

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

**PEDİATRİK YAŞ GRUBU HASTALARDA HEPATİK
FİBROZİSİN DEĞERLENDİRİLMESİNDE
SONOELASTOGRAFİNİN YERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. ERKAN BİLGİN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. SUNA ÖZHAN OKTAR**

**ANKARA
KASIM 2012**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana her zaman destek olan ve yardımlarını esirgemeyen başta sayın hocam Prof. Dr. Sedat IŐık, Prof. Dr. Erhan T. Ilđıt, Prof. Dr. Turgut Talı, Prof. Dr. Hakan Özdemir, Prof. Dr. Mehmet Araç, Prof. Dr. Öznur L. Boyunağa, Prof. Dr. Cem Yücel, Prof. Dr. AyŐegül Özdemir, Prof. Dr. Baran Önal, Doç. Dr. Nil Tokgöz, Doç. Dr. Yusuf Öner, Doç. Dr. Serap Gültekin, Doç. Dr. Gonca Erbaş, Yrd. Doç. Dr. Koray Kılıç, Yrd. Doç. Dr. Koray Akkan ve Yrd. Doç. Dr. Murat Uçar'a ve bu dönem boyunca birlikte çalıŐtıđım tüm araŐtırma görevlisi arkadaşlarıma teŐekkürlerimi sunarım.

Gerek uzmanlık eğitimim boyunca gerekse tezimin hazırlanması aŐamasında sağladığı sınırsız destek için tez danıŐmanım sayın Prof. Dr. Suna Özhan Oktar'a teşekkür ederim.

Tezimin hazırlama aŐamasında bana destek olan sayın Prof. Dr. Buket Dalgıç, Yrd. Doç. Dr. Sinan Sarı ve Yrd. Doç. Dr. Güldal Yılmaz'a teşekkür ederim.

Ayrıca bana olan sonsuz güveni ve desteğinden dolayı eŐime teşekkür ederim.

Dr. Erkan BİLGİN

İÇİNDEKİLER

Teşekkür	ii
İçindekiler	iii
Tablolar Listesi	v
Şekillerin Listesi	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Karaciğer Embriolojisi	3
2.1.2.Karaciğer Histolojisi.....	4
2.1.3.Karaciğerin Anatomisi	6
2.2.1.Hepatik Fibrozis	14
2.2.2.Fibrozis Patogenezi	21
2.2.3.Hepatik Fibroziste Kullanılan Tanı Metodları	23
2.2.4.Karaciğer Fibrozisinde Tedavi	33
2.3. Ultrasonografi Fiziği	38
2.3.1.Ultrasenin Özellikleri.....	38
2.3.2.Ses Üretimi	39
2.3.4. Ses demetinin yapısı ve uzanımı	40
2.3.5. Ultrasenin hızı, şiddeti ve Q faktörü	42
2.3.6. Doku ile ultrasonik sesin etkileşimi	44
2.3.7.Ultrasonografi Cihazlarının Yapısı	49

2.3.8.Ultrasonografide Görüntü Kalitesi	52
2.3.9. Ekoların (yansımaların) kontrol mekanizması	54
2.3.10. Ultrasonografik Gösterim Metodları (Mod).....	55
2.3.11.Ultrasonografik Artefaktlar	56
2.3.12.Ultrasesin Biyolojik Etkileri.....	59
2.3.13.Doppler Ultrasonografi.....	61
2.3.14.US-Elastografi Fiziği.....	69
3.GEREÇ VE YÖNTEM	89
4. BULGULAR	93
5. OLGULARDAN ÖRNEKLER	98
6. TARTIŞMA	102
7.SONUÇ	111
8. ÖZET	113
9. SUMMARY	115
10. KAYNAKLAR	117
11.ÖZGEÇMİŞ	132

TABLÖLAR

Tablo 1. Modifiye ISHAK sınıflandırması.....	26
Tablo 2. Bazı maddelerin Young modülü	71
Tablo 3. Elastografi Skorları ve hepatik fibrozisin evrelemesi	92
Tablo 4. Elastografi skorlarını gösteren tablo.....	94
Tablo 5. Hepatik fibrozisin evrelerine göre elastografi skorlarının dağılımı	95
Tablo 6. Hepatik fibrozis evrelerine göre ortalama gerinim oranlarının dağılımı.....	95
Tablo 7. Gerinim oranı sınır değerinin 1.03 olarak alındığında sonoelastografinin hepatik fibroziste diagnostik performansı	96

ŞEKİLLER

Şekil 1: Couinaud sınıflamasına göre karaciğerin segmental anatomisi.	10
Şekil 2: Karaciğerin vasküler ve bilier anatomisi	13
Şekil 3: Hepatik fibrozis patogenezi.	22
Şekil 4: Hepatik fibrozisin ilerlemesiyle gri skala ultrasonografide saptanan bulgular.....	30
Şekil 5: Ses demetinin yapısı ve uzanımı.	41
Şekil 6: İki farklı ortam yüzeyinde yansıma ve kırılma.....	45
Şekil 7: Ultrases Dalgalarının Yansıması, Kırılması ve Saçılması.....	47
Şekil 8. Lateral, aksiyel ve elevasyonel çözümlenmenin şematik gösterimi.	53
Şekil 9. Bileşik (Compound) Görüntülemenin Şematik Gösterimi	66
Şekil 10: Blok biçimli madde	72
Şekil 11: Kayma geriliminin şematik gösterimi	73
Şekil 12: Kompresyon elastografisinin şematik gösterimi	77
Şekil 13: (a, b). Sonoelastografinin şematik gösterimi	79
Şekil 14. Karaciğer elastisite skorlaması.	91
Şekil 15: Hepatik fibrozisin değerlendirilmesinde gerinim oranına ait ROC eğrisi	97

SEMBOLLER VE KISALTMALAR

NASH	: Nonalkolik steatohepatit
VCI	: Vena Kava İnferior
US	: Ultrasonografi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
HSH	: Hepatik Stellat Hücreler
PG	: Prostoglandinler
IL	: İnterlökinler
TNF	: Tümör Nekrozu Faktörü
MMP-9	: Matriks Metalloproteinaz-9
ROS	: Reaktif Oksijen Metabolitleri
NO	: Nitrik Oksit
ESM	:Ekstrasellüler Matriks
TIMP	:Matriks metalloproteinaz inhibitörleri
N-terminal	: Aminoterminal
C-terminal	:Karboksi terminal
P-C	: Portal-santral
P-P	: Portal-portal
AST	:Aspartat aminotransferaz
ALT	:Alanin aminotransferaz
MR	:Magnetik Rezonans
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme

HCV	: Hepatit C Virüsü
HBV	: Hepatit B Virüsü
HGF	: Hepatosit Growth Factor
UDCA	: Ursodeoksikolik asit (UDCA),
DLPC	: Dilinoleylphosphatidylcholine
PPC	: Polyenphosphatidylcholine
Hz	: Hertz
MHZ	: MegaHertz
λ	: Dalga boyu
f	: Frekans
T	: Periyot
V	: Hız
D	:Yoğunluk
K	: Elastisite
P	: Basınç
Z	: Akustik impedans.
CRT	: Cathode Ray Tube
LCD	: Liquid Crystal Display
TGC	:Time-gain compensation
PZT	: Polycrystalized Tetragonal Zirconia
PRF	: Atım tekrarlama frekansı/ Pulse Repetition Frequency
Y	: Elastisite sabiti/ Young Modülü
B	: Sıkışma esnekliği modülü

Γ	: Kayma gerilimi/ Shear stres
Σ	: Poisson oranı
KPa	: Kilo paskal
ROI	: İlgi alanı/ Region of Interest
SI	: Gerinim oranı/ Strain Index
A-MOD	: Amplitüd modu
M-MOD	:“Motion”, Hareket modu
B-MOD	:“Brightness”, Parlaklık modu
RDUS	: Renkli Doppler ultrasonografi
Ark	: Arkadaşları
ROC	: Alıcı İşlem Karakteristiği Eğrisi
P3NP	: Prokollajen tip III amino-terminal peptid

1.GİRİŞ

Hepatik fibrozis, kronik karaciğer hastalıklarında kollajen içeren ekstrasellüler matriks proteinlerinin aşırı birikmesi ile oluşur. İleri evre karaciğer fibrozisi siroz, karaciğer yetmezliği ve portal hipertansiyon ile sonuçlanıp karaciğer nakli gerektirebilir. Hepatik fibrozis evresi ile hepatosellüler karsinom gelişme riski arasında ilişki saptanmıştır (1) .

Hepatik fibrozis, ilerleyici karaciğer hasarının göstergesi olup sebepleri arasında viral hepatitler (B, C, D), metabolik nedenler (hemakromatozis, alfa-1 antitripsin eksikliği, Wilson hastalığı, galaktozemi, tirozinemi, Tip IV glikojen depo hastalığı), hepatik venöz obstrüksiyon, toksin ve ilaçlar (alkol, amiodaron, metotreksat vs.), primer biliyer siroz, nonalkolik steatohepatit (NASH), otoimmün hepatit, helmintler (şistozomiazis) ve kriptojenik sirozlar sayılabilir (2,3).

Hepatik fibrozisinin evrelemesi, prognoz, takip ve tedavi seçenekleri açısından önemlidir (4). Hepatik fibrozisin evrelemesinde karaciğer biyopsisi ile histolojik tanı altın standarttır, fakat prosedürün invaziv olması nedeniyle zorluklar yaşanabilmektedir. Ayrıca örnekleme hatası, histopatolojik incelemelerdeki gözlemci farklılığı gibi sorunlar yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (5,6). Bu sebeplerden dolayı hepatik fibrozisin tanısında noninvaziv yöntemler geliştirilmeye çalışılmıştır.

Gerçek zamanlı elastografi, sonografi cihazı kullanılarak doku elastikiyetinin ölçüldüğü yeni bir yöntemdir. Bu teknikle eksternal bası uygulanan bir dokudaki distorsiyon derecesi, dokunun daha yumuşak kısımlarının sert kısımlarına göre daha kolay deforme olduğu prensibine dayanarak ölçülebilir. Bu yöntem dokunun nisbi sertliğini kolaylıkla ölçüp bu verileri gerçek zamanlı görüntüler olarak gösterir. Elastografinin ilk ortaya çıkma amacı, meme, prostat, tiroid gibi palpasyon ile muayenenin çok önemli olduğu yüzeysel dokularda B-mod incelemenin benzer ekojenite nedeniyle gözden kaçırdığı lezyonları saptamak olmuştur. Daha sonra elastografi meme, prostat, tiroid, karaciğer gibi dokularda benign-malign kitle ayrımı, prostat hiperplazisi, karaciğerin diffuz hastalıklarında tanı ve derecelendirme, damarlarda plak karakterizasyonu, kas-iskelet sisteminde tendinopatilerin tanısı gibi farklı alanlarda da kullanılmıştır (7,8).

Literatürde erişkinlerde hepatik fibrozis değerlendirmesinde sonoelastografinin etkinliğini değerlendiren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda sonoelastografi incelemelerinin hepatik fibrozisin tanı ve evrelemesinde katkı sağladığı yüksek duyarlılık ve özgüllük değerleriyle gösterilmiştir. Ancak hastanın obez olması ve subkütan yağ dokunun kalın olması durumunda incelemenin etkinliği azalmaktadır (4,9,10).

Bu çalışmanın amacı pediatrik yaş grubu hastalarda hepatik fibrozisin tanı ve evrelemesinde sonoelastografinin etkinliğini ve tanısal değerini araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Karaciğerin Embriyolojisi

Karaciğer ve pankreas taslakları intrauterin hayatın 3. haftasına doğru belirmeye başlar. İlk oluşan taslak primitif barsak epitelinde izlenen halka şeklindeki bir belirtidir. Buna “hepatopankreatik halka” denir.

Hepatopankreatik halkada biri ventral, biri dorsal, ikisi de ventrolateral olmak üzere toplam dört adet taslak belirir. Bunlardan epitelyum kalınlaşması şeklinde beliren ventral taslak karaciğere aittir. Bu bilateral ve simetrik kalınlaşmış barsak parçasına lamina hepatica denir. Bu lamelin ventral duvarının derinleşmesiyle “Diverticulum Hepaticum” oluşur. Burası da iki kısma ayrılır:

- 1) Pars hepatica (kranyal kısımdan)
- 2) Pars sistika (kaudal kısımdan)

Pars hepaticadan bir süre sonra, ince epitelyal hücre kordonları mezenkim dokusu içine uzanırlar. Buradaki mezenkim dokusu “ductus omphalomesentericea” ile diafragma arasında mezenkim doku olup karaciğerin ventral askısı bu mezenkim dokudan köken almaktadır. Gelişmekte olan epitelyal yapının aralıklarında mezenkim dokusundan karaciğer sinüzoidlerinin ilk taslağı oluşur.

Karaciğer hücre kordonları başlangıçta birbirleriyle anastomozlar yapan hücre toplulukları şeklindedir. Sonraları içinde buldukları mezenkim tarafından

lobulus adı verilen ufak topluluklar şeklinde sınırlandırılırlar. Bu lobulusların etrafında portal dolaşıma ait ufak venler, ortasında ise toplayıcı venler aracılığıyla v. hepatica'ya dökülen v. centralis bulunmaktadır.

Kordonların çoğalması başlangıçta simetrik olup gelişim ilerledikçe sağ lobulusun büyümesi hızlanır. İntrauterin veya fetal gelişimin onuncu haftasında karaciğer ağırlığı ortalama fetal ağırlığın % 10'u kadardır. Bu durum içerdiği çok sayıda sinüzoidler ile fetal hayattaki hemopoetik fonksiyondan ileri gelmektedir.

İntrauterin hayatın beşinci ayına doğru karaciğerdeki kan yapımı en yüksek seviyeye ulaşır, bundan sonra ise doğuma kadar gittikçe azalarak devam eder. Doğumda karaciğerde ancak birkaç kan adacığına rastlanır ve karaciğerin ağırlığı yeni doğanın vücut ağırlığının %5'ine kadar düşer (11).

2.1.2.Karaciğerin histolojisi

Karaciğerdeki hücrelerin 2/3'ünü hepatositler oluşturur. Geri kalan hücreler Kupffer hücreleri (retiküloendotelial sistemin hücreleri), stellat hücreler (İto veya yağ biriktirici hücreler), endotelial hücreler, safra kanal hücreleri, kan damarları ve destek yapılarıdır (12).

Karaciğeri saran "tunika fibroza" veya "Glisson kapsülü" ismini alan zar karaciğer içerisine girerek organı küçük lobüllere ayırır. Karaciğer lobülleri (hepaton) longitudinal kesitlerde poligonal şekilde görülür. Lobüllerin yüksekliği

yaklaşık 2mm'dir.

Lobüllerin birbiri ile temas ettiği yerlerde geniş üçgen şeklinde bağ dokusu sahaları bulunur. Buraya Glisson Üçgeni, Kiernan Aralığı veya Porta Mesafesi denir. Burada arter, ven ve safra kanalı beraber seyreder (portal triad). Bunlar A. interlobularis, V. portanın ince dalı olan olan V. interlobularis ve duktus interlobularistir.

Kiernan aralıklarında bulunan v. interlobularisten çıkan venler hücre kordonları arasındaki mesafeyi doldurduğu gibi lobulus içerisinde birbirleriyle anastomoz yaparak v.sentraliste toplanırlar.

Lobulusun venlerine karaciğer sinüzoidleri denilmektedir. Sinüzoidlerin duvarlarında retikuloendotelial sistemin unsurları olan endotel ve Kupffer hücreleri vardır. Hücrelerin meydana getirdiği dizelerde sinüzoidler arasında ince kapiller aralık vardır. Buna "Disse Mesafesi" denir.

Hücre kolonlarının içinde, duvarları hücrelerin birbirine bakan yüzlerinden oluşan ince kanalcıklar bulunur. Bunlara 'kanaliküli biliferi' denilir. Bu kanalcıklar hücrelerin salgıladığı safrayı taşırlar. Bu kanalcıklar birleşerek 'duktuli biliferi' adını alırlar. Bunların da birkaç tanesi birleşerek 'duktus interlobularis' olarak Kiernan aralıklarında bulunurlar (11-13).

Disse aralığında; hepatosit villusları, endotelden filtre edilen plazma, fibronektin, proteoglikanlar ve kollajen bulunur. Disse aralığındaki kollajen fibriller (özellikle tip I ve tip IV kollajen) hepatositlere destek için çatı özelliği taşır. Bu çatı yapısı hasarlanır ise, iyileşme süreci fibrozise yol açar. Fibrozisin ilerlemesi ise siroz ile sonuçlanır. Erken dönemde fibrozis geri dönüşümlü iken siroz geliştiğinde kalıcı hale gelir (2).

2.1.3.Karaciğerin anatomisi

Karaciğer yumuşak esnek bir organ olup, abdominal kavitenin üst kısmında, diyafragmanın hemen altında yerleşir. Karaciğerin büyük kısmı kemik ve kıkırdak kaburgaların altında bulunur ve diyafragma karaciğeri plevra, akciğerler, perikardium ve kalpten ayırır. Karaciğerin konveks üst yüzü (facies diafragmatika) diafragma kubbesinin alt yüzünün şekline uyar. Facies visceralis veya arka alt yüz komşu organlara uygun şekil alır ve bu yüzden şekli düzensizdir. Bu yüz özofagusun pars abdominalisi, mide, duodenum, fleksura coli dekstra, sağ böbrek, glandula suprarenalis dekstra ve safra kesesi ile temas halinde bulunur.

Karaciğerin ağırlığı genellikle erkeklerde 1.4 – 1.8 kg, kadınlarda 1.2 – 1.4 kg olup, 1.0 – 2.5 kg arasında değişkenlik gösterir.

Karaciğerin Lobları:

1) Sağ lob: Karaciğerin en geniş ve kalın lobudur. Sol lobdan vena kava inferior (VCI), orta hepatic ven ve safra kesesinin oluşturduğu düzlemlerle ayrılır.

2) Sol lob: Sağ loba nazaran daha ince ve dardır.

3) Kuadrat lob: İnférieur yüzdedir. Önde karaciğerin inferior sınırı, solda ligamen tum teres fissürü, arkada porta hepatis, sağda safra kesesinin yerleştiği fossa ile çevrilidir.

4) Kaudat lob: Posterior yüzde yerleşmiştir. Önde porta hepatis, sağda vena kava inferior (VCI), solda ligamentum venozum fissürü ile sınırlıdır.

Karaciğerin Segment ve Subsegmentleri:

Gole Smith & Woodborne fonksiyonel karaciğer klasifikasyonunu üç major hepatik ven dağılımına göre yapmaktadır. Buna göre karaciğer üç loba ayrılmıştır (sağ, sol ve kaudat lob). Sağ hepatik ven, sağ lobun anterior ve posterior segmentlerini ayırır. Orta hepatik ven sağ lobu sol lobdan ayırır. Sol hepatik ven ve falsiform ligament sol lobun medial ve lateral segmentleri arasında yer alır.

Karaciğer tümörlerinin tedavisinde, özellikle evre I ve II hepatosellüler karsinomda tümör eksizyonu veya segmenter / subsegmenter cerrahinin uygulanması nedeniyle bu lezyonların Ultrasonografi (US) ve Bilgisayarlı tomografi (BT) ile kesin lokalizasyonun yapılması gerekmektedir. Bunun için lezyonların yukarıda belirtilen loblara veya segmentlere göre dağılımının belirtilmesi her zaman yeterli olmamaktadır. Günümüzde cerrahide kullanılan segmental anatomi Couinaud ve Bismuth sınıflandırmaları olup, bu yöntemlerde portal ve hepatik venlerin dallanmasını esas alarak karaciğeri segmentlere ve subsegmentlere ayırmışlardır. Couinaud sınıflandırılmasında karaciğer kaudat lob

haricinde sağ ve sol lob olarak ikiye bölünmekte olup her lob sağ ve sol hepatik venlerle ikiye bölünür. Sol lob medial segmenti haricinde her bölüm sağ ve sol portal ven aracılığıyla superior ve inferior segmentlere ayrılır. Bismuth sınıflamasında ise karaciğerin 1 segment ve 8 subsegmenti mevcuttur. Kaudat lob segment I'dir. Diğer subsegmenterler üç ayrı dikey düzlem ile belirlenir. Segment I haricindeki tüm bu segmentler daha sonra sağ ve sol ana portal dallar düzeyinden geçen bir yatay düzlem ile superior ve inferior subsegmentlerine ayrılır. Böylece karaciğerin üç dikey ve bir yatay düzlem tarafından oluşturulan II, III, IVa, IVb, V, VI, VII ve VIII olarak sıralandırılan sekiz subsegmenti ve bir segmenti (segment I) tanımlanır. Bu iki sınıflama arasındaki farklılık Couinaud sınıflandırılmasındaki sol lob medial segmentin (segment IV) Bismuth sınıflamasında sol lob superomedial (segment IVa) ve inferomedial segmentlere (segment IVb) bölünmesidir. Her segmentin kendine ait vasküler dağılımı (arteriyel, portal, hepatik venöz) , lenfatik ve biliyer drenajı bulunmaktadır. Kaudat lob her iki portal venden de dal almakta olup, diğer segmentlerin aksine venöz drenajı bir ya da daha fazla sayıdaki hepatik venöz dallarla direkt olarak vena kava inferiora gerçekteşmektedir. Bu segmentler karaciğerin koronal planında saat yönünde, kaudalden kraniale bakışında VCI'dan saat yönünün tersine numaralandırılmıştır (14-18).

GOLD SMITH & WOODBURNE KLASİFİKASYONU

Kaudat lob

Sol lob: lateral segment

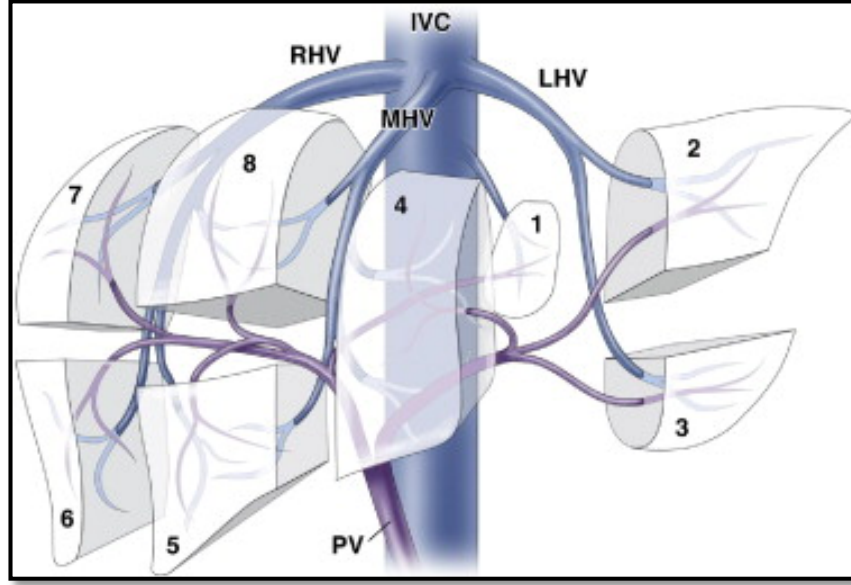
medial segment

Sağ lob: anterior segment

posterior segment

COUINAUD/BISMUTH KLASİFİKASYONU

- 1 Kaudat lob
- 2 Sol lateral superior subsegment
- 3 Sol lateral inferior subsegment
- 4a Sol medial superior subsegment
- 4b Sol medial inferior subsegment
- 5 Sağ anterior inferior subsegment
- 6 Sağ posterior inferior subsegment
- 7 Sağ posterior superior subsegment
- 8 Sağ anterior superior subsegment



Şekil 1. Couinaud sınıflamasına göre karaciğerin segmental anatomisi. Kaynak 19'dan faydalanılmıştır.

Karaciğerin bağları:

Karaciğeri örten periton yaprakları komşu organlara ve diafragma atarken bir takım bağlar yaparlar:

1-) Ligamentum Coronarium Hepatis: Karaciğerin arka yüzünde bulunur. Karaciğerin facies diafragmatika ve facies visceralis'ini örten peritoneum yapraklarının diafragma atlaması ile meydana gelir. Karaciğerin bu iki peritoneum yaprağı arkasında kalan arka yüzü diafragma bağ dokusu ile sıkıca tutunmuştur.

2-) Ligamentum Triangulare Dekstrum: Ligamentum coronarium hepatisin iki yaprağının birleşmesinden meydana gelen bu bağ karaciğerin arka yüzünü diafragma bağlar.

3-) Ligamentum Triangulare Sinistrum: Ligamentum coronarium hepatisin iki yaprağının birleşmesinden meydana gelen bu bağ karaciğerin sol ucunu diafragmağa bağlar.

4-) Ligamentum Falciforme Hepatis: Periton göbekten yukarı doğru giderken, göbekten karaciğerin alt yüzüne giden ligamentum teres hepatis'i sararak ligamentum falciforme hepatisi yapar. Tabanı ligamentum teres hepatis'de, üst ve alt iki kenarı vardır. Üst kenarında iki periton yaprağı diafragmanın alt yüzünü, alt kenarında iki periton yaprağı ile karaciğerin facies diafragmatikasını örter. Karaciğerin facies diafragmatikasını örten periton arkada ligamentum coronarium hepatisin üst yaprağını, yanlarda ise ligamentum triangulare dekstrum ve sinistrumu yaparak diafragmanın alt yüzüne atlar.

5-) Omentum Minus: Karaciğerin facies visceralisini örten periton, porta hepatis'e iki yaprak halinde sırt sırta gelerek midenin küçük kurvaturu ve duodenumun birinci parçasına giderek omentum minusu meydana getirir. Omentum minusun iki parçası vardır:

a) Porta hepatis'ten midenin küçük kurvaturuna giden Ligamentum Hepatogastricum: Bu ligamentin gergince, kalın ve midenin kardiak parçasına yakın olan sol bölümüne Portio Tensa Hepatogastrica, gevşekçe olan sağ bölümüne Portio Flaccida Hepatogastrica adı verilir.

b) Porta hepatis'ten duodenumun birinci parçasına giden Ligamentum Hepatoduodenale: Bu ligamentin iki yaprağı arasından V. Porta, A. Hepatica propria, ductus koledokus ve sinirleri geçer.

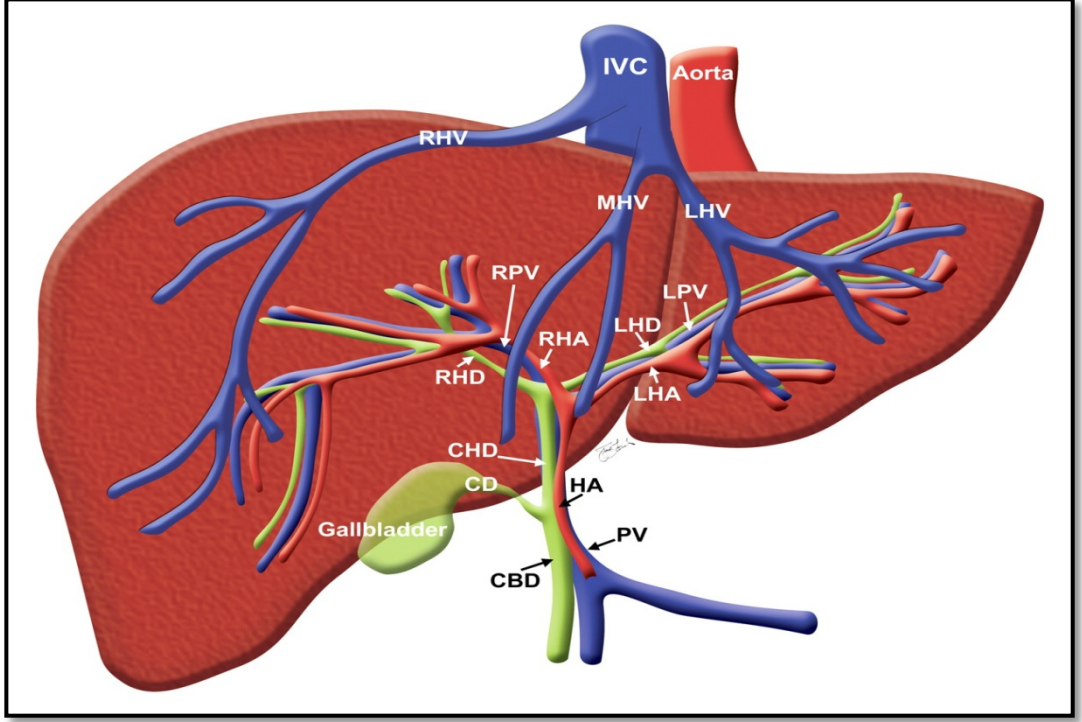
Karaciğerin Kanlanması:

Trunkus coelicausun bir dalı olan A. hepatica propria, porta hepatis girerken sağ ve sol hepatic arter olarak uç dallarına ayrılır.

V. porta hepatis, arterlerin arkasında porta hepatis giren sağ ve sol portal ven olarak uç dallarına ayrılır. Vv. hepaticae (üç veya daha fazla) karaciğerin arka yüzünden çıkarlar ve VCI'ya dökülürler.

Karaciğer içindeki kan dolaşımı:

Karaciğere kan taşıyan damarlar A. hepatica propria (%30) ve V. porta hepatis (%70) tir. V. porta hepatis gastrointestinal kanaldan emilen sindirim ürünlerinden zengin venöz kan getirirken, A. hepatica propria karaciğere oksijenlenmiş kan getirir. Arteriyel ve venöz kan, karaciğer sinüzoidleri aracılığıyla her bir lobüli hepatisin vena centralisine iletilir. V. Centralisler, sağ ve sol hepatic venlere dökülürler. Hepatic venler karaciğerin arka yüzünden çıkarak doğrudan VCI'ya açılır.



Şekil 2. Karaciğerin vasküler ve bilier anatomisi. Kaynak 20'den faydalanılmıştır.

