

**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KARACİĞER FİBROZİSİNİ DEĞERLENDİRMEDE
SONOELASTOGRAFİNİN ETKİNLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Bahri ALTIPARMAK

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Mehmet Selim NURAL

SAMSUN - 2013

TEŞEKKÜR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin hazırlanması sırasında danışmanlığımı üstlenen, bilgi ve birikimlerini paylaşarak Radyoloji alanındaki eğitimimde büyük payı olan değerli hocam Doç. Dr. Mehmet Selim NURAL'a en içten teşekkürlerimi sunarım. Eğitimimde diğer emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Murat Danacı olmak üzere değerli hocalarım; Prof. Dr. Hüseyin Akan'a, Prof. Dr. Mustafa Bekir Selçuk'a, Prof. Dr. Lütfi İncesu'ya, Prof. Dr. Çetin Çelenk'e, Doç. Dr. Ümit Belet'e, Doç. Dr. Muzaffer Elmalı'ya, Doç. Dr. Meltem Ceyhan Bilgici'ye, Doç. Dr. İlkey Koray Bayrak'a, Yrd. Doç. Dr. Ahmet Veysel Polat'a ve Öğr. Gör. Dr. Kerim Aslan'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca kendileri ile uyum içerisinde çalışmış olmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin sorumluluklarını bizimle paylaşıp desteklerini esirgemeyen teknisyenlerimize ve yardımcı sağlık personelimize teşekkür ederim.

Tüm eğitim ve öğrenim yaşantım boyunca her konuda desteklerini daima yanımda hissettiğim ve bu günlere gelmemde çok büyük emek sahibi olan, desteğini ve sevgisini benden esirgemeyen, her konuda, her zaman yanımda olan değerli aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
TABLO LİSTESİ	V
ŞEKİL LİSTESİ	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	IX
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1 Ultrasonografi Fiziği	3
2.1.1 Ultrasonografinin Tanımı ve Ultrasesin Özellikleri	3
2.1.2 Ses ve Doku Arasındaki Etkileşimler	7
2.1.3 Ultrasonografi Cihazlarının Yapısı	9
2.1.4 Ultrasonografide Çözünürlük	10
2.1.5 Ultrasonografide Gösterim Metodları (Mod)	11
2.1.6 Ultrasonografik Artefaktlar	12
2.2 Sonoelastografi Fiziği	14
2.2.1 Elastografi, Sonoelastografi	14
2.2.2 Esneklik Katsayısı	16
2.2.3 Sonoelastogram Elde Edilmesi	19
2.2.4 Sonoelastografi Çeşitleri	20
2.2.5 Sonoelastografide Görüntü Kalitesini Etkileyen Etmenler	21
2.3 Karaciğer	23
2.3.1 Anatomi	23
2.3.2 Histoloji	24
2.3.3 Karaciğere Kan Desteği	26
2.3.4 Karaciğerin Fonksiyonları	27
2.3.5 Karaciğer Fibrozisi ve Etyolojisi	27
2.3.6 Fibrozis Patogenezi	28
2.3.7 Fibrozisi Belirlemenin Önemi	33
2.3.8 Karaciğer Fibrozisini Belirlemede Kullanılan Yöntemler	33
2.3.8.1 Karaciğer Biyopsisi	34
2.3.8.2 Görüntüleme Yöntemleri	38
2.3.8.3 Panel Testler	39
GEREÇ VE YÖNTEM	40

BULGULAR	45
TARTIŞMA	56
SONUÇLAR	60
KAYNAKLAR	61

Tablo Listesi

Tablo I. Bazı doku, organ ve maddelerin akustik impedansları.

Tablo II. Bazı maddelerin Young Modülleri.

Tablo III. Knodell, Ishak ve Metavir evreleri.

Tablo IV. Olguların karaciğer hastalığı etyolojisi.

Tablo V. İncelenen olguların demografik verileri.

Tablo VI. Evrelere göre DPO ve KPO ortalama değerleri.

Tablo VII. Evrelere göre DPO ve KPO ortalama değerleri.

Tablo VIII. $F \geq 1$ (F0 ve F1-F3) için DPO ve KPO'ya ait EAA, eşik değer, duyarlılık, özgülük, PÖD ve NÖD değerleri.

Tablo IX. $F \geq 2$ (F0-F1 ve F2-F3) için DPO ve KPO'ya ait EAA, eşik değer, duyarlılık, özgülük, PÖD ve NÖD değerleri.

Tablo X. $F=3$ (F0-F2 ve F3) için DPO ve KPO'ya ait EAA, eşik değer, duyarlılık, özgülük, PÖD ve NÖD değerleri.

Şekil Listesi

Şekil 1. Ses dalgasının genliği, dalga boyu ve periyodu.

Şekil 2. Ultrasesin çeşitli ortamlardaki yayılım hızları.

Şekil 3. Ses dalgasının yansıma, kırılma ve saçılmasını etkileyen etmenlerin şematik görünümü.

Şekil 4. Ultrases dalgalarının yansıması, kırılması ve saçılması.

Şekil 5. Lateral, aksiyel ve elevasyonel çözümlenimin şematik gösterimi.

Şekil 6. Sonoelastografinin şematik gösterimi.

Şekil 7. Kübik cisim ve uygulanan F kuvveti.

Şekil 8. Karaciğerin segmental anatomisi.

Şekil 9. Karaciğer lobülü.

Şekil 10. Karaciğerin hasara cevabı.

Şekil 11. Karaciğer hasarını takiben HSH aktivasyonu.

Şekil 12. Karaciğer fibrozisi patogenezi.

Şekil 13. DPO ölçüm yöntemi.

Şekil 14. KPO ölçüm yöntemi.

Şekil 15. Fibrozis derecesine göre ortalama DPO değerlerinin dağılımı.

Şekil 16. DPO - fibrozis derecesi eğrisi.

Şekil 17. Fibrozis derecesine göre ortalama KPO değerlerinin dağılımı.

Şekil 18. KPO - fibrozis derecesi eğrisi.

Şekil 19. $F \geq 1$ (F0 ve F1-F3) için ROC eğrisi.

Şekil 20. $F \geq 2$ (F0-F1 ve F2-F3) için ROC eğrisi.

Şekil 21. $F=3$ (F0-F2 ve F3) için ROC eğrisi.

Şekil 22. 34 yaşında hepatit B'li erkek hastanın elastogramı.

Şekil 23. 47 yaşında hepatosplenomegali etyolojisi araştırılan erkek hastanın elastogramı.

Şekil 24. 19 yaşında hepatit B'li erkek hastanın elastogramı.

Şekil 25. 70 yaşında hepatit B'li kadın hastanın elastogramı.

Şekil 26. 58 yaşında hepatit C'li erkek hastanın elastogramı.

Şekil 27. 54 yaşında hepatit B'li kadın hastanın elastogramı.

Şekil 28. 42 yaşında hepatit B'li erkek hastanın elastogramı.

Özet

Karaciğer Fibrozisini Değerlendirmede Sonoelastografinin Etkinliği

Amaç: Bu çalışmada amacımız; karaciğer fibrozisi varlığının ve derecesinin belirlenmesinde sonoelastografinin etkinliğini değerlendirmek ve bu incelemeyle belirlenen intraparakimal venöz vasküler yapı / karaciğer parankim oranı (DPO) ve interkostal kas / karaciğer parankim oranı (KPO) arasında tanısal açıdan fark olup olmadığı, birbirleriyle olan uyumu ve hangi yöntemin daha güvenilir olduğunu araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma grubu, Aralık 2012 - Haziran 2013 tarihleri arasında farklı klinikler tarafından karaciğer hastalığı tespit edilen ve perkütan karaciğer biyopsi işlemi için Radyoloji Anabilim Dalı'na gönderilen olgulardan oluşturuldu. Prospektif olarak düzenlenen çalışma için hastanemiz etik kurulundan onay alındı. Tüm olgulardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Perkütan karaciğer biyopsi işleminin hemen öncesinde sonoelastografi incelemesi yapıldı. Sonoelastografide DPO ve KPO şeklinde iki farklı gerinim oranına bakıldı. Bu oranlar histopatoloji sonuçlarıyla karşılaştırmak üzere kaydedildi. Histopatolojik inceleme sonucuna göre hastalar 4 kategoride (F0: fibrozis yok, F1: hafif derecede fibrozis, F2: orta derecede fibrozis, F3: ağır derecede fibrozis) gruplandırıldı. Her bir gerinim oranı için ROC analizi kullanılarak tüm evrelerde en iyi eşik değerler belirlendi ve bu eşik değerlere göre tanısal doğruluk oranları hesaplandı. Kalitatif verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, kantitatif verilerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. İki gerinim oranı arasındaki uyum Spearman'ın Sıra Korelasyon Testi ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya perkütan karaciğer biyopsi işlemi uygulanan 59 olgu (29 kadın, 30 erkek, ortalama yaş 45 ± 15 yıl) dahil edildi. Histopatolojik inceleme sonrası olguların 6'sı (%10.2) F0, 28'i (%47.5) F1, 20'si (%33.8) F2, 5'i (%8.5) F3 olarak raporlandı. Ortalama gerinim oranları DPO için; F0 (2.83 ± 0.45), F1 (3.78 ± 0.47), F2 (4.69 ± 0.46), F3 (7.78 ± 1.63) ve KPO için; F0 (2.60 ± 0.49), F1 (3.67 ± 1.18), F2 (5.07 ± 0.9), F3 (6.39 ± 2.86) olarak hesaplandı. DPO'nun gerinim değerleri 2.32-10.07 arasında, KPO'nun gerinim değerleri ise 1.93-10.28 arasında değişmekteydi. Fibrozis saptanmayan 6 hastada ortalama DPO 2.83, KPO 2.60 ve fibrozis saptanan 53 hastada ortalama DPO 4.50, KPO 4.46 saptanmıştır ($p < 0.001$). Fibrozis ayrımında eşik değer DPO için 3.23 seçildiğinde, duyarlılık % 96.2, özgüllük % 83.3 ($p < 0.001$); KPO için 3.01 seçildiğinde duyarlılık % 88.7, özgüllük % 83.3 olarak hesaplandı ($p < 0.001$). Tüm evrelerde en iyi

eşik gerinim oranının belirlenmesi için uygulanan ROC analizinde; eğri altındaki alan (EAA) değerleri $F \geq 1$ için DPO 0.95, KPO 0.92; $F \geq 2$ için DPO 0.94, KPO 0.92 ve $F=3$ için DPO 1.00, KPO 0.76 olarak hesaplandı. DPO ve KPO arasındaki uyumluluk değerlendirildiğinde, Spearman'ın Korelasyon Katsayısı 0.75 bulunmuş olup, DPO ve KPO arasında yüksek pozitif uyum saptandı ($p < 0.001$).

Sonuç: Sonoelastografi karaciğer fibrozisini değerlendirmede tanı etkinliği yüksek olan bir görüntüleme yöntemidir. DPO ile KPO arasında yüksek derecede uyum mevcut olup özellikle ağır fibrozis tanısında DPO daha güvenilir değerlere sahiptir.

Anahtar sözcükler: karaciğer fibrozisi, perkütan biyopsi, sonoelastografi

Abstract

The Efficiency of Sonoelastography in the Assessment of Liver Fibrosis

Purpose: The purpose of this study is to assess the efficiency of sonoelastography in the determination of the presence and degree of liver fibrosis and to examine whether there are diagnostic differences between intraparenchymal venous vascular structure / liver parenchyma rate (VPR) and intercostal muscle / liver parenchyma rate (MPR), to assess the compatibility between these two methods and to determine which of these two methods is more reliable.

Material and Method: The study group consisted of cases that were found to have liver disease and sent to the department of Radiology for percutaneous liver biopsy by different clinics between December 2012 and June 2013. Approval was taken from the hospital's ethics committee for this prospective study. Informed consent form was taken from all cases. Sonoelastographic assessment was made before percutaneous liver biopsy. Two different strain rates VPR and MPR were found via sonoelastography. These rates were recorded to be compared with histopathology results. Based on the histopathologic assessment, the patients were grouped in four categories (F0: no fibrosis, F1: mild fibrosis, F2: moderate fibrosis, F3: severe fibrosis). ROC analysis was used for each strain rate to determine the best threshold values in all stages and diagnostic accuracy rates were found based on these threshold values. Mann-Whitney U test was used for the comparison of the qualitative data and Kruskal-Wallis test was used for the comparison of the quantitative data. Spearman's Rank Correlation Test was used to assess the concordance between two strain rates.

Findings: The study included 59 cases (29 women, 30 men, average age 45 ± 15 years) who had percutaneous liver biopsy. As a result of the histopathological assessment, 6 (%10.2) of the cases were reported to be F0, 28 (%47.5) of the cases were reported to be F1, 20 (%33.8) of the cases were reported to be F2 and 5 (%8.5) of the cases were reported to be F3. Average strain rates were as follows for VPR; F0 (2.83 ± 0.45), F1 (3.78 ± 0.47), F2 (4.69 ± 0.46), F3 (7.78 ± 1.63) while average strain rates were as follows for MPR; F0 (2.60 ± 0.49), F1 (3.67 ± 1.18), F2 (5.07 ± 0.9), F3 (6.39 ± 2.86). The strain values for VPR were between 2.32-10.07 while the strain values for MPR were between 1.93 and 10.28. 6 patients who did not have fibrosis had an average VPR of 2.83 and an average MPR of 2.60 while 53 patients who had fibrosis had an average VPR of 4.50 and an average MPR of 4.46 ($p < 0.001$). When the threshold value was

chosen as 3.23 for VPR, sensitivity was %96.2 and specificity was %83.3 ($p<0.001$); when the threshold value was chosen as 3.01 for MPR, sensitivity was %88.7 and specificity was %83.3 ($p<0,001$). ROC analysis which was used to determine the best threshold strain rates in all stages showed that AUC values were VPR 0.95, MPR 0.92 for $F\geq 1$; VPR 0.94, MPR 0.92 for $F\geq 2$ and VPR 1.00, MPR 0.76 for $F=3$. When the concordance between VPR and MPR was assessed, Spearman's Correlation Coefficient was 0.75 and a high positive concordance was found between VPR and MPR ($p<0.001$).

Result: Sonoelastography is a screening method which has a high efficiency in assessing liver fibrosis. There is a high concordance between VPR and MPR and VPR has more reliable values in the diagnosis of severe fibrosis.

Key Words: liver fibrosis, percutaneous biopsy, sonoelastography

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer fibrozisi, etyolojisi farklı olan birçok hastalığın ortak sürecidir. Günümüzde kronik karaciğer hastalıkları kardiyak, genetik ve otoimmün gibi nedenlerin sonucu olarak görülse de, sirozluların çoğunda esas neden kronik hepatit B ve C enfeksiyonu ile alkol bağımlılığıdır. Bazı olgularda bu etkenler birlikte olmakta, hastalığın seyrini daha da olumsuz etkilemektedir. Bu birliktelik gelişmiş toplumlarda viral etkenlerle birlikte alkol kullanımı, geri kalmış ülkelerde ise kronik viral hepatite eşlik eden HIV (Human Immunodeficiency Virus) enfeksiyonu ile olmaktadır (Rossi ve ark., 2007).

Bu çeşitli etkenlere bağlı olarak gelişen karaciğer sirozu tüm dünyada sık görülen ölümcül komplikasyonlarla seyretmektedir (Guyot ve ark., 2006). Genellikle ikterik veya anikterik geçirilen akut enfeksiyon tablosundan kronikleşmeye kadar geçen sürede hastalık fark edilmemekte, bazen tam olarak dekompanse siroz geliştikten sonra hastalık tanımlanmaktadır. Bu nedenle son yıllarda geliştirilen ileri tanı ve tedavi yöntemleri ile sessiz olarak seyreden hastalık, mümkün olduğu kadar erken dönemde, pratik, noninvaziv tanı yöntemleri ile tanınmaya ve tedavi edilmeye çalışılmaktadır (Mohamadnejad ve ark., 2006).

Biyokimyasal ve serolojik tanı yöntemlerinin yanı sıra karaciğer patolojisini değerlendirmede ana yöntem uzun yıllardır kullanılan karaciğer biyopsisi ve histopatolojik incelemedir (Bravo ve ark., 2001; Shackel ve McCaughan, 2004). Hastalığın kronik hepatit döneminde, siroz gelişmeden tanımlanması nedeniyle son yıllarda geliştirilen immunomodülatör ve antiviral ilaçlarla tedavisi mümkün olmaktadır. Tedaviye yanıt, erken evrelerde saptanan olgularda daha etkin olmaktadır. Bu nedenle biyokimyasal ve serolojik tanı yöntemlerinin yanı sıra karaciğer dokusundaki nekroz, enflamasyon ve özellikle fibrozisi gösteren histopatolojik değerlendirme önem taşımaktadır (Afdhal ve Nunes, 1999). Fibrozisi olmayan ve ileri fibrozisi olan olgularda tedavi endikasyonu tartışılmakta iken, erken ve orta evredeki fibrozislerde tedavi endikasyonu kesinlik kazanmıştır.

Karaciğer biyopsisi invaziv bir girişim olup komplikasyonlarının olması nedeniyle yaygın kullanılamamaktadır (Siegel ve ark., 2005; Thampanitchawong ve Piratvisuth, 1999). Hastalığın evrelendirilmesinde ve tedaviye cevabın takibinde biyopsi tekrarının gerekliliği ve ileri evre hastalarda asit, koagülopati varlığı nedeniyle

uygulama zorluğu dezavantaj oluşturmaktadır. Bazen alınan biyopsi materyalinin yetersizliği ve tekrarlanma gerekliliği, histopatolojik değişikliklerin parankim içindeki heterojen dağılımı ve gözlemci farklılığı da tanıyı olumsuz etkilemektedir (Rossi ve ark., 2007; Poynard ve ark., 2004; Bravo ve ark., 2001; Güllüoğlu ve ark.; 2005; Shackel ve McCaughan 2004). Bunun sonucu olarak son yıllarda yapılan çalışmalarda invaziv tanı yöntemlerinin yerine kullanılabilir biyokimyasal ve diğer noninvaziv tanı yöntemleri (görüntüleme yöntemleri vb.) geliştirilmekte ve bu yöntemlerin histopatoloji ile uyumluluğu araştırılmaktadır.

Hiçbir parametrenin tek başına karaciğer fibrozisini değerlendirme açısından yeterli olmaması araştırmacıları yeni yöntemler bulmaya itmiştir. Bu yöntemlerden biri de henüz yeni olup tüm dünya çapında ilgi uyandıran ve üzerinde yapılan çalışmaların sürdürüldüğü “Sonoelastografi” yöntemidir. Sonoelastografi organ ve dokuların kendilerine has esnekliklerinin konvansiyonel US cihazları kullanılarak bilgisayar programları yardımıyla görüntülenmesidir. Sonoelastografi dıştan bası uygulayarak dokuda meydana gelen distorsiyonun derecesini ölçüp dokuların elastikiyetini görüntüleyen ve yeni geliştirilen dinamik bir görüntüleme tekniğidir. Doku sertliği kantitatif olarak belirlenmekte ve bununla ilgili “gerinim oranı” olarak bilinen bir indeks tanımlanmıştır. Patolojinin normal dokuya göre daha sert olması, dıştan uygulanan basınca daha az esneme ve yer değiştirme ile cevap vermesi prensibine dayanan bu yöntem ile fibrozis bulunan karaciğer dokusunun normal karaciğer dokusuna göre daha az komprese olabileceği tahmin edilebilir.

Karaciğerin sonoelastografi incelemesinde; karın ön duvarındaki interkostal kas ortalama geriniminin karaciğer parankimi ortalama gerinimine bölünmesi ile elde edilen ve kas - parankim gerinim oranı (KPO) olarak adlandırılan bir indeks hesaplanmaktadır (Kanamoto ve ark., 2009). Başka bir yöntem de, intrahepatik venöz vasküler yapı ortalama geriniminin karaciğer parankimi ortalama gerinimine bölünmesi ile elde olunmakta ve damar - parankim gerinim oranı (DPO) olarak adlandırılmaktadır (Koizumi ve ark., 2011). Yapılan bu çalışmalarda kronik karaciğer dokusunun gerinim oranı değerinin normal karaciğer dokusuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu gösterilmiştir. Yaşa bağlı ve çeşitli hastalıklar nedeniyle kas yapılarında oluşabilecek değişimler KPO oranını etkileyerek tanısız sıkıntılara neden olabilir. Burdan yola çıkılarak, karaciğer içerisindeki bir yapıya dayandırılarak oluşturulan DPO'nun yukarıda tanımlanan olumsuz faktörlerden etkilenmesi beklenen bir durum

değildir. Bildiğimiz kadarıyla, karaciğer fibrozisini değerlendirmede bu iki yöntemin birlikte kullanıldığı ve karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada amacımız; karaciğer fibrozisi varlığının ve derecesinin belirlenmesinde sonoelastografinin etkinliğini değerlendirmek ve bu incelemeyle belirlenen DPO ile KPO arasında tanısal açıdan fark olup olmadığı, birbirleriyle olan uyumu ve hangi yöntemin daha güvenilir olduğunu araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Ultrasonografi Fiziği

2.1.1 Ultrasonografinin Tanımı ve Ultrasesin Özellikleri

US, yumuşak doku ve parankimal organların değerlendirilmesini ses dalgalarını kullanarak sağlayan ve radyasyon riski taşımayan bir görüntüleme yöntemidir. Tanısal US uygulamalarının temelinde başka dokulardan yansıyan akustik enerjinin saptanması ve görüntüye çevrilmesi prensibi yatmaktadır (Oyar ve Gülsoy, 2003).

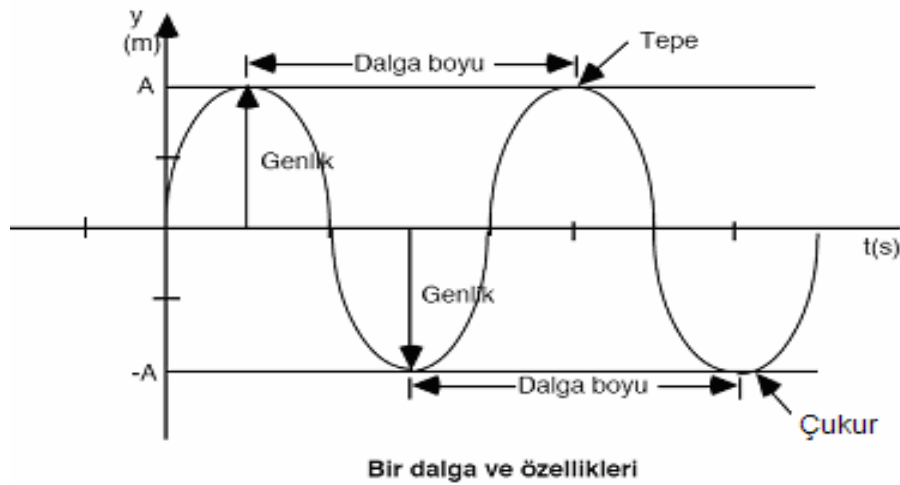
Dalga boyu ve Frekans

Sesi oluşturan birim zaman (sn) içindeki titreşim sayısına frekans denir ve bunu tarif eden fizikçinin adına ithafen birimi Hertz olarak kabul edilmiştir. Kısaca Hz şeklinde gösterilir, 1000 katına kilohertz (kHz), 1.000.000 katına megahertz (MHz) denir. İnsan kulağının duyduğu sesler, 30 Hz ile 20 kHz arasındaki frekansa sahiptir. Ultrases, duyulabilenin üzerinde frekansa sahip ses olarak tanımlanır. Doğada, canlıların ürettiği seslerin frekansı 20-70 kHz arasındadır. Tıpta tanısal alanda kullanılan ultrasesin frekansı 1-30 MHz arasındadır (Zwiebel ve Pellerito, 2006).

Ultrases dalga şeklinde bir traseye sahiptir, dalga boyu ve amplitüdü (genlik) bulunmaktadır. Birim zamanda (sn) yinelenen dalga tepesi sayısına frekans, bir dalga biriminin tamamlanma süresine periyot denilmektedir. Tüm bu özellikleri sonucunda ses ortam içerisinde belli bir hızla yayılmaktadır (Şekil 1).

$V=\lambda.f$ şeklinde bir ilişki bulunmaktadır (Oyar ve Gülsoy, 2003).

