Pyojenik, fungal veya parazitik abseler gibi diğer az görülen enfektif benign lezyonlar klinik ve görüntüleme özellikleri ile tanınırlar. Fokal yağlı değişiklikler oldukça sıktır; gerçek lezyonu temsil etmemekle birlikte ultrasonda bazen psödotümör olarak izlenebilseler de BT veya MRG ile ayırt edilirler (61).

Hemanjiom dışındaki diğer benign mezenşimal lezyonlar nispeten nadirdir ve görüntüleme yöntemleri ile tanımlanabilecek kadar yeterli spesifik patolojik özellik taşımamaktadırlar. Dolayısıyla klinik gereklilikte tanı için patolojik inceleme kaçınılmaz olabilir (58).

Primer malign karaciğer lezyonları Tablo 4'te (62) özetlenmiştir.

**Tablo 4. Primer malign karaciğer lezyonlarının patolojik sınıflaması (61)**

<b>1)Epitelial tümörler</b>	
<b>Hepatosellüler:</b>	Hepatosellüler karsinom
	Fibrolamellar karsinom
<b>Kolanjiyosellüler:</b>	Kolanjiyosellüler karsinom
	Kistasdenokarsinom
<b>2)Mezenkimal tümörler</b>	
<b>Vasküler tümörler:</b>	Anjiyosarkom
	hemanjiyosarkom
	Epitelioid Hemanjiyosarkom
	Leiomyosarkom
	Fibrosarkom
	Embryonal sarkom
	Fibröz histiositoma
	Lenfoma (Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma)

**Hemanjiom:** Mikroskopik olarak gevşek bağ dokusu ile çevrelenmiş ve endotel hücreleri ile döşeli multiple geniş vasküler kanallardan oluşur. Boyutu birkaç milimetreden 10

cm'den daha büyük boyutlara (dev hemanjiom) kadar değişebilir. Ultrasonda klasik görünümü 3 cm'den küçük homojen, akustik güçlenmesi olan, keskin cidarlı lezyondur. Hipoekoik santral kesim içerebilir. 3cm'den büyük hemanjiomlar hipoekoik ve izoekoik olarak atipik patern sergileyebilir. Tipik hemanjiomlarda hipoekoik halo izlenmez (57,63).

Bifazik BT incelemede arteryel fazda periferik nodüler kontrastlanmanın sensitivitesi %67 ve spesifitesi %99 ve pozitif kestirim değeri (PKD) hemanjiom için %86'dır (53). Trifazik BT'de hemanjiom karakterizasyon sonuçları daha iyidir: van Leeuwen MS, Noordzij J ve ark.'nın (54) çalışmasında 375 karaciğer lezyonundan oluşan seride hemanjiomların %86'sında (51/59) portal ve arteryel fazda "blood pool" da aynı atenuasyonda, denge fazında vasküler boşluklarla izo-hipoatenue olarak izlenmiştir. Buna örnek Şekil 23'te (57) gösterilmiştir. Bu seride yanlış pozitif olgu saptanmadı. Bu seride hemanjiomların %13,6'sı atipik idi: Ya bütün fazlarda veya arteryel veya denge fazında muhtemel fibrozise bağlı hipoatenue olarak izlenmişlerdir (54).



**Şekil 18. Tipik bir hemanjiomun ultrason ve bilgisayarlı tomografi görüntüsü. a) US'da hiperekoik olarak izlenmekte. b) kontrastsız BT'de aorta ile izoatenue lezyon izlenmekte. c) portal venöz fazda lezyonda "blood pool" da hepatik ven ile aynı dansitede periferik globuler kontrastlanma izlenmektedir (57).**

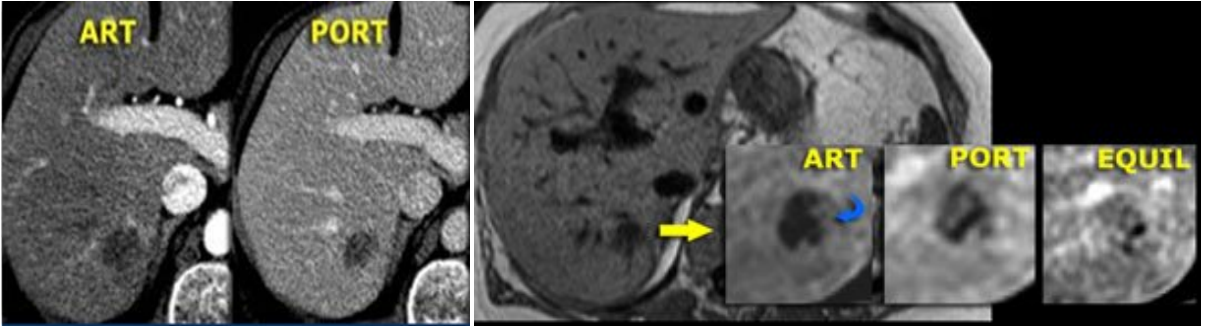
Nodüler kontrastlanma yerine arteryel ve portal fazda homojen kontrastlanma gösterebildiklerinden 3cm'den küçük hemanjiomların karakterize edilmesi zordur (Şekil 19) (64).

Kim T, Federle M. P. ve ark.'nın (64) çalışmasında küçük hepatik hemanjiomlar ile hipervasküler hepatik metastazlar karşılaştırılmıştır. Arteryel faz BT'de ortaya benzer kontrastlanma hemanjiomların %19 ila %32'sinde izlenirken, malign hemanjiomların %0 ila %2'sinde aorta ile benzer biçimde kontrastlanmıştır. Globuler kontrastlanma ise küçük hemanjiomların %62 ila %68'inde izlenirken metastazların yalnızca %4 ila %12'sinde izlenmiştir. Portal venöz fazda "blood pool" u takip etmesi hemanjiomların %43-%54'ünde, malign tümörlerin ise %4 ila %14'ünde izlenmiştir. Globuler kontrastlanma ise bu fazda hemanjiomların %46 ila %49'unda, metastazların ise %0 ila %2'sinde izlenmiştir.



**Şekil 19.** Homojen kontrastlanma paterni gösteren hemanjiom örneği. Kontrastsız BT’de (soldaki imaj) aorta ile izodens 2cm çapında lezyon (ok), arteryel fazda (ortadaki imaj) aorta ile izodens homojen kontrastlanmakta, portal venöz fazda (sağdaki imaj) aorta ve hepatik vasküler yataklarla ile izodens izlenmektedir (57).

Dinamik MR incelemede de BT’deki kontrastlanma paternine benzer özellikler izlenir. Kontrasta olan sensitivitenin daha yüksek olması MRG’nin avantajıdır Şekil 20 (65).

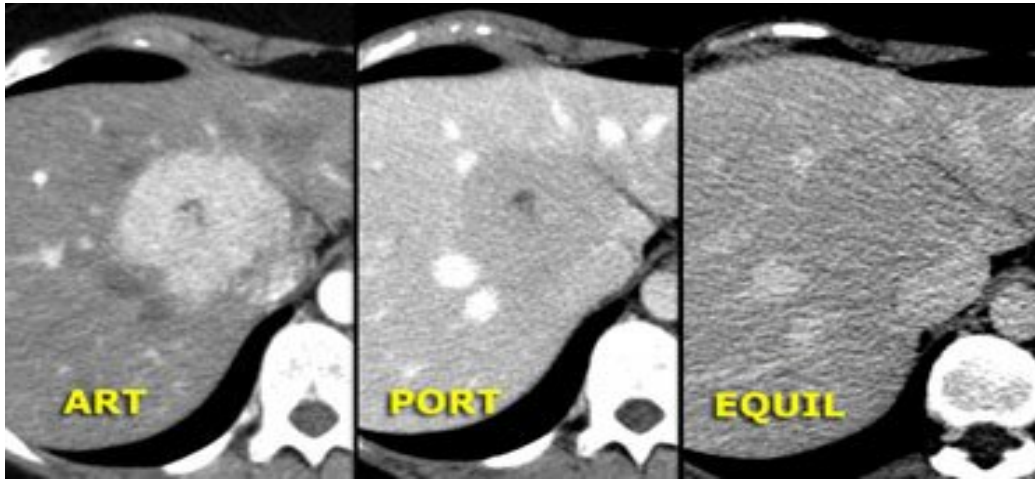


ART: Arteryel faz, PORT: Portl faz, EQUIL: Denge fazı.

**Şekil 20.** Manyetik rezonans görüntülemenin kontrast maddeye duyarlılığının bilgisayarlı tomografiden daha yüksek olması nedeniyle lezyon karakterizasyonunda bilgisayarlı tomografiden daha üstün olduğunu gösterir örnek. Karaciğer sağ lobda lezyona ait BT görüntüleri (soldaki ilk iki imaj) ve sağda MR görüntüleri izlenmektedir. BT imajlarda lezyon hipovasküler metastazı düşündürmektedir. Dinamik MR’de aynı olguda BT nin gösteremediği hemanjiom ile uyumlu periferik nodüler zamanla progrese kontrastlanma ortaya konabilmiştir (65).

Kısaca hemanjiomlar periferde bir veya daha fazla noduler kontrastlanma ile başlayan kontrastlanma paterni ile karakterizedir. Bütün kontrastlanma alanları “blood pool” ile aynı dansitede/intensitede olmalıdır. Bazı küçük hemanjiomlar hızlı homojen kontrastlanma gösterebilirler (“flaş dolum”). Küçük HCC’ler ve hipervasküler metastazlarda da arteryel fazda homojen kontrastlanma izlenebilir. Diğer fazlarda kontrastlanma alanlarının “blood pool” ile denk parlaklaşıp parlaklaşmadığına bakılarak ayırıcı tanıya gitmek Şekil 19’daki (57) örnekte gösterdiği gibi mümkündür.

Adenom, FNH, HCC ve hipervasküler metastazlarda izlenen kapiller kontrastlanma paterni hemanjiomda izlenen hızlı arteryel perfüzyondan ayırt edilmelidir. Bu lezyonlar kapillerlerin etrafında doku varlığı nedeniyle hemanjiomlarda izlenen vasküler boşluklardaki kontrastlanmaya göre daha az yoğunlukta kontrastlanma gösterir (65). Dolayısıyla dinamik incelemede kontrastlanma aortaya göre daha geç ve daha düşük olur. Kapiller kontrastlanmaya ilişkin örnek Şekil 21’de (65) gösterilmiştir.



ART: Arteryel faz, PORT: Portl faz, EQUIL: Denge fazı.

**Şekil 21. Kapiller kontrastlanmaya focal nodüler hiperplazi örneği. Arteryel ve venöz fazda lezyon kontrastlanması hemanjiomlardan farklı olarak aortaya göre düşük olarak izlenmekte (65).**

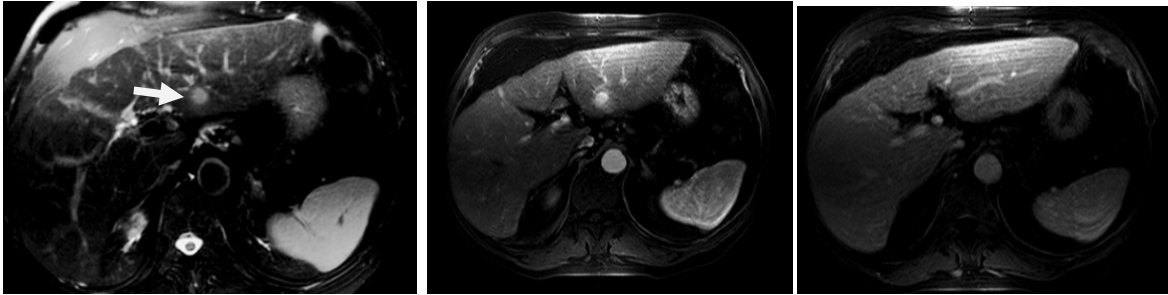
Nadiren hipoatenu hemanjiom, kalsifikasyon içerikli hemanjiom, hyalinize hemanjiom, kapsüler retraksiyonun eşlik ettiği hemanjiom gibi nadir antiteler mevcuttur ve bazılarında klasik hemanjiomda izlenen özellikler izlenmez; kesin tanı sadece biyopsi sonucu ile ortaya konabilir (57).

**Hepatosellüler Karsinom (HCC):** Dünyada özellikle Asya ve Akdeniz ülkelerinde en sık rastlanan abdominal malignitedir. Çoğu HCC vakası kronik hepatit B ve/veya C enfeksiyonu ile ilişkilendirilmektedir (66).

Prensip olarak kronik karaciğer zemininde USG’de hiperekojen veya hipoekojen nodül, makrorejeneratif nodül gibi bir preneoplastik lezyon veya HCC olduğu öngörülerek araştırılmalıdır (67). Ultrasonografide saptanan nodüllerde HCC prevalansı nodül boyutu ile yakından ilişkilidir; 1 cm’den küçük nodüllerin %50’si malign değilken 2 cm’den büyük nodüllerin büyük bir kısmı ya gerçek HCC veya HCC odağı taşıyan lezyonlardır (68). Rejenerasyon nodülü (RN) veya displastik nodül (DN) ile HCC ayırıcı tanısı karaciğer

görüntülemesindeki en zor görevlerden biridir. Bu nedenle tanı protokolü, gerçek malignite riski ve güvenilir tanıya ulaşma olasılığı göz önüne alınarak oluşturulmalıdır (55, 67).

Rejenerasyon nodülünden düşük gradeli DN ve yüksek gradeli DN'e ve ardından HCC'ye progresyon sürecinde dominant besleyici olan arteriyel gelişim izlenir (69). Bu neovaskülarite HCC tanısına olanak verir. Küçük HCC'ler arteriyel fazda tipik hipervasküler patern gösterir ve portal venöz fazda hızlı "wash-out" sergiler (Şekil 22) (55).



**Şekil 22. Küçük hepatosellüler karsinom örneği. Lezyon (ok) T2AS'da (solda) hiperintens olarak izlenmekte. Arteriyel fazda yoğun kontrastlanmakta (ortada) ve portal venöz fazda wash-out yapmaktadır (55).**

Aşağıdaki paragrafta anlatılan sirotik zeminde HCC tanı protokolü "the European Association for the Study of the Liver, Barselona konferansında" da uzman panel grubunca geliştirmiştir (68). Bu tanı kriterleri Tablo 5'de özetlenmiştir (67).

İki cm'den büyük HCC'ler pozitif biyopsi sonucuna gerek olmadan görüntüleme yöntemleri ile tanınabilirler (68). Dolayısıyla siroz zemininde en az iki görüntüleme tekniği ile (US, BT, MR, anjiyografi) elde edilen HCC için karakteristik özellikleri gösteren güvenilir bulgularla 2 cm'den büyük lezyonlarda HCC tanısı konabilir. Görüntüleme teknikleri arteriyel hipervaskülarizasyonu göstermelidir. Biyopsi sonucunun klinik üzerine etkisi, biyopsinin potansiyel riskleri ve yalnızca görüntülemeye dayanan olası yanlış pozitif durumda girişimsel işlemin riskleri arasındaki denge göz önüne alınarak biyopsi kararı alınmalıdır.

Nodülün HCC natürü diğer tetkiklere ek olarak artmış AFP değerleri ile de konfirme edilebilir. Tanısal doğrulama için arteriyel hipervaskülarizasyonu gösteren bir görüntüleme yöntemine ek olarak alfa fetoprotein (AFP) değerinin 400 ng/ml üzerinde olması gerekir (68). Ultrasonografide saptanan 1 cm'den küçük nodüllerde malign olmayan lezyonların yüksek prevalansı ve HCC tanısındaki zorluk nedeniyle makul protokol 1cm den daha büyük boyuta ulaşincaya dek 3 ayda bir nodülün USG ile takip edilmesi ve bu noktadan sonra ek tanısal tekniklerin uygulanmasıdır. Nodül boyutu 1 cm'yi geçtiğinde HCC olasılığı arttığından konfirmasyon gereklidir. Sirotik karaciğer zemininde gelişen RN ve DN küçük HCC'leri

taklit edebilir (55). 1-2 cm boyutundaki tümörler de kontrastlı tetkiklerde ile immatür arteryel beslenmeye bağlı yanlış negatiflik %50'ye dek çıkabilir (67). Bununla birlikte yüksek gradeli DN'ler artmış arteryel vasküler gösterebilirler ve küçük HCC odaklarından ayırt edilemeyebilirler (70). Dolayısıyla eğer nodül 2 cm'den büyük değilse görüntüleme yöntemlerinin bu durumda HCC'yi benign durumlardan ayırt edebilmede yeterli doğruluk oranına sahip olmadığından ve de AFP konsantrasyonunun genellikle normal sınırlar içerisinde olmasından dolayı biyopsi gerekebilir. Sirotik karaciğerde çıkan nodülden alınan negatif biyopsi sonucu maligniteyi ekarte ettirmez ve lezyon takibi yine de gereklidir (55).

**Tablo 5. Hepatosellüler karsinomun tanı kriterleri (the European Association for the Study of the Liver, Barselona konferansı) (67)**

- Sitolojik kriterler
- Non-invazif kriterler (sirotik hastalarda)
  1. Radiolojik kriterler:  
İki görüntüleme tekniğinde<sup>a</sup>  
arteriel hipervaskülarizasyon gösteren 2 cm den büyük lezyon
  2. Kombine kriter:  
Bir görüntüleme tekniği ve AFP  
arteriel hipervaskülarizasyon gösteren 2 cm den büyük lezyon  
AFP seviyesi >400 ng/ml

a: US, spiral BT, MR ve anjiyografi, AFP=alfa-fetoprotein

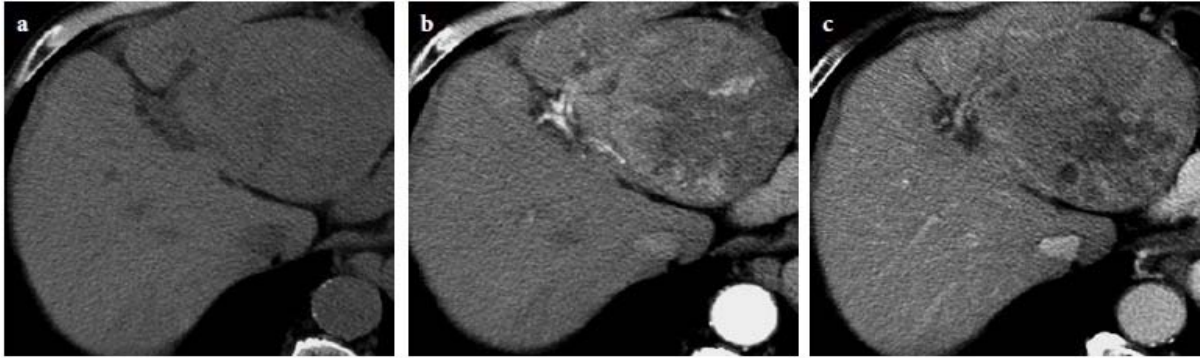
Hepatosellüler karsinom veya FLC ayırıcı tanısına FNH, metastatik karsinomlar, nöroendokrin karsinom ve kolanjiokarsinom girer (55).

**Patolojik sınıflama:** HCC nodüler, masif ve diffüz formda izlenebilir. Nodüler tip çevre parankimden keskin olarak sınırlanan nodül şeklinde izlenirken, masif tip komşu hepatik dokuda ek satellit nodüllerin eşlik edebildiği geniş alanı tutan lezyonlar olarak izlenir. Diffüz tipte karaciğerde diffüz tutulum izlenir. (55). Bütün bu üç tip de kronik karaciğer hastalığı varlığında veya yokluğunda izlenebilir. Küçük nodüler tip HCC keskin sınırlıdır ve kapsüllü veya kapsülsüz olabilir. İyi gelişmemiş olduğundan kapsül formasyonunun saptanabilirliği küçük tümörlerde düşüktür (71).

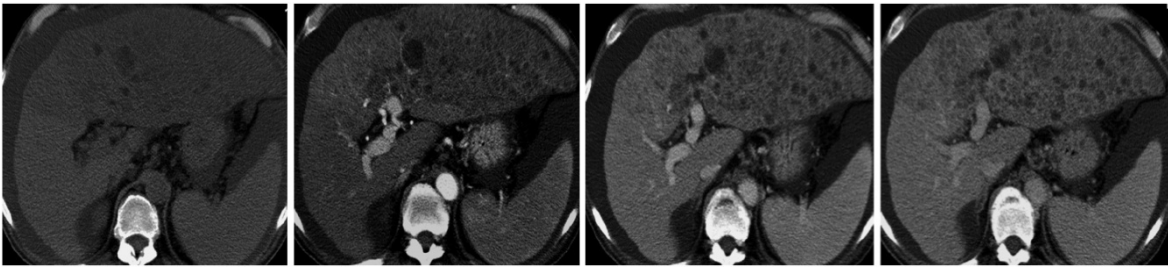
İleri evre HCC'lerden tipik ekspansil tip HCC, iyi sınırlı unifokal veya multifokal lezyonlardır. Ekspansil tip HCC'de tipik olarak iyi gelişmiş fibröz kapsül ve internal mozaik strüktür izlenir. Mozaik yapı her komponentin ince fibröz septa ile ayrılmış olması ile karakterizedir. Özellikle çeşitli derecelerde yağlı metamorfoz gösteren iyi diferansiye tümörlerde bu komponentler farklı dansite ve intensitelerde ayırt edilir (şekil 23), (55).

İnfiltratif tip HCC düzensiz ve çevre parankimden net ayırt edilemeyen tümör sınırları ile karakterizedir (55). Portal venlere invazyon ve tümör trombusüne neden olma yatkınlığı çok yüksektir. Diffüz tip en az rastlanan tiptir. Karaciğer parankimine dağılmış küçük boyutta birbirleri ile füzyone olmayan sayısız nodül ile karakterizedir (Şekil 24) (55).

Yukarıda tanımlanan morfolojik özellikler ek olarak HCC'ler küçük satellit nodüller oluşturma yatkınlığı mevcuttur. Bu nodüller portal ven dalları aracılığı ile gelişen intrahepatik metastazlardır (Şekil 25) (55).



**Şekil 23. Mozaik iç yapıda intratümöral septa ve nekroz alanları içeren hepatosellüler karsinom örneği: kontrastsız (solda), arteriyel faz (orta) ve portal-venöz faz (sağ) spiral BT imajlar da tümörün farklı komponentlerini farklı derece atenuasyonlarda izlenmekte. İnternal fibrous septa portal venöz fazda kontrastlanma ile ayırt edilebilmektedir (55).**

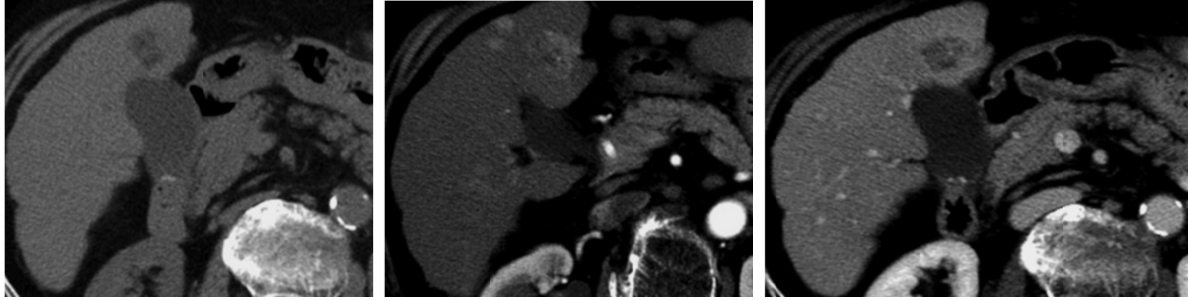


**Şekil. 24. Diffüz tip hepatosellüler karsinom örneği. Soldan sağa sırasıyla kontrastsız, arteriyel faz, portal venöz faz, geç faz görüntülerde karaciğer tüm sol lobda dağınık yerleşmiş sayısız küçük nodül izlenmekte. Nodüller birbiri ile birleşmeyen diffüz dağılmış hipodens nodüller olarak izlenmektedir (55).**

İyi diferansiye tümörler aşikar HCC'ler gibi tipik hipervaskülarite yerine arteriyel fazda pik olmadan zamanla artan kontrastlanma gösterebilirler (55). Sklerozan HCC bol fibröz komponent nedeniyle geç kontrastlanma gösterebilir (55).

Az rastlanan bazı histopatolojik özellikler HCC görünümünü modifiye edebilir. Bu az rastlanan özellikler belirgin yağlanma, masif nekroz, bol fibröz stroma (sklerozan tip HCC),

sarkomatöz değişiklikler, bakır birikimi ve kalsifikasyondur. Yağ birikimi tümörün farklı bölgelerinde farklı derecelerde ise mozaik patern izlenebilir ve HCC tanısı konabilir. Bol fibröz stroma varlığında HCC’de (sklerozan tip HCC) arteryel ve portal fazda çevre parankime göre BT’de hipodens MRG’de hipointens görünüm ve geç fazda ise kontrastlanma izlenir (55).

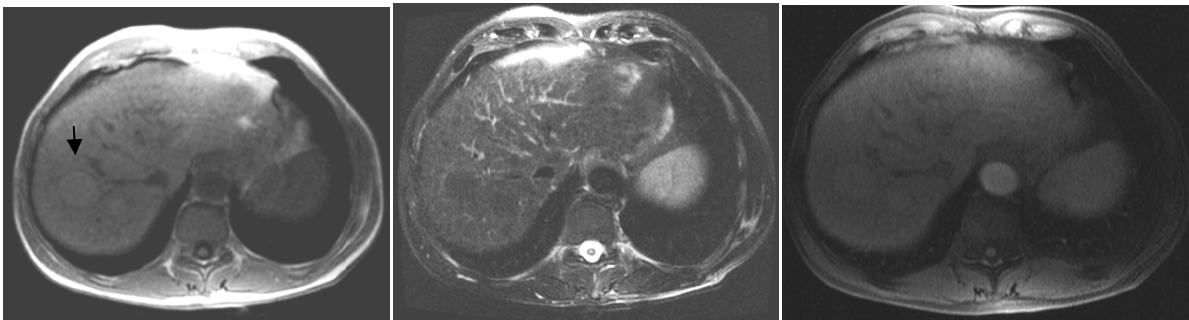


**Şekil. 25. Satelit nodüllerin eşlik ettiği hepatosellüler karsinom örneği. Ana lezyon anterior komşuluğunda küçük satelit lezyonlar kontrastsız imaj (solda) ve portal venöz faz imajda (sağda) ayırt edilemezken arteryel fazda ana kitle ile benzer şekilde hiperdens olarak izlenmektedir (55).**

Manyetik rezonans görüntüleme konvansiyonel sekanslarda tümör mimarisi, tümör evresi, stromal komponenti ile yağ, glikojen, metal iyonlar gibi intrasellüler içerik lezyonun T1 ve T2 AS’lerde MR görünümünü önemli ölçüde etkiler (72).

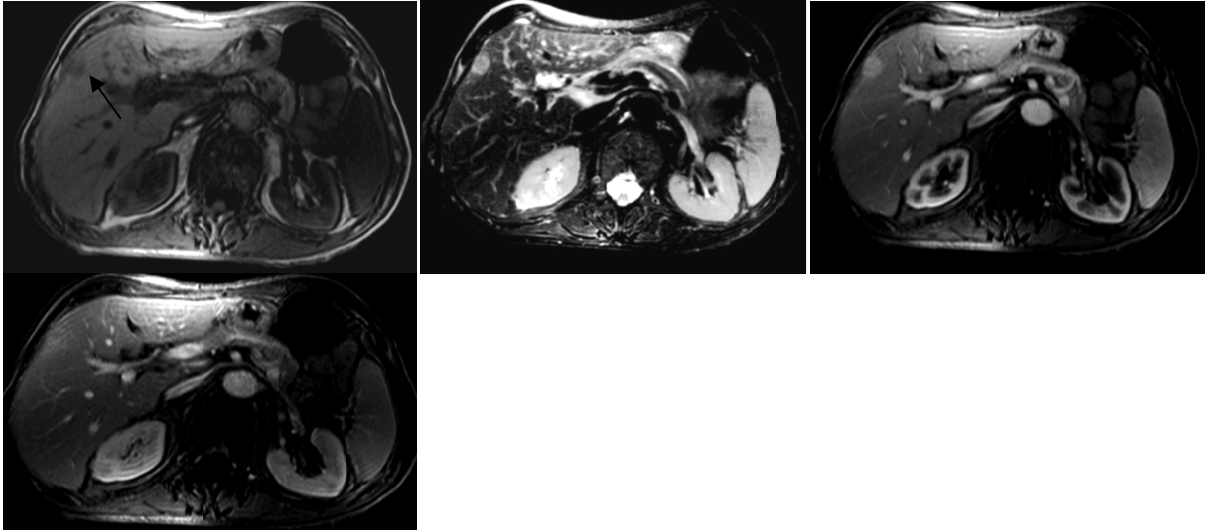
T1 AS’da hiperintensite ve T2AS’lerde izointensite iyi diferansiye tümörlerin tipik özelliği iken T1 AS’lerde hipointensite ve T2 AS’lerde hiperintensite genellikle orta veya az diferansiye tümörlerde izlenir (72). Buna ait örnekler Şekil 26 ve 27’de (55) gösterilmiştir.

Stromal (fibröz) içerik T2 AS’lerde sinyal intensitesini azaltır (55). İntrasellüler glikojen veya yağ birikimi T1 AS’ler da sinyal intensitesini artırır (55). İntratümöral bakır MR sinyalinin pek etkilemezken demir birikimi özellikle T2 AS’lerde sinyal intensitesini büyük ölçüde düşürür (55).



**Şekil. 26. İyi diferansiye hepatosellüler karsinom örneği. Lezyon (ok) T1AS da hiperintens, T2AS da hafif hipointens olarak izlenmekte ve postkontrast tetkikte arteryel fazda belirgin parlaklaşma göstermemekte (55).**

T1 ve T2 AS'lerde sinyal intensite değerleri siroz zemininde HCC'leri RN'den veya DN'den ayırt etmeye yardımcı olabilirler Benign hepatosellüler nodüller T2 AS'lerde hemen hiçbir zaman hiperintensite göstermezken malign nodüller de T2 AS'lerde hemen hiç hipointensite göstermez. Bununla birlikte T2AS'lerde izointensite DN ve iyi diferansiye HCC'ler de sık görülür (72).



**Şekil. 27. Zayıf diferansiyasyon gösteren hepatosellüler karsinom örneği. Lezyon (ok) T1AS'lerde hipointens, (sol üst imaj), T2AS da hiperintens (üst orta), postkontrast incelemede (sol üst) arteryel fazda yoğun kontrastlanma ve portal venöz fazda (alt imaj) wash-out izlenmektedir (55)**

Arteryel fazda DN'ler hipervaskülarite göstermezler ve portal venöz fazda çevre parankime göre hafif yüksek veya benzer parlaklıkta homojendirler (55).

Nonsirotik karaciğer zemininde gelişen HCC'ler tanı esnasında genellikle büyük, lobule konturlu lezyonlardır. Genellikle soliter veya dominan kitle ve daha küçük satellit nodüllerden oluşurlar (56).

**Hepatik adenom (HA):** Genellikle orta yaş kadınlarda görülen hepatosellüler orijinli nadir bir tümördür. Östrojen ve androjen içeren steroid kullanımı adenom insidansı, boyut ve sayısını arttırmaktadır (73). Hepatik adenom için başka bir risk faktörü de glikojenezis bozukluğu özellikle de tip I glikojen depo hastalığıdır. Yakın zamanda fark edilen bir başka asosiyasyon da portal ven yokluğu veya oklüzyonu, portohepatik venöz şantlar gibi hepatik vasküler yapılar da konjenital ve kazanılmış anormalliklerdir. Bu vasküler anormallikler özellikle karaciğer adenomatozisi olan hastalarda izlenmiştir (73).

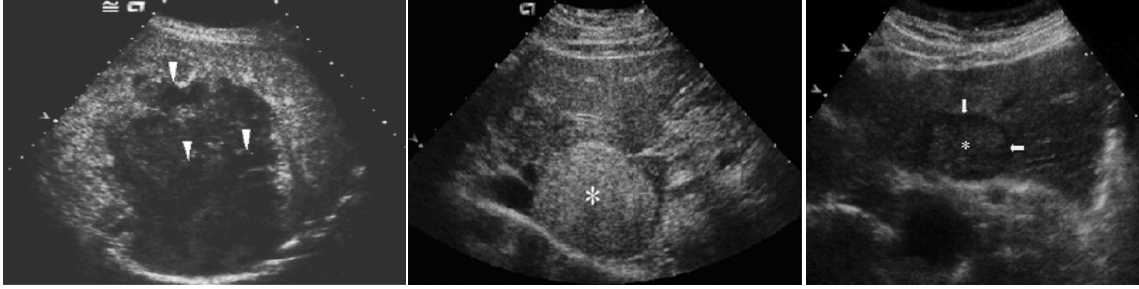
Adenom hücreleri sinüzoidlerle ayrılmış kordlar halinde sıralanmıştır (73). Portal traktlardan ve safra yollarından yoksun olması FNH'den ayırt edilmesini sağlayan ana histolojik özelliktir (74). Hepatik adenomda portal yollar olmadığından tümör perfüzyonu yalnızca periferik besleyici arterlerden gelir. Dolayısıyla HA'nın hipervasküler natürü periferik besleyici arterlere ve sinüzoidlere bağlıdır bu nedenle zayıf bağ doku desteği ile birlikte hemoraji sıklıkla görülebilir. Tümör kapsülü genellikle olmadığından veya inkomplet olduğundan hemoraji karaciğer parankimine veya batın içine açılabilir (73). Hepatik hemorajiye neden olan en sık iki lezyon hepatik adenom ve HCC'dir. Adenomlar tipik olarak iyi sınırlı olup kontur lobulasyonu göstermezler (73).

Ultrasonografide HA'nın görünümü lezyon içi değişikliklere bağlıdır. Çoğu olguda, hemoraji alanlarına denk gelen anekoik alanların izlendiği büyük kısmı hipoekojen büyük boyutta miks ekojenitede kitle olarak izlenir. Bu USG görünümü temelde 5 cm'den büyük adenomlarda izlenir. Adenomlarda yüksek yağ içeriği bu lezyonların hiperekojen görünümünü sağlar (Şekil 28) (73). Komplike olmamış "yağsız" adenomlar etrafında hipoekoik halkanın bazen izlenebildiği homojen izo-hipoekojen nodüller olarak izlenir (şekil 28) (73).

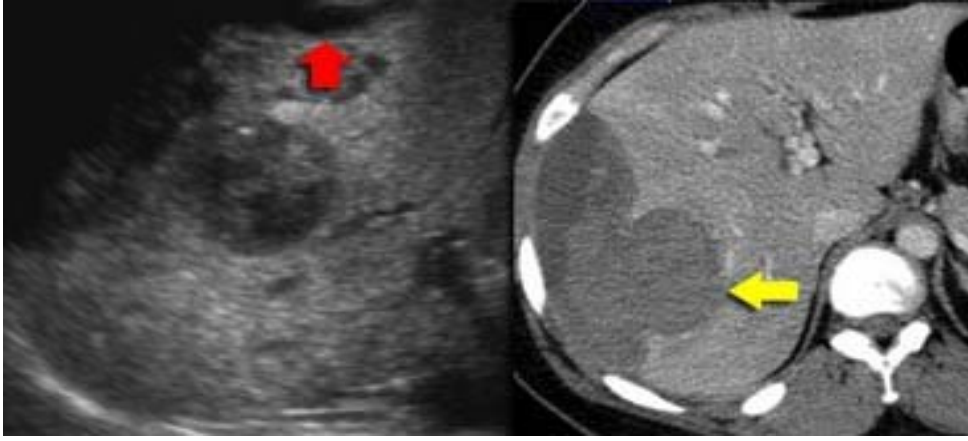
Fokal yağ, hemoraji veya kalsifikasyon dışında HA'lar neredeyse tamamen uniform hepatositlerden oluşur. Kontrastsız BT incelemede kalsifikasyon ve kronik dönemde olmayan hemoraji hiperdens olarak, yağ ise hipodens olarak ayırt edilebilir (73). Adenomda hemoraji örneği Şekil 29 da (65) gösterilmiştir.

Kontrastsız BT'de hiperdens olarak izlenen hemoraji odakları adenomların %40 kadarında vardır; nevar ki bu bulgu HCC'lerde de izlenebilir (52). Yağ birikimi BT'de sadece %7 oranında tespit edilirken, MR'de daha büyük oranda tespit edilebilir. HCC lerin %40 kadarında yağ içeriği olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla yağın varlığı lezyonu ayırt etmede yardımcı olmayacaktır. Kaba kalsifikasyon yalnızca %5 vakada izlenir. Eski hemoraji BT'de tümör içinde heterojen hipoatenu alan olarak izlenir (75).

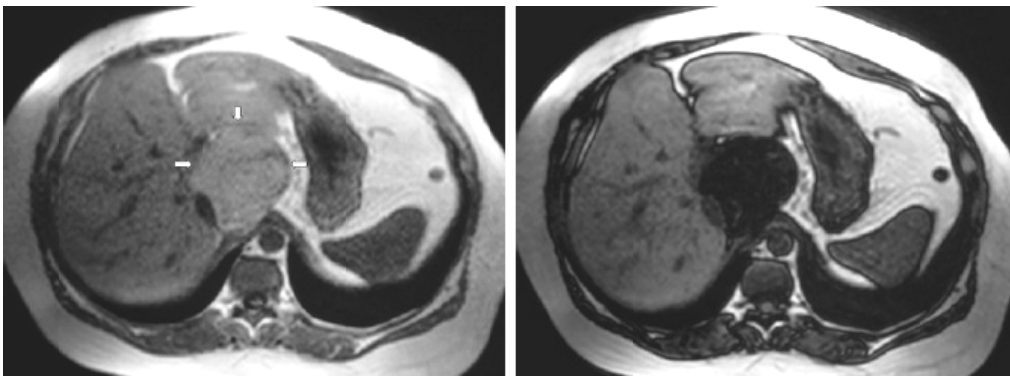
Yağ, glikojen ve yakın zamanlı hemorajiye ve nekroza bağlı hiperintensite, eski kanamaya ait hipointensite varlığında MR'de T1AS'lerde HA'lar heterojen olarak izlenir. T1 ağırlıklı "out of phase" sekanlarda yağ içeren adenomlarda belirgin sinyal azalması izlenir (Şekil 30) (73); ve bu adenomu güçlüce işaret eden bir bulgudur (73). Bir HCC de yağ içerebilir ancak HCC varlığında genellikle siroz eşlik eder ve lezyonun tümünde sinyal kaybı HCC'de beklenmez. T2AS'lerde da HA'lar kanama ve nekroz nedeniyle heterojen izlenebilirler (75).



**Şekil. 28** Hepatik adenomun farklı ultrasonografi görünümlerine örnekler. Solda periferinde solid kısmının (ok başları ile sınırlanan alan) ve subkapsüler kesiminde muhtemel hemorajiye ait belirgin hipoekojen alanın izlendiği heterojen yapıda HA. Ortadaki imajda non-komplike yağlı adenoma ait homojen hiperekojen nodül. Soldaki imajda ise iyi sınırlı hipoekoik halka ile çevrili izoekojen non-komplike adenom izlenmekte (73).

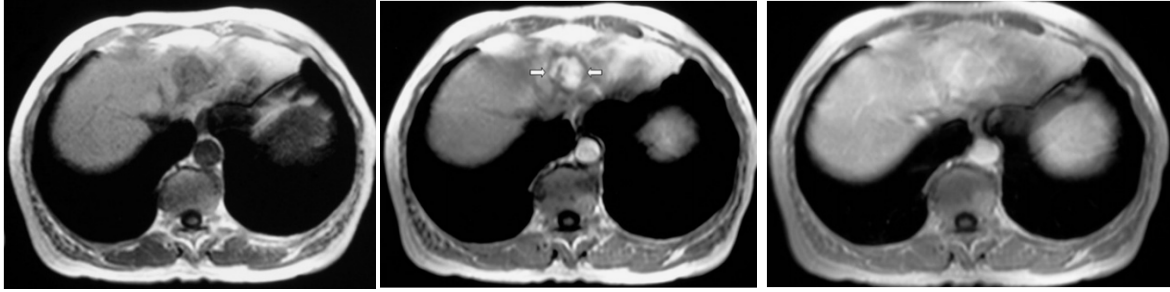


**Şekil 29.** Adenomda hemorajiye ait örnek. Solda USG imajında solid nodül ve komşuluğunda karaciğer periferinde sıvı (ok) izlenmekte. Solda portal faz BT imajında solid lezyona (ok) komşu alanda kısmen kontrakte hiperdens hemoraji mayii izlenmektedir (65).



**Şekil 30.** Hepatosellüler adenomda yağ içeriğinin T1 ağırlıklı sekanlarla gösterilmesine örnek. Sağdaki T1AS'da kaudat lobda homojen hiperintens nodül izlenmektedir. Solda T1 ağırlıklı "out-faz" sekansta bol yağ içeriğine bağlı lezyon intensitesinde belirgin düşme mevcuttur (73).

Dinamik kontrastlı BT ve MR incelemelerinde, non komplike adenomlar çabuk kontrastlanır (kontrast verildikten 20–30sn sonra) ve karaciğere göre homojen hiperdens/hiperintens izlenirler. Küçük HCC'ler, hemanjiomlar, hipervasküler metastaz ve FNH'de de arteryel fazda bu şekilde izlenebilir. Bununla birlikte malign lezyonların daha çabuk kontrast kaybetme yatkınlığı mevcut olup daha geç fazlarda nispeten hipodens olarak izlenebilirler (52). Ayrıca adenomlar normal hepatositlerden ve çeşitli miktarlarda Kupffer hücrelerinden oluştuğundan eğer varsa kalsifikasyon, nekroz veya fibrozise bağlı heterojenitenin eşlik ettiği kesimler dışında çoğu, kontrastsız, portal venöz ve geç fazlarda karaciğer ile izodens/izointense izlenir (Şekil 31) (73,76).



**Şekil. 31. Hepatik adenomun dinamik kontrastlı incelemede tipik görünümüne ait örnek. Solda kontrastsız T1 ağırlıklı MR imajında iyi sınırlı hafif hipointens nodül. Ortadaki imajda arteryel fazda erken yoğun kontrastlanma. Lezyon, portal fazda (sağdaki imaj) karaciğere göre izohiperintens olarak izlenmektedir (73).**

Düşük atenuasyonlu psödokapsül %30 kadar hastada izlenebilir. Kapsül kontrastlanması yalnızca geç fazlarda izlenebilir (52).

**Fokal Nodüler Hiperplazi (FNH):** Hemanjiomdan sonra karaciğerde en sık rastlanan lezyon FNH'dir. Prevalansı %1 ila %3 arasında değişir (59).

Bulunduğu yerdeki yerel portal yol ve eşlik eden safra yollarına göre beklenenden daha büyük arter barındıran santral (bazen de eksentrik) skar doku içerir. Bu arter genellikle nodülün hemen dışında da izlenir. Patolojik olarak, skar dokudan çıkan major safra yollarının eşlik etmediği duktus proliferasyonu içeren fibröz septalar hiperplastik küçük nodülleri çevreler (77). Nodül formasyonuna neden olan vasküler bozukluk terminal santral hepatik venin yokluğu ve sinüzoidlerin kapillerizasyonu ile karakterizedir (78). Portal venler genellikle yoktur. Tipik bir FNH anormal paternde organize olmuş Kupffer hücreler, safra duktusları ve vasküler yapı proliferasyonundan oluşur (77). Küçük FNH'lerde (< 3cm) santral

skar sıklıkla yoktur. Görüntülemelerde FNH diyebilmek için kalsifikasyon, inhomojenite veya kapsül izlenmemelidir (52).

Bazen santral skar oldukça küçük olabilir bu nedenle BT'de (%16–%40) ve MR'de (%22) saptanamayabilir (79,80). Santral skar T2AS'lerde genel olarak hiperintens, T1AS'lerde hipointens ve postkontrast incelemede hem BT hem de MR'de geç kontrastlanma gösterse de (%80 olguda) (52) bazı atipik FNH'lerde santral skar T2AS'lerde hipointens ve santral arterlerde obliteratif vasküler değişiklikler nedeniyle postkontrastlı incelemelerde geç fazda parlaklaşma olmadan izlenebilir (82).

Kontrastlı imajlarda, FNH arteriyel fazda homojen güçlü kontrastlanır; bu arteriyel hipervaskülariteyi ve uniform iç mimari nedeniyle homojen vasküler dağılıma işaret eder. Santral skar, eğer var ise, arteriyel fazda kontrastlanmaz. Portal venöz faz boyunca FNH normal parlaklaşan parankime göre hafif hipointens-hipodens olarak kalır. Geç fazda FNH nodülü karaciğer parankimine izointens-izodens olurken santral skar %81 olguda parlaklaşır (82). Tipik bir FNH örneği Şekil 32'de (82) gösterilmiştir.

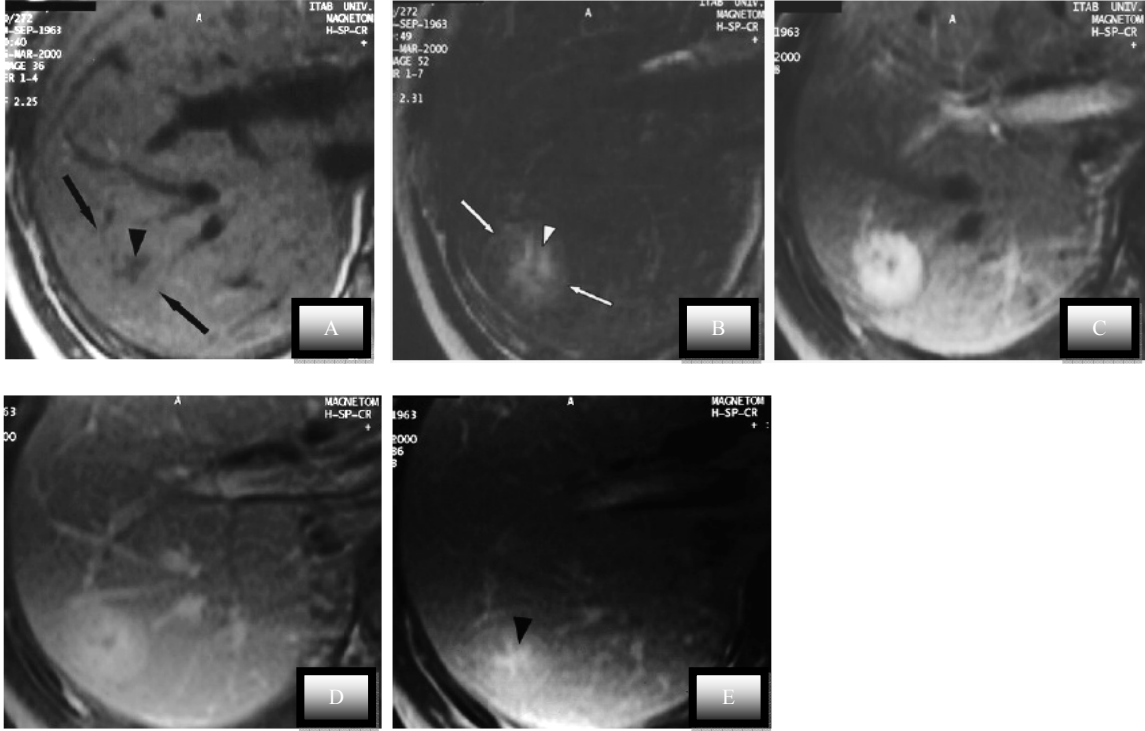
Genel olarak FNH homojen yapıda olması ile karakterizedir. Literatürde nadiren yağlı infiltrasyon (genellikle hepatosteatoz ile ilişkili) tariflenmiştir (80). Santral skarda kalsifikasyon olmayacağı kabul görse de 357 olgudan oluşan bir seride FNH'lerin %1.4'ünde kalsifikasyon rapor ettiler (82).

Psödokapsül FNH'in atipik bulgusu olsa da Ba-Ssalamah A, Schima W ve ark.'nın (81) çalışmalarında kontrastsız serilerde %9 ve kontrastlı serilerde %18'lere varan psödokapsül saptamışlardır.

Hepatobilier spesifik kontrast ajanlardan olan gadobenate dimeglumin (Gd-BOPTA) uygulaması sonrası FNH nodülü geç fazda karaciğere göre hiperintens veya izointens olarak izlenir; çünkü FNH normal ekstrete etmeye izin verecek, iyi forme olmuş kanaliküler sisteme sahip değildir. Yani Gd-BOPTA, FNH hakkında morfolojik ve fonksiyonel bilgi verir (82).

**Ayırıcı tanı:** FNH ayırıcı tanısında HA, hipervasküler metastazlar ve özellikle FLC ön planda olmak üzere hepatosellüler karsinomlar gibi hipervasküler tümörler yer alır. Fokal nodüler hiperplazi HA'a benzer biçimde hipervasküler, genel olarak kapsülsüz ve en sık genç kadınlarda görülür (82).

Hipervasküler metastazlar bilinen malignitesi olan hastalarda görülür; sıklıkla multipl, heterojen iç yapıda izlenirler. Postkontrast portal ve denge fazlarında karaciğere göre MRG'de hipointens, BT'de hipodens olarak izlenirler (82).



**Şekil 32. Tipik fokal nodüler hiperplazinin manyetik rezonans görüntüleme bulguları. İmaj A'da T1AS'de hipointens skar (ok başı) izlenen izointens nodül izlenmekte (oklar). İmaj B'de aynı nodülde yağ baskılı T2AS'de santral skarı belirgin hipointens kendisi hafif hiperintens izlenmekte; C'deki imajda postkontrast arteryel fazda santral skar dışında lezyonda güçlü parlaklaşma mevcut; D' deki imajda portal fazda normal karaciğere göre nispeten hiperintens izlenmekte ve son olarak E'deki imajda denge fazında santral skarda kontrastlanma görülmektedir (82).**

Santral skar FLC, hepatik adenom ve kolanjiokarsinom olgularında da görülebilir. Tanıda anahtar nokta FNH'nin portal venöz fazda karaciğer ile izodens-izointens olması ve geç fazda da wash-out yapmadan karaciğerle izodens-izointens olarak kalmasıdır. Bu durumda HCC olasılığı belirgin azalır ancak HA halen ayırıcı tanıda yer alır (52).

Fokal nodüler hiperplazi adenomdan yağ, kalsifikasyon ve hemoraji içermemesi ve santral skar varlığı ile birlikte belirgin hipervaskülarite ile genellikle ayırt edilebilir (73). Arteryel fazda FNH ve HA'nın BT ve MR'de kontrastlanmaları belirgin derecede farklıdır; ve adenom daha düşük derecede ve heterojen kontrastlanır. Adenoma ait örnek Şekil 33'te (65) gösterilmiştir.