Karaciğerin Lenf Drenajı:

Karaciğer büyük miktarda lenf üretir (bütün vücut lenfinin 1/3 – 1/2 si). Lenf damarları karaciğeri terk ederek porta hepatis'te bulunan çok sayıda lenf düğümlerine (nodi lenfatici hepatici) girer. Efferent damarlar nodi lenfatici coeliaci'ye geçer. Az sayıdaki lenf damarları ise diafragma yoluyla Area nuda'dan nodi lenfatici mediastinalis posterioresine gider.

Karaciğerin İnervasyonu:

Pleksus coeliacustan (pleksus coeliacus sempatik liflerini N. Splanchnici'den, parasempatik liflerini sağ ve sol N. Vagus'tan ve N. Phrenicus'tan alır) ayrılan sinir lifleri pleksus hepaticus'u meydana getirirler ve bu pleksustan çıkan

sinir lifleri de karaciğere giden damarların çevresinde karaciğerin içine girerek karaciğer hücrelerine kadar giderler.

Karaciğerde izlenen varyasyonlar:

Riedel lobu; dil benzeri sağ lobun kaudal bir uzantısı olup tipik olarak sağ böbrek alt polünden daha aşağı seviyelere uzanır. Sıklıkla kadınlarda görülür.

Karaciğer parankimi oldukça yumuşak olup komşu yapı ve kitleler parankimi kolayca komprese eder. Diyafragma yaprakları karaciğer diyafragmatik yüzeyinde aksesuar fissürlere sebep olacak şekilde çentik oluştururlar.

2.2.1.Hepatik fibrozis

Fibrozis, parankimal organlarda bağ dokusunun aşırı birikimini tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Fibrozisin oluşum mekanizmasında interstisyel kollajen başta olmak üzere diğer matriks bileşenlerinin birikimi rol oynar (21). Normalde ekstrasellüler matriks yapımı ve yıkımı dengeliyken fibrozis sürecinde bu denge bozulur.

Karaciğer fibrozisi, ilerleyici karaciğer hasarının göstergesidir. Karaciğer hasarına yol açan bütün etkenler karaciğerde enflamasyon ve nekrozla birlikte fibrozise yol açarlar. Akut olaylarda geri dönüşümlü olan fibrozis, kronik zedelenme sürecinde rejenerasyon nodülleri ve fibröz bantların oluşumu ile portal hipertansiyon ve karaciğer fonksiyon bozukluğunun komplikasyonları ile

seyreden siroza kadar ilerler. Karaciğer fibrozisine yol açan etkenler arasında; viral hepatitler (B, C, D), metabolik nedenler (hemakromatozis, alfa-1 antitripsin eksikliği, Wilson hastalığı, galaktozemi, tirozinemi, Tip IV glikojen depo hastalığı), hepatik venöz obstrüksiyon, toksin ve ilaçlar (alkol, amiodaron, metotreksat vs.), primer biliyer siroz, nonalkolik steatohepatit (NASH), otoimmün hepatit, helmintler (şistozomiazis) ve kriptojenik sirozlar sayılabilir (2,3).

Fibrozis sürecinde birçok hücre tipi ve değişik faktörler rol oynamaktadırlar. Hepatik stellat hücreler (HSH) ve Kupffer hücreleri fibroziste rol oynayan esas hücrelerdir.

KUPFFER HÜCRESİ (Karaciğer Makrofaj Hücresi)

Kemik iliğinden gelen monositer seriye ait hücrelerdir. Vücutta yer alan en sabit makrofaj grubudur. Genelde, büyük ve daha yüksek aktiviteye sahip olanlar lobül periferinde portal sahalara yakın yerleşim gösterirken küçük olanları santral ven'e yakın lokalize olur (22).

Temel olarak A vitamini, yağ depolanması ve hücreler arası ilişkilerde rol oynar. Kupffer hücresi, uzantıları aracılığı ile, sinuzoid içerisinde bulunan tüm hücreler (pit hücreleri, endotel hücreleri) ve endotelde bulunan fenestrasyonlar yolu ile hepatosit ve yağ depolayan hücreler ile temas eden membranlara sahiptir. Kupffer hücreleri ve sinüzoid endotelial hücreler Fc reseptörlerine sahiptir ve immun komplekslerin temizlenmesinde rol oynarlar. Prostoglandinler (PG),

interlökinler (IL), tümör nekrozu faktörü (TNF) gibi sitokinler salgırlar. Endotoksinlerden olan lipopolisakkaritlerin temizlenmesi, anafilotoksin olan C5a'ya etkisi ile PG ve tromboksan salgılatılması, atrial natriüretik peptidin fagositik aktivitesinin arttırılması, tümör hücrelerinin fagositozu gibi etkilere sahiptir (22,23).

Fibrozisteki asıl etkisi ise fibrozis sürecindeki matriks üretiminde en etkili uyaran olan TGF- β 1'in üretimidir. Aktive kupffer hücrelerinin ürettiği TGF- β 1, stellat hücreleri aktive ederek kollajen üreten myofibroblastik hücrelere değişimini sağlar. Ayrıca matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) sekresyonu ile latent TGF- β 1'i aktive ederler ve HSH'in kollajen sentezini arttırlar. Oksidatif stres sonucu oluşan reaktif oksijen metabolitlerinin (ROS) kaynağıdırlar ve oluşan metabolitler HSH aktivasyonunda rol oynar. Proenflamatuvar sitokinlerin yanı sıra, antienflamatuvar sitokinler de üretirler. Ayrıca ROS'un oluşturduğu etkiyi nötralize etmek üzere nitrik oksit (NO) üretimi de olur (22-24).

HEPATİK STELLAT HÜCRE (HSH)

Hepatik stellat hücre (HSH), perisünisoidal, subendotelyal bölgede hepatositlerin üzerinde yer alan yıldızimsı uzantıları olan mezenkimal kökenli bir hücredir. Tüm karaciğer hücrelerinin %15'ini oluştururlar (3). Bu hücreler "A vitamini depolayan hücre, liposit, İTO hücreleri" olarak da bilinir. Fonksiyonları arasında; ekstrasellüler matriks (ESM) komponentlerinin sentezi, bunların yıkımında rol alan MMP'ların ve inhibitörlerinin sentezi ve ESM'in yapılanması,

çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinlerin sentezi, sinüzoid lümenin kontraksiyon ve dilatasyonu ile kan akımı ve portal basıncın düzenlenmesi, karaciğer rejenerasyonu ve yara iyileşme cevabında fibröz matriksin oluşması bulunur (25). Stellat hücreler herhangi bir uyarın ile aktive olmadan önce (sessiz formu), sitoplazmik yağ damlacıkları, retinoid depoları içeren uzun sitoplazmik çıkıntıları ile sinüzoidleri saran, bazal membran tipi matriks sentezi yapan hücrelerdir (3,26). Aktive olduğunda ise kontraktilite, proliferasyon, fibröz matriks üretimi, normal matriks yıkımı, diğer hücrelerin kemotaksisi gibi özellikler kazanan myofibroblastlara dönüşür. Sitoplazmik uzantılarını, vitamin A ve yağ depolayıcı özelliğini kaybederler.

EKSTRASELLÜLER MATRİKS (ESM)

Sinüzoidleri döşeyen endotel ile hepatosit hücrelerinin arasını dolduran, portal alan ve santral ven çevresinde bulunan jelatin yapısında bir destek dokusudur (5). Sinüzoidlerin çevresindeki ESM, kan akımı ve parankim arasındaki öncül bölgedir. Bu nedenle ESM’de oluşan değişiklikler karaciğerin yapı ve fonksiyonlarını önemli ölçüde etkiler. Sinüzoidlerle ilişkisi olan tüm hücreler matriksin yapımına katkıda bulunurlar.

Karaciğerdeki her hücre, hücre dışı matriks üretebilse de stellat hücre, sinüzoid endotelial hücreler ve safra kanalikülü epitel hücreleri matriksin öncül hücreleri olarak tanımlanmıştır. Fakat en çok stellat hücreler matriks sentezlerler. Hücre proliferasyonu, migrasyonu, albumin gen ekspresyonu, sinüzoidlerin

fenestrasyonunun oluşması, karaciğer rejenerasyonu, solüt transportu, çeşitli mediyatörlerin depolanması ve salınımı gibi fonksiyonları vardır (5).

Ekstrasellüler matriks yapımı ve yıkımı denge halindedir. Matriks metalloproteinazlar matriks yıkımından sorumludur. Dokuda bulunan matriks metalloproteinaz inhibitörleri (Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases: TIMP) ise oluşan matriksin yıkımının engellenmesini sağlarlar. Matriks metalloproteinazlar ve TIMP matriksin yapım ve yıkımını sürekli denge halinde tutarlar. Matriks metalloproteinazlar;

- 1.İnterstisyel kollajenazlar
- 2.Jelatinazlar
- 3.Stromelizin
- 4.Membran tipi
- 5.Metalloelastaz olmak üzere subtiplere ayrılır.

Ekstrasellüler matriks; kollajenler, glikokonjugatlar (glikoproteinler, proteoglikanlar) ve glikozaminoglikan (hyalüronat) gibi makromoleküllerden oluşur

Ekstrasellüler Matriks Bileşenleri

- 1) Proteinler: a- Kollajen: Tip I, III, IV, V, VI b- Elastin

- 2) Glikokonjugatlar: a- Yapısal glikoproteinler: fibronektin, laminin, undulin, nidojen (entaktin), tenaskin, merosin
- b-Proteoglikanlar: Heparan sülfat, kondroitin-4-sülfat, kondroitin-6-sülfat, dermetan sülfat, perlekan, endoglin, syndekan, decordin, biglycan
- 3) Glikozaminoglikanlar: Hyalüronat

1) Proteinler:

Kollajenler: Bağ dokunun esas bileşeni olan kollajen 5 tiptir. Tip I, II ve tip III fibriler kollajendir. En fazla kollajen, disse aralığındaki subendotelyal boşluğu dolduran ESM yapısında bulunur. Sinüzoidlerin çevresinde düşük yoğunluklu, bazal membran tipi tip IV kollajen varken, portal alan ve büyük damarların çevresinde fibriler kollajen (Tip I,III, V kollajen) bulunur. Portal alan ve fibröz septalarda görülen skar dokusunun en yaygın kollajeni tip I kollajendir. Portal mesafenin ikinci sık kollajeni ise tip III kollajendir (27). Hasarı takiben kollajen tip III artmakta ancak daha sonra sirotik karaciğerdeki kollajenlerin %60-70'ini oluşturacak olan kollajen tip I, tip III'ün yerini almaktadırlar. Ayrıca tip IV ve VI kollajen, laminin, fibronektin ve undulinde de artış mevcuttur (5).

Hücre kültürü çalışmalarında, tip I ve tip III kollajenler, “prokollajen” denen üçlü helikal yapıyı ön moleküller olarak sentezlenir. Bu ön moleküller, aminoterminal (N-terminal) ve karboksi terminal (C-terminal) uçlarında kollajen olmayan peptid uzantılar içermektedirler.

Bu nedenle fibrozis süreci içinde prokollajen III aminoterminal peptid (PIIINP) düzeyleri belirgin yüksek bulunmaktadır.

Elastin: Elastin protein yapısında olup kan damarlarının duvarlarında ve karaciğer kapsülünde bulunur. Karaciğer fibrozunda elastin düzeyi kollajen ile birlikte artar (228).

2) *Glikokonjugatlar :*

a- Glikoproteinler: Dallanmış kısa oligosakkarit zincirlerinin kovalent olarak bağlandığı proteinlerdir. Hücrelerin, hücreler arası matriks komponentlerine yapışmasını sağlarlar. Trombüs organizasyonu ve yara iyileşmesinde rol oynar (27,29,30).

b- Proteoglikanlar: Karbonhidrat içeriği protein içeriğinden fazla olan ve daima bir sülfat grubu içeren heteropolisakkarit yapılarıdır. Çeşitli tipleri vardır. Bunlar; heparan sülfat, heparin, kondroitin sülfat, keratan sülfat, dermatan sülfat, perlekan, endoglin, syndekan, decordin, biglycan'dır. Karaciğerde en çok heparan sülfat bulunur. Hücre yüzey reseptörleri ve büyüme faktörleri, kollajenler, fibronektin ve laminin gibi makromoleküller arasındaki iletişimi sağlar (21-25). Fibrozis sürecinde dermatan ve kondroitin sülfatta artış gözlenirken, heparin ve heparan sülfatta azalma ortaya çıkmaktadır (30).

3) *Glikozaminoglikanlar:* Tekrarlayan disakkarit zincirlerinden oluşan, sülfat içermeyen proteoglikandır. Sülfatsız olan halüronik asitin diğerlerinden

farkı, protein molekülüne bağlanmamasıdır. Hyalüronik asit, hepatik stellat hücreler tarafından sentez edilip, karaciğer sinüzoid hücreleri tarafından yıkılırlar (29,30). Karaciğer fibrozisinde kondroitin sülfat ve dermatan sülfat ile birlikte miktarı artar.

2.2.2.Fibrozis patogenezi

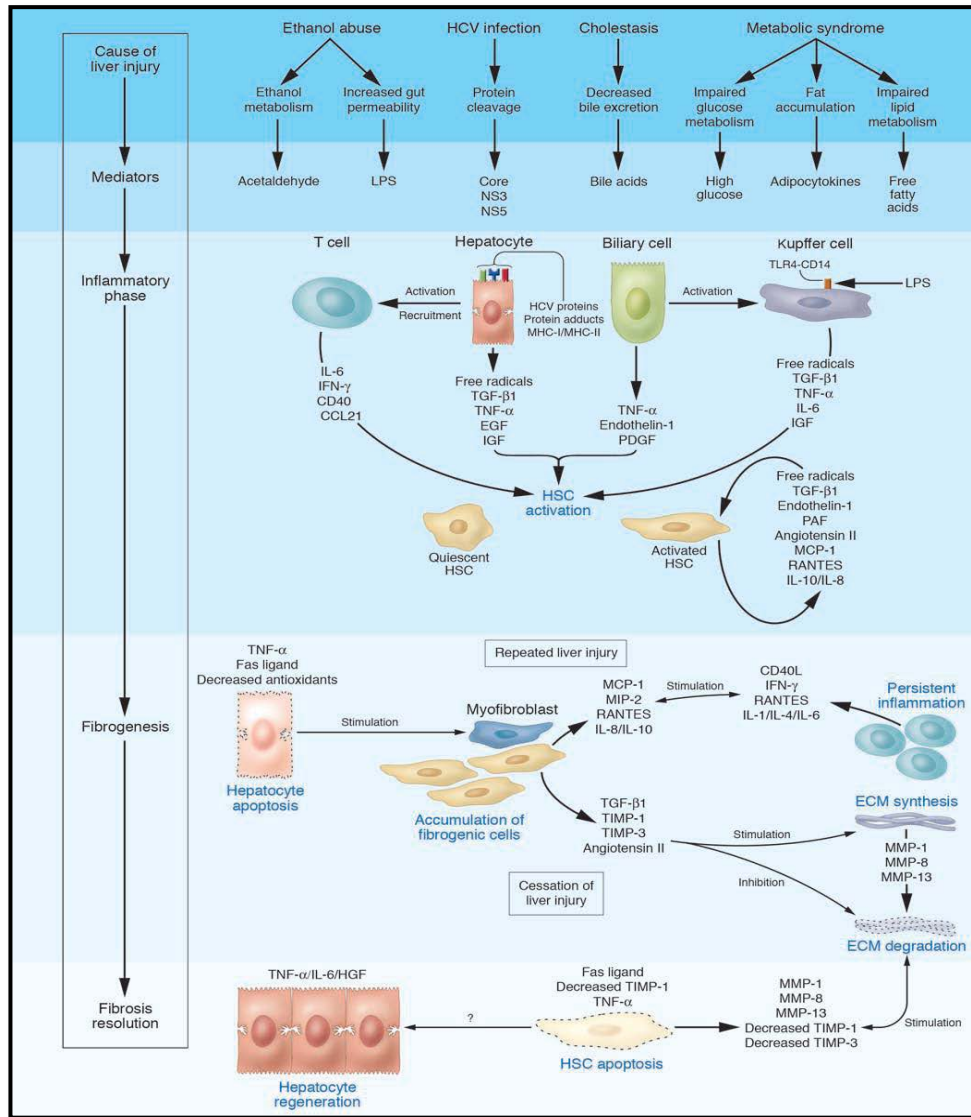
Bir grup hastada altta yatan etyolojik faktörden ve hasarı tetikleyen mekanizmalardan bağımsız olarak fibrozis süreci içinde ESM yapımında artış, skleroza dönüşme eğilimi ve bağ dokusunun dejeneratif değişimi sonucunda birçok kronik karaciğer hastalığının son noktası olan karaciğer sirozuna kadar uzanan bir süreç görülmektedir .

Fibrotik süreçte birçok hücre tipi ve değişik faktörler rol oynamaktadır. ESM kompozisyonunda artış, ayrıca hücreler arası bağlantı ve etkileşimin kopmasına neden olmaktadır (231).

Karaciğer fibrozisinde, hem ekstrasellüler matriksin kendisi hem de aktive olmuş hücrelerin salgıladığı sitokinler aracılığı ile meydana gelen bir dizi olay ekstrasellüler matriks yapımında artış ve içeriğinde değişime yol açar . Bu değişim sonucunda kollajen birikimi gözlenir.

Sirotik karaciğer normalden daha fazla ESM bileşeni içerir. ESM birikiminin esas uyarıcı HSH'dir. Karaciğer hasarını takiben HSH'ler proliferasyon

olarak myofibroblastlara dönüşerek kollajen ve kollajen olmayan ESM bileşenlerini, büyüme faktörleri ve çeşitli sitokinleri sentezlerler. Disse aralığında erken dönemde kollajen tip III ve V, fibronektin, kronik süreçte ise kollajen tip I ve IV, undulin, elastin, laminin ve hyalüronik asit artar. Ayrıca dermatan sülfat, kondroitin sülfat ve heparan sülfat gibi proteoglikanlar da artar. Kollajenler arasında tip I kollajen ise en fazla artan kollajendir (32).



Şekil 3: Hepatik fibrozis patogenezi. Kaynak 1'den faydalanılmıştır.

2.2.3.Hepatik fibrozisde kullanılan tanı metodları

Karaciğer fibrozisinin tanı metodları

1- İnvaziv (karaciğer iğne biyopsisi)

2-Noninvaziv (biyokimyasal testler, görüntüleme yöntemleri) olarak iki grupta sınıflandırılabilir.

KARACİĞER BİYOPSİSİ

Kronik hepatitli olgularda karaciğer fibrozis derecesini belirlemede günümüzde altın standart olan yöntem, karaciğer biyopsisidir (33-36). Karaciğerden perkütan, transjuguler, laparoskopik ve peroperatuvar alınan doku örneğinin histopatolojik incelenmesiyle; çoğu zaman karaciğer patolojisine yol açan etyolojik faktör ve karaciğer hasarının derecesi belirlenebilmektedir. Ayrıca tekrarlanan biyopsiler ile tedaviye yanıtın değerlendirilmesi de söz konusudur. Klinikte en sık perkütan yöntem kullanılmakla birlikte, transjuguler, laparoskopik ve peroperatuvar yöntemlerle biyopsi yapılabilmektedir (39).

Karaciğer biyopsisinin avantajlarının yanı sıra bazı dezavantajları da mevcuttur. Karaciğer fibrozisinin ve nekroenflamatuvar aktivitenin iyi değerlendirilebilmesi için en az 15-20 mm uzunluğunda ve en az 5-11 portal alan içeren doku örneği gerekmektedir (6,20,40-42). Fibrozis miktarı subkapsüler bölge, sağ ve sol lobta heterojenite göstermektedir. Yapılan biyopsilerde tek örneğin olması %10-30 olguda değerlendirme hatasına yol açmaktadır (6,37,38).

Bunun yanı sıra patoloğlar arasında değerlendirme farklılığı da yaklaşık %20 olarak bildirilmekte ve ortak morfolojik ölçüm yöntemlerinin geliştirilmesine çalışılmaktadır (5,38).

Perkütan karaciğer biyopsisinin mortalite oranı % 0.009 olup, biyopsi sonrası da bazı minör (%13.6) ve major komplikasyonlar (%1.0) gelişebilmektedir. Bu komplikasyonlar arasında; sıklıkla ağrı (%30), kanama, geçici hipotansiyon, safra kesesi perforasyonu, hemobili, pnömotoraks, pnömoperitoneum, septik şok, subfrenik apse, intrahepatik arteriovenöz fistül, karsinoid kriz sayılabilir. Ayrıca örnekleme hatası, en az 6-12 saat hastane gözetimi gerektirmesi ve maliyetinin yüksek olması dezavantaj oluşturmaktadır (6,43-45).

Günümüzde en yaygın kullanılan histopatolojik değerlendirme yöntemleri arasında Knodell, Modifiye Ishak ve Metavir evrelendirmesi sayılabilir (46-50). Son zamanlarda histopatolojik incelemelerdeki gözlemci farklılığını ortadan kaldırmak ve standart değerlendirme sağlamak amacıyla kantitatif bir yöntem olan morfometrik fibrozis ölçümünün yapıldığı bilgisayarlı analiz metodu “digital image analysis method” geliştirilmiştir (51-53).

Çalışmamızda Modifiye Ishak sınıflandırması kullanıldı. Hastanemizde konusunda deneyimli patoloğlar tarafından yapılan değerlendirmede fibrozis saptanmayan olgular F0 olarak değerlendirildi. Portal alanda fibröz genişleme ve

/veya kısa fibröz septa saptanan olgular hafif derecede fibrotik (F1) , portal alanların çoğunda fibröz genişlemeye seyrek veya belirgin portal-portal , portal-santral köprüleşme nekrozunun saptandığı olgular orta derecede fibrotik (F2) , belirgin köprüleşmeye ek olarak seyrek nodül saptanan veya siroz tanısı alan hastalar ileri derecede fibrotik (F3) olarak kabul edildi.

Tablo 1. Modifiye ISHAK sınıflandırması. Kaynak 5'ten faydalanılmıştır.

Tablo 1. Modifiye Ishak histolojik aktivite indeksi	SKOR
Nekroenflamatuvar derece	
A. Periportal veya periseptal interface hepatiti (“piecemeal” nekroz)	
Yok	0
Hafif (fokal, birkaç portal alanda)	1
Hafif/Orta (fokal, portal alanların çoğunda)	2
Orta (trakt ya da septaların %50'den azında, çevresinde devamlılık gösteren)	3
Şiddetli (trakt ya da septaların %50'den fazlasında, çevresinde devamlılık gösteren)	4
B. Konfluent nekroz	
Yok	0
Fokal konfluent nekroz	1
Zon 3 nekroz (bazı alanlarda)	2
Zon 3 nekroz(çoğu alanlarda)	3
Zon 3 nekroz+seyrek portal-santral (P-C) köprüleşme	4
Zon 3 nekroz +çok sayıda portal-santral (P-C) köprüleşme	5
Panasiner veya mültiasiner nekroz	6
C. Fokal (“spotty”) litik nekroz, apoptozis ve fokal enflamasyon	
Yok	0
1 veya daha az odak (x100'lük her büyütmede)	1
2-4 odak (x100'lük her büyütmede)	2
5-10 odak (x100'lük her büyütmede)	3
10'dan fazla odak (x100'lük her büyütmede)	4
D. Portal enflamasyon	
Yok	0
Hafif (bazı veya tüm portal alanlarda)	1
Orta (bazı veya tüm portal alanlarda)	2
Orta/Belirgin (tüm portal alanlarda)	3
Belirgin (tüm portal alanlarda)	4
Modifiye histolojik aktivite indeksi evrelendirmesi: Yapısal değişiklikler, fibrozis ve siroz	
Fibrozis yok	0
Birkaç portal alanda fibröz genişleme ve +/- kısa fibröz septa	1
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve +/- kısa fibröz septa	2
Portal alanların çoğunda fibröz genişleme ve seyrek portal-portal(P-P) köprüleşme	3
Portal alanlarda fibröz genişleme ve belirgin köprüleşme [Portal-portal (P-P) yanısıra portal-santral (P-C)]	4
Belirgin köprüleşme (P-P ve/veya P-C) ile seyrek nodül (inkomplet siroz)	5
Siroz (olası veya kesin)	6

BIYOKİMYASAL TESTLER

Biyokimyasal testler, serumda direkt veya indirekt olarak fibrozisin derecesini yansıtmaktadır. Direkt serum göstergelerini fibrozis sürecindeki matriks ve matriks ilişkili metabolitler oluşturur. İndirekt göstergeler ise serumda alanin aminotransferaz (ALT), Aspartat aminotransferaz (AST) , protrombin zamanı, Gama-Glutamil Transferaz (GGT) gibi biyokimyasal belirteçler ile, PGA (protrombin indeks, GGT, apolipoprotein), Bonacini indeksi (platelet sayısı, ALT/AST oranı, protrombin zamanı ve INR), Forns indeksi (yaş, platelet sayısı, GGT, kolesterol), APRI indeksi (AST/platelet oranı), FibroTest (α 2-makroglobin, haptoglobin, GGT, apolipoprotein A1 ve bilirubin), ActiTest(FibroTest değerlerine ALT eklenir), AktiTest ve FibroTest'in bir arada kullanıldığı HCVFibrosure,Fibrospect II (hyalüronik asit, TIMP-1 ve α 2-makroglobulin) gibi panel testlerdir (6,54).

Aspartat aminotransferaz (AST) / alanin aminotransferaz (ALT) oranı normalde yaklaşık 0.8 olup 1.0 'den büyük olması ileri derecede fibrozis ve siroz açısından kabul görmektedir.

Panel testlerin dezavantajı akut enflamasyonda yanlış negatiflik, Gilbert hastalığı, hemoliz, ekstrahepatik kolestaz, akut hepatit gibi durumlarda yanlış pozitif sonuç verebilmesi ve sadece karaciğer hasar derecesini belirlemesi bunun yanı sıra hastalık etyolojisi hakkında fikir verememesidir. Avantajları arasında ise invaziv olmayışı, trombositopeni, kanama diyatezi gibi biyopsinin kontrendike

olduğu durumlarda kullanılabilmesi ve patoloğ gözlem farklılığı, örnekleme hatası içermemesi ve daha az maliyetli oluğu sayılabilir (18,45,54-58).

Yapılan alışmalar serum göstergelerinin fibrozisin varlığını göstermede anlamlı olabileceği ancak fibrozisin derecesini belirlemede tek başına kullanışlı olmadığını göstermektedir (10).

GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Ultrasonografi

Ultrasonografinin çoğu sağlık merkezinde ulaşılabilir olması bu yöntemin kronik karaciğer hastalıklarında en sık kullanılan görüntüleme tekniği olmasını sağlamıştır.

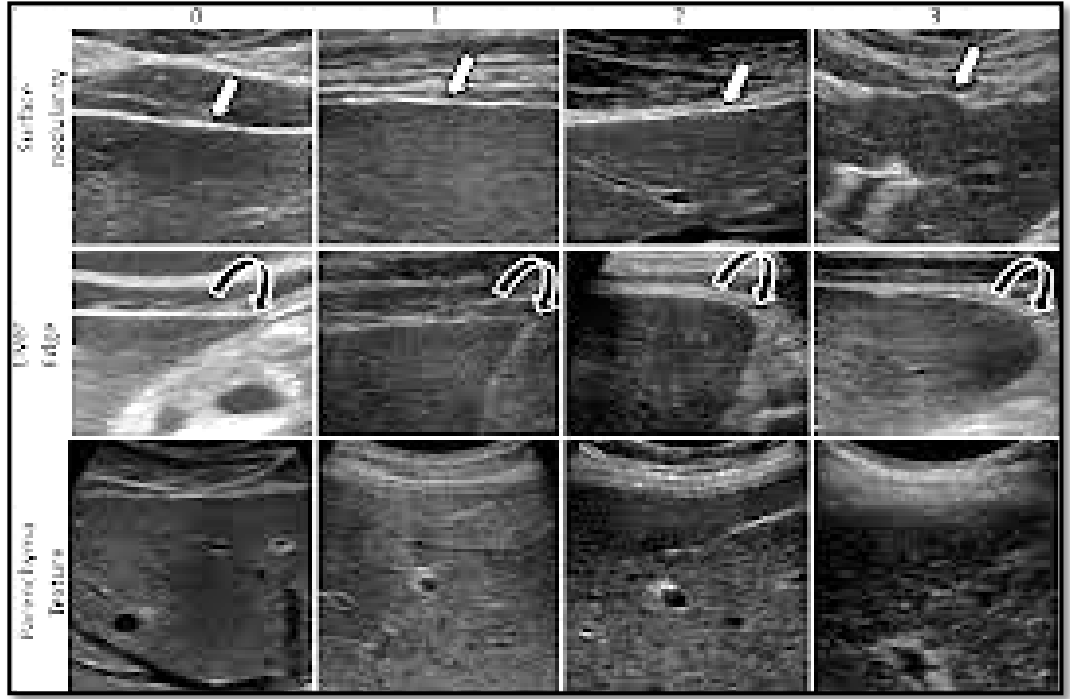
Abdominal görüntülemede ultrasonografi incelemesinin en etkin rolü hepatobilyer sistem üzerinedir. USG cihazlarının üretiminde yapılan gelişmeler daha mkemmell görüntüler alınmasına ve hepatik anatominin daha iyi bir şekilde ortaya konmasına sebep olmuştur. USG'nin yüksek rezolüsyonlu oluğu, organ fonksiyonuna bağlı olmaması, kullanımının elverişli ve ucuz olması nedeni ile hepatik hastalıkların tanısında ideal bir yöntemdir (59,60) .