(V: hız, λ : dalga boyu, f: frekans)



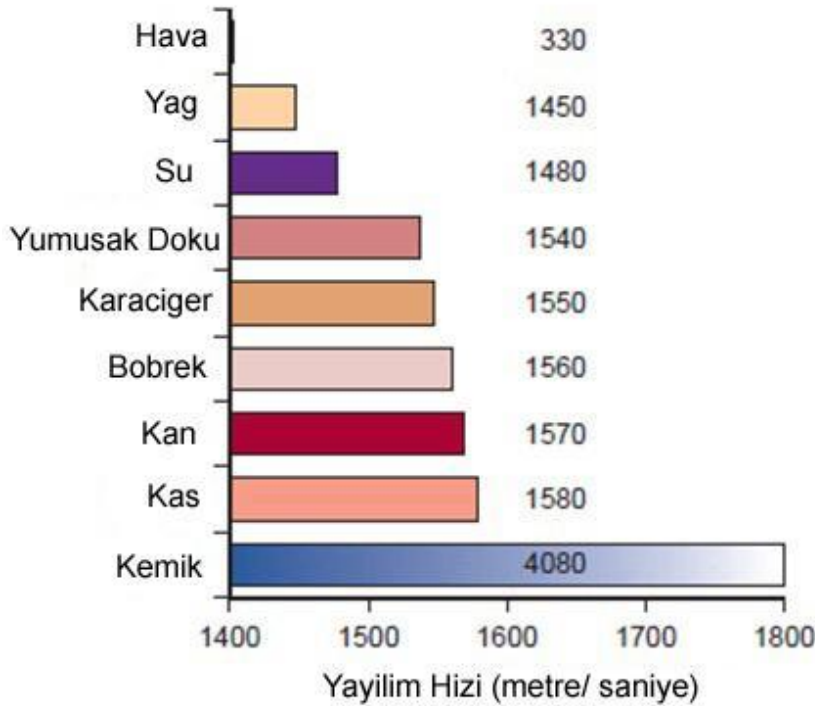
Şekil 1. Ses dalgasının genliği, dalga boyu ve periyodu (Tuncel, 2007).

Ultrasesin Elde Edilmesi ve Yayılması

Günümüzde yüksek frekanslı ses elde etmek için piezoelektrik olaydan yararlanılmaktadır. Elektriksel uyarımın özel olarak yapılmış kristalde meydana getirdiği mekanik kompresyon ultrases olarak çevreye yansırken, kristale dışarıdan isabet eden ultrasesin mekanik basıncı kristali kompresyona uğrattığında elektriksel sinyaller ortaya çıkmaktadır. Bu fizik temelden yola çıkarak elektrik enerjisini mekanik titreşimlere, mekanik titreşimleri de elektrik sinyallerine dönüştürme metoduna piezoelektrik olay denilmektedir. Önceki dönemlerde quartz gibi doğal maddelerin kristallerinden yararlanılırken, bugün yapay seramiklerle istenilen frekansta ultrases enerjisi sağlanabilmektedir (Oyar ve Gülsoy, 2003).

Elastisite hücre ve moleküller arasındaki ilişki ve bağlanma şekilleri ile alakalı bir doku özelliği olup sesin yayılım hızını belirleyen önemli bir etmendir. Doku elastisitesi arttıkça sesin dokudaki yayılım hızı azalmaktadır. Örneğin yağ gibi elastik ve baskılanabilir bir dokuda sesin iletim hızı daha katı bir dokuya göre daha düşüktür. Dansite etmeni ise dokunun atom numarası ile ilişkilidir ve biyolojik dokularda sesin ortalama yayılım hızı 1540 m/sn'dir (Oyar ve Gülsoy, 2003).

Sesin ortam içindeki yayılım hızı ortamın yoğunluğuna (d) ve elastisitesine (k) bağlı olarak değişir (Şekil 2).



Şekil 2. Ultrasesin çeşitli ortamlardaki yayılım hızları (Rumack ve ark., 2005).

Akustik İmpedans

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 (Tablo I). Ses yayıldığı ortamdan farklı akustik impedansı olan bir ortamın yüzeyi ile karşılaşır, açı değiştirerek geriye döner (yansıma). 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.

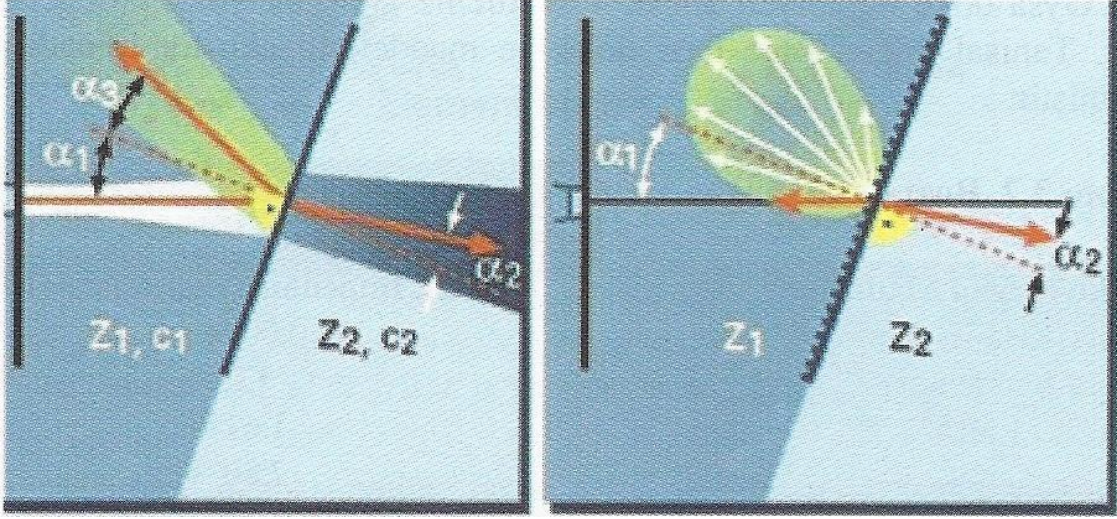
$$Z(\text{kg/m}^2.\text{sn})= d (\text{kg/m}^3) \times V (\text{m/sn})$$

Büyük impedans farklılıkları olan ara yüzeylerde (kemik ve hava ara yüzeyi gibi) ses enerjisinin büyük kısmı yansıtılır. Daha az akustik impedans farkı oluşturduğu sınırdan (yağ ve kas dokusu) ise ses enerjisi çok az yansiyarak yoluna devam eder. Yayılma hızında olduğu gibi, akustik impedans dokunun özelliklerine bağlı olup frekanstan bağımsızdır (Rumack ve ark., 2005).

Tablo I. Bazı doku, organ ve maddelerin akustik impedansları (Oyar ve Gülsoy, 2003).

Doku-Organ-Madde	Akustik İmpedans (kg/m²/sn)(10⁻⁶)
Hava	0.0004
Alüminyum	17
Kan	1.61
Kemik	7.80
Yağ	1.38
Karaciğer	1.65
Kas	1.70
Polietilen	1.88
Yumuşak dokular	1.63
Su	1.48
Beyin	1.58
Böbrek	1.62

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 (Şekil 3). Hava ile yumuşak dokular arasında R yaklaşık 1 olduğundan R 'yi küçültmek için pratikte jel kullanılmaktadır (Oyar ve Gülsoy, 2003).



Şekil 3. Akustik impedansları farklı iki ortamın arakesit yüzeyine gelen ses dalgasının yansıma, kırılma ve saçılmasını etkileyen etmenlerin şematik görünümü. Sağdaki resimde düzensiz yüzeyin saçılma üzerine etkisi izlenmektedir (Oyar ve Gülsoy, 2003).

2.1.2 Ses ve Doku Arasındaki Etkileşimler

Ses ve doku arasındaki etkileşimler, yansıma, kırılma ve soğurulmadır.

Yansıma (Refleksiyon)

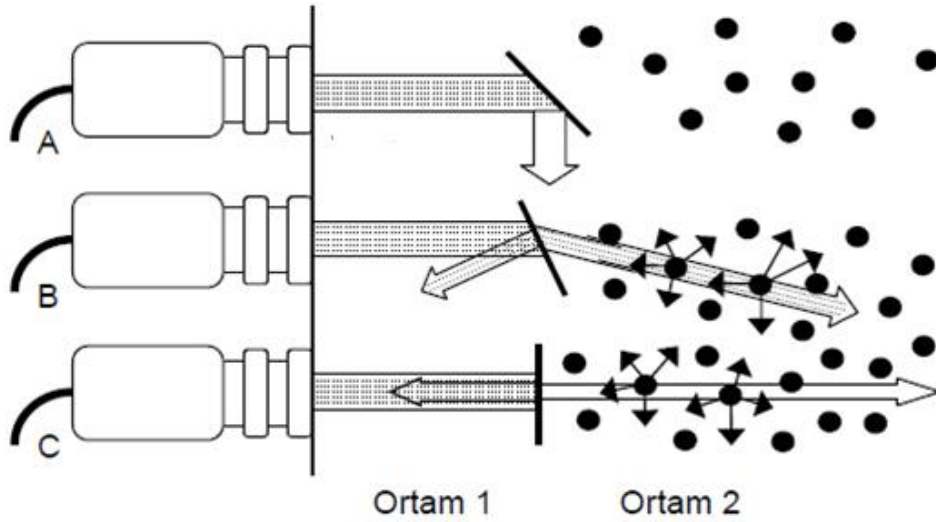
Ses demetinin yansıma özelliğini belirleyen faktörler; akustik impedans, geliş açısı (insidans açısı), yüzeyle dalga boyları arasındaki ilişki ve incelenecek dokunun yüzeyidir. Yansımanın miktarını akustik direnç farkı belirler. Bu fark ne kadar fazla ise yansıma o kadar fazladır. Yansımanın şeklini de doku yüzeyinin düzgünlüğü ve sesin geliş açısı belirler. Düzgün geniş bir yüzeye dik açıyla gelen ses dik açıyla, eğik gelen ses geliş açısına eşit bir açıyla yansır. Bu şekilde yansımaya ayna yansıması denir. Yüzey düz değilse yansıma geniş açı ile her yöne doğrudur. Bu tür yansımaya diffüz saçılma denir.

Kırılma (Refraksiyon)

Ses dalgasının bir ortamdan diğerine geçerken yön değiştirmesine kırılma denir. Eğer geliş açısı belirli değer altındaysa ekonun bir kısmının açısı değişerek yani kırılarak yoluna devam eder (Balcı ve Pabuşçu, 2008). Artefaktlara, çözünürlükte azalmaya, uzaysal bükülmeye (distorsiyona) neden olur (Oyar ve Gülsoy, 2003). Kırılma ultrasonografik görüntüde bir oluşumun yerinin yanlış belirlenmesinin en önemli sebebidir (Middleton ve ark., 2008).

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 ve kollajen miktarı ile doğru orantılı olarak artar. Yüksek frekanslı ultrases, düşük frekanslı ultrasese göre daha fazla soğurulur (Nicholas, 2003).



Şekil 4. Ultrases dalgalarının yansımaları, kırılması ve saçılması (Oyar ve Gülsoy, 2003).

2.1.3 Ultrasonografi Cihazlarının Yapısı

1-Çevirici (transduser)

US dalgalarının gönderilmesi ve algılanması çeviriciler aracılığı ile olur. Çevirici, ses dalgalarını oluşturan ve geriye toplayan elektromekanik aksamdır. Bu aksama, ses üreten ana elemanlar, yardımcı elemanlar ile diğer elektronik devre elemanlarını içinde bulunduran, kullanıcının elinde kolayca yönlendirebileceği koruyucu kısımla birlikte prob adı verilmektedir.

Tipik olarak bir probun içinde bulunanlar, koruyucu tabaka, lens, aktif pizoelektrik eleman veya kristal (elektrot ve bağlantı elemanları ile), uyum sağlayıcı tabakalar ve arka destek bloğu şeklinde sıralanabilir (Oyar ve Gülsoy, 2003). 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 kullanılmakta, bu da US'nin gerçek zamanlı bir inceleme olmasını sağlamaktadır. Günümüzde tanısal ultrasonografide kullanılan çeviricilerin hepsi gerçek zamanlı incelemeye olanak sağlar.

Gerçek zamanlı çeviriciler, mekanik ve elektronik olarak iki gruba ayrılır. Elektronik tip çeviriciler; lineer, konveks, faz dizilimli ve aksiyel (radyal) çeviriciler olarak ayrılır.

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.

Konveks dizilimli çeviriciler ise sektör tarama formatı oluşturan bükük bir tarama yüzeyi boyunca lineer dizilimli kristallerden oluşurlar.

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 fontaneler gibi zor lokalizasyonlarda görüntüleme kolaylığı sağlar ancak lineer dizilimlere göre pahalıdır.

Aksiyel (radyal) çeviriciler; endoluminal ve intrakaviter görüntülemeye kullanılan ufak ve çok sayıda kristalin merkezi bir eksen etrafında silindirik düzenleme ile yerleşmesi ile oluşurlar. 360 derecelik görüntü elde edilebilmektedir (Oyar ve Gülsoy, 2003; Balcı ve Pabuşçu, 2008).

2- İşlem birimi ve zaman sayacı:

Zaman sayıcının komutları doğrultusunda, ultrases enerjisinin üretilmesini kontrol eden ve geri dönen ses dalgalarının çeviricide meydana getirdiği elektrik enerjisini görüntüye dönüştüren birimdir.

3-Kayıt ünitesi:

Cihazda oluşturulan görüntülerin daha sonra değerlendirilmek üzere kayıt edilmesini sağlar.

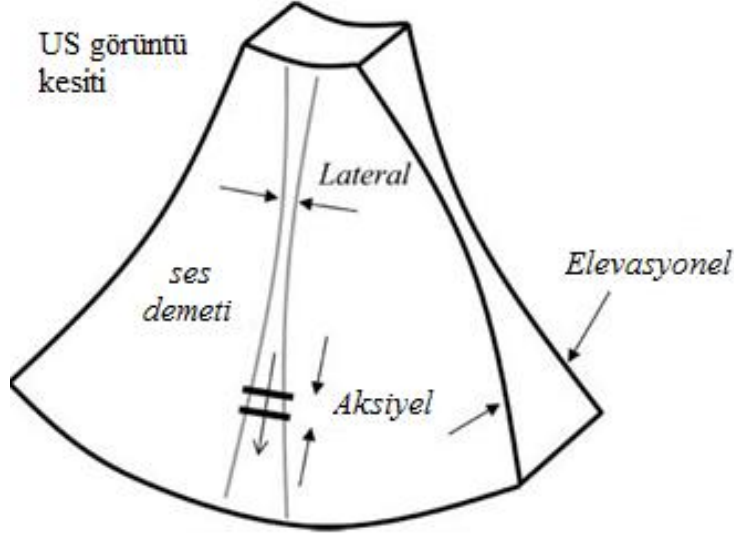
2.1.4 Ultrasonografide çözünürlük

1-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 (Tuncel, 2008; Balcı ve Pabuşçu, 2008).

Aksiyel çözümleme, 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 çözümleme artar. Aksiyel çözümleme vurunun süresi, dalga boyu ve frekansı ile ilişkili, derinlikten bağımsızdır.

Lateral çözümleme, 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.

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.



Şekil 5. Lateral, aksiyel ve elevasyonel çözümlenmenin şematik gösterimi (Nicholas, 2003).

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

2.1.5 Ultrasonografik Gösterim Metodları (Mod)

Ultrasonografik dalgaların gönderilmesi ile dokulardan elde edilen sinyaller monitörde üç değişik biçimde gösterilir (Oyar ve Gülsoy, 2003; Rumack, 2008).

1-A-MOD (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.

2-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.

3-B-MOD (“Brightness”, Parlaklık modu): Ekolar dikey yön değiştirmeler yerine parlak noktalar olarak görüntülenir. Noktanın parlaklığı yansıyan dalganın şiddeti ile doğru orantılıdır. Eko amplitüdüleri 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 taramadır.

2.1.6 Ultrasonografik Artefaktlar

Artefakt; var olmayının var, var olanın ise yok gibi görülmesine, var olanın farklı boyut, parlaklık ya da lokalizasyonda izlenmesine neden olan sinyallerin radyolojik adıdır (Feldman ve ark., 2009). 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 (Tuncel, 2008).

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 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 (Feldman ve ark., 2009). Pelvis incelemesinde mesanede ya da üst batın incelemesinde safra kesesi ön duvarında reverberasyon artefaktı görülebilir (Oyar ve Gülsoy, 2003).

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 (Feldman ve ark., 2009). Safra kesesi duvarındaki kolesterol polipleri buna örnektir (Oyar ve Gülsoy, 2003).

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 (Feldman ve ark., 2009).

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 (Feldman ve ark., 2009).

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 durumunda da diverjans göstererek kırılıma uğrar. Karaciğer parankimin ekoları safra kesesi tabanında lokalize olarak safra çamuru görünümüne neden olabilir (Tuncel, 2008).

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 (Feldman ve ark., 2009).

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 (Feldman ve ark., 2009).

Akustik gölgelenme artefaktı, ultrasesin büyük oranda geri yansıtılması (kemik doku, taş) ya da soğurulması (fibrozis, yağ içeren yapılar) sonucunda görüntülenmek istenen yapının arkasında eko oluşturmayan 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 (Oyar ve Gülsoy, 2003).

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-püvy benzeri görünüm oluşmaktadır. Kazancın düşürülmesi ya da uygun odaklama ile önlenebilen bir artefaktır (Oyar ve Gülsoy, 2003).

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 (Oyar ve Gülsoy, 2003).

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 (Oyar ve Gülsoy, 2003).

2.2 Sonoelastografi Fiziği

2.2.1 Elastografi, Sonoelastografi

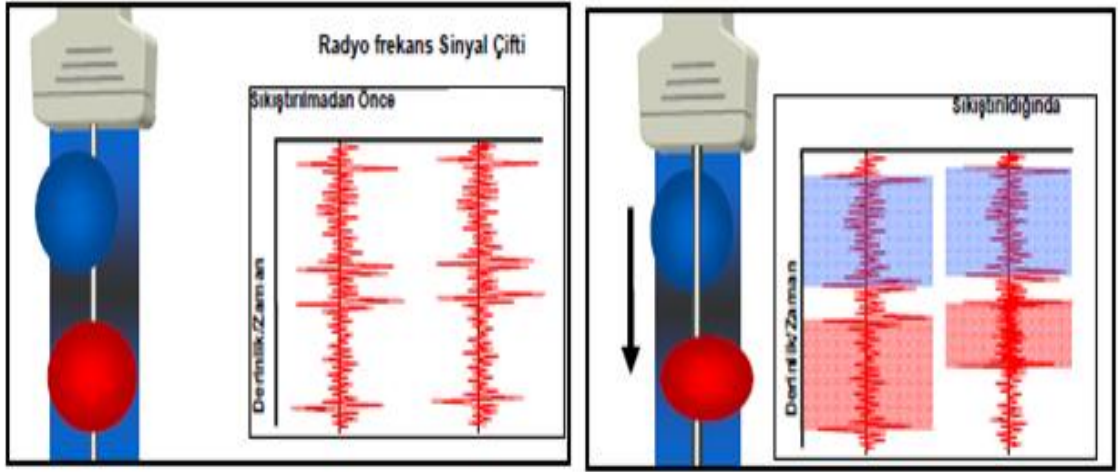
Elastografi 1990'ların başında Ophir ve arkadaşları tarafından deneysel ortamda uygulanmaya başlanmış bir görüntüleme yöntemidir. Dokuların, üzerlerine uygulanan tekrarlayıcı bası etkisine, sertlik özelliklerine göre verdikleri esneyebilme yanıtını ölçen ultrasonografi tabanlı bu görüntüleme yöntemi sonoelastografi ya da ultrason elastografi olarak adlandırılır (Ophir ve ark., 2001).

Dokuların sertliğini değerlendirme, bilinen en eski yöntem palpasyon ile muayene şekli olup eski Mısır uygarlığından bu yana tıpta kullanılan bir yöntemdir. Palpasyon ile muayene günümüzde meme, tiroid, prostat ve karaciğer gibi organların muayenesinde halen başvurulan yöntemdir. Palpasyon ile doku ve organların esneklik, sertlik özelliklerinin değerlendirilmesi oldukça nesnel olup, doku ve organlarda yer kaplayan lezyonların tespit edilebilmesi için her zaman yeterli değildir (Khaled ve ark., 2006; Luo ve ark., 2006). Doku ve organlardaki patolojik değişiklikler, 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 (Luo ve ark., 2006; Garra ve ark., 2007).

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 pencerele 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 dokunun tüm elastik özellikleri tahminen elde edilmektedir.

Dokuların esneme miktarları arasındaki farkı saptayabilmek için 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, gerinim miktarı daha az iken, daha yumuşak olan dokularda esneme miktarı daha fazladır. Dokuların bu gerinim miktarlarını haritalayan metod elastogramdır. İncelenen dokular arasındaki gerinim farklılıkları B-mod inceleme üzerine bindirilmiş gerçek zamanlı tarayıcılar tarafından başka renkler ile kodlanmaktadır. Örneğin sarıdan kırmızıya doğru izlenen renkler yumuşak dokuları ifade ederken, yeşil ve mavi renkler sert dokuları kodlamaktadır.



Şekil 6. Sonoelastografinin şematik gösterimi (Shiina ve ark., 2007). Farklı elastik özelliğe sahip iki farklı dokuyu temsil eden mavi ve kırmızı kürelere bası uygulanmadan önceki durumunda, her iki küreden alınan radyo frekans dalgaları aynı görünür. 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.

İnsan vücudundaki dokular, içermiş oldukları farklı yapısal özelliklere rağmen hepsi viskoelastik bir yapıya sahiptir. Dışarıdan uygulanan kuvvetlere de bu visküz 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 (Pehlivan, 1997).

Yapısal olarak oldukça karmaşık olan bu biyolojik dokuların uygulanmış olan strese verecekleri cevabı kavrayabilmek için de mühendisler tarafından “elastiklik katsayısı” denilen ve strese verilen gerinim cevabını ifade eden bir eğri ile gösterilen yeni bir kavram geliştirilmiştir. Biçim değiştirmelerde, 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 (Pehlivan, 1997).

2.2.2 Esneklik katsayısı

Elastiklik katsayısı en doğru şekilde Young tarafından ifade edildiğinden günümüzde Young’ın Katsayısı olarak da bilinmektedir. Genel olarak birim yüzeye uygulanan kuvvete stres, meydana getirdiği bağıl şekil değişikliğine gerinim (strain), bu iki nicelik arasındaki orana esneklik katsayısı denir. Burada katsayı değeri incelenen yapının şekil ve boyut özelliklerinden bağımsız olduğu için dokuların kendisinden çok fonksiyonel özellikleri hakkında bilgi vermekte ve elastiklik değerleri başka olan dokular arasında kıyaslama yapılmasına imkan sağlamaktadır (Tablo II). Dokuların bu başka biyolojik ve mekanik özellikleri elastografi denilen ve dokuların uygulanan strese verdikleri cevap farklarını oransal olarak gösteren yeni bir modalitenin doğmasına neden olmuştur (Pehlivan, 1997).

Tablo II. Bazı maddelerin Young Modülleri (Pehlivan, 1997).

Madde	Young Modülü (N/m ²) x 10 ⁹
Kemik	16
Cam	70
Çelik	200
İpek	6
Lastik	0.003

Sabit bir cisme dışarıdan bir güç uygulandığında, cisim üzerinde gerinim (strain) ve burkulmalar meydana gelir. Gerinim objenin dış güce karşı göstermiş olduğu karşı koyma çabası, burkulma ise objedeki iç yer değiştirme ve biçimsel bozulma olarak ifade edilebilir.

Üzerine kuvvet uygulanan cisimde meydana gelen gerinim:

$$r: F / A$$

Uygulanan kuvvet: F

Uygulanan alan: A

Üzerinde oluşan gerinim: r

$$\frac{F}{A} = Y \frac{\Delta L}{L}$$

Burada ise;

L: Boy

ΔL : İlk ve son boy arasındaki fark

Y: Young modülü olup birimi N/m^2 'dir.

Burkulma ise, objeye uygulanan güç sonucu materyal boyutlarında meydana gelen biçim değiştirmesinin tüm etkilenen boydaki yüzdesel dağılımıdır. Burkulma miktarı, cismin orijinal boyundaki değişimin, ilk boyuna bölümünden hesaplanır.

Burkulma (ϵ): $\Delta L / L$ 'dir.

Poisson oranı

Blok biçimli bir madde bir doğrultuda F kuvveti yardımıyla uzatılırken, bu kuvvete dik doğrultularda sıkışmaya uğrar. Yükseklik (h) ve genişlikteki (w) bağlı 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.

Başka deyişle Poisson gerilmesini bir cismin incelik uzaması olarak da tanımlamak mümkündür. Bu tip gerilme uzamaya göre ters yönde negatif bir gerilme biçimidir. Boy artarken cismin çapı azalmaktadır.

Sıkışma esnekliği

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

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

P: Basınç

V: Hacim

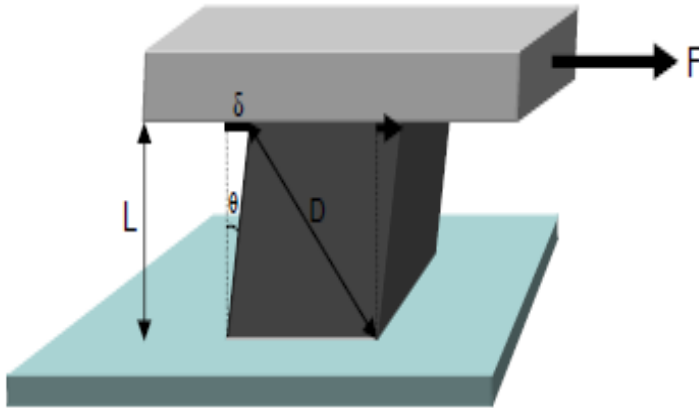
B: Sıkışma esnekliği modülü (Bulk modulus)

Sıkışma esnekliği modülünün katılarda; $B = \frac{Y}{(1-2\sigma)}$ olduğu gösterilmiştir. Katı maddelerin esnekliği genellikle Y ve B cinsinden ifade edilir.