Tanı için perkütan ince iğne biyopsisi iki nedenden ötürü tartışmalıdır. Birincisi histolojik çalışmalar HA'un FNH'den ayırt etmeye çalışılırken yanlış tanıya götürebilir. Ayrıca bu hipervasküler tümörlerde belirgin hemoraji riski mevcuttur (52).

Oral kontraseptif bırakıldıktan sonra adenomlar küçölse bile malign transformasyon riski azalmaz (82). Görüntölleme yöntemi ile FNH tanısı kesinse sadece radyolojik takip yeterlidir. Ancak HA veya HCC ayırıcı tanıda yer alıyorsa cerrahi genellikle endikedir (52).

Postkontrast BT veya MR çalışması tanıyı göstermede yetersiz ise karaciğer spesifik kontrast madde Gd-BOPTA uygulamasından sonra geç faz (3 saat sonra) görüntöllemede HA belirgin hipointens görünüm vermesiyle ek bilgi sağlar. Fokal nodüler hiperplazi ise genelde izo-hiperintens görünecektir (82). Buna ait örnek şekil 34 (82) de verilmiştir.



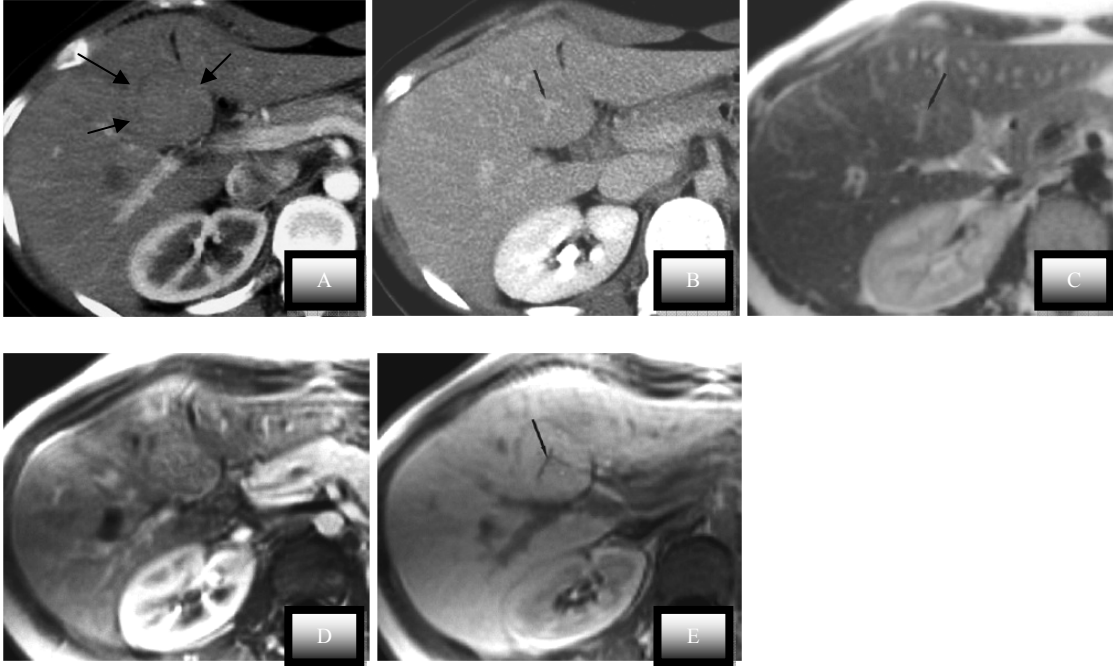
ART: Arteriyel faz, PORT: Portl faz, EQUIL: Denge fazı

**Şekil 33. Adenom örneği. Soldaki imajda arteriyel fazda FNH'de beklenenden daha düşük dansitede ve inhomojen kontrastlanan iki adet hipervasküler lezyon izlenmektedir. Her iki lezyon da portal ve denge fazında FNH'de olması beklenmeyen kapsül formasyonu yanında FNH'de beklenen karaciğer ile neredeyse izodens görünüm mevcut değil (65).**

**Fibrolamellar Hepatosellüler Karsinom (FLC):** Bütün hepatosellüler karsinomların %1–9'unu oluşturur. Fakat %40'a kadar varan oranda 32 ve daha küçük yaşlarda izlenmektedir. Olguların çoğu (%90), nonsirotik karaciğer zemininde izlenir (83). Genellikle soliter, lobule şekilli, iyi sınır veren ve belirgin santral skar içeren lezyondur. Bazen geniş nekroz ve hemoraji içerebilir (84).

Bilgisayarlı tomografi ve MR görüntöllemede olguların 1/3'ünde inkomplet tümör kapsül, %68 olguda da skar dokuda punktat kalsifikasyonlar mevcuttur. Kalsifikasyonlar BT'de net olarak ayırt edilir. Santral skar ve buradan çıkan radial tarzda septal bantlar BT'de %71 olguda saptanır. Santral skar ve septa MR görüntöllemede hem T1 hem de T2AS'lerde genel olarak hipointens izlenir. Nadiren T2AS'lerde hiperintens izlenebilir; ve bu durumda FNH'den ayırt etmek zor olabilir (83).

Arteriyel faz görüntöllemede tümör genellikle yoğun heterojen kontrastlanır. Portal venöz fazda tümör karaciğere göre BT'de izo-hipodens, MRG'de izo-hipointens izlenir.

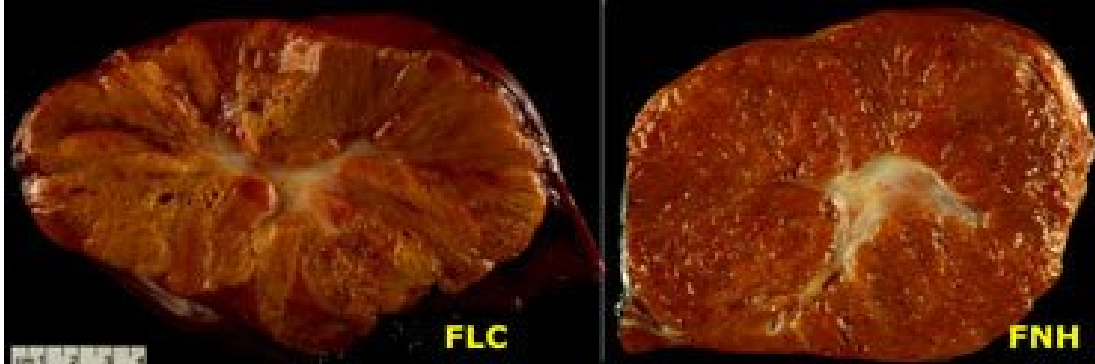


**Şekil 34.** Karaciğer spesifik kontrast ajan olan “gadobenate dimeglumin”in focal nodüler hiperplazi-adenom ayırıcı tanısında yararlılığına örnek. İmaj A’da arteryel fazda belirgin kontrast tutumu sergilemeyen nodüler lezyon (oklar) imaj B’de portal fazda santral skarda kontrastlanması izlenmekte. İmaj C’ de kontrastsız T2AS’da yalnızca hafif hiperintens santral skar (ok) varlığı ile zorlukla ayırt edilebilen lezyonda, imaj D’de de normal gadoliniumlu postkontrast incelemede arteryel fazda yine dikkate değer kontrastlanma izlenmemekte. Bununla birlikte imaj E’de Gd-BOPTA uygulaması sonrası hafif kontrast tutumu ile birlikte santral sakar varlığı lezyonu FNH olarak karakterize etmeyi mümkün kılmakta (82).

Nonsirotik karaciğerde FLC, FNH’den ayırt edilmelidir; çünkü ikisi de siroz öyküsü olmayan genç kişilerde görülür ve ikisinde de santralde santral skar veya azalmış kontrast tutumu gösteren santral alan bulunur. Fibrolamellar karsinom genellikle geniş (>10 cm), heterojen yapıda, lobule şekli, kalsifikasyon içeren (%68 olguda) bir kitledir. Pür fibröz natürü nedeniyle skar dokusu T1 ve T2AS’le rde hipointens olup geç dönem kontrastlanma kısmi olarak ve az sıklıkta izlenir (52,65). Karaciğer spesifik kontrast ajanlarla geç faz imajlarda kontrastlanmaması FNH ile ayırımında yararlıdır (82). FNH her zaman çok homojen iken, FLC kontrast sonrası genellikle heterojendir (65); FLC de lenfadenopati eşlik edebilir. Fokal nodüler hiperplazide kasifikasyon o kadar nadirdir ki (%1.4) kalsifikasyon görüldüğünde FLC gibi başka tanılara yaklaşmak gerekir (65,81).

Fokal nodüler hiperplazi kontrastsız, portal venöz faz ve geç fazlarda karaciğer ile neredeyse izodens-izointenstir. Arteryel fazda ise yoğun homojen kontrastlanır. Şekil 35 de (65) FNH ve FLC nin patolojik makroskopik farklılıklarını gösteren patoloji spesimenleri

gösterilmiştir. Bu iki patolojinin görüntüleme özelliklerini karşılatıran örnek ise şekil 36'da (83) gösterilmiştir.



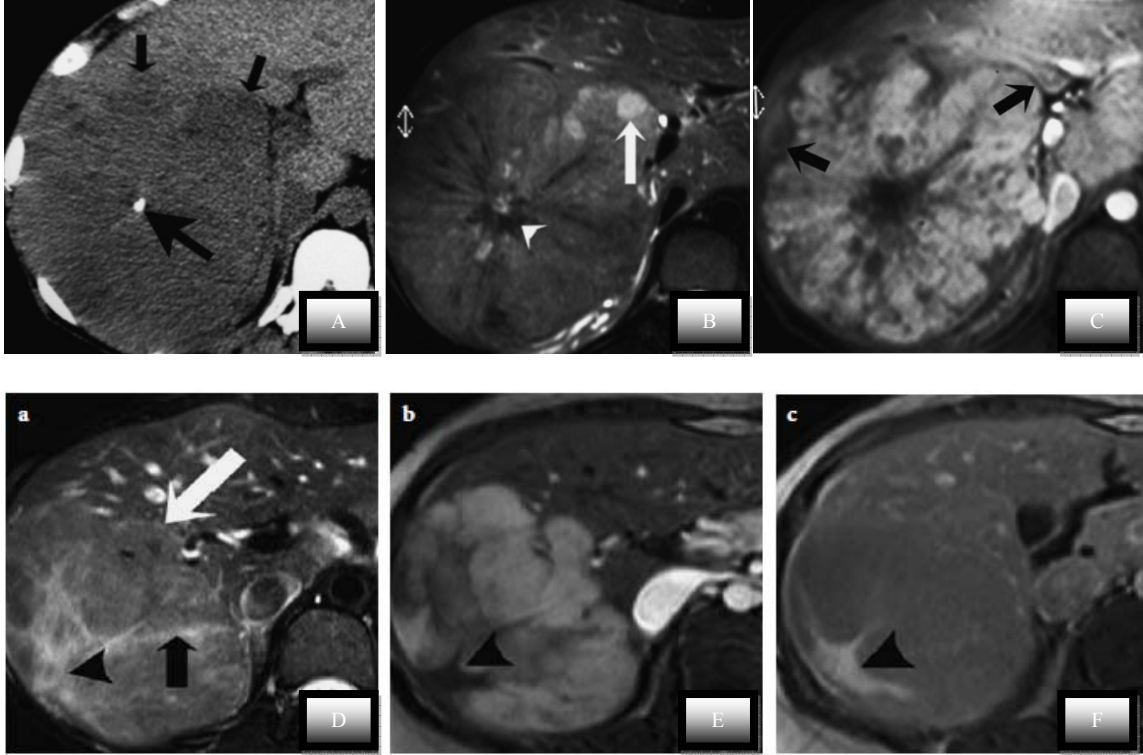
**Şekil 35. Fokal nodüler hiperplazi ile fibrolamellar karsinomun makroskopik patolojilerini gösteren örnek. İlk bakışta birbirine benzer gözükse de homojen görünen FNH'ye (soldaki imaj) göre FLC'de (sağdaki imaj) lamellar ve heterojen görünüme dikkat ediniz (65)**

**Kolanjiokarsinom (CCA):** Safra yolu epitelinden kaynaklanır. Tüm dünyada ikinci en sık görülen malign tümördür. Kolanjiokarsinom genellikle ileri yaşta görülmekle birlikte (pik prevalans 70 li yaşlar) risk faktörü olanlarda bu neoplazi daha genç yaşlarda izlenmektedir (85). Ülseratif kolit eşlik etsin etmesin primer sklerozan kolanjit batı dünyasında en sık görülen predispozan nedendir. Clonorchis sinensis (clonorchiasis) ve Opisthorchis viverrini (opisthorchiasis) infestasyonları ile hepatolitiazis uzak doğu asyada yaygın olup CCA ile ilişkili oldukları bildirilmektedir. Diğer risk faktörleri Caroli hastalığı, ailesel polipozis, konjenital hepatik fibrozis ve koledok kistleridir. Koledok kistlerinde %10 ila %30 malignite riski mevcuttur (50).

**Patoloji:** CCA terminal duktuslardan Vateri papillasına dek safra epitelinin herhangi bir yerinden çıkabilir. Bu duktal tümörlerin adenokarsinomdur (%95). Histolojik olarak karaciğere metastaz yapmış diğer adenokarsinomlardan ayırt etmek imkansızdır (50).

Cerrahi literatürde CCA genellikle periferal (%20–25), hiler (%50–60) ve ekstrahepatik (%20–25) olarak sınıflandırılır. Bazen periferal ve hilar formları kontinue periduktal yayılım nedeniyle birbirinden ayırt etmek zordur. Ayrıca hilar CCA ile ekstrahepatik CCA ayırımı net değildir. Japon kanser çalışma grubu 1997 yılında makroskopik görünüm ve büyüme karakterine göre yeni bir sınıflama önermiş olup ve günümüzde bu sınıflama kabul görmektedir. Buna göre intrahepatik CCA'lar üç alt grup içinde incelenir; kitle formu yapan, periduktal infiltran tip ve intraduktal tip. Bazen iki patern

beraber izlenebilir. Kitle yapan ve periduktal infiltran tiplerin prognozu genellikle kötü iken intraduktal büyüyen tipin prognozu daha iyidir (50).



Şekil 36. Fokal nodüler hiperplazi ile fibrolamellar karsinomun görüntüleme özelliklerinin karşılaştırıldığı örnek. Üstteki imajlar tipik bir FLC ye aittir; imaj A'da kontrastsız BT'de santralinde kalsifikasyon (büyük ok) izlenen karaciğer kitlesi (küçük oklar) izlenmekte. İmaj B'de yağ baskılı T2AS kitle nispeten hiperintens, santral skar (ok başı) ise hipointens olarak izlenmekte. Kitle periferinde ok ile gösterilen nekroza ait belirgin hiperintens alan görülmekte. İmaj C'de postkontrat arteryel faz T1AS'da tümörün çok parlaklaştığı (hipervasküler), bunun yanında hipointens santral skar ve septalar, lezyonu büyük ölçüde çevreleyen tümör kapsülü izlenmekte. Altteki imajlar da tipik bir FNH'ye aittir. İmaj D'de yağ baskılı T2 AS'da hafif hiperintens lezyon santralindeki skar dokunun (siyah oklar) FLC örneğinden farklı olarak hiperintens (beyaz ok) olarak izlenmekte, D'deki imajda lezyonun arteryel fazda güçlü ancak yukardaki FLC örneğine göre nispeten daha homojen kontrastlandığı izlenmektedir. Santral skarda (ok başı) kontrastlanma mevcut değil. İmaj E'de geç fazda (5. dk) T1 AS lezyon çevre parankime göre neredeyse izointens olarak izlenirken ve santral skarda yoğun kontrastlanma mevcut. FNH'deki skar doku dışında homojen güçlü kontrastlanma, santral skarda T2AS'lerde hiperintensite bizi doğru tanıya götürmekte (83).

**Kitle yapan tip:** Periferel CCA'nın en sık tipidir. Tümör hücrelerinin HCC gibi küçük portal dal invazyonu tümör trombüsü yapma eğilimi vardır. Primer kitle ve portal ven içindeki satellit nodüller büyüüp birleştikçe 15 cm'ye dek varan büyük kitleler oluşturur. Çok miktarda fibröz stroma izlenir. Nekroz izlenebilir (50).

**Periduktal infiltran tip:** Hilar CCA'nın en sık tipidir. İntra veya ekstrahepatik safra yolu epitelden kaynaklanarak duvarı invaze eder ve serozaya penetre olur. Bu tip CCA safra yolu duvarı boyunca Glisson kapsülünün sinir ve perinöral dokusu boyunca porta hepatis'e doğru yayılma eğilimi vardır. Makroskopik olarak bu neoplazi elonge, spiküle veya dallanan ve safra yolları duvarında 1 cm çapa dek ulaşan sıkı anüler kalınlaşma ile karakterizedir. Safra yollarında irregüler daralma eninde sonunda lümen obstrüksiyonu ile sonlanır (50).

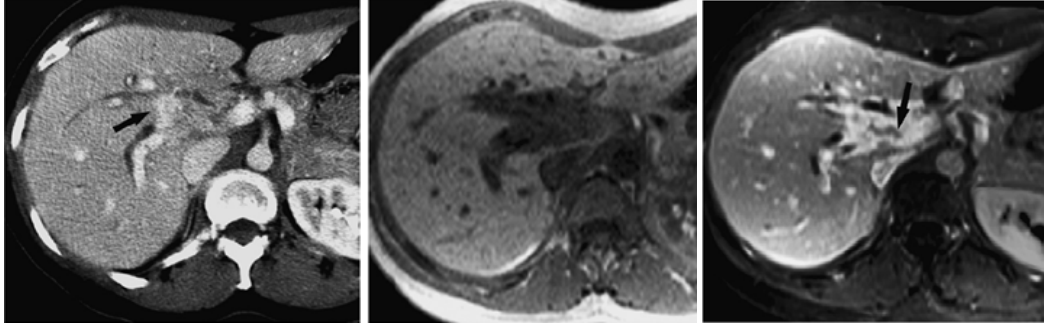
**İntraduktal tip:** Bu tip CCA, olguların %8 ila %18'ini oluşturur. Bunlar düşük gradeli papiller adenokarsinom olup sayısız kurdela tipi girinti çıkıntı yapan proliferen kolumnar epitelyum ve fibrovasküler kordan oluşur. Neoplastik hücreler mukozal tabakada sınırlıdır ve submukozayı invaze etmeden yüzeysel yayılırlar. İntraluminal papiller projeksiyonlar spontan olarak dökülüp başka kesime ekilebilir ve papillomatosis benzeri görünüme neden olabilir. Safra yolları debris, aşırı münin veya tümörün kendisine bağlı tıkanabilir (50).

**Görüntüleme bulguları:** Çoğu hilar CCA periduktal infiltran tiptir; dolayısıyla tümör kitlesini sınırlayabilmek zordur. Şu üç bulgunun varlığı (dilate duktuslar, duktal kalabalıklaşma, lobar atrofi) güçlü biçimde CCA'yı düşündürür. Lobar atrofi varlığında atrofik lob içinde birbirine yakın, kalabalıklaşmış, dilate duktuslar izlenir. Ayrıca dilate duktuslar atrofik lob yüzeyine normalin dışında çok yakın izlenebilir. Klatskin tümörü klasik olarak segmental dilatasyon ve sağ ile sol duktusların birleşmemesi ile karakterizedir (50).

İnfiltran tip CCA'da ultrasonografide en sık bulgu safra yollarında dilatasyondur. Bu tipte kitlenin kendisini USG ile gösterebilmek zordur. Bazı hastalarda infiltran CCA'da belirgin santral küçük kitle ve safra yolunda mural kalınlaşma izlenebilir. Ama daha sıklıkla izoekoik infiltrasyon nedeniyle lezyon ayırt edilemese de kitle etkisine bağlı dilate segmental safra yolları arasındaki mesafeden tahmin edilebilir (86). Karaciğer ekojenitesinde çok hafif değişiklikler ile komşu vasküler yapılarda özellikle de portal vena çok hafif bası etkisi, safra yollarında fokal düzensizlik de tanıya yardımcı olabilir (87).

Bilgisayarlı tomografi veya MR görüntülemelerde MR daha sensitif olmak üzere, tipik olarak safra yolunda fokal sirkumferansiyel veya nodüler kalınlaşma, prestenotik dilatasyon ve ekzofitik komponent izlenir. Irregüler duvar kalınlaşması postkontrast incelemelerde saptanabilir (86, 88). Genellikle portal venöz fazda parankime göre hipotenue-hipointens,

geç fazda hiperatenue-hiperintens tarzda zamanla artan kontrastlanma izlenir (şekil 37) (50). Bu patern tümörün fibröz natürü ile ilişkilidir. Yine lobar atrofi bulguları saptanabilir (50).



**Şekil 37. Periduktal infiltran tip kolanjiokarsinom örneği. Soldaki imajda da portal faz BT intrahepatik safra yollarında dilatasyonu ve sınırları net ayırt edilemeyen hiluma infiltrasyonu (ok), heterojen kontrastlanan kitle izlenmektedir. Ayrıca portal ven sağ dalı da infiltrasyonu görünümündedir. Ortadaki imajda, kontrastsız T1AS'da hilumdan daha periferik doğru intrahepatik safra yollarına uzanan irregüler hipointens lezyon alanını göstermektedir. Sağdaki imajda postkontrast 2. dakika T1 AS'da tümör homojen yoğun kontrastlanmakta ve tümör sınırları daha iyi ayırt edilebilmektedir (50).**

Duktal irregülarite ve hilar CCA'nın stenoza özelliğini ve intralümenal tümör uzanımını manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRCP) ile ayırt edilebilir (89). MRCP safra yolu tutulumunun seviyesi ile tümörün proksimal ve distal uzanımını, bazen olduğundan daha az veya daha çok olarak gösterse de Bismuth-Corlette sınıflaması kriterlerine göre doğru olarak saptayabilir (90).

Hilar CCA portal vene kompresyon yatkınlığı olsa da belirgin invazyon nadirdir. Portal vasküler invazyon durumu "3D fast imaging with steady-state precession (FISP)" tekniği ile MR anjiyoda "dijital subtraction anjiyografi" (DSA) den geri kalmayacak doğrulukta değerlendirilebilir (91).

Periferik CCA en sık kitle yapan formda izlenir ve en sık tek dominant kitle şeklindedir. Satelit nodüller izlenebilir. Kapsüler çekinti nispeten sık olup nedeni portal venöz ve bilier sisteme kronik kompresyona bağlı komşuluğunda lobar atrofiye bağlıdır. Tümör periferinde safra yolları genellikle fokal olarak dilatatedir. Periferde periduktal infiltran tipi ayırt etmek zordur ve bulguları hepatik segment veya lobta difüz yapısal değişiklikler ve fokal safra yolu dilatasyonudur (50).

Ultrasonda kitle boyutu arttıkça lezyon ekojenitesi artmış olarak izlenir. Multiple lezyon varlığında büyük boyutta olanlar (3 cm'den büyük) hiperekojen iken daha küçük boyuttakiler izo-hipoekojen olarak izlenirler. Periferik halo bazen izlenebilir (%33). Bu ultrason bulguları histolojik olarak da benzerlik gösteren ekstrahepatik adenokarsinom

metastazlarında izlenen bulgulara benzerler. Kitle formu yapan CCA'nın BT'de ayırt edici özelliği kontrastsız incelemede fibrozis, mikrokistik değişiklikler ve nekroza bağlı belirgin hipodens olması ve hafif hiperdens alanlar içermesidir. Hafif hiperdens alanlar müsinoz maddelere ait olabilir (50).

T2AS MR görüntülemesinde lezyon orta kesiminde desmoplastik değişikliklere eşlik eden koagülasyon nekrozu, müsinoz materyal, çeşitli derecelerde fibrozis nedeniyle çok heterojendir (92). Fibrotik değişiklik ne kadar çoksa T2'de sinyal o kadar düşer.

Kontrastlı BT ve MR görüntülemesinde en sık olarak, kitle periferinde zamanla santrale yayılan, arteryel fazda inkomplet halka benzeri veya kalın bant tarzı hafif kontrastlanma izlenir (50). Kitle formasyonu gösteren CCA görüntüleme örneği Şekil 38'de (52) gösterilmiştir. Satellit nodüllerin kontrastlanması da ana kitleye benzer (52).

Geç faz görüntülemenin tanısal önemi büyüktür; çünkü bazı CCA nodülleri yalnızca geç faz imajlarda (bazen kontrast verildikten 30 dakika sonrası) izlenebilmektedir (52, 86). Fibroze ek olarak tümör grade'i de geç kontrastlanma paternini etkiler. İyi diferansiye tümörler, az diferansiye tümörlere göre geç kontrastlanmayı daha sık gösterirler (50).

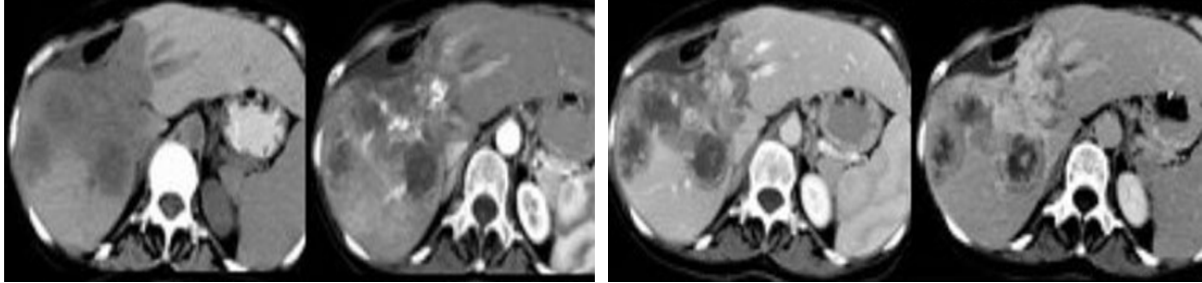
Kolanjiyokarsinomun kontrastlanması tek pik yapan ve ardından hızlı kontrast kaybının izlendiği HCC ve diğer hipervasküler tümörlerden farklıdır (93). Bununla birlikte Sklerozan tip HCC ve FLC klinikopatolojik olarak farklı antiteler olup her ikisinde de bol fibröz stroma izlenir; dolayısıyla her iki HCC tipi de uzayan kontrastlanma gösterir (50).

Özellikle de gastrointestinal kanaldan kaynaklanan adenokarsinoma bağlı hipovasküler metastazlar kitle yapan CCA'ya benzer görünümde karşımıza çıkabilir ve ayırıcı tanısı da çok zor olabilir. Primer bilinen tümörü yok ise tanı aldığında kitle nispeten büyük ise, dağınık nodüllerden ziyade az satellit nodül varsa segmenter dilatasyonlar eşlik ediyorsa ve kapsül çekintisi varsa öncelikle CCA düşünülmelidir (50).

Müsinoz CCA, CCA'nın histolojik alt tiplerinden biridir ve geniş müsinoz gölleri nedeniyle T1AS'da ileri derece hipointens ve T2AS'da homojen hiperintens olarak izlenirler (50).

İntraduktal kolanjiokarsinomda tümör proksimalinde safra yolu dilatasyonu ile safra kanalında polipoid defekt ve duvarda düzensizlik izlenir. Genelde tümör küçük ve yassıdır bazen kesitsel görüntülemesinde görünecek kadar büyük olabilir. Kitle duktus içinde kalır ve kalınlaşmış duvar istisnasız intaktır. Lümen içinde süprefisial olarak yayılma ve implant izlenebilir. Bu mukozal değişiklikler MRCP ile kısmen gösterebilse de tüm tutulumu bu yöntemle göstermek mümkün değildir. Ultrasonografide lümen içinde papiller yapılar izlenebilir. Primer sklerozan kolanjitte izlenen safra yolu dilatasyonu, safra tuzu birikimi ve

gölge vermeyen taş ve çamur oluşumuna neden olabilir; ve bu yapılar intraduktal CCA dan ayırt edilemeyebilirler (50).



**Şekil 38. Kitle formasyonu yapan kolanjiokarsinom örneği. Soldan sağa sırasıyla kontrastsız, arterial, portal venöz ve denge fazlarında postkontrast karaciğer MR görüntüleri izlenmekte. Kontrastsız tetkikte lezyonun kolanjiokarsinom için tipik, lobule konturlu, belirgin hipodens olduğuna, kapsül retraksiyonuna ve satellit nodüllere dikkat ediniz. Postkontrast incelemede ana lezyon ve satellit nodüllerde periferden santrale zamanla artan kontrastlanma ve geç fazda santal fibröz alanda kontrast tutumu kolanjiokarsinom için tipiktir (52).**

**Hepatik metastazlar:** Karaciğer metastazın en sık görüldüğü organdır. Karaciğer metastazları genelde multipledır. Hastaların %77'sinde her iki lobu da tutar ve yalnızca %10 hastada soliter metastaz mevcuttur (94).

Metastazların çoğunun hücresel ve interstisiyel sıvı miktarı karaciğer parankimine kıyasla daha yüksektir. Dolayısıyla T1AS'lerde hipointens, T2AS'lerde orta derece hiperintens izlenir (95). Çoğunluğu irregüler sınırlı olup inhomojen paternde izlenir. Likefaksiyon nekrozu ve ödem varlığı T2AS'lerde daha da yüksek sinyal artımına neden olur. Öte yandan koagülasyon nekrozu, fibröz matriks veya kalsifikasyon varlığında T2 sinyali düşer. Subakut lezyon içi kanama sonrası methemoglobin veya malign melanom ve multipl myelom metastazlarında olduğu gibi melanin vb. paramanyetik maddelerin varlığında T1AS'lerde sinyal intensitesi artar (94,96).

Solid metastazların bir özelliğide dual-multi-echo kullanılan ağır T2 ağırlıklı imajlarda belirgin sinyal kaybı göstermeleridir. Kist ve hemanjiomlarda ise bu sekanslarda nispeten sinyal artışı izlenir (97). Yalnızca kistik veya müsinöz metastazlar ağır T2AS'da bir miktar hiperintensite gösterebilirler (97)

Yaklaşık tüm metastazların %20'sinde ve kolorektal metastazların %50'sinde T2 AS'de, daha düşük intensitede hipointens nodülü saran parlak halo izlenir. Bu görünüm santral fibrozis veya nekroz ve cidarında peritümöral ödemden ziyade canlı tümör dokusundan kaynaklanır (97). Tümör vasküler veya bilier obstrüksiyon yapıyorsa

peritümöral ödem oluşabilir. Bu bulgu T1AS imajlarda izlenmez. Periferik halo bulgusu HCC'lerde de izlenebilse de benign noninflamatuvar lezyonlarda rapor edilmemiştir (95).

Genel olarak metastazların vaskülarizasyonu arteryel faz incelemelerdeki kontrastlanma derecesine göre sınıflandırılır. Bu fazda karaciğer parankimine göre daha parlaklaşanlar hipervasküler metastaz grubunda sınıflandırılır. Hipervasküler metastazlar hipovasküler metastazlara göre daha az sıklıkta izlenirler. Renal hücreli karsinomlar (RCC), karsinoid, pankreatik ada hücreli karsinom, sarkom, feokromositoma, melanom, tiroid karsinomları, koriokarsinomlar ve bazen meme kanseri hipervasküler metastaz nedenleri arasındadır. Küçük hipervasküler metastazlar genellikle homojen kontrastlanma ile karşımıza çıkarken daha büyükleri heterojen veya nekroz alanını kuşatan kontrastlanma ile kendini gösterebilir. Portal venöz fazda çoğu hipervasküler metastazlar izodens/izointens olarak izlenir; çünkü tümör hepatik arterden daha az da olsa kontrast alırken, karaciğer parankimi de portal venden kontrast alır (94).

Çoğu hepatik metastaz arteryel fazda hipovaskülerdir. Hipovasküler metastazlar yoğun sellülarite, fibrozis ve nekroz nedeniyle arteryel ve portal venöz beslenmesi zayıftır (98); dolayısıyla, karaciğer parankim kontrastlanmasının en yüksek olduğu ve metastaz için arteryel ve venöz beslenmenin en az olduğu portal-venöz fazda en belirgin olarak hipodens-hipointens olarak izlenirler.

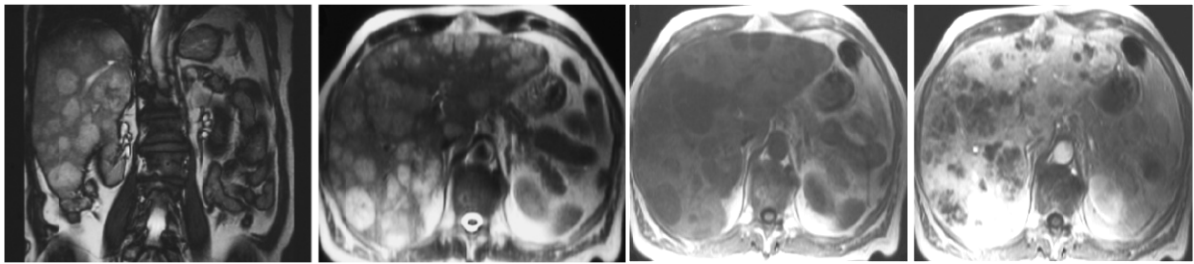
Kistik karaciğer metastazları müsinöz over CA, müsinöz kolon CA, sarkom, melanom, akciğer kanserleri, karsinoid tümörlerde izlenir (94).

**Hepatoblastom:** Pediatrik yaş grubunda en sık rastlanan hepatik neoplazidir. Genellikle 3 yaş öncesi saptanır ve ortalama sürvi 1 yıldır. Bu neoplazi sıklıkla konjenital bozukluk ve malformasyonlarla birlikte görülebilir. Diffüz ve multifokal formları da rapor edilmişse de genel olarak solid, soliter ve lobule şekilli iyi sınırlı kitle olarak görüntülemeye yansır. Nekroz ve kalsifikasyon sıklıkla izlenir (94).

**Anjiosarkom:** Yetişkinlerde en sık görülen mezenkimal malignite olup tüm karaciğer neoplazilerinin %2'sini oluşturur. Genellikle 6-7'nci dekatta izlenir. Endotel hücrelerinden orijin alır. Birtakım kimyasal madde (inorganik arsenik, vinil klorid) radyasyon maruziyeti ile ilişkilidir. Ayrıca hemokromatozis, von Reckinghausen hastalığı, ve alkolik siroz ile asosiyasyon da bildirilmiştir (62). Tanı esnasında çoğu hastada en sık akciğer ve dalağa olmak üzere uzak metastaz mevcuttur. Soliter kitleden multipl dissemine intrahepatik metastazlara

değin geniş spektrumda izlenir. Tümörler genellikle karaciğer yüzeyine lokalizedir. Akut başlangıç, kimyasal karsinojen maruziyeti, tümör boyutunda hızlı artış hepatik anjiosarkomu düşündürmeli ve biyopsiden uzak durulmalıdır (62).

Kontrastsız BT incelemede anjiosarkomlar nonspesifik düşük atenuasyonda izlenir. yakın zamanlı hemorajiye bağlı hiperdens alanlar içerebilir. Eski tarihli hemorajilerle nekrotik-kistik alanlar izlenebilir. Manyetik rezonans görüntülemeye T1AS'lerde hipointens izlenirken; hemorajiye bağlı hiperintens odaklar içerebilir. Postkontrast periferik yoğun kontrastlanma izlenir (62). Anjiosarkom örneği Şekil 39' da (62) gösterilmiştir.



**Şekil 39. Anjiosarkoma örnek. Soldaki ilk iki koronal ve aksiyel T2A imajlarda karaciğerde çok sayıda iyi hiperintens lezyon izlenmektedir. Lezyon T1AS'lerde hipointens, postkontrast incelemede periferik ağırlıklı inhomojen yoğun kontrastlanma izlenmektedir (62).**

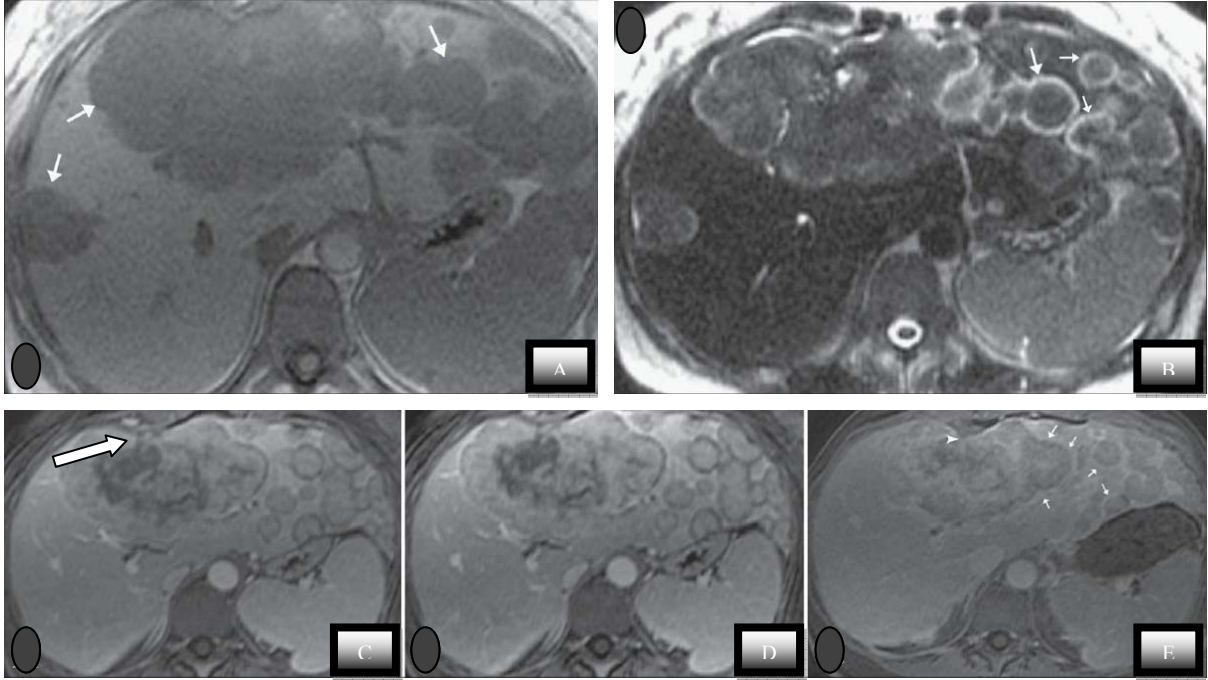
Her iki lezyon da kan dolu vasküler boşluklar içerdiğinden anjiosarkomun sinyal intensite özellikleri hemanjioma benzer izlenebilir. Ancak anjiosarkomun periferik kontrastlanması hemanjiom derecesinde yoğun ve hemanjiomdaki gibi periferik kesintili ve globuler tarzda değildir (62).

**Epithelioid Hemanjiendothelioma(EHE):** Yetişkinlerde, genellikle de kadınlarda görülen ve akciğer, karaciğer, yumuşak doku veya kemikte çıkabilen vasküler orjinli malign neoplazidir. Bu tümör genelde 6 aylıkken görülen infantil hemanjiendotheliomadan farklıdır.

Daha küçük multipl nodüler lezyonların birleşerek geniş konglomere kitle oluşturduğu düşünülmektedir. Tutulmayan karaciğer kesimlerinde hipertrofi izlenir. Portal ve hepatik ven dalları aracılığı ile yayıldığından genellikle karaciğer periferinde gelişirler. Bu solid tümörlerde karakteristik olarak dens fibrotik santral kesim ve periferik hiperemik cidardan oluşur. Karaciğer kapsül retraksiyonu izlenebilir (62).

Daha çok periferik yerleşimli olması, tümör içi kalsifikasyonlar, kapsül retraksiyonu, tutulmayan karaciğer kesimlerinde kompensatuar hipertrofi, portal ve hepatik ven invazyonu,

konsantrik zonlar içermesi ve birbiri ile birleşme eğiliminde nodüler lezyonların izlenmesi EHE tanısını destekler (99,100). Şekil 40’da EHE örneği (101) gösterilmiştir.



**Şekil 40. Epitelioid hemanjiendothelioma örneği. T1AS imaj (A) ve T2AS imajda (B) karaciğer her iki lobda birleşme eğiliminde çok sayıda yuvarlak nodül izlenmektedir. Postkontrast incelemelerde büyük lezyonda arteriyel (imaj C) ve portal fazda (imaj D) giderek güçlenen periferik kontrastlanma ile imaj E’de santral ve ince periferik geç faz kontrastlanma izlenmekte. Ayrıca büyük lezyon komşuluğunda kapsül retraksiyonuna (imaj C’de büyük ok) dikkat ediniz (101).**

Santral kontrastlanmayan fibröz alanı saran periferik kontrastlanma izlenir. Kontrastlanan periferik alan dışında bazen geç kontrastlanan hipointens-hipodens (101) halka izlenebilir. Geç fazda santralde kontrastlanma saptanabilir (99, 100). Farklı histolojilere denk gelen sinyal intensitesinde konsantrik değişiklikler hem T1 hem de T2AS’de izlenir. T1AS’lerde oldukça düşük sinyalli periferik halka ile çevrili hipointens lezyon veya santral ince düşük sinyalli alanlar içeren hipointens ve T2AS’lerde heterojen yüksek sinyal zemininde santralinde bağ doku, kalsifikasyon, nekroza bağlı düşük sinyal bu lezyonlarda izlenir (62).

## MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

### Manyetik Rezonans Görüntülemenin Temel Fizik Prensipleri

Manyetik rezonans görüntüleme, manyetik bir alanda elektromanyetik radyo dalgalarının vücuda gönderilmesi ve geri dönen sinyallerin görüntüye dönüştürülmesi temeline dayanan bir görüntüleme yöntemidir. Yumuşak doku kontrast çözümü en yüksek olan radyolojik görüntüleme tekniğidir.

Atomların çekirdek yapısını proton ve nötron adı verilen nükleonlar oluşturur. Bütün nükleonlar kendi etrafında devamlı olarak spin hareketi denilen dönüşler yaparlar. Bu spin hareketleri sayesinde nükleonlar doğal bir manyetik alan oluştururlar. Dış manyetik alanların yokluğunda bu momentler rastgele dağılmıştır (102). Tek sayıda nükleon içeren atomlarda net bir manyetik dipol hareketi bulunur. Manyetik rezonans görüntüleme sinyali kaynağı olarak tek sayıda nükleon içermesi ve biyolojik yapılarda fazla miktarda bulunması nedeniyle hidrojen atomu (H<sup>+</sup>) kullanılır. Normalde dokularda rastgele dağılmış olan H<sup>+</sup> dipolleri güçlü bir manyetik alana yerleştirildiklerinde, dış manyetik alana paralel ve antiparalel dizilim gösterirler. Paralel dizilim daha az enerji gerektirdiği için, atomlardan biraz fazlası bu dizilimi antiparalel dizilime tercih eder ve böylelikle net manyetik vektör ana manyetik alana paralel olur (102,103). Buna longitudinal magnetizasyon denir. Protonlar kendi etraflarındaki spin hareketine devam ederken, bir yandan da dış manyetik alanın gücü ile orantılı olarak bu manyetik vektörün aksı etrafında salınım (precession) hareketi yaparlar. Salınım hareketinin frekansı Larmour denklemleri ile belirtilmiştir:

$$f = \gamma \cdot B_0$$

f = Salınım frekansı (MHz/sn),  $\gamma$  = Gyromanyetik sabite (MHz/Tesla),  $B_0$  = manyetik alanın gücü (Tesla)

Dokunun net manyetik vektörü (longitudinal manyetizasyon) dış manyetik alana paralel olduğu için ondan sinyal alamayız. Sinyal alabilmek için manyetik vektörün 90° radyofrekans (RF) pulsu ile transvers plana yatırılması gerekir. Radyofrekans pulsu ana manyetik alan gücünde ve dokuya özgü Larmour frekansı ile uygulanır (103). Oluşturulan yeni durum transvers manyetizasyon adını alır ve RF pulsu kesildiğinde protonlar önceki düşük enerjili durumlarına dönmeye başlarlar. Bu sırada protonların transvers manyetizasyon sağlandığında gösterdikleri faz uyumu da bozulmaya başlar ve longitudinal manyetizasyon

tekrar artar. Bu değişim “free induction decay” (FID) adını alır ve sinyal kaydı bu sırada gerçekleşir. Alıcı sargılar tarafından algılanan sinyaller alternatif akıma ve sonra da bilgisayar yardımıyla görüntüye dönüştürülür (102,103).

90° RF pulsu verildikten sonra ana manyetik alan yönündeki longitudinal manyetizasyonun %63'ünün yeniden kazanılması için gereken süre T1 relaksasyon zamanı olarak isimlendirilir ve bu süre ana manyetik alanın gücü ile dokuların iç yapı özelliklerine göre değişir. T1 süresi hızlı olan dokular (yağ gibi) parlak (hiperintens), T1 süresi uzun olan dokular ise, beyin omurilik sıvısı (BOS) gibi, düşük intensitede (hipointens olarak) görülürler (10).

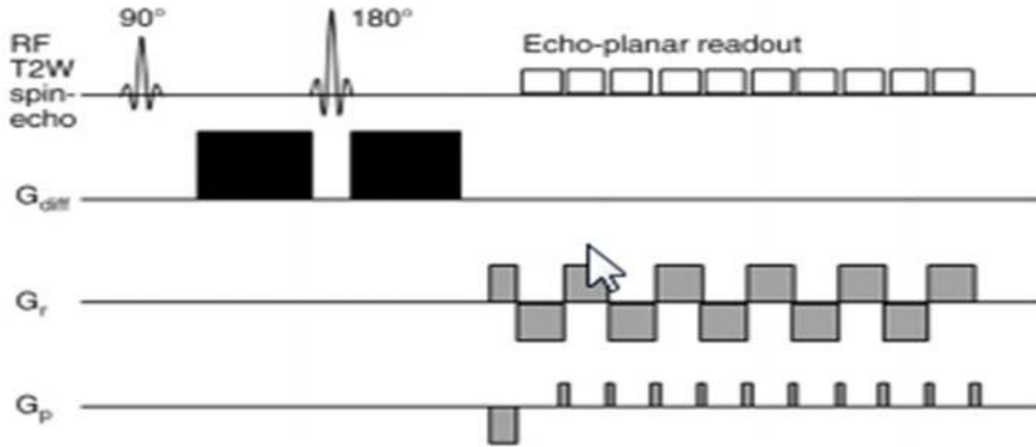
90° RF pulsu verilmesinden hemen sonra transvers manyetizasyonun gücü, 90° pulstan önceki longitudinal manyetizasyonun gücüne eşittir. Aynı zamanda protonlar arasında faz uyumu (in faz) oluşmuş durumdadır. Radyofrekans pulsu kesildikten hemen sonra ise protonlar arası etkileşimler sonucu faz birlikteliği bozulur ve faz kaybı oluşmaya başlar. Transvers manyetizasyon azalır ve başlangıç değerinin %37'si seviyesine inmesine kadarki süre T2 relaksasyon zamanı olarak adlandırılır. T2 süresi iç ve dış manyetik alan inhomojenitelerinden etkilenir, dış manyetik alan gücünden bağımsızdır. Gerçek T2 süresi sadece dokuların fiziksel özelliklerinden etkilenir. Hem dış alan manyetik inhomojenitelerinden, hem de dokuların fiziksel özelliklerinden kaynaklanan relaksasyona T2\* relaksasyon denir (102,103).

### **Karaciğerde Difüzyon Ağırlıklı Görüntülemenin Fizik Prensipleri**

Fiziksel bir durum olan difüzyon su moleküllerinin ısıya bağımlı rastgele hareketleridir. Bir su kabı içerisinde su molekülleri ısı ajitasyonu ile serbest difüzyon gösterirler (3 boyutlu Gaussian dağılımı ile). Gaussian dağılımının genişliği geçen zaman ile genişler ve birim zamanda bu genişliğin küpkökü difüzyon katsayısı (diffusion coefficient =D) birimlerini verir. Dokularda ise görünen difüzyon (apparent diffusion) gözlemlenir; çünkü su moleküllerinin difüzyonu hücre membranları ve makromoleküller ile etkileşimleri ve kapiller perfüzyona bağlı hareket nedeniyle modifiye olur. Bu durumda ölçülen difüzyon katsayısı da görünen difüzyon katsayısı (apparent diffusion coefficient=ADC) adını alır (38).

Difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme görüntü kontrastını farklı dokulardaki protonların (primer olarak sudaki protonlar) mobilite farklılıklarından yola çıkarak yaratır. Oldukça sellüler dokularda (örneğin tümör dokuları), ekstrasellüler boşluların çok tortüyoğ olduğu ve hidrofobik hücre membranlarının daha yoğun olduğu durumlarda su moleküllerinin ADC'si

sınırlanır. Böyle ortamlarda su difüzyonu nispeten “sınırlanmış” denir. Tersine kistik veya nekrotik dokularda su moleküllerinin ADC’si nispeten “serbest” tir. Dolayısıyla DAMR görüntüleme doku sellülaritesi ve hücre membran bütünlüğünü yansıtmaya kendine özgüdür (104).



**Şekil 41. Spin eko eko-planar difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme için gradyant veri kazanım şemasını gösteren örnek. 180 derece refokus pulslarının her iki yanına yerleştirilen difüzyon-hassaslaştırıcı gradyentlere (siyah kutular ile temsil edilmekte) dikkat ediniz.**

Stejskal ve Tanner (105) sıvı difüzyonunu gözleme ve ölçmek için MR deneyini açıklayan ilk kişilerdir. 180 derece refokus pulsunun her iki yanına difüzyon sensitize edici simetrik gradian ekleyerek Standart T2 ağırlıklı görüntülemeyi modifiye ettiler (şekil 41) (38).

Hareket eden su molekülleri ilk difüzyon sensitize edici pulse ile faz shift kazanırlar ve hareket nedeniyle ikinci gradian ile tamamiyle eski faza gelemesler. Dolayısıyla su difüzyonunun varlığı DAMRG’de sinyal kaybı olarak izlenir (38):

Difüzyon ağırlıklı sekans bir yönde, belli zamandaki net su deviniminin ölçümüne olanak sağlamaktadır. Örneğin “x” yönünde su devinimini ölçmek için “x” yönünde büyüklüğü birbirine eşit olan, karşıt yönde iki gradient pulsu kullanılır. Ama bu iki dengeli gradientin kuvveti “x” yönü boyunca artar. Bu nedenle vokseldeki su moleküllerinin “x” yönünde net bir devinim yok ise iki dengeli gradient birbirlerini sıfırlar. Bu vokselde sonuçta oluşan sinyal intensitesi, difüzyon ağırlıklı gradientlerin kullanılmadığı sekanslarda elde edilen sinyal intensitesine eşit olur. Ama su moleküllerinin “x” yönünde net bir devinimi varsa, ilk uygulanan gradient pulsu belli bir su molekülünü belli bir “x” lokalizasyonunda etkilerken milisaniyenin onda biri kadar kısa bir sonra uygulanan ikinci gradient pulsu aynı

molekölü başka bir “x” lokalizasyonunda, dolayısıyla farklı bir kuvvette etkiler. Artık bu iki gradientin oluşturdıkları sinyalin büyüklükleri eşit olmayıp birbirlerini sıfırlamazlar. Sonuçta bu su molekülleri diğer hareketsiz olanlar gibi aynı fazda salınmayıp farklı fazlarda salınacaklarından sinyal oluşumuna katkıda bulunmayacak ve ilgili vokselde sinyal kabı izlenecektir (103,105).