Hepatik dokunun değerlendirilmesinde parasagittal ve subkostal imajlar oldukça önemlidir. Subkostal oblik görüntüler portal anatomiye dayanan gerçek

transvers imaj olarak kabul edilir. Hepatik USG’de en önemli dezavantaj dokunun kemik yapılar ve intestinal gaz ile örtülebilmesidir. Görüntüler transduser kosta kenarının altına yerleştirilerek alınmalı, gerekirse sol lateral dekübitis ve erekte pozisyonda da görüntü alınmalıdır. (31,62)

Bir çok çalışmada ultrasonografinin karaciğer sirozu veya ilerlemiş fibrozisi öngörebildiği belirtilmiştir. Kronik karaciğer hastalıklarında sirozun değerlendirilmesinde gri skala ultrasonografide karaciğer yüzey nodularitesinde değişiklikler, küntleşmiş karaciğer kenarı ve kabalaşmış parankimal yapı gibi bulgular saptanmaktadır. İlerlemiş fibrozisin sonografik olarak en duyarlı bulgusunun karaciğer yüzey nodularitesi olduğu çalışmalarda gösterilmiştir.(63,65)

İleri evre fibrotik karaciğerde meydana gelen anatomik değişikliklerden (kaudat lob hipertrofisi, yüzey nodularitesi) tanıda yararlanılabilmektedir. Ultrasonografinin, siroz tanısında diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha anlamlı olduğu kabul edilmekle beraber erken evredeki fibrozis tanısında duyarlılığı düşüktür (1).



Şekil 4. Hepatik fibrozisin progresyonuyla gri skala ultrasonografide saptanan bulgular (karaciğer yüzeyinde nodularite, karaciğer kenarında küntleşme ve parankimde kabalaşmış eko) .Kaynak 63'ten faydalanılmıştır.

Yapılan çalışmalarda ultrasonografide karaciğer kapsül kalınlığı, sağ lob maksimum oblik çapı, ana portal ven ile sağ ve sol portal venlerin çapı, safra kesesi duvar kalınlığı, dalak büyüklüğü, splenik ven çapı , portal ven kan akım hızı fibrozis derecesi ile ilgili bulunmuştur (34,66,67).

Sirozlu karaciğer büyük, normal veya küçük boyutlu olarak izlenebilir. Erken evrede karaciğer büyüyebilir. İleri evrede atrofiye giderek küçülür. Klasik olarak sağ lobda atrofi izlenir. Kaudat lob hipertrofisi karaciğer sirozuna özel bir bulgudur. Kaudat lobun transvers çapının sağ lobun transvers çapına oranının

0.65'ten büyük olması % 100 özgüllük, %43-84 duyarlılıkla karaciğer sirozu tanısı koydurur. Duyarlılığının düşük olması nedeni ile bu oran eğer 0.65'ten büyük ise değerlidir.

Kabalaşmış karaciğer eko yapısı ve artmış parankim ekojenitesi beklenen bulgulardır . Ekojenitedeki artış nonspesifik yağ infiltrasyonuna, kaba parankim yapısı da siroza işaret eder. Sirozda bu iki bulgu sıklıkla bir aradadır. Bu bulgularla beraber portal ven duvarlarında belirsizleşme ve hepatik venlerde düzensizlik izlenebilir.

Karaciğer yüzey düzensizliği siroza işaret eden objektif bir bulgudur. Bu düzensizlik asitli olgularda ve yüksek frekanslı problemlerle daha iyi tanımlanabilir . Karakteristik nodüler yüzey, rejeneratif nodüller ve fibrozisin varlığına sekonder olarak ortaya çıkar. Nodüler yüzey, DiLelio ve arkadaşlarının çalışmasında siroz için en duyarlı; Gaiani ve arkadaşlarının çalışmasında da bağımsız göstergelerden biri olarak değerlendirilmiştir. Rejeneratif ve displastik olmak üzere iki çeşit nodül izlenebilir. Rejeneratif veya hiperplastik nodüller rejenerasyon gösteren hepatositlerin fibröz septa ile çevrilmesiyle oluşur. Normal karaciğere benzer yapıda olduklarından US ile tespitleri zordur . US'da izoekoik veya fibrotik-yağlı bağ dokudan oluşan, ince ekojen sınırla çevrelenen, hipoekoik nodüller olarak görülebilirler. Displastik veya adenomatöz nodüller ise genellikle hiperplastik nodüllerden daha büyük boyutta olurlar (10 mm'den büyük çap) ve premalign olarak kabul edilirler (68-75).

Karaciğer dokusunun fibrozis sürecinde artmış portal vasküler direnç ve hiperdinamik splanknik dolaşım nedeniyle portal volüm azalmaktadır. Doppler ultrasonografi ile kronik hepatit C'li 80 hastada yapılan bir çalışmada Arterio/portal akım oranının >3.5 olmasının platelet sayısının düşüklüğü ile birlikte siroz gelişimini yansıttığı gösterilmiştir (76).

Pediyatrik yaş grubunda yapılan karaciğer sirozu ile renkli Doppler ultrasonografi bulgularının korelasyonu ile ilgili yapılan çalışmada portal ven akım hızının 20 cm/s den az olması en duyarlı değer olarak saptanmıştır (77).

Literatürde kontrast madde kullanılarak yapılan ultrasonografi incelemesinin orta ve ileri evredeki fibrozisin ayırımında yardımcı olabileceği gösterilmiştir (78).

Magnetik Rezonans Görüntüleme (MR) ve Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Magnetik rezonans (MR) ve Bilgisayarlı Tomografi (BT) gibi görüntülemelerde dalak volümünün fibrozisle ilişkisi bulunmuştur (34). Karaciğer sirozunda ise karaciğer sağ lobu anterior ve sol lobun lateral segmentlerinde atrofi, kaudat lobda ve sol lobun medial segmentinde hipertrofi, hiler periportal mesafede, major interlobar fissürde ve perikolesistik mesafede genişleme, karaciğer yüzeyinde nodularite MR ve BT incelmelerinde saptanan bulgulardır. Karaciğer yüzeyindeki nodularite rejeneratif nodullere bağlı oluşmaktadır (79).

Sirozda saptanan diğer bulgu ise parankimde izlenen diffüz heterojenitedir. Fibrozis hepatic heterojenitenin predominant sebebidir ve T2A MR incelemesinde yüksek sinyal intensitesindedir. Ayrıca portal hipertansiyona bağlı özefageal varisler, asit, splenomegali, hepatofugal portal venöz akım, hepatic arterde genişleme ve tortiyozite, portosistemik vasküler şantlar izlenmektedir.

Perfüzyon BT ile yapılan çalışmalarda kronik HCV enfeksiyonuna bağlı fibrozisin erken evre perfüzyon değişikliklerinin gösterilebileceği saptanmıştır. Perfüzyon BT'nin hafif ve orta derecede fibrozisin ayırımında katkı sağlayabileceği ve perfüzyon BT parametrelerindeki değişikliklerin fibrozisin evresiyle uyumluluk gösterebileceği saptanmıştır (80,81).

Difüzyon ağırlıklı MR incelemeleri orta ve ileri derecede karaciğer fibrozisini öngörmeye kullanılabilir (82). Semelka ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kronik hepatitli hastalarda yapılan dinamik MR incelemesinde erken yamasal kontrast tutulumunun eş zamanlı veya yakın zamanlı hepatoselüler hasarı , geç lineer kontrast tutulumunun fibrozisi işaret ettiğini yüksek oranda histopatolojik korelasyonla göstermişlerdir (83).

2.2.4.Karaciğer fibrozisinde tedavi

Karaciğer fibrozisinin etyopatogenezinin son yıllarda giderek ve hızla daha iyi anlaşılması, fibrozis tedavisinde yeni gelişmelere neden olmuştur.

Karaciğer fibrozisine yol açan primer hastalığın tedavisi, fibroziste önemlidir ancak her zaman tek başına yeterli değildir. Hepatik stellate hücre aktivasyonunun inhibisyonu, özellikle aktif myofibroblastlara dönüşümünün engellenmesi, fibrosis tedavisinde amaçtır. En pratik yol, oksidan stresi azaltmaktır. Antioksidanların (vit. E) deneysel ve insanlardaki fibrogenesis çalışmalarında fibrozisi suprese ettikleri görülmüştür. Diğer antioksidanlar da, stellate hücre aktivasyonunu kültür çalışmalarında azaltmaktadırlar.

Interferon (özellikle HCV'li hastalarda) ve Hepatosit Growth Factor (HGF), hayvan modellerindeki fibrosis çalışmalarında, başarılı bulunmuştur. HGF'nin antifibrotik aktivitesi, muhtemelen TGF-1 aktivitesinin inhibisyonuyla olmaktadır. Matriks yapımının inhibisyonu, tedavide hedefdir. Bu özellikle, major fibrojenik sitokin olan TGF-1 aktivitesinin inhibisyonu ile olmaktadır. Bu amaçla TGF antagonistleri yoğun bir şekilde deneysel çalışmalarda kullanılmaktadır. Halofuginon, antikoksidan bir madde olup, kollajen ekspresyonunu bloke ederek, birçok deneysel çalışmada test edilmiştir. TGF antagonistleri, ayrıca skar matriks yıkımını artırarak etkili olurlar. Stellate hücre apoptosisinin sağlanması da, tedavide bir amaçtır. Bu amaçla gliotoksin, karbontetraklorüre bağlı karaciğer fibrozisinde, stellate hücre apoptosisini indükleyerek deneysel çalışmalarda etkili olmuştur (84-88).

Hepatik fibrozisin tedavisinde amaç;

- a) Hasar yapan etkenin ortadan kaldırılması,
- b) Hepatik inflamasyonun supresyonu,

- c) Hepatik stellate hücre aktivasyonunun down-regülasyonu,
- d) Matriks yıkımını arttırmaktır.

A) Hasar yapan etkenin ortadan kaldırılması (primer hastalığın tedavisi)

Familyal hemokromatozis veya Wilson hastalığında, demir veya bakırın vücuttan uzaklaştırılması, alkolik karaciğer hastalığında alkolün kesilmesi, şistosomiazis’de antihelmintik tedavinin verilmesi, kronik viral hepatitlerde, HBV ve HCV’nin tedavisi (Interferon-IFN, lamivudine, adefovir veya IFN/ribavirin), safra yolu obstrüksiyonlarında safra dekompresyonu, primer sklerozan kolanjit ve primer bilier sirozda (PBS) patogenetik mekanizmaların daha iyi anlaşılması ve yeni ilaçlarla safra kanalı hasarı ve periduktuler fibrozisin önlenmesi, ilaca bağlı karaciğer hasarında (örn: metotrexate), hepatotoksik ilacın kesilmesi hasar yapan etkenin ortadan kaldırılmasına örnek verilebilir.

B) Hepatik inflamasyonun supresyonu

- a) Anti-inflamatuar mediyatörler: İnflamatuar mediyatörler, otoimmün hepatit, kronik viral hepatit ve ilaca bağlı karaciğer hasarı gibi kronik karaciğer hastalıklarında, stellate hücre aktivasyonunu stimüle ettiklerinden dolayı, anti-inflamatuar tedavi bu olaylarda fibrozisin gelişmesinde önleyici olabilirler.
- b) Kortikosteroidler: Bazı inflamatuvar olaylarda faydalı olabilmektedir. Özellikle otoimmün hepatitte prednizolon tedavisi, klinik bulgularda remisyonun sağlanmasında ve hepatik histopatolojide düzelmeye neden olmaktadır. Ancak, fibrogeneziste inkomplet supresyon ve uzun süreli kullanımda istenmeyen yan

etkilerinin olması, ilacın kullanımında sınırlamalara neden olmaktadır.

- c) Prostaglandin-E: Yapılan deneysel çalışmalarda safra kanalı bağlanmasına bağlı veya nütresyonel hasarda, kollajen gen ekspresyonunu azaltmakta veya geciktirmektedir. Ancak, insanlarda prostoglandin E ile ilgili henüz çalışmalar rapor edilmemiştir (84,86,88).
- d) Kolşisin ile ilgili çalışmalarda karaciğer sirozunda mortaliteyi azaltıcı etkisi bulunmamıştır.
- e) Malotilate, deneysel anti-inflamatuar ilaç olup, dimetilnitrozamin ve CCL4'e bağlı karaciğer hasarında, hepatoprotektif ve hepatik fibrogenezisi azaltıcı etkisi bulunmuştur. Sitokrom P450 ekspresyonunda supresyon yaparak etkisini göstermektedir.
- f) Ursodeoksikolik asit (UDCA), otoimmün hepatit ve PBS'de etkili bir ilaç olmasına rağmen, antifibrotik etkileri mevcut değildir.
- g) Transilast, antiallerjik ilaç olup vasküler düz kas hücrelerinin kollajen sentezini ve proliferasyonunu inhibe eder. Ayrıca, deneysel çalışmalarda TGF- β 1 ekspresyonunu inhibe etmektedir.
- h) Spesifik reseptör antagonistleri (IL-1 reseptör antagonisti gibi) kullanarak, inflammatuar sitokinlerin nötralize edilmesi, diğer bir anti- inflammatuar stratejidir
- i) Octreotide, CCL4 ve safra kanalı ligasyonu yapılan farelerde, portokollateral akımı azaltarak antifibrotik etkili olmuş ancak, steallate hücrelere etkili olduğuna ait bir kanıt yoktur.
- j) IL-10, IL-12; antifibrotik ve anti-inflamatuar etkilere sahiptir. IL-12 özellikle shistosomiasis'e bağlı karaciğer hasarında etkili bulunmuştur (84-86).

C) Hepatik stellate hücre aktivasyonunda down regülasyon

- a) Antioksidanlar: Kullanılan ve deneysel aşamada olan ve stellate hücre aktivasyonunu inhibe eden antioksidanlar, vit E, resveratrol, quercetin, N-acetylcysteine, flavonoid, sylmarin, baicalein, baicalin'dir. Sylmarin, deneysel biliyer sirozda kollajen birikimini %30 oranında azaltmıştır .
- b) Sitokin aracılı tedavi: Sitokin reseptör antagonistleri ve antikorları, sitokin yapım ve aktivasyonunu inhibe ederek, ayrıca ekstrasellüler matriks rezorpsiyonuna neden olarak fibroziste etkili olmaktadır. En çok çalışılanlar, TGF- β antagonistleri (TGF- β tip II reseptör ve antisense oligonükleotidler), endotelin reseptör antagonistleri (Bosentan) ve HGF inhibitörleri (Relaksin), intrasellüler sinyal yolu inhibitörleri (γ - linoleic asit, lipooksijenaz ,inhibitörleri, simvastatin, pentoksifillin, DLPC: dilinoleylphosphatidylcholine, PPC: polyenphosphatidylcholine), HOE077, safironil ve halofuginon bu grupta olan ilaçlardır. Bu ilaçlar, stellate hücre aktivasyonunu ve fibrozisi azaltarak etkili olmaktadır. Halofuginon, anticoccidial quinazolinol'ün düşük molekül ağırlıklı derivesi olup, tip 1 kollajen sentezinin ve ekstrasellüler matriks depozisyonunun potent inhibitörüdür. Düşük dozlarda bile bu ilacın çok etkili olması, gelecekte kullanılacak ilaçların en başında olduğunu göstermektedir.

D) Matriks yıkımını arttırmak: Bu amaçla deneysel çalışmalar yapılmaktadır (89,90).

2.3. Ultrasonografi Fiziği

2.3.1. Ultrasesin özellikleri:

Birim zamanda (sn) oluşan titreşim sayısına frekans denir ve akustik frekansın birimi “Hertz” (Hz)’dir. Bir ortam içinde oluşan mekanik titreşimlerin birim zamanda (sn) tekrarlama sayısı (frekans) 15-20 kHz arasında olduğu zaman insan kulağı bu titreşimleri algılayabilir ve buna “ses” adı verilir (91). Titreşimlerin tekrarlama sayısı 20’den az ise *infrases*, 20000’den fazla olduğunda ise *ultrases* adını alır. Ultrasonografideki ses dalgalarının frekansı 2-15 MHz arasında olup insan kulağının aygılayacağı düzeyin üstünde olup ultrases olarak adlandırılır (92). Ses, elastik madde içerisinde sıkışma ve gevşeme periyotları ile yayılan mekanik bir enerjidir. Bir sıkışma ve bir gevşeme periyodu bir ses dalgasıdır (91).

Ses, dalga şeklinde bir traseye sahiptir. Dalga özelliği taşıyan her enerjide olduğu gibi ses enerjisinin de dalgaboyu (λ), amplitüdü (genliği) ve frekansı (f) bulunmaktadır. Bir dalga biriminin tamamlanma süresine periyot (T) denilmektedir. Sesin frekans ve dalga boyu ters orantılıdır. Frekans yüksek, dalga boyu az olduğunda uzaysal çözünürlük artmaktadır. Sesin amplitüdü, intensiteyi (ses dalgasının kesitsel ünite alanı başında düşen gücü) belirler.

Dalga hızı (v), dalga boyu (λ) x frekans (f) olarak hesaplanabilir. Ancak sesin ortam içindeki yayılım hızı frekanstan bağımsız olup,

ortamın yoğunluğuna (d) ve esnekliğine (k) bağlıdır. Dansitesi düşük dokularda ve az sıkıştırılabilir dokularda ses daha hızlı yayılır . Frekans ses dalgasının hızında etkili olmamakla birlikte yönlendirilmesini ve kolime edilebilirliğini arttıracaktır (93). Biyolojik dokularda sesin ortalama yayılım hızı 1540 m/sn kabul edilir. Bu varsayım saptanan ekonun geldiği derinliğin hesaplanmasını sağlar (92).

2.3.2. Ses üretimi:

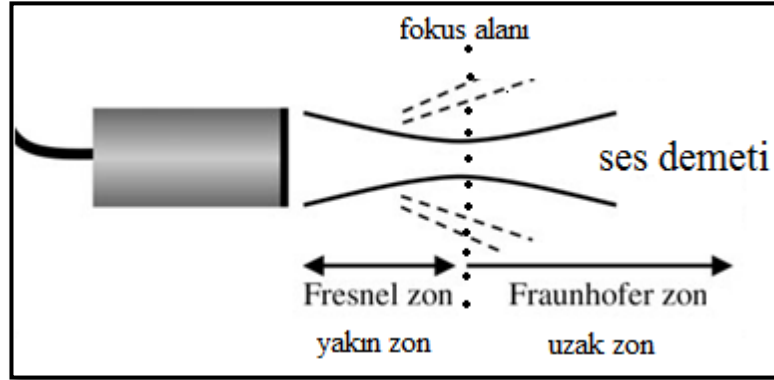
Günümüzde yüksek frekanslı ses elde etmek için en çok piezo-elektrik olaydan yararlanılmaktadır. Piezo-elektrik olay, 1880’de Pierre ve Jacques Curie tarafından keşfedilmiştir. Yunanca’da piezein, basınç anlamına gelmektedir. Piezo-elektrik (basınç-elektrik) olay, quartz gibi bazı kristallerin alternative akım uygulandığında kasılıp gevşeyerek mekanik titreşimle ses üretmesi, basınç uygulandığında ise olayın tersine dönerek elektrik üretmesidir. Bu fizik temelden yola çıkarak elektrik enerjisi mekanik titreşimlere, mekanik titreşimler de elektrik sinyallerine dönüştürülebilmektedir (91).

Önceleri kuartz gibi doğal maddelerin kristallerinden yararlanılırken, bugün yapay seramiklerle istenilen frekansta ultrases enerjisi sağlanabilmektedir. Bu amaçla üretilmiş seramik disklerle çevirici (transduser) adı verilir. Ultrason cihazlarında daha çok PZT (Polycrystalized tetragonal Zirconia) ya da polarize edilmiş seramik kristaller gibi yapay piezo-elektrik kristaller kullanılmaktadır. Bu seramik kristaller, en çok kurşun zirkonat-titanat gibi seramiklerden üretilir.

Çeviriciler prob adı verilen bir başlıkta taşınmaktadır. Probonun inceleme sırasında objeye temas eden ön yüzüne yakın bir yere yerleştirilmiştir. Kristalin kalınlığı ile üretilen sesin frekansı ters orantılıdır. Seramik kalınlığı azaldıkça frekans artar, frekans arttıkça dalga boyu azalır. Bu da üretilebilecek azami frekansı sınırlamaktadır. Tanısal US uygulamalarının temelinde farklı dokulardan yansıyan akustik enerjinin saptanması ve görüntüye çevrilmesi ilkesi yatmaktadır (93,94).

2.3.4. Ses demetinin yapısı ve uzanımı:

Frekansı fazla olan ultrases dalgaları, kaynak yüzeyine dik demetler halinde yayılırlar. Konik ve demetsel yayılımda demet içine enerji dağılımı homojen değildir. Orta kısımda daha homojen, birbirine yakın ve enerjisi yüksek, dışarı doğru ise birbirinden uzaklaşan ve heterojen bir yapıdadır. Ses demeti yapraklarının mümkün olduğunca birbirinden ayrılmadan bir arada yayılım gösterdiği proba yakın kısmına yakın alan (Fresnel zon), dağılmanın başladığı kısmına ise uzak alan (Fraunhofer zon) denir (92).



Şekil 5. Ses demetinin yapısı ve uzanımı. Ses demeti konik yayılıma sahip olup orta kısmında (fokus alanında) birbirine yakın ve homojendir. Fokus alanı- prob arasında kalan alana yakın zon, fokus alanından uzaklaşan kesimine ise uzak zon adı verilir. Probun yanlarından da radyal titreşim ile çevresel ses yayılımı meydana gelir (95).

Ultrases dalgasının foküslenebilme özelliği vardır. Bu sayede daha dar pulslar üretilerek lateral çözünürlük iyileştirilebilir. Bunu sağlamak için kullanılacak yöntemler, frekans arttırımı, çevirici boyutu arttırımı, çevirici konkavitesi arttırımı, akustik lens kullanımı şeklinde sıralanabilir (7).

Çevirici elemanları sesi üretirken kasılıp gevşeyerek titreşir. Bu titreşim tüm çevirici yüzeyini kapsadığı gibi yanlarında da görülür. Yanların radyal titreşimi ile çevresel ses yayılımı meydana gelir. Bu yayılım sonucu ana ses demetinin yanlarında dışa doğru yayılan ek ses demetleri oluşur. Bu demetlerden içte olana yan parça (side lob), daha geniş açı ile yanlara doğru dağılan dış

kesimine ise ızgara parça (grating lob) denir. Izgara parça, çok elemanlı çeviricilerin kenarlarında oluşur (91).

Ultrasonografide iki ayrı dalga tipi kullanılır. Basit doppler cihazlarında kullanılan süregen, konvansiyonel ultrasonografide ve gelişmiş doppler cihazlarında kullanılan vuruşlu-tetiklemeli dalgalardır. Vuruşlu-tetiklemeli dalgalar 1 mikrosaniye boyunca vibrasyon yaptıktan sonra ekoyu algılamak için beklemektedir. Bu orana vuru tekrarlama sıklığı (PRF) denir (93) .

2.3.5. Ultrasesin hızı, şiddeti ve Q faktörü

Şiddet, belirli bir alanda belirli bir sürede akan enerjidir. Sesin şiddeti ise saniyede cm^2 başına düşen güçtür. Birimi $\text{watt/cm}^2/\text{sn}$ 'dir. Tanıda kullanım sırasında cihazların gücü ortalama 1–40 miliwatt'tır, doku harabiyeti için ise yaklaşık 4 watt/cm^2 gibi bir güç gerekmektedir.

Q faktörü ise sesin doku içerisinde devam ettiği sürenin uzunluğunu ifade eder. Yüksek Q faktörü, sesin saflığını, dar bir frekans bandı olduğunu ve doku içindeki vibrasyonunun uzun sürdüğünü ifade eder.

Sesin ortam içindeki yayılım hızı ortamın yoğunluğuna (d) ve elastisitesine bağlı olarak değişir. Elastisite hücre ve moleküller arasındaki ilişki ve bağlanma şekilleri ile alakalı bir doku özelliği olup sesin yayılım hızını belirleyen en önemli faktördür. Doku elastisitesi arttıkça sesin dokudaki yayılım hızı azalmaktadır.

Örneğin yağ doku gibi elastik ve baskılanabilir bir dokuda sesin iletim hızı daha katı bir dokuya göre daha düşüktür. Dansite faktörü ise dokunun atom numarası ile ilişkilidir ve biyolojik dokularda sesin ortalama yayılım hızı 1540 m/sn'dir.

Akustik impedans

Akustik impedans, dokuların ses dalgalarının yayılımına gösterdiği dirençtir. Ultrason cihazlarında yansıyan ses (yankı) kullanılarak görüntü oluşturulur. Yankı oluşabilmesi için ara yüzey gerekir. Tamamen homojen bir ortamdan geçen ses yansıtıcı ara yüzeye rastlamaz, yoluna devam eder ve anekoik görülür. Farklı fiziksel özelliklere sahip dokular arasındaki sınırlarda, akustik ara yüzeyler bulunur. Ses yayıldığı ortamdan farklı akustik impedansı olan bir ortamın yüzeyi ile karşılaşır, açı değiştirerek geriye döner (yansır). Geriye yansıma miktarını, ara yüzeyi oluşturan dokuların akustik impedanslarının farkı belirler.

Akustik impedans (Z), sesin yayıldığı ortamın yoğunluğu (d) ve sesin ortamdaki hızına (V) bağlıdır (94).

$$Z = d \text{ (kg/m}^3\text{)} \times V \text{ (m/sn)} = Z \text{ (kg/m}^2\text{.sn)}$$

Büyük impedans farklılıkları olan ara yüzeylerde (kemik ve hava ara yüzeyi gibi) ses enerjisinin büyük kısmı yansıtılır. Daha az akustik impedans farkı oluşturduğu sınırdan ise (yağ ve kas dokusu) ses enerjisi çok az yansıtılarak yoluna

devam eder. Yayılma hızında olduğu gibi akustik impedans dokunun özelliklerine bağlı olup frekanstan bağımsızdır (96). Kısaca açıklamak gerekirse; Yansıma $R = (Z_2 - Z_1) / (Z_2 + Z_1)$ dir. Burada Z_1 ilk ortamın, Z_2 ise ikinci ortamın akustik impedanslarıdır. $R = 0$ olduğunda $Z_1 = Z_2$ olup hiç yansıma olmaz. $R = 1$ olduğunda Z_2 , Z_1 'den çok büyük olacağından tam yansıma olur. Hava ile yumuşak dokular arasında R yaklaşık 1 olduğundan R 'yi küçültmek için pratikte jel kullanılmaktadır (94).

2.3.6. Doku ile ultrasonik sesin etkileşimi:

Esneklik (elastisite), hücre ve moleküller arasındaki ilişki ve bağlanma şekilleri ile belirlenen bir doku özelliği olup, sesin yayılım hızını belirleyen en önemli faktördür. Doku esnekliği arttıkça, sesin dokudaki yayılım hızı azalır. Örneğin; yağ doku gibi esnek ve baskılanabilir bir dokuda sesin iletim hızı daha katı bir dokuya göre daha düşüktür (91).

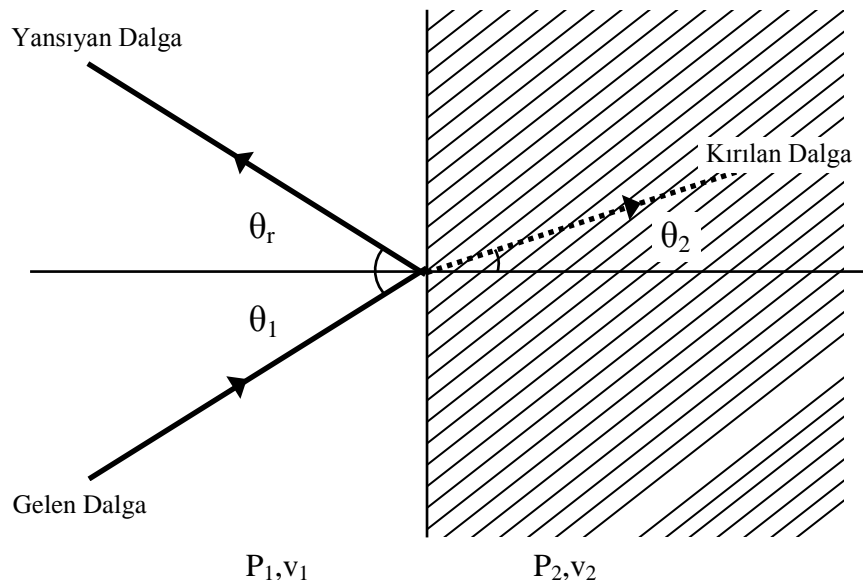
Ultrason cihazlarında yansıyan ses (yankı) kullanılarak görüntü oluşturulur. Akustik impedansı değişmeyen, tamamen homojen bir ortamdan geçen ses dalgası, yansıtıcı ara yüzeye rastlamadan yoluna devam eder. Farklı fiziksel özelliklere sahip dokular arasındaki sınırlarda akustik ara yüzeyler bulunur. Ses yayıldığı ortamdan farklı akustik impedansı olan bir ortamın yüzeyi ile karşılaşırsa açı değiştirerek geri göner, yani yansır. Geriye yansıma miktarını, ara yüzeyi oluşturan dokuların akustik impedanslarının farkı belirler (94).

Büyük impedans farklılıkları olan ara yüzelerde (kemik ve hava ara yüzeyi gibi) ses enerjisinin büyük kısmı yansıtılır. Daha az akustik impedans farkı olan sınırdan ise (yağ ve kas dokusu) ses enerjisi çok az yansyarak yoluna devam eder. Yayılma hızında olduğu gibi akustik impedans da dokunun özelliklerine bağlı olup frekanstan bağımsızdır (92).

Farklı yoğunluklardaki doku yüzeylerinden yansyarak geri gelen ultrases dalgalarının algılanması ultrasonografinin temelini oluşturur.

Ses ve doku arasındaki etkileşimler, yansıma, kırılma ve zayıflamadır. Optikteki ışığın yansıması ve kırılması ile kurallar akustik için de geçerlidir.

Şekil 6'da gelen dalgaların ayrı bir fiziksel ortama girdiğinde bir kısmının yansıması ve kırılması gösterilmiştir.



Şekil 6. İki Farklı Ortam (P) Yüzeyinde Yansıma ve Kırılma (97)

Yansıma : $\theta_1 = \theta_r$ dir.

θ_1 : Gelme açısı, θ_r : Yansıma açısıdır.

