

T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK VİRAL HEPATİTLİ HASTALARDA  
KARACİĞER VE DALAKTAKİ DİFFÜZYON MRG VE  
VOLUMETRİK DEĞİŞİKLİKLERİN KONTROL  
GURUBU İLE KARŞILAŞTIRMALI  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Abdulbasit ERCAN

TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Hasan ÇEÇE

ŞANLIURFA

2011

## ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Değerli hocam, tez danışmanım, Ana Bilim Dalı Başkanımız Sayın Yrd Doç Dr Hasan ÇEÇE' ye tezimin hazırlanmasında yaptığı katkılar, beraber çalıştığımız süre boyunca gösterdiği ilgi ve emekten dolayı teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Tezimi hazırlamamda önemli katkılarda bulunan, eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, dostluklarını hiçbir zaman esirgemeyen değerli asistan arkadaşlarıma ve yine her zaman sevgi ve saygıyla hatırlayacağım radyoloji teknisyen ekibine ve tüm personelimize teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanması sırasında katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Mehmet VURAL, Dr. Celal ÇALIŞIR ve Dr. M. Emin KÖMÜR' e teşekkür ederim.

Dr. Abdulbasit ERCAN

# İÇİNDEKİLER

Önsöz ve Teşekkür	i
İçindekiler	ii
Şekiller Dizini	iv
Tablolar Dizini	v
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vi
Özet	viii
İngilizce Özet (Summary)	x
1. Giriş	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Hepatit B Virüs ( HBV) Enfeksiyonu	3
2.1.1. Virüsün Yapısı	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Dünyada HBV Enfeksiyonu Prevalansı	4
2.1.4. Türkiye’de HBV Enfeksiyonu Prevalansı	6
2.1.5. Patogenez	6
2.1.6. Kronik Hepatit B’ de Klinik	7
2.2. Hepatit C Virüs (HCV) Enfeksiyonu	9
2.2.1. Virüsün Yapısı	9
2.2.2. Epidemiyoloji	10
2.2.3. HCV’nin Bulaş Yolları	10
2.2.3.1. Parenteral bulaş	10
2.2.3.2. Şüpheli parenteral bulaş	11
2.2.3.3. Non-parenteral bulaş	12
2.2.4. HCV Enfeksiyonunda Klinik Bulgular	12
2.3. KC Biyopsisi	14

2.3.1. Karaciğer Biyopsi Teknikleri	14
2.3.2. Perkütan Karaciğer Biyopsisi:	15
2.3.3. Perkütan Karaciğer Biyopsisi Endikasyonları	15
2.3.4. Perkütan Karaciğer Biyopsisi Kontraendikasyonları	16
2.3.5. Perkütan Karaciğer Biyopsisi Sonrası Bakım	17
2.3.6. Perkütan Karaciğer Biyopsisi Komplikasyonları	17
2.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	19
2.4.1. Fizik Prensipler	19
2.4.2. MRG' de Görüntü Oluşumu	23
2.4.3. Frekans kodlama ve faz kodlama gradientleri	25
2.4.4. Hızlı Görüntüleme teknikleri	25
2.4.5. MRG' de kullanılan inceleme sekansları	26
2.4.6. Diffüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG)	30
2.4.7. Klinik Uygulamalar	33
3. Materyal ve Metod	34
4. Bulgular	37
5. Tartışma	48
6. Sonuç	56
7. Kaynaklar	57

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfalar
Şekil 1 Spin hareketi	20
Şekil 2 Hidrojen Atomunun yapısı	20
Şekil 3 Spin eksenini	20
Şekil 4 Nukleonlarda spin ve salınım hareketleri	21
Şekil 5 Transvers ve longitudinal manyetizasyon ve relaksasyon	22
Şekil 6 Gradient uygulama	24
Şekil 7 Faz ve Frekans kodlama	24
Şekil 8 Evrelere göre karaciğer ortalama ADC değerlerinin kutu grafik ile gösterimi.	39
Şekil 9 Evrelere göre dalak ortalama ADC değerlerinin kutu grafik ile gösterimi.	40
Şekil 10 Evrelere göre karaciğer hacminin kutu grafik ile gösterimi.	41
Şekil 11 Evrelere göre dalak hacminin kutu grafik ile gösterimi.	41
Şekil 12 Evrelere göre Sp/KC'nin kutu grafik ile gösterimi.	42
Şekil 13 Gruplara göre karaciğer ortalama ADC değerlerinin grafik ile gösterimi.	43
Şekil 14 Gruplara göre dalak ortalama ADC değerlerinin grafik ile gösterimi.	44
Şekil 15 Gruplara göre karaciğer ortalama hacminin grafik ile gösterimi.	45
Şekil 16 Gruplara göre dalak ortalama hacminin grafik ile gösterimi.	46
Şekil 17 Gruplara göre ortalama dalak/karaciğer hacminin grafik ile gösterimi	47