Bu sekansların sensitivitesi uygulanan gradientler doğrultusunda olduğundan en az üç farklı yönde gradient uygulanır; ve 3 yönde difüzyon ölçümlerinden yararlanılarak “global difüzyon ağırlıklı” difüzyon görüntüsü (“trace” imaj) elde edilir (106).

Biyofizik yönünden bakacak olursak DA görüntüleme voksel içindeki su moleküllerinin mikroçevresine odaklanan bir görüntüleme yöntemidir. Suyun difüzyon hareketi mikroçevresinde hücre membranları, makromoleküller, fibröz yapı vb. çeşitli engellerle karşılaşır. Suyun homojen difüzyonuna izin vermeyen bu engeller doku tipine göre değişiklikler göstereceği gibi bazı patolojik süreçlerde (intraseküller ödem, abseler, tümör gibi) modifiye olurlar. Ekstraseküller sıvı DAG'nin asıl objesidir. İlgili alandan elde ettiğimiz su difüzyon bilgileri su moleküllerinin içinde bulunduğu ortam hakkında bize indirekt bilgi verir (38,107). Basitçe söyleyecek olursak su moleküllerinin rastgele yer değiştirmesini 3 tipe ayırabiliriz; serbest difüzyon, kısıtlanmış izotropik difüzyon, kısıtlanmış anizotropik difüzyon (107).

Serbest difüzyonda su molekülleri bütün yönlerde serbestçe difüze olabilir. Genel olarak malign dokulardan farklı olarak sekülleritesi çok yoğun olmayan normal dokularda difüzyon daha serbesttir.

Kısıtlanmış izotropik difüzyon; intraseküller ödem, hiperseküller malign dokularda olduğu gibi ekstraseküller boşlukların küçüldüğü su moleküllerinin rahat hareket ortamına sahip olmadığı durumlarda belli bir yön ayırımı olmaksızın (izotropik) genel olarak su difüzyon kapasitesinde azalmadır. Bu durumda su molekülleri ilk sensitize edici gradient ile bir miktar hareket etseler dahi çok fazla etrafa dağılamazlar. Bu durumda ters yönde uygulanan ikinci gradient, ilk difüzyon sensitize edici gradient ile oluşan salınım (precession) hareketindeki faz bozunum ikinci ters yönde gradient ile aynı derecede kuvvet etkiyeceğinden normale çevrir bu durumda su molekülleri buldukları vokselde alınan sinyale aynı fazda olmaları ile katkıda bulunacak ve sinyal kaybı izlenmeyecektir.

Kısıtlanmış anizotropik difüzyon belirli bazı dokular su moleküllerinin hareketini belirli yönlerle kısıtlayan anatomik ve histolojik özelliklere sahiptir. Bunlarda difüzyon yalnızca bazı uzaysal yönlerde kısıtlanmıştır (anizotropi). Örneğin sinir lifleri birbirine paralel

akson demetlerinden oluşurlar ve konsantrik yerleşimli myelin tabakası su moleküllerinin transvers difüzyonunu kısıtlar. Kısıtlanmış anizotropik difüzyon özelliğinden yararlanarak Difüzyon Tensor MR görüntüleme ile sinir liflerin merkezi sinir sistemi ve vücuttaki diğer alanlarda anatomik seyirleri indirekt olarak haritalandırılabilir (106).

### **Difüzyon Ağırlık Derecesi ve ADC**

Difüzyon ağırlıklı görüntülerde dokunun voksel başına sinyal yoğunluğu aşağıdaki formülle hesaplanabilir

$$SI = SI_0 \times \exp(-b \times ADC)$$

SI<sub>0</sub>: T2 ağırlıklı görüntüdeki sinyal intensitesi, ADC: Su molekülünün görünür difüzyon katsayısı, b: Difüzyon duyarlılık faktörüdür.

Manyetik rezonans sekansının difüzyona olan sensitivitesi, difüzyon kodlama dalga formlarına kendine özgü matematiksel bir bağı olan, b değeri değiştirilerek değiştirilebilir. b değeri gradient değerinin karesi, gradient difüzyon süresinin karesi ve yaklaşık 2 puls arası zaman süresi ile orantılıdır (38):

$$b \text{ (sn/mm}^2\text{)} = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3)$$

( $\gamma$ =gyromanyetik oran, G=difüzyon gradyan büyüklüğü,  $\delta$ =gradyan difüzyon uzunluğu,  $\Delta$ = difüzyon zamanı)

Bu denklemde sinyalin difüzyon ağırlığı (“b” değeri) yani uygulanan ekstra gradient pulsunun gücü ve süresi belirlenir. Uygulanan gradientler ne kadar güçlü olursa ve/veya ne kadar uzun süre uygulanırsa b faktörü okadar büyük olur. b faktörünü difüzyon derecesini yükseltmek için TE (echo time) süresini uzatma etkisi olan gradient uygulama süresini artırmak yerine güçlü gradient kullanmak, uygulanan gradientler arası boşluğu uzatma ihtiyacından kurtaracağından avantajlıdır (106).

Elde edilen görüntü difüzyon ağırlıklı olmakla birlikte görüntünün kontrastının bir kısmı diğer mekanizmalarla (T2 relaksasyon ve kapiller perfüzyon) oluşmaktadır. Bu nedenle doku mikrostriktürünü değerlendirmede önemli olan intrinsik dokuya özgü ADC değerleri ile günümüz MR platformlarında yarıotomatize olarak gerçekleştirilen ADC haritalaması önem taşır (38).

$$ADC = \ln(SI_0/SI) / b,$$

$SI_0 = b \cdot 0$  için sinyal intansitesi,  $SI =$  daha yüksek  $b$  değeri için sinyal intansitesi

Yukarıda verilen eşitliğin gösterdiği gibi ADC'nin belirlenebilmesi için en az iki "b" değeri gereklidir. "b" değeri  $0 \text{ sn/mm}^2$ 'de görüntü T2 etkisi ile oluşmakta, "b" değeri düştükçe görüntünün difüzyon etkisi azalmakta ve daha çok T2 etkisi ortaya çıkmaktadır. "b" değeri arttıkça görüntüde difüzyonun etkisi artmaktadır. Difüzyon ağırlıklı görüntülerdeki sinyal intansitesi sadece doku içindeki suyun difüzyon özelliklerinin bir sonucu olmayıp, aynı zamanda T2 uzaması gibi diğer özelliklere de bağlıdır. İncelenen dokudaki difüzyon ağırlıklı görüntülerde izlenebilen fakat ADC haritasında görülmeyen T2 uzamasının ek katkısına "T2 parlama etkisi" ("T2 shine through") denir. ADC görüntüleri T2 etkisinden arındırılmış olup difüzyon kısıtlaması ile "T2 parlama etkisini" ayırt etmektedir. T2 parlaması sorununu önlemek için DAG'deki T2 etkisini ortadan kaldırmak gerekir. Her voksel için T2 etkisini ortadan kaldıran matematiksel hesaplamalar yapılarak ADC ("görünen difüzyon katsayısı") haritası elde edilir (108,109).

Her bir  $b$  değerindeki imajlar görsel olarak değerlendirilebilir. Ayrıca iki veya daha fazla  $b$  değeri ile difüzyon çalışması dokuların ADC değerlerinin (su moleküllerinin mobilite derecesinin) kantifiye edilmesine imkan verir. ADC hesaplaması genellikle klinik MR sistemlerinde otomatize edilmiştir. Bu matematiksel olarak difüzyon imajda her bir voksel için, sinyal intansitesi ile  $b$  değeri arasındaki ilişkinin logaritmik olarak uyumlanması ile yukarıda gösterilmiş olan formül ile elde edilir (38). Her bir vokselde bu ilişkiyi açıklayan grafinin eğimi ADC'yi temsil eder. Her bir voksel için hesaplanmış ADC değerleri genellikle parametrik harita olarak sergilenir. Bu haritaya ROI ("Region of interest", ilgi alanı) çizilerek su difüzyon yetisini yansıtan ortalama ADC değerleri kaydedilebilir (38).

ADC haritası sinyali oluşturan yalnızca difüzyon büyüklüğü olduğu için bu harita difüzyon yönü ve T2 etkisinden bağımsızdır. ADC haritası, ölçülen difüzyon büyüklüğünün mutlak değerini gösterir; yani kısıtlanmış difüzyon = düşük ADC değeri = düşük sinyal; hızlı difüzyon = yüksek ADC değeri = yüksek sinyal olarak izlenir. ADC haritası sinyal değerlerinin DAG'dekinin tam tersi olduğuna dikkat edilmelidir; yani kısıtlanmış difüzyon DAG'de yüksek ve ADC haritasında düşük sinyalli; hızlı difüzyon DAG'de düşük, ADC haritasında ise yüksek sinyalli izlenir (109). Uygulamada DAG'in, T2 ağırlıklı görüntü ve ADC haritası ile birlikte yorumlanması yararlıdır.

### **Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme Teknikleri**

Yüksek hareket duyarlılığı, difüzyon ağırlıklı sekansların genel problemidir. Bu sekanslar mikroskopik su difüzyon hareketine duyarlı olduğu için, görüntülenen objenin makroskopik hareketine de oldukça duyarlıdır. Tetkikin uzadığı durumlarda daha sık rastlanan hasta hareketi yanında kalp atımı, BOS veya solunum nedeniyle olan ufak hareketler bile görüntünün bozulmasına sebep olabilir. Difüzyon ağırlıklı incelemede hareket etkisini azaltmak gerekmektedir (21,110-112). Ayrıca moleküler difüzyon mesafesinin saptanabilen en küçük uzaklığı gradiyent pulslarının gücüne bağlıdır. Bu nedenlerle difüzyon ağırlıklı görüntüleme çekim süresini kısaltan, yeterli sinyal kazanımına izin verecek stabil ve güçlü gradiyent pulsları sağlayabilen donanımlara ihtiyaç vardır.

Difüzyon ağırlıklı Echo-Planar Görüntüleme (EPG) en sık kullanılan, yaklaşık 100 ms'de bir tam görüntü elde edebilen hızlı bir DA görüntüleme tekniğidir (38,113). Bu nedenle EPG sekansı hareket artefaktlarına daha az duyarlıdır. Spin eko EPG'da difüzyon ağırlıklı görüntüleme elde etmek için bir çift difüzyon gradyenti gerekir. Beynin difüzyon ağırlıklı görüntülenmesinde çok sıklıkla kullanılmakla birlikte; geometrik bozulmaya yol açan duyarlılık nedeniyle kemik iliği patolojilerinde kullanılması zordur. Bu sekansa gerektiğinde solunum ve ve/veya kalp atımını gözleyen navigatör ekoların ve uygun zaman parametrelerinin eklenmesiyle daha kaliteli imajlar elde edilebilir. Aynı zamanda DA-EPG (Difüzyon ağırlıklı eko planar görüntüleme) diğer karışık sinyalleri elimine ederek kesin difüzyon etkisinin hesaplanmasına olanak sağlar (105). Buna ayrıca paralel görüntü kazanım teknikleri de eklenmesiyle sekans süresi, TE daha da kısaltılabilir ve belli bazı artefaktları da elimine etmek dolayısıyla imajların kalitesi daha da artırılabilir (114).

Difüzyon görüntüleme özelliikle karaciğerde izlenebilen psödoaniizotropi artefaktı söz konusudur. Bu artefakt gardiant yönündeki farklılıklara bağlı olarak oluşan lokalize sinyal kayıplarıdır. Bu ilk bakışta karaciğerde lokalize difüzyon artımına neden olabilecek histolojik özellik hiçbir zaman bulunmasa da anizotropiye benzemektedir (psödoanizotropi). Bu artefaktın yoğun olduğu kesitlerde ADC ölçümlerinin normalden yüksek çıktığı gösterilmiştir (115).

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

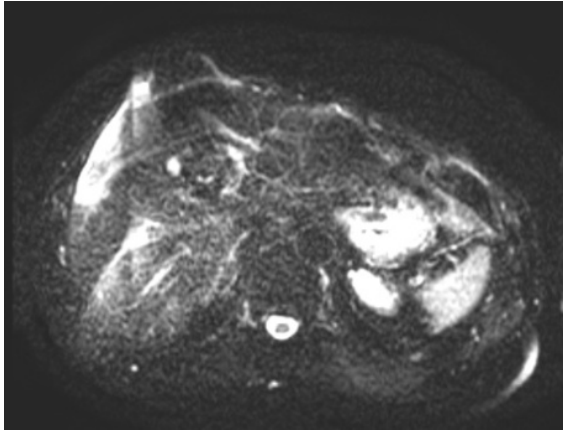
Bu çalışma retrospektif yöntemle gerçekleştirildi. Mayıs 2010-Temmuz 2011 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda çeşitli nedenlerle üst batin MRG tetkiki yapılan ve  $b=0$ 'a (T2AS) ek olarak  $b=500$  yada  $b=1000$  değerlerinden en az birinde veya ikisinde DAG yapılmış ve karaciğerinde solid lezyon saptanan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Ayrıca hastaların çoğunluğunda  $b=50$  değerinde de DAG mevcut idi. Çalışmaya, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilimsel Araştırma Değerlendirme Komisyonu'nundan onay alınarak başlanmış olup etik kurul kararı ekte sunulmuştur (Ek-1).

Retrospektif olarak değerlendirmeye alınan hastalardan tetkikin yapıldığı zaman öncesinde kemoterapi (KT) almış olanlar, KT'ye bağlı doku mikrostrüktür özellikleri değişeceğinden ve ADC değerleri benign lezyonlara benzeyebileceğinden (116-121) çalışmaya dahil edilmedi. Bununla birlikte kemoterapiye rağmen RECIST (version 1.1) (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kriterlerine göre progresyon gösteren hastalardaki (yani eski lezyonlarında progresyon gelişen ve yeni lezyonlar ortaya çıkan hastalar) yeni lezyonlar çalışmamıza dahil edildi.

Merkezimizde difüzyon ağırlıklı görüntüleme çekimleri genel olarak navigatör kullanılmadan serbest solumda, nefes tutabilen hastalarda nefes tutumlu çekim yapılmakla birlikte belirgin düzensiz solunumu nedeniyle bazı hastalarda navigatör ile solunum takibi (solunum tetikli görüntüleme) uygulanarak çekimler yapıldı. ADC ölçümleri hareket artefaktlerine sensitif olduğundan görüntülerinde hareket artefaktının olduğu hastalar dışlandı. Solunuma bağlı hareket artefaktına örnek Şekil 42'de gösterilmiştir. Çalışmaya kabul edilen hastalarda da difüzyon ağırlıklı imajlarda hareket artefaktının izlendiği kesitler üzerinden

ölçüm yapılmadı. Karaciğerin DA görüntülemesine özgü bir artefakt olan psödoanizotropi artefaktı, yoğun olduğunda ölçülen ADC değerleri normalden yüksek olarak hesaplanacağından (115) yoğun psödoanizotropi artefaktı görülen olgular çalışma kapsamına alınmadı. Çalışmaya kabul edilen hastalarda ise lezyona ait ortalama ADC hesaplanırken psödoanizotropi artefaktı olan kesitler ölçüme dahil edilmedi. Psödoanizotropi artefaktının ADC ölçümüne etkisine dair örnek olgu örnekleri içerisinde örnek 67’de gösterilmektedir. Karaciğer sol lob lateral segment ve sol lob segment 4a yerleşimli kalbe yakın komşulukta olan lezyonların difüzyon ve ADC ölçümleri kalp atımlarından etkileneceğinden (21,111,122) çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca karaciğer sağ lobdan sol loba uzanan büyük lezyonlarda segment 4a ve sol lob lateral segment komponentleri ölçüme dahil edilmedi. ADC sinyal değerlerini ölçmek için çok küçük olduklarından ve normal karaciğer parankimi ile oluşabilecek parsiyel volüm etkisine bağlı yanlış ölçümlerden kaçınmak için 1cm’den küçük lezyonlar da çalışma kapsamına alınmadı.

Yukarda saydığımız kriterler göz önüne alındığında retrospektif inceleme sonucu Mayıs 2010-Temmuz 2011 tarihleri arasında merkezimizde DAG yapılmış ve karaciğerinde solid lezyon izlenen hastalar içerisinde 45’i erkek, 29’u kadın olmak üzere 74 olguda toplamda 37 benign ve 92 malign lezyon çalışmaya dahil edildi.



**Şekil 42. Difüzyon ağırlıklı görüntülemeye solunum artefaktına ait örnek**

Tüm hastaların (n=74) konvansiyonel MRG ve DAG incelemeleri 1, 5-Tesla süperiletken mıknatıslı MR cihazı (Excite 2.0, GE MEDICAL SYSTEMS Signa HDxt GEHC/GEHC Excite II) ile gerçekleştirildi. Cihazın maksimum gradyent gücü 32 mTesla/m ve gradient güç ivmelenmesi (slew rate) 120mT/m/sn idi. Cihazın 3 aylık rutin bakımları, cihazın çekim kalibrasyon ayarları dahil olmak üzere yapılmış idi.

Difüzyon ağırlıklı sekans görüntüleri; TR/TE: 4800/68 ms; yatış açısı: 90°; kesit kalınlığı: 5, 5 mm; FOV: 430 mm, NEX: 128x128/4.00 parametreleri kullanılarak aksiyal planda, single-shot eko-planar sekansa, her 3 yönde (x, y, z) aynı güçte difüzyon duyarlı gradiyentler uygulanarak elde olundu. Sinyaller 8 kanallı vücut sarmalı kullanılarak ekoplanar okuma ile elde olundu. Alınan sinyaller 2D Fourier transformasyon ile işlendi. Sekansın görüntü kümesindeki ilk seriyi eko-planar spin eko T2 ağırlıklı görüntüler (b=0), sonraki 3 seriyi ilk seriye x, y ve z yönlerinde her biri için ayrı ayrı difüzyon duyarlı gradiyentler uygulanmış görüntü verileri ve bu 3 yöndeki difüzyon verilerinden hesaplanarak elde edilen izotropik görüntüler oluşturmaktaydı. İzotropik görüntüler x, y, z yönlerinde ölçülen sinyal intensitelerinin çarpımının küp kökü alınarak cihaz tarafından oluşturulan ve yöne bağlı sinyal değişikliklerini ortadan kaldıran “trace imaj” (üç difüzyon gradyan yönünde elde edilen imajların ortalama imajları) görüntülerden ibaretti. Cihazın sahip olduğu ve DAG’de imaj kalitesini artıran paralel görüntüleme (123,124,125) opsiyonu çekimlerde uygulandı.

Hastalara T1 ve T2 ağırlıklı konvansiyonel MR sekanslarına ek olarak 3 farklı b değerinde difüzyon ağırlıklı üst batın çekimi yapıldı. Aksiyel ve koronal planda T1 ve T2 ağırlıklı görüntüleri takiben difüzyon ağırlıklı görüntüleme sonrasında da dinamik kontrastlı MRG uygulandı.

Hastalardan elde edilen görüntüler ayrı bir çalışma istasyonu Advantage Workstation 4.1’e (GE MEDICAL SYSTEMS) aktarıldı. Görüntü işleme yazılımı (Functool) kullanılarak  $ADC \text{ mm}^2 / s = 1/b1 \times \ln [IS (b0) / IS (b1)]$  eşitliğindeki algoritmaya göre ikili b değerlerinde (b=0, b=50; b=0, b=500 ve b=0, b=1000) otomatize olarak her bir “trace” imaj kesitine ait ADC değerleri hesaplanmış ve ADC haritaları oluşturulmuştur.

Yukarıda belirtildiği gibi ADC ölçümü için en az iki b değerinde gradient gücünde elde edilmiş imaj ve verilerden elde edilir. Bizim çalışmamızda b=0 ve b=50, b=0 ve b=500, b=0 ve b=1000 değerleri kullanılarak üç ayrı ADC haritalaması yapıldı. Ancak pratik olarak bu çalışmada ADC ölçümünün hangi b değerlerine göre olduğu tariflenirken b=0 dışındaki değere göre isimlendirmekteyiz. Örneğin b=0 ve b=500 kullanılarak ölçülen ADC değerini “b=500 de ölçülen ADC değeri” olarak isimlendirdik.

Görünen difüzyon katsayısı (ADC) haritaları üzerinden sayısal değerlendirme için, T2 ağırlıklı görüntüler, dinamik kontrastlı incelemeler ve DAG’nin “trace” imajları rehberliğinde belirlenen alanlardan ölçümler yapıldı: ADC harita görüntüleri üzerinde ROI (region of interest) kullanılarak her bir lezyonun solid kısmının en az 2/3’ünü kapsayacak şekilde, solunuma bağlı hareket artefaktının izlenmediği her lezyon kesitinden ölçüm yapıldı. Ancak

lezyon büyükse ve sol lob lateral segment ve segment 4a komşuluğuna uzanan komponent içeriyor ise ROI bu komponentleri içermeyecek şekilde yerleştirilmiştir. Nekrotik-kistik alanlar asıl lezyona özgü intrinsik mikrostrüktürel yapıya ait bilgi vermektense malign lezyonlarda ve bazen de solid benign lezyonlarda karşılaşılabildiğimiz ve nerede gelişirse gelişsin iç yapı özellikleri birbirine benzeyen ve lezyonların kendisine özgü olmayan kesimleridir. Bu nedenle ölçüm yapılacak lezyon alanı belirlenirken, kontrastlı incelemelerde ve difüzyon ağırlıklı sekanslarda (“trace” ve ADC haritaları birlikte değerlendirilerek) ayırt edilen kistik-nekroz alanlarından ve yine benzer nedenlerden dolayı kitle içinde kalan dilate duktal-kistik yapılardan (dilate safra yolu ve safra kesesi gibi) ve ayırt edilebilen major vasküler yapılardan (sağ ve sol ana portal ven, ana hepatik venler gibi) sakınılarak ADC ölçümleri yapıldı. Ölçüm yapılacak yerin seçimine ait örnekler olgu örnekleri 64, 65, 66 da değinilmiştir. Boyutu 1-2 cm çapta olan lezyonların ADC değeri tek bir ROI kullanılarak ölçüldü.

Her bir hastada lezyon boyutu aksiyel kesitte en uzun aksında postkontrast T1AS ve/veya T2AS kullanılarak ölçüldü.

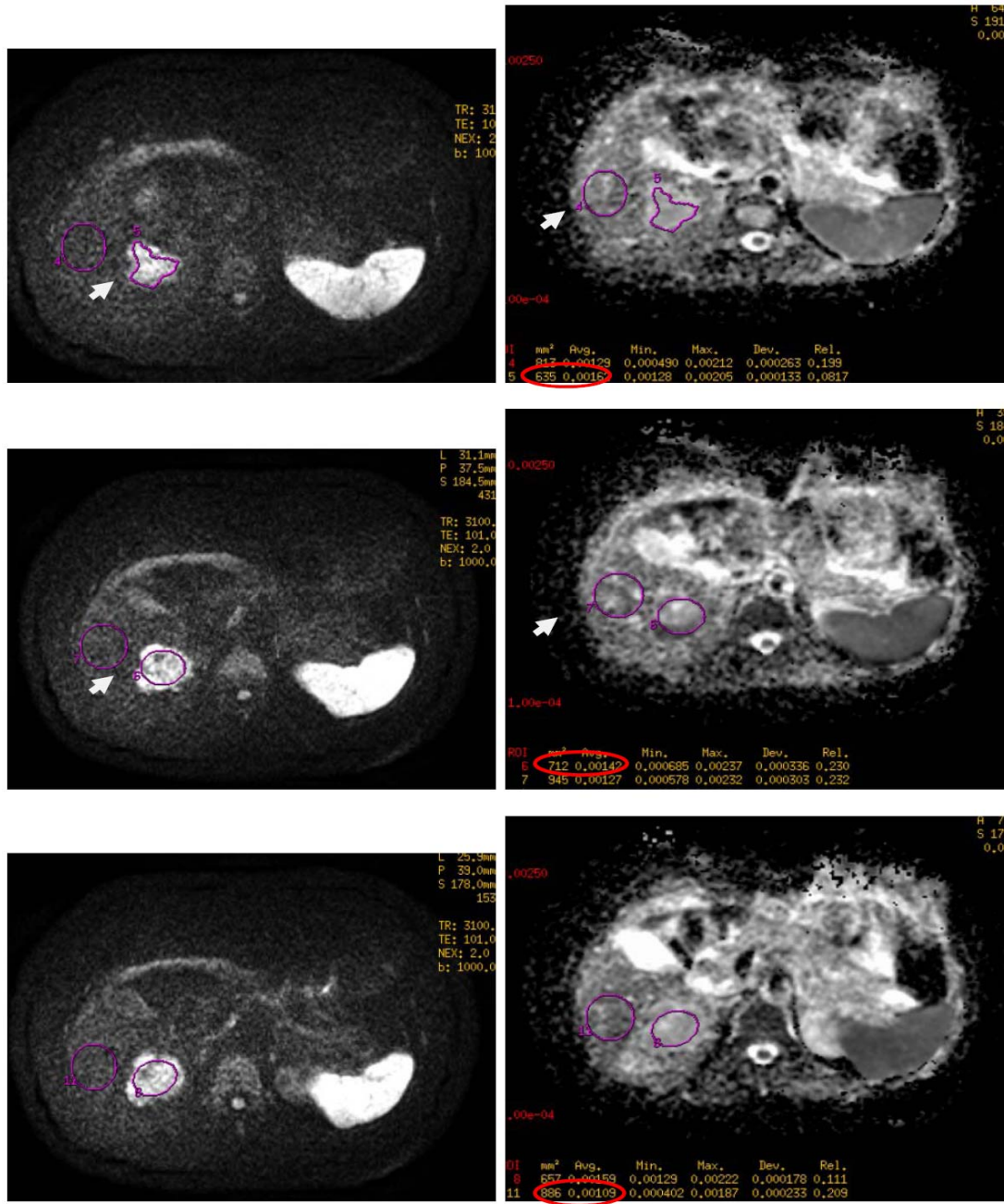
Lezyona ait her bir aksiyel kesit ADC ölçümü, ilgili kesite ait ROI alanının ölçüm yapılan tüm kesitlerdeki toplam ROI alanlarına oranı göz önüne alınarak lezyona ait ortalama ADC şu formül ile hesaplandı:

$$ADC_{ort} = ADC_1(ROI_1 / ROI_T) + ADC_2(ROI_2 / ROI_T) + \dots + ADC_n(ROI_n / ROI_T)$$

ROI=“region of interest”, ROI<sub>T</sub> = lezyon ölçümünün yapıldığı tüm kesitlerde yerleştirilen ROI lerin toplamı ADC<sub>n</sub> = ilgili kesite ait ADC değeri, ROI<sub>n</sub>=ilgili kesite ait ROI ,ADC<sub>ort</sub> = lezyon ADC ortalaması

Bu hesaplama örneği şekil 43’de gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil olan hemanjiomlar (n=37) dinamik kontrastlı MRG tetkikinde tipik kontrastlanma paterni ve USG takiplerinde boyut farkının olmaması ile tanı aldı. Hepatosellüler karsinomların (n=22) 15’i histopatolojik olarak tanı aldı; geri kalan 4 hastada 7 lezyon (iki hastada multisentrik) sirotik karaciğer zemininde takiplerinde yeni ortaya çıkmaları, HCC için literatürde bahsedilen tipik MR görüntüleme özellikleri ve eşlik eden 400’den yüksek alfa-fetoprotein değerleri ve alfa-fetoprotein değerlerinde progresyon ile tanı kondu.



Şekil 43. Lezyona ait görünen difüzyon katsayısı ortalamasının hesaplanmasına örnek. Difüzyon ağırlıklı “trace” görüntü solda ve aynı kesite ait ADC haritalaması sağda sıralanmıştır. Lezyon (ok) 3 kesitte görülmüş olup her bir kesitte lezyonun tama yakın kısmı ROI ile trace imajlar rehberliğinde işaretlenmiş ve ölçülen ADC ler ve ne kadarlık alandan ölçüldükleri sol alt köşede kırmızı halka ile işaretli alanlarda ilk sırada izlenmektedir (ikinci sıradaki ölçümler karaciğer parankimine aittir.). Yukarıdan aşağıya her bir kesitte ölçülen lezyon ADC değerlerini sıralarsak: 0, 00162, 0, 00142, 0, 00159; bu değerlere denk gelen ölçümün yapıldığı ROI alanları da yine aynı sıralama ile: 635, 712, 657 olup toplam ROI alanı =635+712+657=2004 tür. Bu değerleri formüle koyduğumuzda lezyona ait ortalama ADC:  $ADC_{ort} = \frac{ADC_1(ROI_1)}{ROI_T} + \frac{ADC_2(ROI_2)}{ROI_T} + \frac{ADC_3(ROI_3)}{ROI_T} = \frac{0,00162(635)}{2004} + \frac{0,00142(712)}{2004} + \frac{0,00159(657)}{2004} = 0,00153906 \approx 0,00154$  olarak hesaplanmıştır.

Görüntüleme ve klinik olarak kolanjiokarsinom olarak değerlendirilen (n=7) hastaların yalnızca 4'ünde histopatolojik doğrulama mevcut olduğundan yalnızca 4'ü histopatolojik alt sınıf karşılaştırmasında yer alırken 7'si bütün halinde malign grup içine dahil edildi. Karaciğer dışı bilinen primer malignitesi olmadığından metastazdan ziyade primer karaciğer lezyonu olarak değerlendirilen histopatolojik verifikasyonu olmayan ancak görüntüleme özellikleri, takiplerinde kemoterapi ile boyutsal değişiklikler göstermesi ve kliniği ile malign olduğu bilinen; veya histopatolojik olarak ince iğne aspirasyon veya tru-cut biyopsisi ile malign tanısı almış ancak adı net konamamış malign lezyonlar (n=6) sadece malign grubu içerisine dahil edildi. 19 hastadaki metastazların (n=56) yalnızca 7 tanesinde histopatolojik verifikasyonu mevcut idi. Diğerleri primer malignitesi bilinen olgularda ilk tanı esnasında var olan veya takiplerinde çıkan ve tipik görüntüleme özellikleri, görüntüleme takiplerinde tedavi ile karakter değiştirmeleri ve/veya takiplerinde progrese olmaları ile tanı aldı.

Lezyonlar 5 ana grup altında toplandı (tablo 6): (metastazlar dahil) malign lezyonlar, benign lezyonlar, metastazlar, histopatolojik verifikasyonu olan HCC'ler ve histopatolojik verifikasyonu olan kolanjiokarsinomlar. 3 den fazla metastazı olan hastalarda rastgele 3 tanesi benign lezyonlar, HCC, kolanjiokarsinomları ile karşılaştırmada, malign grup ve metastaz grubuna dahil edildi. Dolayısıyla metastaz grubunun lezyon sayısı 42 olarak belirlenmiştir. Ayrıca birlikte tüm metastazlar (n=56) kendi içinde büyük metastaz ( $\geq 2$ , 5cm) ve küçük metastaz ( $\leq 2$ , 5 cm) gruplarına ayrılarak bu iki grup arasında da karşılaştırmalar yapıldı.

**Tablo 6. Çalışmamızdaki hasta grupları ve gruplara göre lezyon sayıları.**

Hasta grupları	Lezyon sayısı
<b>benign</b>	37
<b>malign</b>	78
<b>metastaz</b>	42
<b>HCC (hp+)</b>	15
<b>Kolanjiyo CA (hp+)</b>	4

hp+: Histopatolojik verifikasyonu mevcut

Hastaların hepsinde b=0'da (T2AS) DAG mevcut iken b=500 ve b=1000 değerlerinden ise en az birinde mutlaka, b=50 değerinde görüntüleme ise hastaların büyük bir kısmında mevcut idi. Her lezyonda her bir b değerinde ADC ölçümünün olmamasının nedeni ya o değerde çekim yapılmamış olması ya da o değerdeki lezyona ait imaj kesitlerinin çok

artefaktlı olmasındandır. Her bir b difüzyon ağırlık derecesinde ölçülen lezyon sayısı ve bunların hasta gruplarına göre dağılımı Tablo 7’de gösterilmiştir.

**Tablo 7. Her bir b değerlerinde görünen difüzyon katsayısı ölçümü yapılan lezyonların sayıları ve hasta gruplarına göre dağılımı.**

ADC ölçümü için kullanılan b değerleri	b=0, b=50	b=0, b=500	b=0, b=1000
<b>benign</b>	35	36	32
<b>malign</b>	70	71	71
<b>metastaz</b>	35	36	39
<b>HCC (hp+)</b>	15	14	12
<b>Kolanjio CA (hp+)</b>	4	4	4

hp+: Histopatolojik verifikasyonu mevcut

Her bir grubun ortalama ADC değerleri hesaplandıktan sonra önce benign ve malign gruplar ardından histopatolojik verifikasyonu olan HCC ve kolanjio CA’lar ile metastazlar tek tek benign lezyonlar ile ve kendi aralarında b=50, b=500, ve b=1000 değerlerinde ortalama ADC’leri karşılaştırıldı.

İstatistiksel değerlendirme, 10240642 seri numaralı SPSS 19.0 (AXA507C775506FAN3 seri numaralı STATISTICA AXA 7.1 ve Med-calc 11.1 istatistik programları) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Ölçülebilen verilerin normal dağılıma uygunlukları tek örnek Kolmogorov Smirnov testi ile bakıldıktan sonra normal dağılım göstermeyenler için gruplar arası kıyaslamalarda Kruskal-Wallis varyans analizi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. değişkenler arası ilişki değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı.

ADC düzeyi için Receiver Operating Curve (ROC) analizi ile cut-off değerleri hesaplandı. Tanımlayıcı istatistikler olarak Median (Min-Max) değerleri ve aritmetik ortalama±standart sapma verildi. Tüm istatistikler için anlamlılık sınırı p<0.05 olarak seçildi. Kruskal-Wallis varyans analizi sonrası ikili kıyaslamalarda Bonferroni düzeltmesi yapılarak  $\alpha=0,016$  alındı.

## BULGULAR

Çalışmamız kapsamında 45'i erkek, 29'u kadın olmak üzere 74 olguda 37 benign ve 78 malign olmak üzere toplamda 115 lezyon incelendi. Her bir hasta grubunun yaş ve lezyon boyutlarına ait istatistikî bilgiler Tablo 8'de sıralanmıştır.

**Tablo 8. Her bir hasta grubunun yaş ve lezyon boyutlarına ait istatistikî bilgiler.**

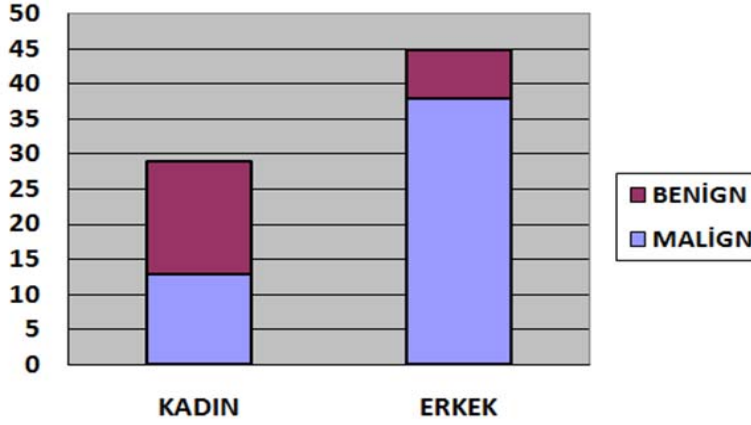
Hasta grupları	Boyut (x±ss), medyan (min max.) cm	Yaş (x±ss), medyan(min-max.)cm
<b>Benign</b>	4, 005±2.573, 3, 300(1, 1-10, 0)	53, 57±13, 905, 51(28-91)
<b>Malign</b>	5, 697±3, 438, 4, 500(1, 4-15, 0)	64, 73±11, 013, 65(32-87)
<b>metastaz</b>	4, 521±2, 904, 3, 650(1, 4-14, 0)	60, 79±13, 381, 61(32-82)
<b>HCC (hp+)</b>	7, 006±3, 527, 6, 900(2, 8-15, 0)	63, 65±7, 026, 64(50-78)
<b>Kolanjio CA (hp+)</b>	7, 000±2, 483, 6, 750(4, 5-10, 0)	74, 75±10, 243, 75(62-87)

x±ss: ortalama±standart sapma

Kadın ve erkek cinsiyetine göre benign ve malign lezyonların oranı şematize eden grafik Şekil 44'te gösterilmiştir.

Düşük b değerinde (b=50) difüzyon ağırlıklı “trace” görüntü kalitesinin oldukça iyi olduğu gözlenmiştir. Başarılı biçimde uygulandığında düşük b=50 değerinde difüzyon ağırlıklı görüntüleme konvansiyonel sekanslara yakın kalitede imajlar elde edebileceğine dair olgular gözlemledik. Buna ait örnek olgu örnekleri içerisinde örnek 55'de gösterilmiştir. Bununla birlikte yüksek b değerlerinde (b=500, b=1000) “trace” imajlarda görüntü kalitesinin düştüğü gözlenmiştir. Görüntü kalitesinin düşmesine paralel olarak lezyon seçilebilirliği genel olarak azalmış olmakla birlikte yüksek b değerlerinde ADC haritalamasında lezyon

görünürlüğünde sorun olmadığından ADC ölçümleri uygun lokalizasyonlardan ölçüm yapılabilmektedir.



**Şekil 44. Kadın ve erkek cinsiyetine göre benign ve malign lezyonların oranını şematize eden grafik**

Çalışmamızda konvansiyonel sekanslarda izlenebilen bütün lezyonların düşük b değerinde (b=50) DAG'de "trace" imajlarda izlenebilmelerinin yanı sıra lezyon görünürlüğünün T2AS'lera göre artmış olduğu gözlenmiştir. Buna ait örnekler olgu örnekleri kısmında şekil 52, 53'de gösterilmiştir.

Düşük b değerinde hem malign lezyonlar hem de hemanjiom ile malign lezyonların kistik-nekrotik alanları hiperintens olarak izlenmiştir. Daha yüksek b değerlerinde (b=500 ve b=1000) özellikle de b=1000 de hemanjiomlar ve malign lezyonların solid kesimleri hiperintens olarak izlenmiştir. Malign lezyonlar içerisindeki konvansiyonel ve postkontrast sekanslarda kistik-nekrotik olarak ayırt edilen alanlar belirgin hiperintens-hafif hiperintens olarak izlenmiş olup ADC haritalamalarında b=1000 değerinde bütün hemanjiomlar ve kistik-nekrotik alanların yüksek intensitede izlenmesiyle hepsinin "trace" imajlarda parlamasının nedeninin difüzyon kısıtlamasından ziyade "T2 parlaklaşma" etkisine bağlı olduğu anlaşılmıştır.

Bütün malign lezyonlar b=1000 değerlerinde ADC haritalamasında karaciğer parankimine göre hipointens, hemanjiom ve kistik nekrotik alanlar ise karaciğer parankimine göre hiperintens olarak izlenmiştir. Bu özelliklere olgu örnekleri kısmında şekil 57, 60, 62, 63, 65, 66'da değinilmiştir.

Ölçümlerde b=500 değerinde ise malign lezyonların intensitesi karaciğer parankimine göre hipointens, hemanjiomlar ise hafif hiperintens veya denk olarak izlenmiş olup bazı malign lezyonlar ve hemanjiomlar karaciğer parankimine çok yakın intensitede izlenmiştir.

b=1000 görüntülerden farklı olarak b=500 görüntülerde benign malign lezyonlar arasında görsel olarak örtüşme olduğu fark edilmiştir. Buna ait örnek olgu örneklerinde şekil 58'de gösterilmiştir.

Bu gözlemlere rağmen çalışma ilk planlandığında sadece kantitatif ADC ölçüm değerlerine göre malign-benign ayırımı doğrultusunda planlanmış ve kalitatif yönden objektif değerlendirmenin sağlanabilmesi için gerekli kriterler (görüntülerdeki pencere ayarları, daha fazla sayıda gözlemciler gibi) ortaya konmamış olduğundan malign-benign ayırımında DAG 'de görsel olarak kalitatif değerlendirme istatistiksel platforma taşınamamıştır. Bununla birlikte kantitatif değerlendirme sonuçları görsel gözlemlerimizi doğrulayacak şekilde benign-malign ayırımında b=1000 değerinde ADC ölçümlerinin, b=500 ölçümlerine göre daha sensitif ve spesifik olduğu izlenmiştir (ileriki paragraflarda bu sonuçlar gösterilmiştir.).

Çalışmamızda solid lezyon içerisindeki kistik-nekrotik alanları, dilate safra yollarını tespit ederek ölçüm dışı bırakmak için dinamik kontrastlı MR görüntüleri ve ADC haritası ile difüzyon trace görüntü kombinasyonlarından yararlandık. Postkontrast MR görüntüleri ile ADC ve DAG'leri birlikte değerlendirdiğimizde dinamik kontrastlı MR tetkikinde kistik-nekrotik alan olarak değerlendirdiğimiz bölgelerin yüksek b değerlerinde difüzyon trace imajlarda bazılarının çok parlak, bazıları karaciğer parankimine göre düşük veya denk intensitede olmasına rağmen ADC haritalamasında da hepsi yüksek sinyalde izlenmişlerdir. Ayrıca dinamik kontrastlı incelemelerde saptanan nekrotik alanlar ADC haritalamalarında hiperintens olarak izlenen ve nekrotik alan ile uyumlu alanlarla morfolojik olarak da örtüştüğü izlenmiştir. Bu duruma olgu örnekleri 65 ve 66'da değinilmiştir.

Ölçümlerde b=50 değerinde görüntü kalitesi ve lezyonların ayırt edilebilirliği oldukça iyi olmakla birlikte benign ve malign lezyonlar ADC haritalarında görsel olarak ayırt edici bir patern sergilemedikleri gibi aynı lezyonun farklı kesitlerinde de karaciğer parankimine göre sinyal intensitelerinde farklılıklar gözlenmiştir. Bu görsel durum ADC hesaplamalarında da aynı lezyonun farklı kesitlerinde birbirinden çok farklı ADC değerlerinin ortaya çıkmasıyla kantitatif olarak da izlenebilmiştir. Bu fenomeni düşük b değerlerinde DAG'nin perfüzyondan çok fazla etkilenmesiyle uyumlu olarak değerlendirdik. Buna ait ölçüm örneği şekil 59'da olgu örneğinde gösterilmiştir. DAG görüntülemesinde b=1000 ve b=500 değerlerinde ise aynı lezyonun farklı kesit ölçümleri arasında belirgin farklılıklar izlenmemiştir. Buna ait örnek olgu örneği şekil 60'da gösterilmiştir.

Kantitatif olarak değerlendirebilmek için çalışmamıza dahil olan lezyonların b=50, b=500 ve b=1000 değerlerinde ADC'leri hesaplanmıştır (Tablo 9).

**Tablo 9. Çalışmaya dahil tüm lezyonların her bir b değerinde ortalama görünen difüzyon katsayısı değerlerini gösteren tablo.**

hasta no	hasta yaşı	PROTOKOL	TANI	BOYUT(cm)	B50	B500	B1000
1	91	460602	hemanjiom	1,8	0,00207	0,00192	0,00228
2	38	329157	hemanjiom	8	0,00311	0,00212	
			hemanjiom	5,3	0,00221	0,00187	
			hemanjiom	3,1	0,00468	0,00271	
			hemanjiom	2,8	0,00538	0,00141	
3	68	413843	hemanjiom	1,4	0,00772	0,00179	0,00171
4	51	461924	hemanjiom	3,6	0,0103	0,00422	0,00268
5	50	6607	hemanjiom	2,1	0,00473	0,00224	0,00174
6	66	430565	hemanjiom	4,5	0,00316	0,00197	0,00183
7	62	320029	hemanjiom	8,1	0,00191	0,00191	0,00178
8	43	358464	1. hemanjiom	4,2		0,00188	0,00158
			2. hemanjiom	3,5		0,00201	0,00173
9	51	459179	hemanjiom	3	0,00695	0,00197	0,00183
10	40	207234	hemanjiom	2,1	0,00315	0,00115	0,00186
11	50	451992	1. hemanjiom	5,2	0,00308	0,00166	0,00136
			2. hemanjiom	3,3	0,00207	0,00153	0,00140
			3. hemanjiom	1,9	0,00201	0,00184	0,00171
12	44	6952	hemanjiom	3,5	0,00279	0,00216	0,00198
13	28	190154	1. hemanjiom	3,4	0,00219	0,00193	0,00175
			2. hemanjiom	1,4	0,00154	0,00195	0,00143
			3. hemanjiom	1,1	0,00276	0,00174	0,00154
14	48	434225	1. hemanjiom	1,4	0,00393	0,00171	0,00149
			2. hemanjiom	2,8	0,00269	0,0019	0,00175
15	51	127647	hemanjiom	9	0,00381	0,00242	0,00200
16	55	430055	hemanjiom	3	0,00288	0,00273	0,00226
17	53	29926	1. hemanjiom	3,7	0,00381	0,00334	0,00256
			2. hemanjiom	3,2	0,00308	0,00191	0,00179
			3. hemanjiom	2,5	0,0018	0,0017	0,00195
18	51	26019	hemanjiom	1,8	0,00938	0,00243	0,00256
19	40	293149	hemanjiom	1,8	0,00348	0,00249	0,00261
20	55	443217	1. hemanjiom	12	0,00242	0,00246	0,00222
			2. hemanjiom	9,4	0,0032	0,00216	0,00194
21	72	37845	hemanjiom	6,8	0,00411	0,00191	0,00172
22	76	477964	hemanjiom	4,3	0,00993	0,00244	0,00198
23	49	218884	1. hemanjiom	3,6	0,00887		0,00227
			2. hemanjiom	7	0,00585	0,00205	0,00209
			3. hemanjiom	2,6	0,00449	0,00266	0,00216
24	46	459209	1. metastaz	2,5	0,00263	0,00077	0,00106
			2. metastaz	2,5	0,00217	0,00117	0,00106
			3. metastaz	5	0,00175	0,00080	0,00083
			4. metastaz*	4,4	0,00228	0,00090	0,00084
			5. metastaz*	2,5	0,00248	0,00092	0,00114
			6. metastaz*	1,5		0,00100	0,00092
			7. metastaz*	1,5	0,00261	0,00131	0,00092

\*= sadece metastaz alt grup karşılaştırmasına dahil edilen metastazlar

**Tablo 9 (devam). Çalışmaya dahil tüm lezyonların her bir b değerinde ortalama görünen difüzyon katsayısı değerlerini gösteren tablo.**

hasta no	hasta yaşı	PROTOKOL	TANI	BOYUT(cm)	B50	B500	B1000
25	70	440083	1. metastaz	4,6	0,00139	0,00145	0,00117
			2. metastaz	8,5	0,00158	0,00162	0,00106
			3. metastaz	2,5	0,00151	0,00139	0,00099
26	76	441790	metastaz	3	0,00223	0,00122	0,00102
27	66	390216	1. metastaz	6,8	0,00298	0,00116	0,00103
			2. metastaz	3,5	0,00293	0,00172	0,00116
			3. metastaz	3	0,00481	0,00145	0,00106
			4. metastaz*	4,5	0,00296	0,00098	0,00087
			5. metastaz*	1,5	0,00444	0,00107	0,00100
			6. metastaz*	3,2	0,00750	0,00138	0,00083
			7. metastaz*	2,4	0,00781	0,00110	0,00091
28	74	390272	1. metastaz	3,6	0,00115	0,00106	0,00106
			2. metastaz	4	0,00307	0,00107	0,00090
29	82	450331	1. metastaz	1,8	0,00088	0,00113	
			2. metastaz	1,4	0,00102	0,00106	
30	56	20875	1. metastaz	14	0,00118	0,00123	0,00107
			2. metastaz	8	0,00110	0,00123	0,00093
			3. metastaz	5	0,00198	0,00127	0,00101
			4. metastaz*	4	0,00103	0,00097	0,00113
			5. metastaz*	3	0,00900	0,00098	0,00095
			6. metastaz*	3	0,00080	0,00105	0,00109
31	65	21407	1. metastaz	1,5		0,00075	0,00112
			2. metastaz	1,5		0,00122	0,00105
32	51	446580	1. metastaz	1,6			0,00968
			2. metastaz	2,1			0,00102
			3. metastaz	2			0,00105
			4. metastaz*	1,4			0,00108
33	79	471179	metastaz	3,5			0,00090
34	44	205286	metastaz	3,5	0,00260	0,00131	0,00101
35	68	467005	metastaz	5	0,00258	0,00138	0,00103
36	53	427854	metastaz	11	0,00142	0,00116	0,00113
37	73	407528	1. metastaz	7,8	0,00176	0,00144	0,00116
			2. metastaz	7	0,00216	0,00155	0,00118
38	51	469558	metastaz	4,5	0,00325	0,00120	0,00121
39	56	435598	1. metastaz	2,1	0,00177	0,00122	0,00110
			2. metastaz	2,1	0,00164	0,00149	0,00115
			3. metastaz	2,5	0,00197		0,00112
			4. metastaz *	2,1			0,00108
40	52	459672	1. metastaz	4	0,00293	0,00130	0,00075
			2. metastaz	9	0,00361	0,00121	0,00107
			3. metastaz	3,5	0,00463	0,00119	0,00075
			4. metastaz *	3,7	0,00408	0,00076	0,00108
41	32	481801	metastaz	9	0,00125	0,00147	0,00132
42	61	483399	metastaz	9	0,00131	0,00111	0,00094

\*= sadece metastaz alt grup karşılaştırmasına dahil edilen metastazlar

**Tablo 9 (devam). Çalışmaya dahil tüm lezyonların her bir b değerinde ortalama görünen difüzyon katsayısı değerlerini gösteren tablo.**

HASTA NO	HASTA YAŞI	PROTOKOL	TANI	BOYUT (cm)	B50	B500	B1000
43	71	366078	HCC	10	0,00217	0,00130	0,00115
44	50	399183	HCC	3,3	0,00335		0,00121
45	53	471532	HCC	15	0,00412	0,00132	0,00121
46	61	370359	HCC	4	0,00270	0,00135	0,00113
47	63	56257	HCC	9	0,00635	0,00184	0,00124
48	65	330109	HCC	7	0,00625	0,00172	0,00131
49	57	399087	HCC	6,9	0,00337	0,00171	0,00138
50	65	402384	HCC	10	0,00394	0,00144	0,00145
51	70	438533	HCC	2,8	0,00516	0,00143	
52	78	48697	HCC	4	0,00284	0,00141	0,00136
53	65	242827	multisentrik HCC 1	11	0,00226	0,00113	0,00098
			multisentrik HCC 2	2,7	0,00134	0,00108	0,00082
54	64	180020	HCC	8	0,00423	0,00165	
55	65	28945	multisentrik HCC 1	2,8	0,00235	0,00117	0,00093
			multisentrik HCC 2	4	0,00345	0,00115	0,00144
			multisentrik HCC 3	2,9	0,00138	0,00124	0,00109
56	73	455047	HCC	4	0,00307	0,00201	0,00133
57	64	472241	HCC	2,9	0,00512	0,00184	0,00149
58	65	90808	HCC	5	0,00452	0,00129	
59	65	398328	HCC	12	0,00309	0,00152	0,00131
60	59	444409	HCC	5,7	0,00541	0,00192	0,00158
61	59	477309	HCC	9,5	0,00326	0,00159	0,00133
62	74	180824	kolanjio CA	8	0,00227	0,00144	0,00124
63	56	435598	kolanjio CA	6,5	0,00173	0,00153	0,00132
64	63	433911	kolanjio CA	5	0,00192	0,00212	0,00126
65	76	465637	kolanjio CA	5,5	0,00088	0,00140	
66	87	405090	kolanjio CA	4,5	0,00299	0,00133	0,00124
67	62	470423	kolanjio CA	10	0,00172	0,00158	0,00141
68	64	74269	kolanjio CA	3,7	0,00326	0,00147	0,00117
69	79	163090	malign kitle	15	0,00135	0,00110	0,00918
70	74	398158	malign kitle	11	0,00171	0,00112	0,00105
71	77	129859	malign kitle	9	0,00230	0,00124	0,00107
72	85	481933	malign kitle	5		0,00138	0,00114
73	63	481493	malign kitle	13	0,00233	0,00112	0,00100
			malign kitle	6,8	0,00260	0,00115	0,00106
74	74	479166	malign kitle	9	0,00204	0,00117	0,00105

\*= sadece metastaz alt grup karşılaştırmasına dahil edilen metastazlar

Her bir lezyonun ADC'si hesaplandıktan sonra her hasta grubunun ortalama ADC değerleri b1000, b500 ve b50 değerlerinde hesaplanmış olup sırasıyla tablo 10, tablo 11 ve tablo 12 de gösterilmiştir.