Yoğunluğu ayrı bir doku ile karşılaşan ultrases dalgalarının kırılarak ikinci bir ortama geçmeleri optikteki Snell Kuralına uygun oluşur.

$$\frac{\sin \theta_1}{v_1} = \frac{\sin \theta_2}{v_2}$$

$$\sin \theta_2 = \frac{v_2}{v_1} \sin \theta_1$$

Burada:

θ_1 Gelme açısı

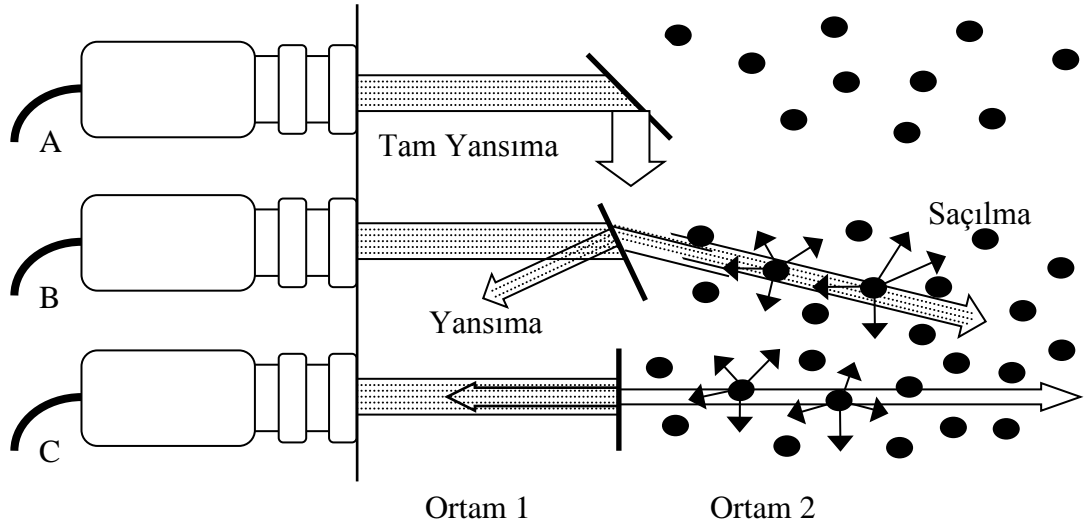
θ_2 Kırılma açısı

v_1 Ultrasesin birinci ortamdaki yayılma hızı

v_2 Ultrasesin İkinci ortamdaki yayılma hızıdır.

Şekil 6 'da görüleceği gibi $v_1 < v_2$ ise $\theta_1 < \theta_2$ 'dir. Diğer bir deyimle, ultrases dalgası az yoğun ortamdan çok yoğun ortama geçiyor demektir. Eğer ultrases demeti belirli bir açıda ikinci yüzeye gelirse tam yansıma olur, hiçbir dalga ikinci ortama geçemez. Bu açığa kritik açı denir. Snell yasasından vücut için $v_1 = 1540 \text{ m / sn}$, $\theta_2 = 90^\circ$ alınarak kemik için ($v_2 = 4080 \text{ m/ sn}$) kritik açı hesaplanırsa $\theta_1 = 22^\circ$ bulunur. Kritik açı yalnız $v_1 < v_2$ iken söz konusudur.

Ultrases dalgalarının yansıması ve kırılması düzgün ve büyük yüzeylerde olur. Ancak dokuların içinde benzeşik olmayan ve ayrı yoğunlukta yapılar mevcuttur. Ultrases demeti bu tür yapılara çarptığında saçılmaya uğrar ve yön değiştirir (Şekil 7).



Şekil 7. Ultrases Dalgalarının Yansıması, Kırılması ve Saçılması (97)

Yansıma (Refleksiyon) ve Saçılma:

Ses demetinin yansıma özelliğini belirleyen faktörler; akustik impedans, geliş açısı (insidans açısı), yüzeye dalga boyları arasındaki ilişki ve incelenecek dokunun yüzeyidir. Yansımanın miktarını akustik direnç farkı belirler. Bu fark ne kadar fazla ise yansıma o kadar fazladır. Yansımanın şeklini de doku yüzeyinin düzgünlüğü, sesin geliş açısı ve yansıtıcı yüzeyin sesin dalga boyuna göre boyutu belirler. Düzgün geniş bir yüzeye dik açıyla gelen ses dik açıyla, eğik gelen ses

geliş açısına eşit bir açıyla yansır. Bu şekilde yansımaya 'ayna yansımaları' denir. Yüzey düz değilse yansıma geniş açı ile her yöne doğrudur. Bu tür yansımaya 'diffüz saçılma' denir. Yansıtıcı yapılar sesin dalga boyunda ya da daha küçük ise, her yöne eşit olan (izotropik) Rayleigh saçılması meydana gelir (91). Bu saçılma organların karakteristik parankim görüntüsünü oluşturur. Saçılan ekolar çok zayıftır (92).

Kırılma (Refraksiyon):

Ses dalgasının bir ortamdan diğerine geçerken yön değiştirmesine kırılma denir (94). Eğer geliş açısı belirli değerin altındaysa ekonun daha düşük intensitedeki bir kısmı açısı değişerek yani kırılarak yoluna devam eder (07). Artefaktlara, çözünürlükte azalmaya, uzaysal bükülmeye (distorsiyona) neden olur (94). Kırılma ultrasonografik görüntüde bir oluşumun yerinin yanlış belirlenmesinin en önemli sebebidir . Yüksek frekanslı ultrases kullanıldığında kırılma azalır (98).

Soğurulma (Absorbsiyon):

Dalgasal enerji bir ortamda yayılırken enerji dönüşümü ve saçılması ile karşılaşır ve demet gittikçe zayıflar. Doku içinden geçmekte olan ultrases, enerjisinin bir kısmını doku atomlarına aktararak, onların vibrasyonuna, rotasyonuna ve ısınmasına neden olur. Ortam içindeki bazı yoğun merkezler de ultrasesin her doğrultuda saçılmasına sebep olur ve demet şiddeti azalır.

Soğurulma miktarı, ortama ve ultrasesin frekansına bağlıdır. Soğurulma, frekansla, dokunun sertliği ile ve kollajen miktarı ile doğru orantılı olarak artar. Yüksek frekanslı ultrases, düşük frekanslı ultrasese göre daha fazla soğurulur (92).

Zayıflama (Atenüasyon)

Atenüasyon, ultrases demetinin doku içindeki ilerleyişi sırasındaki absorpsiyonuna bağlı zayıflamasıdır. Başlıca ses demetinin frekansı ile ilişkilidir. Zayıflama (atenüasyon), ultrases demetinde soğurulma, saçılma ve yansıma sonucu olan enerji kayıplarıdır. Bunlardan en önemlisi, soğurulmadır. Sesin frekansı görüntünün çözünürlüğü ile çok yakından ilişkilidir. Sesin frekansı arttıkça doku içine emiliminin (atenüasyon) artması ve dokuya nüfuz etme (penetrasyon) yeteneği azalır. Bu nedenle daha derin dokuları görüntülemek için daha düşük frekanslı ses demetleri kullanmak gereklidir (92).

2.3.7.Ultrasonografi cihazlarının yapısı

1) Çevirici (transduser)

Ultrases, çevirici tarafından oluşturulur ve geri yansıyan ultrases de yine çevirici tarafından alınır. Elektrik enerjisini mekanik titreşimlere, mekanik titreşimleri de elektrik sinyallerine dönüştürmesine *piezoelektrik olay* denir. Bir piezoelektrik kristale gerilim uygulandığında, kristal uygulanan voltajın polaritesine, geometrisine ve ilk polarizasyonuna bağlı olarak boyuna, enine ya da

radyal olarak çevresine doğru genişler veya daralır. Bu daralıp genişlemeler sonucunda ultrases dalgaları meydana gelir.

Önceleri kuartz gibi doğal maddelerin kristallerinden yararlanılırken günümüzde PZT (Polycrystalized tetragonal Zirconia) ya da polarize edilmiş seramik kristaller kullanılmaktadır. Bu amaçla üretilmiş seramik disklere çevirici anlamına gelen *transduser* ya da *prob* adı verilir. Çeviriciler kurşun zirkonat-titanat gibi seramiklerden üretilir. Seramik disklerin kalınlığı ile üretilen sesin frekansı arasında ters orantı mevcuttur. Seramik kalınlığı azaldıkça frekans artar, frekans arttıkça dalga boyu azalır. İstenilen frekansta ultrases üretmek için uygun kalınlıkta seramik kristal seçilir. Kullanım amacına ve üretim şekline bağlı olarak transduserin içinde bir veya daha fazla sayıda kristal bulunabilir. İlk uygulamalarda birisi verici, diğeri alıcı olarak görev yapan iki ayrı kristal ve transduser bulunurken, günümüzde aynı kristal hem verici hem alıcı olarak kullanılmaktadır, bu da US'nin gerçek-zamanlı bir inceleme olmasını sağlamaktadır (94,96).

Günümüzde tanısal ultrasonografide kullanılan çeviricilerin hepsi gerçek zamanlı incelemeye olanak sağlar. Temelde iki tip ultrasonografik tarama metodu vardır: lineer ve sektör. Gerçek zamanlı çeviriciler, mekanik ve elektronik olarak iki gruba ayrılır. Elektronik tip çeviriciler, lineer, konveks, faz dizilimli ve aksiyel (radyal) çeviriciler olarak ayrılır (93,94).

Lineer dizilimli çeviricilerde bir çizgi üzerinde dizilmiş ve sayıları 64 ile 200 arasında değişen kristaller bulunur ve bunların aynı anda uyarılmasıyla oluşan ultrases demeti ile tarama yapılır. Lineer dizilimli çeviriciler, ardışık lineer ya da segmental lineer uyarılı olabilir. Segmental uyarılı çeviriciler, eş zamanlı çeviricilere göre daha fazla görüntü çizgisi oluşturduğundan daha kaliteli görüntüler elde edilir. Lineer çeviricilerde bulunan düşük lateral çözünürlük, akustik odaklama ile aşılmaya çalışılır (93,94).

Konveks dizilimli çeviriciler ise sektör tarama formatı oluşturan bükük bir tarama yüzeyi boyunca lineer dizilimli kristallerden oluşurlar (93,94).

Faz dizilimli çeviricilerde, çevirici elemanları küçük zaman aralıklarıyla kademeli olarak uyarılır ve görüntüleme alanı süpürülür tarzda taranır. Bunlarda ultrasesin yayılması sektör şeklindedir. Özellikle interkostal boşluklar ve fontaneller gibi zor lokalizasyonlarda görüntüleme kolaylığı sağlar ancak lineer dizilimlere göre pahalıdır (93,94).

Aksiyel (radyal) çeviriciler; endoluminal ve intrakaviter görüntüleme için kullanılan ufak ve çok sayıda kristalin merkezi bir eksen etrafında silindirik düzenleme ile yerleşmesi ile oluşurlar. 360 derecelik görüntü elde edilebilmektedir (93,94).

2) İşlem birimi ve zaman sayacı:

Görüntülemeye hazır hale gelen bilgilerin genel bir CRT (Cathode Ray Tube), ya da LCD (Liquid Crystal Display) ekran yardımıyla görüntülediği birimdir. Renkli görüntüleme yapılabileceği gibi, gri seviyeler biçiminde (siyah-beyaz) de görüntüleme yapılabilir. Ekranda görüntü dondurmak, filtreleme işlemleri yapmak, iki görüntüyü yan yana izlemek ve üç boyutlu görüntü oluşturmak mümkündür.

3) Kayıt ünitesi:

Ultrasonografide görüntü çeşitli şekillerde basılabilir ya da kaydedilebilir:

Polaroid kamera,

Multiformat kamera,

Videoteyp kayıt cihazı,

Optik ya da lazer kameralar,

Hard disk, Hafıza kartları

Kompakt disk.

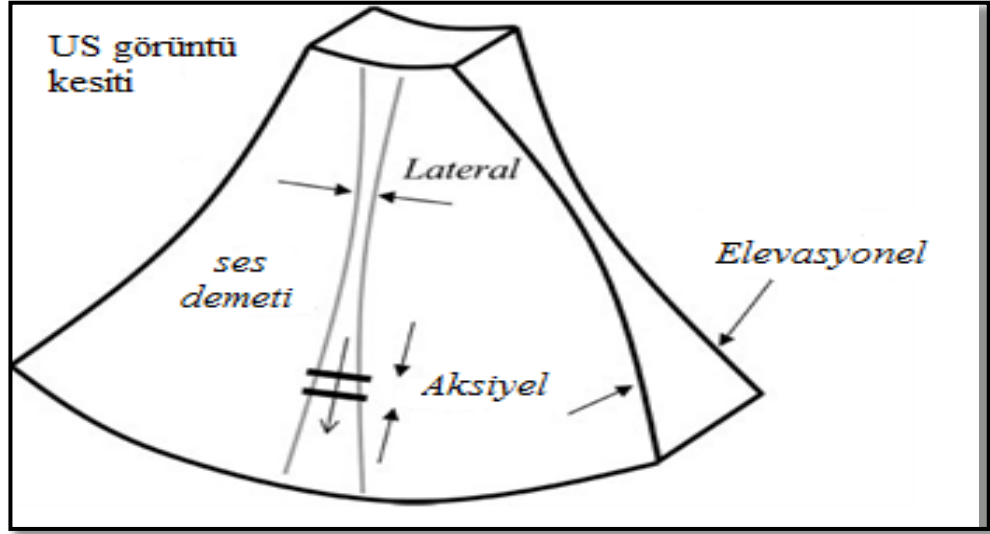
2.3.8.Ultrasonografide görüntü kalitesi

Uzaysal Çözümleme (rezolüsyon):

Uzaysal çözünürlük, cihazın yan yana iki noktayı ayırt edebilme gücünü gösterir. Aksiyel, lateral ve elevasyonel çözünürlük olmak üzere üç tip çözünürlük vardır (91,93).

a) Aksiyel çözümlenme:

Ses dalgasının izlediği yol boyunca iki farklı noktayı ayırt edebilme yeteneğidir. Aksiyel çözünürlük fizik ilkelerine göre iki ayrı doku arasındaki uzaklık, gönderilen vurunun dalga boyunun yarısından fazla ise görüntülenebilir. Frekans arttıkça, puls süresi kısalır ve aksiyel çözümlenme artar. Aksiyel çözümlenme vurunun süresi, dalga boyu ve frekansı ile ilişkilidir. Derinlikten bağımsızdır (91,93).



Şekil 8. Lateral, aksiyel ve elevasyonel çözümlenmenin şematik gösterimi. (92)

b) Lateral çözümlenme:

Sesin dalgasına dik düzlemdeki iki noktayı ayırt edebilme yeteneğidir. Lateral çözünürlük, transduserin çapı ve odaklanmasından etkilenir. Çevirici boyutu arttıkça ve/veya frekans arttıkça yakın zon uzar, kolimasyon artar ve lateral çözünürlük artar (91,93).

c) Elevasyonel (Azimuth) çözümleme:

Kesit kalınlığı yönündeki çözünürlüğü tanımlar. Çevirici elemanların yüksekliğince belirlenir. Kullanıcı bağımlı değildir. Lateral ve elevasyonel çözümleme aksiyel çözümlemeye göre çok daha zayıftır (91,93).

Kontrast Çözümleme(rezolüsyon):

Kontrast, sinyal amplitüdündeki farktır. Kontrast çözümleme gücü ekonun amplitüdü ile dokunun zayıflama değeri tarafından belirlenir. Bu nedenle uzaysal çözümlemeyi arttıracak olan frekansın yükseltilmesi ile eko amplitüdünü yükseltecek olan frekansın düşürülmesi arasında bir denge kurulması zorunludur(91).

2.3.9. Ekoların (yansımaların) kontrol mekanizmaları

Ultrasonografik görüntü elde etme esnasında görüntünün özelliklerinin bazıları kontrol edilebilir niteliktedir. Bunlar frekans, görüntülenen derinlik, çevirici tarafından sağlanan enerji, gri tonlarının aralığının ayarı, ekoların amplitudunun derinlikten bağımsız ve/veya bağımlı olarak ayarlanmasıdır. Frekansı arttırmak penetrasyonu azaltsa da rezolusyonu (çözümlemeyi) arttırmaktadır. Görüntünün belli bir derinliğe odaklanması magnifikasyonu mümkün kılmaktadır. 'Gain' ayarı belli bir derinliğe bağlı olmaksızın amplitud kontrolünü sağlamakta olup artırılması düşük şiddetteki ekoların fark edilebilirliğini arttırmaktadır. Ancak başta lateral rezolusyonda olmak üzere kayıp

meydana getirmektedir. Belli bir derinlikten gelen ekonun güçlendirilmesi ise TGC (time-gain compensation) ile sağlanmaktadır. Gri tonlama aralığının ayarlanması en parlak ve koyu noktalar arasındaki farkı değiştirerek kontrastın değişmesini sağlar. Görüntü kalitesinin artırılması gri skala ayarının artırılması ile sağlanabilir (93).

2.3.10. Ultrasonografik gösterim metodları (Mod)

Ultrasonografik dalgaların gönderilmesi ile dokulardan elde edilen sinyaller monitörde üç değişik biçimde gösterilir.

-A-MOD (Amplitüd modu):

A mod ya da amplitüd modu, dikey ekseninde dönen eko sinyallerinin amplitüd gücünü ve yatay ekseninde zamanı (mesafe) gösteren tek boyutlu görüntü oluşturur. Bunlar grafikler halinde monitörde gösterilir. Ölçüm değerleri niceldir (94,96).

-M-MOD (“Motion”, Hareket modu):

Hareketli yapılardan yansıyan dalgalar yatay ekseninde zaman, dikey ekseninde ise derinlik grafiği şeklinde monitöre aktarılır. Daha çok ekokardiyografi sırasında kardiyak fonksiyonların izlenmesinde kullanılır (94,96).

-B-MOD (“Brightness”, Parlaklık modu):

Ekolar dikey yön değiştirmeler yerine parlak noktalar olarak görüntülenir. Noktanın parlaklığı yansıyan dalganın şiddeti ile doğru orantılıdır. Eko amplitüdleri gri skalada kodlanarak görüntü elde edilir. B-mod taramanın geçmişten günümüze gelen iki farklı yöntemi vardır. Bunlar; hareketsiz kesit görüntülerin alındığı compound tarama ve günümüzde yaygın olarak kullanılan gerçek zamanlı tarama taramadır (94,96).

2.3.11.Ultrasonografik artefaktlar:

Artefakt; var olmayanın var, var olanın ise yok gibi görülmesine, var olanın farklı boyut, parlaklık ya da lokalizasyonda izlenmesine neden olan sinyallerin radyolojik adıdır (99).

US görüntüleri bazı fiziksel varsayımlar üzerine oturur. Bunlar:

- 1) Ses düz bir çizgi boyunca yayılır.
- 2) Ses hızı sabittir.
- 3) Her reflektör tek eko üretir.
- 4) Kesit kalınlığı son derece incedir.

Bu varsayımlar çoğu zaman doğrudur. Ancak bu varsayımlardan sapıldığında artefaktlar oluşur (91).

Reverberasyon artefaktı, normalde eko tek bir yansıma sonucunda çeviriciye ulaşır ve ekonun kat ettiği yolda harcanan zaman derinlik bilgisini elde

etmemizi sağlar. Ancak iki paralel yerleşimli güçlü yansıtıcı yüzey varlığında ses demeti eko çeviriciye dönmeden önce tekrar tekrar dokudaki yansıtıcı yüzeye çarpar ve çok sayıda eko halinde çeviriciye döner. Çok sayıda eşit uzaklıktan gelen yansımalar reverberasyon artefaktını oluşturur (99). Pelvis incelemesinde mesanede ya da üst batın incelemesinde safra kesesi ön duvarında reverberasyon artefaktı ile karşılaşılabilir. Pozisyon ile yer değiştirmemesi, yer çekiminden etkilenmemesi eko şiddetinin derine doğru azalması gibi özellikleri sayesinde ayırt edilir (94).

Kuyruklu yıldız artefaktı da bir tür reverberasyon artefaktıdır. İki yansıtıcı yüzeyin çok yakın konumlu olması ve attenuasyona ikincil azalan eko amplitudlerinin azalan genişlikte çeviriciye ulaşması ile oluşur. Reverberasyon artefaktından farkı üçgen konfigürasyonlu olmasıdır (99). Safra kesesi duvarındaki kolesterol polipleri buna örnektir . (94).

Ring-down artefaktı da kuyruklu yıldız artefaktına benzer. Oluşum mekanizması hava kabarcığında sıkışan sıvıda sesin tekrarlayan rezonansına bağlı olup gazın arkasında gelişen paralel çizgilenmeler şeklinde izlenir (99).

Ayna artefaktı, ultras ses demetinin güçlü ve düzgün bir yansıtıcı yüzeyle karşılaşması sonucu ortaya çıkar. Güçlü yansıtıcı yüzeyler arasında diyafram, kemik ve plevra sayılabilir. Güçlü yansıtıcı yüzeye yakın yerleşimli lezyonlar yansıtıcının arkasında da varmış gibi izlenir (99).

Kırılma (refraksiyon) artefaktı, ultrases demeti sesin farklı hızda yayıldığı iki komşu farklı yoğunluk ve elastisitede dokudan geçerken ortaya çıkar. Ses hızlı yayıldığı solid ortamdan kistik ortama geçtiği sırada, ses demeti konverjans, tersi durumumda da diverjans göstererek kırılıma uğrar. Karaciğer parankimin ekoları safra kesesi tabanında lokalize olarak safra çamuru görünümüne neden olabilir (91).

Duplikasyon artefaktı, kırılmaya bağlı bir artefaktır. Örneğin; obez hastaların abdominal incelemelerinde karın ön duvarındaki yağ dokusu ile rektus kası arasındaki yüzey tarafından oluşturulan kırılmaya bağlı olarak, tübüler yapılar çift görülebilir. Yapıların olduğundan daha büyük ya da çift görülmesine neden olur (99).

Akustik yankı artımı (güçlenme) artefaktı, ultrases demetinin, içinden geçtiği doku tarafından komşu dokulara göre daha az zayıflatıldığında ortaya çıkar. Daha çok içi sıvı dolu yapıların gerisinde ortaya çıkar. Sıvı dolu yapının arkası, yankı artımı nedeniyle hiperekojen olarak izlenir (99).

Akustik gölgelenme artefaktı, ultrasesin büyük oranda geri yansıtılması (kemik doku, taş) ya da soğurulması (fibrozis, yağ içeren yapılar) sonucunda görüntülenmek istenen yapının arkasında eko oluşturmeyen siyah bant şeklinde görünüm (akustik gölge) oluşur. Böbrek ve safra kesesi taşları, meme dokusunda Cooper, karaciğerde teres hepatis ligamanları arkasında oluşan gölgeler bu artefakta örnektir (94).

Kesit kalınlığı artefaktı, ses demeti kalınlığı incelenen bölgedeki kistik oluşumun genişliğinden daha fazla olduğunda, ses demetinin bir kısmı kesit planı dışındaki yapılara çarpıp kist içine doğru projeksiyon göstermektedir. Bu durumda kistik alan içinde çamur-püy benzeri görünüm oluşmaktadır. Kazancın düşürülmesi ya da uygun odaklama ile önlenebilen bir artefaktır (94).

Aks dışı artefaktı, ses demetinin ilerleyişi sırasında demetin yoğunluğu merkezden çevreye doğru azalır. Yoğunluk odak zonunda en yüksektir. İnceleme derinliğinde ses dalgasına ait odaklanmanın tam olmadığı durumlarda oluşur. Akustik gölge varlığının önemli olduğu durumlarda (böbrek ve safra kesesi taşları gibi) akustik gölgenin ortaya çıkması için çeviricinin fokus zonu iyi ayarlanmalıdır (94).

Hız ötelemesi (speed displacement) artefaktı, ses hızının farklı olduğu dokuların yanlış yerde görüntülenmesidir. Örneğin fokal yağlı bir karaciğer alanından geçen sesin hızı normal karaciğer dokusuna göre daha fazla olduğundan yağlı dokunun komşuluğundaki diafragma parçası daha farklı derinlikteymiş gibi yorumlanarak kırılmış izlenimi verir (94).

2.3.12.Ultrasenin biyolojik etkileri

Termal etkiler

Çok yüksek şiddete sahip dalgalar dokulardan geçerken moleküllerde

oluşturdukları ajitasyon ve relaksasyon süreçleri doğrultusunda dokularda ölçülebilir ısı artışları olabilmektedir. Isı artışı sonucunda membranlarda yapısal değişiklikler ve biyokimyasal reaksiyonlarda hız değişiklikleri ortaya çıkar.

Kavitasyon etkisi

Ultras ses ısı artışı olmadan da makromoleküler ve hücresel düzeyde fonksiyonel değişikliklere neden olabilmektedir. Bu değişiklikler genellikle kavitasyon fenomeni ile ilişkilidir. Moleküler relaksasyon kuvveti çok güçlü ise gaz kabarcıkları ve kaviteler oluşabilir. Kavitasyon moleküler bağların kopmasına ve ortamda H⁺ ve OH⁻ gibi serbest radikallere ayrışmasına neden olabilir.

Visköz stresler

Visközitesi farklı iki doku arasındaki yüzeye ultrason dalgaları çarpınca stres olarak tanımlanan bir kuvvet ortaya çıkar. Bu kuvvet komşu hücre tabakalarında küçük miktarda sıvı hareketine neden olabilir.

Günümüzde diagnostik amaçlı kullanılan ultras ses şiddetleri ve inceleme süreleri sonunda insanlar üzerinde herhangi bir biyolojik etki bildirilmemiştir. Deneysel çalışmalarda ancak 100 W/cm² gibi çok yüksek şiddette uzun süre uygulanan ultras ses dalgalarının dokularda zararlı etkileri olduğu bildirilmiştir.

2.3.13.Doppler ultrasonografi

Yüksek frekanslı bir ses dalgası doğrudan bir ara yüze çarparsa, yansıyan ses dalgası gönderilen ses dalgasıyla aynı frekans ve dalga boyuna sahiptir. Ancak hareketli bir kaynak aracılığı ile ya da hareketli bir yüzeye gönderilen ses dalgaları yansırken frekans değişikliğine uğramaktadır. Yüksek frekanslı ses dalgasını damar içinde akan kan üzerine gönderdiğimizde, kan hareketinden dolayı gönderdiğimiz ultrases dalgasının frekansı değişecektir. Frekanstaki değişim yansıtmayı gerçekleştiren yüzeyin hızı ile doğru orantılı olup buna *Doppler etkisi* denir. Bu değişiklik hareketli yüzeyin;

–Hızına,

–Yönüne,

–Transduserin konumuna bağlı olarak değişir.

Doppler etkisi; gözlenen bir nesneye gönderilen ultrasesin frekansıyla geri dönen frekansın sinyali arasındaki farktır. Bu frekans farkının nedeni hareket olup hareket kaynak, gözlenen nesne ya da ikisinden de kaynaklı olabilir. Gözlenen nesnenin kaynağa doğru hareket etmesi gönderilen ultrasesin frekansının artmasına, tersi ise azalmasına neden olur. Frekanstaki bu değişim;

$$\Delta F = 2 \times V \times f_0 \times \cos\theta / c$$

Formüldeki; ΔF , Doppler kayma frekansı
 V , Kaynağın hızını
 $\cos \theta$, Doppler açısı
 c , Sesin dokudaki ortalama hızı (1540m/sn)
 f_0 , Gönderilen ultrases dalgası frekansıdır.

Doppler denkleminde dikkati çeken önemli parametre “ θ ” açısıdır. Bu açı, akımın yönü ile ultrases demeti arasındaki açıdır. Kosinüs değeri olarak hesaplanan bu açı 90° 'ye yaklaştıkça Doppler kayması küçülecek, 90° 'de sıfırlanacaktır. Klinikte kullanılan Doppler frekans kaymaları duyulabilir frekanslardadır (0.2–15 KHz). İşitebilen bu ses, kişi tarafından duyularak analiz edilebilir ve deneyim ile birçok akım karakteristiği tanımlanabilir.

Altmış derecenin üzerindeki açılar için Doppler açısının kosinüsü daha büyük oranda değiştiğinden, doğru açı düzeltmesi için Doppler ölçümlerinin 60° 'in altında yapılması gerekir. Altmış derecenin üzerinde, Doppler açısındaki görece küçük değişiklikler $\cos\theta$ 'da büyük değişikliklere neden olur, bu nedenle Doppler açısı ölçümünde küçük bir hata hız ölçümünde büyük değişikliklere neden olabilir (96) .

Doppler yöntemleri

Sürekli dalga Doppler, spektral Doppler, renkli Doppler ve Power Doppler gibi birkaç farklı Doppler ultrasonografi yöntemi vardır.

Renkli Doppler

Radyolojik uygulamalarda en sık kullanılan Doppler yöntemi, renkli Doppler ultrasonografidir (RDUS). Bu yöntemde, Doppler ölçümünden elde edilen akım bilgisi, B-Mod görüntü ile birlikte gösterilir. Renkli görüntüde her piksel için akım hızının belirlenmesi, özel sinyal işleme devreleri ile gerçekleşir. Bunlardan en sık kullanılanı korelasyon dedektörleridir. Dokuya paketler halinde gönderilen ses demetleri, seçilmiş birkaç hedeften geri döner. Bunların her biri için hesaplanan Doppler kaymaları bilgisayarda farklı değerlere ve farklı renk kodlarına atanır. Sinyal fazı, hareketin varlığı ve yönü hakkında bilgi sağlar. Sinyal frekansındaki değişiklikler hedefin hızı ile ilgilidir. Görüntüde izlenen renkler akımın yönünü yansıtmaktadır. Transduserden uzaklaşan akımlar mavi, yaklaşan akımlar ise kırmızı ile gösterilir. Renk ne kadar parlaksa akımını görece hızı o kadar yüksektir .

Sürekli Dalga (Continuous wave CW) Doppler

Bu yöntemde transduser birbirine küçük bir açıyla bakan komşu iki kristalden yapılmıştır. Kristallerden biri sürekli ses dalgası üretirken diğeri sürekli dinleme yapar. Tüm hareketli yansıtıcıların Doppler kaymaları toplanır. Frekans kaymalarına çok duyarlı olmasına rağmen, ses dalgaları kesintisiz olduğundan aksiyel çözünürlüğünün olmaması, yani sesin geldiği yeri saptayamaması önemli bir dezavantajdır. Yüksek frekanslı sürekli dalga Doppler transduserler, düşük frekanslara göre daha duyarlıdır ve “aliasing” oluşmaz (94,96).