Katılarda, uzama ve sıkışma şeklindeki esnek şekil değişikliklerinden başka, eğilme ve bükülme gibi şekil değişimleri de tanımlanabilmekte, bunlara ait parametreler de Young modülü ve Poisson oranı cinsinden yazılabilmektedir (Pehlivan, 1997).

Kayma esnekliği

Katı cisimler üzerine birbirine paralel ancak zıt yönlerde olacak şekilde bir kuvvet uygulanırsa bu durum cismin iç yapısında farklı yer değiştirme hareketlerine neden olacaktır. Kuvvet yönünde hareket meydana gelirken, madde içi moleküllerde ters yönde kaymaya karşı durma (shear stres) ortaya çıkacaktır.



Şekil 7. Kübik cisim ve uygulanan F kuvveti (Pehlivan, 1997).

Şekil 7'deki gibi 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)

$\theta = \frac{\delta}{L} = \frac{\sqrt{2} \Delta D}{L} = 2 \frac{\Delta D}{D}$ şeklinde yazılmaktadır. Stress - gerinim ya da gerilim-gerinim (stres – strain) ilişkisi; $\gamma = \mu \cdot \theta$ şeklinde yazılabilir ki kayma modülü [shear modulus (rijitlik) katsayısı] de denir. $\mu = \frac{Y}{2(1+\sigma)}$ olarak ifade edilir.

Elastografinin değerlendirilmesinde kullanılan önemli iki tanımlama bulunmaktadır (Havre ve ark., 2008).

Storage modul (içeriğe ait katsayı): Young katsayısının önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Doku ya da cisim üzerine uygulanan stresin oluşturduğu gerinim miktarıdır. $\Delta = \text{Gerinim/stres}$ olarak ifade edilir ve dokunun elastikiyetini gösterir. Birimi KPa'dır.

Elastik kontrast (EC): İncelenen doku ile içinde bulunduğu çevrenin katsayıları arasındaki farktır. Yapılan elastogramın kalitesi dokuların EC'leri arasındaki fark ile yakından ilişkilidir.

Homojen ve izotropik maddelerin tüm esneklik özellikleri Y ve σ sabitleri cinsinden ifade edilebilmektedir. Biyolojik maddelerin yapıları viskoelastik, anizotropik ve sıkıştırılmaz olarak kabul edilebilir (Khaled ve ark., 2006).

2.2.3 Sonoelastogram elde edilmesi

Sonoelastogram elde etmek için kullanılan iki ana yöntem vardır. Bunlardan ilki direkt yöntem ya da yarı durgun yöntem (quasi-statik) olarak adlandırılır. Diğeri ise tekrarlamalı (iterative) yöntemdir. Yarı durgun yöntemde, dokunun gerinim vektörü hesaplanabilir. Bu yöntem genellikle laboratuvar çalışmalarında dokuların gerinim ve elastisite oranlarını net olarak ortaya koymak için kullanılır. Tekrarlamalı yöntem, dokuya düşük frekanslı titreşimlerin gönderilmesinin ardından dokunun elastik özelliklerini ve davranışını ortaya koyar. Yarı statik yöntem gürültüden daha fazla etkilenmektedir ancak tekrarlamalı yönteme göre daha kısa sürmektedir. Günümüzde kliniklerde kullanılan US cihazlarının çoğunda tekrarlamalı yöntem kullanılarak sonoelastogram oluşturulmaktadır (Ophir ve ark., 2001; Khaled ve ark., 2006).

Sonoelastografi yapılırken incelenecek alana transduser yardımıyla bası uygulamanız gerekir. 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. Bunun dışında bası uygulamaksızın akustik dağılım gücü kullanarak sonoelastogram elde eden cihazlar da mevcuttur. 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 (Shiina ve ark., 2007; Havre ve ark., 2008).

2.2.4 Sonoelastografi Çeşitleri

1- Kompresyon Elastografi

Statik ya da yarı - statik metod da denilmektedir. Dokular uyarılmaları sırasında düşük frekanslı (10 Hz ve daha küçük) bası (kompresyon) etkisine tabi tutulmaktadır. Kompresyon genelde manuel yöntemle gerçekleştirilmekle birlikte bazen solunum ve kalp atımı gibi dokuların kendi doğal hareketlerinden de yararlanılabilir. Başlangıçta A-mod ve M-mod teknikleri arasındaki bağıntı kullanılarak aort pulsasyonlarının karaciğerde meydana getirdiği düşük hızlı hareketler ölçülmüş, meydana gelen yer değiştirme ise hızın zamanla olan integrali kullanılarak ölçülmeye çalışılmıştır. Burada uygulanan kompresyonun her yerde eşit olduğu varsayılarak üretilen elastisite katsayısının ölçülen gerinim ile ters orantılı olduğu saptanmıştır. Değerlendirilen yapıların elastiklik katsayısı bakımından olan farklarının görsel olarak da değerlendirilebilmesi için renk kodlama sistemi kullanılmaktadır. Fazla sayıda örneklem yapılarak sinyal gürültü oranında artış sağlanmaya, bu sayede de meydana gelen artefaktların en aza indirgenmesine çalışılmıştır (Li ve Snedeker, 2010). Bu yöntem meme, prostat, tiroid gibi dokularda tümör araştırılması, intravasküler plak karakterizasyonu ve tendinozisin değerlendirmesi amacı ile kullanılabilir. Bizim de çalışmamızda kullandığımız elastografi yöntemi kompresyon elastografisidir.

2- Transient Elastografi (Fibroscan)

Sonoelastografinin bir dezavantajı doku kenarlarında oluşup yansıyan dalgalar olduğu için sistem bu problemi aşmak amacı ile geliştirilmiştir. Yöntemde önden giden dalgaların yansıyanlarla karışmaması için puls dalgalar yani kısa sürelerle sürekli yinelenen vurular kullanılmaktadır. Yöntem karaciğer hastalıkları, özellikle fibrozisin değerlendirilmesinde büyük umut vaat etmektedir. Ayrıca meme kitlelerinin ve tendon yapılarının değerlendirilmesinde de kullanılabilir (Havre ve ark., 2008).

3-Akustik Radyasyon Gücü ile Yapılan Elastografi (ARFI)

Yukarıda anlatılan iki sistemde kullanılan dışardan uyarım yöntemlerinin aksine burada doku içine yönlendirilmiş bir içten uyarım sistemi kullanılmaktadır. Meme ve abdomen lezyonların tanısında, kardiyak ve karaciğer ablasyonlarında ise yol gösterici olarak kullanılmaktadır (Li ve Snedeker, 2010).

4- Shearwave Elastografi

Shearwave elastografi dokuların sertliğini kantitatif bir şekilde değerlendirebilen yeni geliştirilmiş bir inceleme yöntemidir. Bu yöntemin çalışma prensibi akustik radyasyon gücü ile yapılan elastografi temeline dayanmakta olup bu yöntemde göre elastik modulus hesaplanmaktadır. İncelemenin sonucunda dokuların ve organların sertlikleri kilopaskal cinsinden ifade edilmektedir (Arda ve ark., 2011) .

2.2.5 Sonoelastografide Görüntü Kalitesini Etkileyen Etmenler

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

1- Transduserin hareket hızı

Çoğu US cihazında kompresyon elastografisinde elastogram elde etmek için dışarıdan transduser ile bası yapmak gerekir. Doku üzerinde gerinimi sağlayabilmek için dokuya manuel olarak, belli bir hız ile ve dokuya dik olacak şekilde basılar uygulanmalıdır. Basının frekansı görüntü oluşumunu etkiler. En iyi görüntü kalitesinin 80 - 120 vuru/dak hızlar arasında uygulanan elastogramlar ile elde olduğu bildirilmiştir (Havre ve ark., 2008).

2- Transduser ile uygulanan basının şiddeti

Transduser hareketi dışında uygulanan basının şiddeti de önemlidir. Çünkü yüzeysel dokulardan sağlanan gerininim aynı şekilde daha derin yerleşimli dokulardan da elde edilmesi gerekmektedir. Dokuda oluşturulan gerininim şiddetini gösteren elastografi yazılımları yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Gerininim belirteci bir skala ya da ses dalgalarının zamana göre yayılımını belirten bir eğri şeklinde oluşturulmakta ve optimum elastogram için skalada belirli düzeyin üzerindeki gerininim ya da grafikte saptanan eğrinin sinüzoidal eğriye yakın olması ile elde edilenlerin değerlendirilmesi önerilmektedir (Havre ve ark., 2008).

3- İlgi alanı (Region of Interest - ROI)

Elastografiyi yapmak istediğimiz alandır. Elastografide elde edilen gerininim oranı dokuların gerininimleri arasındaki oranı temsil ettiği için ilgi alanı içerisinde patolojik doku yanında çevre normal dokular da bulunmalıdır. En iyi görüntü kalitesini elde edebilmek için lezyon (incelenmek istenilen alan) ilgi alanının merkezinde olacak şekilde yerleştirilmeli ve incelenmek istenen alanın en az % 50'sini kaplamalıdır (Havre ve ark., 2008).

4- Çerçeve hızı (frame rate)

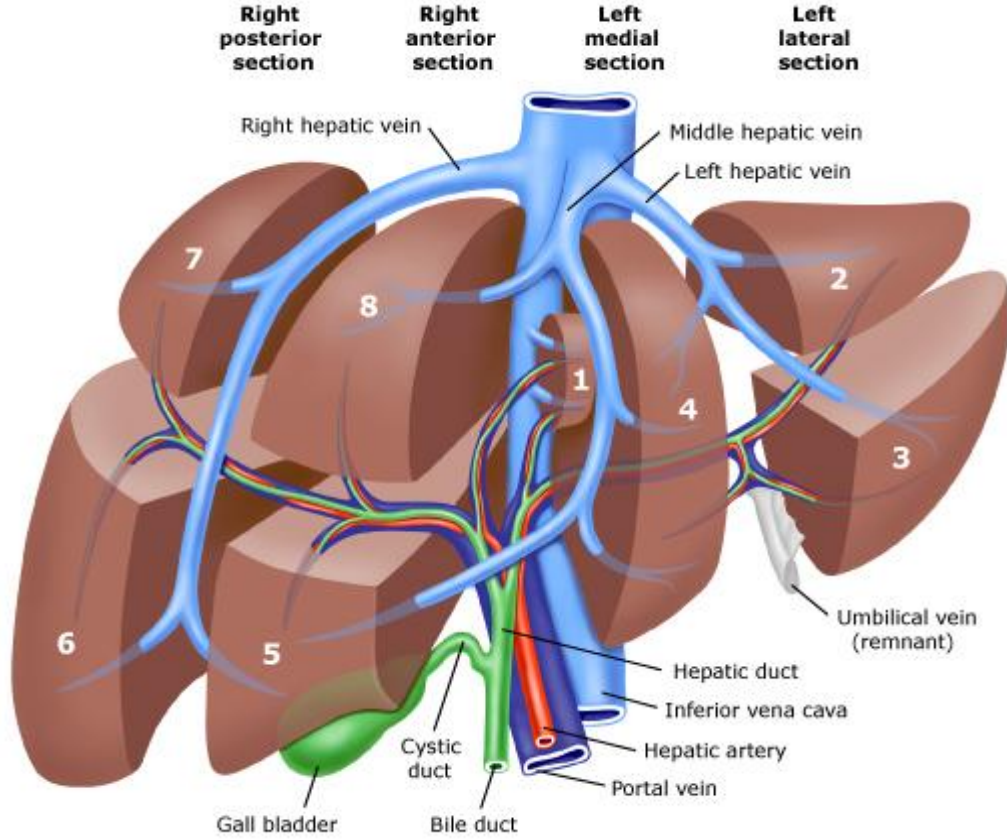
Oto-korelasyon için gönderilen sinyallerin hangi sıklıkla toplandığını ifade etmektedir. İlgi alanının genişliğine ve derinliğine uygun değer seçilmelidir. Derin ve daha büyük örnekler için 6-13 frame/sn, daha yüzeysel ve küçük dokular için 7-16 frame/sn gibi değerler seçilmelidir. Çerçeve hızı görüntü kalitesini transdüserin hareket hızı ile birlikte etkilemektedir. Prob daha yavaş hareket ettirildiğinde gerçek zamanlı elastografi yapabilmek için daha düşük çerçeve değerleri kullanılmalıdır.

2.3 Karaciğer

2.3.1 Anatomi

Karaciğer batın sağ üst kadranda yer alan, yaklaşık 1400 - 1700 ml ağırlığında olan vücudun en büyük parankimal organıdır. Karaciğer, safra kesesi ve safra kanalları dördüncü haftanın başında, ön bağırsağın kaudal parçasından öne doğru bir çıkıntı olarak beliren divertikulum hepatikumdan gelişir (Feldman ve ark., 2002; Şeftalioğlu 1998). Karaciğerin süperiora bakan diyafram ile komşu konveks diyafragmatik yüz ve inferiora, posteriora bakan batın içi organlarla komşulukta olan visseral yüz olmak üzere iki yüzü vardır. Karaciğerin yüzeyi, safra kesesi yatağı, porta hepatis ve vena kava inferioru (VKİ) saran kesimi dışında periton ile kaplıdır. Karaciğer diyafragma anterösüperiordan falsiform ligament ve posteriordan koroner ligament ile bağlıdır. Ayrıca ligamentum teres, falsiform ligamentin serbest alt kenarında uzanarak umblikusa bağlanır. Koronal ligament posteriorda sol ve sağ triangular ligamentler olarak diyafragma uzanır (Oyar, 2003; Sherlock ve Dooley, 1997).

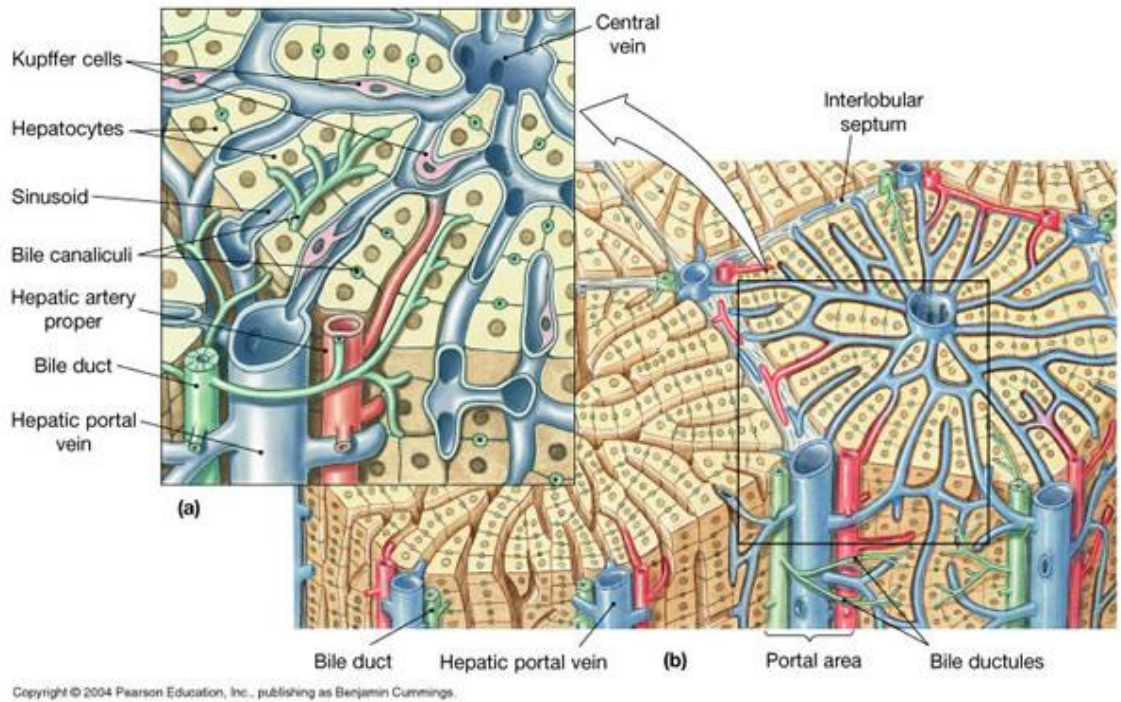
Karaciğer; sağ lob, sol lob ve kaudat lob olmak üzere üç loba ayrılır. Goldsmith ve Woodburne sistemine göre karaciğer sağdaki daha büyük olmak üzere iki lobdan ve her lob da kendi içinde iki segmentten oluşur. Karaciğer lob ve segmentlerinin ayrımı damar ve anatomik yapılara göre belirlenir. Süperiora orta hepatik ven ile inferiora safra kesesi yatağı sağ lob ile sol lobu birbirinden ayırır. Sol hepatik ven ve ligamentum teres, sol lobu medial ve lateral segmentlere ve sağ hepatik ven, sağ lobu anterior ve posterior segmentlere ayırır (Dere, 1994; Gazelle ve ark., 1994). Kaudat lob karaciğerin posteroinferiorunda sağ ve sol loblar arasında ayrı bir lob olarak izlenir. Sağ tarafında VKİ, solunda ligamentum venozum ile sınırlanır. Karaciğerin fonksiyonel subsegmental sınıflaması olan Couinaud sınıflamasına göre kaudat lob ve sol lob medial segment dışındaki diğer segmentler portal ven (PV)'in sağ ve sol ana dalları düzeyinden geçen hortizontal bir kesitle 8 subsegmente ayrılmaktadır (Sherlock ve Dooley, 1997; Gazelle ve ark., 1994). Her segmentin arteryel, portal, venöz ve biliyer drenajını sağlayan ayrı bir pedikülü bulunmaktadır. Karaciğere ventral yüzünden bakıldığında kaudat lob segment 1'i oluştururken, diğer segmentler saatin tersi yönde segment 2'den 8'e kadar isimlendirilmektedir (Şekil 8).



Şekil 8. Karaciğerin segmental anatomisi (Sherlock ve Dooley, 1997).

2.3.2 Histoloji

Karaciğerdeki hücrelerin 2/3'ünü hepatositler oluşturur. Geri kalan hücreler; kupffer hücreleri (retikuloendotelial sistemin hücreleri), stellat hücreler (ito veya yağ biriktirici hücreler), endotelial hücreler, safra kanal hücreleri, kan damarları ve destek yapılarıdır. Işık mikroskopunda lobüler yapı gösterir (McCuskey, 2006). Köşelerde portal alanlar ve ortada santral venin yer aldığı yapı “lobül” olarak isimlendirilir. Karaciğer mikroskopik ve fonksiyonel olarak, hepatik venin bir dalı olan santral ven etrafında yerleşmiş, 1–2 mm çapında lobüllerden oluşmuştur. Bir lobülün horizontal kesitte merkezinde bir santral ven bulunan altı köşeli bir görünümü vardır. Karaciğerin poligonel şekilli parankim hücreleri santral venden lobülün çevresine doğru her doğrultuda kordlar şeklinde yayılmışlardır (Guyot ve ark., 2006) (Şekil 9).



Şekil 9. Karaciğer lobülü (Pearson Education, 2004).

Bir portal aralık ile komşu iki santral ven arasında kalan üçgen yapı en küçük fonksiyonel ünite olan “asinus”lardır. Bu ana çatı üzerinde, hepatositler biri diğerinin üzerinde olacak şekilde yerleşmesi ile “plate-kordon” denilen duvarlar yaparak portal aralıktan santral vene doğru uzanırlar. Hepatosit kordonlarını birbirinden ayıran dar aralık, sinuzoidal aralık olup, portal aralıktan santral vene doğru kan akımı olur. Safra akımı ise kan akımının tersine santral venden portal mesafeye hepatositler arasından akmaktadır. Sinuzoidlerin endotelial yüzeyi ve hepatositler arasında “disse aralığı” bulunur. Hepatositlerin bazolateral yüzü disse aralığı ile komşudur. Hepatositin apikal yüzü ise, safra bileşiklerinin salgılandığı kanaliküler membranları teşkil eder. Bu kanaliküller portal alanları ağ gibi sarar (Roy-Chowdhury, 2006).

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. (Guyot ve ark., 2006).

2.3.3. Karaciğere Kan Desteği

Karaciğer, portal ven (PV) aracılığı ile olan venöz akım ve hepatik arter aracılığı ile olan arteriyel akım olmak üzere çift kan akımına sahiptir. PV karaciğere gelen kanın %75'ini taşır. Splenik ven, vena mezenterika inferiora katıldıktan sonra vena mezenterika superior ile birleşerek PV'yi oluşturur. PV içinde kapak bulunmayan bir damardır. Ana PV erkekte 9,2 - 12 mm, kadında ise 7,9 - 10,2 mm genişliğindedir (Oğuz ve ark., 1997). Sağ PV'in hemen başlangıç kesiminden çıkan dallar porta hepatisi ve kaudat lobu sular. Sağ PV sağ lob içerisinde ilerlerken önce anterior ve posterior dallara ayrılır. Daha sonra da bu dallar inferior ve süperior dallara ayrılır. Sol PV'in başlangıç kesiminden çıkan dallar lateral segmenti sularken; umblikal segmentinden çıkan asendan ve desandan dallar segment 4'ü sular. Sinüzoidlerde hepatositlerle temas eden kan daha sonra vena sentralise dökülerek hepatik vene ulaşır. Sinüzoidal düzeydeki 35 mmHg hepatik arter basıncı ile 8-10 mmHg PV basıncı arasındaki basınç farkı arterioller sfinkter mekanizması ile dengelenerek kan akımının devamlılığı sağlanmaktadır (Oğuz ve ark., 1997; Feldman ve ark., 2002).

Karaciğere gelen toplam kanın %25'i hepatik arter ile taşınır. Çölyak trunkus, sağ gastrik arter ve gastroduodenal arteri verdikten sonra arteria hepatica propria adıyla hepatoduodenal ligament içerisinde koledokun medialinde ve PV'in anteriorunda seyrederek porta hepatise ulaşır. Burada sağ ve sol ana dallarına ayrılır. Sonrasında safra yollarına ve PV dallarına paralel dallanarak seyrederek (Dere, 1994).

Kaudat lob hepatik arter ile PV'in sağ ve sol ana dalları proksimalinden çıkan dallar ile kanlanmakta olup venöz drenajı direk olarak VKİ'adır.

Hepatik venler intralobüler santral hepatik venlerden gelen kanı vena kava inferiora taşırlar. Sağ, sol ve orta hepatik ven diyaframın hemen altında vena kava inferiora dökülür. Sağda anterior ve posterior segmentleri birbirinden ayıran sağ hepatik ven segment 5, 6, 7'yi drene ederken; sağ ve sol lobları ayıran orta hepatik ven segment 4 ve 8'i drene eder. Sol hepatik ven segment 2 ve 3'ü drene etmektedir (Oğuz ve ark., 1997; Feldman ve ark., 2002).

Beslenme, açlık, otonom uyarılar, intestinal hormonlar, ilaçlar, sistemik hemodinamik değişiklikler (kardiyak output, kan volümü, sistemik arteriyel ve venöz basınç, vücut pozisyonu) ve portosistemik kollaterallerin varlığı gibi çok sayıda faktörler PV kan akımını etkiler. Siroz ve portal hipertansiyon karaciğer damarlarının

akım profilini değiştirir (Ansert, 2005; Westra ve ark.,1995).

2.3.4 Karaciğerin Fonksiyonları

Karaciğer, gastrointestinal sistemden emilen besinlerin metabolize edildiği ve depolandığı organdır. Karaciğer kendisi için gerekli proteinlere ek olarak çeşitli plazma proteinlerini (albumin, protrombin, fibrinojen ve lipoproteinler) sentezler. Bu proteinlerin sentezi granüllü endoplazmik retiküluma bağlı poliribozomlarda yapılır. Karaciğerin büyük bir fonksiyonel rezervi ve rejenerasyon kapasitesi vardır. Fulminan hepatik hastalıklar dışında bütün hastalıklarda rejenerasyon geręekleřebilir. Rejenerasyon sayesinde karaciğer hacmi bir-iki hafta içinde yenilenir. Eğer bağ dokusu çatısı sağlam kalmışsa masif hepatosellüler nekroz meydana gelse bile karaciğer tam veya tama yakın olarak iyileşebilir (Robbins ve ark., 2000).

Büyük kısmı kan hücrelerinin ve bileşenlerinin metabolizması sonucu oluşan safranın, safra kanalikülleri içine salgılanması ise karaciğerin ekzokrin fonksiyonudur. Safra, su, çeşitli elektrolitler, fosfolipidler, kolesterol ve bilirubinden oluşur. Safra asitleri, gastrointestinal kanaldaki lipidlerin absorpsiyonunu kolaylaştırmak için lipidleri emülsiyon haline getirmede önemli bir fonksiyona sahiptir (Robbins ve ark., 2000).