**Tablo 10. b=50 için grupların ortalama görünen difüzyon katsayısı değerleri**

<b>Olgu Grupları</b>	<b>n</b>	<b>ADCort</b>	<b>ss</b>	<b>max</b>	<b>min</b>
<b>Benign lezyonlar</b>	35	0,00415	0,00243	0,01030	0,00154
<b>Malign lezyonlar</b>	70	0,00265	0,00131	0,00635	0,00088
<b>HCC (hp+)</b>	15	0,00395	0,00117	0,00635	0,00217
<b>KolanjioCa (hp+)</b>	4	0,00229	0,00063	0,00326	0,00172
<b>Metastazlar</b>	35	0,00225	0,00111	0,00582	0,00088

**n:** lezyon sayısı, **ADCort:** ADC ortalaması, **ss:** standart sapma, **hp+:** histopatolojik doğrulaması olan

b= 50 değerinde ADC değerleri karşılaştırıldığında benign lezyon grubu ile malign lezyon grubu arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ( $p<,005$ ).

**Tablo 11. b=500 için grupların ortalama görünen difüzyon katsayısı değerleri**

<b>Olgu Grupları</b>	<b>n</b>	<b>ADCort</b>	<b>sd</b>	<b>max</b>	<b>Min</b>
<b>Benign lezyonlar</b>	36	0, 00211	0, 000550	0, 00422	0, 00115
<b>Malign lezyonlar</b>	71	0, 00131	0, 000281	0, 00212	0, 00075
<b>HCC (hp+)</b>	14	0, 00156	0, 000247	0, 00201	0, 00129
<b>Kolanjio CA (hp+)</b>	4	0, 00165	0, 000317	0, 00212	0, 00144
<b>Metastaz</b>	36	0, 00120	0, 000239	0, 00172	0, 00075

**n:** lezyon sayısı, **ADCort:** ADC ortalaması, **ss:** standart sapma, **hp+:** histopatolojik doğrulaması olan

b=500 değerinde ADC değerleri karşılaştırıldığında benign lezyonlar ile malign lezyon grubu, benign lezyonlar ile her bir malign lezyon grupları (histopatolojik verifikasyonu olan HCC, CCA grupları ile metastaz grupları) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<,001$ ). Ayrıca metastazlar ile primer karaciğer malign lezyonları (histopatolojik verifikasyonu olan HCC, CCA birlikte tek grup olarak) arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<,001$ ).

**Tablo 12. b=1000 için grupların ortalama görünen difüzyon katsayısı değerleri**

Gruplar	n	ADCort	sd	max	Min
<b>Benign lezyonlar</b>	32	0,00192	0,000354	0,00268	0,00136
<b>Malign lezyonlar</b>	66	0,00108	0,000168	0,00158	0,000750
<b>HCC ler, hp+</b>	12	0,00131	0,000143	0,00161	0,00113
<b>Kolanjio CA lar, hp+</b>	4	0,00127	0,000101	0,00141	0,00117
<b>Metastaz</b>	39	0,00106	0,000114	0,00106	0,000750

n: lezyon sayısı, **ADCort**: ADC ortalaması, **ss**: standart sapma, **hp+**: histopatolojik doğrulaması olan

b=1000 değerinde ADC değerleri karşılaştırıldığında benign lezyonlar ile malign lezyon grubu, benign lezyonlar ile her bir malign lezyon grupları (histopatolojik verifikasyonu olan HCC, CCA grupları ile metastaz grupları) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<,001$ ). Ayrıca metastazlar ile primer karaciğer malign lezyonları (histopatolojik verifikasyonu olan HCC, CCA birlikte tek grup olarak) arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<,001$ ).

Grupların ADC değerleri kendi içerisinde değerlendirildiğinde kullanılan b değeri arttıkça ölçülen ADC değerinin azaldığını izlemekteyiz. Bu özellik Tablo13'te görülmektedir.

**Tablo 13. Her bir grubun farklı b değerinde ortalama görünen difüzyon katsayısı değerlerini gösteren tablo**

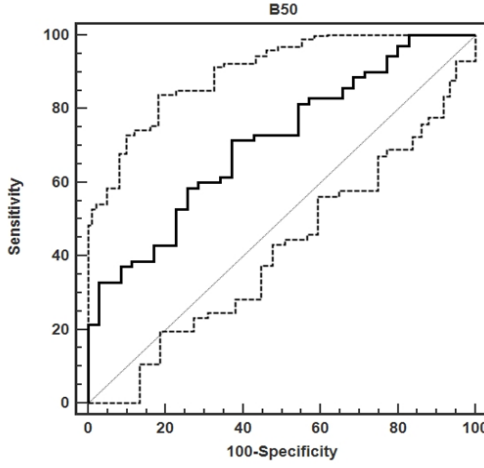
Olgu Grupları	b=50 ADCort	b=500 ADCort	b=1000 ADCort
<b>Benign lezyonlar</b>	0,00415	0,00211	0,00192
<b>Malign lezyonlar</b>	0,00265	0,00131	0,00108
<b>HCC (hp+)</b>	0,00395	0,00156	0,00131
<b>Kolanjio CA (hp+)</b>	0,00229	0,00165	0,00127
<b>Metastaz</b>	0,00225	0,00120	0,00106

**hp+**: histopatolojik doğrulaması olan

Bazı kesitlerinde psödoanizotropi artefaktının yoğun olduğu bir olguda bu kesitlerden yapılan ölçümlerin psödoanizotropinin izlenmediği diğer kesitlerden çok daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu olgu örneği olgu örnekleri başlığı altında örnek 67'de gösterilmiştir.

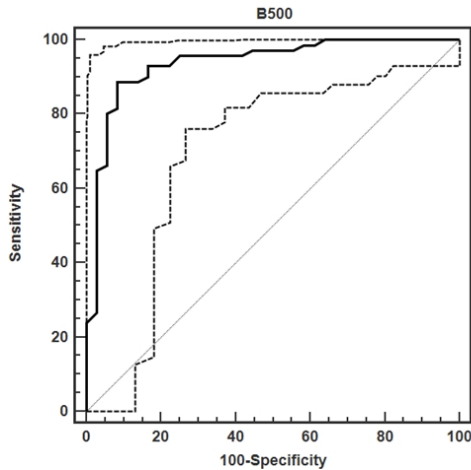
b=50 değerinde yapılan difüzyon ağırlıklı incelemelerde elde edilen ADC değerleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde eğri altında kalan alan (AUC) değeri 0,711 olup benign-malign ayırımında anlamlı bulunmuştur ( $p<,005$ ). En iyi eşik değeri olan 0,00310 için sensitivite %71,4, spesifisite %62,9, pozitif kestirim değeri %79,4, negatif kestirim değeri

%52,3 olarak elde edilmiştir. “Receiver operating curve” (ROC) analiz eğrisi şekil 45’de gösterilmiştir.



**Şekil 45. b=50 değerinde benign-malign ayırımında “receiver operating curve” analiz eğrisi**

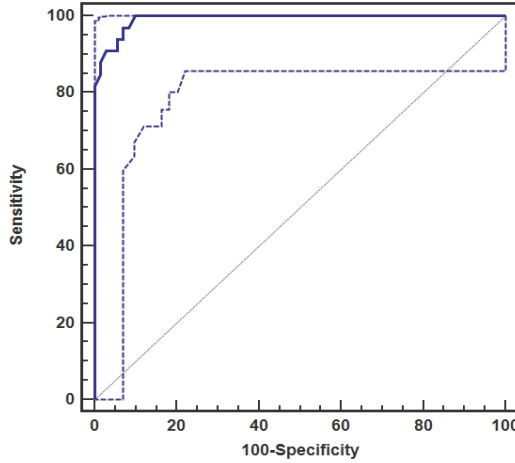
b=500 değerinde yapılan difüzyon ağırlıklı incelemelerde elde edilen ADC değerleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde AUC değeri 0,937 olup benign-malign ayırımında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). En iyi eşik değeri olan 0,00160 için sensitivite %88,7, spesifite %91,7, pozitif kestirim değeri %95,5, negatif kestirim değeri %80,5 olarak elde edilmiştir. ROC analiz eğrisi şekil 46’da gösterilmiştir.



**Şekil 46. b=500 değerinde benign-malign ayırımında “receiver operating curve” analiz eğrisi**

b=1000 değerinde yapılan difüzyon ağırlıklı incelemelerde elde edilen ADC değerleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde AUC değeri 0,992 olup benign ve malign ayırımında

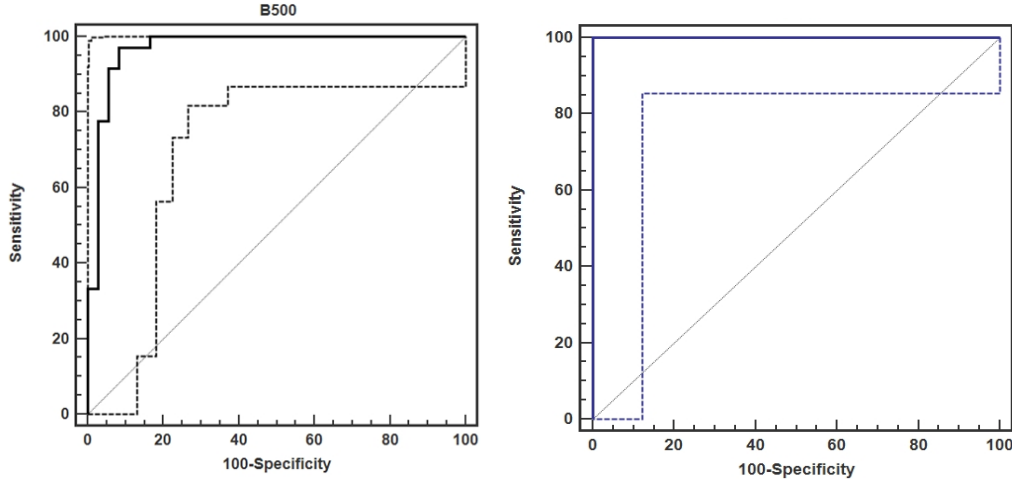
istatistiksel olarak için anlamlı bulunmuştur ( $p<,001$ ). En iyi eşik değeri olan 0.00130 için sensitivite %100, spesifite %90,4, pozitif kestirim değeri %82,5, negatif kestirim değeri %100 olarak elde edilmiştir. ROC analiz eğrisi şekil 47’de gösterilmiştir.



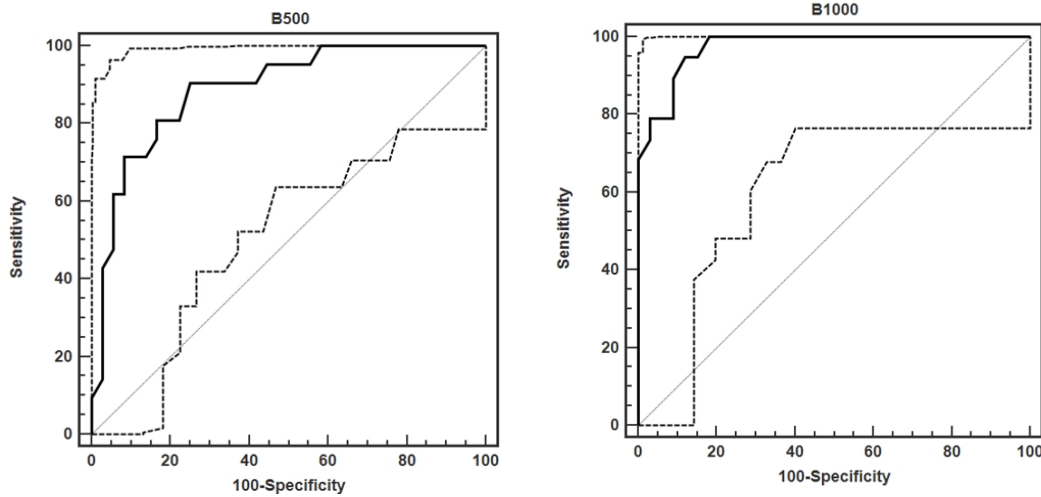
**Şekil 47. b=1000 değerinde benign-malign ayırımında “reciever operating curve” analiz eğrisi**

Benign lezyonlar ile histopatolojik tanısı olan hepatosellüler karsinomlar b=500 ve b=1000 değerlerinde karşılaştırıldığında yapılan difüzyon ağırlıklı incelemelerde elde edilen ADC değerleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde b=500 için AUC değeri 0,888, b=1000 için AUC değeri 0,974 olup her iki değerinde de benign-malign ayırımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<,001$ ). b=500 için en iyi eşik değeri olan 0.00180 için sensitivite %90,48, spesifite %75, pozitif kestirim değeri %67,9, negatif kestirim değeri %93,1 olarak elde edilmiştir. b=1000 için ise en iyi cut-off değeri olan 0.00150 için sensitivite %94,7, spesifite %87,9, pozitif kestirim değeri %81,8 negatif kestirim değeri %96,7 olarak elde edilmiştir. ROC analiz eğrileri şekil 49’da gösterilmiştir.

Benign lezyonlar ile histopatolojik tanısı olan hepatosellüler karsinomlar b=500 ve b=1000 değerlerinde karşılaştırıldığında yapılan difüzyon ağırlıklı incelemelerde elde edilen ADC değerleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde b=500 için AUC değeri 0,888, b=1000 için AUC değeri 0,974 olup her iki değerinde de benign-malign ayırımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<,001$ ). b=500 için en iyi eşik değeri olan 0.00180 için sensitivite %90,48, spesifite %75, pozitif kestirim değeri %67,9, negatif kestirim değeri %93,1 olarak elde edilmiştir. b=1000 için ise en iyi cut-off değeri olan 0.00150 için sensitivite %94,7, spesifite %87,9, pozitif kestirim değeri %81,8 negatif kestirim değeri %96,7 olarak elde edilmiştir. ROC analiz eğrileri şekil 49’da gösterilmiştir.



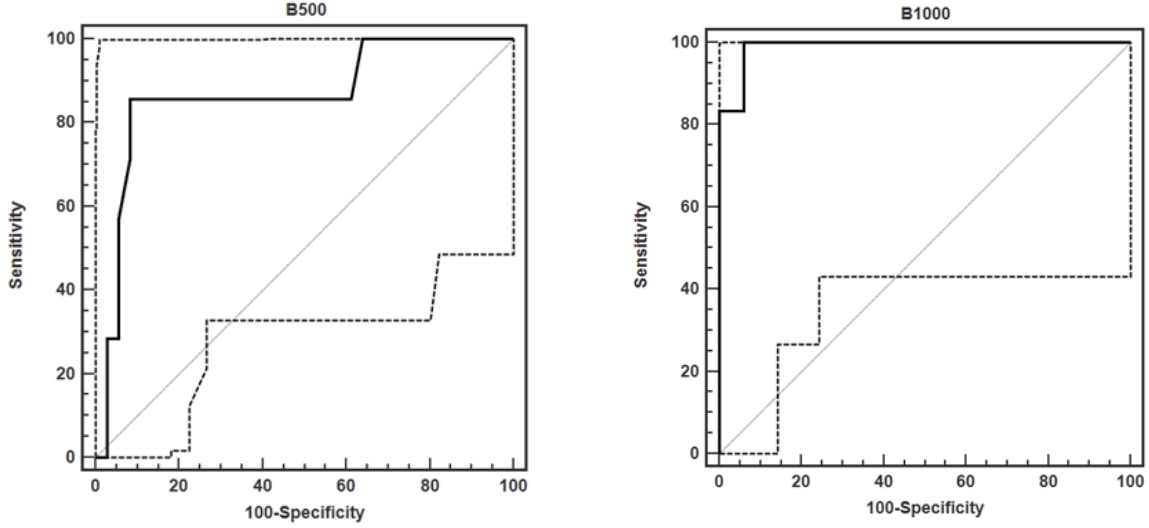
**Şekil 48. Solda b=500 değerinde sağda b=1000 değerinde benign lezyon-metastaz ayırımında “reciever operating curve” analiz eğrisi**



**Şekil 49. Solda b=500 değeri sağda b=1000 değerinde benign lezyon-hepatosellüler karsinom ayırımında “reciever operating curve” analiz eğrisi**

Benign lezyonlar ve histopatolojik tanısı olan kolanjiokarsinomlar b=500 ve b=1000 değerlerinde karşılaştırıldığında yapılan difüzyon ağırlıklı incelemelerde elde edilen ADC değerleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde b=500 için AUC değeri 0,865, b=1000 için AUC değeri 0,990 olup benign-malign ayırımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). b=500 için en iyi cut-off değer olan 0,00160 için sensitivite %85,7, spesifite %91,7, pozitif kestirim değeri %66,7 ve negatif kestirim değeri %97,1 olarak elde edilmiştir. b=1000 için ise en iyi cut-off değer olan 0.00140 için sensitivite %100, spesifite

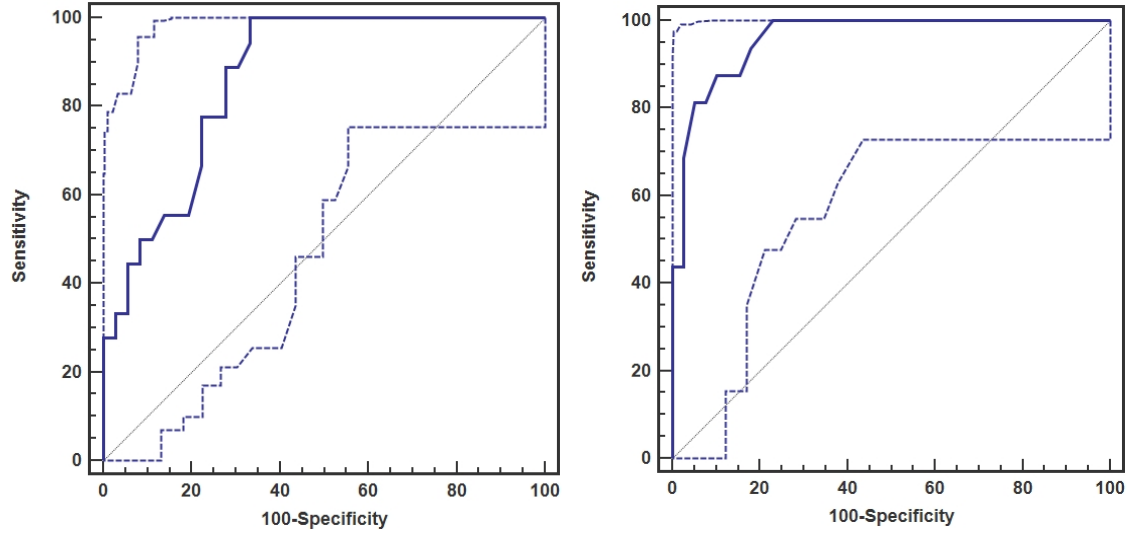
%93,9, pozitif kestirim değeri %75 ve negatif kestirim değeri %100 olarak elde edilmiştir. İlgili ROC analiz eğrileri şekil 50’de gösterilmiştir.



**Şekil 50. Solda b=500 değeri sağda b=1000 değerinde benign ve kolanjiokarsinom ayırımında “reciever operating curve” analiz eğrisi**

Primer karaciğer malign lezyonları (histopatolojik verifikasyonu olan HCC ve kolanjiyo CA grubu) ile metastazları b=500 ve b=1000 ADC değerlerini ROC analiziyle değerlendirdiğimizde b=500 için AUC değeri 0,866, b=1000 için AUC değeri 1,000 olup primer karaciğer malign lezyonları-metastaz ayırımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<,001$ ). b=500 için en iyi eşik değeri olan 0,00130 da sensitivite %66,7, spesifite %100, pozitif kestirim değeri %60, negatif kestirim değeri %100 olarak elde edilmiştir. b=1000 için ise en iyi eşik değeri olan 0,00120 için sensitivite %87,5, spesifite %89,7, pozitif kestirim değeri %77,8, negatif kestirim değeri %94,6 olarak elde edilmiştir. İlgili ROC analiz eğrileri şekil 51’de gösterilmiştir.

Metastazları kendi aralarında karşılaştırdığımızda, küçük metastaz grubu ile ( $\leq 2, 5$  cm), büyük metastaz grubu ( $2,5 < \text{cm}$ ) arasında b=500 ve b=1000 değerlerinde ADC ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptamadık. Küçük metastaz grubu ile büyük metastaz grubunun b=500 ve b=1000 değerinde ortalama ADC değerleri Tablo 13 de gösterilmiştir. Ancak kistik nekrotik alanlardan sakınılmadığı durumlarda büyük metastazlarda ADC değerlerinin küçük nekroz içermeyen metastazlara göre çok yüksek çıkabildiğini gözlemledik. Buna ait örnek olgu örnekleri içerisinde örnek 65, 66 da gösterilmiştir.



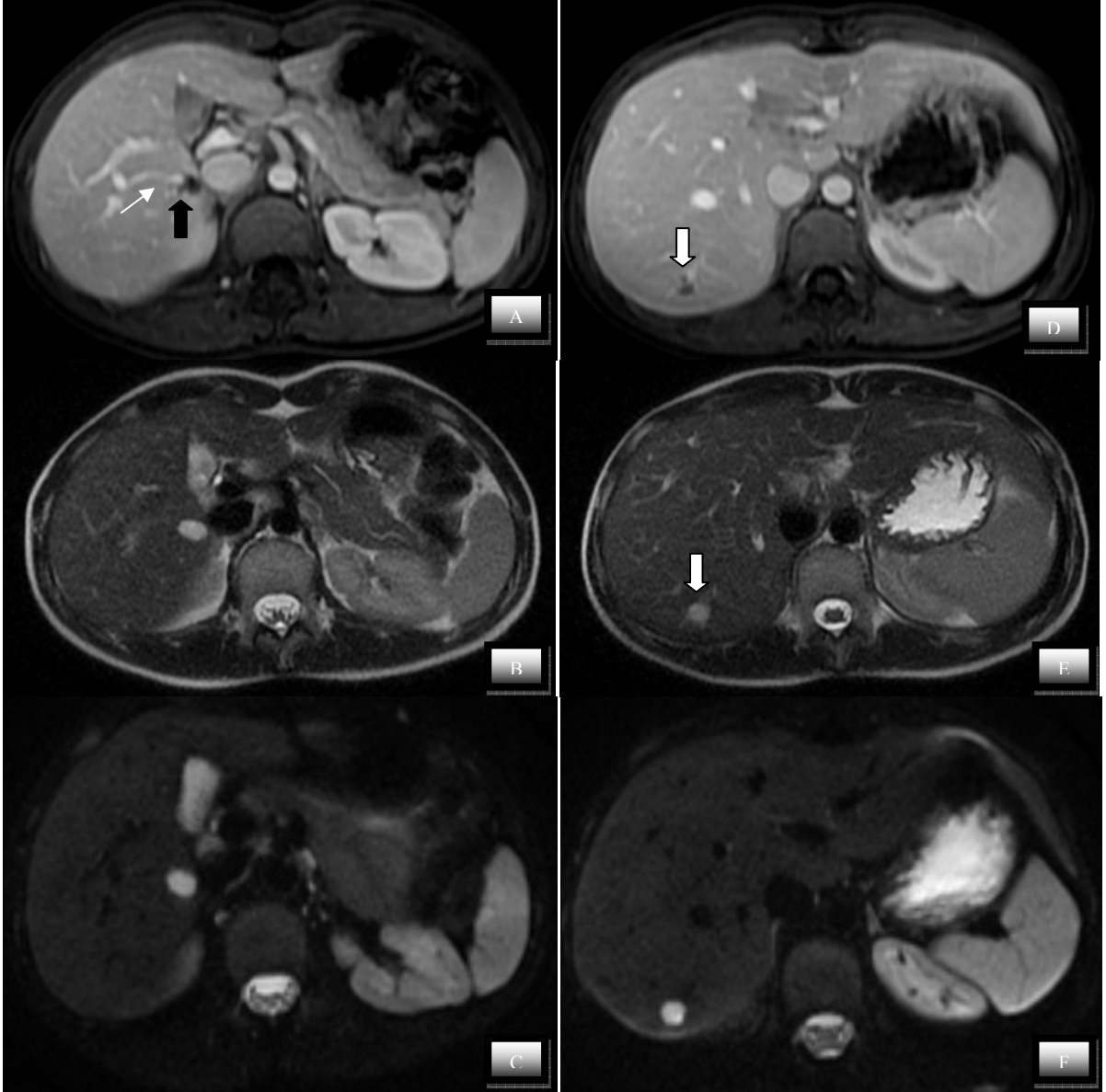
**Şekil 51. Solda b=500 değeri sağda b=1000 değerinde metastaz ile ve primer malign karaciğer lezyonlarının ayırımında “reciever operating curve” analiz eğrisi**

**Tablo 13. Metastaz alt gruplarının ortalama görünen difüzyon katsayısı değerleri ve lezyon sayılarının gösteren tablo**

Gruplar	b500 (n)	b=500 değerinde ADC ortalama	b1000 (n)	b=1000 değerinde ADC ortalama
<b>Büyük metastaz grubu</b>	32	0,00120	33	0,00101
<b>Küçük metastaz grubu</b>	17	0,00110	21	0,00105

n=lezyon sayısı

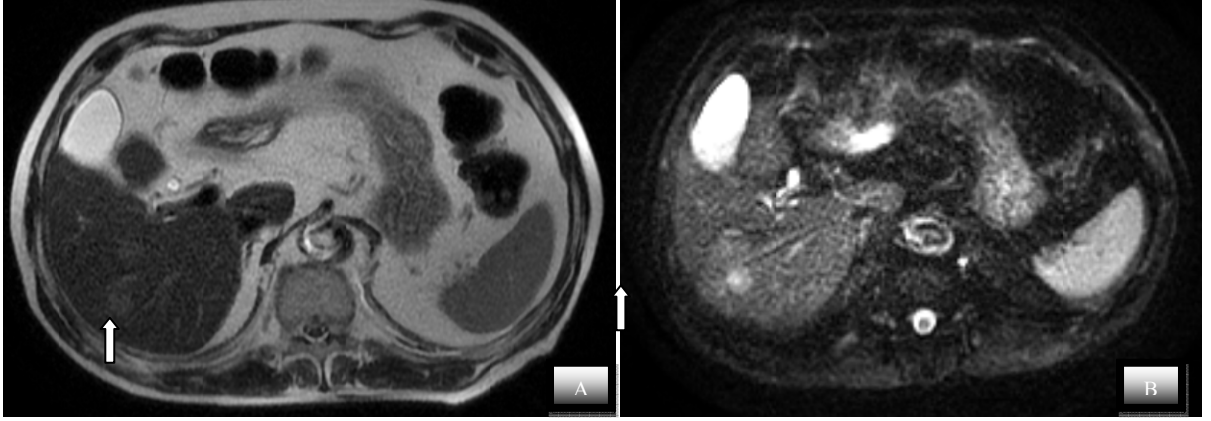
## OLGU ÖRNEKLERİ



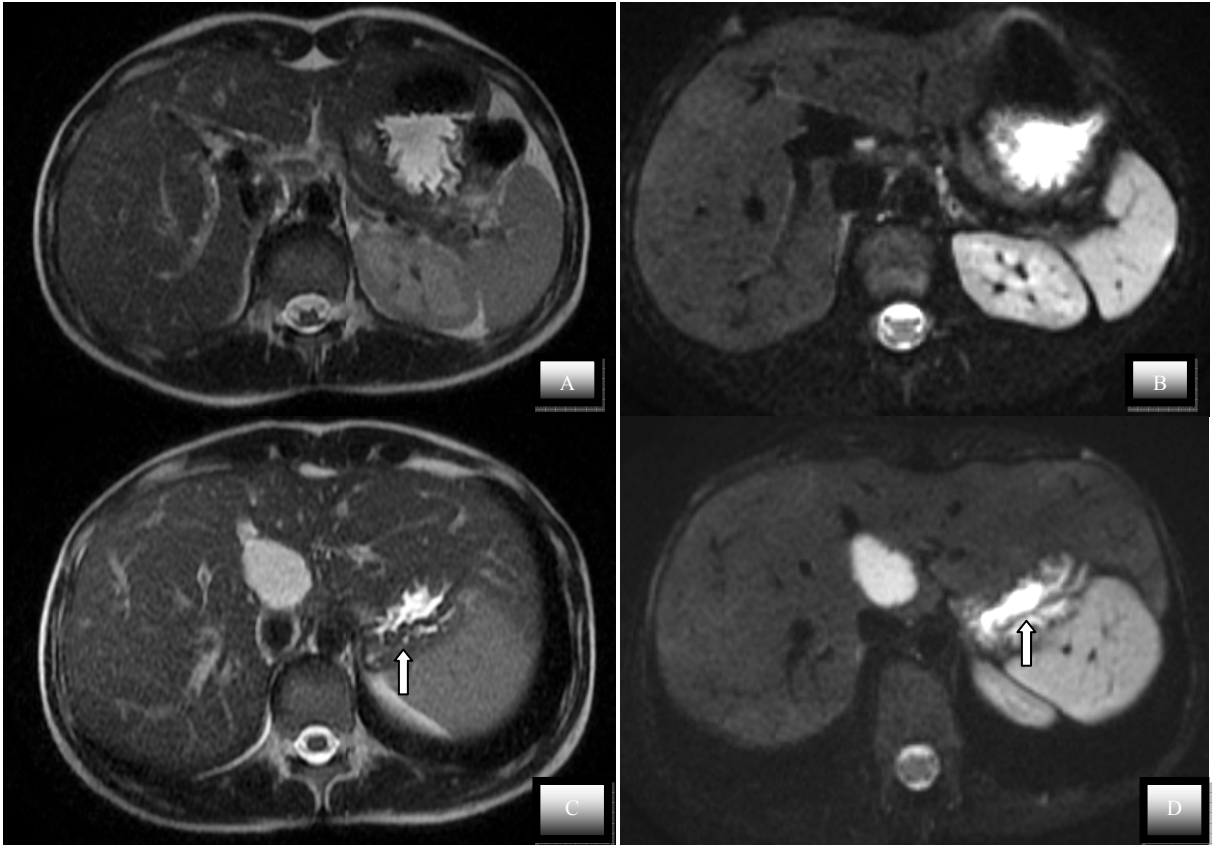
Şekil 52. Düşük b değerinde ( $b=50$ ) lezyon görünürlüğünün T2AS'lerden daha iyi olduğunu gösteren hemanjiom örnekleri. Her iki olguda A ve D'de izlenen postkontrast imajlarda periferik nodüler "blood pool" ile denk kontrastlanan tipik hemanjiomlar izlenmekte (siyah ok ve beyaz ok). Aynı lezyonların T2AS görüntüleri (B ve E), difüzyon "trace" imajlarla karşılaştırıldığında, "trace" imajlarda lezyonların daha parlak ve daha net olarak izlendikleri görülmektedir.  $b=50$  difüzyon imajlarda karaciğer parankimindeki vasküler yapı sinyallerinin T2AS ve postkontrast imajlardan farklı olarak baskılanmış olduğuna dikkat ediniz (örneğin A'da lezyon komşuluğunda küçük beyaz ok ile işaretli vasküler yapı). Arka plan sinyalleri baskılanmış daha düşük sinyalli karaciğer parankimi içinde lezyon görünürlüğü daha da artmaktadır.



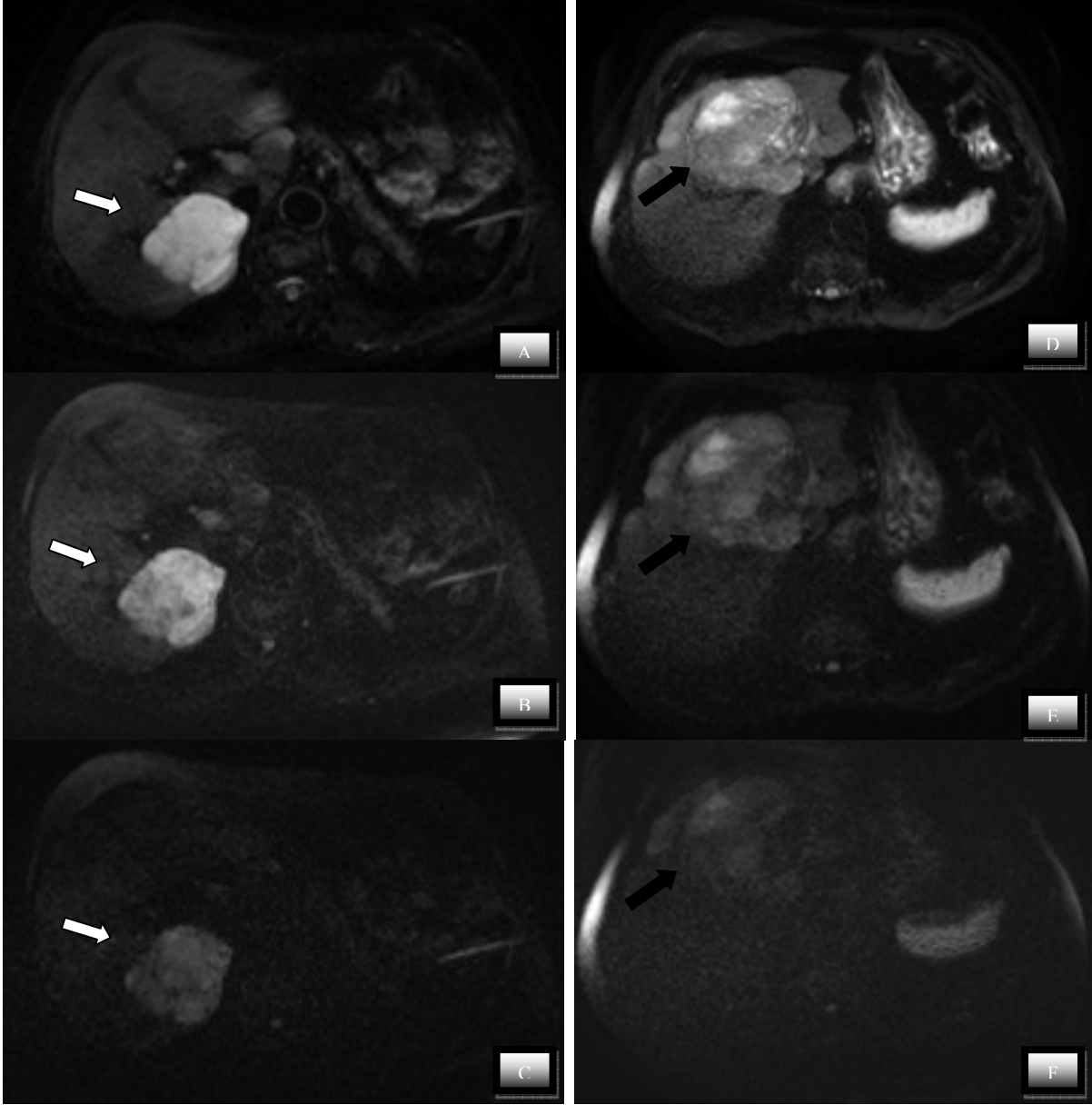
**Şekil 53.** Düşük b değerinde ( $b=50$ ) lezyon görünürlüğünün T2AS'lerden daha iyi olduğunu gösteren metastaz örnekleri. Her iki olguda C ve F' de sırasıyla siyah ve beyaz okla işaretlenmiş hiperintens iki adet metastaz izlenmektedir. Siyah okla gösterilen lezyon T2AS (A) ve dinamik postkontrast incelemede (B) ayırt edilememiştir (dinamik postkontrast incelemenin yalnızca portal venöz fazı gösterilmiştir.). Beyaz okla gösterilen lezyonda postkontrast incelemede (E) ince periferik halkasal kontrastlanması ile T2AS da (D) ise karaciğer parankimine göre hafif hiperintens olarak güçlükle ayırt edilebilmekte. Her üç imajı da karşılaştırdığımızda lezyon difüzyon ağırlıklı imajda diğerlerine göre oldukça net olarak ayırt edilebilmiştir.



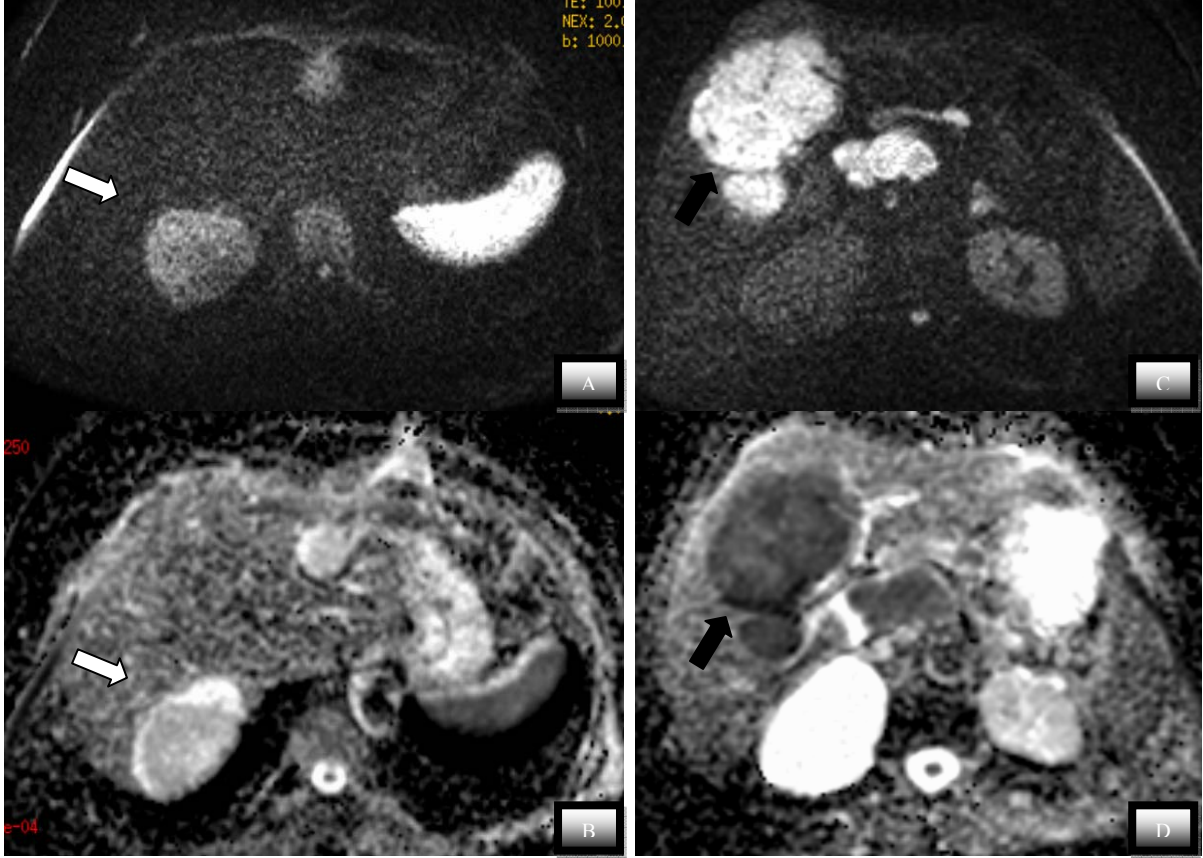
Şekil 54. Difüzyon ağırlıklı görüntülerin T2AS görüntülerle brileştirilmesinden elde edilen füzyon görüntülemeye örnek. T2AS'da (A) beyaz okla işaretli ve oldukça zor seçilen lezyonun düşük b değerinde difüzyon ağırlıklı imaj ile T2AS imajından elde edilen füzyon imajda (B) lezyon görünürlüğüne çok daha iyi olduğu izlenmektedir.



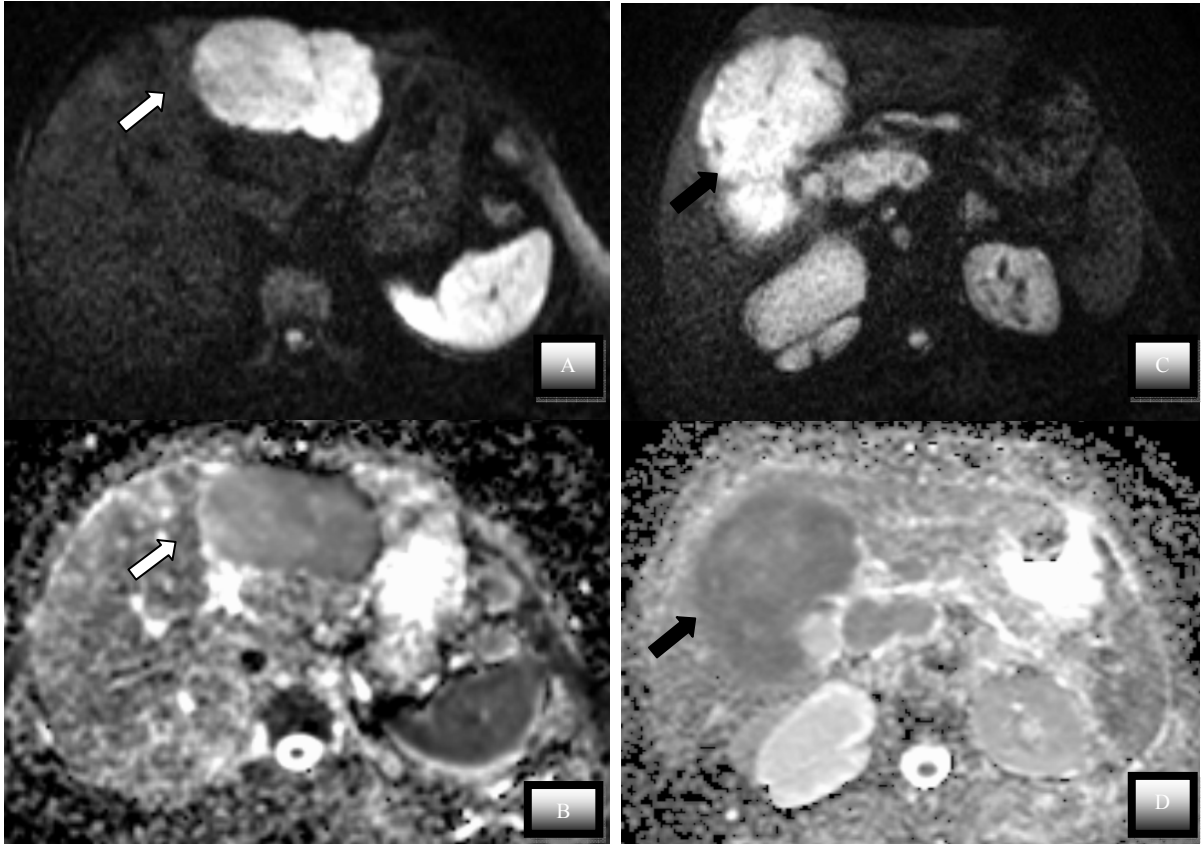
Şekil 55. Başarılı biçimde uygulandığında düşük  $b=50$  değerinde difüzyon ağırlıklı görüntülemeye konvansiyonel sekanslara yakın kalitede imajlar elde edebileceğine dair olgu örnekleri. A ve C'de izlenen T2AS imajlarla aynı kesitten alınan difüzyon "trace" imajlar sırası ile B ve D'de izlenmektedir. Anatomik ayrıntıyı gösterbilmesi açısından iyi kalitedeki bu "trace" imajların T2AS imajlar kadar iyi olduğunu izlemekteyiz. Örneğin D'de mide pilileri (ok) T2AS imajdakilere yakın derecede izlenebilmektedir.