Spektral (Pulsed wave PW) Doppler

Burada ses dalgalarını darbeler (pulslar) şeklinde gönderen ve alan bir transduser vardır. B-Mod görüntüleme ile birlikte kullanıldığında duplex Doppler adını alır. Bu yöntemde ultrases demeti aralıklı olarak gönderilir ve Doppler bilgileri kısa bir zaman aralığı içinde örneklenir. İşlemci geri dönen ses dalgasındaki Doppler kaymasını tespit eder. Faz değişikliğinden hareketin yönünü, frekans değişikliğinden hareketin hızını hesaplar ve gösterir. Seçilen alandan dönen ekolardan çıkarılan ses frekans farkı, monitörde B-Mod görüntüsünün yanında hız (cm/sn)-zaman ya da frekans-(KHz)- zaman grafiği şeklinde gerçek zamanlı olarak belirlenir. Pratikte hız-zaman grafiği kullanılır.

Spektral incelemede, monitörde spektral analiz ve B-mod görüntüsü bulunduğu kan damarlarının durumu da değerlendirilir. Ayrıca B-mod görüntülerde gösterilemeyecek kadar küçük damarlarda akım ölçülebilir ve daralmalar daha duyarlı saptanabilir. Kan akımının yönü, yatay çizginin alt ve üst tarafları ile belirlenir. Transduserden uzaklaşan kan akımı çizginin üstünde, tersi altında izlenir. Akım içindeki hız dağılımı spektrumun genişliğini belirler. Ayrıca maksimum hız, ortalama hız gibi akıma ait birçok sayısal değer ölçülebilir (94) .

Harmonik Görüntüleme

Ses dalgası doku içinden geçerken dokuyu komprese ve ekspanse ederek yayılır. Komprese edildiği durumda doku sesi daha hızlı iletirken, ekpanse olduğu

durumda daha yavaş iletir. Yani doku içinde ilerleyen sesin doku ile etkileşmesi sonucunda belli derinlikten sonra sesin yüksek basınçlı komponentinin düşük basınçlı komponentinden farklı hareket etmesi ile lineer yayılımı bozulmuş olur. Bu lineer olmayan yayılım sonucu ortaya çıkan ve başlangıç frekansının katları şeklinde olan değişik frekanstaki ses enerjisine *Doku Harmonikleri* denilmektedir.

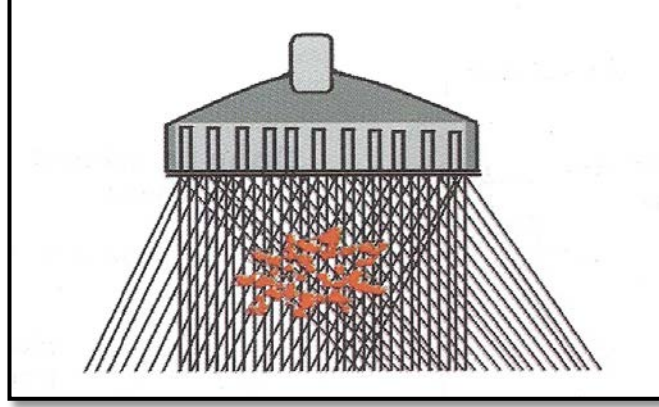
Çevirici alıcı konumunda başlangıçta dokuya gönderdiği sesin frekansından çıkarılıp, dokuda oluşacak bu harmoniklerin frekansına göre ayarlanırsa birçok artefaktan da arındırılmış görüntüler oluşacaktır. Harmonik demetler probdan çıkan ses demetinden daha dar olduğu için harmonik görüntüleme gürültü ve saçılma da daha azdır.

Ancak dokuya yakın bölgelerde harmonik oluşturabilecek etkileşim olmadığından ve çok derin bölgelerde de ses enerjisi dokular tarafından emilip azaltılacağından bu bölgelerde harmonikler oluşmaz.

Bileşik (Compound) Görüntüleme

Ultrasonografide ses demeti küçük ve düzensiz yansıtıcı yüzeyler tarafından saçılmaya uğratılabilir. Bu saçılma sonucu çeviriciye geri dönen sesin çeşitli açılardan ulaşanları ile düzgün yansıtılarak ulaşanları birbiri ile girişim yaparak benekli görüntüler meydana gelmesine neden olabilir. Bu benekli

görünüm bazen solid-kistik ayrımını engelleyebilecek düzeyde olabilmektedir. Bu durumdan kurtulmak için *Uzaysal Compound* yöntemi kullanılır (şekil 6) .



Şekil 9. Bileşik (Compound) Görüntülemenin Şematik Gösterimi . Kaynak 94'ten faydalanılmıştır.

Bu yöntemde ses demeti birden fazla açı ile hedef dokuya gönderilir. Bu şekilde aşırı saçılmaya neden olan düzensiz yüzeyli hedefin hemen her bölgesine yaklaşık dik açı ile ses demetinin isabet ettirilmesine ve düzgün bir yansıma sağlanmasına çalışılır. Oluşan görüntü genelde saçılmanın neden olduğu beneklenmeden kurtarılmış olur. Ancak akustik gölgelenme de ortadan kalkacağından tanı hataları olabilir. Bu nedenle konvansiyonel yöntemle beraber kullanılmalıdır (94,96) .

Atım Tekrarlama Frekansı (Pulse Repetition Frequency, PRF)

Ses enerjisi vücuda yüksek şiddette kısa süreli vurular halinde ve uygun atım tekrarlama frekansı (pulse repetition frequency) ile gönderilir. Atım

tekrarlama frekansı, yeni bir darbe (pulse) üretiminden önce sinyallerin maksimum derinliğe ulaşip transdusere geri dönebilmesi için yeterli zaman bırakacak frekansta olmalıdır (96). Doğru ölçümlene yapabilmek için doku içine gönderilen darbe geri dönmeden yeni bir darbe gönderilmemelidir. PRF, ölçülecek Doppler kaymasının en az 2 katı olmalıdır. Ayarlama otomatik ya da elle yapılabilir. Doppler frekansını arttırmak için PRF ya da Doppler açısı yüksek değerlerde tutulmalıdır.

Optimal kalitede bir renkli Doppler incelemesi için pek çok parametrenin bilinçli bir şekilde kullanılması gerekmektedir. Doğru görüntüleme tekniği ve görüntü kalitesini arttırıcı teknik bilgiler sayesinde pek çok artefakt engellenebilmektedir (94).

Power Doppler

Doppler sinyallerinin şiddetini renk bilgisi olarak gösteren bir yöntemdir. İlk yıllarda amplitüd–kodlama renkli Doppler, US anjiyografi gibi çeşitli isimler kullanılsa da günümüzde Power Doppler ultrasonografi ismi tercih edilmektedir.

Renkli Doppler ultrasonografide görüntüyü oluşturan temel prensip Doppler kayması iken Power Doppler’de ise sinyalin gücüdür. Power Doppler ultrasonografide yankı sinyalinin gücü, örnekleme hacmi, örnekleme hacmindeki eritrosit yoğunluğu ve inceleme alanı ile transduser arasında kalan dokuların zayıflamasına bağlıdır. Derinlik arttıkça alınan sinyalin şiddeti düşer ve yöntemin

duyarlılığı azalır. Kodlama genellikle sadece kırmızı renk kullanılarak yapılır. Sinyallerin gücü renkte parlaklık ve sönme olarak görülür. Yüksek sinyal şiddeti sarıya doğru açılırken düşük şiddetli sinyaller koyu kırmızı olarak izlenir.

Power Doppler inceleme, spektral ve renkli Doppler uygulamalarından farklı olarak akım yönü ve hızı ile ilgili bilgiler içermez. Yalnızca akım olan ve akım olmayan alanları ayırabilir. Doppler açısına bağımlı olmadığından “aliasing” artefaktı izlenmez, gürültü azalır. Gürültünün az olması nedeniyle düşük akım duyarlılığı renkli Doppler ultrasonografiden fazladır. Özellikle darlık ve geri kaçışların daha iyi gösterilmesinde yararlıdır. Renal transplantların takibinde, normal böbrek damarlanmasında, perfüzyon ve kortikal akımların gösterilmesinde oldukça faydalıdır. Ancak Doppler bilgileri daha uzun sürede elde edildiğinden harekete karşı hassastır. Nefes tutamayan hastalarda, kalp, akciğer ve büyük damarlara komşulukları gibi hareketlerin fazla olduğu bölgelerde faydası sınırlıdır (94).

Doppler Ultrasonografide Akımın Değerlendirilmesi:

Kantitatif: Akım hızı ve hacmi ölçülür. Hacim (ml/dak), ortalama hız (cm/sn) x damar kesit yüzeyi (cm²) olarak hesaplanır.

Kalitativ: Akımın varlığı, yönü ve karakteristiği değerlendirilir.

Yarı kantitatif: Rezistivite indeksi, pulsatile indeksi ve pik sistolik hız/diyastol sonu hız indeksi bu gruptadır. Akıma karşı tüm etkenlerden kaynaklanan dirençlerin toplamı olan impedansı değerlendirmek için kullanılır.

Rezistivite indeksi = Pik sistolik hız-diyastol sonu hız / pik sistolik hız formülüyle hesaplanır (94).

2.3.14. Us-Elastografi fiziği

Esneklik katsayısı:

Bir kuvvet etkisi altında biçim değişimine uğrayan, ancak kuvvet ortadan kalktığı anda ilk biçimine tam dönebilen maddelere *esnek (elastik)*, kuvvet etkisi altında biçim değiştirmedikleri varsayılan maddelere ise *katı (rijit)* madde adı verilir. Kuvvet etkisi altında biçim değiştirdikten sonra ilk haline dönmeyen maddelere de *plastik* maddeler denir. Her katı madde için biçim değişikliğinin esnek olduğu bir sınır vardır. Aynı madde küçük kuvvetler etkisinde esnek şekil değişmelerine uğrarken büyük kuvvetler etkisinde plastik şekil değişikliğine de uğrayabilir.

Her türlü biçim değiştirmesinde, maddeyi oluşturan atom ve moleküllerin yer değiştirmeleri söz konusudur. Katılardaki esnek biçim değiştirmeler sırasında atomlar arası bağlar kopmaz, yeni bağ oluşmaz, atomlar arası uzaklık değişir (100).

Dokulardaki kuvvet deformasyon ilişkisini, Hooke yasasındaki yayın ucuna bağlanan yük sabit kaldığında yaydaki uzama miktarının yayın sertliğine bağlı olarak değişmesi prensibi ile açıklamak mümkündür. Bir doku eğer saf elastik özellikte ise Hooke yasasındaki prensip yani stresin gerinim ile ilişkisi;

Gerinim (strain) = Stres / Esneklik katsayısı bu denklemdedir gibidir. Birim yüzeye uygulanan kuvvete stres, meydana getirdiği bağıl şekil değişikliğine gerinim (strain), bu iki nicelik arasındaki orana esneklik katsayısı denir (101).

Literatürde, elastogram elde etmek için kullanılan birkaç farklı yöntemden bahsedilmektedir. Bu yöntemlerin ortak yönleri, dokuların esneklik ve sertliklerini belirleyen Young modülü (katsayısı), kayma ya da sıkışma esnekliklerinin sayısal değer verecek şekilde hesaplanmasıdır. Farklı çalışmalarda bu sabitlerin bir ya da birkaç tanesinin kullanılması ile elde olunmuş elastogram örnekleri verilmektedir. Esneklik katsayısı, en doğru şekilde Young tarafından ifade edildiğinden günümüzde *Young katsayısı (Young modülü)* olarak da bilinmektedir (102,103). *Young katsayısı*, dokulardaki longitudinal kuvvetler sonucu oluşan longitudinal deformite miktarını ölçmeyi sağlar. Young katsayısı yumuşak dokularda 1-100 kPa arasında değişmektedir (104). Young modülü değeri incelenen yapının şekil ve boyut özelliklerinden bağımsız olduğu için dokuların kendisinden çok fonksiyonel özellikleri hakkında bilgi vermekte ve elastiklik değerleri farklı olan dokular arasında kıyaslama yapılmasına da olanak sağlamaktadır (100,102,103).

Tablo 2’de Bazı maddelerin Young modülleri verilmiştir.

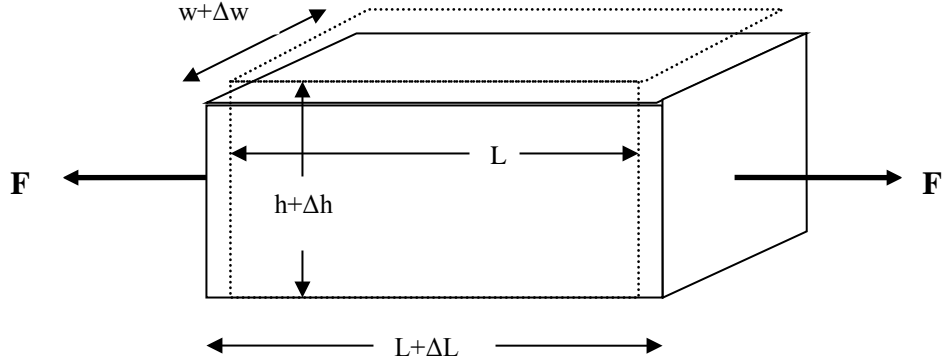
Tablo 2. Bazı maddelerin Young modülü değerleri (100)

Madde	Young Modülü (N/m²)x10⁹
Kemik	16
Cam	70
Çelik	200
İpek	6
Lastik	0.003

Poisson Oranı: Blok biçimli bir madde bir doğrultuda F kuvveti yardımıyla uzatılırken, bu kuvvete dik doğrultularda sıkışmaya uğrar. Yükseklik (h) ve genişlikteki (w) bağıl değişmelerin ($\Delta h/h$ ve $\Delta w/w$), boyca değişme ile ilişkili olarak;

$$\frac{\Delta h}{h} = -\frac{\Delta w}{w} = \sigma \frac{\Delta L}{L}$$

şeklinde yazılabileceği gösterilmiştir. Burada σ madde özelliğidir ve **Poisson oranı** olarak isimlendirilir (100, 104).



Şekil 10. Blok biçimli madde (100)

Sıkışma Esnekliği: Her tarafından bir basınç altında sıkıştırılmaya çalışılan bir maddenin hacmi bağıl olarak azalır ve hacim zorlanması ($\Delta V/V$) basınçla orantılıdır:

$$P = \frac{B \Delta V}{V}$$

P: Basınç, V: Hacim, B: Sıkışma esnekliği modülü (*Bulk Modulus*)(100, 104)

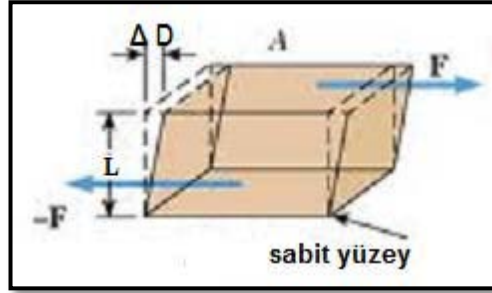
Sıkışma esnekliği modülünün katılarda;

$$B = \frac{Y}{(1 - 2\sigma)}$$

olduğu gösterilmiştir. Sıkışma esnekliği modülünün (B) tersine ortamın *sıkıştırılabilirliği* denir. Katı maddelerin esnekliği genellikle Y ve B cinsinden belirtilir.

Katılarda, uzama ve sıkışma şeklindeki esnek şekil değişiklerinden başka, *eğilme* ve *bükülme* esneklik şekil değişimleri de tanımlanabilmekte bunlara ait parametreler de Young modülü ve Poisson oranı cinsinden yazılabilmektedir (100).

Kayma Esnekliği



Şekil 11. Kayma geriliminin şematik gösterimi (105).

Kübik bir blok cismin S alanlı üst yüzeyine teğet F kuvveti uygulandığında; $\gamma = F / S$ oranına *kayma gerilimi* (*shear stress*) denir. Bu zor karşılığında blokta şekildeki gibi bir deformasyon olur. *Kayma gerinimi* (*shear strain*) ise;

$$\theta = \frac{\delta}{L} = \frac{\sqrt{2} \Delta D}{L} = 2 \frac{\Delta D}{D}$$

şeklinde yazılmaktadır.

Stres–gerinim ya da gerilim-gerinim (stress-strain) ilişkisi; $\gamma = \mu \cdot \theta$ şeklinde yazılabilir ki *kayma modülü (shear modulus* bazen *katılık (rijitlik) katsayısı* da denir) μ ,

$$\mu = \frac{Y}{2(1 + \sigma)}$$

olarak ifade edilir.

Homojen ve izotropik maddelerin tüm esneklik özellikleri Y ve σ sabitleri cinsinden ifade edilebilmektedir. Biyolojik maddelerin yapıları viskoelastik, anizotropik ve sıkıştırılmaz olarak kabul edilebilir (100, 104).

Esneklik katsayısı, incelenen dokunun şekil ve boyut özelliklerinden bağımsızdır. Dokunun mekanik özellikleri hakkında bilgi verir ve esneklikleri farklı olan dokular arasında kıyaslama imkanı sağlar. Bir dokunun esneklik katsayısı ne kadar fazla olursa yani ne kadar sertse uygulanan stres karşısında o kadar az şekil değiştirecektir. Esneklik katsayısı az olan yani yumuşak olan dokularda ise, şekil değişikliği (gerinim) daha fazla olacaktır ve bu şekil değişikliği stres ile doğru orantılı olarak artacaktır.

Dokuların esneme miktarları arasındaki farkı saptayabilmek için, kompresyon elastografisinde belli bir kuvvet ile o doku üzerine dik bir şekilde ve sürekli olarak bası uygulanır ve dokular bu bası etkisine sertlik derecelerine göre cevap verirler. Sert dokularda esneme ve gerinim miktarı daha az iken, yumuşak dokularda daha fazladır (8).

Elastisite, elastografi, sonoelastografi:

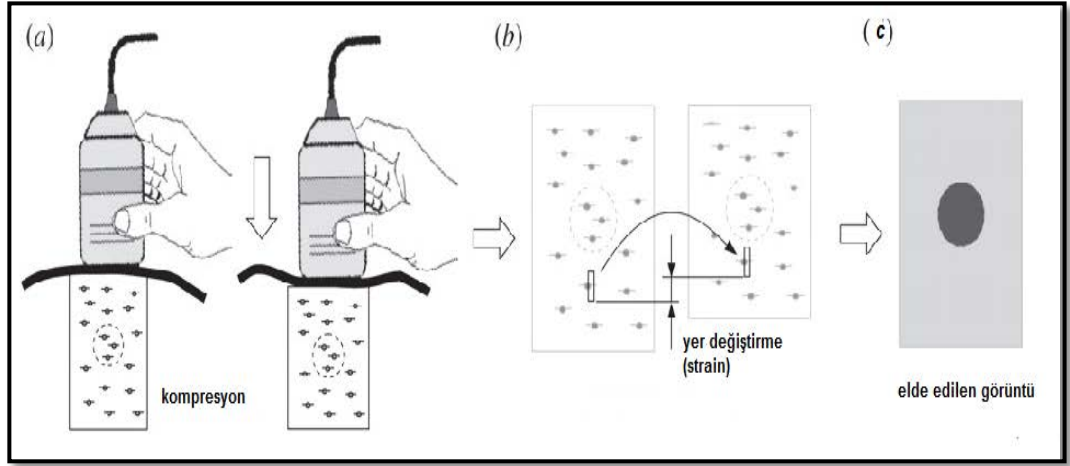
İnsan vücudundaki dokular, içermiş oldukları farklı yapısal özelliklere rağmen hepsi viskoelastik bir yapıya sahiptir. Dışarıdan uygulanan kuvvetlere de bu visköz ya da elastik özelliklerden hangisi daha ağır basıyorsa ona göre cevap verirler. Visköz yapıya sahip olanlar, dışarıdan uygulanan bası etkisini dağıtıp azaltan maddelerdir. Elastik yapıya sahip olanlar ise bir kuvvet etkisi altında biçim değişimine uğrayıp kuvvet ortadan kalktığında ilk biçimine tam dönebilen maddelerdir. Elastik maddelerin vereceği cevap, sahip oldukları esneklik katsayısı ile orantılı olarak değişmektedir (100).

Elastografinin temelinde elle muayene yatmaktadır . Palpasyonun ciltte meydana getirdiği bası sonucu dokuda şekil değişimi oluşur ve elastisiteyi yani dokunun sertliğini parmağımız hisseder . Palpasyonda, doku ve organların esneklik ve sertlik özelliklerinin değerlendirilmesi oldukça nesnel olup, doku ve organlarda yer kaplayan lezyonların özellikle derin yerleşimli ve küçük olanların tespit edilebilmesi için her zaman yeterli duyarlılıkta değildir (7,101). Elastografinin ilk ortaya çıkma amacı, meme, prostat, tiroid gibi palpasyon ile

muayenenin çok önemli olduğu yüzeysel dokularda B-mod incelemenin benzer ekojenite nedeniyle gözden kaçırdığı lezyonları saptamak olmuştur . Daha sonra elastografi meme, prostat, tiroid, karaciğer gibi dokularda benign- malign kitle ayırımı, prostat hiperplazisi, karaciğerin diffuz hastalıklarında fibrozisin tanı ve evrelemesi, damarlarda plak karakterizasyonu, kas-iskelet sisteminde tendinopatilerin tanısı gibi farklı alanlarda da kullanılmıştır (7,8).

Elastografi, göreceli doku sertlik haritalaması tekniğidir. Ultrasonografik elastografi (sonoelastografi) noninvaziv bir görüntüleme tekniği olup, doku üzerine uygulanan tekrarlayıcı bası etkisi ile dokuların, sahip oldukları sertlik ve esneklik özelliklerine göre dokudaki uzaysal yer değiştirmelerinin (gerinim) belirlenmesi esasına dayanır. Aynı kuvvet altında, sert dokular, yumuşak dokulara göre daha az deforme olmakta ve daha az gerinim ile cevap vermektedir (7).

Elastografi 1980'lerin sonunda Ophir ve arkadaşları tarafından deneysel ortamda uygulanmaya başlamış bir görüntüleme yöntemidir. Dokuların, üzerilerine uygulanan tekrarlayıcı bası etkisine, sertlik özelliklerine göre verdikleri esneyebilme yanıtını ölçen ultrasonografi tabanlı bu görüntüleme yöntemi sonoelastografi ya da ultrason elastografi olarak adlandırılır (102) .

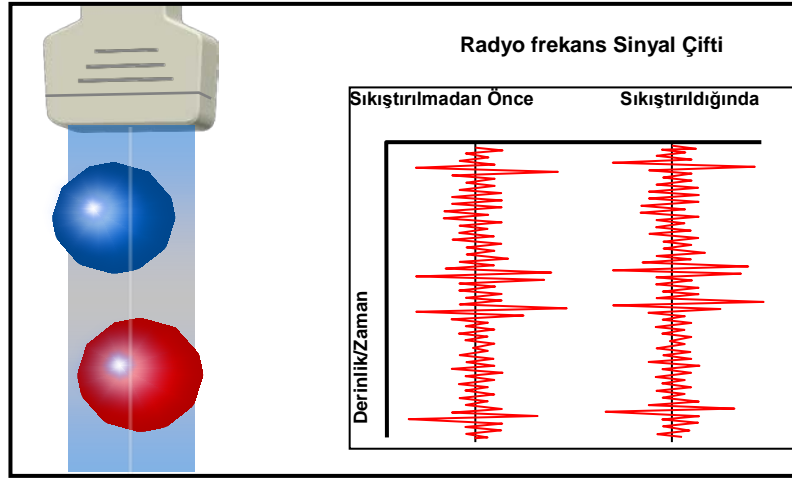


Şekil 12. Kompresyon elastografisinin şematik gösterimi (106). Probun doku ve içerisindeki farklı elastisiteye sahip doku üzerine oluşturduğu kompresyon-dekompresyon sonucu dokularda yer değiştirme (gerinim) meydana gelmektedir. Yer değiştirme oranlarına göre elastogram elde edilir.

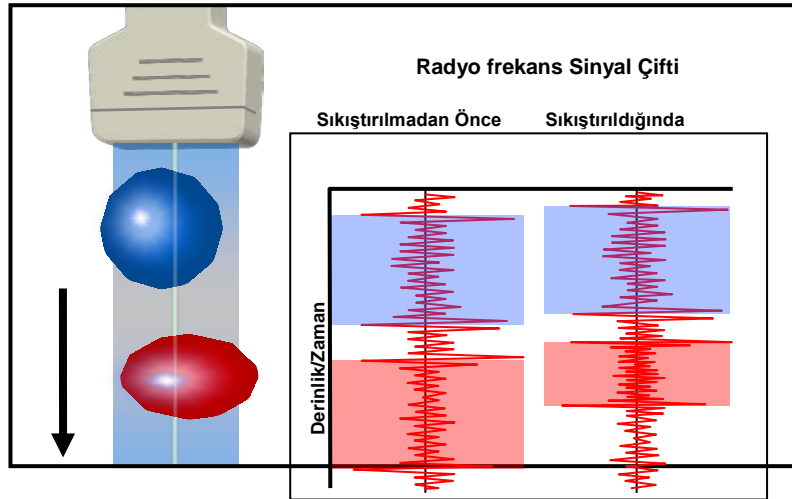
Kompresyon (stres) esnasında doku içerisinde farklı sertlikte bir doku var ise, gerinim (strain) oranına göre çevre dokudan ayırılabilir ve gerinim miktarı hesaplanarak dokunun sertliği hakkında fikir sahibi olunabilir (107). Sert dokularda gerinim yumuşak dokulara göre daha az olmaktadır. Organizma içinde doku ve organlar, viskoelastik, anizotropik ve sıkıştırılmaz özelliklere sahiptir. Ancak elastogram elde etmek için doku ve organları düzgün, elastik ve çok az sıkıştırılabilir olarak kabul etmek gerekir. Böylece bir takım matematiksel hesaplamalar kullanarak incelenen yapıların esneklik sabitleri ortaya konabilir (104).

Doku ve organlardaki patolojik değişikler, kanser oluşumu, siroz gibi durumların dokuların sertliğinde değişiklik yaptığı bilinmektedir. Sirotik nodüllerin, prostat kanserindeki nodüllerin ve diğer kanser türlerinin sert olduğu bilinmesine rağmen US ve diğer görüntüleme yöntemleriyle net ortaya konamaması araştırmacıları farklı görüntüleme yöntemleri bulmaya yönlendirmiştir. Elastografi dokuların elastik özelliklerini ortaya koyarak yapılan bir görüntüleme yöntemidir. Günümüzde MR ve US elastografi kullanılmakta olup US elastografi (sonoelastografi) daha yaygın olarak klinik kullanımdaki yerini almıştır (8,102).

Sonoelastografide doku üzerine uygulanan tekrarlayıcı bası etkisinin dokuların sertlik özellikleri ve elastisite özelliklerine göre yer değiştirmelerinin belirlenmesi esastır. Sert dokular ya da elastisite modülü çevresine göre farklı olan dokular (meme ve prostat kanserinde kanser hücrelerinin oluşturduğu dokular) çevre dokulara göre uygulanan basıya daha az yer değiştirerek cevap verir. Doppler US ya da radyo frekans dalgaları basıdan önce ve sonra olmak üzere zamansal gecikme ile birlikte işlenir. Dokunun her noktasındaki yer değiştirmeler B-mod inceleme üzerine bindirilmiş gerçek zamanlı tarayıcılar tarafından farklı renkler ile kodlanır. Kodlamadan sonra ortaya çıkan görüntü dokunun elastogramıdır. Renk kodlamaları gri skalada ya da renkli olarak yapılabilmektedir. Örneğin renkli kodlamada, sarıdan kırmızıya doğru izlenen renkler yumuşak dokuları ifade ederken yeşil ve mavi sert dokuları gösterir. Renk kodlamaları farklı cihazlarda farklı renklerde olabilir.



Şekil 13a



Şekil 13b

Şekil 13. (a, b). Sonoelastografinin şematik gösterimi (Kaynak 108'den yararlanılmıştır)

Şekil 13 'de farklı elastik özelliğe sahip iki farklı dokuyu temsil eden mavi ve kırmızı kürelere bası uygulanmadan önceki durumu, her iki küreden alınan radyo frekans dalgaları aynı görünüyor (a). Ok yönünde bası uygulandığında daha

sert olan mavi kürede yumuşak olan kırmızı küreye göre daha az deformasyon mevcut. Sıkıştırılmadan önce ve sıkıştırılmış durumda iken radyo frekans dalgaları elde ediliyor. Radyo frekans dalgalarındaki değişiklikler kombine otokorelasyon yöntemiyle işlenerek maddelerin elastogramları elde edilmektedir (b).

US-elastografi teknikleri:

Elastografi yöntemleri yarı durgun (bazı kaynaklara göre durgun-statik) ve dinamik yöntemler olarak sınıflandırılır.

1-Yarı Durgun Yöntem

Kompresyon Elastografi

Dokunun gerinim bilgisini elde etmek için, kompresyon sırasında dokuda oluşan hareketin izlenmesi esasına dayanır (8). Kompresyon yönü aksiyal planda perpendikülerdir. Başlangıçta sadece manuel kompresyon yöntemleri kullanılmış olup yeni tekniklerde kalp atımı, vasküler pulsasyonlar, solunum, kas kontraksiyonu gibi normal fizyolojik hareketlerden yararlanılmıştır. Dıştan eksternal bası uygulanarak yapılan elle yapılan elastografide hafif basınçla kompresyonun ardından dekompresyon tekrarlanır .

Kompresyon elastografisinde doku elastisite ölçümleri nitel (renk kodlaması ile), yarı nicel (gerinim oranı ölçümü ile) olarak elde edilebilmektedir.