## TABLolar DİZİNİ

		<b>Sayfalar</b>
Tablo 1	HBV Enfeksiyonunda Bulaşma Yollarına Göre Risk Grupları	5
Tablo 2	Grupların cinsiyet ve yaşa göre dağılımı	37
Tablo 3	Hasta ve kontrol grubunun karaciğer ve dalak ort ADC değerlerinin karşılaştırılması	37
Tablo 4	Hasta ve kontrol grubunun karaciğer ve dalak ort hacimlerinin ve Sp/KC'nin karşılaştırılması.	38
Tablo 5	Vakaların evrelere göre dağılımı	38
Tablo 6	Stage'lere göre karaciğer ve dalak ortalama ADC değerleri	39
Tablo 7	Stage'lere göre karaciğer ve dalak ortalama hacimleri ve Sp/KC.	40
Tablo 8	Karaciğer ort ADC değeri açısından gruplar arasındaki karşılaştırmalar.	42
Tablo 9	Dalak ortalama ADC değeri açısından gruplar arasındaki karşılaştırmalar.	43
Tablo 10	Karaciğer hacmi açısından gruplar arasındaki karşılaştırmalar	44
Tablo 11	Dalak hacmi açısından gruplar arasındaki karşılaştırmalar.	45
Tablo 12	Dalak hacminin karaciğer hacmine oranı açısından gruplar arasındaki karşılaştırmalar.	46

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ADC	Apparent Diffusion Coefficient
ALT	Alanin Amino Transferaz
AntiHBcAb	Anti Hepatit B cor
AntiHBsAb	Anti Hepatit B surface
ÇKBT	Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi
DAG	Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DNA	Deoksi Nukleik Asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EPI	E cho planar Imaging
FLAIR	Fluid Attenuation Inversion Recovery
FLASH	Fast Low Angle Shot
FOV	Field of View
FSE	Fast Spin Eko
GE	Gradient Eko
GRASE	Gradyent and Spin Echo
H+	Hidrojen atomu
HASTE	Half-fourier Acquisition Single Shot
HBcAg	Hepatit B cor Antigen
HbeAg	Hepatit B e Antigen
HBsAg	Hepatit B surface Antigen
HBV	Hepatit B Virüs
HCV	Hepatit C Virüs
HSK	HepatoSelülerCarsinom
IFNgama	Interferon Gama
IgG	Immunglobülin G
IgM	Immunglobülin M
IR	Inversion Recovery
KC	Karaciğer
Sp/KC	Dalak hacminin karaciğer hacmine oranı

MR	Manyetik Rezonans
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
Ort	Ortalama
RDUS	Renkli Doppler Ultrasonografi
RF	Radyo Frekans
RNA	RiboNükleikAsit
ROI	Region of Interest
SE	Spin Eko
SSFSE	Single Shot Fast Spin Echo
STIR	Short Tau Inversion Recovery
TE	Time Eko
TNFalfa	TümörNekrozFaktör Alfa
TR	Time Repetition
TSE	Turbo Spin Eko
US	Ultrasonografi



## ÖZET

### KRONİK VİRAL HEPATİTLİ HASTALARDA KARACİĞER VE DALAKTAKİ DİFFÜZYON MRG VE VOLUMETRİK DEĞİŞİKLİKLERİN KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRMALI DEĞERLENDİRİLMESİ

Kronik viral hepatit halen global bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Biz kronik viral hepatitli hastalarda difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme bulguları ve volümetrik bulguların, histopatolojik bulgularla karşılaştırılmasını amaçladık.