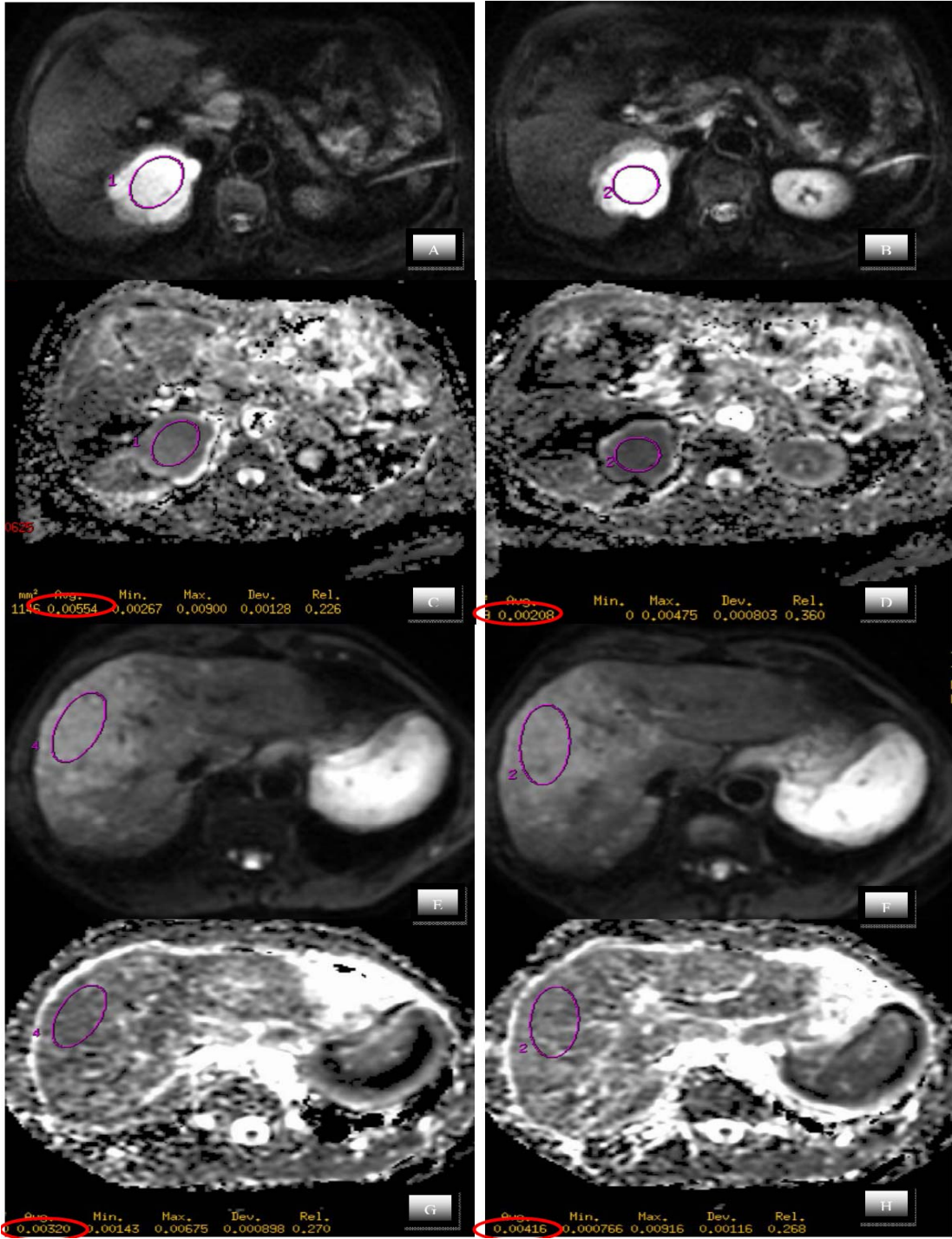
**Şekil 56. b değeri arttıkça trace imajlarda görüntü kalitesinin azalması ve lezyon görünürlüğünün ve parlaklaşmasının azaldığına dair hemanjiom ve hepatosellüler karsinom örneği. Soldaki imajlar (A, B, C) hemanjioma ve sağdaki imajlar (D, E, F) HCC'ye aittir. Aynı lezyonlara ait (beyaz ok hemanjiom, siyah ok hepatosellüler karsinom) farklı b değerlerinde elde edilen “trace” imajlar yukarıdan aşağıya sırasıyla b50, b500 ve b1000 de sıralanmakta. b değeri arttıkça, yukarıdan aşağıya, imaj kalitesinin ve lezyon görünürlüğünün azaldığına dikkat ediniz.**



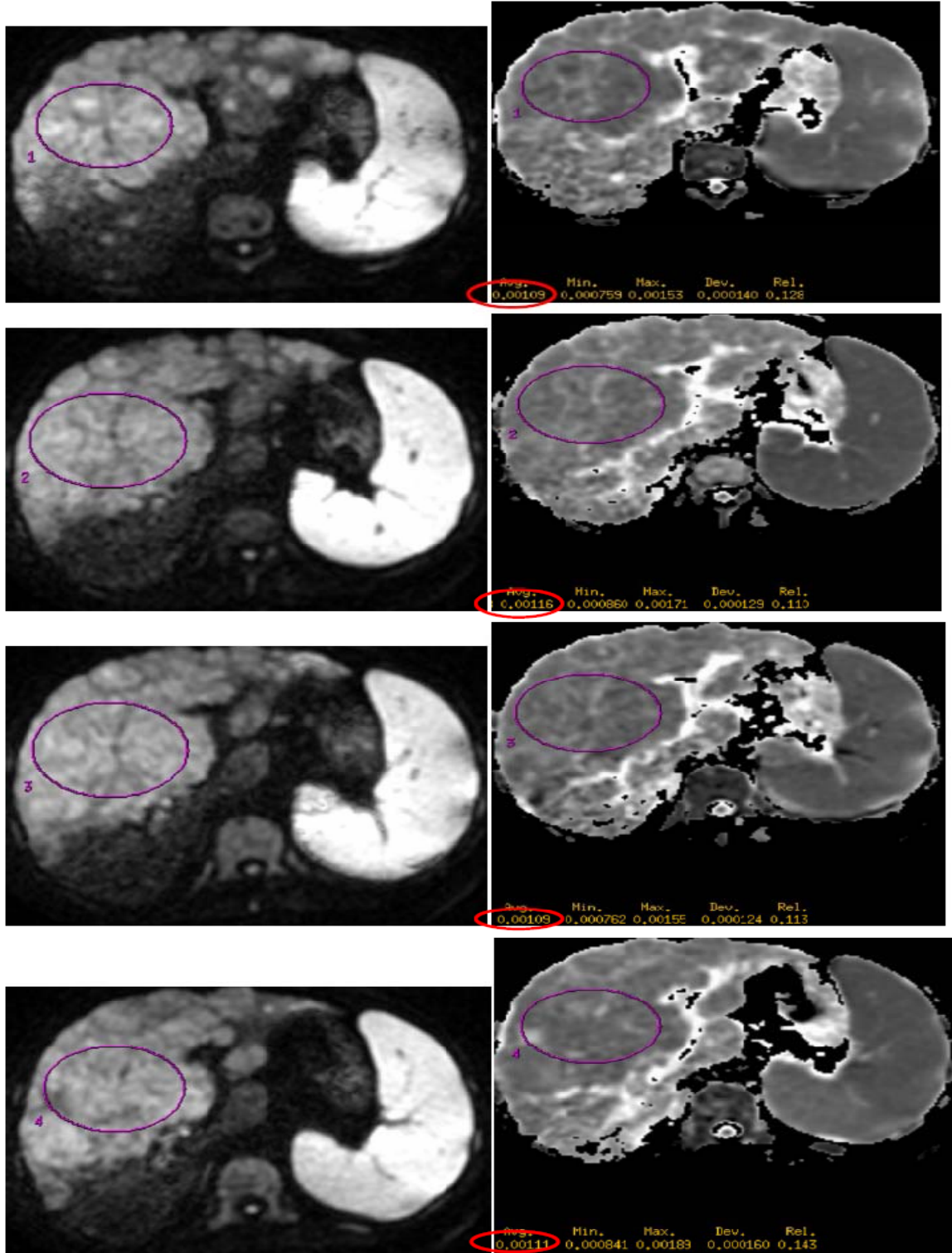
**Şekil 57. b=1000 değerinde benign malign ayırımında görsel değerlendirmenin yararına ait örnek. Soldaki imajlar (A ve B) hemanjiom, sağdaki imajlar (C ve D) HCC ye aittir. Yukarı yerleşimli difüzyon “trace” imajlarda hemanjiomun (beyaz ok), HCC gibi hiperintens olarak izlenmektedir. Altta imajlarda ADC haritalamasında ise hemanjiom karaciğer parankimine göre daha yüksek intensitede izlenirken, HCC lezyonu difüzyon kısıtlanması nedeniyle daha düşük intensitede izlenmektedir. Hemanjiomun ADC haritalamasında da yüksek sinyalde izlenmesi ile difüzyon “trace” imajlarda parlamasının nedeninin gerçek difüzyon kısıtlanmasından ziyade “T2 parlaklaşma etkisi” nedeniyle olduğu anlaşılmaktadır.**



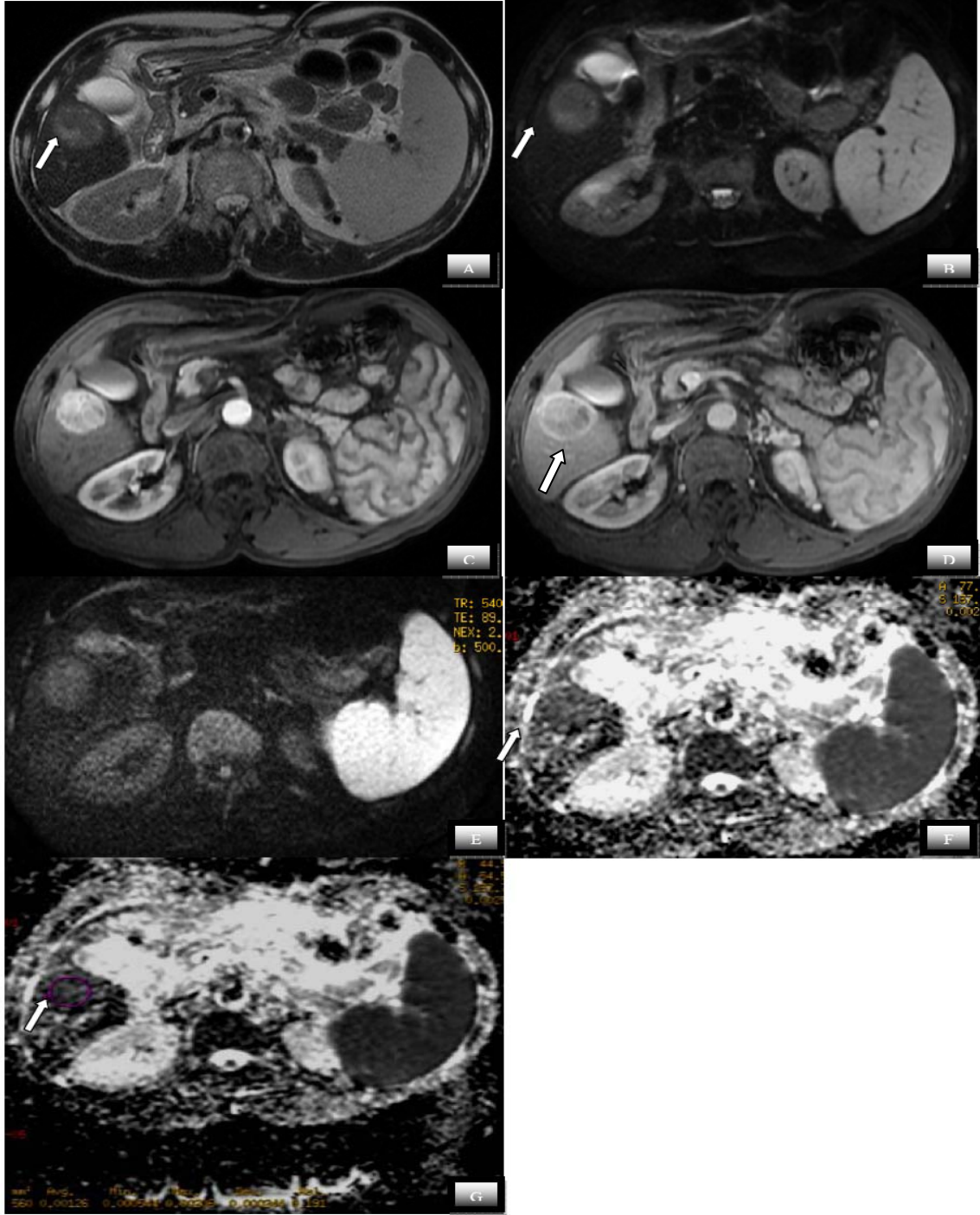
Şekil 58.  $b=500$  değerinde görsel olarak benign ve malign lezyonların birbirine benzeyebildiğine dair örnek. Soldaki imajlar (A ve B) hemanjiom, sağdaki imajlar (C ve D) hepatosellüler karsinoma aittir. Yukarı yerleşimli difüzyon “trace” imajlarda hemanjiom (beyaz ok) ve HCC hiperintens izlenmektedir. Altındaki imajlarda ADC haritalamasında hemanjiom karaciğer parankimine hafif hiperintens, hepatosellüler karsinom ise karaciğer parankimine göre daha hipointens olmakla birlikte, Şekil 57’deki  $b=1000$  değerinde görüntülemesi yapılan olgu örneklerinde izlendiği kadar hemanjiom ve HCC arasında belirgin farklılık saptanmamaktadır.



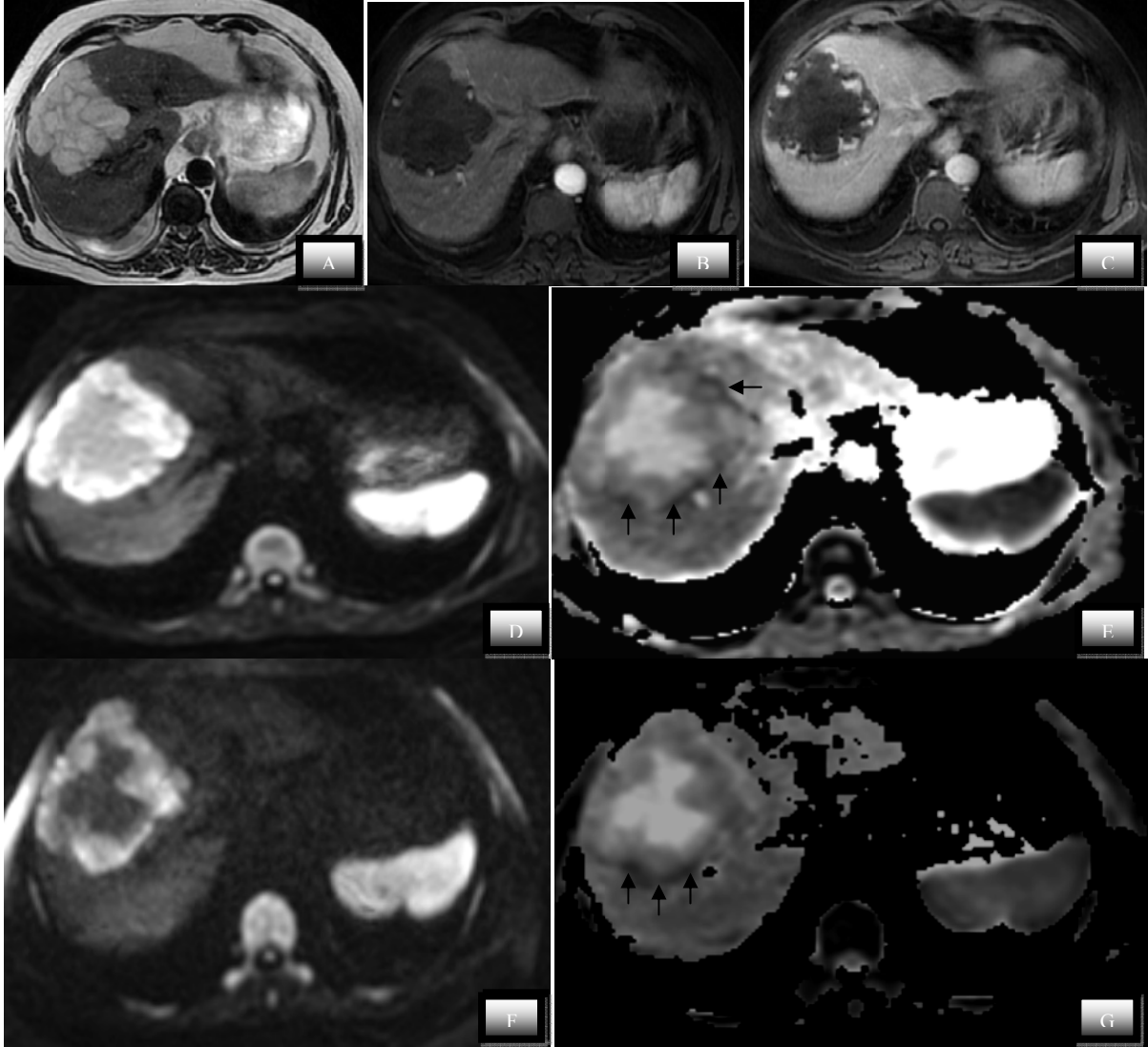
Şekil 59.  $b=50$  değerinde aynı lezyonun farklı kesitlerinde görünen difüzyon katsayısı ölçümleri arasında büyük farklılıklar olabileceğini gösteren hemanjiom ve hepatosellüler karsinom örnekleri. Şekil A, B, C, D'deki görüntüler hemanjioma ve şekil E, F, G, H'deki imajlar HCC'ye aittir. Hemanjiom örneğinde A ve B'de aynı lezyonun iki farklı kesitteki "trace" imajlara karşılık gelen C ve D'deki ADC haritalamalarında yapılan ölçümlerde kesitlere ait ortalama ADC değerleri aynı lezyona ait olmalarına rağmen 0,00554 ve 0,00208 ile aralarında büyük farklılık izlenmektedir. Yine benzer biçimde HCC örneğinde E ve F'de aynı lezyonun iki farklı kesitteki "trace" imajlara karşılık gelen G ve H'de ADC haritalamalarında yapılan ölçümlerde kesitlere ait ortalama ADC değerleri aynı lezyona ait olmalarına rağmen 0,00320 ve 0,00416 ile aralarında büyük farklılık izlenmektedir.



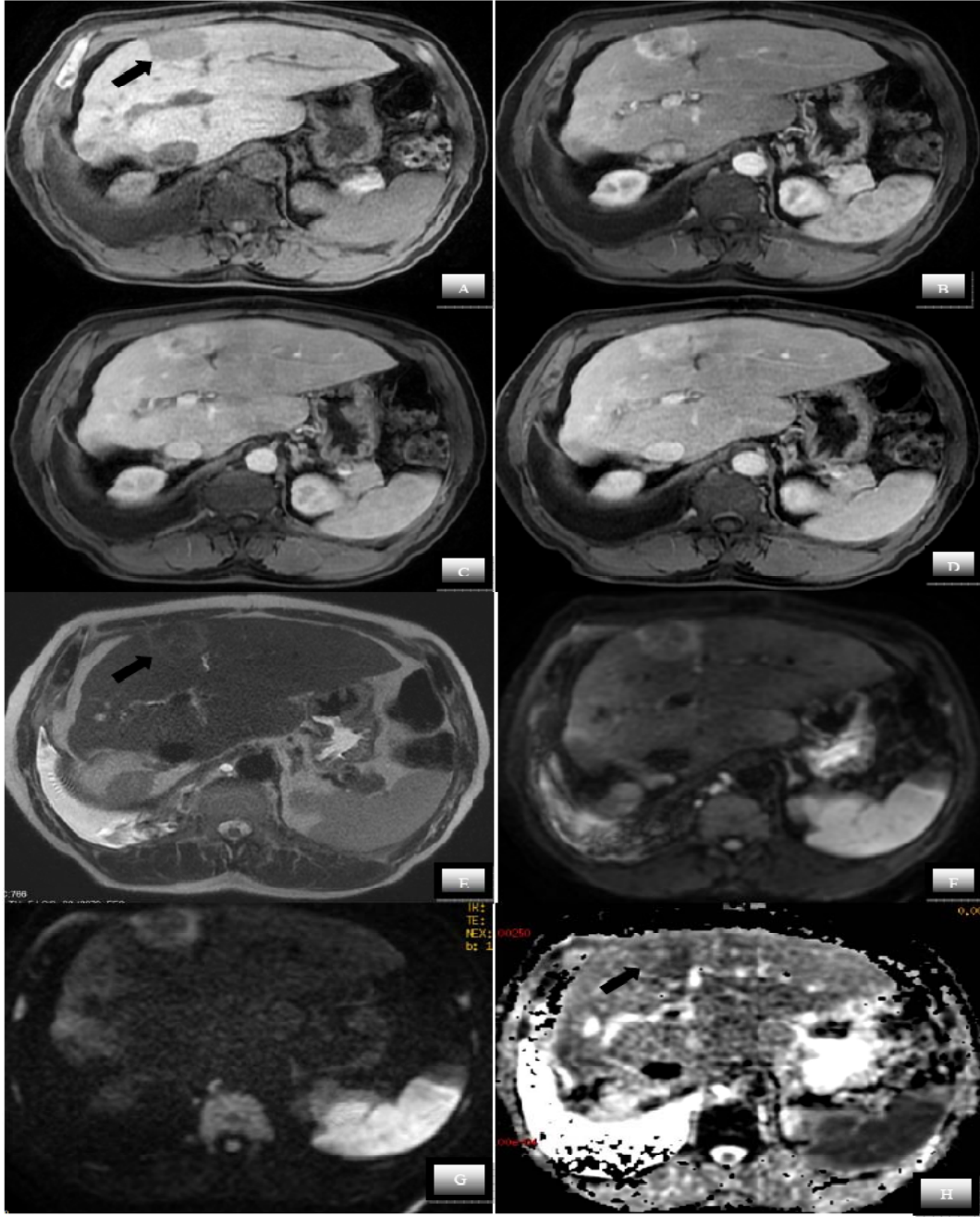
Şekil 60. Yüksek b değerinde (b1000) aynı lezyondan alınan farklı kesitlerde görünen difüzyon katsayısı değerleri arasında fazla fark olmadığını gösteren hepatosellüler karsinom örneği. Solda lezyona ait ardışık “trace” imajlar sağlarında ise o imajlara ait ADC haritaları gösterilmiştir. Yukardan aşağı sırası ile ADC ölçümleri: 0,00109, 0,00116, 0,00109 ve 0,00111 şeklinde olup aralarında fazla fark izlenmemektedir. Ayrıca bu büyük HCC lezyonu örneğinde tüm kesitlerden elde edilen değerlerle (bütün kesitler gösterilmemiştir) lezyon ait ortalama ADC değeri: 0,00115’tir. Bu değer b=1000 de benign-malign ayırımında bulduğumuz 0,00130 eşik değerinin belirgin altında malign bölgededir.



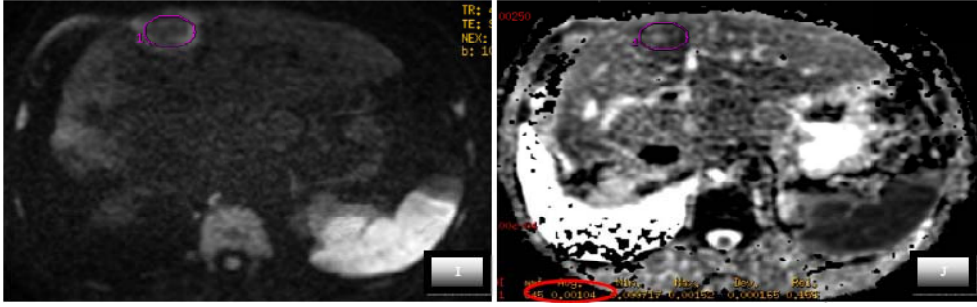
**Şekil 61.** Kronik karaciğer hastalığı zemininde tipik bir küçük hepatosellüler karsinom olgusu ve bu olguda b=500 değerinde difüzyon ağırlıklı görüntülemenin değerlendirilmesi. A ve B’de sırasıyla T2AS ve b=50 difüzyon “trace” imajlarda, “trace” imajlarda daha belirgin olmak üzere hafif hiperintens nodüler lezyon (ok) izlenmektedir. Dinamik kontrastlı incelemede (C ve D), lezyon arteryel fazda (C) parankime göre belirgin yoğun kontrastlanmaktadır. Portal-venöz fazda (D) lezyon kontrastın büyük kısmını kaybettiği (“wash-out”) ve periferdeki kapsülün kontrastı daha fazla tutarak belirginleştiği izlenmektedir. Bu bulgular HCC için oldukça tipiktir. b=500 “trace” imajda (E), lezyon hiperintens olarak ayırt edilebilmekte. ADC haritasında (F ve G) ise parankime göre hafif hipointens olarak ayırt edilebilen lezyonun ortalama ADC değeri lezyon küçük olduğundan ve diğer kesitlerde net ayırt edilemediğinden tek kesitte ölçülerek 0,00126 olarak bulunmuştur. Bu değer b=500 de hemanjiom-malign lezyon ayırımında bulunan 0,00160 eşik değerinin altında malign bölgede yer almaktadır.



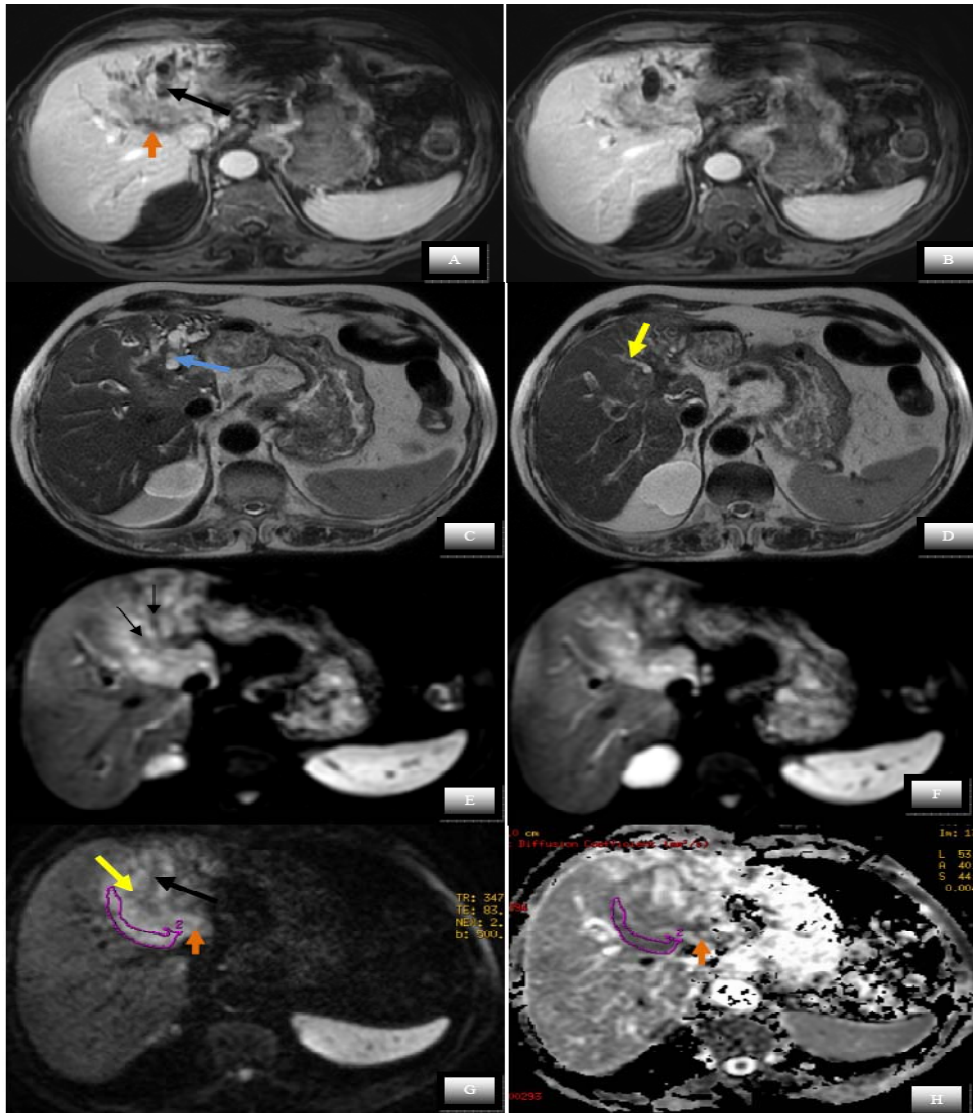
Şekil 62. b500 ve b1000 değerlerinde difüzyon ağırlıklı görüntülemeye dev hemanjiomunun değerlendirildiği olgu örneği. İmaj A'da T2AS'de orta derecede hiperintens izlenen lobule konturlu lezyon dinamik kontrastlı incelemenin (B ve C) arteriyel faz (B) ve portal venöz fazda (C) giderek artan derecede periferik nodüler olarak kontrastlandığı izlenmektedir. Daha geç faz özellikleri gösterilmemiştir. Bu tipik hemanjiomun b=500 değerinde difüzyon ağırlıklı görüntüleri D ve E, b=1000 değerindeki difüzyon ağırlıklı görüntüleri F ve G'de gösterilmiş olup soldaki imajlar (D ve F) "trace" imajları, sağdaki imajlar ADC haritalarını göstermektedir. Trace imajlara (soldakilere) baktığımızda b 500'de lezyonun b 1000'e göre periferde daha belirgin olmak üzere daha parlak olduğu izlenmektedir. Bu T2 parlaklaşma etkisinin b değeri arttıkça azalması nedeniyledir. ADC haritalarında ise (sağdaki imajlar: E ve G) santralde daha belirgin olmak üzere her iki b değerinde de lezyonun parankime göre b=1000 daha belirgin olmak üzere difüzyon kısıtlaması göstermemesi ile uyumlu olacak şekilde hiperintens olarak görülmektedir. Her iki ADC haritasında lezyon periferinde izlenen düşük sinyalli lineer-tübüler görünümler (küçük oklar) lezyona ait değil lezyon çevresindeki vasküler yapılara aittir. b=1000'de benign lezyonları b=500'e göre daha hiperintens, malignlerin ise daha hipointens olarak izlenmesi b=1000 difüzyon görüntülemesinin, kantitatif ADC ölçümlerinde de istatistiksel olarak gösterildiği gibi, görsel olarak da benign malign ayırımında daha başarılı olmasını sağlamaktadır. Bu hemanjiomun b=500 ve b=1000'de ADC değerleri sırasıyla 0,00246 ve 0,00222 ile malign lezyonlara göre belirgin yüksek bulunmuştur.



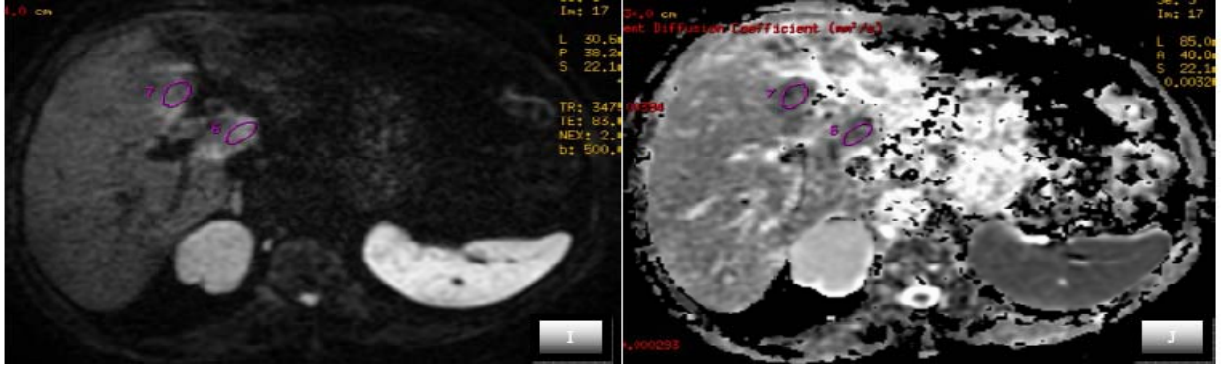
Şekil 63. Periferik yerleşimli kolanjiokarsinom ve ADC değerlendirmesi. İmaj A'da kontrastsız T1 AS'da hipointens lezyon izlenmekte. Postkontrast incelemede (B, C, D) kitlede periferden başlayan ve santrale doğru gittikçe artan çevre parankime göre artmış kontrastlanma izlenmekte. Bu kontrastlanma paterni hemanjiom veya HCC ile uyumlu olmayıp bu hastada biyopsi sonucu kolanjiokarsinom gelmiştir. T2AS imajlarda (E) lezyon hafif hiperintens olarak net ayırt edilemezken b=50 değerinde "trace" imajlarda (F) lezyon daha net izlenebilmektedir (devamı var).



Şekil 63 (devam).b=1000 değerinde DA “trace” görüntülerde (G) lezyon periferinde belirgin difüzyon kısıtlaması ADC haritasında hafif hipointens görünümle doğrulanmış olup lezyona ait ADC değeri tek kesitte ölçülerek (imaj I ve J) b=1000 için 0,00104 bulunmuştur.



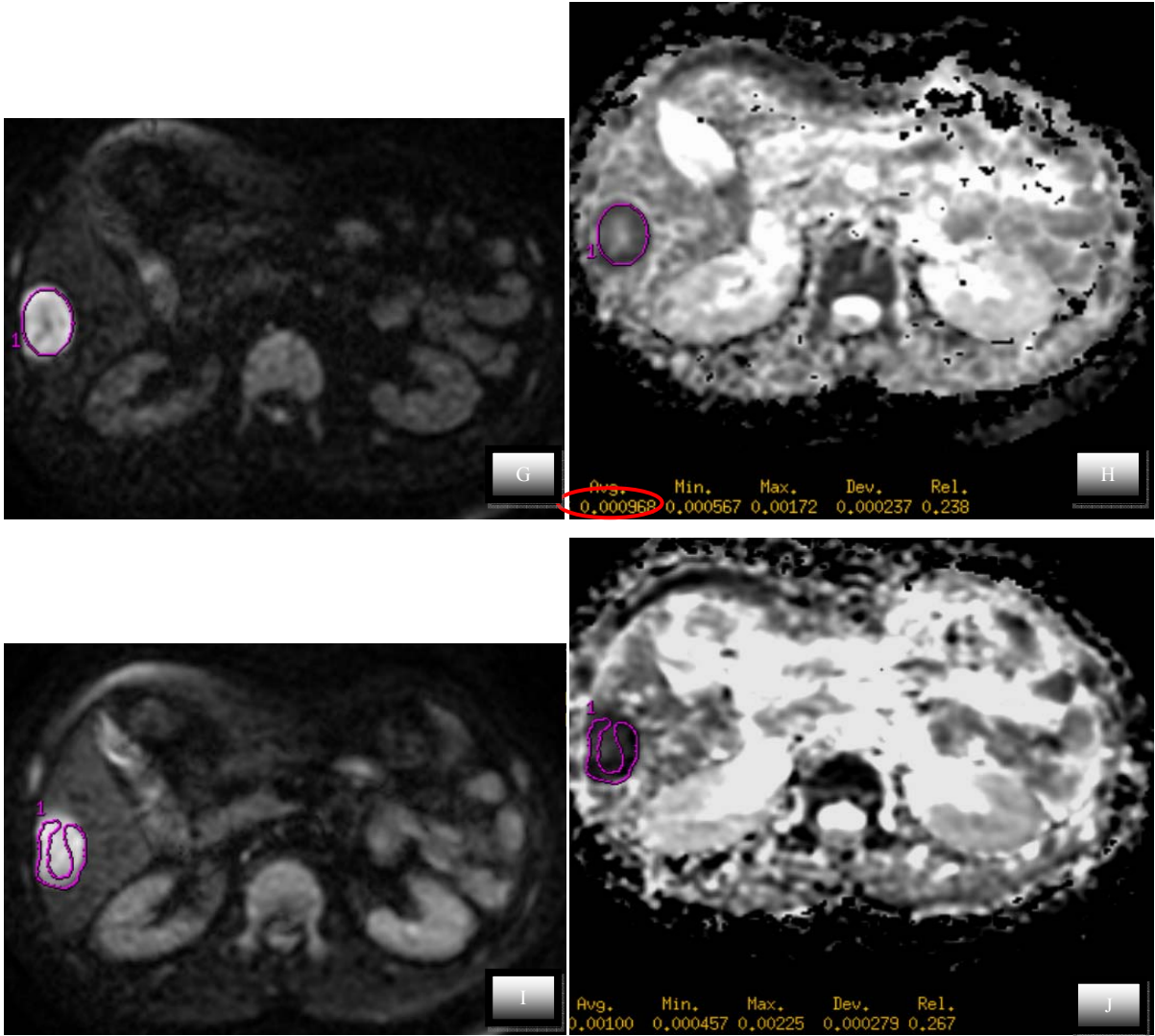
Şekil 64. Periduktal infiltratif tip kolanjio CA olgusu üzerinden ölçüm yapılacak alanların ayırt edilmesi ne dair örnek. Safra kesesi (siyah ok) komşuluğundan karaciğer hilusuna uzanan postkontrast incelemede (A ve B) kolanjio CA ile uyumlu olacak şekilde zamanla artan kontrastlanma sergileyen belirgin kitle formu oluşturmamış daha çok dilate safra yolları arasında-boyunca iniltratif yayılmış lezyon mevcut (devamı var).



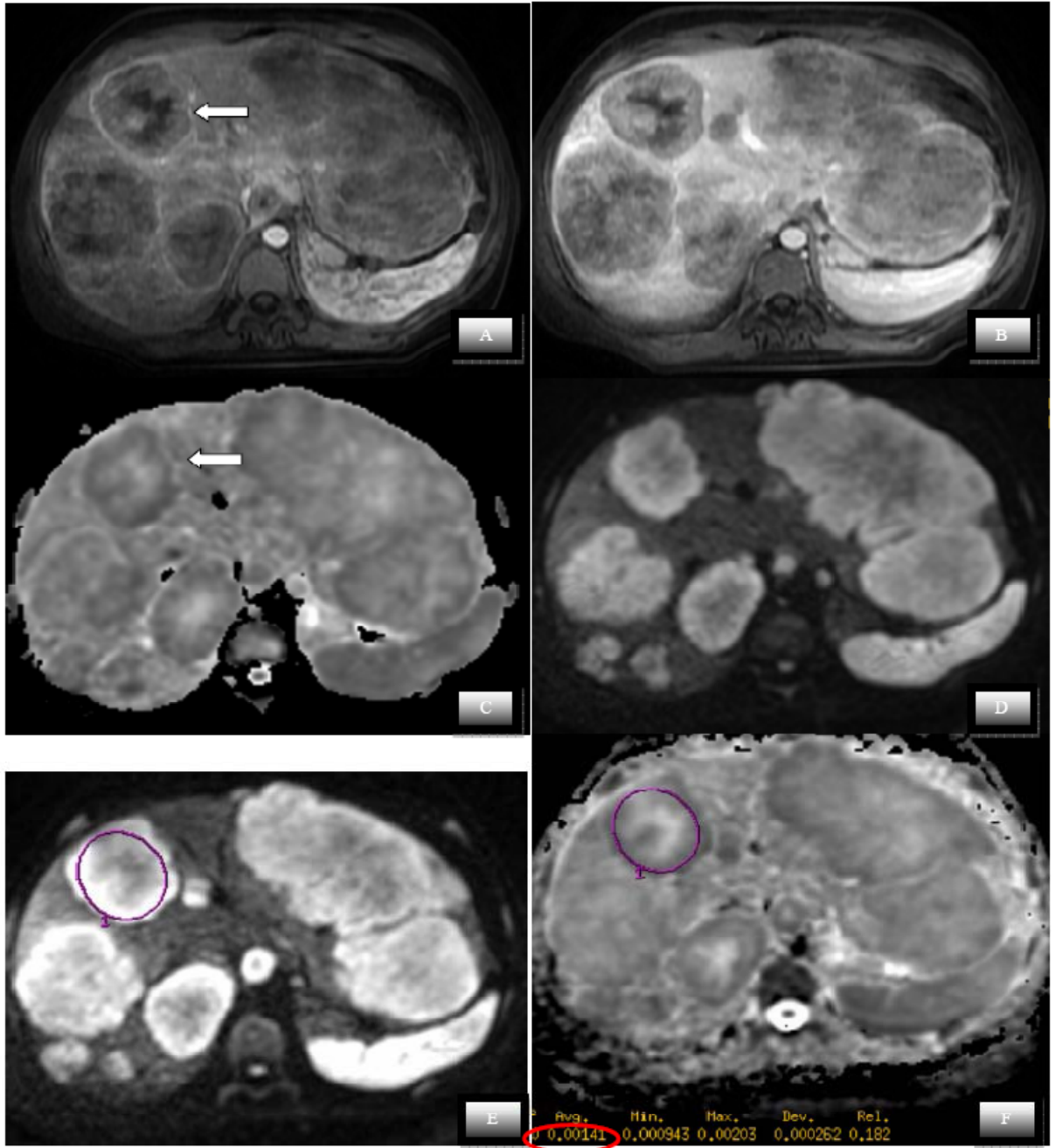
Şekil 64 (devam). Kontrastlı imajlarda safra kesesi (siyah ok) ve dilate duktus (turuncu ok) örnekleri ayırt edilebilmektedir. T2AS imajlarda (C ve D) dilate duktal yapılar (mavi ve sarı ok) rahatlıkla ayırt edilebilmektedir. Ancak T2AS imajlarda kitlenin kendisi anlamında dilate duktusların etrafında belli belirsiz hafif intensite artımları dışında bulgu saptanmaz iken b=50 değerinde difüzyon ağırlıklı imajlarda (E ve F) dilate duktusların (hipointens olarak izlenen tübüler alanlar, siyah oklar ile bazıları gösterilmiştir) etrafında belirgin hiperintens alanlar olarak izlenmektedir. b=500 difüzyon ağırlıklı “trace” imajda (G) diğer serilerle birlikte değerlendirilerek dilate duktuslar oklarla gösterilmiştir. Ölçüm ise bu duktal alanların dışında difüzyonda kitlenin kendisi bakımından anlamlı “trace” imajlarda hiperintens izlenen alanlardan yapılmıştır. Diğer difüzyon ağırlıklı kesitlerde de I ve J’de gösterildiği gibi dilate duktus ve safra kesesinden sakınılarak ölçümler yapılmış ve lezyona ait ortalama ADC hesaplanmıştır. Bu periduktal tip kolanjiyo CA’nın b=500 de ADC ortalaması 0,00133 iken b=1000 de ADC değeri 0,00124 olup her iki durumda da hemanjiomların ortalamalarından belirgin olarak düşük değerde ölçülmüşlerdir.



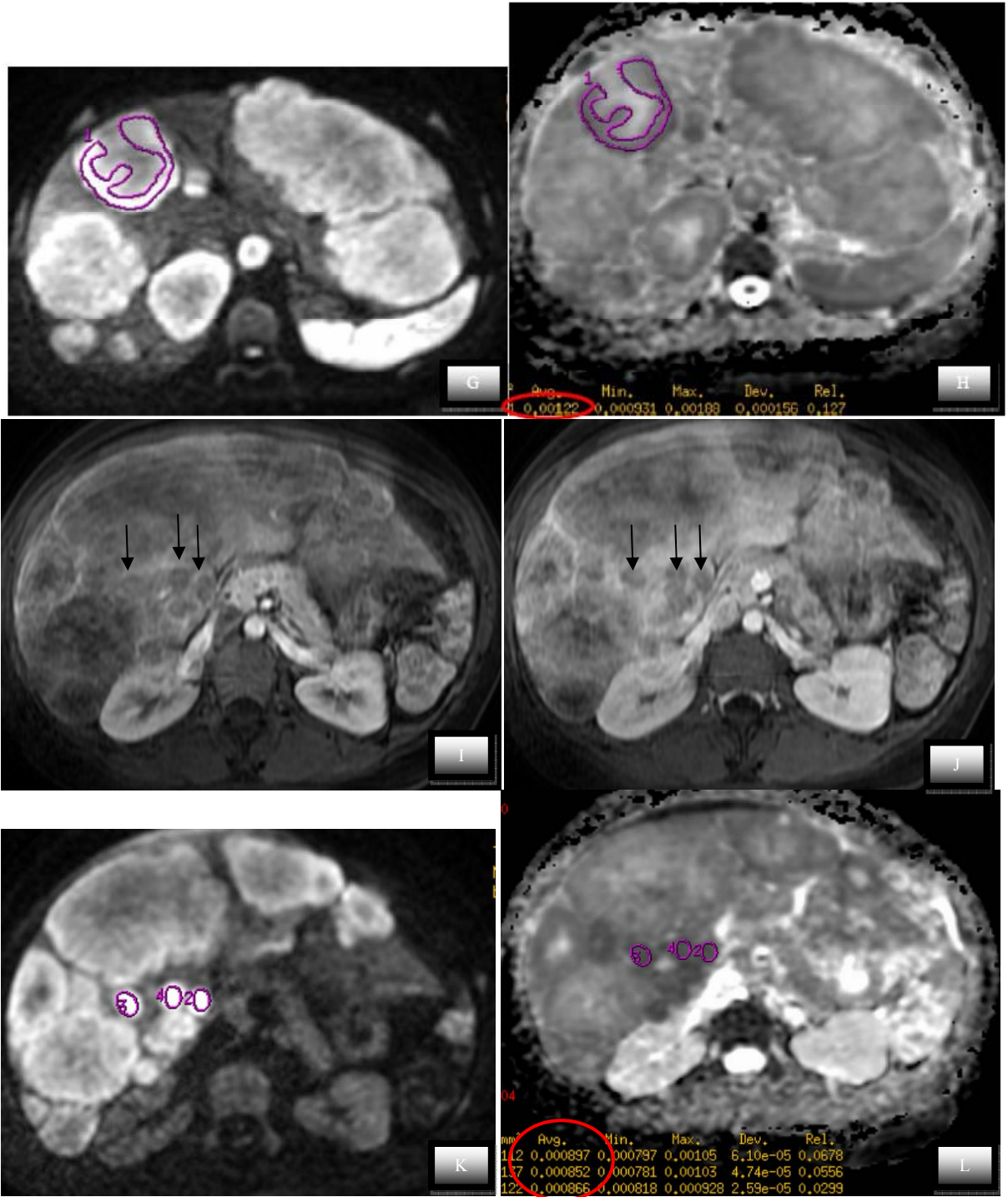
**Şekil 65. Santralinde nekroz içeren hipervasküler metastaz olgusunda difüzyon ağırlıklı görüntülemenin değerlendirilmesi. T2AS'da (A) ve b=50 değerindeki "trace" imajda (B) santrali daha parlak izlenen lezyon mevcut. Dinamik kontrastlı imajlarda (C ve D) arteriyel fazda (A) lezyonun periferik kısmının karaciğer parankimine göre belirgin yoğun kontrastlandığı izlenmekte (hipervasküler metastaz). Santralinde de tüm faz boyunca kontrastlanmayan (bütün fazlar gösterilmemiştir) oldukça küçük hipointens alan nekroz ile uyumludur (devamı var).**



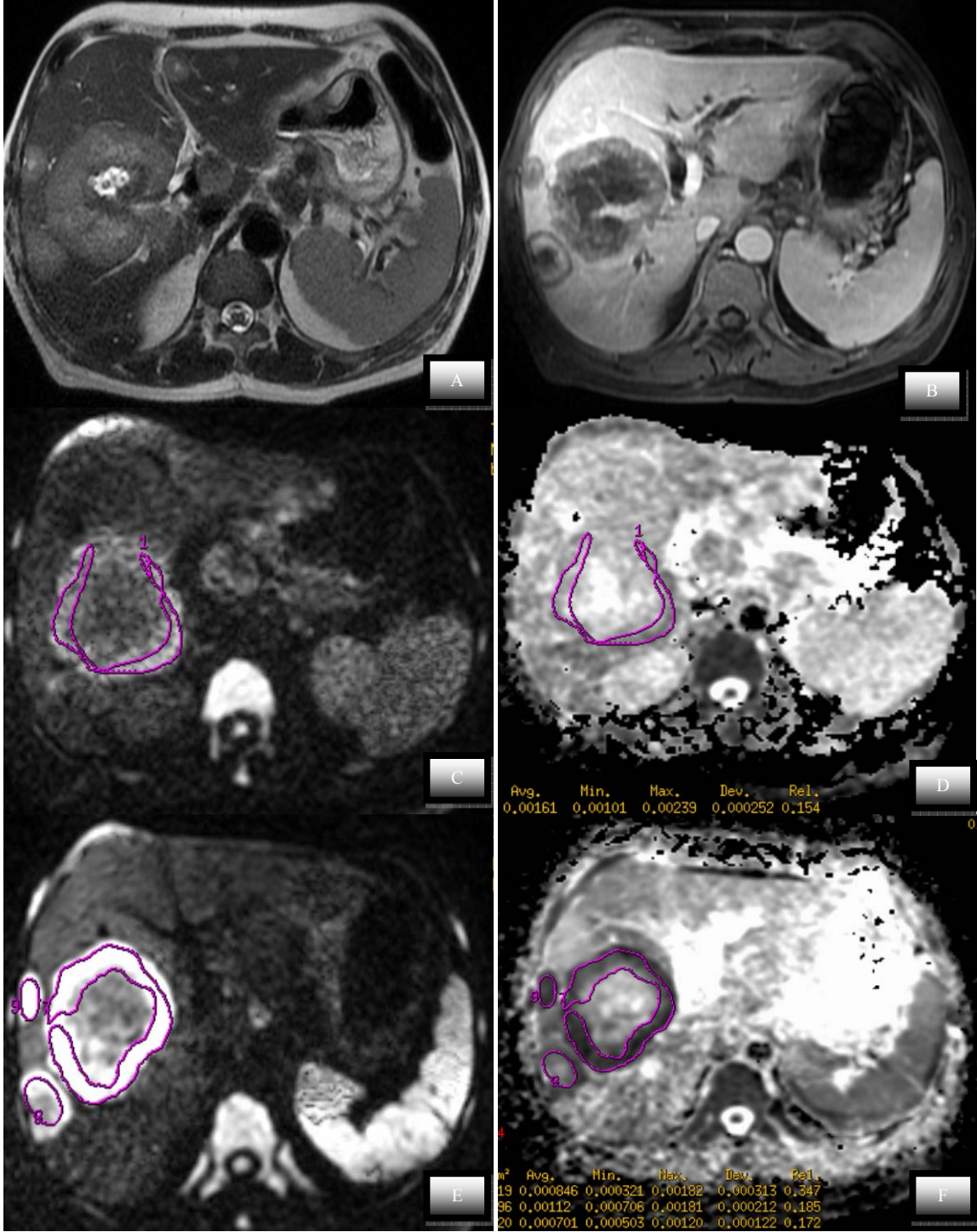
Şekil 65 (devam).  $b=1000$  değerinde “trace” imaj ve ADC haritalaması kullanılarak (E ve F’de) ADC’de santralde parlayan ve nekroz alanına denk gelen kesimden sakınılarak ölçüm yapılmış ve metastazlarda tipik olarak oldukça düşük bir ADC değeri (0,000869) bulunmuştur. Bir altta (G ve H) santraldeki nekroz alanı da dahil edilerek yapılan ölçümde nispeten daha yüksek ama yine metastazlarda tipik olarak izlenen düşük sınırlarda ADC değeri izlenmiştir (0,000968). Hafif artış nekroz alanının küçük olması ile uyumludur.  $b=500$  değerinde yapılan ölçümlerde ise (I ve J) de ADC değeri 0,00100 olarak bulunmuştur.



Şekil 66.Santralinde nekroz içeren “hipovasküler” metastazların izlendiği olguda difüzyon ağırlıklı görüntülemenin değerlendirilmesi. Dinamik kontrastlı imajlarda (A ve B) arteriyel fazda (A) lezyonların periferik kısmının karaciğer parankimine göre daha düşük kontrastlandığı izlenmekte (hipovasküler metastaz). Santralinde de tüm faz boyunca kontrastlanmayan (bütün fazlar gösterilmemiştir) geniş nekroz alanları ile uyumlu hipointens alanlar izlenmektedir.  $b=1000$  de difüzyon tarce imaj (D) ve bu kesite ait ADC haritalamasında metastazların solid kısımlarının ADC de düşük, trace imajlarda yüksek sinyalde (difüzyon kısıtlaması) izlendiği ayrıca metastazların santralinin ADC’de belirgin “trace” imajda ise parankime göre hafif daha parlak oldukları görülmektedir (serbest difüzyon özelliğinde). Bu kesitte en net olarak izlenen lezyona (ok) dikkat ettiğimizde ADC’de parlayan kesimin dinamik kontrastlı incelemede kontrast tutmayan alana tama yakın örtüştüğü görülmekte (devamı var).



Şekil 66 (devam).  $b=1000$  değerinde “trace” imaj ve ADC haritalaması kullanılarak santraldeki nekroz alanı da dahil edilerek yapılan ölçümde (E ve F) kesite ait ADC değeri 0,00144 ile yüksek olarak izlenmekte. Nekroz alanından sakınılmadan yapılan ölçümde (G ve H) ADC değeri 0,00122 ile eşik değerinin altında malign bölgede ölçülmüştür. İmaj I ve J’de dinamik kontrastlı incelemede çevredeki diğer metastazlarla benzer kontrastlanma özelliğinde küçük metastazlara (küçük oklar) dikkat ettiğimizde bu lezyonların da difüzyon “trace” (K) ve ADC görüntü (I) özellikleri büyük metastazların solid alanları ile benzer özellikte olup ADC değerleride 0,000897, 0,000852 ve 0,000866 ile benign lezyonlara göre belirgin düşüktür.



Şekil 67. Psödoanizotropinin görünen difüzyon katsayısı ölçümüne etkisini gösteren örnek. İmaj A (T2AS) ve B’de (postkontrast incelemede) santral nekroz alanı izlenen kitle lezyon izlenmekte. Difüzyon trace (C) imajında imajda çok sayıda parazit benzeri siyah, sinyal alnamayan yaygın noktasal alanlar izlenmekte. Bu kesitten yapılan ölçümde (D) malign lezyonun ADC değeri 0,00161 çıkarken, anizotropinin izlenmediği kesitlerden yapılan ADC ölçümünde (imaj E ve F) aynı lezyona ait ADC değeri 0,000846 ile belirgin düşük olarak ölçülmektedir.

## TARTIŞMA

Neoplazilerin doğru olarak karakterize edilmesi tedavi planlamasında önemlidir. Malignleşme ve hemoraji riski veya bası etkisi gibi nedenlerle bazı benign lezyonların ve de malign lezyonların tedavisi gereklidir. Günümüz radyolojisinde USG, MR ve BT ile genel bilgiler kısmında anlatıldığı gibi bir çok karaciğer lezyon tipi karakterize edilebilmektedir. İntravenöz kontrast ajan kullanılmayan BT ve MR görüntülemelerinin de tanıya önemli katkısı olmakla birlikte en nihayetinde karaciğerde lezyon karakterizasyonu büyük ölçüde intravenöz kontrastlı multifazik çekimlerle sağlanabilmektedir (46,47). Ayrıca yakın zamanda ultrasonografik görüntülemelerde ultrasona özgü kontrast ajanlar lezyon tespit ve karakterizasyonuna yönelik kullanılmaya başlanmıştır. Ancak kullanılan kontrast maddeler maliyeti arttırmaktadır. Maliyet ve bilinen diğer yan etkilerin yanı sıra intravenöz gadolinium kontrast verilen renal yetmezlikli hastalarda yakın zamanda tanımlanmış olan ve ciddi bir yan etki olan nefrojenik sistemik fibrozis (3,4,5), gadolinium kullanmadan tanıya büyük katkı sağlayacak yeni MR tekniklerinin geliştirme ihtiyacını gündeme getirmiştir. Ayrıca BT ve MRG ile kitle karakterizasyonu için elde edilen bütün veriler (lezyon morfolojisi, sinyal intensitesi ve kontrastlanma paterni vs.) bir araya getirilse de benign ve malign lezyonlar arasında örtüşme olabilmektedir.