Elastisite skoru hafif kompresyon uygulaması ile oluşan yer değiştirme (gerinim) derecesi ve dağılımına bağlı izlenen elastografik paterndir. Gerinim (yer değiştirme) oranı (Strain ratio) ise doku elastisitesini yansıtan kantitatif ölçümdür. Lezyon ile komşu dokular arasındaki kompresyon farkı ölçümüne dayanır. Ancak kompresyon elastografide kompresyon miktarının kullanıcıya bağımlı olması ve ölçümlerin nicel olmaması kısıtlılıklarını oluşturmaktadır (102,107,109).

Kompresyon elastografi, meme, prostat, tiroid tümörlerinin tanı ve ayrııcı tanısında, intravaskuler plak karakterizasyonunda, tendinozis tanısında, hepatik fibrozisin değerlendirilmesinde kullanım alanı bulmuş olup çalışmalar sürmektedir (4,109,110).

2-Dinamik yöntemler

Düşük frekanslarla oluşan eksternal titreşimlerle elde edilen elastografi (Vibrasyon elastografi)

Dokuyu eksternal vibrasyon kaynağı kullanarak deplase eder. Yer değiştirme ve titreşimlerin dokuda oluşturduğu kayma hızı diferansiyel hareketi tespit eden Doppler görüntüleme ile ölçülür. Prostatında tümör tespiti, karaciğer hastalıkları tanısında kullanılmaktadır (8, 100, 111).

Transient (gelip geçici dalgalarla uygulanan) elastografi- ‘Shear wave’ elastografi:

Dokuyu itmek için ultrases dalgasının akustik radyasyon kuvvetini kullanır, manuel kompresyona gerek yoktur. Dalga komşu partiküllerin elastik kuvvetleri nedeniyle horizontal olarak hareket eder. Kırılma dalgalarının hızı konvansiyonel US kullanılarak ölçülür. Dokuda kayma hızının ölçüldüğü elastografi tekniğine benzer ancak ek olarak doku kenarlarında oluşan yansıyan dalgaların giden dalgalarla ayrımını da yapması sayesinde daha başarılı bir tekniktir. Özellikle fibrozis gibi karaciğer hastalıklarında, meme tümör tespitinde ve tendon patolojilerinde kullanımı umut vaat etmektedir. Yer değiştirmeyi akustik olarak oluşturmanın faydaları; kullanıcı bağımlılığını ortadan kaldırması (manuel kompresyon uygulanmaz) ve daha kolay ve tekrar edilebilir olmasıdır. Ayrıca niceliksel bilgi sunması ile manuel yapılan diğer gerçek zamanlı elastografi yöntemlerinden ayrılır (110-112).

Transient (gelip geçici dalgalarla uygulanan) elastografi (TE) , kronik karaciğer hastalıklarında karaciğer sertliğini ölçerek hepatik fibrozisin değerlendirilmesi için ortaya çıkmış bir methodur. Fibroscan (TE) vibratör eksenine ultrason probunun yerleştirilmesiyle oluşturulmuştur. Düşük amplitüdü ve düşük frekanslı vibrasyonlar, transduser aracılığıyla elastik shear wave dalgalarını indükleyerek alttaki dokulara yayılımını sağlar. Yapılan çalışmalarda bu yöntemle hepatik fibrozisin değerlendirilmesi açısından başarılı sonuçlar alınmıştır. Ancak obez, subkütan yağ dokusu kalın olan veya interkostal aralığı

dar olan hastalarda ölçümler imkansızlaşmaktadır. Ayrıca hepatik atrofisi olan veya asiti olan hastalarda inceleme yapılamamaktadır (112-115).

Shear wave elastografide akustik radyasyon gücü ile çok hızlı görüntüleme yöntemleri birleştirilmekte ve kırılma (shear) dalgasındaki uzama miktarı 'shear modulus' yardımıyla ölçülerek doku elastisitesinin iki boyutlu nicel hesaplanması mümkün olmaktadır (110).

Akustik radyasyon gücü ile yapılan elastografi

Anlatılan diğer sistemlerde dışardan uyarım yöntemleri kullanılmaktadır. Akustik radyasyon gücü ile yapılan elastografi ise dokudaki internal uyarım yöntemini kullanmaktadır. Meme ve abdomen lezyonların tanısında, kardiyak ve karaciğer ablastyonlarında ise yol gösterici olarak kullanılmaktadır (109).

Literatürde akustik radyasyon gücü ile yapılan elastografinin kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda karaciğer fibrozisi değerlendirilmesi için non-invaziv ve güvenilir bir yöntem olduğuna dair çalışmalar mevcuttur . Ancak düşük frekanslı akustik dalga yayılımı yeterince tespit edilemediğinde ultrason sistemi görüntülemeyi oluşturamamaktadır. Bu sebepten obez veya çok sert dokuya sahip sirotik hastalarda akustik radyasyon gücü ile yapılan elastografide sorunlar yaşanmaktadır (116-117).

MR-elastografi de gelişmeye açık bir teknik olarak görülmektedir. Meme, karaciğer, kas, tiroid, böbrek, beyin, kalp gibi birçok organda kullanımı üzerine çalışmalar devam etmektedir. Dokuların vizkoelastisite haritalarını çıkararak örneğin karaciğer fibrozisini tespit etmek ya da karaciğer, meme, tiroid lezyonlarının malign- benign ayrımını yapabilmek gibi hedefleri mevcuttur. Elastisite ölçümü için; eksternal mekanik stres olarak harmonik düşük frekanslı (10Hz-1,1kHz) mekanik dalgalar ossilator aracılığıyla dokuya gönderilir. Akustik dalgalar yayılırken dokuda küçük ritmik yer değişimlerine neden olurlar. Hareket duyarlı spin-eko sekansları ile mekanik dalgalardaki değişiklikler kaydedilerek dokunun elastisitesi hakkında bilgi sahibi olunur . MR-elastografinin hepatik fibrozisin değerlendirilmesinde tüm karaciğerin değerlendirilmesi ve obez hastalarda kullanılabilinme gibi üstünlükleri vardır ancak pahalı olması ve eksternal bir cihaz kullanılması gibi kısıtlamaları mevcuttur (109,118).

Bizim çalışmamızda statik bir inceleme yöntemi olan kompresyon elastografi tekniği kullanılmıştır.

Sonoelastografi doku geriniminin dağılım haritası olarak adlandırılabilir. Gerinim basıya bağlı dokunun yer değiştirme oranıdır. Bu oran US cihazı ile Doppler yöntemi ya da radyo frekans dalgaları kullanarak ortaya konabilmektedir. İşlemci tarafından küçük pencerelere ayrılarak incelenen alana gönderilen ses dalgalarının bası öncesi ve sonrası değişimleri kendi pencere alanlarına göre çapraz ilinti (kros korelasyon) yöntemi ile kıyaslanarak yer değiştirme miktarı

belirlenmektedir. Sonrasında ise bir kısım integral işlemi içeren matematiksel varsayımlarla dokunu tüm elastik özellikleri tahminen elde edilmektedir. Daha önce bahsedildiği gibi bu hesaplamaları yapmak için bazı varsayımlar gerekmektedir. Sonuçta elde olunan elastogram görüntüleri çeşitli çalışmalarda histopatolojik görüntülerle kıyaslanmış elastogramın, sonografiden farklı bilgiler ve görüntüler verdiği ortaya konmuştur.

Son zamanlarda Shiina ve arkadaşlarının geliştirdiği bileşik ilinti (kombine otokorelasyon) yöntemiyle dokuların hem aksiyel hem de dış gerinimlerini haritalayan ayrıca çapraz ilinti yöntemine göre daha hızlı olan sonoelastografi incelemeleri yapılmaktadır. Bu yöntemle elde olunan sonoelastografi görüntülerinin hareketten daha az etkilendiği, uzaysal çözünürlüğünün daha fazla olduğu bildirilmiştir. Günümüzde sonoelastografi yazılımı bulunan birçok US cihazı da bileşik ilinti yöntemini kullanmaya başlamıştır (103,108). Elastogramda incelenecek doku/ lezyonu uygun şekilde içine almalıdır.

Elastografinin değerlendirilmesinde önemli rol oynayan iki tanımlama bulunmaktadır:

-İçeriğe ait katsayısı (Storage modul):

Young katsayısının önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Doku ya da cisim üzerinde uygulanan stresin oluşturduğu gerinim miktarıdır. Δ =gerinim/ stres olarak ifade edilir ve dokunun elastikliğini gösterir. Birimi kPa'dır (101) .

-Elastik kontrast:

İncelenen doku ile içinde bulunduğu çevrenin esneklik katsayıları arasındaki farktır. Elastogramın kalitesi, dokular arasındaki elastik kontrast ile yakından ilişkilidir (108). Dokunun her noktasındaki yer değiştirmeler, B-mod inceleme üzerine bindirilmiş gerçek zamanlı tarayıcılar tarafından farklı renkler ile kodlanır. Kodlamadan sonra ortaya çıkan görüntü dokunun elastogramıdır. Elastogram, doku geriniminin dağılım haritası olarak adlandırılabilir.

Renk kodlamaları gri skalada ya da renkli olarak yapılabilir. Renk kodlamaları, cihazın yazılımına göre farklı cihazlarda farklı renklerde olabilir. Örneğin renkli kodlamada, sarıdan kırmızıya doğru izlenen renkler yumuşak dokuları ifade ederken yeşil ve mavi sert dokuları gösterir. Çalışmamızda da renk kodlaması bu şekildedir.

Dokuya uygulanan stres ile görüntü oluşturabilme ve optimal görüntü elde edilmesi arasında ilişki vardır. Ancak, en önemli nokta yapılan basının incelenecek alana dik olarak yapılmasıdır. Aksi durumlarda görüntü elde edilmesi daha zor olmaktadır ve elde edilen görüntülerde artefaktlar oluşabilmektedir (108).

Elastografide görüntü kalitesini etkileyen faktörler

Elastografinin kalitesini etkileyen faktörler belirlemek için yapılan çalışma sayısı az olup bu çalışmaların hemen hepsi laboratuvar ortamında elde olunmuştur. Havre ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada elastografi kalitesini etkileyen bazı faktörler değerlendirilmiştir.

Transduserin hareket hızı

Çoğu US cihazında elastogram elde etmek için dışarıdan transduser ile bası yapmak gerekir. Basının frekansı görüntü oluşumunu etkiler. En iyi görüntü kalitesinin 80 ila 120 vuru/dak hız ile uygulanan elastogramlar ile elde olunduğu bildirilmiştir. Bunun dışında 40 vuru/dak'nın altı ile 160 vuru/dak'nın üstü vuru hızları elastogram kalitesini olumsuz etkilemektedir. Transduser hareketi dışında uygulanan basının şiddeti de önemlidir. Çünkü yüzeysel dokulardan sağlanan gerimin aynı şekilde daha derin yerleşimli dokulardan da elde edilmesi gerekmektedir. Dokuda oluşturulan gerinim şiddetini gösteren elastografi yazılımları yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Gerinim belirteci ile bir skala oluşturulmakta ve optimum elastogram için skalada belirli düzeyin üzerindeki gerinim ile elde edilenlerin değerlendirilmesi önerilmektedir.

İlgi alanı (Region of Interest-ROI)

Elastografi ile incelenmek istenen alandır. İlgilenilen alanda patolojik dokunun yanı sıra normal görünen doku da bulunmalıdır. Çünkü elastogramlar gerinim oranlarını içeren bilgilerle oluşturulmaktadır. Normalden küçük oranda kapsamaya sahip ROI'nin bazı artefaktlara sebep olabileceği bilinmektedir. İlgi alanı olan doku sertleştikçe gerinim oranı ROI'nin boyutlarından daha az etkilenmektedir.

Çerçeve (frame) hızı:

Özilinti için gönderilen sinyallerin hangi sıklıkta toplandığını ifade etmektedir. İlgi alanının genişlik ve derinliğine uygun değer seçilmelidir. Derin ve daha büyük örnekler için 6-13 çerçeve/s, daha yüzeysel ve küçük dokular için 7-16 çerçeve/s arasında değerler seçilmelidir. Çerçeve hızı, görüntü kalitesini probun hareket hızı ile birlikte etkilemektedir. Prob daha yavaş hareket ettirildiğinde, gerçek-zamanlı elastogram yapabilmek için daha düşük çerçeve hızı değerleri kullanılmalıdır (103).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Ekim 2011- Ekim 2012 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Bölümümüze kronik karaciğer hastalığı ön tanısıyla biyopsi istemi ile gelen pediatrik yaş grubundaki hastalar dahil edildi. Tüm hastalara ve hasta yakınlarına yapılacak işlem anlatıldı ve bilgilendirilmiş onam formları alındı. Çalışma için Etik Kurul onayı alındı. Çalışmaya sonoelastografik incelemenin bir hafta öncesinde veya sonrasında biyopsi işlemi yapılmış hastalar dahil edildi.

Sonografik incelemeler yarı aydınlık US odasında iki radyolog tarafından gerçekleştirildi. Görüntüleme gerçek zamanlı elastografi yazılımı bulunan dijital ultrasonografi cihazı (Hitachi EUB 7500) ile 13–8 MHz lineer transduser kullanılarak yapıldı. Olgular supin pozisyonda olup , hastanın sağ kolu interkostal kasların gerilmesi için başının üstüne uzatıldı. Tüm olgularda B-mod ve sonoelastografi görüntüleri elde edildi. B-mod incelemesinden sonra elastografi moduna geçilerek 13–8 MHz lineer transduser aracılığıyla ortalama 5 ila 10 dakika arasında gerçek zamanlı elastografi görüntüleri elde edildi.

Elastografi görüntüleri elde edilirken sağ interkostal aralıktan karaciğere dik bir şekilde kısa aralıklar ile hafif şiddette manuel bası uygulandı. Gerçek zamanlı inceleme sırasında, ekranda değerlendirilen bölgenin B-mod ve elastogram görüntüleri yan yana iki ayrı pencerede izlenebilmekteydi.

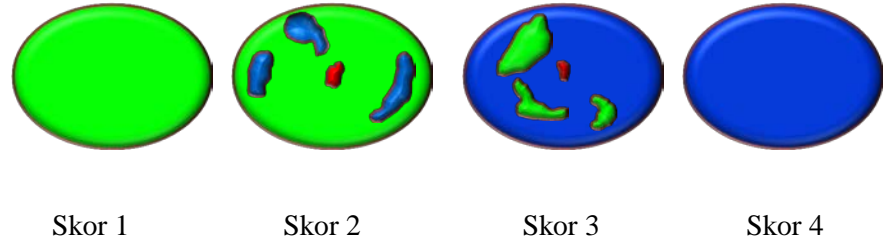
Değerlendirilen bölge üzerinde en uygun gerim ve yer değiştirmenin değerlendirilebilmesi için yapılan basıların yeterli olup olmadığına elastogram görüntüsünün sağ alt köşesinde bulunan ve birden altıya kadar numaralandırılmış olan göstergeler aracılığı ile karar verildi. Üç ve üzerindeki değerlere sahip bası görüntüleri yeterli olarak kabul edildi. B-mod ve elastogramın eş zamanlı gösterildiği görüntüler daha sonra değerlendirilmek üzere dijital ortamda kaydedildi.

Elastografik hesaplamalar için ROI (İlgi alanı) seçilirken büyük vasküler yapıların dışlanmasına , hedeflenen karaciğer dokusunu incelerken interkostal aralıktan anterolateral karın duvarını oluşturan deri, subkütan yağ doku ve interkostal kasların dahil olmasına dikkat edildi.

Elastogramlar elde olunduktan sonra ROI yardımıyla karaciğer parankimini ve interkostal kasların gerinimi sayısal değer olarak ölçülüp oranlandı. Elastogramda izlenen karaciğer parankimi içlenecek şekilde ayarlanan ilk ROI'nin ölçümü A, aynı elastogramda gösterilen interkostal kasların ROI ile gerinim değeri B olarak belirlendi. Bu ikisinin oranı (B/A) *gerinim oranı (Strain Index, SI)* olarak hesaplandı. Çalışmaya katılan 24 hastanın 16'sında en az 3 kez bu değer ölçüldü ve kaydedildi. Diğer olgularda hastadan kaynaklanan nedenlerle ölçüm gerçekleştirilemedi.

Tüm olguların B-Mod ve Elastografi görüntüleri, aynı olgunun görüntüleri art arda gelecek şekilde slayt gösterimi şeklinde (Microsoft Powerpoint 2003) hazırlandı. Slaytlar, olguların sito/histopatolojik tanılarını bilmeyen elastografi konusunda deneyimli iki radyolog tarafından değerlendirildi. Patolojik tanısı olmayan olgular çalışma dışı bırakıldı. Değerlendirme sırasında her olgunun elastografi skoru görüş birliği ile belirlendi. Ayrıca 16 olguda elastografi görüntülerinde elde edilen gerinim oranlarının (SI) ortalamaları hesaplandı. Ortalama hesaplaması için en uygun en az 3 adet elastogram kullanıldı.

Elastogramların değerlendirilmesi için literatür bilgilerinden yararlanılarak elastografi skorlaması yapıldı (124)



Şekil 14. Karaciğer elastisite skorlaması.

Tablo 3. Elastografi Skorları ve hepatik fibrozisin evrelemesi

Skor	Yorum	Karaciğer parankiminin elastografik görünümü
1	<i>Yumuşak</i>	Mavi alanın olmaması ya da çok az miktarda mavi alan; fibrotik aktivitenin saptanmaması lehine
2	<i>Büyük oranda yumuşak</i>	Büyük oranda yeşil ya da kırmızı alan, az sayıda saçılmış mavi alan; hafif derecede fibrotik
3	<i>Büyük oranda sert</i>	Yeşil ve mavi alanların karışımı , mavi / yeşil alanların oranı yaklaşık olarak 1 olması ;orta derecede fibrotik
4	<i>Sert</i>	Yaygın olarak mavi alan; İleri derecede fibrotik

Tüm bulguların istatistiksel analizi “SPSS for WINDOWS 15.0” programı kullanılarak yapıldı. Değerlendirmelerde Ki-kare, Mann-Whitney ve Kruskal-Wallis testleri kullanıldı ve p değerinin 0.05’den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza katılan 24 olgunun yaşları 0-18 arasında olup, 8'i kız 16'sı erkekti.

Tüm hastaların histopatolojik tanısı mevcut olup, olgular hastanemizde konusunda deneyimli patologlar tarafından değerlendirildi. Hepatik fibrozisin histopatolojik değerlendirilmesi için modifiye ISHAK sınıflaması kullanılarak olgular 4 evrede (F0: fibrotik aktivite saptanmadı. F1: Hafif derecede fibrozis F2:Orta derecede fibrozis F3:İleri derecede fibrozis) sınıflandırıldı.

Olguların histopatolojik tanılarında 8 tanesinde fibrotik aktivite saptanmazken (F0) , 5 tanesinde hafif derecede fibrozis (F1) , 9 tanesinde orta derecede fibrozis (F2) , 2 tanesinde ileri derecede fibrozis saptandı.

Histopatolojik tanıları bilinmeden yapılan sonoelastografi incelemesinde fibrozis saptanmayan 8 olguda elastografi skorları 1 ile 3 arasında değerlendirilirken (ortalama $1,75 \pm 0,707$) , fibrozis saptanan 16 olguda yapılan incelemelerde ise elastografi skorları 2 ile 4 (ortalama $2,94 \pm 0,772$) arasında değerlendirildi. Yapılan çalışmada sonoelastografinin hepatik fibrozisin varlığını göstermede istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0,05$) gösterildi .

Tanımlanan bulgular tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Elastografi skorlarını gösteren tablo

	N	Minimum Elastografi Skoru	Maksimum Elastografi Skoru	Ortalama	Standart Deviasyon
F0	8	1	3	1,75	0,707
F1, F2, F3	16	2	4	2,94	0,772

Yapılan sonoelastografi incelemesinde, histopatolojik olarak hafif derecede fibrozis saptanan olgularda (F1) elastografi skorları 2 ile 3 arasında (ortalama $2,2 \pm 0,447$) , orta derecede fibrozis saptanan olgularda (F2) 2 ile 4 arasında (ortalama $3,11 \pm 0,601$) , ileri derecede fibrozis saptanan (F3) tüm olgularda ise 4 olarak değerlendirildi. Elastografi skorları kullanılarak yapılan ikili karşılaştırmalarda hafif derecede fibrozis ile orta derecede fibrozis arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanırken ($p<0,05$) , fibrozis saptanmayan hastalar ile hafif derecede fibrozis saptanan hastalar ya da orta derecede fibrozis saptanan hastalar ile ileri derecede fibrozis saptanan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Orta ve ileri derecede fibrozis saptanan olguları aynı grupta sınıflandırdığımızda ise yapılan çalışmalarda hafif ile orta-ileri derecede fibrozis saptanan olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$) .

Tablo 5. Hepatik fibrozisin evrelerine göre elastografi skorlarının dağılımı

	N	Minimum Elastografi Skoru	Maksimum Elastografi Skoru	Ortalama	Standart Deviasyon
F1 hafif derecede fibrozis	5	2	3	2,20	0,447
F2 orta derecede fibrozis	9	2	4	3,11	0,601
F3 ileri derecede fibrozis	2	4	4	4,00	0,000

Ortalama gerinim oranı değerleri nonfibrotik olgularda 0.69 ± 0.56 , fibrozis saptanan olgularda ise 1.76 ± 0.56 olarak hesaplandı. Olgu sayısının az olması nedeniyle orta ve ileri derecede fibrozis saptanan olguları aynı grupta sınıflandırdık. Hafif derecede fibrozis saptanan olgularda gerinim oranları ortalama $1.45 \pm 0,21$, orta-ileri derecede fibrozis saptanan olgularda ise ortalama 1.88 ± 0.58 olarak saptandı. Tablo 6’da hepatik fibrozis evrelerine göre elde ettiğimiz gerinim oranları sunulmuştur.

Tablo 6. Hepatik fibrozis evrelerine göre ortalama gerinim oranlarının dağılımı

	N	Minimum gerinim oranı	Maksimum gerinim oranı	Ortalama	Standart Deviasyon
F0 Nonfibrotik	6	0.21	1.72	0.69	0.560
F1 Hafif derecede fibrozis	3	1.18	1.65	1.45	0.210
F2, F3 Orta-ileri derecede fibrozis	7	1.20	3.11	1.88	0.580

Gerinim oranı sınır değeri minimum 1.03 kabul edildiğinde gerinim oranının hepatik fibrozisin varlığını ayırmada duyarlılığı ve özgüllüğü Tablo 7’de verilmiştir.

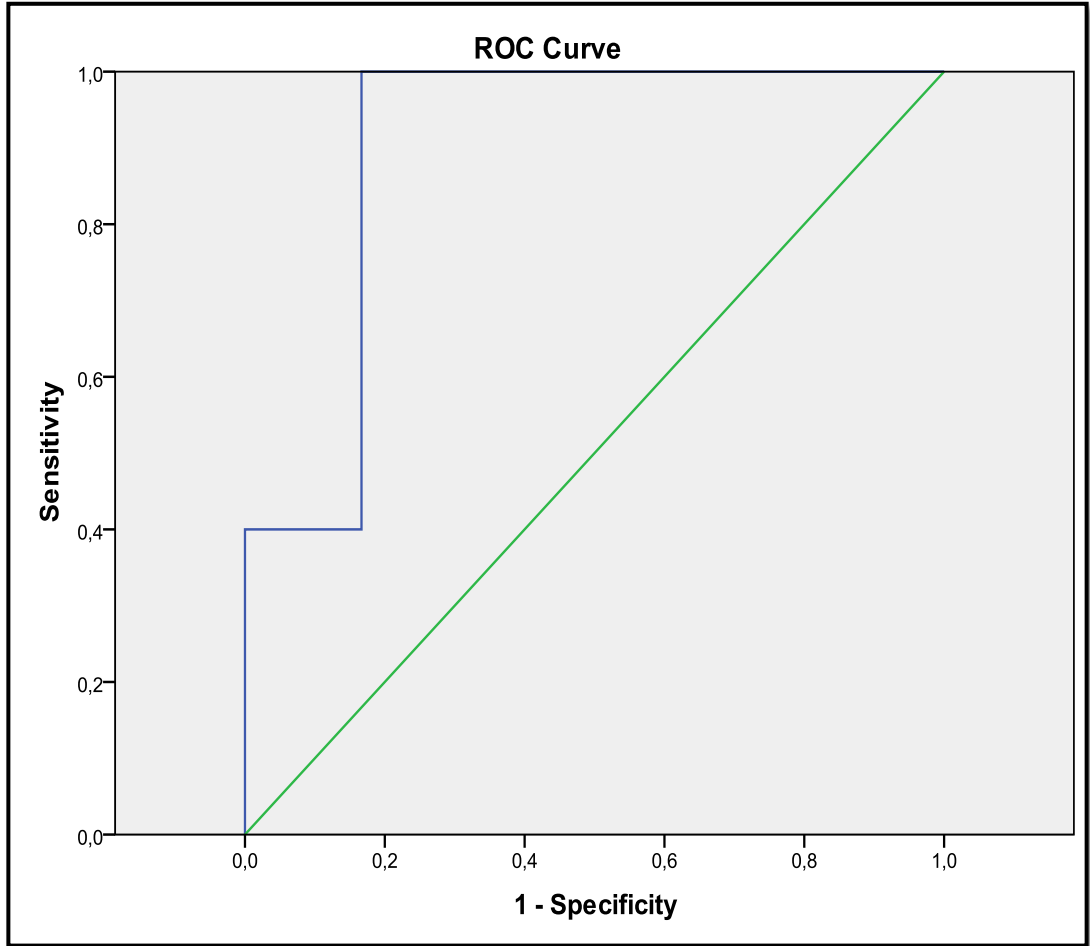
Tablo 7. Gerinim oranı sınır değerinin 1.03 olarak alındığında sonoelastografinin hepatik fibroziste diagnostik performansı

Performans Değerlendirmesi	
Duyarlılık (%)	100
Özgüllük (%)	83.3
Pozitif öngörü değeri (%)	90.9
Negatif öngörü değeri (%)	100
Doğruluk	%93.8

Gerçek zamanlı elastografi incelemesi ile hesaplanan gerinim oranının Alıcı İşlem Karakteristiği Eğrisi adı verilen (ROC) eğrisi altında kalan alanları Şekil-10’ de verilmiştir. Buna göre hepatik fibrozisin değerlendirilmesinde gerinim oranının ROC analizi sonucuna göre eğri altında kalan alan 0.9 olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlıdır.