Kronik viral hepatitli 47 hasta ( 18 kadın, 29 erkek, ortalama yaş 38,76) ve 30 sağlıklı gönüllüye (12 kadın, 18 erkek, ortalama yaş 38) üç seri, tek atımlı, spin eko, eko planar (SS-SE-EP), b=1000 s/ mm<sup>2</sup> değeri ile Diffüzyon Ağırlıklı MR görüntüleme yapıldı. Karaciğer biyopsisi ile hastaların METAVIR skorları belirlendi. Kronik viral hepatitli hastaların hepatic ve splenic ADC değeri ile hacimleri kontrol grubundaki kişilerin ADC değerleri ve hacimleri ile karşılaştırıldı. Kronik viral hepatitli hastalarda tesbit edilen farklı evrelerdeki ADC değerleri ve hacimleri birbirleri ile karşılaştırıldı.

Kontrol grubu ile hepatic fibrozisli hastaların ortalama ADC değerleri ( Karaciğer ortalama ADC= 0.919, dalak ortalama ADC= 0,798 x10<sup>-3</sup>mm<sup>2</sup>/ sn) ve hacimleri (Karaciğer ortalama hacmi=1440, dalak ortalama hacmi=250 cm<sup>3</sup>, dalak hacminin karaciğer hacmine oranı=0,274) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0,05) vardı.

Fibrozis skoru arttıkça karaciğer ADC değerinin azaldığı, dalak ADC değerinin arttığı gözlemlendi (Hepatic ortalama ADC değerleri: Kontrol grubu=1.061, Evre I=0.998, Evre II=0.912, Evre III=0,843, evre IV=0,671x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup> / sn. Dalak ADC değerleri: Kontrol grubu=0732, Evre I=0.747, Evre II=0.775, Evre III=0,897, evre IV=0,917x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup> / sn). Ve bu; özellikle evre 3 ve üstü grubundaki hastalarda daha belirgindi. Fibrozis skoru arttıkça karaciğer hacminin azaldığı ve dalak hacminin arttığı görüldü (Ortalama karaciğer hacmi: Kontrol grubu=1573, evre I=1599, evre II=1547, evre III=1141, evre IV=1017. Dalak ortalama hacmi: Kontrol grubu=250, evre I=270, evre

II=274, evre III=489, evre IV=660 cm<sup>3</sup>). Dalak hacminin karaciğer hacmine oranı fibrozis düzeyi ile artış gösterdi (Kontrol grubu=0,158, evre I=0,172, evre II=0,181, evre III=0,428, evre IV=0,654).

Sonuç olarak kronik viral hepatitli hastalardaki karaciğer ve dalak ADC değerlerinin ve hacimlerinin ölçümü fibrozisin tesbitinde ve takibinde umut vaat eden bir parametre olabilir.

Anahtar kelimeler: Kronik Viral Hepatit, Diffüzyon MRG, ADC , METAVIR, Fibrozis.

## ABSTRACT

### COMPARATIVE EVALUATION OF HEPATIC AND SPLENIC DIFFUSION MRI AND VOLUMETRIC CHANGES IN CASES OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS WITH THE CONTROL GROUP

Chronic viral hepatitis remains a major public health problem worldwide. We aimed to compare diffusion-weighted magnetic resonance imaging findings and volumetric findings with histopathologic findings in cases of chronic viral hepatitis (CVH).

Diffusion weighted magnetic resonance imaging was done in 47 CVH (among them 18 were women and 29 were men, the mean age was 38,76) and 30 matched volunteers (among them 12 were women and 18 were men, the mean age was 38). METAVIR score was calculated with liver biopsy. The hepatic and splenic ADC value and volumes of CVH subjects was compared with the controls group. The ADC scores and volumes in different stages of CVH cases was also compared with each other.

The difference between ADC scores (The mean of liver ADC value= 0.919, mean of spleen ADC=  $0,798 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$ ) and volumes (The mean of liver volume=1440, mean of spleen volume=250  $\text{cm}^3$ , the rate of spleen to liver=0,274) of CVH and that of control group was statistically significant ( $p < 0,05$ ).

It was seen that while the fibrosis scores rises, hepatic ADC scores decreases and splenic scores increases, especially it was more prominent in th stage 3 cases and over (The mean of hepatic ADC values: Control group =1.061, stage I=0.998, stage II=0.912, stage III=0,843, stage IV= $0,671 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$ . The mean of splenic ADC values: Control group=0732, stage I=0.747, stage II=0.775, stage III=0,897, stage IV= $0,917 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$ ).