Pozitron emisyon tomografisi, morfolojik görünümde bozulma olmadan moleküler seviyede anormal patolojik aktiviteyi gösterebilme yetisi mevcuttur. Aynı zamanda morfolojik olarak lezyonun ayırt edilebildiği durumlarda da benign-malign ayırımında yararlıdır (6). Bununla birlikte pozitron emisyon tomografi tetkiki oldukça maliyetlidir.

Maliyet yanında tüm vücut pozitron emisyon tomografi taramasının kanser riski taşıdığına dair yaygın mevcuttur (7).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) manyetik bir alanda elektromanyetik radyo dalgalarının vücuda gönderilmesi ve geri dönen sinyallerin görüntüye dönüştürülmesi esasına dayanan bir görüntüleme yöntemi olup iyonize radyasyon içermez. Yöntem yumuşak doku kontrast çözümüleme gücü en yüksek olan radyolojik görüntüleme tekniğidir. Bu özelliği ile başta santral sinir sistemi olmak üzere vücuttaki tüm yumuşak dokuların incelemesinde kullanılmagelmiştir (126).

Fonksiyonel MRG incelemelerinden biri olan difüzyon MRG görüntü kontrastını farklı dokulardaki protonların (primer olarak sudaki protonlar) mobilite derecelerindeki farklılıklarından yola çıkarak yaratır. Oldukça sellüler dokularda (örneğin tümör dokuları), ekstrasellüler boşlukların çok tortuoz olduğu ve hidrofobik hücre membranlarının daha yoğun olduğu durumlarda su moleküllerinin hareketi sınırlanır. Böyle ortamlarda su difüzyonu sınırlanmış denir. Tersine kistik veya nekrotik dokularda su difüzyonu nispeten serbesttir. Dolayısıyla DA MR görüntüleme doku sellülerite ve mikrostriktürünü yansımasıyla kendine özgüdür (104). ADC (görünen difüzyon katsayısı), DAG'den elde edilen doku su difüzyon özelliklerinin kantitatif parametresidir.

Günümüzde birçok nedenle DA görüntüleme teknolojik gelişimlerle birlikte çekici bir yöntem haline gelmiştir. Hızlı yöntem (tek nefes tutumunda uygulanabilir) var olan protokollere çabucak entegre edilebilir, kontrastsız bir tetkiktir (IV gadolinium kullanılmadan yapılabilir) dolayısıyla da tekrarı kolaydır ve renal disfonksiyonu veya nefrojenik sistemik fibroz riski olan hastalarda oldukça yararlıdır (16-19). Bazı çalışmalarda (20,27,31,33-37) difüzyon ağırlıklı görüntüler ile dokuların ve lezyonların görünen difüzyon katsayısı (Apparent diffusion coefficient=ADC) hesaplanmış ve bulunan farklı değerlerin lezyonların ayırıcı tanısında kullanılabileceği gösterilmiştir. Bu avantajlarına rağmen bu görüntüleme yöntemi karaciğer ve diğer batın bölgelerinde kullanımı henüz emekleme döneminde olup daha çok veriye ihtiyaç vardır. Biz bu çalışmamızda karaciğer solid lezyonlarında DAG ile elde edilen ADC ölçümlerinin benign-malign ayırımında yararlılığını değerlendirmeye çalıştık.

Güçlü bipolar gradiyent pulslarının spin eko ya da gradiyent eko sekansa eklenmesi ile MRG dokulardaki suyun difüzyon hareketine hassas hale getirilebilmekte ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme yapılabilmektedir. (38,103,105). Hareket eden su molekülleri ilk difüzyon sensitize edici sinyal ile faz şift kazanırlar ve tümöral dokulardan farklı olarak

difüzyonun rahat olduğu (serbest difüzyon) dokularda hareket nedeniyle ikinci gradient ile tamamıyla eski faza gelemeler. Dolayısıyla serbest su difüzyonunun varlığı DA MR'de sinyal kaybı olarak izlenir, trace imajlarda izointens ya da hipointens ADC haritalamasında ise artmış sinyalde izlenir (38). Tersine kısıtlanmış difüzyon paterni trace imajlarda sinyal artışı, ADC haritalamasında ise sinyal azalması ile karakterizedir (38). Görsel değerlendirmenin yanı sıra ADC haritaları üzerinden su mobilite derecesi yani ADC (görünen difüzyon katsayısı) istenilen bölgelerden ölçülebilir.

Görünen difüzyon katsayısı (ADC), DAG'den elde edilen kantitatif bir parametre olup kapiller perfüzyon etkisi ve mikroçevre ile modifiye olan su difüzyon özelliklerini kombine eder (127). Yamada I, Aung W ve ark.'nın (128) çalışmasında abdominal organların ve hepatik lezyonların perfüzyondan bağımsız difüzyon katsayıları (D) ve görünen difüzyon ADC değerleri ölçülmüş ve D değerlerinin ADC değerlerinden daha düşük olduğu bildirilmiştir. Buna sebep olarak da in vivo dokulardaki kapiller perfüzyonun, difüzyon ağırlıklı görüntülerdeki sinyali etkilemesini göstermişlerdir. Yalnızca vaskülaritesi olmayan kistik lezyonlarda, perfüzyon etkisi olmadığı için görünen difüzyon (ADC) ve gerçek difüzyon (D) katsayılarının eşit olduğunu bildirmişlerdir. Biyolojik dokularda perfüzyon, ısı değişiklikleri, manyetik duyarlılık ve dokudaki hareket difüzyon ölçümünü etkilemektedir. Ancak bu faktörlerin katkısıyla ortaya çıkan görünen difüzyon katsayısı (ADC) ölçümleri de, lezyon karakterizasyonunda anlamlı sonuçlar vermektedir (20,27,31,33-37).

Dokulardaki hücre yoğunluğunun artışı ile difüzyon hızı azalır (38). Lyng ve arkadaşları yüksek hücre yoğunluğuna sahip tümörlerin yüksek metastatik kapasiteye sahip olduklarını göstermişlerdir (129). Düşük ADC eğrileri hipersellülarite ve/veya malignite göstergesidir. Bu nedenle DAG histopatolojik doku karakterlerinin tanımlamada yararlıdır ve birçok araştırmacı da çeşitli malign lezyonlarda düşük ADC değerleri bildirmişlerdir (36,130,131).

Yüksek hareket duyarlılığı, difüzyon ağırlıklı sekansların genel problemidir. Bu sekanslar mikroskopik su difüzyon hareketine duyarlı olduğu için, kalp atımı, BOS veya solunum nedeniyle olan ufak hareketler bile görüntünün bozulmasına sebep olabilir (110–111). Ayrıca moleküler difüzyon mesafesinin saptanabilen en küçük uzaklığı gradient pulslarının gücüne bağlıdır. Bu nedenlerle difüzyon ağırlıklı görüntüleme çekim süresini kısaltan, yeterli sinyal kazanımına izin verecek stabil ve güçlü gradient pulsları sağlayabilen donanımlar geliştirilene ve batında kullanılacak düzeye gelinceye dek rutin olarak beyinde sadece strok görüntülemesi için uzun yıllar uygulanmıştır. DAG, birçok beyin görüntüleme

uygulamaları için olgun fonksiyonel MR görüntüleme tekniğine evrimleşti. Örneğin sinir liflerinde (anizotropik doku) su molekülleri molekül hareketini sınırlayan engeller nedeniyle bazı yönlerde daha çok hareket etme ve bazı yönlerde de hareket edememe (anizotropik kısıtlanmış difüzyon) eğiliminde olmalarından dolayı su moleküllerinin hareket yönleri üzerinde çalışarak sinir fiber traselerini belirlemek günümüzde Diffusion Tensor MR görüntüleme ile mümkündür (38,106).

Moleküler difüzyonun ilk çalışmalarının asıl uygulama alanı günümüzde de halen nöroradyolojik incelemeler olup hiperakut (ilk 6 saat) fazdaki serebral iskeminin teşhisinde difüzyon ağırlıklı seriler önemli bir rol oynar (8).

Difüzyon ağırlıklı MRG'nin başlıca kullanım alanı strok görüntülemesidir. Deneysel çalışmalarda iskemik hasarı izleyen birkaç dakika içerisinde, diğer tüm konvansiyonel MR sekanslarında bulgu saptanmazken, ADC değerlerinde azalma gösterilmiştir (132). İskemi sonrası hücre içerisine masif iyon ve su girişi olur (sitotoksik ödem) bu da ekstrasellüler boşluğun küçülmesine dolayısıyla da ekstrasellüler kompartmandaki su moleküllerinin hareketi zorlaşır (kısıtlanmış difüzyon) (133). İnfarktın kronik döneminde ise hücre ölümü ve büzüşmesi sonucu ekstrasellüler mesafe genişler; difüzyon tersine daha da serbestleşir.

İskemik hasar sonrası T2 ağırlıklı serilerde sinyal artışı en erken 6 saat sonra ortaya çıkar. Halbuki ilk 6 saatte DAG'de belirgin sinyal artışı (ADC haritalamasında ise sinyal azalması) ile infarkt kolayca tanınabilir (134). Difüzyon MR akut dönemde infarktların saptanabilirliğini artırdığı gibi standart T2 incelemede zorlukla ayırt edilebilen küçük infarkt odaklarının saptanmasına olanak verir (135).

Difüzyon ağırlıklı MRG'nin bir diğer yararı T2 ağırlıklı serilerde hiperintens alanın vazojenik ödeme bağlı ekstrasellüler kompartmandaki genişlemeye mi yoksa sitotoksik ödeme bağlı hücre içi şişmeye mi bağlı olduğunu belirlemesidir. Beyinde akut infarkt gibi T2AS'de yüksek sinyalli izlenen kronik iskemik değişiklik zemininde T2 AS' de ayırd edilemeyen akut /subakut infarkt alanları DAMRG ile saptanabilir (136). DAMRG, perfüzyon MRG ile birlikte kullanıldığında henüz hücre ölümü gerçekleşmemiş, ancak risk altındaki dokuları belirlemeye yardımcıdır (137).

Beyinde kısıtlanmış difüzyonun en sık görüldüğü durumlar sitotoksik ödeme bağlı akut-subakut dönem enfarkt, ensefalit türleri (ör, herpes simpleks virüs ensefaliti) ve bir takım metabolik hastalıklardır. Artmış difüzyonun en sık görüldüğü durumlar kronik infarkt, vazojenik ödem, bazı ansefalit türleri ve bazı metabolik hastalıklardır (138).

Difüzyon ağırlıklı MRG'nin pediatrik nöroradyolojide başlıca neonatal infarkt ve hipoksik iskemik ensefalopatinin erken tanısı, beyaz cevher maturasyonunun değerlendirilmesinde kullanılır. Ayrıca metabolik hastalıkların etkilerinin değerlendirilmesinde rolü vardır(139).

Epidermoid kist ile araknoid kistin ayırımında DAMRG oldukça yararlıdır (140). Araknoid kist, tüm sekanslarda BOS intensitesini takip ederken epidermoid kist ise T1 ve T2AS'de BOS ile yaklaşık izointens DAG'de ise hiperintensdir.

Beyin tümörlerinde yüksek sellüerite nedeniyle difüzyon kısıtlanması gösteren tümöral lezyonlar peritümöral vazojenik ödemden ayırt edilebilir. Nekrotik ya da kistik beyin tümörleri de yoğun içerik nedeniyle difüzyon kısıtlanması gösteren apseden ayırt edilebilir (141). Apse kavitesi DAG'de belirgin yüksek sinyal gösterirken tümörlerin kistik ya da nekrotik kesimleri daha düşük yoğunlukta veya seröz olduğundan ADC haritalamasında daha düşük sinyallidir. Apselerin malign kistik tümörlerden ayırımında DAG'nin güvenilir olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Bununla birlikte beyin tümörleri enfeksiyon veya hemoraji ile komplike olduklarında da DAG de difüzyon kısıtlanması gösterebilirler. Ayrıca, bazı metastatik tümörler ve radyasyon nekrozunda radyolojik bulgular apselerle karışabilmektedir (142). İlk olarak Ebisu T, Tanaka C ve ark. (143) ve Desprechins B, Stadnik T ve arkadaşları (144) apselerin ADC değerlerinin azaldığını ve difüzyon ağırlıklı "trace" imajlarda ise hiperintens görüldüklerini bildirmişlerdir. Hakyemez B, Ergin N ve arkadaşları (146) 4 apse, 7 glioblastom, 2 anaplastik astrositom ve 6 metastazdan oluşan çalışmalarında konvansiyonel MRG'ye ek olarak difüzyon ağırlıklı "trace" ve "apparent diffusion coefficient" (ADC) görüntüleri ile lezyonları değerlendirmişlerdir. Apselerin tümünde ADC değerlerinin düşük ( ortalama:  $0.69 \pm 0.05 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ), malign nekrotik tümörlerde ise ADC değerlerinin apselere göre belirgin yüksek olduğunu ( $2.39 \pm 0.63 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ) göstermişlerdir. Apseler ile malign kistik tümörlerin ayırımında DAG'nin yararlığı olduğunu belirtmişlerdir.

Konvansiyonel MR incelemede saptanan ve halka tarzı kontrast tutan lezyonların ayırıcı tanısında DAG'de duyarlı ve rutin olarak kullanılması gereken basit bir yöntemdir. İntrakranial malign nekrotik tümörlerin apselerden ayırımında ADC değerleri mutlaka ölçülmelidir. ADC değerlerinde belirgin azalma apseler için çok anlamlı bir bulgudur (146).

Difüzyon ağırlıklı görüntülemenin zamanla beyinde değişik alanlardaki kullanımında gösterdiği yararlılığı yanında, kas iskelet sisteminde ve kısmen de solunum hareketinden daha

az etkilenmesi nedeniyle retroperitonda kullanım potansiyeli ve yararlılığına dair çalışmalar yapılmıştır.

Eklemlerin küçük boyutları ile özellikle kartilajda çözünürlük ve sinyal gürültü oranından kaynaklanan teknik zorluklar vardır. Bununla birlikte dejeneratif ve inflamatuvar efüzyon arasında ADC farklılıkları saptanmıştır. İnflamatuvar efüzyonda hyalüronidaz aktivitesinin sonucu olarak çıkan hyalüronik asite bağlı viskozitede azalma ve dolayısıyla da ADC değerlerinin daha yüksek çıkmasına neden olur. Diz eklemindeki sıvının karakterizasyonunun (dejeneratif yada inflamatuvar) yapılabildiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (147,148).

Malignitesi olan yaşlı osteoporotik hastalarda vertebranın akut osteoporotik kompresyon kırığının malign kompresyon kırığından ayırt edilmesi konvansiyonel MRG ile her zaman kolay değildir (149). Difüzyon görüntülemenin şüphesiz en umut verici uygulamalarından biri olarak, çeşitli çalışmalarda osteoporotik nedenli vertebral kollapsda vertebra korpusunda yüksek ADC ve neoplastik nedenli vertebral kollapsda ise vertebra korpusunda düşük ADC değerleri saptanmıştır (150). Malign nedenli çökme kırıklarında kemik iliği infiltrasyonu ve hücreliliğinin artması ve ekstrasellüler kompartmanda azalma nedeniyle difüzyonda kısıtlanma izlenebilir.

Baur A, Stabler A ve ark.'nın (150) 39 olguda (22 benign ve 17 malign vertebra çökme kırıkları) yaptıkları çalışmada tüm akut çökmeler T1AS imajlarda izo-hipointens, yağ baskılı serilerde ise hiperintens izlenmiştir. Malign çökmelerin hepsi DAG'de hiperintens iken, benign çökmeler izo/hipointens olarak saptanmıştır. Malign çökmelerin ayırımında %100 spesifite bildirilen bu çalışmada, benign gruba yalnızca travmatik yada osteoporotik olgular alınmıştır. Abanoz R, Hakyemez B ve ark.'nın (151) osteoporotik (n:23), malign (n:30), travmatik (n:7) ve enfeksiyöz (n:3) nedenli toplam 63 adet vertebra fraktürü olan 43 olguyu DAG ile "steady-state free precision" sekansı kullanarak değerlendirmişlerdir. Benign nedenli akut osteoporotik veya travmatik fraktürler DAG'de "trace" imajlarda hipo-izointens iken malign nedenli çökme fraktürleri ise DAG'de "trace" imajlarda kemik iliği infiltrasyonu nedeniyle serbest su proton hareketinin azalmasına bağlı olarak hiperintens olarak izlenmiştir. Akut benign ve akut malign kırıklarda bu çalışmada DAG'nin duyarlılığı %94, özgüllüğünü %96 olarak bulunmuştur.

Wang J, Takashima S ve arkadaşları (152) baş ve boyun lezyonu olan toplam 97 olguda DAMRG ile yaptıkları çalışmada ADC değerlerinin malign ve solid benign kitleleri birbirinden ayırmada %91 özgüllükte, %84 duyarlılıkta ve %86 doğrulukta olduğunu

bulmuşlardır. Ortalama ADC değerleri malign lenfomalı 23 olguda  $0.66 \pm 0.27 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ , karsinomlu 36 olguda  $1.13 \pm 0.43 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ , benign solid tümörlü 22 olguda  $1.56 \pm 0.52 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ , benign kistik lezyonlu 10 olguda  $2.05 \pm 0.62 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  bulunmuştur.

Retroperiton, hareket artefaktlarından daha az etkilenir ve difüzyon görüntüleme için uygun bir bölgedir.

Irie H, Honda H ve arkadaşları (153) intraduktal musin üreten pankreas tümörleri (n=19) ile pankreasın diğer kistik lezyonları karşılaştırdılar. Musin üreten intraduktal tümörü olan 19 hastadaki ADC ortalama değeri  $2.8 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn} \pm 1.0 \times 10^{-3}$  psödokisti olan 9 hastada ortalama ADC değeri  $2.9 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn} \pm 1.2 \times 10^{-3}$ , kronik pankreatite bağlı ana pankreatik kanal dilatasyonu olan 5 hastada ortalama ADC değerleri  $3.3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn} \pm 1.2 \times 10^{-3}$ , seröz kistadenoma olan 2 hastada ortalama ADC değeri ise  $2.3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  ve  $2.6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  olarak saptamışlardır. Bu çalışma sonucunda musin üreten tümörler ile diğer kistik lezyonların ADC değerleri birbirine benzerlik göstermekte olduğunu ve bu lezyonların ADC değerleri göz önüne alınarak ayırt etmenin mümkün olmadığını belirtmişlerdir.

Böbrekteki ADC değerleri ayrıca perfüzyon derecelerindeki varyasyonlardan da etkilenir. Hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada yüksek viskoziteli noniyonik kontrast maddenin intravenöz verilmesinden sonra renal korteks ve medulla üzerindeki etkileri değerlendirilmiş, korteks ve medulladaki ADC değerlerinde azalma gözlenmiştir. Bu durum, kontrast maddenin kendisinden kaynaklanan perfüzyon düşüşü ile açıklanmıştır (154,155).

Verswijvel G, Vandecaveye V ve arkadaşları (156), bir akut pyelonefritli, bir pyojenik apseli, bir de ksantogranümatöz pyelonefritli olan toplam 3 ayrı olguda etkilenmiş parankimal alanlarda normal renal parankime göre daha düşük ADC değerleri rapor etmiştir.

E.Squillaci ve arkadaşları renal lezyonlu 15 olguda; b=500 kullanarak yaptıkları renal hücreli karsinom (n=10), onkositom (n=2), anjiomyolipom (n=3) lezyonlarından oluşan çalışmalarında lezyonları histopatolojik olarak korele etmişlerdir. Tümör selüleritesinin derecesi ile ADC değerleri karşılaştırıldığında benign renal tümörlerin, malign tümörlerden daha yüksek ADC değerlerine, kistik renal lezyonların ise benign solid renal tümörlerden daha yüksek ADC değerlerine sahip olduğunu belirtmişlerdir (157).

Kılıçkesmez ve arkadaşları yaptığı çalışmada anjiomyolipomların ortalama ADC değerleri  $(1.40 [0.21] \times 10^3 \text{ mm}^2/\text{sn})$ , RCC'lerin ADC değerlerinden  $(1.06 [0.39] \times 10^3 \text{ mm}^2/\text{sn})$  daha yüksek bulunmuşlardır. RCC'de ortalama ADC değeri, diğer fokal renal lezyonlar arasında en düşük değere sahip olduğunu göstermişlerdir ( $p < .0001$ ) (158).

Taouli B, Thakur RK ve arkadaşları (159); 81 benign, 28 RCC'den oluşan 109 renal lezyonla farklı difüzyon (b 0,400 ve 800) değerlerinde RCC lezyonlarının ortalama ADC değerlerini ( $1.41 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn} \pm 0.61$ ) tüm benign lezonlardan ( $2.23 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn} \pm 0.87$ ) anlamlı derecede düşük saptamışlardır ( $p < 0.0001$ ). Bununla birlikte anjiomyolipomlar dahil edilmediğinde benign lezyonların ortalama ADC değerleri ( $2.49 \pm 0.68$ ) malign lezyonlardan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p < 0.0001$ ).

Chan JH, Tsui EY ve arkadaşlarının (160) 2001'de yayınladığı abse ve nekrotik tümör ayırımında difüzyon MRG'nin kullanımı ile ilgili çalışmada, hepatik abse için ortalama ADC değeri nekrotik tümörler ve basit kistlere göre anlamlı derecede düşük bulunmuş ve  $0.67 \pm 0.35 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  olarak ölçülmüştür.

Difüzyon ağırlıklı görüntülemenin karaciğerde kullanımında en önemli sınırlama bu sekansların yüksek hareket duyarlılığıdır. Bu sekanslar mikroskopik harekete duyarlı olduğu için, görüntülenen objenin makroskopik hareketine de oldukça duyarlıdır. Uzun çekim sürelerinden doğan hasta hareketleri yanı sıra, kalp atımı, solunum, barsak peristaltizmi gibi fizyolojik nedenlerle olan ufak hareketler bile görüntünün bozulmasına sebep olabilir. Hızlı MRG yöntemlerinden olan ekoplanar görüntüleme yöntemlerinin geliştirilmesi ve yüksek performanslı gradiyent donanımlar ile konvansiyonel sekanslardaki uzun çekim süreleri ve buna bağlı artefaktlar ortadan kalkmış ve difüzyon ağırlıklı MRG, abdominal organların değerlendirilmesinde de kullanılabilir hale gelmiştir (161,162). Hareket duyarlılığı yanında DA MR incelemenin günümüzde halen devam eden sorunu imaj kalitesi ve ADC nin tekrarlanabilirliğidir. Single shot SE echo-planar DAMR görüntüleme zayıf SNR, sınırlı uzaysal rezolüsyon ve echo-planar görüntüleme tekniğinin kendisine ait artefaktlar (ana olarak distorsiyon, ghosting ve bulanıklaşma) nedeniyle günümüzde de hala sınırlı imaj kalitesi mevcuttur. İmaj kalitesini iyileştiren bir takım stratejiler denenebilir. Örneğin "susceptibility" artefaktları azaltmak, eko zamanını azaltmak ve SNR değerini artırmak için paralel görüntüleme sistematik olarak kullanılmalıdır (38). Biz de görüntü kalitesini artırmak için kliniğimizde DAG'de paralel görüntüleme yöntemlerinden biri olan ASSET (Array Spatial Sensitivity Encoding Technique) opsiyonunu kullanmaktayız.

Karaciğer ve üst batın için çok sayıda farklı görüntüleme sekansları uygulanabilse hastanemiz MR ünitesinde de kullandığımız eko planar single shot spin eko (SSSE) tekniğinin yağ supresyon ile kombinasyonu en sık kullanılan tekniktir (161,162,163).

Uygulanan kontrast maddenin karaciğerde difüzyon ağırlıklı görüntülemeye kayda değer etkisi olmadığı Chiu FY, Jao JC ve ark.'nın (164) çalışmasında gösterilmiş olsa da

böbrek üzerindeki ADC ölçümlerini etkileyebileceği hayvan deneylerinde gösterilmiştir (165,166,177). Bu nedenle merkezimizde de DAG rutinde IV kontrast uygulama öncesinde yapılmaktadır.

Görüntüleme hareketin etkilerini azaltmak için nefes tutum, solunum tetikli yöntemler ile veya multiple sinyal kazanımı ile serbest solunumda yapılabilir.

Solunum tetikleme ile görüntü kazanımlarında ortalama ADC değerlerinde daha az saçılma olsa da (38) Nasu K, Kuroki Y ve ark.'nın (165) 59 karaciğer lezyonun incelendiği bir çalışmada dikkate değer biçimde serbest solunum ve solunum tetikleme yöntemleri ile elde edilen ortalama ADC değerlerinde anlamlı farklılık saptamamışlardır. Düzenli solunum karaciğerden ek sinyal atenuasyonuna neden olmayan tutarlı hareket olduğundan karaciğerin yüksek kaliteli difüzyon görüntüleri serbest solunum tekniği kullanılarak elde edilebilir (169). Ayrıca serbest solunumlu multiple sinyal kazanımlı echo-planar single-shot SE görüntülemelerde çok sayıda sinyal kazanım uygulandığında daha iyi sinyal gürültü oranı (SNR) ile sonuçlanmaktadır (38). Ayrıca Kwee TC, Takahara T ve ark.'nın (166) 60 gönüllüde yaptıkları yakın zamanlı bir çalışma sonucuna göre serbest solunum tekniği ile elde edilen ADC değerlerinin soluk tutma veya navigator kontrollü imaj kazanımları ile elde edilen ADC değerlerine göre daha tekrar edilebilirdir (110). Bu nedenlerden dolayı bizim merkezimizde DAG serbest solunumla ve de multiple sinyal kazanımı elde edilmiştir. Bununla birlikte çok düzensiz solunumu olan bazı hastalarda solunum tetikli çekimler de gereğinde merkezimizde yapılmakta olup çalışmaya dahil 4 hastada bu şekilde DAG yapılmıştır.

Solunum tetiklemenin eklenmesi ile imaj kazanımı solunum siklusunun yalnızca bir kısmında yapıldığından kazanım zamanını artırır (yaklaşık 5-6 dakika). Daha uzun kazanım zamanı hastanın cihaz içinde hareket etme olasılığını da artırır. Ayrıca solunum tetikleyici ile birlikte, özellikle de nonsirotik karaciğerde ADC hesaplamasında bozulmalara neden olan psödo anizotropi artefaktı riskinin daha da yüksek olduğu Nasu K, Kuroki Y ve ark.'nın (115) çalışmasında gösterilmiştir.

Genel kanı, karaciğerde DA MR görüntüleme teknik seçimi MR görüntüleme platformu, yerel tecrübe, fizik destek ve elde olan inceleme zamanına göre değiştiğidir (38).

Karaciğer sol lobunda kardiyak harekete bağlı spin defaz nedeniyle artefakt izlenir. Bu artefaktlar Nasu K, Kuroki Y ve ark.'nın (21) daha yüksek b değerlerinde daha şiddetli olduğu; ve sol lobda oldukça yüksek ADC değerlerine neden olabildiği gösterilmiştir. Bu tür artefaktları minimize etmenin bir yolu nabız veya kardiyak tetikli imaj kazanımıdır. Kardiyak tetikleme ölçüm zamanını artırır ve solunum ile kardiyak tetikleme kombine edildiğinde

kazanım süresi serbest solunum ile kazanım süresinin 6 katına dek uzayabildiğinden (38) merkezimizde kullanılmamaktadır. Bu çalışma sonuçları nedeniyle bizim çalışmamızda kalbe yakın sol lob lateral segment ve segment 4a yerleşimli lezyonlar retrospektif incelemede çalışma dışı tutulmuştur. Ayrıca büyük lezyonların bu segmentlere uzanan komponentleri ölçüm dışı bırakılmıştır.

Normal karaciğer parankiminin nispeten kısa T2 relaksasyon zamanı (yaklaşık 1.5 Teslada 46 msn, 3.0 Teslada 24 msn) nedeniyle klinik difüzyon görüntüleme kullanılan b değerleri tipik olarak  $1000 \text{ sn/mm}^2$  den daha fazla değildir (38). Bundan daha yüksek b değerleri genellikle daha uzun eko zamanı ile daha uzun difüzyon gradyan puls sekansları gerektirir; ve bu durumda da T2 bozunum ve ekoplanar görüntüleme tekniğinin kendisiyle ilişkili imaj distorsiyonu artan b değerleri ile daha da artma eğilimindedir; ayrıca imaj sinyalinde kayba yatkınlık mevcuttur (167). Biz de literatürdeki bu verilerden yola çıkarak çalışmamızda  $b=50, b=500$  ve  $b=1000$  değerlerinde DAG kullandık.

Bununla birlikte bazı yazarlar (167,168) karaciğer lezyonlarının kendisinin T2 relaksasyon süresi daha yüksek ve T2AS'lerde hiperintens göründüklerinden ve asıl amaç lezyon karakterizasyonu olduğundan ve daha yüksek b değerlerinde kapiller perfüzyon etkisinden daha uzak kalınacağından ve böylece de ADC değerleri (görünen difüzyon katsayısı) D'ye (perfüzyondan bağımsız difüzyon katsayısına) daha yakın olacağından (127,168)  $b=1000$  den daha yüksek değerlerde çalışmaların yapılabileceğini önermişlerdir.

Tümörün kemoterapiye, radyasyon terapisine ve lokal ablasyon tedavisine yanıtın DA MR görüntüleme ile değerlendirilmesi giderek artan bir uygulamadır (104,169). Hem hayvan hem de insan çalışmaları efektif tümör tedavilerinin, tümör boyutunda herhangi ölçülebilir değişiklik saptanmadan önce bile ADC değerlerinde artışa neden olduğunu göstermiştir (170). Tedavi başlangıcından 24-48 saat içinde ADC ölçümlerinde geçici azalma gözlemlenmiştir. Bu durum akut hücre şişmesi ve muhtemelen interstitial volümde azalma nedeniyle olduğu hipotezi öne sürülmüştür (171). ADC değerinde tedaviye cevaben artışı takiben, ADC değerinde düşüş tümör hücrelerinin tekrar çoğalması, fibrozis, doku remodeling, ve azalmış perfüzyona ilişkindir (104,172,173).

Tümörlerde kemoradyasyona ve minimal invazif terapiye sekonder mekanik değişiklikleri anlamak için farklı hayvan modellerinde DA MR görüntüleme deneyleri yapılmaktadır. Tavşan VX-2 tümör modeli en yaygın çalışılan modellerdendir. Canlı tümör ile karşılaştırıldığında tümör nekrozu daha yüksek ADC değerlere denk gelir (171,174). Kemoembolizasyondan 7 gün sonra ADC değerlerinde artış gözlenir, tam nekroz veya %5'ten

daha az canlı tümör DAMRG'lerde ayırt edilemezler (175). Kemoembolizasyondan 16-48 saat sonra tümör kenarında veya çevre karaciğer parankiminde sınırlı düfüzyon ile birlikte hücrel ödem izlenir (176). Daha yakın zamanlı bir çalışma radyofrekans ablasyon sonrası da PET'de FDG tutumunda azalma ile uyumlu olacak şekilde) ADC değerlerinin yükseldiği gözlemlendi (177).

Manyetik rezonans görüntüleme ile HCC nin kemoembolizasyona cevabının belirlenmesi, geç bulgu olan tümör boyutunda değişime, tümör nekrozu gelişimi ve kontrast sonrası rezidüel kontrastlanmayla değerlendirilir (178,179). Ancak iyotlu yağ enjeksiyonu ve hemorajik nekroz kombinasyonuna bağlı sinyal değişiklikleri nedeniyle T1 kontrastsız incelemelerde hiperintens görünüm ortaya çıkmakta bu da kontrastlı değerlendirmeyi oldukça zorlaştırabilmektedir (178,179). Karaciğer metastazlarının tedaviye cevabını öngörmeye DA MR görüntülemenin kullanımına ilişkin sınırlı miktarda veri mevcuttur (180–182). Kolorektal karaciğer metastazlarında ortalama ADC değerinde artış RECIST'e (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) göre kemoterapiye en azından kısmi cevabı göstermiştir (131,180). ADC'deki bu artış RECIST kriterlerine göre hiçbir değişiklik göstermeyen veya progrese olan lezyonlarda gözlemlenmemiştir (131,180). Bir çalışmada (181) kemoterapi sonrası tedavi başlangıcından 3-7 gün sonra ADC değerinde erken artış tedaviye cevap verenlerde gözlemlendi ancak tedaviye yanıtız olanlarda ise gözlemlenmemiştir. Merak uyandıracak biçimde tedavi öncesi yüksek ADC değeri olanlar kemoterapiye zayıf yanıt verdiler; bu da tedavi öncesi nekrotik olan tümörlerin daha kemorezistan olduğunu düşündürmektedir (180,181). Açıkca bu bulguların daha geniş prospektif çalışmalarda doğrulanmayı gerektirse de bu bulgular DA görüntüleme tekniğinin prediktif değerinin potansiyelini ortaya koyar (182). DA MR görüntüleme uygulamalarının kemoembolizasyon, yeni terapiler ve minimal invazif terapi etkilerinin değerlendirilmesi için kullanımı yönünden araştırılmaktadır (38).

Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemenin HCC'nin kemo veya radyoembolizasyona cevabını değerlendirmek için kullanımına ilişkin birkaç rapor mevcuttur (116–121). Bu çalışmalar tedavi sonrası HCC'nin nekrotik ile yaşayan kısımları arasında ADC değerlerinde farklılıklar ile tedavi öncesi ve sonrası arasında ADC değerlerinde ölçülebilir farklılıklar olduğunu göstermiştir. İlk klinik çalışma (117) histopatolojik incelemelerde ADC ile nekroz yüzdesi arasında mükemmel korelasyon ( $r = 0.95$ ) göstermiştir. 21 hastada 28 HCC lezyonunun değerlendirildiği bir çalışmada (183), histopatolojik incelemelerde doğrulanan nekroz ile ADC arasında ileri derece korelasyon ( $r = 0.64$ ,  $p < .001$ )

mevcuttur. Kemoembolizasyon sonrası tam tümör nekrozu öngörüsü için 0.85 eğrisi altındaki alan gözlemlenmiş (ADC ile sensitivite %75, ve spesifite %88); 0.82-0.89 eğrisi altında kalan alan ile karşılaştırıldığında (kontrastlı imaj substraksiyonda %100 sensitivite, %58-79 spesifite) kontrastlı MRG tetkiki ile DAG arasında dikkate değer fark saptanmamıştır.

Kemoterapi almış hastalarda, yukarıda belirtilen literatür verilerinin ve çalışma sonuçlarının da gösterdiği gibi, malign lezyonların malign histopatolojik özellikleri değişeceğinden ve dolayısıyla da ADC değerleri kemoterapiye yanıt veren hastalarda artacağından, çekim zamanına dek kemoterapi almış olan hastalar genel olarak çalışmaya dahil edilmedi. Bununla birlikte kemoterapiye rağmen RECIST (version 1.1) (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) kriterlerine göre progresyon gösteren hastalarda (eski lezyonlarında progresyon ve yeni ortaya çıkan lezyonlar) yeni lezyonlar çalışmamıza dahil edildi.

Literatürde çeşitli çalışmalarda (20,27,31,32,35,36,37,128,184) malign lezyonlar ile karşılaştırıldığında benign hepatik lezyonların ADC değerleri değişken derecelerde örtüşme ile birlikte genellikle daha yüksektir. Literatürde malign lezyonların tanısında sensitivite %74–%100 ve spesifite %77–%100 ile birlikte farklı ADC eşik değerleri ( $1,4-1,6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sn}$ ) açıklanmıştır (38).

Çalışmamızda  $b=500$  değerinde ADC ortalamaları hemanjiomlar için (benign grup)  $2,11 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sn}$ , malign lezyonların için:  $1,31 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sn}$ , histopatolojik verifikasyonu olan HCC grubu için  $1,56 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sn}$ , histopatolojik verifikasyonu olan CCA grubu için  $1,65 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sn}$ , metastazlar için ise  $1,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sn}$  olarak elde edilmiştir.  $b=1000$  değerinde ADC ortalamaları hemanjiomlar için (benign grup)  $1,92 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sn}$ , malign lezyonların için:  $1,08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sn}$ , histopatolojik verifikasyonu olan HCC grubu için  $1,31 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sn}$ , histopatolojik verifikasyonu olan CCA grubu için  $1,27 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sn}$ , metastazlar için ise  $1,06 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sn}$  olarak elde edilmiştir.

Her iki  $b$  değerinde en yüksek ADC ortalamaları hemanjiomlardan oluşan benign lezyon grubunda, sonrasında büyükten küçüğe CCA ve HCC grubu metastaz grubuna aittir. Çalışmamızda solid lezyon içerisindeki kistik-nekrotik alanları, dilate safra yollarını tespit ederek ölçüm dışı bırakmak için dinamik kontrastlı MR görüntüleri ve ADC haritası ile difüzyon trace görüntü kombinasyonlarından yararlandık. Çalışmamızda benign ve malign karaciğer kitleleri arasında  $b=500$  ve  $b=1000$  DAG’de ADC değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttur ( $p < ,001$ ). Bizim çalışmamızda  $b=500$  için eşik değeri  $1,6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sn}$  alındığında %88.7 sensitivite ve %91,7 spesifite ile;  $b=1000$  için eşik değeri  $1,3 \times 10^{-3}$

$3 \text{ mm}^2 / \text{sn}$  alındığında %100 sensitivite ve %100 spesifite ve her iki b değerinde de yüksek pozitif ve negatif kestirim gücüyle ADC değerleri malign-benign ayırımında yararlı bulunmuştur ( $p < .001$ ). Yine benzer biçimde benign-metastaz, benign-histopatolojik verifikasyonu olan HCC ve benign-histopatolojik verifikasyonu olan CCA gruplarının karşılaştırılmasında da ADC değerleri ayırıcı tanıda yüksek sensitivite ve spesifite, yüksek pozitif ve negatif kestirim gücüyle ile yararlı bulunmuştur ( $p < ,001$ ).

Kim T, Murakami T ve ark.'nın (32) 6 sağlıklı gönüllü ve 126 hastadan yaptıkları DA MRG ile normal karaciğer, dalak, böbrek parankimlerinin ortalama ADC değerleri ile 49 malign karaciğer lezyonu (33 HCC, 15 metastatik karaciğer tümörü ve bir kolanjiyelüler karsinom) ve 30 benign lezyonun (17 kist, 12 hemanjiom ve 1 anjiomyolipom) ADC değerlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında  $b=846$  değerinde benign lezyonların ADC ortalaması  $2,49 \pm 1,39 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sn}$ , malign lezyonların ortalama ADC değerleri  $1,01 \pm 0,38 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sn}$  buldular. Eşik değeri  $1,6 \times 10^{-3}$  alındığında ADC değerlerinin karaciğerin malign ve benign lezyonlarını ayırmada duyarlılığı %98, özgüllüğü ise %80 olarak belirtilmiştir (ahmet92). Bu çalışma sonuçları yüksek b değerinde ( $b=846$ ) ADC ölçümlerinin malign-benign lezyon ayırımında yararlılığını desteklemektedir. Bu çalışmada benign lezyonların ADC ortalamalarının bizim çalışmamızda hem  $b=500$ , hem de  $b=1000$  de benign lezyon ADC ortalamalarından yüksek çıkması Kim T, Murakami T ve ark.'nın (32) çalışmasında ADC değerlerinin hemanjiomlardan yüksek olduğu bilinen kistlerin de çalışmaya dahil olmasıyla ilişkili görünmektedir. Bunun dışında malign lezyon ortalaması çalışmamızdaki  $b=1000$  değerinde elde edilen ADC ortalamasına yakındır.

Namimoto T, Yamashita Y ve ark.'nın (168) 59 karaciğer lezyonuna yönelik 1,5T MR cihazında yaptıkları 41 malign tümör, 9 hemanjiom, 9 kisti içeren çalışmalarında  $b=30$  ve  $b=1200$  difüzyon ağırlığında yapılan DA görüntülemeyle hesaplanan ortalama ADC değerleri malign kitlelerde  $1,04 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sn}$ , benign kitlelerde  $1,95 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sn}$  ve kistlerde  $3,05 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sn}$  olarak buldular. Kistik metastatik tümörleri dışlayarak yaptıkları analizde ise fokal karaciğer kitlelerinin karakterizasyonunda DAMRG'nin faydalı olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da metastazların sadece solid kesimlerinden ölçüm yapılmış olup  $b=1000$  değerinde malign grup için ADC ortalaması  $1,08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2 / \text{sn}$  ile bu çalışma verilerine yakın olup bizim çalışmamızda da benign malign ayırımında ADC ölçümleri yararlı bulunmuştur.

Bruegel M, Holzapfel K ve ark.'nın (34) 1,5T MR cihazında çekimlerin solunum tetikli olarak yaptıkları, 102 hastada 11 HCC, 82 metastaz, 4 FNH, 56 hemanjiom ve 51 kisti

içeren çalışmalarında  $b=50,300,600$  s/mm<sup>2</sup> değerlerini kullanarak her bir lezyon için tek ADC ölçümü elde ettiler. Ortalama ADC değerleri HCC için  $1,05 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn; metastazlar için,  $1,22 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn; FNH için  $1,40 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn; hemanjiomlar için  $1,92 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn olarak buldular. Bizim çalışmamızda bu çalışmaya en yakın b değerleri ( $b=500$ ,  $b=0$ ) kullanılarak DAG'den elde edilen ortalama ADC değerleri ile karşılaştırdığımızda her iki çalışmadaki hemanjiomlar ve metastazların ortalama ADC değerleri birbirine oldukça yakın iken (bizim çalışmamızda hemanjiom için ADC ortalaması  $2,11 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn, metastaz içinse  $1,2 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn), HCC ortalamaları arasında büyük farklılığın nedeni ( $1,05 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn karşın  $1,56 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn) her iki çalışmada HCC sayılarının düşük olması ve bizim çalışmamızdaki HCC'lerin daha iyi diferansiyasyon ile birlikte eşlik eden daha düşük sellülariteye karşın Bruegel M, Holzapfel K ve ark.'nın (34) çalışmasındaki HCC lezyonlarının daha yüksek "grade"li ve daha sellüler olmaları olabilir. Bizim çalışmamızdaki HCC'lerin bir kısmının patoloji raporları ayrıntılı olsa da bir kısmı patoloji raporu gelen materyal miktarının yetersiz olması nedeniyle gradeleme içermemektedir. Aynı biçimde Bruegel M, Holzapfel K ve ark.'nın (34) çalışma raporlarında da patolojik "grade"lemeye ait bilgi sunulmamıştır. Bu çalışmada HCC, FNH ve metastazların ADC değerleri güçlü biçimde örtüşmektedir. Benign lezyon grubu olan FNH grubunun malign grup ile örtüşmesi dikkat çekicidir. FNH, metastaz ve HCC ler ile karşılaştırıldığında ortalama ADC'si hafif daha yüksek izlenmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu çalışmada eşik değeri  $1,63 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn alındığında genel olarak lezyonların %88'i benign ve malign olarak doğru biçimde sınıflandırılabilmiştir. Bu çalışmada benign-malign ayırımındaki başarı bizim çalışmamızda  $b=500$  değerinde elde ettiğimiz istatistiksel sonuçlara yaklaşıktır.

Vossen JA, Buijs M ve ark. (37) 117 hastada 182 hipervasküler karaciğer lezyonu içeren çalışmalarında  $b=500$  değerinde nefes tutumlu DAG'de hemanjiomları diğer hipervasküler karaciğer lezyonları ile karşılaştırmışlardır. 1.5 T MR cihazında 38 atipik hemanjiom, 58 HCC, 22 FNH ve 64 nöroendokrin tümör metastazında  $b=500$  ve  $b=0$  değerinde çekimlerden elde edilen ADC ölçümlerini değerlendirdiler. Hemanjiom, HCC, FNH ve nöroendokrin tümör metastazlarının ortalama ADC değerleri sırasıyla  $2,29 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn,  $1,55 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn,  $1,65 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn, and  $1,43 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn olarak bulunmuş olup bizim çalışma sonuçlarımızla uyumlu olacak şekilde  $b=500$  değerinde hemanjiom ve HCC ortalamaları birbirlerine oldukça yakındır. Bu çalışmada metastaz grubu ortalaması bizim grubumuza göre yüksek olması nöroendokrin tümör metastazlarının histolojik özellikleri nedeniyle veya ölçümlerinde nekroz alanlarından sakınmamış olmaları nedeniyle olabilir.

Araştırmacılar metastaz ölçümlerinde ölçümlerin nasıl yapıldığına dair raporlarında net bilgi vermemektedirler. Hemanjiomların ADC ortalamaları ile HCC ve metastaz grubunun ADC ortalamaları arasında belirgin fark izlenirken yine benign karaciğer lezyonlarından olan FNH grubu ADC ortalamasının HCC'lere yakın çıktığı dikkati çekmektedir. Bu çalışmada difüzyon "trace imajlarda" hemanjiomlar çevre parankime göre belirgin hiperintens, HCC lezyonlarının %78'i çevre parankime göre karaciğer ile karşılaştırıldığında hafif hiperintens izlenirken %17'si belirgin hiperintens, %5'i ise (3 lezyon) çevre parankime göre izointens olarak saptanmıştır. 22 FNH'ın 20'si, çevre parankime göre hafif hiperintens izlenirken biri hariç tüm nöroektodermal tümör metastazları belirgin hiperintens olarak izlenmişlerdir. Bu "trace" imaj bulguları ileriki paragraflarda görsel değerlendirmede tartışacağımız bizim çalışmamızdaki "trace" imaj bulgularımıza benzerlik gösterse de bu çalışma raporunda bu imajlara denk gelen ADC imajları görsel olarak değerlendirilmemiştir. Bu çalışmada, bizim çalışmamızda hemanjiomlar ile diğer malign lezyon grupları arasında saptadığımız benzer biçimde hemanjiomlar ile HCC ve nöroendokrin tümör metastazlarının ADC ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark saptamışlardır ( $p < 0.001$ ). Aynı zamanda FNH grubu ile hemanjiomlar arasında da ( $p < 0.001$ ) anlamlı fark saptadılar. Ancak istatistiksel olarak klasik hemanjiomlar ile atipik hemanjiomlar arasında istatistiksel anlamlı fark saptamadılar ( $p = 0.99$ ). Bu çalışmada atipik hemanjiom ile kastedilen konvansiyonel MR sekanslarında ve postkontrast incelemelerde klasik hemanjiomda izlenen tipik bulguların çoğunluğunun olmadığı ancak biyopsi veya uzun süreli (2 yıl) takiplerde lezyon boyut ve morfolojisinde anlamlı fark saptanmamasıyla tanı almış lezyon grubudur.

Gourtsoyianni S, Papanikolaou N ve ark.'nın (35) 1,5T MR cihazında çekimlerin solunum tetikli olarak yaptıkları 15 kist, 7 hemanjiom, 2 HCC, 13 metastaz içeren çalışmalarında (35)  $b=0,50,500,1,000$  s/mm<sup>2</sup> değerlerini kullanarak her bir lezyon için ADC ölçümleri elde ettiler. Hemanjiom ve kistlerin  $b=1000$  değerlerinde difüzyon "trace" imajlarda belirgin sinyal kaybına uğradıklarını kesitlere denk gelen tüm ADC haritalamalarında ise artmış ADC ve yüksek sinyal saptadılar. Metastatik lezyonlar bütün b değerlerinde kısıtlanmış difüzyon ile uyumlu olarak yüksek sinyalde izlenmişlerdir. Metastatik lezyonlarda periferde ADC değeri düşük halka şeklinde alan ve ortasında postkontrast ve T2AS imajlarda nekroz alanı olarak doğrulanan santralde ADC değeri yüksek alanlar idantifiye etmişlerdir. Bu görsel bulgular aşağıda belirttiğimiz görsel bulgularımızla örtüşmektedir. Çalışmalarında kistlerin, hemanjiomların, metastazların, HCC'lerin ADC ortalamaları sırasıyla  $2,55 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn,  $1,9 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn,  $0,99 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn,  $1,38 \times 10^{-3}$  mm<sup>2</sup>/sn olarak bulmuşlardır. Bu

değerler bizim çalışmamızda  $b=0$  ve  $b=1000$  değerleri kullanarak yaptığımız ADC ölçümlerinde elde ettiğimiz lezyon ortalamalarına oldukça yakındır. Bu çalışmada yazarlar bizim çalışmamızda olduğu gibi metastazların periferik solid kesimlerden ölçüm yaptıklarını belirtmişlerdir. Bu çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi en düşük ADC değerleri metastazlara aittir. Çalışmada eşik değeri  $1,47 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  alındığında %100 sensitivite ve spesifite ile malign lezyonları benignlerden, eşik değeri  $1,26 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  alındığında da %100 sensitivite ve spesifite ile benign lezyonları malign lezyonlardan ayırt edebildiklerini hesaplamışlardır. Bizim çalışmamızda  $b=0$  ve  $b=1000$  değerleri kullanarak yaptığımız ölçümlerde benzer biçimde benign-malign ayırımında belirli eşik değerinde ( $1,3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ) %100 sensitivite ve spesifite ile benign lezyonları malign lezyonlardan ayırt edilebilmiştir. Ancak bu çalışmada ve bizim çalışmada, Bruegel M, Holzapfel K ve ark.'nın (34) çalışmaları ile Vossen JA, Buijs M ve ark.'nın (37) yukarıda belirttiğimiz çalışmalarına kıyasla malign-benign ayırımında yüksek sensitivite ve spesifitenin nedeni muhtemelen malign lezyonlarla örtüşen ADC değerine sahip FNH grubu lezyonların mevcut olmamasıdır.