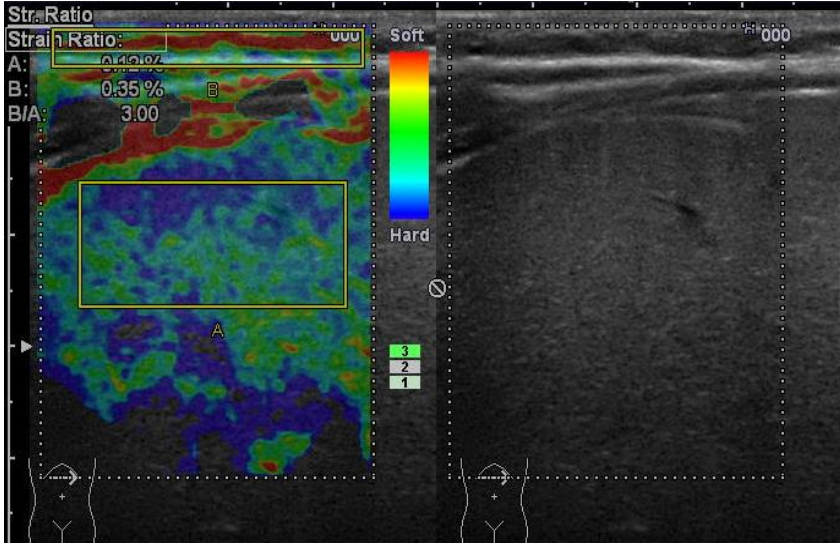
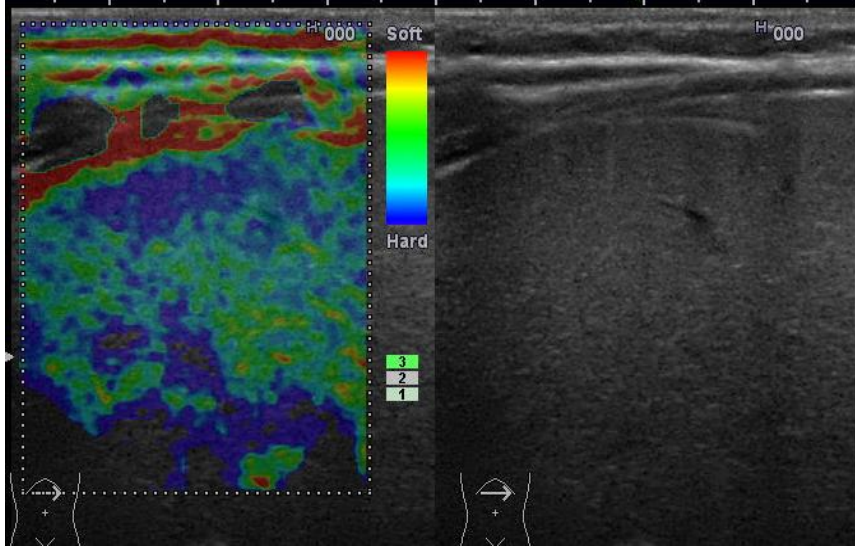
Yapılan çoklu çalışmalarda hepatik fibrozisin değerlendirilmesinde sonoelastografide elde olunan gerinim oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Olgu sayısının az olması nedeniyle orta (F2) ve ileri derecede (F3) fibrozis saptanan hastalar aynı grupta toplanmıştır. Gerinim oranları

açısından yapılan ikili çalışmalarda nonfibrotik olgular ile orta- ileri derecede fibrozis saptanan olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar ($p<0.05$) saptanmıştır. Ancak fibrozis saptanmayan hastalar ile hafif derecede fibrozis saptanan hastalar ya da orta-ileri derecede fibrozis saptanan hastalar ile hafif derecede fibrozis saptanan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

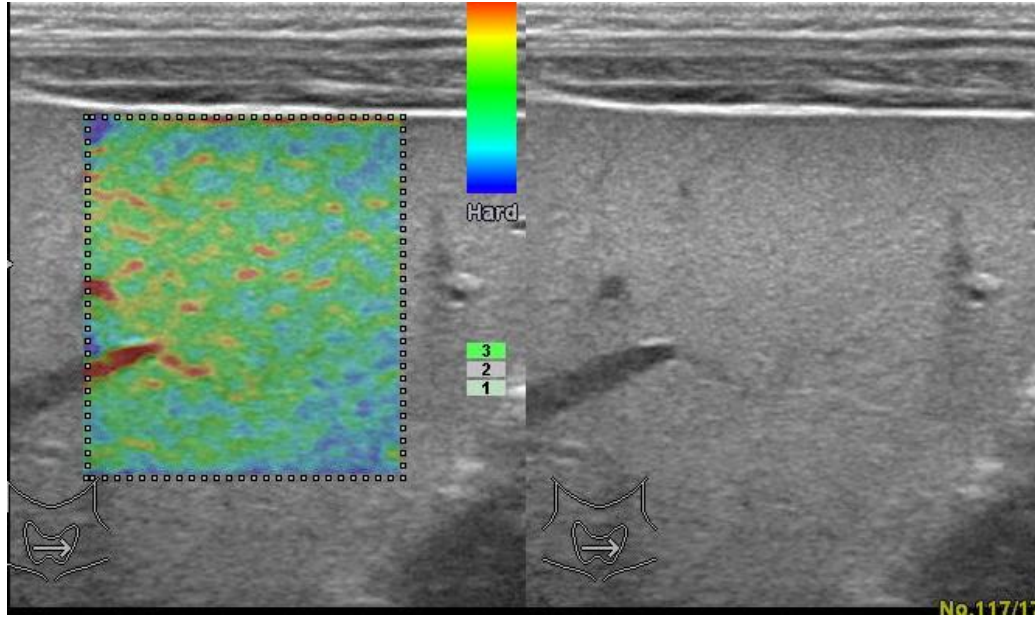
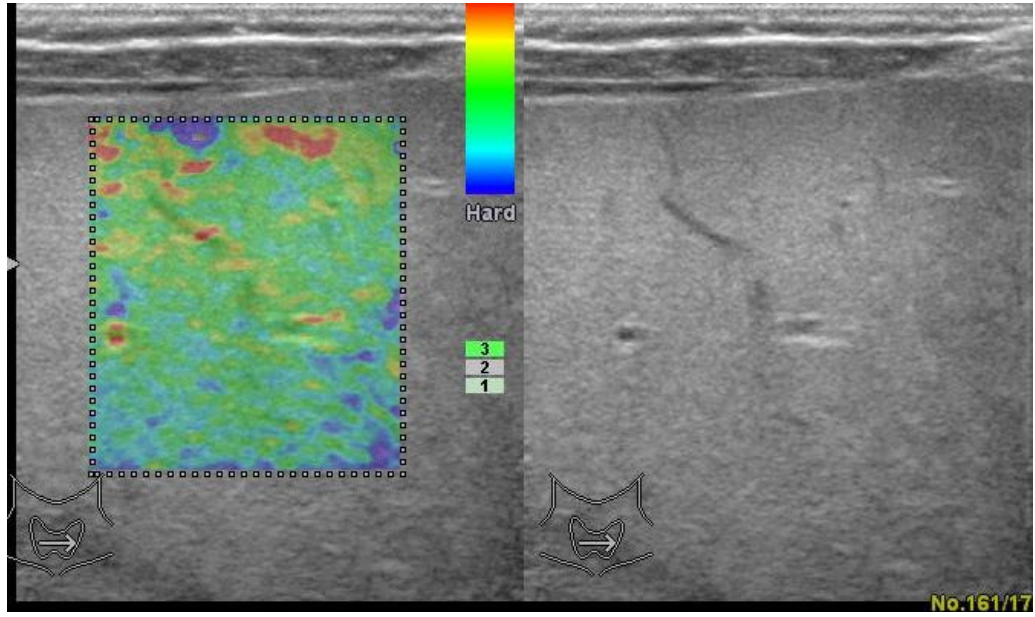


Şekil 15. Hepatik fibrozisin değerlendirilmesinde gerinim oranına ait ROC eğrisi

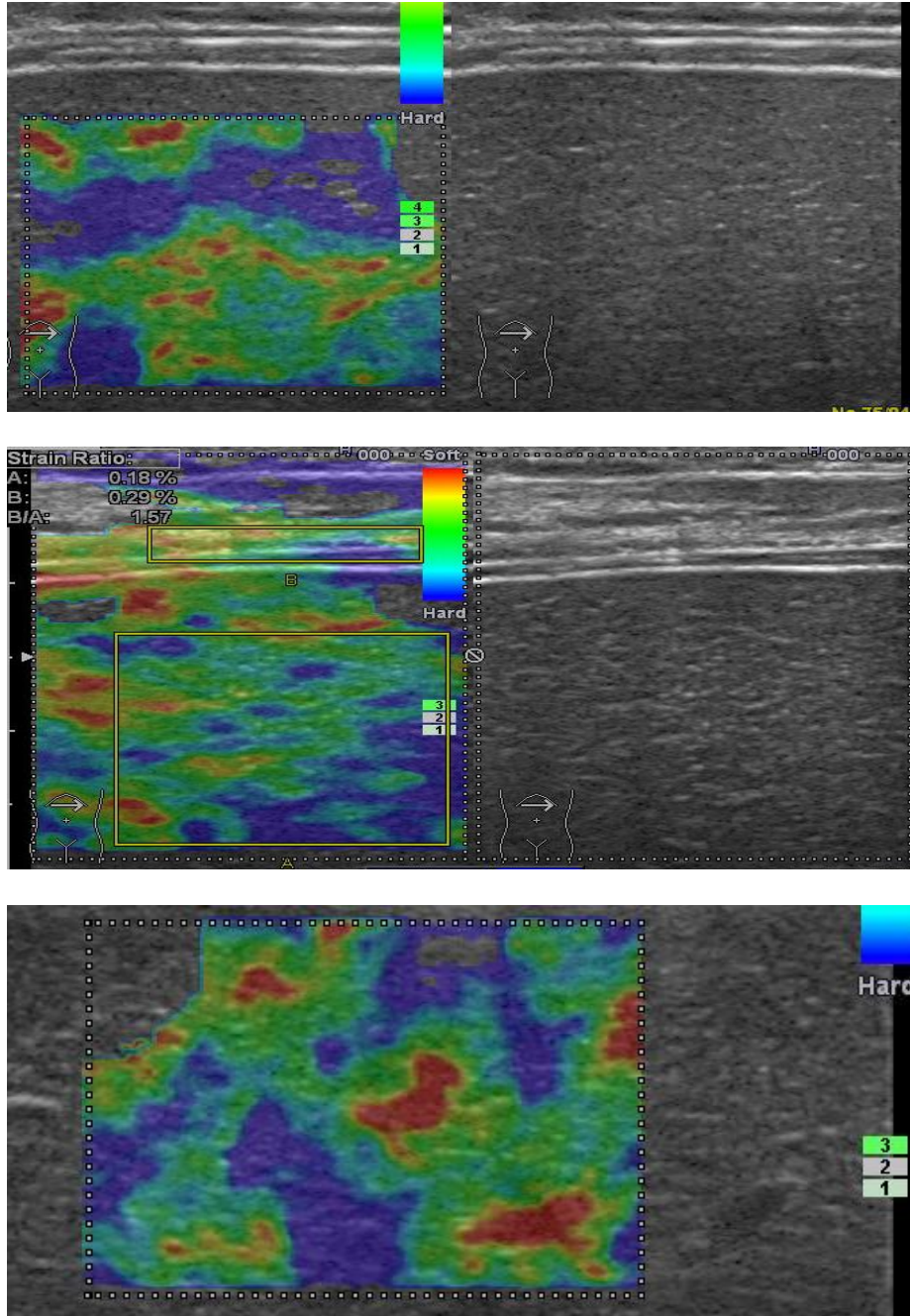
5.OLGULARDAN ÖRNEKLER



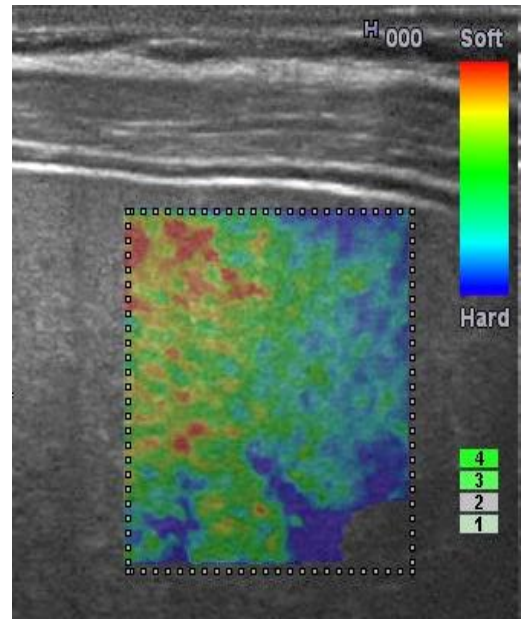
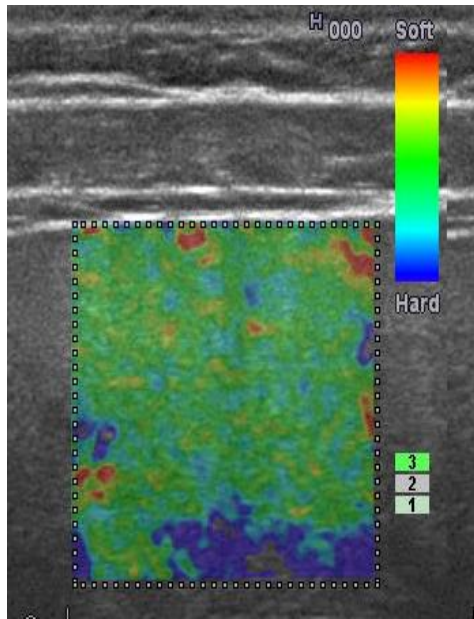
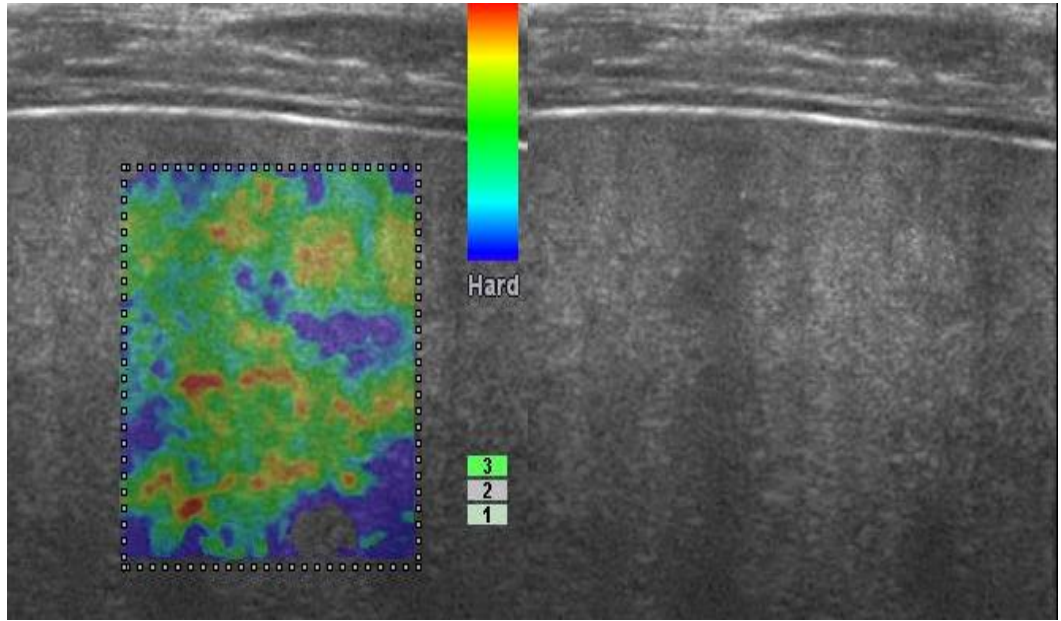
OLGU 1: 4 yaşında kız olgu. Gerçek zamanlı sonoelastografi sonrası elde edilen elastogramda karaciğer parankimi elastografi skoru 4 olarak değerlendirildi. Hastanın elastogram sonucu elde olunan gerinim oranı ortalama 3,1 olarak saptandı. Yapılan histopatolojik incelemede zeminde kronik kolestaz ile karakterli sirotik progresyon gösteren hepatoselüler değişiklikler saptanmıştır (F3) .



OLGU 2: 15 aylık erkek olgu . Kolestaz etyolojisi araştırılan bir hastada Gerçek zamanlı sonoelastografi sonrası elde edilen elastogramda karaciğer parankimi elastografi skoru 1 olarak değerlendirildi. Biyopsi sonrası histopatolojik incelemede hepatosellüler steatoz izlenirken fibrozis saptanmadı (F0) .



OLGU 3: 5 yaşında erkek olgu. Hastada gerçek zamanlı sonoelastografi sonrası elde edilen elastogramda karaciğer parankimi elastografi skoru 3 olarak değerlendirildi. Hastanın elastogram sonucu elde olunan gerinim oranı ortalama 1,57 olarak saptandı. Biyopsi sonrası orta derecede fibrotik aktivite (F2) gösteren hemosiderozisle uyumlu karaciğer dokusu saptandı.



OLGU 4: 17 yaşında kız olgu. Hastada gerçek zamanlı sonoelastografi sonrası elde edilen elastogramda karaciğer parankimi elastografi skoru 2 olarak değerlendirildi. Yapılan histopatolojik incelemede kronik hepatit zemininde hafif derecede fibrozis (F1) saptandı.

6. TARTIŞMA

Hepatik fibrozis, kronik karaciğer hastalıklarında kollajen içeren ekstrasellüler matriks proteinlerinin aşırı birikmesi ile oluşur. İleri evre karaciğer fibrozisi siroz, karaciğer yetmezliği ve portal hipertansiyon ile sonuçlanıp karaciğer nakli gerektirebilir. Hepatik fibrozisinin evrelemesi , prognoz , takip ve tedavi seçenekleri açısından önemlidir (1,2) .

Karaciğer biyopsisi yüz yılı aşkın bir süredir hepatik kullanılan bir metoddur. Karaciğer biyopsisi hepatik fibrozisinin evrelemesinde altın standart olmasına rağmen prosedürün invaziv olması nedeniyle bazı zorluklar ortaya çıkabilmektedir. Perkütan karaciğer biyopsisinin mortalite oranı % 0.009 olup, biyopsi sonrası da bazı minör (%13.6) ve major komplikasyonlar (%1.0) gelişebileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu komplikasyonlar arasında ağrı , kanama, geçici hipotansiyon, safra kesesi perforasyonu, hemobili, pnömotoraks, pnömoperitoneum, septik şok, subfrenik apse, intrahepatik arteriovenöz fistül sayılabilir. Sağ ve sol lobta fibrozis miktarının heterojenite göstermesi yaklaşık %10-30 olguda değerlendirme hatasına yol açmaktadır. Bunun yanı sıra patologlar arasında değerlendirme farklılığı da yapılan çalışmalarda yaklaşık %20 olarak bildirilmektedir. Ayrıca örnekleme hatası, en az 6-12 saat hastane gözetimi gerektirmesi ve maliyetinin yüksek olması dezavantaj oluşturmakta olup fibrozisin noninvaziv yöntemlerle değerlendirilmesi önem kazanmıştır. (06,37,38,44,45).

Hepatik fibrozisin noninvaziv değerlendirilmesi biyokimyasal testler ve goruntuleme yontemleri ile yapılır. Biyokimyasal yontemler serumda direkt veya indirekt olarak fibrozisin derecesini yansıtılmaktadır. Direkt serum gostergelerini fibrozis surecindeki matriks ve matriks ilişkili metabolitler oluşturur. Bunlar arasında en sık kullanılanı prokollajen tip III amino-terminal peptid (P3NP) yapılan çalışmalarda hem akut hem de kronik karaciğer hastalıklarında yuksek olarak bulunmuş olup serum seviyelerinin primer biliyer siroz, viral hepatitler ve benzeri kronik karaciğer hastalıklarında hepatik fibrozisin histolojik evrelemesini yansıttığı çalışmalarda gosterilmiştir . Ancak bu ve benzeri testler ticari olarak kullanışlı olmayıp bileşenleri çoğu klinik laboratuarda bulunmamaktadır. İndirekt serum gostergeleri rutin olarak serumda bakılan bilirubin, AST, ALT, ALP, GGT, albumin, gamma-globulin, trombosit sayısı, protrombin zamanı ve aktivitesi, alfa-2 makroglobulin, haptoglobin, apolipoprotein A1 değerleri fibrozis derecesi ve karaciğer rezervini kaba olarak yansıtılmaktadır. Aspartat aminotransferaz (AST) / alanin aminotransferaz (ALT) oranı normalde yaklaşık 0.8 olup 1.0 'den yuksek olması ileri derecede fibrozis ve siroz açısından kanıt olarak kabul gormektedir. Öte yandan sadece transaminaz değerleri fibrozisi değerlendirmekte anlamlı bulunmazlar. Yapılan çalışmalarda trombositopeninin ileri derecede fibrozisi gostermede anlamlı olduğu ortaya konulmuştur. PGA (protrombin indeks, GGT, apolipoprotein), PGAA (PGA ve α 2-makroglobulin), Bonacini indeksi (platelet sayısı, ALT/AST oranı, protrombin zamanı ve INR), Forns indeksi (yaş, platelet sayısı, GGT, kolesterol), APRI indeksi (AST/platelet oranı), FibroTest (α 2-makroglobulin, haptoglobin, GGT, apolipoprotein A1 ve bilirubin),

ActiTest(FibroTest değerlerine ALT eklenir), AktiTest ve FibroTest'in bir arada kullanıldığı HCV Fibrosure,Fibrospect II (hyalüronik asit, TIMP-1 ve α -makroglobulin) gibi panel testler fibrozisin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır . Ancak yapılan çalışmalarda hiçbir panel testin tek başına histolojik değerlendirme kadar güvenilir olmadığı gösterilmiştir (6,55-58,66) .

Görüntüleme yöntemleri arasında ultrasonografinin çoğu sağlık merkezinde ulaşılabilir ve ucuz olması , bu yöntemin kronik karaciğer hastalıklarında en sık kullanılan görüntüleme tekniği olmasını sağlamıştır. Birçok çalışmada ultrasonografinin karaciğer sirozu veya ilerlemiş fibrozisi öngörebildiği belirtilmiştir (59,60) .

Kronik karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde B-mod ultrasonografide karaciğer yüzeyinde nodularite, küntleşmiş karaciğer kenarı ve kabalaşmiş parankimal yapı gibi bulgular saptanmaktadır. Nishiura T. ve arkadaşları 103 adet kronik karaciğer hastasıyla yaptıkları çalışmada bu bulguların nonfibrotik ve hafif derecede fibrozisin, orta ve ileri derecede fibrozisten ayırımında kullanılabilineceğini göstermiştir. Chih-Ching Choong ve arkadaşları 156 kronik viral hepatitli hasta ile yaptıkları çalışmada ilerlemiş fibrozisin sonografik olarak en duyarlı bulgusunun karaciğer yüzey nodularitesi olduğunu ancak bu parametrelerin erken evre fibrozisin tanısında yeterli olmadığını göstermiştir. Ultrasonografide kaudat lob hipertrofisi ileri derecede fibrozisle uyumlu bulunmuştur. Karaciğer yüzey düzensizliği siroza işaret eden objektif bir

bulgudur. Bu düzensizliğin asitli olgularda ve yüksek frekanslı problemlerle daha iyi tanımlandığı çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur (63,69,72,119).

Renkli Doppler ultrasonografide portal ven akımında azalma , fibrozise bağlı artmış portal vasküler dirence bağlı olarak gelişmektedir. Pediatrik yaş grubunda yapılan bir çalışmada portal ven akım hızının 20 cm/s den az olması en duyarlı Renkli Doppler ultrasonografi bulgusu olarak saptanmıştır (77).

Transient (gelip geçici dalgalarla uygulanan) elastografi, kronik karaciğer hastalıklarında karaciğer sertliğini ölçerek hepatik fibrozisin değerlendirilmesi için ortaya çıkmış bir methodur. Yapılan çalışmalarda bu yöntemle hepatik fibrozisin değerlendirilmesi açısından başarılı sonuçlar alınmıştır. Ancak obez, subkütan yağ dokusu kalın olan veya interkostal aralığı dar olan hastalarda ölçümler imkansızlaşmaktadır (112-115) .

Hepatik fibrozisi değerlendirmek için birçok görüntüleme yöntemi kullanılmakta ve yeni yöntemler geliştirilmeye devam edilmektedir. Sonoelastografi de bunlardan biri olup fibrotik karaciğer dokusunun normal parankime kıyasla daha sert olmasından yola çıkılarak bu konuyla ilgili çalışmalar literatürde yerini almaktadır. Hepatik fibrozisin tanı ve evrelemesiyle ilgili ilk çalışma 2007 yılında Friedrich-Rust ve arkadaşları tarafından yayımlanmıştır. Bu çalışmaya 79 adet kronik hepatitli hasta ve 20 adet sağlıklı katılımcı dahil edilmiştir. Bu çalışmada elde olunan görüntüler ile bir bilgisayar programı

sayesinde elastografi skorları elde olunmuştur. Bu skorlar laboratuvar sonuçları ile birleştirildiğinde belirgin fibrozis tanısı için ROC analizi sonucuna göre eğri altında kalan alan 0.93 olarak saptanmıştır (9). Literatürde bu konuyla ilgili başka çalışmalar mevcuttur. Wang J. ve arkadaşları 55 adet hepatit B tanısı olan hasta ve 20 adet sağlıklı katılımcının katılmış olduğu bir çalışmada, sonoelastografinin hepatik fibrozis tanısında tanısal doğruluk gösteren alıcı işletim karakteristik eğrisi altındaki alanı 0.93 olarak bulmuştur (120) . Morikawa H. ve arkadaşlarının yapmış olduğu 101 hepatit C tanısı olan ve 10 adet sağlıklı katılımcının katıldığı çalışmada sonoelastografinin hepatik fibrozis tanısında tanısal doğruluk gösteren alıcı işletim karakteristik eğrisi altındaki alanları 0.89, duyarlılığı % 84.1 , özgüllüğü % 82,7 olarak hesaplanmıştır (121) . Ireneusz G. ve arkadaşlarının 39 adet kronik karaciğer hastalığı bulunan ve 25 adet sağlıklı katılımcının katıldığı bir çalışmada sonoelastografinin hepatik fibrozis tanısında duyarlılığını % 84 , özgülüğünü % 86 , ROC analizi sonucuna göre eğri altında kalan alanı 0.9 olarak saptanmıştır (122) . Fujimoto K. ve arkadaşları 43 adet kronik hepatit C hastasıyla sonoelastografi çalışması yapmıştır. Bu çalışmada fibrozisin derecesi arttıkça elastografi skorunun arttığını istatistiksel olarak göstermiştir (124)

Literatürde gerinim oranları hesaplanarak hepatik fibrozisin değerlendirildiği 3 adet çalışma bulunmaktadır. Gerinim oranları hesaplanırken 2 adet yöntem kullanılmıştır. 2011 yılında Yohei Koezumi ve arkadaşlarının 70 adet kronik hepatit C hastasıyla yaptığı çalışmada gerinim oranı hesaplanırken kontrol noktası olarak hepatik venlerin incelemeye dahil olan dallarını seçmiştir. Bu

çalışmada ileri derecede fibrozisin saptanmasında tanısal doğruluk gösteren alıcı işletim karakteristik eğrisi altındaki alanlar 0.95, duyarlılık % 85.4 , özgüllük % 96.4 olarak bulunmuştur (123) . Diğer bir yöntem ise kontrol noktası olarak interkostal kaslar alınarak gerinim oranının hesaplanmasıdır ki bizim de çalışmamızda kullandığımız yöntem budur. Mami Kanomoto ve arkadaşlarının 41 hasta ile yaptıkları çalışmada gerinim oranının hesaplanmasında interkostal kasları içeren ilk ROI'nin ölçümü A, aynı elastogramda gösterilen karaciğer parankimini içerecek şekilde ayarlanan ROI ile ölçülen gerinim değeri B olarak belirlenmiştir. Bu çalışmada gerinim oranı sınır değeri 1.18 olarak belirlenmiş ve sonoelastografinin hepatik fibrozisin tanısında duyarlılığı % 96.2 , özgüllüğü % 72.3 , pozitif öngörü değeri %86.2 , negatif öngörü değeri ise % 91.7 olarak hesaplanmıştır (04) . 2012 yılında Limei Xie ve arkadaşlarının 71 adet kronik hepatit B hastası ile yaptıkları bir diğer çalışmada gerinim oranlarının hesaplamasında benzer bir yöntem izlemiş olup gerinim oranı sınır değeri 1.1 olarak belirlenmiş ve sonoelastografinin hepatik fibrozisin tanısında duyarlılığı % 77.8 , özgüllüğü % 80.0, pozitif öngörü değeri %80.0 , negatif öngörü değeri ise % 77.8 olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada hepatik fibrozisin saptanmasında tanısal doğruluk gösteren alıcı işletim karakteristik eğrisi altındaki alanlar 0.863 olarak saptanmıştır. Bu iki çalışmada gerinim oranının azalmasıyla fibrozis derecesinin artması arasında istatistiksel olarak anlamlı yüksek korelasyon saptanmıştır (10) .

Bizim çalışmamızda elastografi skorlamasında literatürden faydalanılmış olup, elastografi skoru 1 normal karaciğer parankimini; elastografi skoru 2 hafif derecede fibrozisi; elastografi skoru 3 orta derecede fibrozisi ve elastografi skoru 4 ileri derecede fibrozisi tanımlamaktadır. Fibrozis saptanan 16 vakada elastografi skorları 2 ile 4 arasında (ortalama 2.94) değerlendirildi. Fibrozis saptanan hiçbir vakada elastografi skoru 1 olarak değerlendirilmedi. Fibrozis saptanmayan 8 vakada ise elastografi skorları 1 ile 3 arasında (ortalama 1.75) değerlendirildi. Fibrozis saptanmayan yalnızca bir olguda elastografi skoru 3 olarak değerlendirildi. Hepatik fibrozis varlığının gösterilmesinde elastografi skoru istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) olarak saptandı.

Çalışmamızdaki olgu sayısının az olması nedeniyle orta ve ileri derecede fibrozis saptanan vakalar aynı grupta değerlendirildi. Yapılan istatistiksel çalışmada ise sonoelastografide elastografi skoru ile hafif ve orta-ileri derecede fibrozisin ayırımında anlamlı sonuçlar elde edilmiş olmasına rağmen nonfibrotik olgular ve hafif derecede fibrozisin ayırımında anlamlı sonuçlar saptanmadı. Bu durumun öncelikle çalışmaya katılan hasta sayısının az olmasıyla ilişkili olduğu düşünüldü.

Çalışmamızda elastografi skoruna göre daha nesnel olduğunu düşündüğümüz gerinim indeksi değerleri de kullanıldı . Onaltı hastada yapılan ölçümlerde, karaciğer parankimi içlenecek şekilde ayarlanan ilk ROI'nin ölçümü A, aynı elastogramda gösterilen interkostal kasların ROI ile gerinim değeri B

olarak belirlendi. Bu ikisinin oranı (B/A) *gerinim oranı (Strain Index, SI)* olarak hesaplandı. Çalışmamızda ortalama gerinim oranı değerleri nonfibrotik olgularda 0.69, fibrozis saptanan olgularda ise 1.76 olarak hesaplandı. Gerinim oranı sınır değeri minimum 1.03 kabul edildiğinde gerinim oranının hepatik fibrozisin varlığını ayırmada duyarlılığı %100 , özgüllüğü % 83.3 , pozitif prediktif değeri % 90.9, negatif prediktif değeri %100, ROC analizi sonucuna göre eğri altında kalan alan ise 0.9 olarak saptandı. Literatürde kabul edilen sınır gerinim oranları 1.1 ve 1.18 olup bu oranlar 1'e bölünerek düzeltildiğinde sırasıyla 0.90 ve 0.84 olarak bulundu. Bizim kabul ettiğimiz gerinim oranına ait minimum sınır değeri literatürdeki çalışmalara kıyasla daha yüksek olduğu dikkat çekmektedir. Ayrıca çalışmamızda sonoelastografinin hepatik fibrozis değerlendirilmesinde, her iki çalışmaya kıyasla, duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif ve negatif öngörü değerleri daha yüksek seviyelerde saptandı.

Literatürdeki çalışmalarda hepatik fibrozisin değerlendirilmesinde obez veya subkütan yağ dokusunun 2 cm'den fazla olduğu hastalarda sonoelastografi incelemesinin duyarlılığının azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda seçtiğimiz hastalardaki yaş grubu nedeniyle böyle bir sorunla karşılaşılmadı.

Gerinim oranları kullanılarak yapılan hepatik fibrozisin evrelemede çoklu karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildi. Gerinim oranları açısından yapılan ikili çalışmalarda nonfibrotik olgular ile orta- ileri derecede fibrozis saptanan olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar ($p<0.05$) saptandı. Ancak fibrozis saptanmayan hastalar ile hafif derecede fibrozis saptanan hastalar ya da orta-ileri derecede fibrozis saptanan hastalar ile hafif derecede fibrozis saptanan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bu durumun öncelikle çalışmadaki hasta sayısının az olmasına bağlı olduğu düşünüldü.

Olgu sayımızın az olması, çalışmamızın kısıtlaması olarak sayılabilir. Ayrıca çalışmamızda, karaciğere penetrasyonu arttıracak konveks problemler için elastografi modulünün bulunmaması başka bir kısıtlayıcı faktör oldu. Bununla birlikte, sonoelastografinin pediatrik yaş grubunda hepatik fibrozisin tanı ve evrelemede katkı sağlayabilecek noninvaziv bir yöntem olduğu izlenimini edindik.