Lipidler ve karbonhidratlar, vücudun öğünler arasındaki enerji gereksinimini karşılamak üzere trigliserid ve glikojen halinde karaciğerde depolanır. Karaciğer vitaminler için büyük bir depo görevi görür. Bunlara ilaveten, karaciğerde lipidler ve aminoasitlerden glukoneogenez adı verilen glikoz sentezi yapılmaktadır. Ayrıca üre de aminoasitlerin deaminasyonu sonucu karaciğerde üretilmektedir. Çeşitli ilaçlar ve maddeler hepatositlerin granülsüz endoplazmik retikulumunda oksidasyon, metilasyon ve konjugasyonla metabolize edilebilir. Glukuronil transferaz, glukuronik asidin bilirubine bağlanması haricinde steroidler, barbitüratlar ve antikonvülzanlar gibi çeşitli ilaçların konjugasyonuna ve bu yolla atılmasına yardımcı olur (Robbins ve ark., 2000).

2.3.5 Karaciğer Fibrozisi ve Etyolojisi

Karaciğer fibrozisi, farklı etyolojilerdeki karaciğer hastalıklarına yanıt olarak gelişen yara iyileşmesinin sonucudur. Akut veya kronik hasara yanıt olarak hücre dışı matriks proteinlerinin birikimi ve karaciğer yapısının bozulması ile karakterize bir durumdur. Karaciğer fibrozisine neden olan etkenin önüne geçilemezse nodül, septa oluşumu ve siroz ile sonuçlanır. Fibrozis değişik tipte hasarlar sonucunda oluşabilir.

Ancak başlıca nedenleri kronik hepatit virüs enfeksiyonları, alkol kullanımı, karaciğer yağlanması, otoimmün ve genetik hastalıklardır. Önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Siroz asemptomatik durumdan KC yetmezliğine kadar değişen bir tablo sergiler. Sirozik vakaların % 40'ı asemptomatiktir. Tanı tesadüfen veya postmortem konulur.

Dünyada karaciğer fibrozisinin en yaygın nedeni hepatit B ve C virüs enfeksiyonlarıdır. Hepadnaviral enfeksiyonlar geçici veya kalıcı karaciğer inflamasyonuna neden olur. Dünyada yaklaşık 360 milyon insan kronik HBV taşıyıcısıdır ve her yıl yaklaşık 650,000 kişi HBV'ye bağlı karaciğer hasarının (siroz veya hepatoselüler kanser) ilerlemesi ile hayatını kaybetmektedir (Shepard ve ark., 2006). HCV enfeksiyonu da kronik karaciğer hastalığının önemli nedenlerinden biridir ve dünyada 170 milyondan fazla kişi kronik olarak HCV ile enfektedir (Burak ve ark., 2000; Teo ve ark., 2004). Kronik HCV enfeksiyonlu kişilerin %15-20'sinde 20 yıl sonra siroz (Burak ve ark., 2000; Teo ve ark., 2004; Fischer ve ark., 2004) ve %5-10'unda hepatoselüler kanser (HCC) gelişir (Fischer ve ark., 2004). Hepatik fibrozisi tetikleyen diğer etkenler otoimmün hastalıklar, helmantik enfeksiyon, aşırı demir veya bakır yüklenmesi ve safra yollarında tıkanmadır (Friedman, 2003). Ayrıca nonalkolik steatohepatitin fibrozisin önde gelen nedeni olduğuna dair bilimsel veriler her geçen gün artmaktadır (Jansen, 2004).

2.3.6 Fibrozis Patogenezi

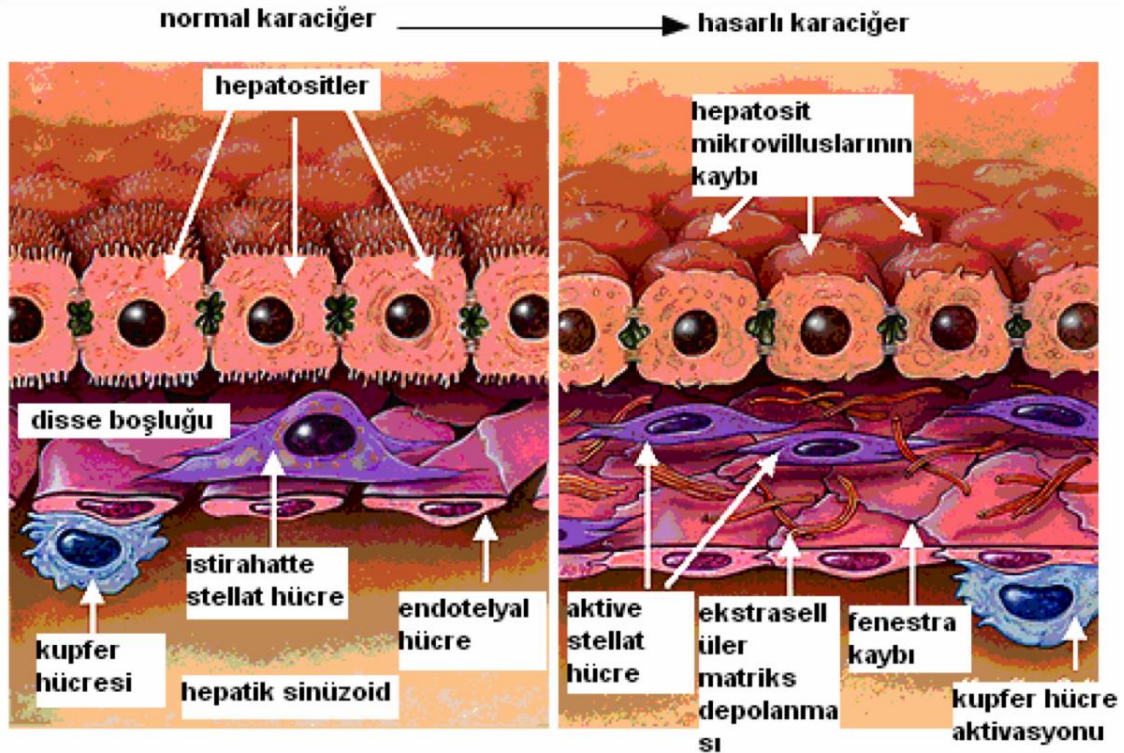
Fibrozis, hasarlı bölgelerin ekstrasellüler matriks (ESM) veya skar ile doldurulduğu bir iyileşme cevabıdır. Hasarı tamir etmeye yönelik bir yara iyileşmesi süreci olarak da tanımlanabilen karaciğer fibrozisi, ESM artması (fibrojenez) ile bilinen dinamik bir süreçtir. Kronik karaciğer hasarlı tüm hastalarda, hastalığın nedenine ve kişisel faktörlere bağlı değişik derecelerde meydana gelir (Poynard ve ark., 2003; Friedman, 2010). Fibrozis gelişimi ve hızlı ilerlemesi ile ilişkili belirleyicilere bakıldığında erkek cinsiyet, yaş, obezite, günlük alkol kullanımı, hepatik demir içeriği bilinmektedir. Bunun dışında birçok kişisel faktör aynı klinik durumda farklı fibrozis progresyonuna neden olmaktadır (Poynard ve ark., 1997; Pinzani ve ark., 2001).

Hepatik skar hasar nedeninden bağımsız benzer özellikler gösterir. Fibrozis öncelikle hasarın en fazla olduğu bölgeden başlamaktadır (Ismair ve ark., 2001). Fibrozis genellikle aylar, yıllar boyu süregelen hasar sonucu gelişmektedir. Başlangıçta

geri dönüşlü olan fibrozis progresif olduğunda siroza ilerleyebilmektedir. Fibrozisin ne zaman geri dönüşsüz olduğu bilinmemektedir ancak yapılan bazı çalışmalar erken evre sirozun bile geri dönüşlü olabileceğini göstermektedir (Bonis ve ark.,2001; Roberts ve ark., 2007). Dolayısıyla fibrogenezisin moleküler mekanizmalarını anlamak, birçok karaciğer hastalığının tedavisinde kullanılacak yeni yöntemlerin geliştirilmesini sağlayacaktır.

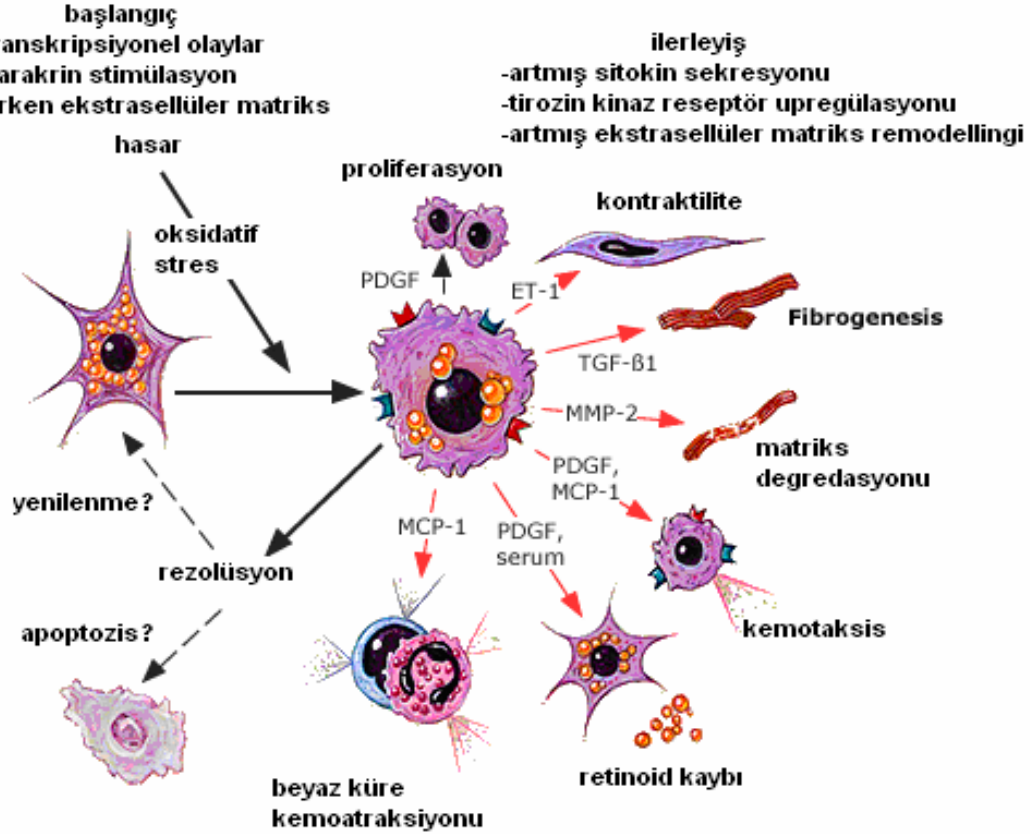
Fibrojenez regülasyonu multifaktöriyeldir ve en önemli faktörü inflamasyondur (Albanis ve Friedman, 2006; Gutierrez-Reyes ve ark., 2007). ESM metabolizmasının dinamik bir süreç olduğu ve birikiminin bilinenden daha çok tersine çevrilebilir olduğu netleşmiştir. Son yıllarda ESM bileşenlerindeki artış ve metabolizmasının anlaşılmasında kayda değer ilerlemeler sağlanmıştır. Karaciğer hasarına bağlı olarak fibrozis ilerledikçe, subendotelial bölgedeki disse boşluğu ve sinüzoidde meydana gelen değişimler, hem hücresel yanıtta, hem de ESM kompozisyonundaki değişiklikleri kapsamaktadır.

Normal karaciğerde retinoid için temel depolama bölgesi olan hepatik stellat hücrelerinin (HSH) aktivasyonu skar matris birikimine neden olmaktadır. Bu daha sonra hepatik fonksiyonun bozulması ile sonuçlanan hepatosit mikrovili ve sinüzoidal endotelial fenestra kaybına neden olmaktadır (Şekil 10).



Şekil 10. Karaciğerin hasara cevabı (Friedman, 2010)

ESM birikiminin esas kaynağı olarak HSH'lerin bulunması, bu hücrelerin aktivasyonu ile sonuçlanan sitokinler gibi çok sayıda sinyalin bulunmasını sağlamıştır. Aktive HSH'lerin karaciğer hasarını artırabileceği düşünülen, TGF beta-1, PDGF-BB, fibroblast büyüme faktörü, hepatosit büyüme faktörü, trombosit aktive edici faktör, ET-1 ve nötrofilleri salgıladığı düşünülmektedir. HSH'ler ayrıca interlökin-10 gibi antiinflamatuvar sitokinleri de salgılamaktadır ve bunlar direkt olarak hasar bölgesine gitmektedir (Gentilini ve ark., 2000; Tangkijvanich ve ark., 2001) (Şekil 11).



Şekil 11. Karaciğer hasarını takiben HSH aktivasyonu (Friedman, 2010).

ESM proteinlerinin aşırı birikimi karaciğerin normal yapısını bozar ve organın normal fonksiyonunu bozarak sonunda patofizyolojik hasara yol açar. Normal karaciğerde ESM üretim ile yıkım oranları eşittir ve bunun sonucunda matriks oluşmaz. Fibrojenez, ESM oluşumu ve yıkımı arasında bir dengesizlik olduğu sürece söz konusudur. Matriks metalloproteinazlarını (MMP) da içeren proteinazlar matriks yıkımından sorumludur. Bunlar; interstitial kollajenler (MMP-1-8-13), jelatinazlar (MMP-2-9), stromelisinler (MMP-3-7-10-11), membran tipi (MMP-14-15-16-17-24-25) ve metalloelastazlar (MMP-12) şeklinde beş kategoride toplanırlar (Benyon and Arthur, 2001). Metalloproteinazların düzenlenmesi kompleks bir olgudur. MMP'lerin gen ifadesindeki düşüş ile azalan regülasyonu veya doku inhibitörlerindeki artış ESM

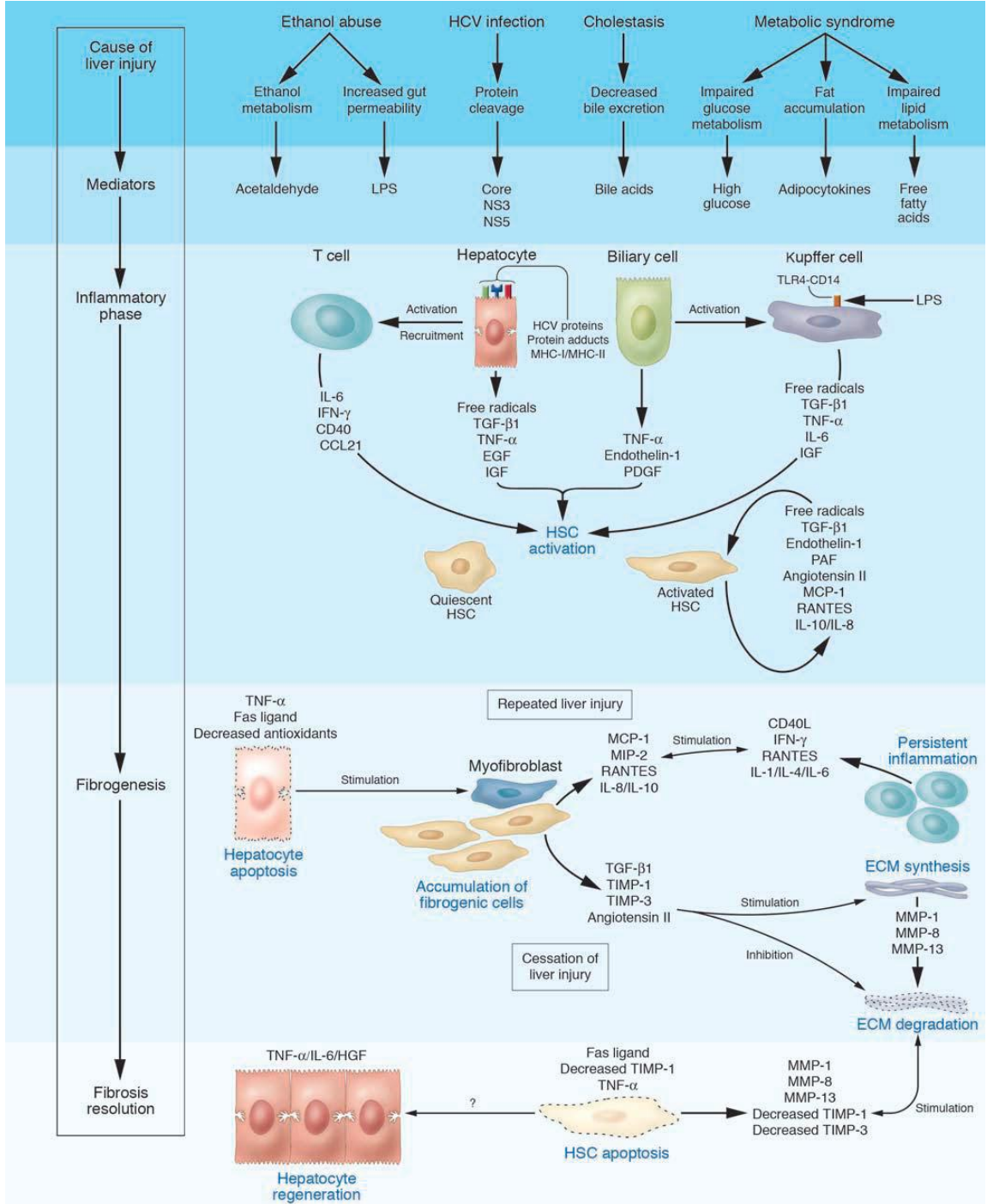
birikimine yardımcı olmaktadır. İlerleyen fibrozis artan TIMP-1 ve TIMP-2 ile ilişkilidir ki bu MMP aktivitesini net bir düşüğe götürür ve böylece matriks birikimi oluşur (Iredale, 2001).

Kollajenin özellikle de kollajen fibrilin artan birikimi fibrozisin en yaygın özelliğidir. Karaciğer hastalığında yapılan birkaç deneysel hayvan modeli HSH'nin fibrozis oluşumu sırasında aşırı kollajen üretiminden sorumlu birincil hücre olduğunu desteklemektedir (Mak ve ark., 1984; Schuppan, 1990; Milani ve ark., 1990). Karaciğerde tanımlanan farklı kollajenlerin sayısı artmaya devam ediyorsa da en yaygın görülen ve geniş alanda artan kollajenler tip I ve tip III kollajenlerdir. Karaciğer fibrozisi esnasında hem mRNA hem de protein düzeyinde değişen kollajen sentezi incelenmiş ve tip I kollajende dramatik bir artış ve tip III kollajen düzeyinde de yine anlamlı ama nispeten daha az bir artış görülmüştür (Friedman ve ark., 1992). Karaciğer fibrozisinin deneysel modellerinden izole edilen HSH'lerde kollajen proteinlerin yerleşimi ve artmış mRNA seviyesi gösterilmiştir (Milani ve ark. 1990; Maher ve ark. 1990; Nakatsukasa ve ark. 1990). HSH sıklıkla kollajen fiberlerle yakın ilişkili olarak sentrilobuler skarda artan hücre sayısı ile tanımlanmıştır (Maher ve ark., 1990; Tsukamoto ve ark., 1986).

Yapılan deneylerde karaciğer fibrozisi olan hayvan modellerinden izole edilen HSH'lerde kontrol hayvanlarına oranla daha çok kollajen sentezlendiği görülmüştür (Schuppan, 1990; Schmitt-Graff ve ark. 1993). Karaciğer fibrozisinde, kollajenler dışında iki büyük protein ailesi olan glikoproteinler ve proteoglikanların da aşırı birikimi bilinmektedir (Friedman, 2000). Fibrotik karaciğerde fibronektin, laminin, merozin, tenaskin, nidojen ve hyaluronik asit gibi bazı farklı glikoproteinlerin artmış olduğu görülmüştür. Karaciğer fibrozisi sırasında heparin, dermatan, kondroitin sülfatlar, perlekan, sindekan, biglikan ve dekorin gibi bazı proteoglikanların artan birikimi de tanımlanmıştır (Li ve Friedman, 1999).

Çok sayıda hücrel değişiklik hepatik stellat hücrelerinin aktivasyonu ile ilişkili ise de hücrelerin fibrojenik yanıtını destekleyen iki ana olay gerçekleşmektedir (Shigeki ve ark., 2006). Birincisi, HSH'ler ekstrasellüler matriks sentezinde ve birikiminde dramatik bir artış ile sonuçlanan gen ifadesi paternlerini değiştirirler ve bu hücreler direkt fibrojenik olurlar. İkinci olarak, karaciğerde bulunan fibrojenik hücre sayısını etkili bir şekilde çoğaltan hücrel aktivasyon ile HSH'lerin çoğalma hızı artar. Bu nedenle, HSH'lerin hem fibrojenik hem de çoğaltıcı yanıtını azaltmayı veya inhibe

etmeyi hedefleyen etkili bir tedavinin, aktive olmuş HSH'lerin karaciğer fibrozisinin ilerlemesindeki zararlı etkilerini azaltacağına inanılmaktadır. Ancak, primer patojenik ajan yok edilmediğinde fibrozisi durduracak ve düzelterek kabul edilmiş bir tedavi halen yoktur.



Şekil 12. Karaciğer fibrozisi patogenezi (Bataller ve Brenner, 2005)

2.3.7 Fibrozisi Belirlemenin Önemi

Fibrozis tedavi edilmediği takdirde, siroza kadar ilerleyebilir ve sonunda karaciğer yetmezliğine ve ölüme neden olabilir. Karaciğer fibrozisinin ilerlemiş son evresi olan siroz için tek seçenek hasta için anlamlı risk ortaya çıkaran karaciğer organ naklidir. Karaciğerin fonksiyonel kapasitesi oldukça fazladır ve skar çok büyük olup, karaciğerin yapısını bozduğu zaman fark edilir. 1960'larda sağlıklı bir insanın karaciğerinde histolojik olarak fibrozis varlığının, subklinik hastalığın göstergesi olduğu ve müdahale edilmediğinde son dönem karaciğer yetmezliğine gideceği gösterildi. Bu veri, hastalığın prognozu hakkında fikir yürütmek için histolojik olarak fibrozis miktarını belirleyen evreleme sistemlerinin geliştirilmesini sağladı. Aynı dönemlerde inflamasyonun şiddeti ve hepatosit nekrozunu göstermek için aktivite indeksi geliştirildi. Fibrozis ile birlikte aktivite varlığının, tek başına fibrozisten daha kötü prognozlu olduğu görüldü. Geçmişte karaciğer fibrozisi veya kollajenden zengin hücre dışı matriksin hepatik parankim ile yer değiştirmesi geri dönüşümsüz bir süreç olarak görülmüştür. Ancak son on yılda bunun aksini gösteren çeşitli kanıtlar nedeniyle günümüzde karaciğer fibrozisi dinamik bir olay olarak görülmektedir (Muddu ve ark., 2007). Bunun en güzel kanıtı, kronik hepatit C enfeksiyonlu hastalarda pegile-interferon ve ribavirin tedavisi ile fibrozisin gerilediğinin görülmesidir (Poynard ve ark., 2002). Karaciğer fibrozisinin gerilemesi otoimmün hepatitli hastalarda, safra yolu obstrüksiyonlarında, primer biliyer siroz ve kronik hepatit B enfeksiyonlu hastalarda da gösterilmiştir (Dufour ve ark., 1997; Kweon ve ark., 2001). Karaciğer fibrozisinin en önemli deneysel modelleri olan karbon tetra klorür ve safra yolu ligasyonu modellerinde de etken ortadan kaldırıldığında fibrozisin geri dönüşümlü olduğu görülmüştür (Iredale ve ark., 1998). Dolayısıyla fibrozis sadece ilerleyici bir durum olmayıp etken ortadan kaldırıldığında veya şiddeti azaldığında apoptozis ve kollajenaz aktiviteleri ile değişkenlik gösterebilmektedir (Issa ve ark., 2001). Bu nedenle kronik karaciğer hastalığı veya risk faktörlerinin varlığında karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesi son derece önemlidir. Tedavi verilen veya tedavisiz izlemde bulunan hastalarda da hastalığın aktivitesinin izlenmesi ve prognozun değerlendirilmesi gereklidir.

2.3.8 Karaciğer Fibrozisini Belirlemede Kullanılan Yöntemler

Karaciğer fibrozisinin tanı metodları arasında;

1. İnvaziv (karaciğer iğne biyopsisi)

2. Noninvaziv (görüntüleme yöntemleri, biyokimyasal yöntemler) metodlar yer almaktadır.

2.3.8.1 Karaciğer Biyopsisi

1883'te Paul Ehrlich tarafından ilk karaciğer biyopsisi yapılmıştır. İnsanda yaklaşık 125 yıldır yapılmakta olup, Menghini tarafından 1958'de bu yöntem modifiye edilmiş olup bugünkü tekniğe yakın teknik elde edilmiştir. Biyopsi, karaciğer hastalıklarında, fibrozisin değerlendirilmesinde altın standart yöntemdir (Bravo ve ark., 2001). Karaciğerden perkütan, transjuguler, laparoskopik ve peroperatuar 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.