Demir OI, Obuz F ve ark.'nın (36) 1.5 T MR cihazında nefes tutumlu çekimlerle 6 hepatik kist, 14 hemanjiom, 2 kist, 2 apse, 4 HCC, 4 CCA, 8 metastaz olgularından oluşan çalışmalarında  $b=0$  ve  $b=1000$  kullanılarak yapılan DAG de elde edilen ADC ölçümlerini değerlendirdiler (36). Çalışmalarında kistler, hemanjiomlar, metastazlar, HCC, CCA ortalama ADC değeri sırasıyla  $3,05 \pm 0,26 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ,  $2,46 \pm 0,21 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ,  $0,79 \pm 0,11 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ,  $0,90 \pm 0,10 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ,  $0,95 \pm 0,13 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  olarak hesaplanmıştır. Kist hidatik olgularında ADC değerleri ise basit karaciğer kistlerinden anlamlı farklılık göstermemiştir. Piyojenik abse olgusunda ADC değeri  $1,09 \pm 0,32 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  ile düşük olarak çıkmış olup yazarlar bunu apsenin yoğun viskoz içeriğine bağlı olarak değerlendirmişlerdir. Amip absesinde ise olan olgumuzda ADC değeri  $1,83 \pm 0,28 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  olarak ölçmüşlerdir. Kist ve hemanjiomlar en yüksek ADC değerlerine sahipken, malign kitlelerin ADC değerlerini düşük olarak buldular. Malign kitleler içinde en düşük değer bizim çalışmamızda olduğu gibi bu çalışmada da metastazlara aittir. Bizim çalışmamızda  $b=1000, b=0$  değerlerinde ölçülen ADC bulgularında olduğu gibi bu çalışmada da yazarlar benign ve malign lezyonların ortalama ADC ölçümleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunduğunu ( $p<0,01$ ) belirtmişlerdir.

Parikh T, Drew SJ ve ark.'nın (20) 1,5T lık cihazda hasta çekimlerinin solunum tutumlu veya solunum tetiklemeli olarak yapıldığı 136'sı malign ve 75'i benign olmak üzere toplamda 211 fokal karaciğer lezyonunu içeren retrospektif çalışmalarında ve  $b=0, b=50, ve$

b=500 değerlerinde DAG yaparak lezyon ADC değerlerini hesapladılar. Çalışmaya 22 hastada 77 HCC lezyonu, 10 hastada 59 metastaz, 21 hastada 75 benign lezyon (14 hastada 37 kist, 10 hastada 23 hemanjiom, iki hastada 5 adenom, bir hastada 5 apse, dört hastada 4 FNH, bir hastada intrahepatik hematoma) dahil edildi. Çalışmaya katılan 77 HCC olgusunun 2 tanesi kemoembolizasyon nedeniyle tamamen nekrotiktir. Lezyon saptama açısından b=50 değerleri ile T2AS karşılaştırdıklarında b=50 değerinde DAG'nin hem benign hem de malign lezyonları saptama oranı T2AS'ye göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek olarak bulunmuşlardır (%86,4'e karşın %62,9). Kistler, hemanjiomlar, karaciğer apseleri, benign hepatosellüler lezyonlar, metastazlar, HCC'ler için ortalama ADC değerlerini sırasıyla:  $2,54 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn} \pm 0,67$ ;  $2,04 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn} \pm 0,42$ ;  $1,64 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn} \pm 0,05$ ;  $1,49 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn} \pm 0,49$ ;  $1,50 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn} \pm 0,42$ ;  $1,31 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn} \pm 0,33$ 'tür. Çalışmalarında malign ve benign lezyonların ADC ortalamaları sırasıyla  $1,39 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn} \pm 0,38$  (standard deviation),  $2,19 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn} \pm 0,67$  olup malign lezyonlar ile benign lezyonların ortalama ADC değerleri arasında kısmi örtüşmeyle birlikte istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ( $p < 0,001$ ). ROC analizi yaptıklarında maligniteyi tanıma açısından ADC eşik değeri  $1,6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  olarak alındığında sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif kestirim değerleri ve doğruluk sırasıyla: %74,2, %77,3, %85,5, %62,3, %75,3 olarak hesapladılar. Bu sonuçlarla benign-malign ayırımında daha önce yine kendilerine ait bir çalışmayla (31) kıyasladıklarında benign-malign ayırımında sensitivite ve spesifitenin daha düşük olması ve benign-malign grupları arası ADC değerleri arasında fazla örtüşme olmasını bu çalışmalarında daha fazla farklı tipte lezyonların olmasına bağlamışlardır. Hasta gruplarına baktığımızda Parikh T, Drew SJ ve ark.'nın (20) bu çalışmasında bizim çalışmamızdan farklı olarak malign lezyon grubunda tamamen nekrotik lezyonları (n=2 lezyon) dahil etmişlerdir. Ayrıca malign lezyonlarda hastaların kemoterapi alıp almadıkları ve ROI ölçümlerinde nekroz alanlarından sakınıp sakınmadıklarına dair bilgi verilmemiştir. Bu çalışmada metastazların ortalama ADC değerinin  $1,50 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  ile bizim çalışmamıza göre yüksek olmasının nedeni kemoterapi almış hasta grubunun çalışmaya dahil edilmesi ve/veya ölçüm sırasında ROI yerleştirilirken nekroz alanlarından sakınılmamış olması nedeniyle olabilir. Benign lezyonlar grubunda, bazı çalışmalarda (31) malign lezyonlarla ADC değerleri arasında örtüşme olduğu bilinen FNH'lerin ve de bazı çalışmaların (97,47,88) da gösterdiği gibi hemanjiomlara göre daha düşük ADC değerine sahip apselerin bu çalışmanın aksine kendi çalışmamızda olmaması, bizim çalışmamızda benign-malign ayırımında daha yüksek sensitivite ve spesifitenin muhtemel nedenidir.

Taouli B, Vilgrain V ve ark.'nın (31) 1,5T MR cihazında çekimleri yapılan 43 hastada 15 metastaz, 9 HCC, 12 FNH, 3 hepatik adenom olmak üzere toplamda 52 fokal hepatik lezyonu içeren çalışmalarında (31) ilk set olarak b=0 ve b=500 ve ikinci set olarak ve b=0, b=134, b=267, b=400 değerlerinde DAG'de elde edilen ADC ölçümlerini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada en düşük ADC değerleri metastaz ve HCC lerde en yüksek değerler hemanjiom ve hepatik kistlerde izlenmiştir. İlk set çekimlerde elde edilen ADC değerleri kist, hemanjiom, benign hepatosellüler lezyonlar (FNH ve adenomlar), HCC, metastaz gruplarının ortalama ADC değerleri sırasıyla:  $3,63 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn} \pm 0,56$ ,  $2,95 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn} \pm 0,67$ ,  $1,75 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn} \pm 0,46$ ,  $1,33 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn} \pm 0,13$ ,  $0,94 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn} \pm 0,60$ . İkili karşılaştırmalarda yalnızca HCC ve metastaz grubunun birinci set ölçümleri ile hemanjiom ve kist gruplarının birinci ve ikinci set ölçümleri dışında diğer bütün gruplarda her iki set ölçümlerde de gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptadılar. Malign lezyonlarla benign lezyonları karşılaştırdıklarında her iki set görüntülemeye elde edilen ADC ölçümleri arasında da istatistiksel anlamlı farklılık saptadılar. ADC eşik değerini malign lezyonların tanısı için  $1.5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  değerinin altında aldıklarında sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif kestirim ile doğruluk değerleri ilk set ölçüm ADC değerlerine göre sırasıyla: %84,%89,%87 ve %86 ve ikinci set ADC ölçüm değerlerine göre ise %79, %96, %96,ve %86 buldular. Bu bulgular benign-malign ayırımında ADC ölçümlerinin yararlı olduğuna işaret etmekte olup bizim çalışmamızın bulgularını desteklemektedir. Ayrıca bu çalışmada ikinci set ölçümlerinde metastazlar ile HCC'ler arasında bulunan istatistiksel anlamlı fark bizim çalışmamızda hem b=500 hem de b=1000 değerinde metastaz ile primer karaciğer malign lezyonlar arasında bulduğumuz istatistiksel anlamlılık farklılığı desteklemektedir. Bu çalışmada benign hepatosellüler lezyonlar (FNH ve adenom) ile HCC'ler arasında kısmi örtüşme olmakla birlikte ADC değerleri arasında anlamlı fark bulunmuştur. Benign-malign ayırımına ek olarak yazarlar benign hepatosellüler lezyonların ADC değerlerinin iki lezyon dışında hepsinin kist ve hemanjiom grubu ile malign grupların ADC değerleri arasında bir değerde bulmuşlar ve bunun beklenen bir sonuç olduğunu belirtmişlerdir. Taouli B, Vilgrain V ve ark.'nın bu çalışmasında malign-benign ayırımında ROC analizinde sensitivite spesifitenin bizim çalışmamıza göre daha düşük sensitivite ve spesifitede çıkması diğer çalışmalarda da (20,34,37) gösterildiği gibi ADC değerleri malign lezyonlarla örtüşme olan FNH, adenom lezyonlarının ve bizim çalışmamızda olmaması muhtemel nedenidir. Ayrıca bu çalışmada iki b değeri kullanılarak yapılan ilk set ADC ölçümleri ile, 3 farklı b değeri kullanılarak elde edilen ikinci set ADC ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Yukarıda tartıştığımız Bruegel M, Holzapfel K ve ark.'nın (34), Parikh T, Drew SJ ve ark.'nın (20) ve S. Gourtsoyianni S, Papanikolaou N ve ark.'nın (35) çalışmalarında ADC değerlerinin ikiden fazla b değeri kullanılarak ADC ölçümleri yapılmışken Demir OI, Obuz F ve ark.'nın (36) ile Vossen JA, Buijs M ve ark.'nın (37) çalışmalarında ise iki b değeri, Taouli B, Vilgrain V ve ark.'nın çalışmalarında (31) ilk set çekimlerde iki, diğer set çekimlerde 3 ayrı b değeri kullanarak her bir lezyon için ADC değerlerini hesaplamışlardır. Literatürde ikiden fazla ek b değerleri kullanımı ile hesaplamaların ADC tahmininde daha doğru sonuç verebileceği belirtilmiş (38) olmakla birlikte kranial görüntüleme dahil iki b değeri kullanarak ölçüm pratikte daha sık kullanılır. Ayrıca Taouli B, Vilgrain V ve ark.'nın (31) çalışmasında ikili ve üçlü ölçüm yaptıklarında karaciğer lezyonlarının ortalama ADC değerleri arasında dikkate değer fark saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda lezyon ADC değerleri ikili b değerlerinde ölçülmüştür (b=0,b=50; b=0 b=500; b=0,b=1000).

ADC ölçümlerinde nekrotik-kistik alanlardan uzak durmak önemlidir. Çünkü ancak bu şekilde asıl lezyona ait intrinsek iç yapı farklılıkları ortaya konabilir. Böylelikle büyük (çapı >2,5cm) metastaz grubunda nekrotik alanlardan uzak durarak yaptığımız ölçümler küçük metastaz grubunda ( $\leq 2,5$ cm) (yine ölçümler eğer varsa nekrotik alanlardan sakınılarak yapılmıştır) ADC ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptamadık.

Çalışmamızda metastaz, HCC ve kolanjio CA grupları arasında en düşük ADC değerleri metastazlara ait olup metastazlar ile primer malign karaciğer lezyonları (histopatolojik verifikasyonu olan HCC ve kolanjio CA grubu) arasında b=500 ve b1000 değerlerinde ADC ölçümlerinde anlamlı fark bulunmuştur. b=500'de eşik değeri 0,00130 alındığında sensitivite %66,7,spesifite %100; b=1000'de eşik değeri 0,00120 alındığında sensitivite %87,5,spesifite %89,7. Bu anlamlılığın bütün solid lezyonlarda nekrotik alanlardan sakınılarak ölçüm yapmamızla yakından ilişkili olabilir. Metastazlarda sık rastladığımız nekroz alanlarının dahil edildiği ölçümlerde lezyon ADC değeri daha yüksek çıkmaktadır (ilgili olgu örneği şekil 65 ve 66'da gösterilmiştir.)

Lyng H, Haraldseth O ve ark. (129) çalışmalarında yüksek hücre yoğunluğuna sahip tümörlerin yüksek metastatik kapasiteye sahip olduklarını göstermişlerdir. Malign hücre yoğunluğu fazla olan yüksek gradeli primer tümörlerin metastaz yapma olasılığı daha yüksek olduğundan ve metastatik dokularda sonuçta ana kitleye benzer özellikte sellüler olacağından kemoterapinin henüz uygulanmadığı durumlarda metastatik lezyonlarda da hücre yoğunluğunun primer karaciğer tümörlerine göre istatistiksel genel olarak daha yüksek olması beklenmelidir. Dolayısıyla bizim çalışmamızda, Taouli B, Vilgrain V ve ark.'nın (31),

Gourtsoyianni S, Papanikolaou N. ve ark.'nın (35) ve Demir OI, Obuz F ve ark.'nın (36) çalışmasında da izlendiği gibi metastazların daha fazla difüzyon kısıtlaması göstererek en düşük ADC değerleri vermelerinin nedeni bu olabilir. Ayrıca buradan yola çıkarak daha az sellüler iyi diferansiye ve düşük gradeli tümörler ile daha sellüler yüksek gradeli ve/veya nondiferansiye tümörlerin DAG ile radyolojik olarak öngörülebileceğini düşünmekteyiz. Bu konularda patoloji departmanları ile birlikte daha ayrıntılı çalışmalar planlanmalıdır.

Fokal nodüler hiperplazi, adenomlar ve malign lezyonların ADC değerlerinin örtüşebildiğini Vossen JA, Buijs M ve ark. (37), Parikh T, Drew SJ ve ark.'nın (20), Taouli B, Vilgrain V ve ark.'nın (31), Bruegel M, Holzapfel K ve ark.'nın (34) çalışmalarında gösterildiğini yukarıdaki paragraflarda bahsetmiştik. Burada her şeyden önce DAMRG'den elde edilen ADC değerlerinin dokulardaki sellüleritenin ve mikrostrüktürün belirteci olduğunu hatırlamak önemlidir. Bizim çalışmamızda benign solid lezyonların hepsinin hemanjiom olması çalışmamızın en büyük eksikliğidir. Çalışmamızda b=500 ve b=1000 değerlerinde yüksek spesifite ve sensitivite ile sonuçlanmasının nedeni FNH ve adenom gibi diğer çalışmalarda gösterildiği üzere ADC değerlerinde örtüşmenin olduğu lezyon grubunun bizim çalışmamızda olmaması olabilir. Bununla birlikte 1) Taouli B, Vilgrain V ve ark.'nın (31) çalışması ve bizim çalışmamızda benign-malign ayırımı ötesinde metastazlar ile primer malign karaciğer lezyonları gibi iki malign lezyon grup arasında dahi anlamlı farklılıklar bulmamız, 2) Taouli B, Vilgrain V ve ark.'nın çalışmasında (31) FNH ve adenom ile malign lezyonların ADC değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptamaları, 3) Bizim çalışmamızda ve bizim çalışmamızda olduğu gibi metastazların yalnızca solid kesimlerinden ölçüm yapıldığının belirtilmiş olduğu Gourtsoyianni ve ark. (35), Demir OI, Obuz F ve ark.'nın (36) çalışmaları ile metastazlardan nasıl ölçüm yaptıkları net belirtilmemekle birlikte Taouli B, Vilgrain V ve ark.'nın çalışmasında (31) en düşük ADC ortalamalarının metastazlara ait olması gibi nedenler DAG'nin histolojik farklılıkları yansıtmama gücünün yüksek olduğunu düşündürmüştür. Ayrıca Parikh T, Drew SJ ve ark.'nın (20) çalışmasında tedavi görmüş malign lezyonlar dahil edilmiş olduğunu, Bruegel M, Holzapfel K ve ark. (34) ve Vossen JA, Buijs M ve ark. (37) çalışmalarında ise malign doku strüktürü ve sellüleritesini değiştirebilen kemoterapi almış hastaların çalışmaya dahil edilip edilmemiş oldukları belirsizdir.

Ayrıca yukarıda da bahsi geçen ve FNH ile adenom grubunun ADC ölçümlerinin malign lezyonlarla örtüşen değerler saptanan çalışmalarda (20,31,34,37) ADC hesaplamalarında en yüksek b değeri olarak b=500 kullanılmıştır. Biz ise hem metastaz-

primer karaciğer malign lezyonları hem de hemanjiom-malign ayırımında  $b=1000$  değerinde  $b=500$ 'e göre daha yüksek sensitivite ve spesifite ile yararlı olduğunu gördük. Bu nedenle  $b=1000$  gibi daha yüksek  $b$  değerlerinin kullanıldığı, kemoterapi almış olan hastaların dahil edilmediği ve çok sayıda adenom ve FNH olgusunun yer aldığı çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Daha yüksek  $b$  değerlerinde kapiller perfüzyon etkilerinden daha uzak kalınması böylece de ADC değerleri (görünen difüzyon katsayısı)  $D'$ 'ye (perfüzyondan bağımsız difüzyon katsayısına) daha yakın olması (127)  $b=1000$  değerinde ölçümlerde elde edilen ADC değerlerinin  $b=500$  ölçümlerimize göre malign-benign ayırımında daha sensitif ve spesifik olmasının nedeni olabilir.

Miller FH, Hammond N ve ark.'nın (185) kemoterapi veya radyofrekans ablasyon yapılmış lezyonları dışlayarak yaptıkları 382 hastada 542 lezyonun değerlendirildiği yakın zamanlı (2010) bir çalışmada  $b=0$  ve  $b=500$  değerinde görüntülemelerden elde edilen ADC değerleri ile karaciğer lezyonlarını karakterize etmeye çalışmışlardır. Bu çalışmaya 55 hastada 107 metastaz, 84 hastada 112 HCC, 70 hastada 95 hepatik kist, 121 hastada 166 hemanjiom, 38 hastada 43 FNH, 7 hastada 9 adenom, 7 hastada 10 apse dahil edildi. Çalışmalarında ortalama ADC değerleri HCC için  $1,54 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn} \pm 0.44$ , Metastaz için  $1,50 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn} \pm 0.65$ , FNH için  $1,79 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn} \pm 0.39$ , Adenom için  $1,49 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn} \pm 0,38$ , abse için  $1,97 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn} \pm 1.08$ , kist için  $3,40 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn} \pm 0.48$ , hemanjiom için  $2,26 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn} \pm 0,70$  olarak buldular. İstatistiksel analizde ise malign benign ayırımında eşik değeri olarak  $1,6 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  kullandıklarında malign lezyon ayırımında sensitivite, spesifite, pozitif kestirim değeri, negatif kestirim değerleri sırasıyla %63,5 ve %86,4, %76,0 ve %77,7 olarak buldular. Hemanjiomlar ile kistleri dışlayarak diğer benign lezyonlarla malign lezyonları karşılaştırdıklarında ve eşik değeri olarak  $1,5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  kullandıklarında ise sensitivite, spesifite, pozitif kestirim değeri, negatif kestirim değerlerini sırasıyla: %63,5, %64,5, %86,3, %33,3 olarak buldular. Ayrıca hepatik adenom, FNH ile metastaz ve HCC lerin ADC değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptamadılar. Ancak bu çalışmada metastatik lezyonların ADC değerine dikkat ettiğimizde ( $1,50 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn} \pm 0.65$ ) bu değerle bizim çalışmamızda ve Gourtsoyianni ve ark ile çalışmalarında  $b=500$  de elde edilen değerler (sırasıyla  $0.99 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$  ve  $1,2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ) arasında belirgin fark mevcuttur. Hem bizim hem de Gourtsoyianni S, Papanikolaou N ve ark.'nın çalışmalarında metastazların yalnızca solid tümöral bölgeden yapıldığı açıklanmıştır. Bu çalışmada ise yine metastazların nasıl ölçüldüğüne dair yazarlar açıklama vermemiş olup elde edilen yüksek değerler nekroz

alanlarından sakınmadan ölçüm yapılmış olabileceğini düşündürmektedir. Bu şekilde ölçümlerle malign lezyonların ADC değerlerinin daha yüksek çıkarak benign lezyonların ADC değerlerine yaklaştığı olması hemanjiomlar ve kistler dışlandığında benign lezyonlarla malign lezyonların ADC değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark çıkmamasının nedeni olabilir. Ayrıca yine vurgulamamız gereken  $b=1000$  değerinde ADC ölçümlerinin lezyon karakterizasyon gücünün  $b=500$  kullanılarak ölçülen ADC değerlerinden daha yüksek olduğunu saptadığımızdan  $b=1000$  değerindeki çalışmalarda daha anlamlı sonuçlar çıkabileceğini düşünmekteyiz. Bu çalışmada ise ADC değerleri  $b=500$  ve  $b=0$  kullanılarak yapılmıştır.

Çalışmamızda benign lezyon grubunda sadece hemanjiomlar mevcuttu. Çalışmamıza sadece benign-malign ayrımı yönüyle baktığımızda da elde ettiğimiz hemanjiom-malign lezyon ayrımında DAG'nin oldukça yararlı bulunması, hemanjiomlar popülasyonda en yüksek prevalansa (%1-%2 ila %20) sahip (59,60) solid karaciğer lezyonu olduğundan malignitelere yüksek sensitivite ve spesifite ile ayırt edilebilmesi önemlidir. Karaciğerin ikinci en sık lezyonu FNH'nin prevalansı çeşitli çalışmalarda %1-%3 (59) arasında değişmekte olup hemanjiomlara göre çok daha düşüktür.

Bizim çalışmamızda hemanjiomların hepsi görüntüleme bulgularına göre tanı konmuş tipik hemanjiomlardır. Atipik hemanjiomlar daha az sıklıkta rastlansa da klinik olarak önemlidir; çünkü ayırıcı tanısına çeşitli karaciğer tümörleri girmektedir (37). Atipik hemanjiomlar, büyük heterojen hemanjiomlar, kalsifiye hemanjiomlar, pediküllü hemanjiomlar ve yağlı karaciğerde gelişen hemanjiomlar olarak sınıflandırılabilir (37,187,197) Radyolojik görüntüleme atipik hemanjiomlar HCC gibi primer malign karaciğer lezyonlarına, hipervasküler karaciğer metastazlarına veya FNH gibi diğer benign lezyonlara benzeyebilirler. Ayrıca hemanjiomlar bazen fibrotik değişiklikler ve trombus içerebilir (57) ve bu ADC değerlerinde düşmelere neden olabilir (32). Bu bağlamda da daha fazla veriye ihtiyaç vardır (32).

Çalışmamızda  $b=50$  değerinde elde edilen ADC değerlerinin ise ( $p < .005$ ) ise benign-malign ayrımında düşük sensitivite ve spesifite ile anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda  $B=50$  de sensitivite ve spesifitenin düşük olması muhtemelen literatürde çeşitli kaynak ve çalışmalarda da (36,38,128,189-191) belirtildiği gibi düşük  $b$  değerlerinde ( $b < 200 \text{ sec/mm}^2$ ) mikrokapiller perfüzyonun DAG'ye etkisi nedeniyledir:

Biyolojik dokularda ADC sadece su difüzyonundan değil kapiller mikrosirkülasyondan da (perfüzyon) etkilenir. Küçük difüzyon gradientlerinde (düşük  $b$

değerinde) difüzyona bağlı sinyal atenuasyonu minör bir rol oynar. Dolayısıyla küçük b değerlerinde ADC perfüzyondan güçlü biçimde etkilenir ve küçük b değerleri ile hesaplanan ADC değerleri yüksek çıkar. (127,128,188-190). Bu da literatürde yalnızca düşük b değerleri kullanılarak yapılan ADC ölçümlerinin (<100–200 sec/mm<sup>2</sup>) (32,33,128,194) daha yüksek b değerleri kullanılarak yapılan ADC lerden niçin daha yüksek olduğunu açıklar (38).

Ichikawa T, Haradome H ve ark.'nın (33) çalışmasında b değerleri 1,6, 16 ve 55 gibi oldukça düşük değerlerde olup, abdominal organlara ait ADC ölçümleri yüksek olarak ölçülmüştür. Çalışmalarında b değerleri düşük tutulduğunda perfüzyon ve T2 zamanı gibi faktörler, ADC ölçümlerini nispeten daha fazla etkilediğini ve abdominal difüzyon çalışmaları için 400 s/mm<sup>2</sup>'nin üzerindeki değerlerin ADC ölçümlerini daha doğru olarak yansıtabileceğini belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda grup ortalama ADC değerlerinin b değeri arttıkça azaldığı gözlemlenmiştir; b=50 ile b=500 arasında ADC değerlerinde belirgin azalma dikkati çekerken (benign grupta 0,00415 den 0,00211'e; malign grupta 0,00265'den 0,00131'e) b=500 ile b=1000 arasında azalma daha az düzeyde olmuştur (benign grupta 0,00211den 0,00192'e; malign grupta 0,00131'den 0,00108'e). Buradaki ADC değerlerinde b=50 ile b=500 arasında belirgin düşüşün nedeni literatürde çeşitli kaynaklarda (127,188-190) belirtildiği gibi perfüzyon etkisinde azalmanın b değerinde ilk artışta daha keskin olması sonrasında sinyal daha yüksek b değerleri boyunca (200 ün üzeri) daha aşamalı olarak atenuasyonu olmasıyla uyumlu olarak değerlendirdik.

Çalışmamızda ayrıca b=50 değerinde benign ve malign lezyolar ADC haritalarında görsel olarak ayırt edici bir patern sergilemedikleri gibi aynı lezyonun farklı kesitlerinde de karaciğer parankimine göre sinyal intensitelerinde farklılıklar gözlenmiştir. Bu görsel durum ADC hesaplamalarında da aynı lezyonun farklı kesitlerinde birbirinden çok farklı ADC değerlerinin ortaya çıkmasıyla kantitatif olarak da izlenebilmiştir. Bu durumu yine düşük b değerlerinde DAG'nin anlık perfüzyondan çok fazla etkilenmesiyle uyumlu olarak değerlendirdik.

Şu vurgulanmalıdır ki DAMRG sürekli yüksek kalite performansı sağlayabilmek için hala sıklıkla çeşitli derecelerde optimizasyonu gerektiren bir tekniktir. Optimizasyon sürecine klinik bilim adamı, fizikçi ve MR sağlayıcıların uygulama uzmanlarının ortaklaşa çalışması önerilmektedir (38). Ayrıca ADC ölçümleri kullanılan hardwarelerle de farklılıklar gösterebilir. Aynı MR sistemi kullanıldığında dahi DA MR imajları, hesaplanan ADC değerlerinde farklılıklara neden olan, yapısal olarak düşük SNR değerlerine sahiptir; ve bir

takım artefaktlara yatkındır. Farklı MR platformlarında değerlendirildiğinde farklı MR sağlayıcılarında birbirinden hafif farklı imaj kazanım uygulamaları, kazanım şemaları, gradyan performansları ve artefakt azaltma stratejileri nedeniyle ADC ölçümlerinde daha fazla değişkenlik beklenmektedir. Aynı ve farklı MR cihazlarında beyinde ADC ölçümlerinde değişkenliği saptamak için yakın zamanda gönüllülerin katıldığı birbiriye karşılaştırılabilir difüzyon protokollerinin uygulandığı yakın zamanlı bir çalışmada (192) aynı platformda ADC ölçümlerinde farklılık %4-9, farklı MR platformları arasındayaklaşık %7 olarak saptandı. Bu da farklı platformlar arasında ölçümdeki değişiklikleri minimize ederek sonuçların daha anlamlı olarak karşılaştırılması ve çok merkezli çalışmalara olanak vermesi için görüntüleme parametrelerinin daha standardize edilmesi ihtiyacını düşündürür (193). Beyindeki difüzyon çalışmaları ile karşılaştırıldığında hareket ve daha düşük T2 değerleri nedeniyle karaciğerde DAMR görüntüleme daha zorlu bir süreçtir. Dolayısıyla ADC ölçümlerinde hata oranı, karaciğerde beyine oranla daha yüksek olması olasıdır (38).

Farklı çalışmalarda farklı b değerlerinin kullanılması, farklı MR platformlarında ve hatta aynı MR platformlarında rutinde en çok tecrübe edilmiş beyinde kullanımında dahi ADC ölçümlerinde %7-9 oranlarında farklılık gösterebilmeleri ve bir çok çalışmada tedavi görmüş (kemoterapi, radyofrekans ablasyon gibi) dolayısıyla histopatolojik özellikleri etkilenmiş malign lezyonlar dışlanmamış olduğundan DAG'nin lezyon karakterizasyonunda gücü bizce henüz net değil gibi görünmektedir.

Hussain SM, De Becker J ve ark.'nın (30) çalışmasında imaj kalitesi yönünden, düşük b değerleri kullanılan DA MR görüntülemelerde elde edilen imaj kalitesinin T2 ağırlıklı sekanslara göre geri kalır yanı olmadığını rapor etmişlerdir.

b değeri 100-150 sn/mm<sup>2</sup> den küçük olan küçük derece difüzyon ağırlık uygulaması intrahepatik vasküler sinyali sıfırlar ve siyah kan imajları olarak adlandırılan imajları yaratır; bu da fokal karaciğer lezyonlarının saptanmasını kolaylaştırır (20,22,30,194). Bazı çalışmalarda (22,25,27,28) lezyon saptama yönünden DA görüntüleme ile T2 ağırlıklı imajı karşılaştırmakta olup genellikle difüzyon ağırlıklı görüntüleme ile lezyon saptamanın daha iyileştiği görülmektedir. Tümör saptama için DA MR görüntülemeyi direkt olarak gadolinium-pentetic asit MR görüntüleme ile karşılaştıran bir çalışmada postkontrast sekanslar dahil konvansiyonel MRG ile karşılaştırıldığında difüzyon ağırlıklı incelemelerde lezyon saptamanın daha iyi olduğu gösterilmiştir (24). Biz de çalışmamızda ve kendi MR tecrübelerimizde, konvansiyonel sekanslarda ve/veya MR'de izlenen bütün lezyonların düşük b=50 değerlerinde DAG de izlenebilmekte olduğunu ve dahası görsel olarak bu lezyonları

ayırt edilebilirliğinin diğer sekanslara göre daha kolay olduğunu görmekteyiz. Ancak çalışma ilk planlandığında sadece kantitatif ADC ölçüm değerlerine göre malign-benign ayırımı doğrultusunda planlanmış ve lezyon saptama ve lezyon görünürlüğüne dair objektif kriterler (görüntülerdeki pencere ayarları, daha fazla sayıda gözlemciler gibi) ortaya konmamış olduğundan bulgular yukarıda belirtilen çalışmalarla karşılaştırabilmek için gerekli istatistiksel platforma taşınamamıştır.

Bruegel M, Gaa J ve ark.'nın (27) 1.5 T MR kullanarak 118 lezyonu olan 52 hastanın hepatik metastazlarını saptama açısından solunum tetikli DAMRG ile 5 farklı T2 ağırlıklı sekansları (nefes tutumlu yağ baskılı single-shot T2-ağırlıklı fast SE, nefes tutumlu yağ baskılı fast SE, solunum tetikli yağ baskılı fast SE, nefes tutumlu kısa inversiyon zamanlı inversion recovery ve solunum tetikli kısa inversiyon zamanlı inversion recovery) karşılaştırdığı çalışmasında, DAG (0.91–0.92) T2 ağırlıklı hızlı spin eko teknikleri ne (0.47–0.67) göre lezyon saptamada daha yüksek doğruluk oranına sahiptir. Bu farklılıklar küçük metastatik lezyonlarda (<1 cm) daha da belirginleşmiştir. Zech CJ, Herrmann KA ve ark.'nın (28) siyah kan DAMR incelemeyi ( $b=50 \text{ sn/mm}^2$ ) yağ baskılı T2-ağırlıklı imajlar ile karşılaştırdılar; ve difüzyon ağırlıklı görüntüleme ile daha az artefaktlı daha iyi imaj kalitesi yanında lezyon saptamada da DAG'nin daha sensitif olduğunu (%83'e karşın %61) gösterdiler. Parikh T, Drew SJ ve ark.'nın (20) DAG nin fokal karaciğer lezyon saptama yönünden standart nefes tutumlu T2-AS'lerden daha üstün olduğunu göstermişlerdir.

Son birkaç yılda karaciğer spesifik kontrast madde kullanımı daha da yaygınlaştı. Hem negatif (örneğin, superparamagnetic iron oxides [SPIO]) hem pozitif (örneğin, mangafodipir trisodium, gadoteric acid) karaciğer spesifik kontrast madde kullanımı ile nonselektif ekstrasellüler gadolinium şelatlarına göre daha yüksek oranda lezyon saptama potansiyeline sahip olduğu gösterildi (21,195-200)

Bir çalışmada (26) DA MR incelemenin mangafodipir trisodium-enhanced MR görüntülemeye eklenmesi her bir tekniğin tek başına kullanılmasına nazaran kolorektal kanser metastaz saptama doğruluğunu dikkate değer artırmakta olduğunu gösterdi. DA MR görüntülemenin intrahepatik vasküler yapıları taklit eden küçük lezyonları (<1cm) ve karaciğer kenarına yakın olan lezyonları ortaya çıkarmada (mangafodipirtrisodium–kontrastlı T1-ağırlıklı MR incelemelerde kolayca gözden kaçabileceğinden) değerlidir (26).

Naganawa S, Sato C ve ark.'nın (201) DA MR incelemenin SPIO contrast media eklenmesinin malign fokal karaciğer lezyonlarında kontrast-gürültü oranını dolayısıyla tanısal spesifiteyi iyileştirdiğini gösterilmiştir. SPIO kontrastlı, kontrastsız DA MR görüntülenin

karşılaştırıldığı başka bir çalışmada (131) DAG'de daha iyi imaj kalitesi, lezyonların daha bariz olarak izlendiği ve daha yüksek tanısal sensitivite saptanmıştır; ancak hem benign hem de malign lezyonlar SPIO kontrastlı DA MR incelemelerde yüksek sinyal intansitesi gösterirebildiğinden SPIO-kontrastlı MR görüntüleme benign ve malign solid hepatik lezyonları ayırt etmede yetersiz bulunmuştur.

Çalışmamızda yüksek b değerlerinde (b=500,b=1000) “trace” imajlarda görüntü kalitesinin azaldığı gözlemlenmiştir. Lezyon artan b değerlerinde “trace” imajlarda görüntü kalitesinin azalmasına paralel olarak lezyon seçilebilirliği genel olarak azalmış olmakla birlikte (ilgili olgu örneği şekil 56'da gösterilmiştir). ADC haritalamasında lezyon görünürlüğünde sorun olmadığından ADC ölçümleri yapılabilmıştır.

Çalışmamızda düşük b değerinde (b=50) hem malign lezyonlar hem de hemanjiom ile malign lezyonların kistik-nekrotik alanları hiperintens olarak izlenmiştir. Daha yüksek b değerlerinde (b=500 ve b=1000) özellikle de b=1000 de hemanjiomlar ve malign lezyonların solid kesimleri hiperintens olarak izlenmiştir. Malign lezyonlar içerisindeki konvansiyonel ve postkontrast sekanslarda kistik-nekrotik olarak ayırt edilen alanlar ise belirgin hiperintens-hafif yüksek intensitede izlenmiştir. ADC haritalamalarında b=1000 ve b=500 değerinde bütün hemanjiomlar ve kistik-nekrotik alanların yüksek intensitede izlenmesiyle hepsinin “trace” imajlarda parlamasının nedeninin difüzyon kısıtlamasından ziyade “T2 parlaklaşma” etkisine bağlı olduğu anlaşılmıştır. Bütün malign lezyonlar b=1000 ve b=500 değerlerinde ADC haritalamasında karaciğer parankimine göre hipointens, hemanjiom ve kistik nekrotik alanlar ise karaciğer parankimine göre hiperintens olarak izlenmiştir. Bu görsel bulgular Parikh T, Drew SJ ve ark.'nın (20) bulguları ile tamamiyle benzerdir. Bu verilerden yola çıkarak DAMRG'de kantitatif ADC ile değerlendirme yanı sıra kalitatif olarak imajlarda farklı sinyal atenuasyonları gözleme lezyonların saptanması ve karakterizasyonunda yardımcı olarak değerlendirmekteyiz.

Çalışmamızda hemanjiom ve kistik-nekrotik alan ile malign lezyonlar arasındaki bu görsel farklılık b=1000'de daha net olarak izlenebilmiştir. b=1000'de ADC haritalamasında benign lezyonların b=500'e göre daha hiperintens, malignlerin ise daha hipointens olarak izlenmesi b=1000 difüzyon görüntülemenin, yukarıdaki paragraflarda tartıştığımız kantitatif ADC ölçümlerinde de b=1000'in b=500'den daha başarılı olmasıyla paralel olarak, görsel olarak da benign malign ayırımında daha başarılı olmasını sağlamaktadır. b=500 değerinde ise görsel olarak benign ve malign lezyonlar arasında daha fazla örtüşme izlenmektedir. Bu genel gözlemlere rağmen çalışma ilk planlandığında sadece kantitatif ADC ölçüm değerlerine göre

malign-benign ayırımı doğrultusunda planlanmış ve kalitatif yönden objektif değerlendirmenin sağlanabilmesi için gerekli kriterler (görüntülerdeki pencere ayarları, daha fazla sayıda gözlemciler gibi) ortaya konmamış olduğundan malign-benign ayırımında DAG'de görsel olarak kalitatif değerlendirme istatistiksel platforma taşınmamıştır. Bununla birlikte b=1000 ve b=500 değerlerinde DAG de görsel değerlendirmenin karşılaştırılması için ADC ölçümünü içeren kantitatif veriler yanı sıra görsel bulguların da daha objektif değerlendirilebileceği daha ayrıntılı bir çalışma planlanabilir.

Çalışmamızda ayrıca metastatik lezyonların ortalarında postkontrast imajlarda izlenen nekroz ile uyumlu alanların ADC haritalamalarında morfolojik olarak yaklaşık denk olarak izlendiği gözlemlenmiştir. Buna benzer görsel gözlem verisi bilginiz dahilinde diğer çalışmalarda belirtilmemiş olmakla birlikte objektif görsel değerlendirme için uygun çalışmalar planlanmalıdır.

Difüzyon ağırlıklı görüntülemenin lezyonları direkt olarak histopatolojik sınıflama değil ancak doku mikroyapısı hakkında bilgi verebildiğini ve bu biginin de ayırıcı tanıda yardımcı olabileceğini unutmamak önemlidir.

Difüzyon ağırlıklı görüntülemenin ek olarak gelecekte diğer potansiyel kullanım alanlarına aşağıdaki parağraflarda değinilmiştir.

Perfüzyon etkisi DAG'de ADC değerini etkilemekle birlikte perfüzyonun kendisi DAG'de değerlendirilebileceği ve bunun bir takım uygulamalarının olabileceği gösterilmiştir; DA MR görüntülemelerde yalnızca daha düşük b değerleri ile hesaplanan ADC düşük ve yüksek b değerlerini de içeren ADC ile karşılaştırılarak tümör perfüzyon fraksiyonunun kestirilebileceği çeşitli çalışmalarda (128,202,203) gösterilmiştir. Böyle bir yaklaşım antianjiojenik ilaca yanıtın değerlendirilmesi gibi klinik deneme durumunda uygun olabilir (189,191).

Difüzyon ağırlıklı görüntülemenin karaciğer fibrozis ve enflamasyon saptanmasına dair de bir takım çalışmalar mevcuttur: Konvansiyonel MR görüntüleme sekansları ile fibrozis ve inflamasyonun tanısı zordur. Bazı raporlar sirotik karaciğerin ADC değeri normal karaciğerden daha düşüktür (168,204,205). Koinuma M, Ohashi I ve ark.'nın (206) düşük b değeri (128sec/mm<sup>2</sup>) kullanarak geniş hasta popülasyonunu (31 ine karaciğer biyopsisi uygulayarak) inceledi. Sonuçları ADC ve fibrozis skoru arasında dikkate değer negatif korelasyon gösterdi; nevar ki ADC ile enflamasyon evrelemesi arasında korelasyon mevcut değildi. Lewin M, Poujol-Robert A ve ark.'nın (207) kronik hepatit C'si olan 54 hasta ve 20 sağlıklı gönülü ile yapılan çalışmada, DA MR görüntüleme (0,200,400,and 800 sn/mm<sup>2</sup> b

değerleri kullanılarak) sonografik elastografi tekniği (FibroScan ; Echosens, Paris, France) ve fibrozis serum markerları (FibroTest; BioPredictive, Paris, France) karşılaştırıldı: Bu çalışmada ADC'nin orta ve ciddi fibrozis öngörü performansının mükemmel olduğu gözlemlendi. Orta-ciddi fibrozisi (evre, F2-F4) olan hastalarda hepatik ADC değerleri fibrozisi olmayan ya da hafif fibrozisli hastalarda (evre, F0-F1) ve sağlıklı gönüllülere göre daha düşük olduğunu saptadılar. Bu bulguları doğrulamak ve de karaciğer fibrozunda gözlemlenen difüzyon değişikliklerinin tam mekanizmasına ışık tutmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (38).

## SONUÇ

Karaciğerin difüzyon ağırlıklı görüntülemesi düşük b değerlerinde lezyon saptamada başarısı yanında, yüksek b değerlerinde lezyonu karakterize etme, malign lezyonlarda kemoterapiye olan cevabın takibi, antianjiyotik ilaca yanıtın değerlendirilmesinde yararlı olabilecek tümör perfüzyon fraksiyonunun saptanması, kronik karaciğer hastalıklarında fibrosis derecesinin saptanması gibi potansiyeli olan ve halen üzerinde çalışılan bir MR görüntüleme tekniğidir.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında gerçekleştirdiğimiz çalışmamızda karaciğer solid lezyonlarında DAG ile elde edilen ADC ölçümlerinin benign-malign ayırımında yararlılığını değerlendirmeye çalıştık.

1. Karaciğerde lezyon görünürlüğünün b=50 difüzyon ağırlıklı “trace” imajlarda konvansiyonel T2AS lara göre diğer çalışmalarla uyumlu olacak şekilde daha iyi olduğunu saptadık. Ayrıca çalışmada kullandığımız 3 farklı difüzyon ağırlık (b=50, b=500, b=1000) görüntülemeler içerisinde “trace” imaj görüntü kalitesi ve lezyon saptayabilirliği en yüksek olanın b=50 olduğu görülmüştür. Lezyon karakterizasyonunda ise diğer çalışmaların gösterdiği gibi “perfüzyon etkisinin” düşük b değerlerinde yüksek olması nedeniyle düşük sensitivite ve spesifite nedeniyle başarılı bulunmamıştır.

2. b=1000 değerlerinde difüzyon “trace” imajlar ise ADC haritalaması ile birlikte hem görsel olarak hem de kantitatif olarak ADC değerleri ile lezyon karakterizasyonunda (malign-hemanjiom ayırımında) yüksek sensitivite, spesifite ve yüksek negatif ve pozitif kestirim gücüyle yararlı olduğunu saptadık. b=500 değerinde difüzyon ağırlıklı incelemelerde görsel olarak lezyon karakterizasyonu b=1000’e göre düşük bulunmuştur. Bununla birlikte kantitatif

olarak hemanjiom-malign lezyon ayırımında  $b=1000$  kadar olamasa da başarılı bulunmuştur. Ayrıca hemanjiomların her bir malign grup ile (metastaz, hepatosellüler karsinom, kolanjiokarsinom) ayrı ayrı karşılaştırıldığı incelemelerde de  $b=1000$  daha başarılı olmak kaydıyla yüksek sensitivite ve spesifite ile hemanjiomlar ve malign lezyonlar birbirinden ayırt edilebilmektedir.

3. Çalışmamızda  $B=500$  ve  $b=1000$  değerlerinde yüksek spesifite ve sensitivite ile sonuçlanmasının bir nedeni de FNH ve adenom gibi diğer bazı çalışmalarda gösterildiği üzere ADC değerlerinde malign lezyonlarla örtüşmenin olduğu lezyon grubunun bizim çalışmamızda olmaması olabilir. Bununla birlikte hemanjiomlar populasyonda prevalansı en yüksek (%1-%2 ila %20) olan karaciğer tümörleri olup DAG'de malignitelerden yüksek sensitivite ile ayırt edilebilmesi önemlidir.

4. Malign lezyonlar içerisinde en düşük ADC değerleri metastazlara ait olup metastazlarla primer karaciğer malign lezyonları birbirleri ile karşılaştırıldığında  $b=1000$  de daha sensitif olmak üzere her iki  $b$  değerinde ADC değerleri arasında anlamlı fark saptanmıştır. Bu da yüksek  $b$  değerlerinde ( $b=500$ ,  $b=1000$ ) malign-benign ayırımı yanı sıra malign lezyonlar içerisinde farklı histolojik dokularda da difüzyon ağırlıklı incelemelerin yararlı olabileceğini göstermektedir.

5. Yüksek  $b$  değerlerinde hemanjiomlarla-malign lezyonların ADC değerleri arasında diğer bir çok çalışmanın gösterdiği gibi istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmakla birlikte bazı çalışmalarda (20,34,37,186) benign hepatosellüler lezyonlar ile malign lezyonların ADC değerleri arasında belirgin örtüşme saptanmıştır. Bununla birlikte bu çalışmaların büyük çoğunluğu (20,34,37,186) bizim lezyon karakterizasyonunda  $b=1000$ 'e göre başarısı daha düşük olarak saptadığımız  $b=500$  değerinde yapılmış olup bir çalışmada (20) kemoterapi almış ve bir takım çalışmalarda da (31,34,37) hastaların kemoterapi alıp almadıkları belirtilmemiş dolayısıyla difüzyon özellikleri etkileyen histolojik değişikliklere maruz kalan malign lezyonlar da çalışmalara dahil edilmiştir/veya edilmiş olma ihtimali mevcuttur. Ayrıca bir çoğunda da (20,34,37,185) metastaz ADC ölçümlerinde nekroz alanlarından sakınılıp sakınılmadığına dair veri mevcut olmayıp bazı çalışmalarda da (34,37,185) nekroz alanlarının ölçümlere dahil edilmiş olduğunu düşündüren ADC ortalama değerleri elde edilmiş olduğunu görmekteyiz. Ayrıca bizim çalışmamızda benign-malign ayırımı ötesinde Taouli B, Vilgrain V ve ark.'nın çalışmasında olduğu gibi metastazlar ile primer malign karaciğer lezyonları gibi iki malign lezyon grubu arasında dahi anlamlı farklılıklar bulmamız ve de bizim çalışmamızda ve diğer birkaç çalışmada (31,35,36) en düşük ADC değerlerinin metastazlarda

izlenmesi, özellikle kemoterapi veya radyoterapi gibi henüz tedavi almamış hastalarda ilk tanı esnasında  $b=1000$  gibi yüksek  $b$  değerlerinde difüzyon ağırlıklı görüntülemenin malign-benign hepatosellüler lezyonların ayırımında yararlı olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak benign hepatosellüler olguların çok sayıda olduğu ve de henüz kemo veya radyoterapi almamış hasta gruplarını karşılaştıran çalışmalar gerekmektedir.

6. Farklı çalışmalarda farklı  $b$  değerlerinin kullanılması, farklı MR platformlarında ve hatta aynı MR platformlarında rutinde en çok tecrübe edilmiş beyinde kullanımında dahi ADC ölçümlerinde %7-9 oranlarında farklılık göstermeleri ve bir çok çalışmada tedavi görmüş dolayısıyla histopatolojik özellikleri etkilenmiş (kemoterapi, radyofrekans ablasyon gibi) malign lezyonlar dışlanmamış olduğundan, lezyon ölçümlerinde yukarıda belirtilen çalışmalarda “region of interest”in nasıl yerleştirilmiş olduğuna dair (nekrozdan sakınıp sakınmama gibi) net veriler olmadığından, DA görüntülemenin lezyon karakterizasyonunda gücü henüz net değil gibi görünmektedir. Bununla birlikte yine de lezyon karakterizasyonunda bizim çalışmamızda ve diğer bir çok çalışmaların (20,31,32,34,35,36,37,168,185) gösterdiği gibi en azından hemanjiom-malign lezyonların ayırımında yararlıdır. Ayrıca bizim çalışmamızda metastaz grubu ile primer malign karaciğer lezyonlarının ayırımında yararlı olduğu görülmüş olup bu durum benign hepatosellüler lezyonlar ile malign lezyonların ayırımında da yüksek potansiyeli olabileceğini düşündürmekte ve Taouli B, Vilgrain V ve ark.’nın (31) çalışma sonuçları da bu görüşü desteklemektedir.

7. Nefrojenik sistemik fibrozis riski veya diğer nedenlerle kontrast madde verilemeyecek hastalar başta olmak üzere tüm karaciğere yönelik MR tetkiklerinde lezyon karakterizasyonuna yardımcı olması için yüksek  $b$  değerlerinde (özellikle  $b=1000$  de), lezyon saptama açısından da düşük  $b$  değerinde difüzyon ağırlıklı görüntülemeler rutin konvansiyonel sekanslara eklenmelidir.

## ÖZET

Bu çalışmada karaciğerde kullanımına dair sınırlı sayıda veri bulunan difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemenin karaciğer solid lezyonlarında benign-malign ayırımında yararlılığını radyolojik ve bir kısmı histopatolojik tanı 74 olguda toplamda 37 benign ve 92 malign lezyon üzerinden retrospektif olarak değerlendirmeye çalıştık.

Düşük b değerinde (b=50) lezyon görünürlüğü T2AS sekanslara göre daha yüksek bulunmuş olup özellikle nefrojenik sistemik fibrozis riski nedeniyle kontrast madde verilemeyecek hastalarda rutin görüntülemeye kullanımı yararlıdır. Ancak kantitatif olarak görünen difüzyon değerlerinin ölçümleri ile lezyon karakterize etmede (benign-malign ayırımında) başarılı bulunmamıştır.

Yüksek b değerinde (b=500 ve b=1000) ise lezyon görünürlüğü ve görüntü kalitesi özellikle b=1000 de düşük izlenmekle birlikte lezyon karakterizasyonunda başarılı bulunmuştur: hemanjiom-malign lezyon, metastaz-primer malign karaciğer lezyonlarını ayırt etmede özellikle b=1000 değerinde daha başarılı olarak üzere yüksek sensitivite ve spesifite ile yararlıdır.

Benign hepatosellüler lezyonlar (fokal nodüler hiperplazi, adenom) ile malign lezyonlarının görünen difüzyon değerleri arasında bir çok çalışmada örtüşme saptansa da bizim çalışmamızda benign-malign ayırımının ötesinde metastaz-primer karaciğer malign lezyonları arasında dahi görünen difüzyon değerlerinde istatistiksel anlamlı fark saptanması gibi nedenlerle DAG nin halen benign hepatosellüler lezyonlar ve malign lezyonların ayırt

edilmesinde ciddi bir potansiyeli olduğunu düşündürmektedir. Bu konuda yüksek  $b=500$  değerinin daha üzerinde ( $b=1000$  gibi) difüzyon ağırlıklı görüntüleme ile daha çok veri elde edilmesi gerekmektedir.

Nefrojenik sistemik fibrozis riski veya diğer nedenlerle kontrast madde verilemeyecek hastalar başta olmak üzere tüm karaciğere yönelik manyetik rezoans tetkiklerinde özellikle tedavi öncesi malignitelerin ilk tanısında başta olmak üzere, intravenöz kontrast uygulamasına gerek olmadan lezyon karakterizasyonuna yardımcı olması için yüksek  $b$  değerlerinde (özellikle  $b=1000$ 'de), lezyon saptama açısından da düşük  $b$  değerinde difüzyon ağırlıklı görüntülemeler rutin konvansiyonel sekanslara eklenmelidir.