7. SONUÇ

Hepatik fibrozisinin evrelemesi; prognoz , takip ve tedavi seçenekleri açısından önemli olup hepatik fibrozisin evrelemesinde karaciğer biyopsisi ile tanı altın standarttır. Ancak işleme bağlı komplikasyonlar, örnekleme hatası, histopatolojik incelemelerdeki gözlemci farklılığı gibi sorunlar sebebiyle hepatik fibrozisin tanı ve evrelemesinde noninvaziv yöntemlerin etkinliği geliştirilmeye çalışılmaktadır.

Sonoelastografi son yıllarda dokuların sertliğini değerlendirmek için kullanımını yaygınlaşan bir yöntem olup grubun elastisite renk kodlaması yöntemleri ile nitel ya da gerinim oranı ölçümleri ile yarı-nicel olarak meme, prostat ve tiroid kanserlerini değerlendirmede olumlu sonuçlar verdiği gösterilmiştir. Literatürde erişkinlerde hepatik fibrozisin değerlendirilmesinde sonoelastografinin yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda hepatik fibrozis saptanan kronik karaciğer hastalarında karaciğer parankiminin normale göre daha sert yapılarda oldukları gösterilmiştir.

Pediyatrik yaş grubu hastalarda hepatik fibrozisi , hem elastografi skoru hem de gerinim oranı ile yarı-nicel olarak değerlendirdiğimiz çalışmamızda sonoelastografinin kronik karaciğer hastalarında fibrozisin tanı ve evrelemesinde yüksek duyarlılık ve özgüllükle fayda sağlayabileceğini göstermiştir. Çalışmamızda 1.03 sınır gerinim oranını hepatik fibrozisin tanısında

kullanılabileceğini saptadık. Ayrıca hepatik fibrozisin evresinde ilerleme ile sonoelastografi bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulduk. Çalışmamız sonoelastografinin pediatrik yaş grubu hastalarda hepatik fibrozisin tanı ve evrelemesinde katkısı olabileceği öngörülmele birlikte daha geniş serilerle bu sonuçların desteklenmesi gerekmektedir.

8. ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada, pediatrik yaş grubu hastalarda hepatik fibrozisin değerlendirilmesinde sonoelastografinin etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Kronik karaciğer hastalığı ön tanısıyla biyopsi yapılması için bölümümüze başvuran 24 adet pediatrik yaş grubu (0-18 yaş) olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların 8'i kız 16'sı erkekti. Olgular Hitachi EUB 7500 US ile incelenerek B-mod ve sonoelastografi görüntüleri elde edildi. Tüm görüntüler dijital ortamda kaydedildi. Tüm olgulara sonoelastografi işleminden bir hafta önce veya sonra biyopsi işlemi yapıldı. Fibrozisin elastografik skorları literatürdeki çalışmalardan faydalanılarak nonfibrotik (skor 1), hafif derecede fibrotik (skor 2), orta derecede fibrotik (skor 3) ve ileri derecede fibrotik (skor 4) olmak üzere dört kategoriye ayrıldı. Tüm görüntüler iki radyolog tarafından kör olarak değerlendirildi ve fikir birliği ile skorlandı. Onaltı olguda "gerinim oranı" ("strain index") değerleri hesaplandı. Olguların elastografi skorları, ortalama gerinim oranları ve patolojik tanıları karşılaştırıldı.

BULGULAR: Histopatolojik incelemede modifiye ISHAK sınıflaması kullanılarak olgular sınıflandırıldı. Olguların 8'sinde fibrozis saptanmazken (F0) , 5 tanesinde hafif derecede fibrozis (F1), 9 tanesinde orta derecede fibrozis (F2) , 2 tanesinde ileri derecede fibrozis (F3) saptandı. Histopatolojik tanıları bilinmeden yapılan sonoelastografi incelemesinde fibrozis saptanmayan 8 olguda elastografi skorları ortalama $1,75 \pm 0,707$, fibrozis saptanan 16 olguda yapılan incelemelerde

ise elastografi skorları ortalama $2,94 \pm 0,772$ arasında değerlendirildi. Yapılan çalışmada sonoelastografinin hepatik fibrozisin varlığını göstermede istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0,05$) gösterildi. Gerinim oranı değerleri nonfibrotik olgularda ortalama 0.69 ± 0.56 fibrozis saptanan olgularda ise 1.76 ± 0.56 olarak saptandı. Gerinim oranı sınır değeri minimum 1.03 kabul edildiğinde gerinim oranının hepatik fibrozisin varlığını ayırmada %100 duyarlılık, %83.3 özgüllüğe sahip olduğu izlendi.

Çalışmamızda olgu sayısının az olması nedeniyle orta ve ileri derecede fibrozis saptanan hastalar aynı grupta değerlendirilmiş olup, yapılan çalışmalarda elastografi skorları hafif ve orta-ileri derecede fibrozisin ayırımında istatistiksel olarak anlamlı idi. Gerinim oranı değerleri çoklu karşılaştırmalarda hepatik fibrozisin değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu

SONUÇ: Kronik karaciğer hastalıklarında pediatrik yaş grubunda hepatik fibrozisin tanı ve evrelemesinde sonoelastografi noninvaziv yardımcı bir tanısal modalitedir.

9. SUMMARY

PURPOSE: The aim of this study was to evaluate potential role of ultrasound elastography in the assessment of hepatic fibrosis of pediatric patients.

MATERIALS AND METHODS: Twenty four pediatric(0-18 y) patients with hepatic fibrosis were included in this study. Eight of the patients were female and sixteen were male. All patients were evaluated with B-mode and sonoelastography using Hitachi EUB 7500 digital ultrasound equipment. All images were recorded digitally. The biopsy procedure was performed to all patients in a week after or before sonoelastography. Elastographic scores of liver parenchyma were categorized to four main groups. Elastographic scores were determined as non-fibrotic (score 1), mild fibrosis (score 2), moderate fibrosis (score 3) and severe fibrosis (score 4). All sonoelastographic images were assessed by two blinded radiologists and were scored in consensus. Strain index values were calculated for 16 patients. The elastographic scores and mean strain index values of the liver parenchyma were correlated with their pathological diagnosis.

RESULTS: In histopathological examination, cases were classified by using 'Modified ISHAK Classification'. Eight of the patients were diagnosed as non fibrotic (F0), 5 of them diagnosed as mild fibrosis (F1) , 9 of them diagnosed as moderate fibrosis (F2) and 2 of them diagnosed as severe fibrosis (F3). In

elastographic examination mean elastography scores were $1,75 \pm 0,707$ for 8 non-fibrotic patients. Mean elastography scores of 16 patient with fibrosis were $2,94 \pm 0,772$. Sonoelastography was statistically significant ($p < 0,05$) for the presence of hepatic fibrosis. The mean values of strain index were 0.69 ± 0.56 in non-fibrotic patients and 1.76 ± 0.56 in fibrotic patients. Elastography has %100 sensitivity and %83.3 specificity to distinguish the presence of hepatic fibrosis if the cutoff values of strain index were selected as 1.03.

In our study, due to the small number of patients, patients with moderate and severe fibrosis were evaluated in the same group. Elastography scores were statistically significant to differentiate mild and moderate-severe fibrosis. In multiple comparisons strain index values were statistically significant for the evaluation of hepatic fibrosis.

CONCLUSION: Our findings support that real time elastography is a non-invasive method that has the potential to improve the diagnostic value of gray scale sonography for the diagnosis and staging of hepatic fibrosis.

10. KAYNAKLAR:

1. Bataller R, Brenner DA, Liver Fibrosis, J Clin Invest 2005;115:209-218.
2. Guyot C, Lepreux S, Combe C, Doudnikoff E, Sage PB, Balabaud C et al. Hepatic fibrosis and cirrhosis: The (myo)fibroblastic cell subpopulations involved. Int J Biochem Cell Biol 2006;38:135-51.
3. Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. J Biol Chem 2000;275(4):2247-50.
4. Kanamoto M, Shimada M, Ikegami T, Uchiyama H, Imura S, Morine Y, Kanemura H, Arakawa Y, Nii A. Pancreat Surg. 2009;16: 463-467.
5. Aydın O, Yıldız L, Kefeli M, Barış S, Kandemir B. Kronik viral hepatitlilerde ihsak modifiye histolojik aktivite indeksinin tek gözlemci ve gözlemciler arası tekrarlanabilirliği. Türk Patoloji Dergisi 2005;21(3-4):58-61
6. Afdhal NH, Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. Am J Gastroenterol 1999;6:1160-74.
7. Daniel T. Ginat, Stamatia V. Destounis, Richard G. Barr, Benjamin Castaneda, John G. Strang, Deborah J. Rubens, US Elastography of Breast and Prostate Lesions RadioGraphics 2009; 29:2007-2016
8. Garra BS. Imaging and estimation of tissue elasticity by ultrasound. Ultrasound Q 2007;23(4):255-268

9. Friedrich-Rust M, Ong MF, Herrmann E, Dries V, Samaras P, Zeuzem S, et al. Real-time Elastography for Noninvasive Assessment of Liver Fibrosis in Chronic Viral Hepatitis. *Am J. Roentgenol.* 2007;188:758-64
10. Limei Xie, PhD, Xi Chen, MD, Qiyong Guo, PhD, Yinghui Dong, MD, Yang Guang, MD, Xiaowen Zhang, MD. Real-time Elastography for Diagnosis of Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis B. *J Ultrasound Med* 2012; 31:1053–1060
11. Petorak İ: Medikal embriyoloji-histoloji. Osman Aykaç Matbaası. 1984.
12. Roy-Chowdhury N, Roy-Chowdhury J. Liver Physiology and Energy Metabolism. In:Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (Eds.). *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology / Diagnosis/Management.* 8th ed. Philadelphia. W.B.Saunders;2006;1551-73.
13. Kayalı H: Özel histoloji. İÜ CTF Yayını, 1992.
14. Dahnert W: Radiology review manual. Williams and Wilkins, 1996.
15. Kuran O: Sistematik anatomi. Filiz Kitabevi, 1983.
16. Oğuz M, Aksungur EH, Bıçakçı K, Çeliktaş M: Ultrasonografi. Nobel Tıp Kitabevi,1997.
17. Zeren Z: İnsan anatomisi. Ekim yayınları, 1971.
18. Soyer P. Segmental anatomy of the liver : utility of anomenclature accepted worldwide. *AJR* 1993 ; 161 : 572-573
19. Brown RS Jr. Live donors in liver transplantation. *Gastroenterology* 2008; 134:1802-1813

20. Onofrio A. Catalano, Anandkumar H. Singh, Raul N. Uppot et al. Vascular and Biliary Variants in the Liver: Implications for Liver Surgery March 2008 *RadioGraphics*, 28,359-378
21. Friedman SL. Mechanisms of Disease: mechanisms of hepatic fibrosis and therapeutic implications. *Nat Clin Prac Gastroenterol Hepatol* 2004;1:98-105.
22. Bilzer M, Roggel F, Gerbes AL. Role of Kupffer cells in host defense and liver disease. *Liver Int* 2006;26:1175–86.
23. Valkova M. Hepatic fibrogenesis. *Bratisl Lek Listy* 2002;103(2):76-85.
24. Safadi R, Friedman SL. Hepatic Fibrosis Role of Hepatic stellate cell activation. *Med Gen Med* 2002;4(3):1-5.
25. Li D, Friedman SL. Liver fibrogenesis and the role of hepatic stellate cells : New insights and prospects for therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14(7):618-33.
26. DC. Rockey. Hepatic Blood Flow Regulation by stellate cells in normal and injured liver. *Semin Liver Dis* 2001;21(3):337-49.
27. Schuppan D, Ruehl M, Somasundaram R, Hahn EG. Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis. *Semin liver dis* 2001;21(3):351-72.
28. Kawada N. Molecular mechanism of stellate cell activation and therapeutic strategy for liver fibrosis. *Comp Hepatol* 2004; 3(Suppl 1):1-4.
29. Yılmaz F. Karaciğer fibrozisi patolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1(16):21-8.

30. Torbenson M, Wang J, Choti M, Ashfaq R, Maitra A, Wilentz RE et al. Hepatocellular carcinomas show abnormal expression of fibronectin protein. *Mod Pathol* 2002;15(8):826-30.
31. Patel K, Lajoie A, Heaton S, Pianko S, Behling CA, Bylund D et al. Clinical use of hyaluronic acid as a predictor of fibrosis change in hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:253-7.
32. Rockey DC, Friedman SL. Hepatic fibrosis and cirrhosis. In: Boyer TD, Wright TL, Manns MP (Eds.). *Zakim and Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease. Hepatology. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 2006:87-109.*
33. Campbell MS, Reddy KR. The evolving role of liver biopsy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(3):249-59.
34. Lu LG, Zeng MD, Wan MB, Li CZ, Mao YM, Li JQ et al. Grading and staging of hepatic fibrosis, and its relationship with noninvasive diagnostic parameters. *World J Gastroenterol* 2003;9(11):2574-8.
35. Halfon P, Bourlière M, Pénaranda G, Deydier R, Renou C, Fridlund DB. Accuracy of hyaluronic acid level for predicting liver fibrosis stages in patients with hepatitis C virus. *Comp Hepatol* 2005;4(6):1-12.
36. Parkes J, Guha IN, Roderick P, Rosenberg W. Performance of serum marker panels for liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006;44:462-74.
37. Poynard T, Bismut IF, Munteanu M, Messous D, Thabut D, Ratziu V et al. Biomarkers as non-invasive assessment of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:236-45.

38. Rossi E, Adams LA, Bulsara M, Jeffrey GP. Assessing liver fibrosis with serum marker models. *Clin Biochem Rev* 2007;28:3-10.
39. Sherman KE, Goodman ZD, Sullivan SD, Faris-Young S. Liver biopsy in cirrhotic patients. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1-5.
40. Poynard T, Munteanu M, Bismut FI, Charlotte F, Thabut D, Calvez SL et al. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chemistry* 2004;50(8):1344–55.
41. Lefkowitz JH. Liver biopsy assessment in chronic hepatitis. *Arch Med Res* 2007;38: 634-43.
42. Ratziu V, Massard J, Charlotte F, Messous D, Bismut FI, Bonyhay L et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006;6(6):1-13.
43. Shackel NA, McCaughan GW. Liver biopsy: is it still relevant?. *J Intern Med* 2004;36(11):689-91.
44. Arsava EM, Akbay A. Hepatik fibrozda hücre dışı matriks oluşumunda karaciğer yıldız hücreleri ve moleküler mekanizmalar. *Güncel Gastroenteroloji* 1999;3(1):32-42.
45. Poynard T, Munteanu M, Bismut FI, Charlotte F, Thabut D, Calvez SL et al. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chemistry* 2004;50(8):1344–55.

46. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001;344(7):495-500.
47. Güllüoğlu MG, Özlük Y, Öztürk AS, Demir D, Çevikbaş U. Viral hepatitlilerin Histolojik skorlamasında gözlemciler arası uyum. *Türk Patoloji Dergisi* 2005;21(12):3-7.
48. Hui AY, Liew CT, Go MY, Chim AM, Chan HL, Leung NW, Sung JJ. Quantitative assessment of fibrosis in liver biopsies from patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2004;24:611–8.
49. Kleiner DE. The Liver Biopsy in Chronic Hepatitis C: A View from the other side of the microscope. *Semin Liver Dis.* 2005;25(1):52-64.
50. Park BK, Park YN, Ahn SH, Lee KS, Chon CY, Moon YM. Long-term outcome of chronic hepatitis B based on histological grade and stage. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:383-388.
51. Friedenberq MA, Miller L, Chung CY, Fleszler F, Banson FL, Thomas R et al. Simplified method of hepatic fibrosis quantification: design of a new morphometric analysis application. *Liver Int* 2005;25:1156–61.
52. Wright M, Thursz M, Pullen R, Thomas H, Goldin R. Quantitative versus morphological assessment of liver fibrosis: semi-quantitative scores are more robust than digital image fibrosis area estimation. *Liver Int* 2003;23(1):28-34.
53. Matalka II, Al-Jarrah OM, Manasrah TM. Quantitative assessment of liver fibrosis: a novel automated image analysis method. *Liver Int* 2006;26:1054–64.

54. DC Rockey, Bissell DM. Noninvasive measures of liver fibrosis. *Hepatology* 2006;43: 113-20.
55. Halfon P, Bourliere M, Deydier R, Fridlund DB, Renou C, Tran A et al. Independent prospective multicenter validation of biochemical markers (Fibrotest–Actitest) for the prediction of liver fibrosis and activity in patients with chronic hepatitis C: The Fibropaca Study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:547–55.
56. Montalto g, Soresi M, Aragona F, et al. Procollagen III and laminin in chronic viral hepatopathies. *Presse Med* 1996; 25:59–62.
57. Trinchet JC, Hartmann DJ, Pateron D, et al. Serum type I collagen and N-terminal peptide of type III procollagen in chronic hepatitis. Relationship to liver histology and conventional liver tests. *J Hepatol* 1991; 12:139–144.
58. Gutierrez-Reyes G, Gutierrez-Ruiz MC, Kershenobicha D. Liver fibrosis and chronic viral hepatitis. *Arch Med Res* 2007;38:644-51.
59. Bonekamp S, Kamel I, Solga S, Clark J. Can imaging modalities diagnose and stage hepatic fibrosis and cirrhosis accurately? *J Hepatol* 2009;50:17-35.
60. Fontana RJ, Lok AS. Noninvasive monitoring of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S57-64.
61. Nishiura T, Watanabe H, Ito M, Matsuoka Y, Yano K, Daikoku M, et al. Ultrasound evaluation of the fibrosis stage in chronic liver disease by the simultaneous use of low and high frequency probes. *Br J Radiol* . 2005;78:189–197

62. Migaleddu V, Virgilio G, Turilli D, Conti M, Campisi G, Canu N, Sirigu D, Vincentelli I. Characterization of focal liver lesions in real time using harmonic imaging with high mechanical index and contrast agent levovist. *AJR Am J Roentgenol.* 2004 Jun;182(6):1505-12. Jul;38(4 Pt 2):643-9.
63. Chih-Ching Choong, Sudhakar K Venkatesh, Edwin P. Y. Siew. Accuracy of routine clinical ultrasound for staging of liver fibrosis *J Clin Imaging Sci* 2012, 2:58
64. Hirata M. Akbar SMF, Horiike, N. Onji M. Noninvasive diagnosis of the degree of hepatic fibrosis using ultrasonography in patients with chronic liver disease due to hepatitis C virus. *Eur J Clin Invest* 2001;31(6):528-35.
65. Allan R, Thoires K, Phillips M. Accuracy of ultrasound to identify chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2010;16(28):3510-20.
66. Lacobellis A, Fusilli S, Mangia A, Clemente R, Festa V, Giacobbe A et al. Ultrasonographic and Biochemical parameters in the non-invasive evaluation of liver fibrosis in hepatitis C virus chronic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(9): 769-74.
67. Zheng R-Q, Wang Q-H, Lu M-D, Xie S-B, Ren J, Su Z-Z et al. Liver fibrosis in chronic viral hepatitis: An ultrasonographic study. *World J Gastroenterol* 2003;9(11):2484-9.
68. Wilson SR, Withers CE. The Liver, In *Diagnostic Ultrasound*, Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, Editos. 3rd ed.China. Mosby, Inc. 2005; 77-145

69. Gaiani S, Gramantieri L, Venturoli N ve ark. What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy. *J Hepatol* 1997; 27: 979- 985.
70. Torres WE, Whitmire LF, Gedgudas-McClees ve ark. Computed tomography of hepatic morphologic changes in cirrhosis of the liver. *J Comput Assist Tomogr* 1986; 10: 47-50.
71. Harbin WP, Robert NJ, Ferrucci JT. Diagnosis of cirrhosis based on regional changes in hepatic morphology. *Radiology* 1980; 135: 273-283.
72. DiLeilo A, Cestari C, Lomazzi A ve ark. Cirrhosis: Diagnosis with sonographic study of liver surface. *Radiology* 1989; 172: 389-392.
73. Giorgio A, Amoroso P, Lettieri G ve ark. Cirrhosis: Value of caudate to right lobe ratio in diagnosis with US. *Radiology* 1986; 161: 443-446.
- 74 Kurtz AB, Rubin CS, Cooper HS, et al. Ultrasound findings in hepatitis. *Radiology*. Sep 1980;136(3):717-723
75. Ferral H, Male R, Cardiel M ve ark. Cirrhosis: Diagnosis by liver surface analysis with high-frequency ultrasound. *Gastrointest Radiol* 1992; 17: 74-78.
76. Zeremski M, Talal AH. Noninvasive markers of hepatic fibrosis: Are they ready for prime time in the management of HIV/HCV co-infected patients?. *J Hepatol* 2005;43:2-5.

77. Tüney D, Aribal ME, Ertem D, Kotiloğlu E, Pehlivanoglu E. Diagnosis of liver cirrhosis in children based on colour Doppler ultrasonography with histopathological correlation. *Pediatr Radiol* 1998;28:859–64.
78. Staub F, Tournoux-Facon C, Roumy J, et al. Liver fibrosis staging with contrast-enhanced ultrasonography: prospective multicenter study compared with METAVIR scoring. *Eur Radiol*. 2009;19(8):1991–1997.
79. Ito K, Mitchell DG, Siegelman ES. Cirrhosis: MR imaging features. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2002 ;10:75 –92
80. Ronot M, Asselah T, Paradis V, et al . Liver fibrosis in chronic hepatitis C virus infection: differentiating minimal from intermediate fibrosis with perfusion CT . *Radiology* 2010 ; 256 (1): 135 – 142 .
81. Hashimoto K, Murakami T, Dono K et al (2006) Assessment of the severity of liver disease and fibrotic change: the usefulness of hepatic CT perfusion imaging. *Oncol Rep* 16:677
82. Taouli B, Tolia AJ, Losada M, et al. Diffusion weighted MRI for quantification of liver fibrosis: preliminary experience. *AJR* 2007; 189:799–806
83. Semelka RC, Chung JJ, Hussain SM, Marcos HB, Woosley JT. Chronic hepatitis: correlation of early patchy and late linear enhancement patterns on gadolinium-enhanced MR images with histopathology—initial experience. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13:385–391

84. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney JG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis:an expanded clinical entitiy. *Gastroenterology* 1994;107:1303-9
85. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease:a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-9
86. Rinella ME, Green RM. The methionine-choline deficient dietary model of steatohepatitis does not exhibit insulin resistance. *J Hepatol* 2004;40:47-51
87. Angulo P, Keach JC, Butts KP, et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-62
88. Loria P, Lonardo A, Leonardi F, Fontana C. Non-organ-specific autoantibodies in nonalcoholic fatty liver disease: prevalance and correlates. *Digestive Disease and Sciences* 2003;48:2173-2181
89. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;122:1649-1657
90. AGA technical review on nonalcololic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:1705-1725
91. Tuncel E, Klinik Radyoloji. Nobel ve Güneş Kitabevleri, 2008
92. Nicholas J. Hangiandreou. APPM/RSNA Physics Tutorial for Residents, B-mode US: Basic Concepts and New Technology. *Radiographics* 2003; 23:1019-1033
93. Temel Radyoloji Fiziği, Türk Radyoloji Derneği, İzmir şubesi, Edi: Balcı P, Pabuşçu Y., 2008

94. Gülsoy UK, Oyar O. Ultrasonografi fiziği. In: Oyar O, Gülsoy UK, editors. Tıbbi görüntüleme fiziği. 1st ed. Ankara:Rekmay Ltd Şti, 2003
95. Hagen-Ansert SL. Ultrasonun Temelleri: Tanısal Ultrasonografi. Beşinci Baskı, Güneş Kitabevi, 2005; 3- 23.
96. Rumack MC, Wilson RS, Charboneau JW. Physics of ultrasound. Diagnostic Ultrasound. Üçüncü Baskı, Mosby, Missouri, 2005; 3–35
97. Kalender O, Kavalcı R,Ultrasonografi(makale). Odevsitesi.com/odevler/1/13607-Ultrasonografi
98. Middleton WD, Kurtz AB, Hertzberg BS. Ultrason 2008; 1
99. Feldman MK, Katyal S, Blackwood MS.US Artefacts, Radiographics 2009;29:1179-1189
100. Pehlivan F. Biyofizik. İkinci Baskı. 1997; 390–394
101. Timothy J. Hall. AAPM/RSNA Physics Tutorial for Residents, Beyond the Basics: Elasticity Imaging with US, RadioGraphics 2003; 23:1657–1671
102. Ophir J, Kallel F, Varghese T, Alam SK, Krouskop T, Garra BS et al. Elastography. Optical and Acoustical Imaging of Biological Media 2001; 4: 1193–1212
103. Havre RH, Elde E, Gilja OH, Odegaard S, Eide GE, Matre K, et al. Freehand real-time elastography: impact of scanning parameters of image quality and in vitro intra- and interobserver validations. Ultrasound Med Biol 2008;34(10):1638–1650

104. Khaled W, Reichling S, Bruhns OT, Ermert H. Ultrasonic strain imaging and reconstructive elastography for biological tissue. *Ultrasonics* 2006; 44:199–202
105. Serway, physics for scientists and engineers, www.uwsp.edu
106. Treece G, Lindop J, Chen L, Housden J, Prager R, Gee A. Real-time quasistatic ultrasound elastography, *Interface Focus* 2011;1(4): 540-552
107. Ophir J, Alam SK, Garra BS, Kallel F, Konofagou EE, Krouskop T, Merritt CRB, Righetti R, Souchon R, Srinivasan S, Varghese T. Elastography: imaging the elastic properties of soft tissues with ultrasound, *Jonathan J Med Ultrasonics* 2002; 29:155-171
108. Shiina T, Yamakawa M, Nitta N, Ueno E. Real Time Tissue Elasticity Imaging Using the Combined Autocorrelation method. *Medix. Suppl.* 2007; 4–7
109. Li Y, Snedeker JG. Elastography: modality-specific approaches, clinical applications, and research horizons, *Skeletal Radiol*, 2010
110. Athanasiou A, Tardivon A, Tanter M, et al. Breast Lesions: Quantitative Elastography with Supersonic Shear Imaging—Preliminary Results, *Radiology* 2010, 256 (1):297-303
111. Sebag F, Vaillant-Lombard J, Berbis J, Griset V, Henry JF, Petit P, et al. Shear wave elastography: A new ultrasound imaging mode for the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(12):5281-5288

112. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, et al. Transient elastography: a new non-invasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol.* 2003;29:1705–1713
113. de Lédinthen V, Vergniol J. Transient elastography for the diagnosis of liver fibrosis. *Expert Rev Med Devices* 2010; 7:811–823.
114. Melodelima D, Bamber JC, Duck FA, Shipley JA. Transient elastography using impulsive ultrasound radiation force: a preliminary comparison with surface palpation elastography. *Ultrasound Med Biol* 2007; 33:959–969.
115. Obara N, Ueno Y, Fukushima K, et al. Transient elastography for measurement of liver stiffness measurement can detect early significant hepatic fibrosis in Japanese patients with viral and nonviral liver diseases. *J Gastroenterol* 2008, 43:720–728.
116. Takahashi H, Ono N, Eguchi Y, Egushi T, Kitajima Y, Kawaguchi Y, Nakashita S, Ozaki I, Mizuta T, Toda S, Kudo S, Miyoshi A, Miyazaki K, Fujimoto K. Evaluation of acoustic radiation force impulse elastography for fibrosis staging of chronic liver disease: a pilot study. *Liver Int.* 2009;30:538–45
117. Goertz R, Zopf Y, Jugl V, et al. Measurement of liver elasticity with acoustic radiation force impulse (ARFI) technology: an alternative noninvasive method for staging liver fibrosis in viral hepatitis. *Ultraschall Med* 2010; 31:151–155.
118. Ehman RL. *Magnetic Resonance Elastography: An Emerging Tool for Cellular Mechanobiology.* Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

119. Insana MF, Pellot-Barakat C, Sridhar M, Lindfors KK. Viscoelastic imaging of breast tumor microenvironment with ultrasound. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia* 2004; 9(4)
120. Wang J, Guo L, Shi X, Pan W, Bai Y, Ai H. Real-time elastography with a novel quantitative technology for assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Eur J Radiol.* 2011
121. Morikawa H, Fukuda K, Kobayashi S, Fujii H, Iwai S, Enomoto M, et al. Real-time tissue elastography as a tool for the noninvasive assessment of liver stiffness in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol.* 2011;46:350–8
122. Ireneusz Gierblinski, Artur Przelaskowski, Tomasz Wocial. Measurement of liver stiffness by color coded elastography: a preliminary clinical feasibility study. *Gastroenterologia Polska* 2008, 15(3) ;151-15
123. Koizumi Y, Hirooka M, Kisaka Y, Konishi I, Abe M, Murakami H, Matsuura B, Hiasa Y, Onji M. Liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: noninvasive diagnosis by means of real-time tissue elastography—establishment of the method for measurement. *Radiology.* 2011;258:610–7
124. Fujimoto K, Wada S, Oshit M, et al: Noninvasive Evaluation of Hepatic Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C Using Elastography. *Medix Suppl* 2007;24-27.

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı : ERKAN

Soyadı : BİLGİN

Doğum Yeri ve Tarihi : BARTIN/ 31.05.1982

Eğitimi :

2007- ... Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı / Ankara

2006-2007:Artvin Merkez Ortaköy Sağlık Ocağı / Artvin

2000-2006: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi / Ankara

1997-2000:Ankara Fen Lisesi / Ankara

1993-1997: Bartın Davut Fıncıoğlu Anadolu Lisesi / Bartın

1988-1993:Bartın Cumhuriyet İlköğretim Okulu / Bartın

Yabancı Dili : İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar :

Türk Radyoloji Derneği

Bilimsel Etkinlikleri :

1) Resimlerle Bir Konu: Mezenterik ve Omental Dansite Artımı. G. Ecin, E.

Bilgin, E. Polattaş, G. Erbaş, K. Kılıç, M. Araç. 32. Ulusal Radyoloji

Kongresi, Antalya, 2011