Karaciğer biyopsisi enflamasyon, fibrozis, yağlanma, demir birikimi ve karaciğer neoplazisinde bilgi verir (Cadranel ve ark., 2000). Viral hepatitlerde, tedavi kararı ve ilaç etkinliğini değerlendirmede biyopsiden yararlanır (Westin ve ark., 1999). Tanıyı doğrulamada ve prognoz hakkında bilgi verir (Sorbi ve ark., 1999). Kronik hepatitlerde tedaviye başlamak için rehberler biyopsi önermektedir (Poynard ve ark., 2002). Histolojik sonuçlar, tedavi kararı, ilaç dozunun belirlenmesi ve devam eden süreçte tedaviyi değiştirme imkanı sağlar (Wong ve ark., 2000). "The American Association for the Study of Liver Disease", "European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases", "The Asian Pacific Association for the Study of the Liver", "The National Institutes of Health" ve diğer gruplar kronik hepatit B ve C'de tedavi öncesi biyopsi önermektedirler (Cadranel ve ark., 2000). Rutin karaciğer biyopsisinin, tüm hastalarda kullanılmasının gerekli olup olmadığı konusunda çalışmalar devam etmektedir (Strader ve ark., 2004; Afdal ve ark., 2004).

Karaciğer Biyopsi Tekniği ve Yöntem

Körlemesine perkütanöz teknik bugün; BT, USG eşliğinde, transjuguler, açık cerrahi, laparoskopik ve endoskopik yaklaşımlarla yapılır. Perkütanöz karaciğer biyopsisi invaziv bir uygulama olup, deriden ufak bir delik açılıp, sağ flank bölgesinden, yumuşak doku, periton, karaciğer kapsülü geçilerek karaciğer parankimine girilir. Genellikle iyi tolere edilir ancak, kaçınılmaz riskleri de vardır (Köksal ve Leblebicioğlu, 2009).

Sırt üstü yatar pozisyonda, sağ el başın altında, işleme başlanır. Sağ hemitoraks üzerinde orta aksiller hatta 6 – 9. (ortalama 8) kaburgalar arasından yapılır. Biyopsi öncesinde ve sırasında uygulanan USG, karaciğerdeki kitleleri ve anatomik yapıyı belirler. Biyopsi sonrasında 1 saatlik izlemde, hasta her 15 dakikada, 2 saat boyunca her yarım saatte bir değerlendirilmeli, taburcu olana kadar saatte bir izlenmeli ve en az 3 saat hareketsiz kalmalıdır (Köksal ve Leblebicioğlu, 2009).

Biyopsi İğneleri

1. Vakum iğneleri (Minghini, Klatskin, Jamshidi iğneleri)
2. Keserek parça alan iğneler (Vim Silverman ve Trucut iğneleri)
3. Tetik mekanizmaları olan kesici iğneler (Microvasive)

Tetik mekanizmalı kesici iğneler dışında kalan kesici özellikli iğnelere yapılan biyopsiler, daha uzun zamana gereksinim duyar. Kanama riski artar. Çapı geniş iğnelerle yapılan biyopsilerde kural olmamakla birlikte kanama riski artar. Klinik olarak sirozdan kuşkulanırsa, fibrotik doku örselenebileceğinden, kesici iğneler, vakum iğnelere tercih edilebilir (Köksal ve Leblebicioğlu, 2009).

İdeal Karaciğer Biyopsisi ve Kalite Kriteri

İdeal karaciğer biyopsi materyali uzunluğu konusunda farklı görüşler bulunmaktadır. Uzunluğun 15 mm ve üstü, 5 veya daha çok portal alan (PA) ve 1 parça olması idealdir. Biyopsi eğer 10-15 mm uzunlukta, 5 portal alan veya daha az parça varsa; orta kalitede biyopsi ve biyopsi uzunluğu 10 mm'den azsa, kötü kalitede biyopsiden söz edilir (Regev ve ark., 2002). Yetersiz biyopsi materyali, fibrozis evresinin gerçek değerinin altında çıkmasına sebep olmaktadır (Afdall ve ark., 2004; Pagliara ve ark., 1983).

Karaciğer Biyopsisi Risk ve Dezavantajları

Genellikle, güvenli ve basit bir yöntem olarak kabul edilmesine rağmen;

1. Biyopsi bölgesi ve omuzda ağrı olur (%20-30). Ağrılı olması sebebi ile narkotik analjezi ihtiyacı olabilir (%3).
2. Hasta konforunda bozukluk yaratır (Ni ve ark., 2001).
3. Vazovagal epizod olabilir (%2).
4. Kanama (kapsül altı) olabilir (%6) (Cadranel ve ark., 2000).
5. Pnömotoraks, hemotoraks, kolon ve safra kesesi perforasyonu sonucunda safra peritoniti ve cerrahi tamir gerekebilir (James ve ark., 1993).

6. Uzamış protrombin zamanı ve düşük platalet sayısı ile kanama riski artar.
7. İnvaziv bir yöntemdir. Bazı çalışmalarda ölüm riski %0,015-0,03 olarak belirtilmektedir (Piccino ve ark., 1986).
8. Hastanede yatış gerektirir (6-12 saat).
9. Pahalı olup Amerika'da ortalama fiyat 2200 dolardır ve bu maliyet hastanede ek olarak kalma süresi, komplikasyonların tedavisini içermemektedir (Afdall ve ark., 2004).
10. Örnekleme hatalarına neden olabilir (Wong ve Koff, 2000). Perkütanöz karaciğer biyopsisine ait örnekleme hatası araştırmacı ve araştırmacılar arasında fibrozisi belirlemede %15-33 arasında farklı yorumlara sebep olmaktadır (Westin ve ark., 1999; Bedosa ve ark., 2003). Aynı anda yapılan 3 farklı karaciğer örneklemede doğru tanı oranı %80-100 arasındadır (Poniachik ve ark., 1996). Sonuçta 15mm'lik örnek 1500 g'lık bir organın ufacık bir parçasıdır.
11. Patoloğlara bağımlı olması, ultrason gibi ek kaynaklara ihtiyaç duyması, değerlendiren kişiye ya da kişilere göre farklı sonuçların alınabilmesi dezavantajları arasındadır (Westin ve ark., 1999).
12. Tekrarı zordur.
13. Gelişmiş ülkelerde hastalar biyopsiye direnç gösterirler.
14. Biyopsinin dezavantajlarından biri de biyopsi materyalinin uzunluğunun, sonucu etkilemesidir.

Perkütanöz Karaciğer İğne Biyopsisi Kontrendikasyonları (Köksal ve Leblebicioğlu, 2009)

1. Mutlak kontrendikasyonları

- a. Uyumsuz hasta
- b. Açıklanamayan kanama öyküsü
- c. Kanama eğilimi
- d. Protrombin zamanının normalden 4 saniye uzun olması
 - a. Platelet sayısının 60000/mm³'ün altında olması
 - b. Kanama zamanının 10 dakikadan uzun olması
 - c. Son 7-10 gün içinde nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı
 - d. Kan transfüzyonu imkanı olmayışı
 - e. Hemanjiom veya damar kökenli tümör varlığı
 - f. Perküsyon veya ultrasonografi ile uygun biyopsi bölgesi saptanamaması

g. Karaciğer kist hidatiği

2. Kısmi kontrendikasyonları

- a. Aşırı şişmanlık
- b. Peritoneal mayi
- c. Hemofili
- d. Sağ plevral bölgede enfeksiyon varlığı
- e. Sağ diyafram altında enfeksiyon varlığı

Biyopsi sonrası histopatolojik değerlendirme

Nekroenflamasyon ve fibrozisi değerlendirmede evreleme (staging) ve derecelendirme (grading) sistemleri kullanılır. Basit sistemler hafif, ilerlemiş ve şiddetli gibi tanımlayıcı terimler kullanırken, kompleks sistemler daha kalitatif sonuçlar verirler. Grade; her nekroenflamatuvar lezyon için verilen skorlar toplamında hastalığın şiddeti ve ilerleme hızı hakkında bilgi vermektedir. Stage ise fibrozisin yaygınlığı, yerleşimi ve karaciğer yapısında yaptığı değişikliğe göre tanımlanır. Bu amaçla kullanılan çok sayıda kompleks sistem mevcuttur (Goodman, 2007).

Bu sistemlerden yaygın kullanıma giren Knodell skorudur (Knodell ve ark., 1981). Bu histolojik aktivite indeksi (HAI) periportal ± köprüleşme nekrozu (piecemeal nekroz), intralobuler dejenerasyon - fokal nekroz ve portal enflamasyon ile derecelendirilmektedir. Toplam skor 0–18 olmaktadır. Evrelemede; fibrozis yok, portal genişleme, köprüleşme fibrozisi ve siroz olmak üzere 4 evre kullanılmaktadır (Goodman, 2007).

Knodell skorumla sisteminin modifiye şekli Ishak skorudur (Ishak ve ark., 1985). Bu sistemde HAI; periportal veya periseptal interfaz hepatiti (piecemeal nekroz), konfluent nekroz, fokal litik nekroz - apoptozis - fokal enflamasyon ve portal enflamasyon ile derecelendirilmektedir. Toplam skor 0–18 arasında olmaktadır. Evrelemede; fibrozis yok = 0, portal genişleme = 1–2, köprüleşme fibrozisi = 3–4–5 ve siroz = 6 olmak üzere 7 evre kullanılmaktadır (Goodman, 2007).

Bir diğer skorumla sistemi HCV için düzenlenmiş Metavir skorudur. Bu sistemde interfaz hepatiti (piecemeal nekroz) ve lobüler nekroza göre; aktivite yok = 0, hafif = 1, orta = 2 ve ciddi = 3 olacak şekilde derecelendirilmektedir. Evreleme; fibrozis yok = 0, portal fibrozis = 1, nadir septa = 2, çok sayıda septa = 3 ve siroz = 4 olmak üzere 5 evre kullanılmaktadır (Guido ve ark., 2011).

Bu skorumlama sistemlerinden hangisinin daha iyi olduğuna dair g6r6ş birliği yoktur. Patolog ve klinisyenin ortak kararı seşim iēin uygun olacaktır (Guido ve ark., 2011).

Bizim ęalıřmamızın yapıldığı merkezde patologlar modifiye Knodell (Ishak) skorumlama sistemini kullanmaktadır. Biz ęalıřmamızda olgularımızı Knodell sistemine g6re 4 evrede yeniden gruplandırıdık.

Tablo III. Knodell, Ishak ve Metavir evreleri (Goodman, 2007)

Knodell evrelemesi		Ishak Evrelemesi		Metavir Evrelemesi	
Fibrozis yok	0	Fibrozis yok	0	Fibrosis yok	F0
Portal fibrozis	1	Bazı portal alanlarda fibr6z yayılma ± kısa fibr6z septa	1	Portal fibrosis (septa olmadan)	F1
		ēođu portal alanda fibr6z yayılma ± kısa fibr6z septa	2		
K6pr6leşme fibrozisi	3	ēođu portal alanda fibr6z yayılma ve nadir portal-portal k6pr6leşme	3	Portal fibrosis (Az sayıda septa)	F2
		Portal alanlara fibr6z yayılma ve belirgin k6pr6leşme (portal-portal ve/veya portal-santral)	4	Siroz olmadan ęok sayıda septa	F3
Siroz	4	Belirgin k6pr6leşme (portal-portal ve/veya portal-santral) ve nadir nod6ller (inkomplet siroz)	5	Siroz	F4
		Siroz	6		

2.3.8.2 G6r6nt6leme Y6ntemleri Kullanılarak Uygulanan Testler

G6r6nt6leme y6ntemleri noninvaziv metodlardır ve temel olarak, karaciğerde oluşan yapısal değişikliği g6sterirler. USG, BT ve MRG klinikte rutin olarak kullanılan y6ntemlerdir ancak splenomegali, portal hipertansiyon ve d6zensiz karaciğer konturları gibi ileri evre karaciğer hasar bulgularını g6sterirler. Dolayısıyla hafif ve orta şiddette fibrozis varlığını g6steremezler. İleri evre fibrotik karaciğerde meydana gelen anatomik değişikliklerden (kaudat lob hipertrofisi, y6zey nod6laritesi) tamda yararlanılabilmektedir.

Ultrasonografinin, siroz tanısında diğer g6r6nt6leme y6ntemlerine g6re daha anlamlı olduğu kabul edilmektedir (Bataller ve Brenner, 2005). Yapılan ęalıřmalarda

ultrasonografide karaciğer kapsül kalınlığı, sağ lob maksimum oblik çapı, ana portal ven ile sağ ve sol hepatik dalların çapı, safra kesesi duvar kalınlığı, dalak büyüklüğü, splenik ven çapı ve portal ven kan akım hızı fibrozis derecesi ile ilgili bulunmuştur (Lu ve ark., 2003; Lacobellis ve ark., 2005; Zheng ve ark., 2003).

Son yıllarda “transient elastografi” olarak bilinen metod geliştirilmiştir (FibroScan; EchoSens, Paris, France) (Matalka ve ark., 2006). Bu metotta, karaciğer parankimine gönderilen titreşimin oluşturduğu dalğanın hızı ölçülerek, karaciğer parankiminde birikerek sertliğe yol açan ESM miktarı ölçülmektedir (Castera ve ark., 2005; Sandrin ve ark., 2003). Kolay uygulanabilir olması, biyopsi ile karşılaştırıldığında yaklaşık 100 kat daha fazla karaciğer parankimini taraması, komplikasyonsuz olması ve uygulayan kişiler arasında farklılığın az olması yöntemin avantajlarını oluştururken, orta derece fibrozisi ayırt etmede sensitivite ve spesifitesinin tam bilinmemesi, obez hastalarda uygulanmasının zor olması, fibrozis ve steatozu tam olarak ayıramaması, dezavantajlarını oluşturmaktadır (Foucher ve ark., 2006). Bunun dışında çalışmamızda kullandığımız kompresyon sonoelastografi uygulaması mevcut olup, sonoelastografi uygulaması ve çeşitleri hakkında detaylı bahsedilmiştir.

2.3.8.3 Panel Testler

FibroTest / FibroSure: Bu testte serumdaki 5 belirteç (α 2-makroglobulin, haptoglobin, apolipoprotein A1, GGT ve total billirubin) patentli bir algoritma ile bir araya getirilerek, fibrozis evresi belirlenir. Test sonuçları Metavir evreleme sistemine uygun olarak F0-4 arasında bir değer almaktadır. İleri evre fibrozisi (\geq F2) belirlemede farklı sensitivite ve spesifite sonuçları bildirilmiştir (Castera ve ark., 2006, Halfon ve ark., 2002).

APRI (AST to platelet ratio index): $[(AST/\text{normal üst sınır}) / \text{trombosit sayısı (109/L)}] \times 100$ formülüyle hesaplanır. Bu testin ileri evre fibrozis için tanısal doğruluğu, birçok çalışmada gösterilmiştir (Wai ve ark., 2003).

FIB-4: Yaş (yıl) \times AST[U/L] / (trombosit sayısı[109/L] \times (ALT[U/L])^{1/2}) formülüyle hesaplanan bir testtir. 1.45’in altındaki değerlerde ileri evre fibrozisi dışlamada negatif prediktif değeri %90 iken, 3.25’in üzerindeki değerlerde ileri evre fibrozis tanısı için pozitif prediktif değeri %65 olarak bulunmuştur (Vallet-Pichard ve ark., 2007).

Forns indeks: Yaş, GGT, kolesterol ve trombosit sayısı kullanılarak hesaplanan bir modeldir (Forns ve ark., 2002).

FibroIndeks: Trombosit sayısı, AST ve gamma globulin kullanılarak hesaplanır, çok fazla çalışmada kullanılmamıştır (Koda ve ark., 2007).

Hepascore: Dört serum belirteçinin (α 2-makroglobulin, hyalüronik asit, bilirubin, GGT), yaş ve cinsiyet ile kombine edilmesiyle hesaplanan bir modeldir. İleri evre fibrozis için sensitivite ve spesifitesi düşüktür (Adams ve ark., 2005).

FibroMeter: Trombosit sayısı, INR, AST, α 2-makroglobulin, hyalüronik asit, üre ve yaş kullanılarak hesaplanan bir modeldir. İleri evre fibrozisin belirlenmesinde AUROC değeri 0.883 olarak saptanmıştır (Cales ve ark., 2005)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Olgu Seçimi

Çalışmamız Aralık 2012- Haziran 2013 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında gerçekleştirildi. Bu prospektif çalışma fakülte etik kurulu tarafından onaylandı ve tüm olgulardan yapılacak işlemler öncesinde bilgilendirilmiş onam alındı. Girişimsel radyoloji ünitemize karaciğer hastalığı klinik tanısı almış ve US eşliğinde perkütan karaciğer biyopsisi için başvuran olgular prospektif olarak değerlendirildi.

Klinisyenler tarafından olgular karaciğer hastalığı yönünden değerlendirilirken, viral hepatit serum göstergeleri (Anti-HAV IgM ve IgG, HBsAg, AntiHbs, Anti-HBc, HBeAg, Anti-HBe, HBV-DNA, Anti-HCV, HCV RNA, Anti-HDV, HDV-RNA), otoantikolar [AMA (Antimitochondrial anticor), p-ANCA (Antineutrophilic cytoplasmic anticor), ANA (Antinuclear anticor), LKM (Liver Kidney Microsomal anticor), SLA (Soluble Liver Antigen), ASMA (Anti Smooth Muscle Antibody)], karaciğer fonksiyon testleri [Aspartat aminotransferaz (AST veya SGOT) ve alanin aminotransferaz (ALT veya SGPT)], laktik dehidrogenaz (LDH), alkalen fosfataz (AF), gamma glutamil transpeptidaz (GGT), bilirubin, albumin, prealbumin, immunglobulinler, pıhtılaşma faktörleri, lipoproteinler] gibi hematolojik parametrelerden yararlanılmıştır. Çalışmaya dahil edilen olgularda, karaciğer hastalığının etyolojisinde en sık karşılaşılan faktör %66 ile HBV enfeksiyonu idi. Diğerlerini ise HCV, karaciğer fonksiyon testi (KCFT) bozukluğu, otoimmün hepatit ve hepatosplenomegali oluşturmaktaydı (Tablo IV).

Tablo IV. Olguların karaciğer hastalığı etyolojisi

Etyoloji	Olgu sayısı	%
HBV	39	66.1
HCV	10	16.9
KCFT bozukluğu	6	10.2
Otoimmün hepatit	3	5.1
Hepatosplenomegali	1	1.7
Toplam	59	100

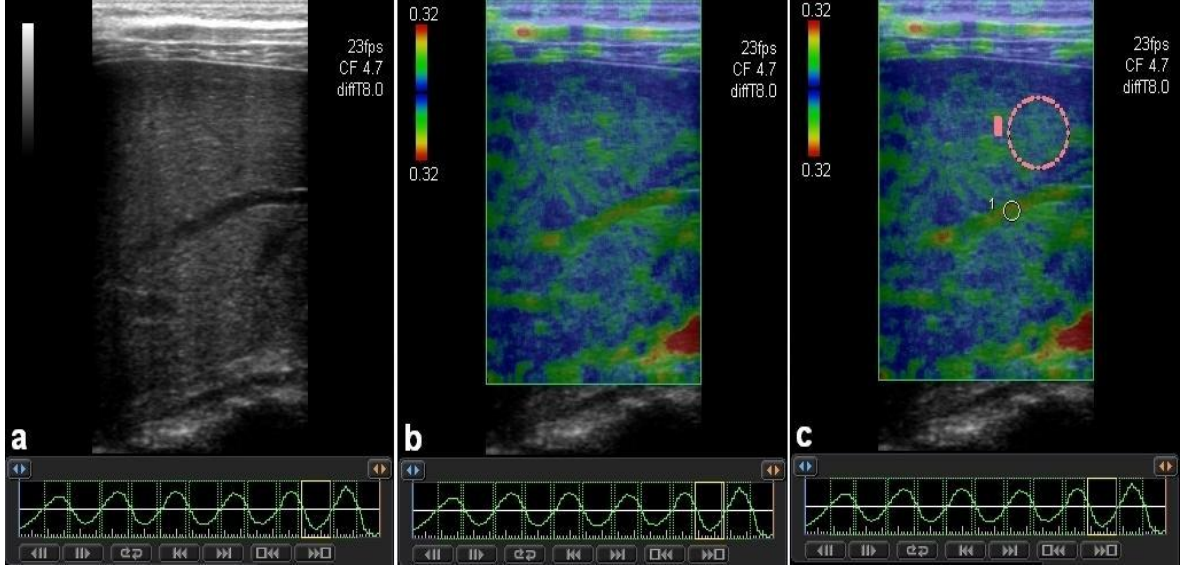
Biyopsi işleminden önce tüm olgulara sonoelastografi incelemeleri yapıldı ve elde edilen değerler histopatolojik sonuçlarla karşılaştırılmak üzere kaydedildi.

Teknik ve Görüntü Analizi

Görüntüleme gerçek zamanlı elastografi yazılımı bulunan dijital ultrasonografi cihazı (Aplio XG SSA - 790A, Toshiba Medical Systems Corporation, Otawara, Japan) ile yüksek geometrik rezolüsyon nedeniyle 8 MHz'lik lineer prob ile yapılmış ancak 2 olguda obezite ve yüksek derecede hepatosteatoz nedeniyle periferik intraparakimal venöz vasküler yapılar net ayırt edilememiş olup, bu olgularda 3.75 MHz'lik konveks prob kullanıldı.

Tüm olgulara supin ve sol oblik pozisyon verilip, karaciğer sağ lobu değerlendirildi. Görüntüyü sabit tutmak için inceleme sırasında nefes tutmaları istendi. Ultrason probu genelde interkostal aralıktan ve bazı olgularda subkostal alandan inceleme yapmak üzere karaciğer sağ lob lokalizasyonuna yerleştirildi. Parankim içerisindeki heptatik vene ait vasküler yapının inceleme alanında olduğu anda, tüm karaciğer parankimini ve karın ön duvarındaki yumuşak dokuları içeren şekilde sonoelastografik kutu ayarlandıktan sonra anterior - posterior yönde 5-6 adet kompresyon - dekompresyon kuvveti uygulandı. Prob hareketi sırasında, karaciğer parankiminin gri skala görüntüleri sonografik ekranda görülmekteydi (Şekil 13a). Sonoelastografi görüntüleri probun sürekli hareket ettirilmesi sonrasında oluşan komşu iki bitişik kompresyon ve relaksasyon framerinin karşılaştırılmasıyla ultrason makinesi tarafından otomatik olarak üretildi. Kompresyon ve relaksasyon dalgaları elastografi ekranında sırasıyla baz hattının üstünde ve altında dalgalar şeklinde görülmekteydi. Elastogram görüntüsü kırmızı rengin en yumuşak dokuyu, mavi rengin ise en sert dokuyu gösterdiği bir renk skalası şeklinde B-mod görüntü üzerinde gösterilmekteydi (Şekil 13b). Daha sonra, ortalama DPO ve KPO hesaplandı. Gerinim oranı değerlendirilmesi sinüzoidal şekle sahip en uygun relaksasyon dalgasından yapıldı. DPO için venöz vasküler yapının ve komşuluğundaki homojen olan vasküler yapı içermeyen karaciğer parankiminin ortalama gerinimleri ölçüldü. Damarın ortalama gerinimi damara yerleştirilen ROI ile belirlendi. Daha sonra komşu karaciğer parankimine diğer ROI yerleştirildi (Şekil 13c). Sonuçta parankim sertliğini yansıtan gerinim oranı şu şekilde hesaplandı:

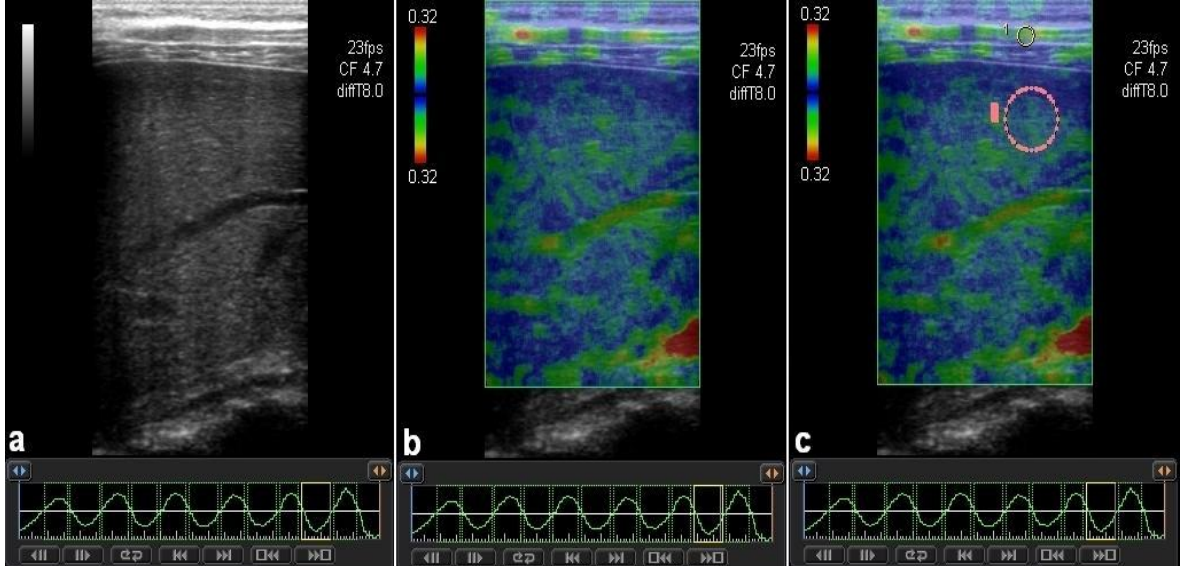
$$DPO = \frac{\text{intrahepatik venöz vasküler yapının ortalama gerinimi}}{\text{karaciğer parankimi ortalama gerinimi}}$$



Şekil 13. DPO ölçüm yöntemi

İkinci olarak KPO hesaplaması için interkostal kas lokalizasyonuna bir ROI yerleştirildi (Şekil 14) ve parankimde bulunan diğer ROI ile birlikte parankim sertliğini yansıtan gerinim oranı şu şekilde hesaplandı:

$$KPO = \frac{\text{interkostal kas ortalama gerinimi}}{\text{karaciğer parankimi ortalama gerinimi}}$$



Şekil 14. KPO ölçüm yöntemi

Her bir olgu için sonoelastografi incelemesi ve görüntü analizi süreci ortalama 8-10 dakika sürdü.