**Anahtar kelimeler:** karaciğer difüzyon ağırlıklı MRG, ADC, karaciğer lezyonları, benign-malign ayırımı, ayırıcı tanı

# **THE EVALUATION OF THE CONTRIBUTION OF THE DIFFUSION WEIGHTED MAGNETIC RESONANCE IMAGING TO THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF THE BENIGN AND THE MALIGN SOLID LIVER MASSES**

## **SUMMARY**

In the literature limited data exist on the usage of the diffusion weighted magnetic resonance imaging on the liver. In this study we tried to evaluate the contribution of the diffusion weighted magnetic resonance imaging to the differential diagnosis of the benign and malign solid liver masses by retrospectively analysing the histopatologically and/or radiologically diagnosed 37 benign and 92 malign lesions in 74 patients.

At low b value (b=50) the lesion visibility observed as better with diffusion weighted imaging compared to the T2 weighted sequences; so diffusion weighted imaging with low b values is useful for lesion detection. But with the low b value (b=50) the diffusion weighted imaging is not found successful in the lesion characterization quantitatively by using ADC values.

Although the lesion visibility and the quality of the trace images decreases with high b values (b=500 ve b=1000) especially with b=1000, the high b values especially b=1000 was found successful in the lesion characterization by using ADC values: hemangiomas-malign lesions and metastasis-primary malign liver lesions were differantiated successfully from each other with high sensitivity and spesifity by using certain cut-off ADC values.

Even though in some studies some overlap existed between the ADC values of the benign hepatocellular lesions (focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma) and malign lesions, in our study beyond hemangiomas-malign lesion groups even between malign lesions namely between metastasis and primary malign liver lesions had statistically significant difference in ADC values. Also in our study and in most of the other studies metastasis had the lowest ADC values. So these data make us to think that diffusion weighted imaging still has high potential to discriminate benign hepatocellular lesions and malign lesions; and more studies are necessary (especially with high b values (e.g. b=1000)) in which only the malign lesions that had not yet been treated with chemo and radiotherapy at the time of the imaging and in which the larger hepatocellular benign lesion groups included.

In patients that can not be given IV contrast media especially due to the risk of nephrogenic systemic fibrosis, diffusion weighted imaging should be added to all routine upper abdomen magnetic resonance imaging, with high b values (e.g. b=1000) to help the lesion characterization especially for the first diagnosis of malign lesions before the application of radio or chemotherapy and with low b values for the lesion detection.

**Key words:** liver diffusion weighted MRI, ADC, liver lesions, benign-malign differentiation, differential diagnosis

## KAYNAKLAR

1. Semelka RC, Shoenut JP, Kroeker MA, Greenberg HM, Simm FC, Minuk GY et al. Focal liver disease: comparison of dynamic contrast-enhanced CT and T2-weighted fat-suppressed, FLASH, and dynamic gadolinium-enhanced MR imaging at 1.5 T. *Radiology* 1992; 184(3):687-94.
2. Michael A. Bettmann. Frequently Asked Questions: Iodinated Contrast Agents *Radiographics* 2004; 24 Suppl 1:S3-10.
3. Sunil N. Gandhi, Michèle A. Brown, James G. Wong, Diego A. Aguirre, and Claude B. Sirlin MR Contrast Agents for Liver Imaging: What, When, How *Radiographics* 2006; 26(6):1621-36.
4. Krishna Juluru, Jens Vogel-Claussen, Katarzyna J. Macura, Ihab R. Kamel, Alexander Steever, and David A. Bluemke Quality Initiatives MR Imaging in Patients at Risk for Developing Nephrogenic Systemic Fibrosis: Protocols, Practices, and Imaging Techniques to Maximize Patient Safety *Radiographics* 2009; 29(1):9-22.
5. American Collage of Radiology Committee on Drugs and Contrast Media. ACR manual on contrast media; 2010 version 7
6. Kapoor V, McCook BM, Torok FS. An introduction to PET-CT imaging. *Radiographics*. 2004; 24(2):523-43.
7. Huang B, Law MW, Khong PL. Whole-body PET/CT scanning: estimation of radiation dose and cancer risk. *Radiology*. 2009; 251(1):166-74.
8. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 1986; 161(2):401-7.
9. Moseley ME, Cohen Y, Mintorovitch J, Chileuitt L, Shimizu H, Kucharczyk J et al. Early detection of regional cerebral ischemia in cats: comparison of diffusion-and T2-weighted MRI and spectroscopy. *Magn Reson Med* 1990; 14(2):330-46.

10. Moseley ME, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Cohen Y, Kurhanewicz J, Derugin N et al. Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *AJNR Am J Neuroradiol* 1990; 11(3):423-9.
11. Moseley ME, Mintorovitch J, Cohen Y, Asgari HS, Derugin N, Norman D, Kucharczyk J et al. Early detection of ischemic injury: comparison of spectroscopy, diffusion-, T2-, and magnetic susceptibility-weighted MRI in cats. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1990; 5:207-9.
12. Sevick RJ, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Moseley ME, Derugin N, Norman D. Diffusion-weighted MR imaging and T2 weighted MR imaging in acute cerebral ischaemia: comparison and correlation with histopathology. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1990; 51:210-2.
13. Warach S, Chien D, Li W, Ronthal M, Edelman RR. Fast magnetic resonance diffusion-weighted imaging of acute human stroke. *Neurology* 1992; 42(9):1717-23.
14. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. Diffusion-weighted MR imaging of the brain. *Radiology* 2000; 217(2):331-45.
15. Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13(4):534-46.
16. Grobner T. Gadolinium—a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(4):1104-8.
17. Marckmann P, Skov L, Rossen K, Dupont A, Damholt MB, Heaf JG et al. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(9):2359-62.
18. Sadowski EA, Bennett LK, Chan MR, Wentland AL, Garrett AL, Garrett RW et al. Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. *Radiology* 2007; 243(1):148-57.
19. Thomsen HS, Marckmann P, Logager VB. Update on nephrogenic systemic fibrosis. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2008; 16(4):551-60.
20. Parikh T, Drew SJ, Lee VS, Wong S, Hecht EM, Babb JS et al. Focal liver lesion detection and characterization with diffusion-weighted MR imaging: comparison with standard breath-hold T2-weighted imaging. *Radiology* 2008; 246(3):812-22.
21. Nasu K, Kuroki Y, Nawano S, Kuroki S, Tsukamoto T, Yamamoto S et al. Hepatic metastases: diffusion-weighted sensitivity encoding versus SPIO-enhanced MR Imaging. *Radiology* 2006; 239(1):122-30.
22. Okada Y, Ohtomo K, Kiryu S, Sasaki Y. Breath-hold T2-weighted MRI of hepatic tumors: value of echo planar imaging with diffusion-sensitizing gradient. *J Comput Assist Tomogr*. 1998; 22(3):364-71.

23. Moteki T, Sekine T. Echo planar MR imaging of the liver: comparison of images with and without motion probing gradients. *J Magn Reson Imaging* 2004; 19(1):82-90.
24. Low RN, Gurney J. Diffusion-weighted MRI (DWI) in the oncology patient: value of breathhold DWI compared to unenhanced and gadolinium-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging* 2007; 25(4):848-58.
25. Coenegrachts K, Delanote J, Ter Beek L, Haspeslagh M, Bipat S, Stoker J et al. Improved focal liver lesion detection: comparison of single-shot diffusion-weighted echoplanar and single-shot T2 weighted turbo spin echo techniques. *Br J Radiol.* 2007; 80(955):524-31.
26. Koh DM, Brown G, Riddell AM, Scurr E, Collins DJ, Allen SD et al. Detection of colorectal hepatic metastases using MnDPDP MR imaging and diffusion-weighted imaging (DWI) alone and in combination. *Eur Radiol* 2008; 18(5):903-10.
27. Bruegel M, Gaa J, Waldt S, Woertler K, Holzapfel K, Kiefer B et al. Diagnosis of hepatic metastasis: comparison of respiration-triggered diffusion-weighted echoplanar MRI and five t2-weighted turbo spin-echo sequences. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191(5):1421-9.
28. Zech CJ, Herrmann KA, Dietrich O, Horger W, Reiser MF, Schoenberg SO. Black-blood diffusion-weighted EPI acquisition of the liver with parallel imaging: comparison with a standard T2-weighted sequence for detection of focal liver lesions. *Invest Radiol.* 2008; 43(4):261-6.
29. van den Bos IC, Hussain SM, Krestin GP, Wielopolski PA. Liver imaging at 3.0 T: diffusion-induced black-blood echo-planar imaging with large anatomic volumetric coverage as an alternative for specific absorption rate-intensive echo-train spin-echo sequences: feasibility study. *Radiology* 2008; 248(1):264-71.
30. Hussain SM, De Becker J, Hop WC, Dwarkasing S, Wielopolski PA. Can a single-shot black-blood T2-weighted spin-echo echo-planar imaging sequence with sensitivity encoding replace the respiratory-triggered turbo spin-echo sequence for the liver? An optimization and feasibility study. *J Magn Reson Imaging.* 2005; 21(3):219-29.
31. Taouli B, Vilgrain V, Dumont E, Daire JL, Fan B, Menu Y. Evaluation of liver diffusion isotropy and characterization of focal hepatic lesions with two single-shot echo-planar MR imaging sequences: prospective study in 66 patients. *Radiology* 2003; 226(1):71-8.
32. Kim T, Murakami T, Takahashi S, Hori M, Tsuda K, Nakamura H. Diffusion-weighted single-shot echoplanar MR imaging for liver disease. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173(2):393-8.
33. Ichikawa T, Haradome H, Hachiya J, Nitatori T, Araki T. Diffusion-weighted MR imaging with a single-shot echoplanar sequence: detection and characterization of focal hepatic lesions. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170(2):397-402.
34. Bruegel M, Holzapfel K, Gaa J, Woertler K, Waldt S, Kiefer B et al. Characterization of focal liver lesions by ADC measurements using a respiratory triggered diffusion-weighted single-shot echo-planar MR imaging technique. *Eur Radiol* 2008; 18(3):477-85.

35. Gourtsoyianni S, Papanikolaou N, Yarmenitis S, Maris T, Karantanas A, Gourtsoyiannis N. Respiratory gated diffusion-weighted imaging of the liver: value of apparent diffusion coefficient measurements in the differentiation between most commonly encountered benign and malignant focal liver lesions. 2008; 18(3):486-92.
36. Demir OI, Obuz F, Sagol O, Dicle O. Contribution of diffusion-weighted MRI to the differential diagnosis of hepatic masses. *Diagn Interv Radiol* 2007; 13(2):81-6.
37. Vossen JA, Buijs M, Liapi E, Eng J, Bluemke DA, Kamel IR. Receiver operating characteristic analysis of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in differentiating hepatic hemangioma from other hypervascular liver lesions. *J Comput Assist Tomogr* 2008; 32(5):750-6.
38. Taouli B, Koh DM. Diffusion-weighted MR imaging of the liver. *Radiology*. 2010; 254(1):47-66.
39. Arthur C. Guyton, John E. Hall. Cp.65. Secretory functions of the alimentary tract. *Textbook of Medical Physiology*. 9th ed. In: Arthur C. Guyton, John E. Hall (Eds.).USA: W.B. Saunders Co; 1996: p.827-50.
40. Anthony L. Mescher. Cp.16. Organs Associated with the Digestive Tract. *Junqueira's Basic Histology*. 12th ed. USA: The McGraw-Hill Co; 2010: p.353-62
41. <http://www.radiologyassistant.nl/en/4375bb8dc241d>.
42. van Leeuwen MS, Noordzij J, Fernandez MA, Hennipman A, Feldberg MA, Dillon EH. Portal venous and segmental anatomy of the right hemiliver: observations based on three-dimensional spiral CT renderings. *AJR Am J Roentgenol*. 1994; 163(6):1395-404.
43. Numminen K, Sipilä O, Mäkisalo H. Preoperative hepatic 3D models: virtual liver resection using three-dimensional imaging technique. *Eur J Radiol*. 2005; 56(2):179-84.
44. Rutkauskas S, Gedrimas V, Pundzius J, Barauskas G, Basevicius A. Clinical and anatomical basis for the classification of the structural parts of liver. *Medicina (Kaunas)*. 2006; 42(2):98-106.
45. <http://www.radiologyassistant.nl/en/446f010d8f420>.
46. Semelka RC, Helmberger TK. Contrast agents for MR imaging of the liver. *Radiology*. 2001; 218(1):27-38.
47. Semelka RC, Shoenut JP, Kroeker MA, Greenberg HM, Simm FC, Minuk GY et al. Focal liver disease: comparison of dynamic contrast-enhanced CT and T2-weighted fat-suppressed, FLASH, and dynamic gadolinium-enhanced MR imaging at 1.5 T. *Radiology* 1992; 184:687-694.
48. Lencioni R, Bartolozzi C, Cioni D. cp.2 Computed Tomography. *Focal Liver Lesions*. 1st ed. In: Bartolozzi C, Cioni D, Lencioni R (Eds.). Berlin:Springer Co; 2005: p.19.
49. Oliver JH, Baron RL. Helical biphasic contrast enhanced CT of the liver: Technique, indications, interpretation, and pitfalls. *Radiology* 1996; 201:1-14.

50. Lencioni R, Bartolozzi C, Cioni D. cp.16. Cholangiocellular carcinoma. Focal Liver Lesions. 1st ed. In: Bartolozzi C, Cioni D, Lencioni R (Eds.). Berlin:Springer Co; 2005: p219-36.
51. Lencioni R, Bartolozzi C, Cioni D. cp.13. Diagnosis and Staging of Hepatocellular Carcinoma. Focal Liver Lesions. 1st ed. In: Bartolozzi C, Cioni D, Lencioni R (Eds.). Berlin:Springer Co; 2005: p.183-91.
52. <http://www.radiologyassistant.nl/en/448eef3083354>.
53. Nino-Murcia M, Olcott EW, Jeffrey RB Jr, Lamm RL, Beaulieu CF, Jain KA. Focal liver lesions: pattern-based classification scheme for enhancement arterial phase CT. Radiology 2000; 215(3):746-51.
54. van Leeuwen MS, Noordzij J, Feldberg MA, Hennipman AH, Doornewaard H et al (1996) Focal liver lesions: characterization with triphasic spiral CT. Radiology 1996; 201(2):327-36.
55. Lencioni R, Bartolozzi C, Cioni D. cp.13. Diagnosis and Staging of Hepatocellular Carcinoma. Focal Liver Lesions. 1st ed. In: Bartolozzi C, Cioni D, Lencioni R (Eds.). Berlin:Springer Co; 2005: p.183-92.
56. Lencioni R, Bartolozzi C, Cioni D. cp.14. Primary Malignancies in Non-Cirrhotic Liver. Focal Liver Lesions. 1st ed. In: Bartolozzi C, Cioni D, Lencioni R (Eds.). Berlin:Springer Co; 2005: p.203-6.
57. Lencioni R, Bartolozzi C, Cioni D. cp.8. Hemangiomas. Focal Liver Lesions 1st ed. In: Bartolozzi C, Cioni D, Lencioni R (Eds.). Berlin:Springer Co; 2005: p.103-8.
58. Lencioni R, Bartolozzi C, Cioni D. cp.6. Benign Liver Lesions Clinico-Pathological Classification. Focal Liver Lesions 1st ed. In: Bartolozzi C, Cioni D, Lencioni R (Eds.). Berlin:Springer Co; 2005: p.75-80.
59. Karhunen PJ. Benign hepatic tumours and tumour like conditions in men. J Clin Pathol. 1986; 39(2):183-8.
60. Vilgrain V, Boulos L, Vullierme MP, Denys A, Terris B, Menu Y. Imaging of atypical hemangiomas of the liver with pathologic correlation. Radiographics. 2000; 20(2):379-97.
61. Lencioni R, Bartolozzi C, Cioni D. cp.11. Pseudo-Lesions of the Liver. Focal Liver Lesions. 1st ed. In: Bartolozzi C, Cioni D, Lencioni R (Eds.). Berlin:Springer Co; 2005: p.160-4.
62. Lencioni R, Bartolozzi C, Cioni D. cp.17. Other Primary Malignant Tumors. Focal Liver Lesions. 1st ed. In: Bartolozzi C, Cioni D, Lencioni R (Eds.). Berlin:Springer Co; 2005: p242-6.
63. Bree RL, Schwab RE, Glazer GM, Fink-Bennett D. The varied appearances of hepatic cavernous hemangiomas with sonography, computed tomography, magnetic resonance imaging and scintigraphy. Radiographics 1987; 7(6):1153-75.

64. Kim T, Federle MP, Baron RL, Peterson MS, Kawamori Y. Discrimination of small hepatic hemangiomas from hypervascular malignant tumors smaller than 3 cm with three-phase helical CT. *Radiology* 2001; 219(3):699-706.
65. <http://www.radiologyassistant.nl/en/45a5e818c709d>
66. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362(9399):1907-17.
67. Lencioni R, Bartolozzi C, Cioni D. cp.12. Clinico-Pathological Features of Hepatocellular Carcinoma. *Focal Liver Lesions* 1st ed. In: Bartolozzi C, Cioni D, Lencioni R (Eds.). Berlin:Springer Co; 2005: p.172-5.
68. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK et al (2001) Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2001; 35(3):421-30.
69. Tajima T, Honda H, Taguchi K, Asayama Y, Kuroiwa T, Yoshimitsu K et al. Sequential hemodynamic change in hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules: CT angiography and pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 2002; 178(4):885-97.
70. Freeny PC, Grossholz M, Kaakaji K, Schmiedl UP. Significance of hyperattenuating and contrast-enhancing hepatic nodules detected in the cirrhotic liver during arterial phase helical CT in pre-liver transplant patients: radiologic-histopathologic correlation of explanted livers. *Abdom Imaging* 2003; 28(3):333-46.
71. Karahan OI, Yikilmaz A, Isin S, Orhan S. Characterization of hepatocellular carcinoma with triphasic CT and correlation with histopathologic findings. *Acta Radiol* 2003; 44(6):566-71.
72. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Della Pina C, Bartolozzi C. Magnetic resonance imaging of liver tumors. *J Hepatol.* 2004; 40(1):162-71.
73. Lencioni R, Bartolozzi C, Cioni D. cp.10. Hepatocellular Adenoma. *Focal Liver Lesions* 1st ed. In: Bartolozzi C, Cioni D, Lencioni R (Eds.). Berlin:Springer Co; 2005: p.137-47.
74. Boulahdour H, Cherqui D, Charlotte F, Rahmouni A, Dhumeaux D, Zafrani ES et al. The hot spot hepatobiliary scan in focal nodular hyperplasia. *J Nucl Med.* 1993; 34(12):2105-10.
75. Grazioli L, Federle MP, Brancatelli G, Ichikawa T, Olivetti L, Blachar A. Hepatic adenomas: imaging and pathologic findings. 2001; 21(4):877-92.
76. Chung KY, Mayo-Smith WW, Saini S, Rahmouni A, Golli M, Mathieu D. Hepatocellular adenoma: MR imaging features with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 1995; 165(2):303-8
77. Lencioni R, Bartolozzi C, Cioni D. cp.9. Focal Nodular Hyperplasia. *Focal Liver Lesions* 1st ed. In: Bartolozzi C, Cioni D, Lencioni R (Eds.). Berlin:Springer Co; 2005: p.119-20.

78. Fukukura Y, Nakashima O, Kusaba A, Kage M, Kojiro M. Angioarchitecture and blood circulation in focal nodular hyperplasia of the liver. *J Hepatol.* 1998; 29(3):470-5.
79. Hussain SM, Terkivatan T, Zondervan PE, Lanjouw E, de Rave S, Ijzermans JN et al. Focal nodular hyperplasia: findings at state-of-the-art MR imaging, US, CT, and pathologic analysis. *Radiographics.* 2004; 24(1):3-17.
80. Mortelet KJ, Praet M, Van Vlierberghe H, Kunnen M, Ross PR. CT and MR imaging findings in focal nodular hyperplasia of the liver: radiologic-pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 2000; 175(3):687-92.
81. Ba-Ssalamah A, Schima W, Schmook MT, Linnau KF, Schibany N, Helbich T et al. Atypical focal nodular hyperplasia of the liver: imaging features of nonspecific and liver-specific MR contrast agents. *AJR Am J Roentgenol.* 2002; 179(6):1447-56.
82. Grazioli L, Morana G, Federle MP, Brancatelli G, Testoni M, Kirchin MA et al. Focal nodular hyperplasia: morphological and functional information from MR imaging with gadobenate dimeglumine. *Radiology* 2001; 221(3):731-9.
83. Lencioni R, Bartolozzi C, Cioni D. cp.15. Hepatocellular and Fibrolamellar Carcinoma. Focal Liver Lesions 1st ed. In: Bartolozzi C, Cioni D, Lencioni R (Eds.). Berlin:Springer Co; 2005: p.209-16.
84. Ichikawa T, Federle MP, Grazioli L, Madariaga J, Nalesnik M, Marsh W. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: imaging and pathologic findings in 31 recent cases. *Radiology.* 1999; 213(2):352-61.
85. Okuda K, Nakanuma Y, Miyazaki M. Cholangiocarcinoma: recent progress. Part 1:epidemiology and etiology. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002; 17(10):1049-55.
86. Hann L, Greatrex K, Bach AM, Fong Y, Blumgart LH.Cholangiocarcinoma at the hepatic hilus: sonographic findings. *AJR Am J Roentgenol.* 1997; 168(4):985-9.
87. Ortega D, Burns PN, Simpson DH, Wilson SR. Tissue harmonic imaging:is it a benefit for bile duct sonography? *AJR Am J Roentgenol.* 2001; 176(3):653-9.
88. Worawattanakul S, Semelka RC, Noone TC, Calvo BF, Kelekis NL, Woosley JT. Cholangiocarcinoma: spectrum of appearances on MR images using current techniques. *Magn Reson Imaging.* 1998; 16(9):993-1003.
89. Schwartz LH, Lefkowitz RA, Panicek DM, Coakley FV, Jarnagin W, Dematteo R et al. Breathhold magnetic resonance cholangiopancreatography in the evaluation of malignant pancreaticobiliary obstruction. *J Comput Assist Tomogr* 2003; 27(3):307-14.
90. Bismuth H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 1992; 215(1):31-8.
91. Lee MG, Park KB, Shin YM, Yoon HK, Sung KB, Kim MH et al. Preoperative evaluation of hilar cholangiocarcinoma with contrast-enhanced threedimensional fast imaging with steady-state precession magnetic resonance angiography: comparison with intra-arterial digital subtraction angiography. *World J Surg.* 2003; 27(3):278-83.

92. Maetani Y, Itoh K, Watanabe C, Shibata T, Ametani F, Yamabe H et al. MR imaging of intrahepatic cholangiocarcinoma with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 2001; 176(6):1499-507.
93. Loyer EM, Chin H, Dubrow RA, David CL, Eftekhari F, Charnsangavej C. Hepatocellular carcinoma and intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma: enhancement patterns with quadruple phase helical CT. A comparative study. *Radiology.* 1999; 212(3):866-75.
94. Lencioni R, Bartolozzi C, Cioni D. cp.19. Imaging Features of Hepatic Metastases: CT and MR. Focal Liver Lesions. 1st ed. In: Bartolozzi C, Cioni D, Lencioni R (Eds.). Berlin:Springer Co; 2005: p275-9.
95. Goldberg A, Hahn PF, Saini S, Cohen MS, Reimer P, Brady TJ et al. Value of T1 and T2 relaxation times from echoplanar imaging in the characterization of focal hepatic lesions. *AJR Am J Roentgenol.* 1993; 160(5):1011-7.
96. Kelekis NL, Semelka RC, Woosley JT. Malignant lesions of the liver with high signal intensity on T1-weighted MR images. *J Magn Reson Imaging.* 1996; 6(2):291-4.
97. Simon GH, Daldrup-Link HE, Rummeny EJ MR imaging of hepatic metastases. *Imaging Decisions* 2003; 1:19-28
98. Semelka RC, Helmberger TK. Contrast agents for MR imaging of the liver. *Radiology.* 2001; 218(1):27-38.
99. Earnest F 4th, Johnson CD. Case 96:Hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Radiology.* 2006; 240(1):295-8.
100. Miller WJ, Dodd GD 3rd, Federle MP, Baron RL. Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: imaging findings with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol.* 1992; 159(1):53-7.
101. Verma SK, Mitchell DG, Bergin D. Case report: MRI diagnosis of multifocal epithelioid hemangioendothelioma of the liver. *Indian J Radiol Imaging* 2008; 18(3):239-41.
102. Grossman CB. Physical Principles of Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging In: Grossman CB. *Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography of the Head and Spine.* 2nd edition. Lippincott Williams&Wilkins 1996; p.10-58.
103. Gülsoy UK, Oyar O. Tıbbi Görüntüleme Fiziği'nde. Ankara:Rekmay Basımevi; 2003. s.281-414.
104. Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol.* 2007; 188(6):1622-35.
105. Taouli B, Koh Dow-Mu, Diffusion-weighted MR Imaging of the Liver. *Radiology* 2010;254(1); 47-66.
106. <http://www.imaios.com/en/e-Courses/e-MRI/Diffusion-Tensor-Imaging/diffusion-weighted-sequences>

107. <http://www.imaios.com/en/e-Courses/e-MRI/Diffusion-Tensor-Imaging/diffusion-principles>
108. Bammer R. Basic principles of diffusion weighted imaging. *Eur J Radiol.* 2003; 45(3):169-84.
109. Nicholson C, Phillips JM. Ion diffusion modified by tortuosity and volume fraction in the extracellular microenvironment of the rat cerebellum. *J Physiol.* 1981; 321:225-57.
110. Kwee TC, Takahara T, Koh DM, Nieuwelstein RA, Luijten PR. Comparison and reproducibility of ADC measurements in breathhold, respiratory triggered, and free-breathing diffusion-weighted MR imaging of the liver. *J Magn Reson Imaging* 2008; 28(5):1141-8.
111. Murtz P, Flacke S, Traber F, van den Brink JS, Gieseke J, Schild HH. Abdomen: diffusion-weighted MR imaging with pulse-triggered single-shot sequences. *Radiology* 2002; 224(1):258-64.
112. de Bazelaire CM, Duhamel GD, Rofsky NM, Alsop DC. MR imaging relaxation times of abdominal and pelvic tissues measured in vivo at 3.0 T: preliminary results. *Radiology* 2004; 230(3):652-9.
113. Bammer R, Fazekas F. Diffusion imaging of the human spinal cord and the vertebral column. *Top Magn Reson Imaging* 2003; 14 (6):461-76.
114. <http://www.imaios.com/en/e-Courses/e-MRI/Diffusion-Tensor-Imaging-artifacts-quality>
115. Nasu K, Kuroki Y, Fujii H, Minami M. Hepatic pseudo-anisotropy: a specific artifact in hepatic diffusion-weighted images obtained with respiratory triggering. *MAGMA.* 2007; 20(4):205-11.
116. Kamel IR, Bluemke DA, Ramsey D, Abusedera M, Torbenson M, Eng J et al. Role of diffusion-weighted imaging in estimating tumor necrosis after chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181(3):708-10.
117. Kamel IR, Bluemke DA, Eng J, Liapi E, Messersmith W, Reyes DK et al. The role of functional MR imaging in the assessment of tumor response after chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2006; 17(3):505-12.
118. Chen CY, Li CW, Kuo YT, Jaw TS, Wu DK, Jao JC et al. Early response of hepatocellular carcinoma to transcatheter arterial chemoembolization: choline levels and MR diffusion constants—initial experience. *Radiology* 2006; 239(2):448-56.
119. Deng J, Miller FH, Rhee TK, Sato KT, Mulcahy MF, Kulik LM et al. Diffusion-weighted MR imaging for determination of hepatocellular carcinoma response to yttrium-90 radioembolization. *J Vasc Interv Radiol.* 2006; 17(7):1195-200.
120. Kamel IR, Reyes DK, Liapi E, Bluemke DA, Geschwind JF. Functional MR imaging assessment of tumor response after 90Y microsphere treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2007; 18(1 Pt 1):49-56.

121. Kamel IR, Liapi E, Reyes DK, Zahurak M, Bluemke DA, Geschwind JF. Unresectable hepatocellular carcinoma: serial early vascular and cellular changes after transarterial chemoembolization as detected with MR imaging. *Radiology* 2009; 250(2):466-73.
122. Koh DM, Takahara T, Imai Y, Collins DJ. Practical aspects of assessing tumors using clinical diffusion-weighted imaging in the body. *Magn Reson Med Sci* 2007; 6(4):211-24.
123. Bammer R, Auer M, Keeling SL, Augustin M, Stables LA, Prokesch RW et al. Diffusion tensor imaging using single-shot SENSE-EPI. *Magn Reson Med*. 2002; 48(1):128-36.
124. Taouli B, Martin AJ, Qayyum A, Merriman RB, Vigneron D, Yeh BM et al. Parallel imaging and diffusion tensor imaging for diffusion-weighted MRI of the liver: preliminary experience in healthy volunteers. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183(3):677-80.
125. Bammer R, Keeling SL, Augustin M, Pruessmann KP, Wolf R, Stollberger R et al. Improved diffusion-weighted single-shot echo-planar imaging (EPI) in stroke using sensitivity encoding (SENSE). *Magn Reson Med*. 2001; 46(3):548-54.
126. Tozaki M, Maruyama K, Diffusion-Weighted Imaging for Characterizing Breast Lesions Prior to Biopsy. *Women's Health Clinical* 2009; magnetom flash(2):67-71.
127. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology* 1988; 168(2):497-505.
128. Yamada I, Aung W, Himeno Y, Nakagawa T, Shibuya H. Diffusion coefficients in abdominal organs and hepatic lesions: evaluation with intravoxel incoherent motion echoplanar MR imaging. *Radiology* 1999; 210(3):617-23.
129. Lyng H, Haraldseth O, Rofstad EK. Measurement of cell density and necrotic fraction in human melanoma xenografts by diffusion weighted magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med*. 2000; 43(6):828-36.
130. Kiryu S, Watanabe M, Kabasawa H, Akahane M, Aoki S, Ohtomo K. Evaluation of super paramagnetic iron oxide-enhanced diffusion-weighted PROPELLER T2-fast spin echo magnetic resonance imaging: preliminary experience. *J Comput Assist Tomogr*. 2006; 30(2):197-200.
131. Coenegrachts K, Matos C, ter Beek L, Metens T, Haspeslagh M, Bipat S et al. Focal liver lesion detection and characterization: comparison of non-contrast enhanced and SPIO-enhanced diffusion-weighted single-shot spin echo echo planar and turbo spin echo T2-weighted imaging. *Eur J Radiol*. 2009; 72(3):432-9.
132. Moseley ME, Cohen Y, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Asgari HS, Wendland MF et al. Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology* 1990; 176(2):439-45.

133. Sevick RJ, Kanda F, Mintorovitch J, Arieff AI, Kucharczyk J, Tsuruda JS, et al. Cytotoxic brain edema: assesment with diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 1992; 185:687-90.
134. Gonzalez RG, Schaefer PW, Buonanno FS, Schwamm LH, Budzik RF, Rordorf G, et al. Diffusion-weighted MR imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset. *Radiology* 1999; 210(1):155-62.
135. Gelal FM, Grant PE, Fischbein NJ, Henry RG, Vigneron DB, Barkovich AJ. The role of isotropic diffusion MRI in children under 2 years of age. *Eur Radiol* 2001; 11(6):1006-14.
136. Fitzek C, Tintera J, Muller-Forell W, Urban P, Thomke F, Fitzek S, et al. Differentiation of recent and old cerebral infarcts by diffusion-weighted MRI. *B J radiol* 1998; 71(846):612-20.
137. Akmangit I, Lakadamayalı H, Oto A, Akhan O, Besim A. Staging of urinary bladder tumors with CT and MRI. *Tani. Girisim. Radyol.* 2003; 9(1):63-9.
138. Dunnick SR, Hartman DS, Ford KK, Davis CJ Jr, Amis ES Jr. The radiology of juxtaglomerular tumors. *Radiology* 1983; 147(2):321-6.
139. Wimberger DM, Roberts TP, Barkovich AJ, Prayer LM, Moseley ME, Kucharczyk J. Identification of "premyelination" by diffusion-weighted MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19(1):28-33.
140. Tsuruda JS, Chew WM, Moseley ME, Norman D. Diffusion-weighted MR imaging of the brain: value of differentiating between extraaxial cysts and epidermoid tumors. *AJNR* 1990; 11(5):925-31.
141. Park SH, Chang KH, Song IC, Kim YJ, Kim SH, Han MH. Diffusion-weighted MRI in cystic or necrotic intracranial lesions. *Neuroradiology* 2000; 42(10):716-72.
142. Hartmann M, Jansen O, Heiland S, Sommer C, Munkel K, Sartor K. Restricted diffusion within ring enhancement is not pathognomonic for brain abscess. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22(9):1738-42.
143. Ebisu T, Tanaka C, Umeda M, Kitamura M, Naruse S, Higuchi T, et al. Discrimination of brain abscess from necrotic or cystic tumors by diffusion-weighted echo planar imaging. *Magn Reson Imaging* 1996; 14(9):1113-6.
144. Desprechins B, Stadnik T, Koerts G, Shabana W, Breucq C, Ostcaux M. Use of diffusion-weighted MR imaging in differential diagnosis between intracerebral necrotic tumors and cerebral abscess. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20(7):1252-7.
145. Tien RD, Felsberg GJ, Friedman H, Brown M, Hacfall J. MR imaging of high-grade cerebral gliomas: value of diffusion-weighted echo planar pulse sequences. *AJR Am J Neuroradiol* 1994; 162(3):671-7.
146. Hakyemez B, Ergin N, Uysal S, Işık I, Kılıç E. Beyin apsesi ile nekrotik tümör ayırımında difüzyon ağırlıklı MRG. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 2004; 10(2):110-8.

147. Baur A, Reiser MF. Diffusion-weighted imaging of the musculoskeletal system in humans, *Skeletal Radiol* 2000; 29(10):555-62.
148. Eustace S, DiMasi M, Adams J, Ward R, Caruthers S, McAlindon T. In vitro and in vivo spin echo diffusion imaging characteristics of synovial fluid: potential noninvasive differentiation of inflammatory and degenerative arthritis. *Skeletal Radiol* 2000; 29(6):320-3.
149. Jung HS, Jee WH, McCauley TR, Ha KY, Choi KH. Discrimination of Metastatic from Acute Osteoporotic Compression Spinal Fractures with MR Imaging. *Radiographics*. 2003; 23(1):179-87.
150. Baur A, Stabler A, Bruning R, Bartl R, Krodel A, Reiser M, et al. Diffusion weighted MR imaging of bone marrow: Differentiation of benign versus pathologic compression fractures. *Radiology* 1998; 207(2):349-56.
151. Abanoz R, Hakyemez B, Parlak M. Diffusion-weighted imaging of acute vertebral compression: Differential diagnosis of benign versus malignant pathologic fractures. *Tan. Girisim. Radyol.* 2003; 9(2):176-83.
152. Wang J, Takashima S, Takayama F, Kawakami S, Satio A, Matsushita T, et al. Head and neck lesions: characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Radiology* 2001; 220(3):621-30.
153. Irie H, Honda H, Kuroiwa T, Yoshimitsu K, Aibe H, Shinozaki K, et al. Measurement of the apparent diffusion coefficient in intraductal mucin-producing tumor of the pancreas by diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Abdom Imaging* 2002; 27(1):82-7.
154. Namimoto T, Yamashita Y, Mitsuzaki K, Nakayama Y, Tang Y, Takahashi M. Measurement of the apparent diffusion coefficient in diffuse renal disease by diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1999; 9(6):832-7.166
155. Laissy JP, Menegazzo D, Dumont E, Piekarski JD, Karila-Cohen P, Chillon S, et al. Hemodynamic effect of iodinated high-viscosity contrast medium in the rat kidney: a diffusion weighted MRI feasibility study. *Invest Radiol* 200; 35:647-665.
156. Verswijvel G, Vandecaveye V, Gelin G, Vandevenne J, Grieten M, Horvath M, et al. Diffusion-weighted MR imaging in the evaluation of renal infection: preliminary results. *JBR-BTR* 2002; 85(2):100-3.
157. Squillaci E, Cova M, Guglielmo M. Diffusion-weighted MR imaging in the evaluation of renal tumors. Program and abstracts of the 89th Scientific Assembly and Annual meeting of the Radiological Society of North of America; November 30 December 5, 2003; Chicago, Illinois. Abstract 38.
158. Kilickesmez O, Inci E, Atilla S, Tasdelen N, Yetimoğlu B, Yencilek F, et al. Diffusion-Weighted Imaging of the Renal and Adrenal Lesions. *J Comput Assist Tomogr* 2009; 33(6):828-33.

159. Taouli B, Thakur RK, Mannelli L, Babb JS, Kim S, Hecht EM, et al. Renal Lesions: Characterization with Diffusion-weighted Imaging versus Contrast-enhanced MR Imaging. *Radiology* 2009; 251(2):398-407.
160. Chan JH, Tsui EY, Luk SH, Fung AS, Yuen MK, Szeto ML, et al. Diffusion-weighted MR imaging of the liver: distinguishing hepatic abscess from cystic or necrotic tumor. *Abdom Imaging* 2001; 26(2):161-65.
161. Stehling MK, Turner R, Mansfield P. Echoplanar imaging: magnetic resonance imaging in a fraction of a second. 1991; 254(5028):43-50.
162. Butts K, Riederer SJ, Ehman RL, Felmlee JP, Grimm RC. Echo-planar imaging of the liver with a standard MR imaging system. *Radiology* 1993; 189(1):259-64.
163. Turner R, Le Bihan D, Chesnick AS. Echoplanar imaging of diffusion and perfusion. *Magn Reson Med*. 1991; 19(2):247-53.
164. Chiu FY, Jao JC, Chen CY, Liu GC, Jaw TS, Chiou YY et al. Effect of intravenous gadolinium-DTPA on diffusion-weighted magnetic resonance images for evaluation of focal hepatic lesions. *J Comput Assist Tomogr*. 2005; 29(2):176-80.
165. Nasu K, Kuroki Y, Sekiguchi R, Nawano S. The effect of simultaneous use of respiratory triggering in diffusion-weighted imaging of the liver. *Magn Reson Med Sci*. 2006; 5(3):129-36.
166. Kwee TC, Takahara T, Ochiai R, Nievelstein RA, Luijten PR. Diffusion-weighted wholebody imaging with background body signal suppression (DWIBS):features and potential applications in oncology. *Eur Radiol*. 2008; 18(9):1937-52.
167. Kim T, Murakami T, Takahashi S, Hori M, Tsuda K, Nakamura H. Diffusion-Weighted Single-ShotEchoplanar MR Imaging for Liver Disease. *AJR Am J Roentgenol*. 1999; 173(2):393-8.
168. Namimoto T, Yamashita Y, Sumi S, Tang Y, Takahashi M. Focal liver masses:characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Radiology* 1997; 204(3):739-44.
169. Hamstra DA, Rehemtulla A, Ross BD. Diffusion magnetic resonance imaging:a bio-marker for treatment response in oncology. *J Clin Oncol*. 200710; 25(26):4104-9.
170. Sharma U, Danishad KK, Seenu V, Jagannathan NR. Longitudinal study of the assessment by MRI and diffusion-weighted imaging of tumor response in patients with locally advanced breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy. *NMR Biomed*. 2009; 22(1):104-13.
171. Thoeny HC, De Keyzer F, Vandecaveye V, Chen F, Sun X, Bosmans H. Effect of vascular targeting agent in rat tumor model: dynamic contrast-enhanced versus diffusion-weighted MR imaging. *Radiology* 2005; 237(2):492-9.
172. Mardor Y, Roth Y, Ochershvilli A, Spiegelmann R, Tichler T, Daniels D. Pretreatment prediction of brain tumors' response to radiation therapy using high b-value diffusion-weighted MRI. *Neoplasia* 2004; 6(2):136-42.

173. Patterson DM, Padhani AR, Collins DJ. Technology insight: water diffusion MRI—a potential new biomarker of response to cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol.* 2008; 5(4):220-33.
174. Deng J, Rhee TK, Sato KT, Salem R, Haines K, Paunesku T et al. In vivo diffusion-weighted imaging of liver tumor necrosis in the VX2 rabbit model at 1.5 Tesla. *Invest Radiol.* 2006; 41(4):410-4.
175. Youn BJ, Chung JW, Son KR, Kim HC, Jae HJ, Lee JM et al. Diffusion-weighted MR:therapeutic evaluation after chemoembolization of VX-2 carcinoma implanted in rabbit liver. *Acad Radiol.* 2008; 15(5):593-600.
176. Yuan YH, Xiao EH, Liu JB, He Z, Jin K, Ma C et al. Characteristics and pathological mechanism on magnetic resonance diffusion-weighted imaging after chemoembolization in rabbit liver VX-2 tumor model. *World J Gastroenterol.* 2007; 13(43):5699-706.
177. Ohira T, Okuma T, Matsuoka T, Wada Y, Nakamura K, Watanabe Y et al. FDG-MicroPET and diffusion-weighted MR image evaluation of early changes after radiofrequency ablation in implanted VX2 tumors in rabbits. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2009; 32(1):114-20.
178. De Santis M, Torricelli P, Cristani A, Cioni G, Montanari N, Sardini C et al. MRI of hepatocellular carcinoma before and after transcatheter chemoembolization. *J Comput Assist Tomogr.* 1993; 17(6):901-8.
179. De Santis M, Alborino S, Tartoni PL, Torricelli P, Casolo A, Romagnoli R. Effects of lipiodol retention on MRI signal intensity from hepatocellular carcinoma and surrounding liver treated by chemoembolization. *Eur Radiol.* 1997; 7(1):10-6.
180. Koh DM, Scurr E, Collins D, Kanber B, Norman A, Leach MO et al. Predicting response of colorectal hepatic metastasis: value of pretreatment apparent diffusion coefficients. *AJR Am J Roentgenol.* 2007; 188(4):1001-8.
181. Cui Y, Zhang XP, Sun YS, Tang L, Shen L. Apparent diffusion coefficient: potential imaging biomarker for prediction and early detection of response to chemotherapy in hepatic metastases. *Radiology* 2008; 248(3):894-900.
182. Buijs M, Vossen JA, Hong K, Georgiades CS, Geschwind JF, Kamel IR. Chemoembolization of hepatic metastases from ocular melanoma: assessment of response with contrast-enhanced and diffusion-weighted MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2008; 191(1):285-9.
183. Mannelli L, Kim S, Hajdu CH, Babb JS, Clark TW, Taouli B. Assessment of tumor necrosis of hepatocellular carcinoma after chemoembolization: diffusion-weighted and contrast-enhanced MRI with histopathologic correlation of the explanted liver. *AJR Am J Roentgenol.* 2009; 193(4):1044-52.
184. Müller MF, Prasad P, Siewert B, Nissenbaum MA, Raptopoulos V, Edelman RR. Abdominal diffusion mapping with use of a whole-body echo-planar system. *Radiology* 1994; 190(2):475-8.

185. Miller FH, Hammond N, Siddiqi AJ, Shroff S, Khatri G, Wang Y et al. Utility of Diffusion-Weighted MRI in Distinguishing Benign and Malignant Hepatic Lesions J Magn Reson Imaging. 2010; 32(1):138-47.
186. Toshikuni N, Takagi S, Morii K, Fujisawa M. Education and imaging. Hepatobiliary and pancreatic: calcified cavernous hemangiomas in the liver. J Gastroenterol Hepatol. 2006; 21(10):1626.
187. Jang HJ, Kim TK, Lim HK, Park SJ, Sim JS, Kim HY et al. Hepatic hemangioma: atypical appearances on CT, MR imaging, and sonography. AJR Am J Roentgenol. 2003; 180(1):135-41.
188. Dixon WT. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging: a modest proposal with tremendous potential. Radiology 1988; 168(2):566-7.
189. Luciani A, Vignaud A, Cavet M, Nhieu JT, Mallat A, Ruel L et al. Liver cirrhosis: intravoxel incoherent motion MR imaging—pilot study. Radiology 2008; 249(3):891-9.
190. Le Bihan D. Intravoxel incoherent motion perfusion MR imaging: a wake-up call. Radiology 2008; 249(3):748-52.
191. Moteki T, Horikoshi H, Oya N, Aoki J, Endo K. Evaluation of hepatic lesions and hepatic parenchyma using diffusion-weighted reordered turboFLASH magnetic resonance images. J Magn Reson Imaging 2002; 15(5):564-72.
192. Sasaki M, Yamada K, Watanabe Y, Matsui M, Ida M, Fujiwara S et al. Variability in absolute apparent diffusion coefficient values across different platforms may be substantial: a multivendor, multiinstitutional comparison study. Radiology 2008; 249(2):624-30.
193. Padhani AR, Liu G, Koh DM, Chenevert TL, Thoeny HC, Takahara T et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. Neoplasia 2009; 11(2):102-25.
194. Dong Q, Welsh RC, Chenevert TL, Carlos RC, Maly-Sundgren P, Gomez-Hassan DM et al. Clinical applications of diffusion tensor imaging. J Magn Reson Imaging 2004; 19(1):6-18.
195. Zech CJ, Herrmann KA, Reiser MF, Schoenberg SO. MR imaging in patients with suspected liver metastases: value of liver-specific contrast agent Gd-EOB-DTPA. Magn Reson Med Sci 2007; 6(1):43-52.
196. Elizondo G, Fretz CJ, Stark DD, Rocklage SM, Quay SC, Worah D et al. Preclinical evaluation of MnDPDP: new paramagnetic hepatobiliary contrast agent for MR imaging. Radiology 1991; 178(1):73-8.
197. Kim KW, Kim AY, Kim TK, Park SH, Kim HJ, Lee YK et al. Small (<, or =2 cm) hepatic lesions in colorectal cancer patients: detection and characterization on mangafodipir trisodium-enhanced MRI. AJR Am J Roentgenol 2004; 182(5):1233-40.

198. Furuhashi T, Okita K, Tsuruma T, Hata F, Kimura Y, Katsuramaki T et al. Efficacy of SPIO-MR imaging in the diagnosis of liver metastases from colorectal carcinomas. *Dig Surg*. 2003; 20(4):321-5.
199. Vogl TJ, Schwarz W, Blume S, Pietsch M, Shamsi K, Franz M et al. Preoperative evaluation of malignant liver tumors: comparison of unenhanced and SPIO (Resovist)-enhanced MR imaging with biphasic CTAP and intraoperative US. *EurRadiol*. 2003; 13(2):262-72.
200. Ward J, Robinson PJ, Guthrie JA, Downing S, Wilson D, Lodge JP et al. Liver metastases in candidates for hepatic resection: comparison of helical CT and gadolinium- and SPIO-enhanced MR imaging. *Radiology* 2005; 237(1):170-80.
201. Naganawa S, Sato C, Nakamura T, Kumada H, Ishigaki T, Miura S et al. Diffusion-weighted images of the liver: comparison of tumor detection before and after contrast enhancement with superparamagnetic iron oxide. *J Magn Reson Imaging* 2005; 21(6):836-40.
202. Koh DM, Scurr E, Collins DJ, Pirgon A, Kanber B, Karanjia N et al. Colorectal hepatic metastases: quantitative measurements using single-shot echo-planar diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol* 2006; 16(9):1898-905.
203. Coenegrachts K, Delanote J, Ter Beek L, Haspelslagh M, Bipat S, Stoker J et al. Evaluation of true diffusion, perfusion factor, and apparent diffusion coefficient in non-necrotic liver metastases and uncomplicated liver hemangiomas using black-blood echo planar imaging. *Eur J Radiol*. 2009; 69(1):131-8.
204. Amano Y, Kumazaki T, Ishihara M. Single-shot diffusion-weighted echo-planar imaging of normal and cirrhotic livers using a phasedarray multicoil. *Acta Radiol*. 1998; 39(4):440-2.
205. Aubé C, Racineux PX, Lebigot J, Oberti F, Croquet V, Argaud C et al. Diagnosis and quantification of hepatic fibrosis with diffusion weighted MR imaging: preliminary results. *J Radiol*. 2004; 85(3):301-6.
206. Koinuma M, Ohashi I, Hanafusa K, Shibuya H. Apparent diffusion coefficient measurements with diffusion-weighted magnetic resonance imaging for evaluation of hepatic fibrosis. *J Magn Reson Imaging* 2005; 22(1):80-5.
207. Lewin M, Poujol-Robert A, Boëlle PY, Wendum D, Lasnier E, Viallon M et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007;46(3):658-65.

## **EKLER**

**T.C. TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI**  
**BİLİMSEL ARAŞTIRMA DEĞERLENDİRME KOMİSYONU Edirne, Türkiye**

<b>ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIRBAŞVURU BİLGİLERİ</b>	PROTOKOL KODU	TUTFEK 2011/06				
	PROTOKOL ADI	Karaciğer Solid Lezyonlarının Benign Malign Ayırımında Difüzyon Ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntülemenin Taniya Katkısının Değerlendirilmesi				
	ŞORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Doç. Dr. Hakan GENÇHELLAÇ				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ					
	DESTEKLEYİCİ					
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	<input checked="" type="checkbox"/> Tek Merkez <input type="checkbox"/> Ulusal	<input type="checkbox"/> Çok Merkez <input type="checkbox"/> Uluslararası			
<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	Karar No: 01/06		Tarih: 26.01.2011			
	<p>Üniversitemiz Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında Görevli Doç. Dr. Hakan GENÇHELLAÇ'ın sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Ersin ŞENGÜL'ün tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, <i>araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına</i> mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.</p>					
<b>DEĞERLENDİRME KOMİSYONU BİLGİLERİ</b>						
<b>ÇALIŞMA ESASI</b>	Helsinki Bildirgesi, Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜBADK Yönergesi					
<b>ÜYELER</b>						
Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Hakan KARADAĞ Başkan	Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hasan ÜMİT Başkan Yardımcısı	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Üfret VATANSEVER Üye	Çocuk Sağ. ve Hast.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistika A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Biyoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Biyoloji A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Tunç KUTOĞLU Üye	Anatomi	T.Ü.T.F. Anatomi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Erhan TABAKOĞLU Üye	Göğüs Hastalıkları	T.Ü.T.F. Göğüs Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Figen KULOĞLU Üye	Enfeksiyon Hastalıkları	T.Ü.T.F. Enfeksiyon Hastalıkları A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ömer Nuri PAMUK Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Yener YÖRÜK Üye	Göğüs Cerrahisi	T.Ü.T.F. Göğüs Cerrahisi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Recep YAĞIZ Üye	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	T.Ü.T.F. K.B.B. Hast. A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ümit Nusret BAŞARAN Üye	Çocuk Cerrahisi	T.Ü.T.F. Çocuk Cerrahisi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Avukat Üye			K	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

\*Araştırma ile İlişki  
 \*\*Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Murat DİKMENÇİL  
 Dekan