It was seen that while the fibrosis scores rises, hepatic volume scores decreases and splenic volume scores and the rate of spleen to liver increases (The mean of hepatic volume: Control group =1573, stage I=1599, stage II=1547, stage III=1141, stage

IV=1017. The mean of splenic volume: Control group =250, stage I=270, stage II=274, stage III=489, stage IV=660 cm<sup>3</sup>, The rate of spleen to liver: Control group =0,158, stage I=0,172, stage II=0,181, stage III=0,428, stage IV=0,654)

In conclusion, hepatic and splenic ADC score and volumes is a promising parameter in the diagnosis and follow-up of hepatic fibrosis in CVH cases.

Key words: Chronic Viral Hepatitis , Diffusion MRI, ADC, METAVIR, Fibrosis

T.C.  
HARRAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK VİRAL HEPATİTLİ HASTALARDA  
KARACİĞER VE DALAKTAKİ DİFFÜZYON MRG VE  
VOLUMETRİK DEĞİŞİKLİKLERİN KONTROL  
GURUBU İLE KARŞILAŞTIRMALI  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Abdulbasit ERCAN

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Hasan ÇEÇE

ŞANLIURFA

2011

## ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Değerli hocam, tez danışmanım, Ana Bilim Dalı Başkanımız Sayın Yrd Doç Dr Hasan ÇEÇE' ye tezimin hazırlanmasında yaptığı katkılar, beraber çalıştığımız süre boyunca gösterdiği ilgi ve emekten dolayı teşekkür eder saygılarımı sunarım.

Tezimi hazırlamamda önemli katkılarda bulunan, eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, dostluklarını hiçbir zaman esirgemeyen değerli asistan arkadaşlarıma ve yine her zaman sevgi ve saygıyla hatırlayacağım radyoloji teknisyen ekibine ve tüm personelimize teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanması sırasında katkılarından dolayı Yrd. Doç. Dr. Mehmet VURAL, Dr. Celal ÇALIŞIR ve Dr. M. Emin KÖMÜR' e teşekkür ederim.

Dr. Abdulbasit ERCAN

# İÇİNDEKİLER

Önsöz ve Teşekkür	i
İçindekiler	ii
Şekiller Dizini	iv
Tablolar Dizini	v
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vi
Özet	viii
İngilizce Özet (Summary)	x
1. Giriş	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Hepatit B Virüs ( HBV) Enfeksiyonu	3
2.1.1. Virüsün Yapısı	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Dünyada HBV Enfeksiyonu Prevalansı	4
2.1.4. Türkiye’de HBV Enfeksiyonu Prevalansı	6
2.1.5. Patogenez	6
2.1.6. Kronik Hepatit B’ de Klinik	7
2.2. Hepatit C Virüs (HCV) Enfeksiyonu	9
2.2.1. Virüsün Yapısı	9
2.2.2. Epidemiyoloji	10
2.2.3. HCV’nin Bulaş Yolları	10
2.2.3.1. Parenteral bulaş	10
2.2.3.2. Şüpheli parenteral bulaş	11
2.2.3.3. Non-parenteral bulaş	12
2.2.4. HCV Enfeksiyonunda Klinik Bulgular	12
2.3. KC Biyopsisi	14

2.3.1. Karaciğer Biyopsi Teknikleri	14
2.3.2. Perkütan Karaciğer Biyopsisi:	15
2.3.3. Perkütan Karaciğer Biyopsisi Endikasyonları	15
2.3.4. Perkütan Karaciğer Biyopsisi Kontraendikasyonları	16
2.3.5. Perkütan Karaciğer Biyopsisi Sonrası Bakım	17
2.3.6. Perkütan Karaciğer Biyopsisi Komplikasyonları	17
2.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	19
2.4.1. Fizik Prensipler	19
2.4.2. MRG' de Görüntü Oluşumu	23
2.4.3. Frekans kodlama ve faz kodlama gradientleri	25
2.4.4. Hızlı Görüntüleme teknikleri	25
2.4.5. MRG' de kullanılan inceleme sekansları	26
2.4.6. Diffüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG)	30
2.4.7. Klinik Uygulamalar	33
3. Materyal ve Metod	34
4. Bulgular	37
5. Tartışma	48
6. Sonuç	56
7. Kaynaklar	57



## ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfalar
Şekil 1 Spin hareketi	20
Şekil 2 Hidrojen Atomunun yapısı	20
Şekil 3 Spin eksenini	20
Şekil 4 Nukleonlarda spin ve salınım hareketleri	21
Şekil 5 Transvers ve longitudinal manyetizasyon ve relaksasyon	22
Şekil 6 Gradient uygulama	24
Şekil 7 Faz ve Frekans kodlama	24
Şekil 8 Evrelere göre karaciğer ortalama ADC değerlerinin kutu grafik ile gösterimi.	39
Şekil 9 Evrelere göre dalak ortalama ADC değerlerinin kutu grafik ile gösterimi.	40
Şekil 10 Evrelere göre karaciğer hacminin kutu grafik ile gösterimi.	41
Şekil 11 Evrelere göre dalak hacminin kutu grafik ile gösterimi.	41
Şekil 12 Evrelere göre Sp/KC'nin kutu grafik ile gösterimi.	42
Şekil 13 Gruplara göre karaciğer ortalama ADC değerlerinin grafik ile gösterimi.	43
Şekil 14 Gruplara göre dalak ortalama ADC değerlerinin grafik ile gösterimi.	44
Şekil 15 Gruplara göre karaciğer ortalama hacminin grafik ile gösterimi.	45
Şekil 16 Gruplara göre dalak ortalama hacminin grafik ile gösterimi.	46
Şekil 17 Gruplara göre ortalama dalak/karaciğer hacminin grafik ile gösterimi	47

## TABLolar DİZİNİ

		<b>Sayfalar</b>
Tablo 1	HBV Enfeksiyonunda Bulaşma Yollarına Göre Risk Grupları	5
Tablo 2	Grupların cinsiyet ve yaşa göre dağılımı	37
Tablo 3	Hasta ve kontrol grubunun karaciğer ve dalak ort ADC değerlerinin karşılaştırılması	37
Tablo 4	Hasta ve kontrol grubunun karaciğer ve dalak ort hacimlerinin ve Sp/KC'nin karşılaştırılması.	38
Tablo 5	Vakaların evrelere göre dağılımı	38
Tablo 6	Stage'lere göre karaciğer ve dalak ortalama ADC değerleri	39
Tablo 7	Stage'lere göre karaciğer ve dalak ortalama hacimleri ve Sp/KC.	40
Tablo 8	Karaciğer ort ADC değeri açısından gruplar arasındaki karşılaştırmalar.	42
Tablo 9	Dalak ortalama ADC değeri açısından gruplar arasındaki karşılaştırmalar.	43
Tablo 10	Karaciğer hacmi açısından gruplar arasındaki karşılaştırmalar	44
Tablo 11	Dalak hacmi açısından gruplar arasındaki karşılaştırmalar.	45
Tablo 12	Dalak hacminin karaciğer hacmine oranı açısından gruplar arasındaki karşılaştırmalar.	46

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ADC	Apparent Diffusion Coefficient
ALT	Alanin Amino Transferaz
AntiHBcAb	Anti Hepatit B cor
AntiHBsAb	Anti Hepatit B surface
ÇKBT	Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi
DAG	Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme
DNA	Deoksi Nukleik Asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EPI	E cho planar Imaging
FLAIR	Fluid Attenuation Inversion Recovery
FLASH	Fast Low Angle Shot
FOV	Field of View
FSE	Fast Spin Eko
GE	Gradient Eko
GRASE	Gradyent and Spin Echo
H+	Hidrojen atomu
HASTE	Half-fourier Acquisition Single Shot
HBcAg	Hepatit B cor Antigen
HbeAg	Hepatit B e Antigen
HBsAg	Hepatit B surface Antigen
HBV	Hepatit B Virüs
HCV	Hepatit C Virüs
HSK	HepatoSelülerCarsinom
IFNgama	Interferon Gama
IgG	Immunglobülin G
IgM	Immunglobülin M
IR	Inversion Recovery
KC	Karaciğer
Sp/KC	Dalak hacminin karaciğer hacmine oranı

MR	Manyetik Rezonans
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
Ort	Ortalama
RDUS	Renkli Doppler Ultrasonografi
RF	Radyo Frekans
RNA	RiboNükleikAsit
ROI	Region of Interest
SE	Spin Eko
SSFSE	Single Shot Fast Spin Echo
STIR	Short Tau Inversion Recovery
TE	Time Eko
TNFalfa	TümörNekrozFaktör Alfa
TR	Time Repetition
TSE	Turbo Spin Eko
US	Ultrasonografi

## ÖZET

### KRONİK VİRAL HEPATİTLİ HASTALARDA KARACİĞER VE DALAKTAKİ DİFFÜZYON MRG VE VOLUMETRİK DEĞİŞİKLİKLERİN KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRMALI DEĞERLENDİRİLMESİ

Kronik viral hepatit halen global bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Biz kronik viral hepatitli hastalarda difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme bulguları ve volümetrik bulguların, histopatolojik bulgularla karşılaştırılmasını amaçladık.