Perkütan karaciğer biyopsi işlemi

Sonoelastografi incelemesinden sonra tüm olgulara biyopsi işlemi yapıldı. İşlem esnasında olgu sol oblik pozisyonda yatırıldı. İnterkostal aralıktan sağ lob için uygun giriş yeri US eşliğinde belirlenip işaretleme yapıldıktan sonra cilt ve US probu antiseptik solüsyon ile temizlendi. Giriş yerine, cilt ve cilt altı dokulara lokal anesteziik enjeksiyonu uygulandı. US eşliğinde 16 Gauge tru-cut biyopsi iğnesi ile biyopsi işlemi yapıldı. Alınan doku örneği formol solüsyonu içeren tüpe konularak patolojiye gönderildi. İşlem sonrası US ile kanama kontrolü yapıldıktan sonra olgular takip edilmek üzere servise gönderildi.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS paket programı (Statistical Package for the Social Sciences 15.0) kullanılarak yapıldı. İstatistiksel analizde, kantitatif veriler Kruskal-Wallis testi kullanılarak, kalitatif veriler ise Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Gerinim oranlarının en iyi eşik değerini belirlemek için ROC analizi kullanıldı. Sonoelastografinin tanısal değerini belirlemede histopatolojik sonuçlar ile karşılaştırılmalı çapraz tablo testleri yapıldı. Tanısal duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve doğruluk oranları hesaplandı. İki gerinim oranı yöntemi arasındaki uyum Spearman'ın Sıra Korelasyon Testi ile değerlendirildi. Kantitatif veriler (\pm SD) olarak ifade edildi. % 95 güven aralığında p değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu prospektif çalışmaya akut - kronik karaciğer hastalığı klinik tanısı almış ve perkütan karaciğer biyopsisi için başvuran ardışık 59 olgu dahil edildi. İncelenen olguların 29'u kadın, 30'u erkek, yaş ortalaması 45 ± 15 yıl idi (Tablo V).

Tablo V. İncelenen olguların demografik verileri.

Cinsiyet	Ortalama yaş (yıl) \pm SD	Aralık (yıl)
Erkek	45 \pm 16	19-78
Kadın	44 \pm 14	19-70

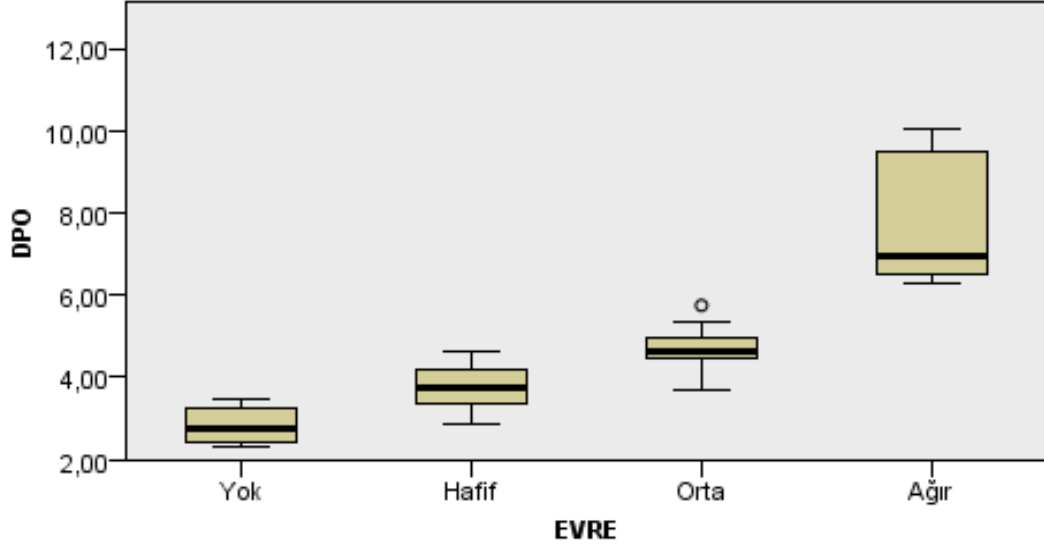
Histopatolojik incelemeyle olgular, Knodell sistemine göre nonfibrotik (fibrozis yok), portal fibröz genişleme (hafif derecede fibrozis), fibröz köprüleşme (orta derecede fibrozis) ve siroz (ağır derecede fibrozis) şeklinde 4 kategoride sınıflandırıldı (Tablo VI).

Tablo VI. Olguların histopatolojik sonuca göre sınıflandırılması.

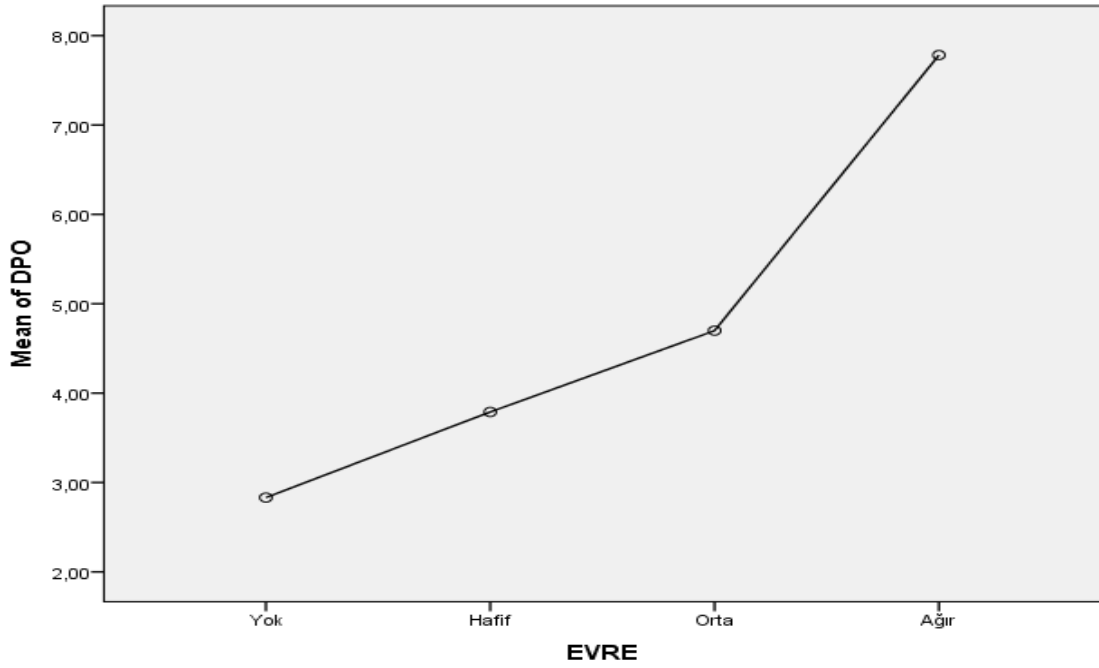
Fibrozis derecesi	Olgu sayısı	%
F0 (fibrozis yok)	6	10.2
F1 (hafif fibrozis)	28	47.5
F2 (orta fibrozis)	20	33.8
F3 (ağır fibrozis)	5	8.5
Toplam	59	100

Sonoelastografi sonuçları

Fibrozis derecesine göre ortalama DPO değerleri; F0 (2.83 ± 0.45), F1 (3.78 ± 0.47), F2 (4.69 ± 0.46) ve F3 (7.78 ± 1.63) olarak hesaplandı (Şekil 15-16).

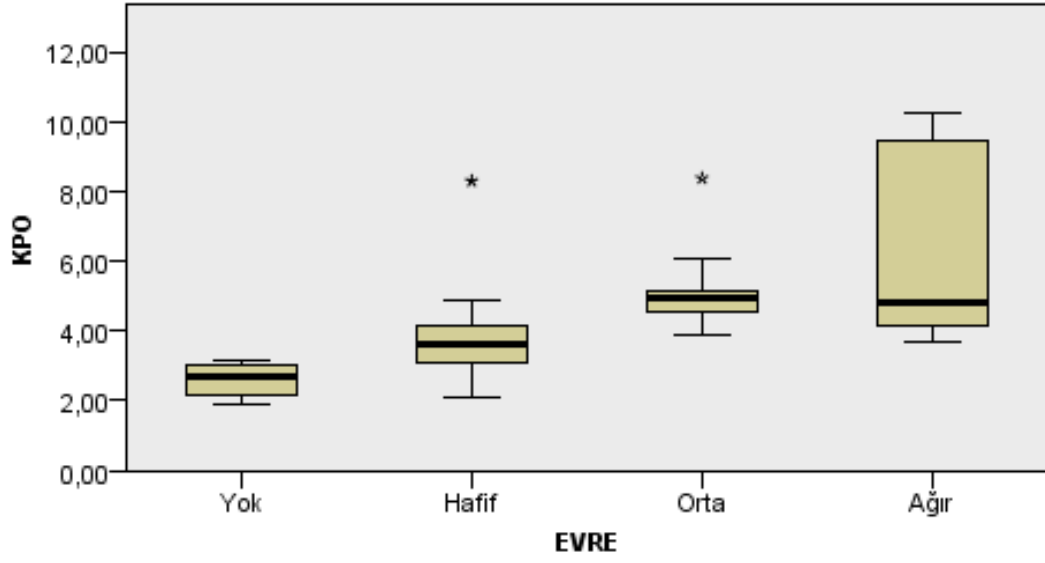


Şekil 15. Fibrozis derecesine göre ortalama DPO değerlerinin dağılımı

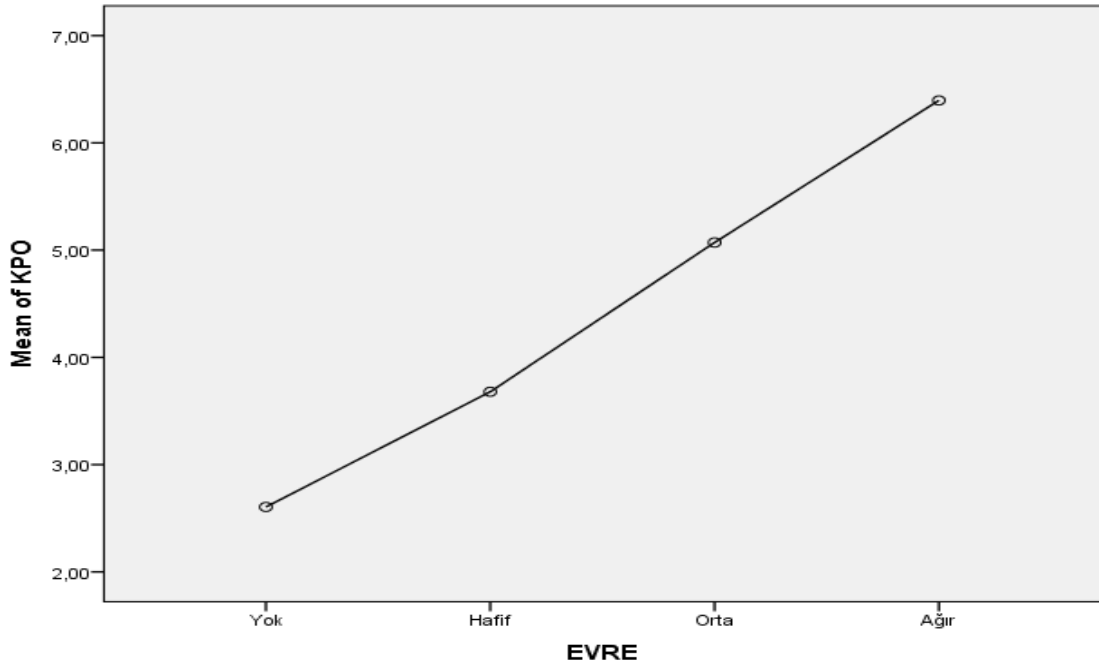


Şekil 16. DPO - fibrozis derecesi eğrisi.

Fibrozis derecesine göre ortalama KPO değerleri; F0 (2.60 ± 0.49), F1 (3.67 ± 1.18), F2 (5.07 ± 0.9) ve F3 (6.39 ± 2.86) olarak hesaplandı (Şekil 17-18).



Şekil 17. Fibrozis derecesine göre ortalama KPO değerlerinin dağılımı



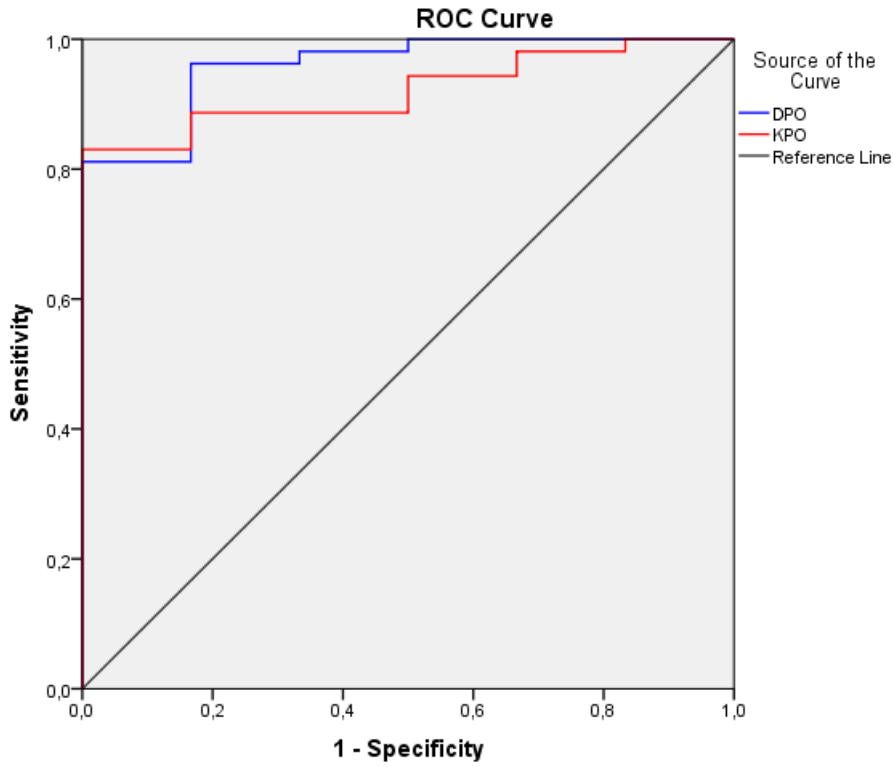
Şekil 18. KPO - fibrozis derecesi eğrisi

DPO ve KPO için evrelere göre hesaplanmış ortalama \pm SD değerleri Tablo VII'de belirtilmiştir.

Tablo VII. Evrelere göre DPO ve KPO ortalama değerleri.

Fibrozis	DPO \pm SD	KPO \pm SD
F0	2,83 \pm 0,45	2,60 \pm 0,49
F1	3,78 \pm 0,47	3,67 \pm 1,18
F2	4,69 \pm 0,46	5,07 \pm 0,90
F3	7,78 \pm 1,63	6,39 \pm 2,86

Fibrozis olup olmadığının ayırımında ($F \geq 1$) eşik değer DPO için 3.23 seçildiğinde, duyarlılık % 96.2, zgllk % 83.3; KPO için 3.01 seçildiğinde duyarlılık % 88.7, özgüllük % 83.3 olarak hesaplandı ($p < 0.001$) (şekil 19-Tablo VIII).



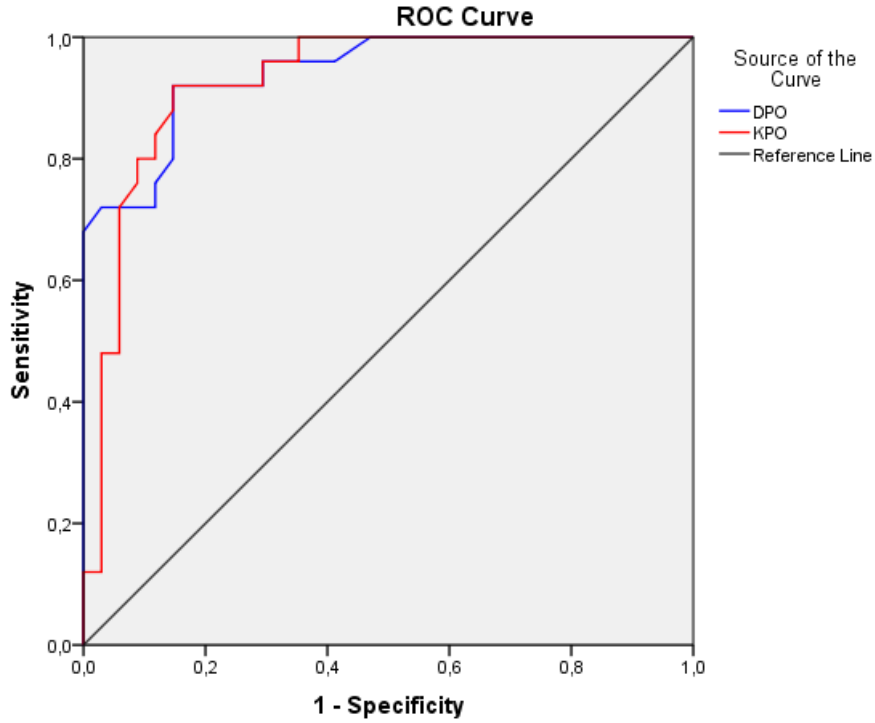
şekil 19. $F \geq 1$ (F0 ve F1-F3) için ROC eğrisi

Tablo VIII. $F \geq 1$ (F0 ve F1-F3) için DPO ve KPO'ya ait EAA, eşik değeri, duyarlılık, özgüllük, PÖD ve NÖD değerleri.

	DPO	KPO
EAA	0,96	0,92
Eşik değeri	3,23	3,01
Duyarlılık (%)	96,2	88,7
Özgüllük (%)	83,3	83,3
PÖD (%)	98,1	97,9
NÖD (%)	71,4	45,4

Fibrozis olup olmadığının ayırımında KPO'nun NÖD değerinin DPO'ya göre belirgin düşük olduğu dikkat çekmektedir.

Nonfibrotik ve hafif derecede fibrozisi olan grubu, orta ve ağır derecede fibrozisi olan gruptan ayırmada ($F \geq 2$) eşik değeri DPO için 4.28 seçildiğinde duyarlılık % 92, özgüllük % 85.3; KPO için 4.38 seçildiğinde duyarlılık % 92, özgüllük % 85.3 olarak hesaplandı ($p < 0.001$) (Şekil 20- Tablo IX).

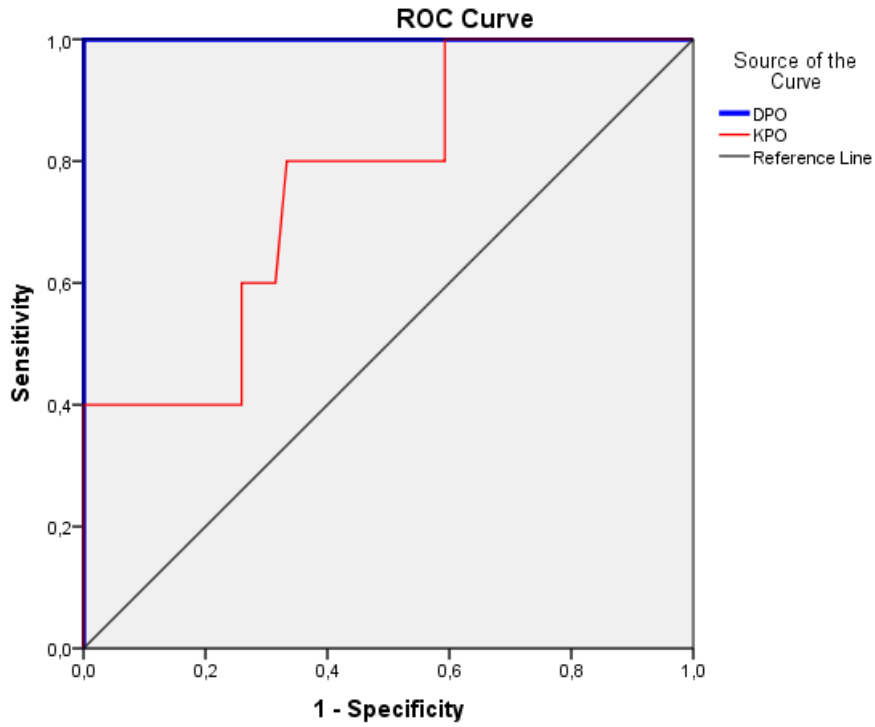


Şekil 20. $F \geq 2$ (F0-F1 ve F2-F3) için ROC eğrisi

Tablo IX. $F \geq 2$ (F0-F1 ve F2-F3) için DPO ve KPO'ya ait EAA, eşik değer, duyarlılık, özgüllük, PÖD ve NÖD değerleri.

	DPO	KPO
EAA	0,94	0,92
Eşik değer	4,28	4,38
Duyarlılık (%)	92	92
Özgüllük (%)	85,3	85,3
PÖD (%)	82,1	82,1
NÖD (%)	93,5	93,5

Ağır derecede fibrozisi olan grubu diğer gruplardan ayırmada (F=3) eşik değer DPO için 6.01 seçildiğinde, duyarlılık % 100, özgüllük % 100; KPO için 4.57 seçildiğinde duyarlılık % 80, özgüllük % 66.7 olarak hesaplandı ($p < 0.001$) (Şekil 21-Tablo X).



Şekil 21. F=3 (F0-F2 ve F3) için ROC eğrisi

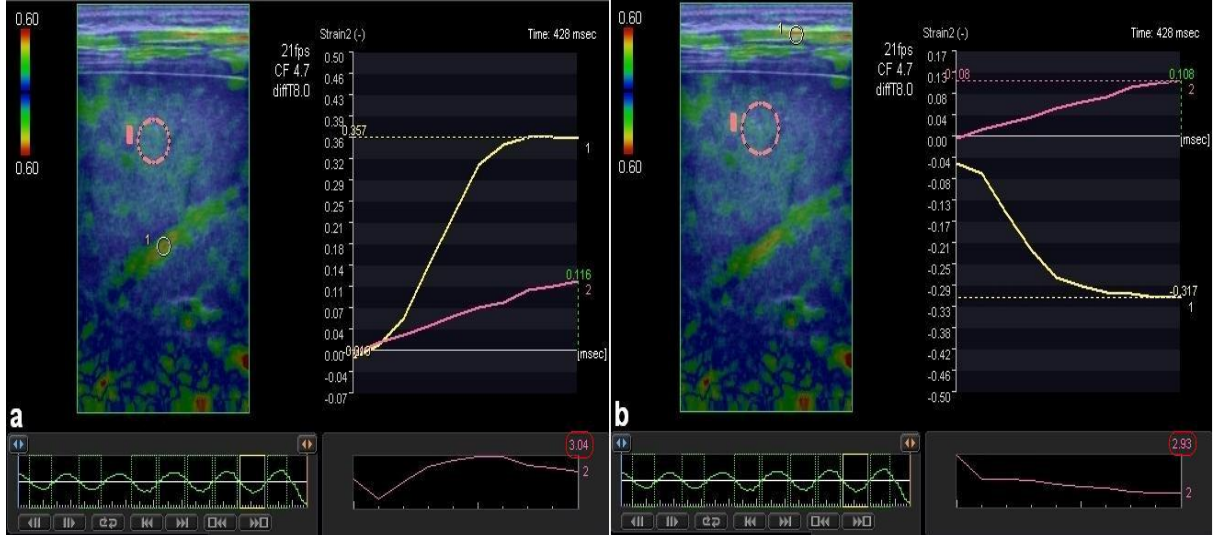
Tablo X. F=3 (F0-F2 ve F3) için DPO ve KPO'ya ait EAA, eşik değer, duyarlılık, özgüllük, PÖD ve NÖD değerleri.

	DPO	KPO
EAA	1	0,76
Eşik değer	6,01	4,57
Duyarlılık (%)	100	80
Özgüllük (%)	100	66,7
PÖD (%)	100	18,2
NÖD (%)	100	97,3

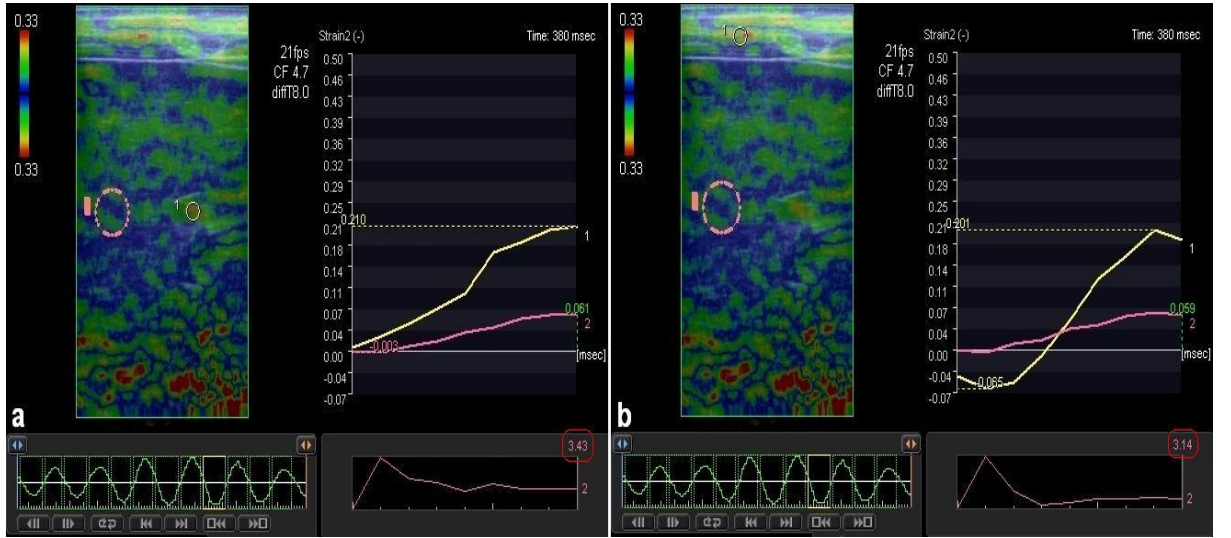
DPO ve KPO arasındaki uyumluluk Spearman sıra korelasyon testine göre araştırıldığında, Spearman'ın Korelasyon Katsayısı 0.75 bulunmuş olup (0.00-0.25 çok zayıf, 0.26-0.49 zayıf, 0.50-0.69 orta, 0.70-0.89 yüksek, 0.90-1.00 çok yüksek), DPO ve KPO arasında yüksek pozitif uyum mevcuttur ($p < 0.001$).

DPO ve KPO yöntemlerinin birbiriyle karşılaştırılmasında; ROC analizine göre, EAA değerleri $F \geq 1$ için DPO 0.95, KPO 0.92; $F \geq 2$ için DPO 0.94, KPO 0.92 ve $F=3$ için DPO 1.00, KPO 0.76 olarak hesaplandı. Bu değerlerle DPO ölçümünün, özellikle ağır derecede fibrozisi olan grubu diğer gruptakilerden ayırmada KPO'ya göre daha güvenilir olduğu anlaşılmaktadır.

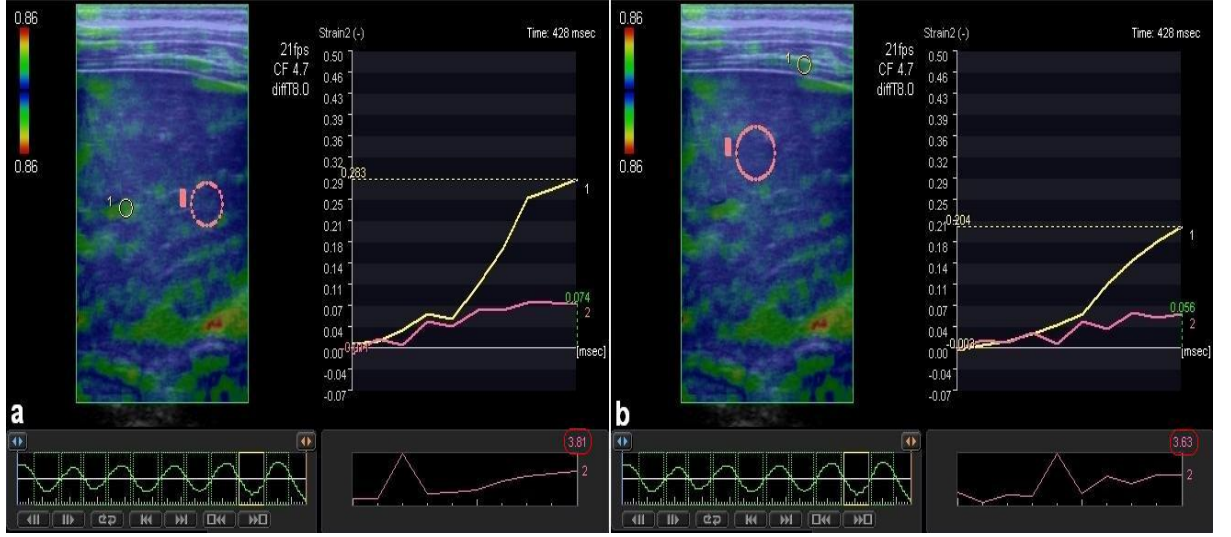
OLGU ÖRNEKLERİ



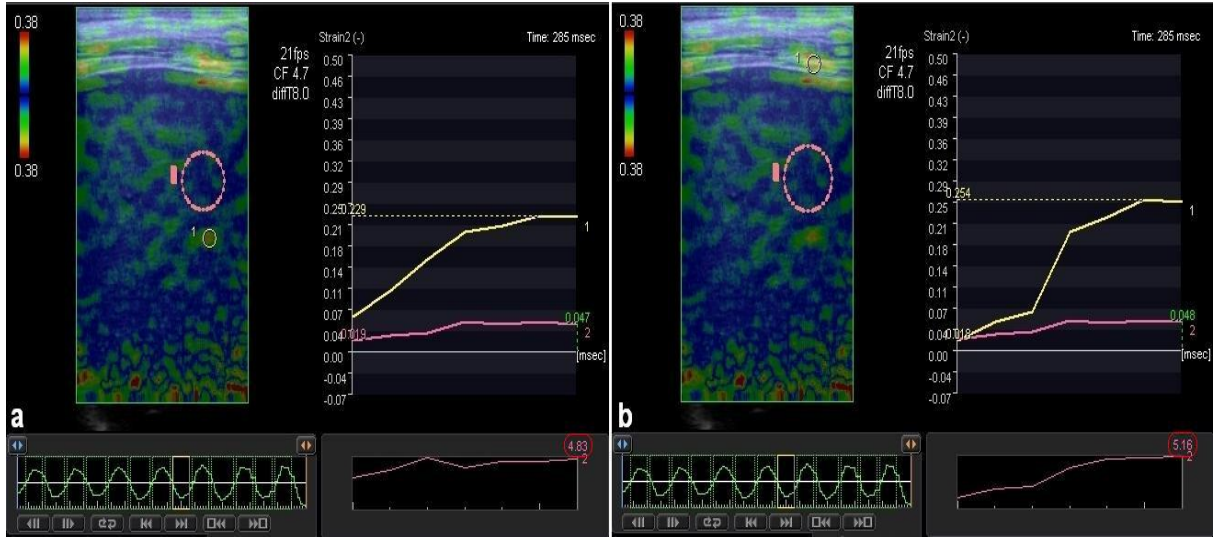
Şekil 22. 34 yaşında hepatit B'li erkek hasta. Elastogramlarda DPO 3.04, KPO 2.93 olarak hesaplandı. Histopatolojik inceleme sonucu ISHAK sistemine göre evre 0 olup, nonfibrotik olarak gruplandırıldı.



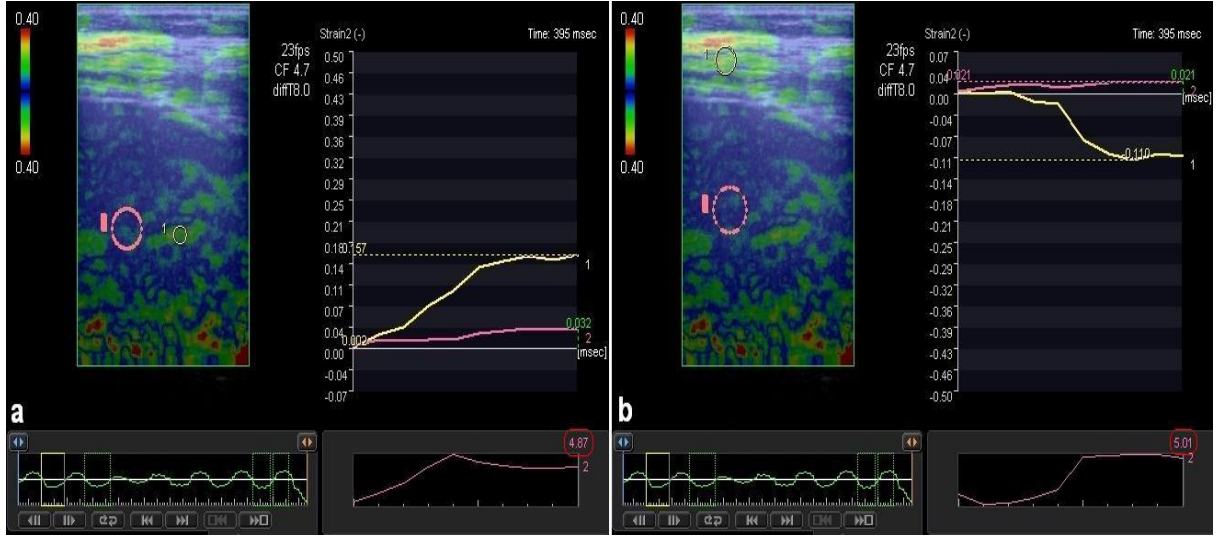
Şekil 23. 47 yaşında hepatosplenomegali etyolojisi araştırılan erkek hasta. Elastogramlarda DPO 3.43, KPO 3.14 olarak hesaplandı. Histopatolojik inceleme sonucu ISHAK sistemine göre evre 1 olup, hafif derecede fibrozis olarak gruplandırıldı.



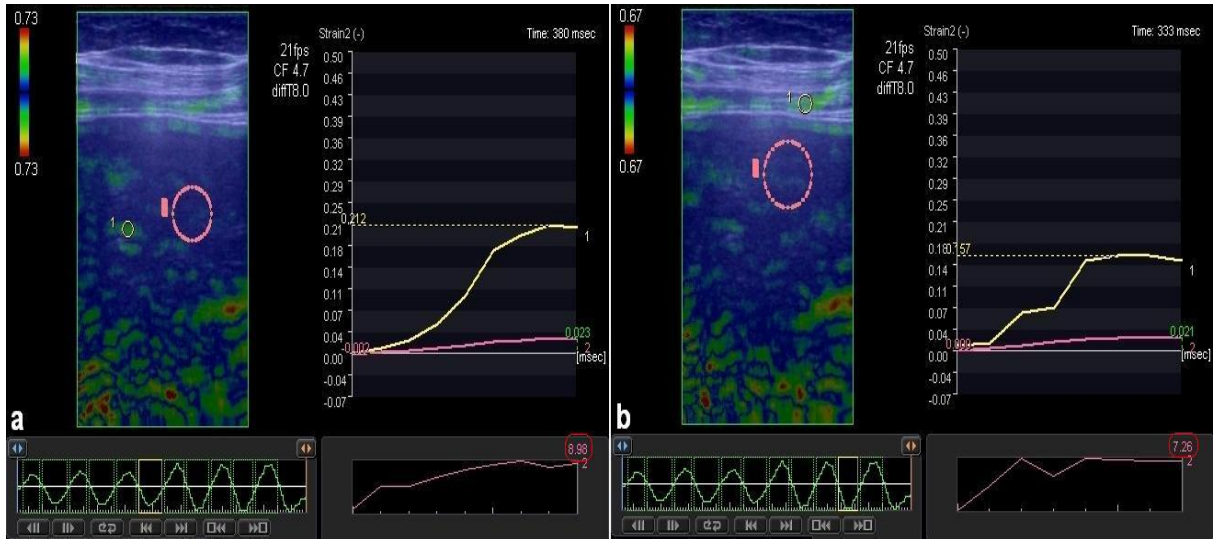
Şekil 24. 19 yaşında hepatit B’li erkek hasta. Elastogramlarda DPO 3.81, KPO 3.63 olarak hesaplandı. Histopatolojik inceleme sonucu ISHAK sistemine göre evre 2 olup, hafif derecede fibrozis olarak gruplandırıldı.



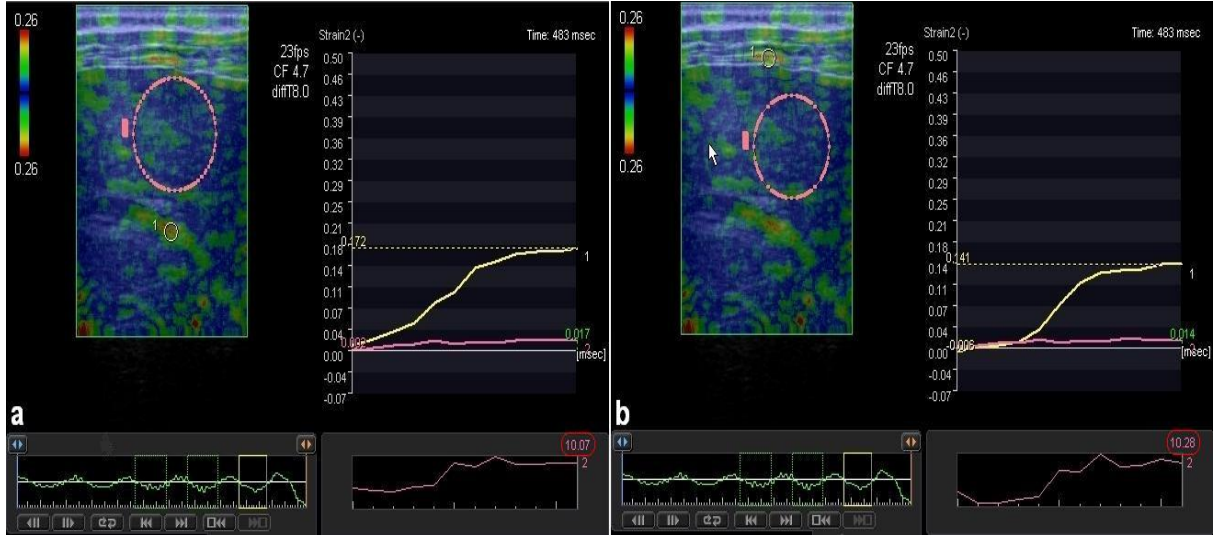
Şekil 25. 70 yaşında hepatit B’li kadın hasta. Elastogramlarda DPO 4.83, KPO 5.16 olarak hesaplandı. Histopatolojik inceleme sonucu ISHAK sistemine göre evre 3 olup, orta derecede fibrozis olarak gruplandırıldı.



Şekil 26. 58 yaşında hepatit C'li erkek hasta. Elastogramlarda DPO 4.87, KPO 5.01 olarak hesaplandı. Histopatolojik inceleme sonucu ISHAK sistemine göre evre 4 olup, orta derecede fibrozis olarak gruplandırıldı.



Şekil 27. 54 yaşında hepatit B'li kadın hasta. Elastogramlarda DPO 8.98, KPO 7.26 olarak hesaplandı. Histopatolojik inceleme sonucu ISHAK sistemine göre evre 5 olup, ağır derecede fibrozis olarak gruplandırıldı.



Şekil 28. 42 yaşında hepatit B'li erkek hasta. Elastogramlarda DPO 10.07, KPO 10.28 olarak hesaplandı. Histopatolojik inceleme sonucu ISHAK sistemine göre evre 6 olup, ağır derecede fibrozis (siroz) olarak gruplandırıldı.

5. TARTIŞMA

Dünya genelinde çok sayıda kronik karaciğer hastası olup, bu hastalarda fibrozis varlığını belirlemek, antiviral tedaviyi planlamak için önemlidir. Günümüzde fibrozisin belirlenmesi için altın standart olan yöntem histopatolojik incelemedir. Ancak olası komplikasyonlar ve getirdiği ekonomik yük bakımından bunun yerine uygulanabilecek farklı noninvaziv tanı metodları araştırılmaktadır. Bunlar arasında yaygın olarak kullanılanlar; biyokimyasal veriler ve görüntüleme yöntemleridir. Görüntüleme yöntemlerinden biri olan sonoelastografi; B-mode görüntülerle birlikte sonoelastografi görüntülerinin yanyana olması nedeniyle uygulayıcıya eş zamanlı olarak hem parankimi hem de fibrozisi değerlendirme olanağını sunmaktadır (Wang ve ark., 2012).

Sonoelastografide dikkat edilmesi gereken bazı noktalar ve dezavantajlar vardır. Sonoelastografide dıştan uygulanan kompresyon en önemli dikkat edilmesi gereken noktadır. Uygulanan kompresyon yeterli, uniform ve tekrarlanabilir olmalıdır. Kompresyon sonoelastografi tekniği genelde yüzeysel dokular için daha fazla ve kolay bir şekilde uygulanmakta olup, karaciğer parankimine interkostal aralıktan kompresyon uygulamak biraz zahmetli ve uygulayıcı açısından tecrübe gerektiren bir uygulamadır. Aynı zamanda hasta uyumu çok önemli olup hasta ihtiyaç duyulan süre boyunca nefes tutma işlemini yapabilmelidir. Çünkü uygun interkostal aralıktan prob ile karaciğer parankimine kompresyon uygularken görüntü alanına intraparankimal venöz vasküler yapı da dahil edilmeli ve görüntü alanından çıkmamalıdır.

Sonoelastografinin kalitatif ve kantitatif olmak üzere iki tipi vardır. Kalitatif sonoelastografide; elastogram kırmızıdan (yumuşak doku), maviye (sert doku) doğru değişen bir renk skalası şeklinde B-mod sonogram üzerinde gösterilir. Kantitatif elastografide ise; birbirine komşu farklı dokuların elastikiyet değerleri oranlanarak gerinim oranları hesaplanır. Çalışmamızda sonoelastografinin kantitatif özelliğini kullanarak DPO ve KPO şeklinde iki farklı gerinim oranı hesapladık. DPO oranları 2.32-10.07 arasında, KPO oranları ise 1.93-10.28 arasında değişmekteydi. Fibrozis saptanmayan 6 hastada ortalama DPO 2.83, KPO 2.60 ve fibrozis saptanan 53 hastada ortalama DPO 4.50, KPO 4.46 saptandı. Fibrozis olup olmadığının belirlenmesinde her iki oran için de istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptadık. Bu bulgular karaciğer hastalığı ön tanısı alan hastalarda istenen rutin USG incelemesine ek olarak uygulanabilecek sonoelastografi ile gri skala bulguları yanında noninvaziv olarak fibrozis hakkında da bilgi sahibi olunabileceğini göstermektedir.

Literatürde hematolojik parametrelerin de (hyaluronik asit, tip IV kollajen, APRI, FibroIndex, Forns score ve Hepascore gibi) fibrozis derecesiyle uyumluluğuna bakılmış ancak bunların tek başına kullanılmasından ziyade sonoelastografi ile kombine edilmesinin daha güvenilir olduğu anlaşılmıştır (Kanamoto ve ark., 2009; Koizumi ve ark., 2011; Limei ve ark., 2012). Çalışmamızda hematolojik parametreleri kullanmadık ve sadece sonoelastografiyle elde edilen gerinim oranlarının histopatoloji ile uyumluluğunu araştırdık.

Kanamoto ve ark.'nın yaptığı 41 olgudan oluşan prospektif çalışmada, karaciğer parankimi / interkostal kas şeklinde gerinim oranı hesaplanmış ve F0-F4 (Metavir evrelemesi) için ortalama gerinim oranlarını sırasıyla; 1.56, 1.36, 1.03, 0.62 ve 0.45 olarak bulmuşlardır. $F \geq F3$ için eşik değeri 0.75 belirlendiğinde, EAA 0.95, duyarlılık %95.5, özgüllük %89.4, PÖD %91.3 ve NÖD %94.4 olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada ek olarak tip IV kollajen, hyaluronik asit ve APRI gibi kan parametreleri de kullanılarak fibrozis tanısında özgüllük ve duyarlılık artırılmaya çalışılmıştır (Kanamoto ve ark., 2009). Çalışmamızda interkostal kas / karaciğer parankimi şeklinde gerinim oranı kullanıldığı için fibrozis derecesiyle doğru orantılı artan gerinim oranları elde olunmuştur. Ağır derecede fibrozisi belirlemede KPO için eşik değeri 4.57 olarak belirlendiğinde, EAA 0.76 olup bu çalışmayla kıyaslandığında güvenilirliği düşüktür. Ancak bu evrenin ayırımında DPO gerinimi kullanıldığında EAA 1 olup, özellikle ağır derecede fibrozisin belirlenmesinde DPO oldukça yüksek güvenilirliğe sahiptir.

Limei ve ark.'nın yaptığı kronik hepatit B'li 71 olgudan oluşan prospektif çalışmada, karaciğer parankimi / interkostal kas şeklinde gerinim oranları hesaplanmış olup, Forns indeksi ve APRI gibi kan parametreleriyle kombine edilmiştir. Evrelere göre (Scheuer skoru) ortalama gerinim oranları S0, S1, S2, S3 ve S4 için sırasıyla; 1.57 ± 0.36 , 1.28 ± 0.28 , 1.02 ± 0.32 , 0.72 ± 0.33 ve 0.58 ± 0.36 olarak hesaplanmış ve iki gözlemci arasında yüksek uyum bildirilmiştir. ($r=0.906$; $p<0.001$). Gerinim oranları ve histolojik evre arasında yüksek negatif uyum olduğu belirtilmiştir ($r = -0.702$; $P<0.001$). Evre $\geq S2$ ve S4 (siroz) için eşik değerler sırasıyla 1.10 ve 0.60 olup, duyarlılık; %77.8 ve %50.0, özgüllük; %80.0 ve %96.7, EAA ise 0.86 ve 0.79 olarak hesaplanmıştır (Limei ve ark., 2012). Bizim çalışmamızda hafif derecede fibrozisi, orta-ağır derece fibrozisten ve ağır derecede fibrozisi diğer gruplardan ayırmada KPO için sırasıyla eşik değerler 4.38 ve 4.57 olup, EAA ise 0.92 ve 0.76 bulundu. Bu çalışmayla kıyaslandığında, çalışmamızdaki KPO için EAA değerleri hafif derecede fibrozisi ayırmada biraz daha

yüksek olmakla birlikte birbirine yakın iken, ağır derecede fibrozisi belirlemede ise daha düşük bulunmuştur. Çalışmamızda hafif derecede fibrozisi olan 28 olgu varken, ağır derecede fibrozisi olan 5 olgu mevcuttu. Limei ve ark.'nın çalışmasında ise ağır derecede fibrozis olgusu daha fazla olup gruplar arası olgu dağılımı bizim çalışmamıza göre daha homojen idi. Bu etken özellikle ağır fibrozisin saptanmasında ortaya çıkan farklılıklara yol açmış olabilir.

Koizumi ve ark.'nın yaptığı kronik hepatit C tanılı 70 olgudan oluşan prospektif çalışmada, iki gözlemci tarafından karaciğer sağ lobunda 4 farklı noktadan, intrahepatik küçük venöz vasküler yapı / karaciğer parankim gerinim oranı değerleri hesaplanmıştır. Eşik değerler; $F \geq F2$ için 2.73, $F \geq F3$ için 3.25, $F = F4$ için 3.93 bulunmuş ve ölçüm yerleri arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($\kappa = 0.835$, $ICC = 0.966$). İki gözlemcinin bulduğu gerinim oranları arasında uyum görülmüştür ($r^2 = 0.869$, $p < 0.0001$). Gerinim oranı, hyaluronik asit, tip IV kollajen, APRI, FibroIndex, Forns score ve Hepascore için EAA sırasıyla; 0.95, 0.32, 0.73, 0.76, 0.76, 0.87 ve 0.70 hesaplanmış ve gerinim oranının diğer kan laboratuvar testleriyle karşılaştırıldığında ağır derecede fibrozisi belirlemede daha üstün olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada intraparakimal venöz vasküler yapılardan hem portal ven, hem de hepatik ven gerinimleri karaciğer parankimiyle oranlanmış ve EAA hepatik ven için 0.95, portal ven için 0.73 bulunmuş olup hepatik venin daha güvenilir olduğu düşünülmüştür. Hepatik ven ya da portal ven seçiminde, hepatik ven referans olarak kullanılmalıdır. Çünkü hepatik ven elastikiyeti ateroskleroz gibi hastalıklarda zamanla değişmeyecektir ve yine karaciğer parankimi fibrozis nedeniyle sertleştiğinde hepatik venler etkilenmeyecektir (Koizumi ve ark., 2011). Bizim çalışmamızda da ölçümler hepatik venler üzerinden yapılmış olup ağır derecede fibrozisi belirlemede, eşik değer DPO için 6.01 olarak belirlendiğinde, EAA 1 olarak hesaplanmış ve bu çalışmanın sonuçları gibi yüksek değerlere sahiptir.

Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak sonoelastografiyle elde edilen iki farklı gerinim oranı kullanıldı, bu oranlar histopatolojik sonuçlarla karşılaştırıldı ve iki gerinim oranlarının birbiriyle uyumluluğu da değerlendirildi. Böylece hangi yöntemin daha güvenle kullanılabileceği belirlenmeye çalışıldı. DPO ve KPO arasındaki uyumluluk araştırıldığında, Spearman'ın Korelasyon Katsayısı 0,75 bulunmuş olup DPO ve KPO arasında yüksek pozitif uyum saptandı ($p < 0.001$). ROC analizine göre, EAA değerleri $F \geq 1$ için DPO 0.95, KPO 0.92; $F \geq 2$ için DPO 0.94, KPO 0.92 ve $F = 3$ için

DPO 1.00, KPO 0.76 olarak hesaplandı. Bu değerlerle DPO ölçümünün fibrozisi belirlemede KPO'ya göre daha güvenilir olduğu anlaşılmaktadır. Bunun sebeplerinden birincisi; internal bir yapı olan hepatik venin aynı düzlemde olan karaciğer parankimi ile dışardan uygulanan kompresyondan eşit olarak etkilenmesi iken, daha yüzeyde yer alan interkostal kasın ise karaciğer parankiminden daha fazla etkilenmesidir. İkincisi; yaşa bağlı ve çeşitli sistemik hastalıklar nedeniyle kas yapılarındaki değişimler olabilir. Ancak DPO yönteminde özellikle hepatosteatozlu ve iyi nefes tutamayan obez hastalarda intraparankimal venöz vasküler yapının uygulanan kompresyon sırasında görüntü alanında kalması güç olmaktadır. Bu yüzden DPO yöntemi, KPO yöntemine göre daha uzun zaman almakta ve daha fazla kullanıcı tecrübesi gerektirmektedir.

Literatürde bildirilen çalışmalarda karaciğer için uygulanan sonoelastografi incelemelerinin çoğunda farklı bir üretici firmaya ait ultrason cihazları kullanılmıştır. Daha önceki çalışmalarda karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde çalışmamızda kullanılan cihaz ile yapılan bir çalışmaya rastlamadık. Elde ettiğimiz elastikiyet gerinim oranlarının diğer çalışmalara göre farklılık göstermesi cihaz farklılığına da bağlı olabilir.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları vardır. Birincisi; evrelere göre olguların dağılımları dengeli olmayıp, nonfibrotik grupta 6 tane ve ağır derecede fibrozis grubunda 5 tane olgu mevcuttur. Diğer gruplarla karşılaştırıldığında daha az sayıda olup gruplarda dengeli olgu dağılımı olmamıştır. Bu beklediğimiz bir durumdu. Çünkü tedaviden asıl fayda görecekten grup hafif-orta fibrozisi olan olgulardır ve klinisyen tarafından histopatolojik tanı için gönderilen hastaların büyük çoğunluğunu da bu gruplar oluşturmaktaydı. Ayrıca nonfibrotik grup da klinik karaciğer hastalık tanısı konan ve histopatolojik tanı için biyopsi işlemi uygulanan olgulardan oluşturuldu. Bu da kontrol grubu sayısının az olmasını açıklayan ayrı bir etkidir. İkincisi; çalışmamız tek bir gözlemci tarafından uygulanmış olup gözlemciler arası ve gözlemci içi güvenilirlik ile ilgili değerlendirme yapamadık. Karaciğer fibrozisini değerlendirmek için, sonoelastografi incelemesinin gözlemciler arası ve gözlemci içi değişkenliği ve güvenilirliği değerlendiren, geniş kapsamlı ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Üçüncüsü ise, bizim çalışmamızda karaciğer hastalığı olan farklı etyolojilerdeki olgular değerlendirilmiş olup etyoloji açısından heterojen dağılım söz konusudur. Her etyoloji karaciğer yapısında farklı etkiler oluşturarak bulunan gerinim oranlarında değişikliğe sebep olabilir. Bu nedenle evrelere göre gerinim oranlarının etyolojik faktörlere göre ayrı ayrı irdelemesini sağlayacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Sonoelastografi ile dokuların sertliği ve dolayısıyla fibrozis derecesi hakkında genel bir bilgi elde edilebilir.

Sonoelastografik olarak ölçülebilen gerinim oranları, dokuların sert olup olmadıklarını kantitatif olarak belirleyebilmekte olup fibrozis tanısında kullanılacak bir indekstir. Bu amaçla DPO ve KPO olarak iki ayrı indeks kullanılabilir.

DPO oranları 2.32-10.07 arasında, KPO oranları ise 1.93-10.28 arasında değişmekteydi. Fibrozis saptanmayan 6 olguda ortalama DPO 2.83, KPO 2.60 ve fibrozis saptanan 53 olguda ortalama DPO 4.50, KPO 4.46 saptandı. Her iki indeks ile elde edilen sonuçlar, sonoelastografinin fibrozis olup olmadığının belirlenmesinde kullanılacak yararlı bir görüntüleme yöntemi olduğunu göstermektedir.

Fibrozis varlığının ($F \geq 1$) belirlenmesinde, eşik değer DPO için 3.23 seçildiğinde, EAA 0.96, duyarlılık % 96.2, özgüllük % 83.3; KPO için 3.01 seçildiğinde, EAA 0.92, duyarlılık % 88.7, özgüllük % 83.3 olarak hesaplandı ($p < 0.001$). Bu bulgular karaciğer hastalığı ön tanısı olan hastalarda istenen rutin US incelemesine ek uygulanabilecek sonoelastografi ile noninvaziv olarak fibrozis hakkında bilgi sahibi olunabileceğini göstermektedir.

DPO ve KPO arasındaki uyumluluk araştırıldığında, Spearman'ın Korelasyon Katsayısı 0.75 bulunmuş olup DPO ve KPO arasında yüksek pozitif uyum mevcuttur ($p < 0.001$).

ROC analizine göre, EAA değerleri $F \geq 1$ için DPO 0.95, KPO 0.92; $F \geq 2$ için DPO 0.94, KPO 0.92 ve $F = 3$ için DPO 1.00, KPO 0.76 olarak hesaplandı. KPO ve DPO ölçümleri kullanılarak fibrozis varlığı ve derecesi belirlenebilir. Bu sonuçlar ile DPO ölçümünün, özellikle ağır derecede fibrozisi ayırmada daha belirgin olmak üzere tüm evrelerde KPO'ya göre daha güvenilir olduğu anlaşılmaktadır.

Sonoelastografi karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesinde yeni bir yaklaşım sunmaktadır. Kronik karaciğer hastalarında hem tedavi başlangıcı, hem de tedavinin değerlendirilmesinde uygulanacak biyopsi sayısını azaltarak, oluşabilecek komplikasyonları önleyip, hem iş gücü ve zaman kaybı, hem de bu tür işlemlere bağlı gereksiz maliyeti azaltabilir. Ayrıca biyopsinin kontrendike olduğu hastalarda fibrozis derecesi hakkında ek bilgi sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

Adams LA, Bulsara M, Rossi E, DeBoer B, Speers D, George J, Kench J, Farrell G, McCaughan GW, Jeffrey GP. Hepascore: an accurate validated predictor of liver fibrosis in chronic hepatitis C infection. *Clin Chem* 2005 Oct; 51(10):1867-73.

Afdal NH, Nunes D. Evaluation of liver fibrosis a concise review. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(6):1160-74.

Albanis E, Friedman SL. 2006. Diagnosis of Hepatic Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C. *Clin Liver Dis*, 10: 821-33.

Ansert SL. Tanısal Ultrasonografi. Akhan O (Çeviren). 5. Baskı, Birinci Cilt, Ankara. Güneş Kitapevi 2005: 1544–1590.

Arda K, Ciledag N, Aktas E, Aribas B.K, Kose K, 2011. Quantitative assessment of normal soft-tissue elasticity using shear-wave ultrasound elastography. *AJR Am Roentgenol*. 197, 532-536.

Balcı P, Pabuşçu Y. Temel Radyoloji Fiziği, Türk Radyoloji Derneği, İzmir şubesi, 2008.

Battaller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest*. 2005;115(2):209-18.

Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38:1356-8.

Bonis PA, Friedman SL, Kaplan MM. Is liver fibrosis reversible? *N Engl J Med* 2001;344:452-4.

Bravo A, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Eng J Med*. 2001;344:495-500.

Burak KW, Lee SS. 2000. Treatment options in patients with chronic hepatitis C. *Can J Public Health*, 91 (Suppl. 1): S22-6–S24-8.

Cadranel JF, Rugat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. *Hepatology*. 2000;32:477-81.

Cales P, Oberti F, Michalak S, Hubert-Fouchard I, Rousselet MC, Konate A, Gallois Y, Ternisien C, Chevailler A, Lunel F. A novel panel of blood markers to assess the degree of liver fibrosis. *Hepatology* 2005 Dec; 42(6):1373-81.

Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, Darriet M, Couzigou P, De Ledinghen V. Prospective comparison of transient elastography, FibroTest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005 Feb; 128(2):343-350.

Castera L, Foucher J, Bertet J, Couzigou P, de Ledinghen V. FibroScan and FibroTest to assess liver fibrosis in HCV with normal aminotransferases. *Hepatology* 2006 Feb; 48(2):373-4.

Dere F. Anatomi. 3. Baskı, Adana. Genel Dağıtım 1994: 603–630.

Dufour JF, DeLellis R, Kaplan MM. Reversibility of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis. *Ann Intern Med* 1997;127:981-985.

Eroschenko VP. Atlas of Histology with Functional Correlation. 8th Edition Philadelphia. Williams & Wilkins 1993: 213–216.

Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. Gastrointestinal and Liver Diseases. Philadelphia. 7th Edition, volume II, Saunders. Chapter 62. Anatomy, Histology, Embryology and Developmental Anomalies of the Liver 2002: 1195–1199.

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.

Feldman MK, Katyal S, Blackwood MS. US Artefacts, *Radiographics* 2009;29:1179-1189

Fischer B, Haydon E, Rehm J, Kraiden M, Reimer J. 2004. Injection drug use and the hepatitis C virus: considerations for a targeted treatment approach – the case study of Canada. *J Urban Health*, 81: 428–47.

Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez- Bauer E, Bruguera M, Sanchez-Tapias JM, Rodes J. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002 Oct; 36(4 Pt 1):986-92.

Foucher J, Castera L, Bernard PH, Adhoute X, Lharie D, Bertet J, Couzigou P, de Ledinghen V. Prevalance and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006 Apr; 18(4):411-2.

Friedman SL. Liver fibrosis-from bench to bedside. *J Hepatol*. 2003.38(Suppl 1):S38-53.

Friedman SL. Evolving challenges in hepatic fibrosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:425-36.

Friedrich-Rust M, Schwarz A, Ong M, Dries V, Schirmacher P, Herrmann E, Samaras P, Bojunga J, Bohle RM, Zeuzem S, Sarrazin C. Real-time tissue elastography versus FibroScan for noninvasive assessment of liver fibrosis in chronic liver disease. *Ultraschall Med*. 2009 Oct;30(5):478-84.

Garra BS. Imaging and Estimation of Tissue Elasticity by Ultrasound. *Ultrasound Quarterly* 2007;23: 255–268.

Gazelle GC, Lee MJ, Mueller PR. Cholangiographic segmental anatomy of the liver. *Radiographics* 1994; 14: 1005–1013.

Gentilini A, Marra F, Gentilini P, Pinzani M. 2000. Phosphatidylinositol-3 kinase and extracellular signal-regulated kinase mediate the chemotactic and mitogenic effects of insulin-like growth factor-I in human hepatic stellate cells. *J Hepatol*. 32: 227–34.

Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver

diseases. *J Hepatol* 2007;47:598-607.

Guido M, Mangia A, Faa G. Chronic viral hepatitis: The histology report. *Dig Liver Dis* 2011;43:331-43.

Gutierrez-Reyes G, Gutierrez-Ruiz MC, Kershenovich D. 2007. Liver Fibrosis and Chronic Viral Hepatitis. *Arch Med Res*, 38: 644-51.

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.

Güllüoğlu MG, Özlük Y, Öztürk AS, Demir D, Çevikbaş U. Viral hepatitlilerin Histolojik skorlamasında gözlemciler arası uyum. *Türk Patoloji Dergisi* 2005; 21(1-2):3-7.

Halfon P, Imbert-Bismut F, Messous D, Antoniotti G, Benchetrit D, Cart-Lamy P, Delaporte G, Doutheau D, Klump T, Sala M, Thibaud D, Trepo E, Thabut D, Myers RP, Poynard T. A prospective assessment of the inter-laboratory variability of biochemical markers of fibrosis (FibroTest) and activity (ActiTest) in patients with chronic liver disease. *Comp Hepatol* 2002 Dec 30; 1(1):3.

Havre RH, Elde E, Gilja OH, Ödegaard S: Freehand Real-Time Elastography: Impact of scanning parameters of image quality and in vitro intra and interobserver validations. *Ultrasound in Med. & Biol.* 2008; 34 (10): 1638–1650.

Iredale JP. Hepatic stellate cell behaviour during resolution of liver injury. *Semin Liver Dis.* 2001. 21: 427–36.

Iredale JP, Benyon RC, Pickering J ve ark. Mechanims of spontaneous resolution of rat liver fibrosis. Hepatic stellate cell apoptosis and reduced hepatic expression metalloproteinase inhibitors. *J Clin Invest* 1998; 102: 538-549.

Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696-9.

Ismair MG, Stieger B, Cattori V, ve ark. Hepatic uptake of cholecystokinin octapeptide by organic anion-transporting polypeptides OATP4 and OATP8 of rat and human liver. *Gastroenterology* 2001;121:1185-90.

Issa R, Williams E, Trim N ve ark. Apoptosis of hepatic stellate cells: involvement in resolution of biliary fibrosis and regulation by soluble growth factors. *Gut* 2001;48(4):548-57.

James CH, Lindor KD. Outcome of patients admitted with complications after outpatient liver biopsies. *An Intern Med.* 1993;118:96-8.

Jansen PLM. 2004. Non-alcoholic steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 16: 1079–85.

Kanamoto M, Shimada M, Ikegami T, Uchiyama H, Imura S, Morine Y, Kanemura H, Arakawa Y, Nii A. Real time elastography for noninvasive diagnosis of liver fibrosis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2009;16(4):463-7.

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 Feb; 258(2):610-7.

Khaled W, Reichling S, Bruhns OT, Ermert H. Ultrasonic strain imaging and reconstructive elastography for biological tissue. *Ultrasonics* 2006; 44: 99–202.

Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1:431-5.

Koda M, Matunaga Y, Kawakami M, Kishimoto Y, Suou T, Murawaki Y. FibroIndex, a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007 Feb; 45(2):297-306.

Köksal G, Leblebicioğlu H. Kronik hepatitlerin tanı ve tedavisinde güncel yaklaşımlar. 2009. 54-85.

Kweon YO, Goodman ZD, Dienstag JL, ve ark. Decreasing fibrogenesis: an immunohistochemical study of paired liver biopsies following lamivudine therapy for chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2001; 35: 749-755.

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.

Li D, Friedman SL. 1999. Liver fibrogenesis and the role of hepatic stellate cells: new insights and prospects for therapy. *J Gastroenterol Hepatol*, 14: 618– 33.

Li Y, Snedeker JG. Elastography: modality-specific approaches, clinical applications, and research horizons, *Skeletal Radiol*, 2010.

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.

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.

Luo J, Ying K, Bai J. Elasticity reconstruction for ultrasound elastography using a radial compression: An inverse approach. *Ultrasonics* 2006; 44: 195–198.

Maher JJ, McGuire RF. 1990. Extracellular matrix gene expression increases preferentially in rat lipocytes and sinusoidal endothelial cells during hepatic fibrosis in vivo. *J Clin Invest*, 86: 1641–8.

Mak KM, Leo MA, Lieber CS. 1984. Alcoholic liver injury in baboon: transformation of

lipocytes to transitional cells. *Gastroenterology*, 87: 188– 200.

Matalka II, Al-Jarrah OM, Manasrah TM. Quantitative assessment of liver fibrosis: a novel automated image analysis method. *Liver Int* 2006;26:1054–64.

McCuskey RS. Anatomy of the liver. 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. 2006:3-21.

Middleton WD, Kurtz AB, Hertzberg BS. *Ultrason* 2008; 1.

Milani S, Herbst H, Schuppan D, Kim KY, Riecken EO, Stein H. 1990. Procollagen expression by nonparenchymal rat liver cells in experimental liver fibrosis. *Gastroenterology*, 98: 175– 84.

Mohamadnejad M, Montazeri G, Fazlollahi A, Zamani F, Nasiri J, Nobakht H ve ark. Noninvasive markers of liver fibrosis and inflammation in chronic hepatitis B-Virus related liver disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2537–45.

Muddu AK, Guha IN, Elsharkawy AM, ve ark. Resolving fibrosis in the diseased liver: translating the scientific promise to the clinic. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39(4): 695-714.

Nakatsukasa H, Nagy P, Ewart RP, Chu-Chieh H, Marsden E, Thorgiersson SS. 1990. Cellular distribution of transforming growth factor-h1 and procollagen type I, III, and IV transcripts in carbon tetrachloride-induced rat liver fibrosis. *J Clin Invest*, 85: 1833– 43.

Ni YH, Chang MH, Hvang LM. Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic area: 15 years after mass hepatitis B vaccination. *Ann Intetn Med*. 2001;135:796-800.

Nicholas J. Hangiandreou. *APPM/RSNA Physics Tutorial for Residents, B-mode US: Basic Concepts and New Technology*. *Radiographics* 2003; 23:1019-1033.

- Oğuz M, Aksungur EH, Bıçakçı YK, Çelikleş M. Abdominal Ultrasonografi. 1. Baskı, Adana. Nobel Kitabevi 1997: 28–35.
- 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.
- Oyar O, Gülsoy UK, Tıbbi Görüntüleme Fiziği. 2003; Rekmay, 167- 230.
- Oyar O. Sindirim Sistemi Radyolojisi. Isparta. SDÜ Yayın Evi 2003: 144–167.
- Pagliara L, Rinaldi F, Craxi A, Di Piazza S, Filippazzo G, Gato G. Percutaneous blind biopsy versus laparoscopy with guarded biopsy in diagnosis of cirrhosis. A prospective randomized trial. Dig Dis Sci. 1983;28:39-43.
- Pehlivan F. Biyofizik. İkinci Baskı. 1997; 390–394.
- Piccino F, Sagnelli E, Pasquale G, Guisti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68276 biopsies. J Hepatol. 1986;2:165-73.
- Pinzani M, Romanelli RG, Magli S. Progression of fibrosis in chronic liver diseases: time to tally the score. J Hepatol 2001;34:764-7.
- Poniachik J, Bernstein DE, Reddy KR. The role of laparoscopy in the diagnosis of cirrhosis. Gastrointest Endosc. 1996;43:568-71.
- Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. Lancet 1997;349:825-32.
- Poynard T, Mathurin P, Lai CL, et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. J Hepatol 2003;38:257-65.
- Poynard T, McHutchison J, Manns M ve ark. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology

2002;122;1303-1313.

Poynard T, Munteanu M, Bismut FI, Charlotte F, Thabut D, Calvez SL ve ark. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chemistry* 2004;50(8):1344–55.

Regev A, Berho M, Jeffers LJ. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2614-8.

Robbins SL, Cotran RS, Kumar V. *Basic Pathology.* 6th Ed. W.B. Philadelphia. Saunders Company, 2000: 516-9.

Roberts S, Gordon A, McLean C, ve ark. Effect of sustained viral response on hepatic venous pressure gradient in hepatitis C-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:932-7.

Rossi E, Adams LA, Bursara M, Jeffrey GP. Assessing liver fibrosis with serum marker models. *Clin Biochem Rev* 2007;28:3-10.

Rumack MC, Wilson RS, Charboneau JW. *Physics of ultrasound.* *Diagnostic Ultrasound.* Üçüncü Baskı, Mosby, Missouri, 2005; 3–35.

Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier G, Mal F, Christidis C, Ziol M, Poulet B, Kazemi F, Beaugrand M, Palau R. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol* 2003 Dec; 29(12):1705-13.

Schmitt-Graff A, Chakroun G, Gabbiani G. 1993. Modulation of perisinusoidal cell cytoskeletal features during experimental hepatic fibrosis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 422:99–107.

Schuppan D. 1990. Structure of the extracellular matrix in normal and fibrotic liver: collagens and glycoproteins. *Semin Liver Dis.* 10: 1– 10.

Shackel NA, McCaughan GW. Liver biopsy: is it still relevant? *J Intern Med* 2004;36(11):689-91.

Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. 2006. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev.* 28: 112-125.

Sherlock S, Dooley J. *Anatomy and Function.* Sherlock S, Dooley J. (editors) *Diseases of the Liver and Biliary System* 11th Edition. Oxford: Blackwell Science Ltd. 1997: 1–15.

Shigeki Tsukada, Christopher J. Parsons, Richard A. Rippe. 2006. Mechanisms of liver fibrosis. *Clinica Chimica Acta.* 364: 33 – 60.

Shiina T, Yamakawa M, Nitta N, Ueno E. Real Time Tissue Elasticity Imaging Using the Combined Autocorrelaiton method. *Medix. Suppl.* 2007; 4–7.

Siegel CA, Silas AM, Suriawianata AA, Leeuwen DJV. Liver biopsy 2005: When and how? *Cleve Clin J Med* 2005;72(3):199-224.

Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase; potantial value in differentiating nonalcoholic stestohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:1018-22.

Strader DB, Wright T, Thomas DL. Diagnosis, manegement and treatment of hepatitis C. *Hepatology.* 2004;39(4):1147-71.

Şeftalioğlu A. *İnsan Embriyolojijisi.* 3. Baskı, Ankara. Tıp ve Teknik Yayıncılık 1998: 302-326.

Tangkijvanich P, Tam SP, Yee HF Jr. 2001. Wound-induced migration of rat hepatic stellate cells is modulated by endothelin-1 through rho-kinase-mediated alterations in the acto-myosin cytoskeleton. *Hepatology.* 33: 74–80.

Teo M, Hayes P. 2004. Management of hepatitis C. *Br Med Bull.* 70: 51–69.

Thampanitchawong P, Piratvisuth T. Liver biopsy: complications and risk factors. *World J Gastroenterol* 1999;5(4):301-4.

Tsukamoto H, Towner SJ, Ciofalo LM, French SW. 1986. Ethanol-induced liver fibrosis in rats fed high fat diet. *Hepatology*, 6: 814–22.

Tuncel E, *Klinik Radyoloji. Nobel ve Güneş Kitabevleri*, 2008; 152-183.

Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, Fontaine H, Pol S. FIB-4: an Inexpensive and Accurate Marker of Fibrosis in HCV Infection. Comparison with Liver Biopsy and FibroTest. *Hepatology* 2007 Jul; 46(1):32-6.

Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleish JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok AS. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003 Aug; 38(2):518-26.

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*. 2012 Jan;81(1):e31-6.

Westin J, Lagging LM, Wejlsal R, Norkans G, Dillon AP. Interobserver study of liver histopathology using the Ishak score in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Liver*. 1999;19:183-7.

Westra SJ, Zaninovic AC, Vargas J, Hall TA, M. Boechat MI, Busuttil RW. The Value of Portal Vein Pulsatility on Duplex Sonograms As a Sign of Portal Hypertension in Children with Liver Disease. *Am J Roentgenol* 1995; 165: 167–172.

Wong JB, Koff RS. Watchful waiting with periodic liver biopsy versus immediate empirical therapy for histologically mild chronic hepatitis C. A cost effectiveness analysis. *Ann Intern Med*. 2000;133:665-75.

Zheng R-Q, Wang Q-H, Lu M-D, Xie S-B, Ren J, Su Z-Z ve ark. Liver fibrosis in chronic

viral hepatitis: An ultrasonographic study. World J Gastroenterol 2003;9(11):2484-9.

Zwiebel WJ, Pellerito JS. Vasküler Ultrasona Giriş. Mihmanlı I (Çeviri editörü). 1. Baskı. İstanbul: Medikal Yayımcılık; 2006. 19-67.