Kronik viral hepatitli 47 hasta ( 18 kadın, 29 erkek, ortalama yaş 38,76) ve 30 sağlıklı gönüllüye (12 kadın, 18 erkek, ortalama yaş 38) üç seri, tek atımlı, spin eko, eko planar (SS-SE-EP), b=1000 s/ mm<sup>2</sup> değeri ile Diffüzyon Ağırlıklı MR görüntüleme yapıldı. Karaciğer biyopsisi ile hastaların METAVIR skorları belirlendi. Kronik viral hepatitli hastaların hepatic ve splenic ADC değeri ile hacimleri kontrol grubundaki kişilerin ADC değerleri ve hacimleri ile karşılaştırıldı. Kronik viral hepatitli hastalarda tesbit edilen farklı evrelerdeki ADC değerleri ve hacimleri birbirleri ile karşılaştırıldı.

Kontrol grubu ile hepatic fibrozisli hastaların ortalama ADC değerleri ( Karaciğer ortalama ADC= 0.919, dalak ortalama ADC= 0,798 x10<sup>-3</sup>mm<sup>2</sup>/ sn) ve hacimleri (Karaciğer ortalama hacmi=1440, dalak ortalama hacmi=250 cm<sup>3</sup>, dalak hacminin karaciğer hacmine oranı=0,274) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık (p<0,05) vardı.

Fibrozis skoru arttıkça karaciğer ADC değerinin azaldığı, dalak ADC değerinin arttığı gözlemlendi (Hepatic ortalama ADC değerleri: Kontrol grubu=1.061, Evre I=0.998, Evre II=0.912, Evre III=0,843, evre IV=0,671x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup> / sn. Dalak ADC değerleri: Kontrol grubu=0732, Evre I=0.747, Evre II=0.775, Evre III=0,897, evre IV=0,917x10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup> / sn). Ve bu; özellikle evre 3 ve üstü grubundaki hastalarda daha belirgindi. Fibrozis skoru arttıkça karaciğer hacminin azaldığı ve dalak hacminin arttığı görüldü (Ortalama karaciğer hacmi: Kontrol grubu=1573, evre I=1599, evre II=1547, evre III=1141, evre IV=1017. Dalak ortalama hacmi: Kontrol grubu=250, evre I=270, evre

II=274, evre III=489, evre IV=660 cm<sup>3</sup>). Dalak hacminin karaciğer hacmine oranı fibrozis düzeyi ile artış gösterdi (Kontrol grubu=0,158, evre I=0,172, evre II=0,181, evre III=0,428, evre IV=0,654).

Sonuç olarak kronik viral hepatitli hastalardaki karaciğer ve dalak ADC değerlerinin ve hacimlerinin ölçümü fibrozisin tesbitinde ve takibinde umut vaat eden bir parametre olabilir.

Anahtar kelimeler: Kronik Viral Hepatit, Diffüzyon MRG, ADC , METAVIR, Fibrozis.

## ABSTRACT

### COMPARATIVE EVALUATION OF HEPATIC AND SPLENIC DIFFUSION MRI AND VOLUMETRIC CHANGES IN CASES OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS WITH THE CONTROL GROUP

Chronic viral hepatitis remains a major public health problem worldwide. We aimed to compare diffusion-weighted magnetic resonance imaging findings and volumetric findings with histopathologic findings in cases of chronic viral hepatitis (CVH).

Diffusion weighted magnetic resonance imaging was done in 47 CVH (among them 18 were women and 29 were men, the mean age was 38,76) and 30 matched volunteers (among them 12 were women and 18 were men, the mean age was 38). METAVIR score was calculated with liver biopsy. The hepatic and splenic ADC value and volumes of CVH subjects was compared with the controls group. The ADC scores and volumes in different stages of CVH cases was also compared with each other.

The difference between ADC scores (The mean of liver ADC value= 0.919, mean of spleen ADC=  $0,798 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$ ) and volumes (The mean of liver volume=1440, mean of spleen volume=250  $\text{cm}^3$ , the rate of spleen to liver=0,274) of CVH and that of control group was statistically significant ( $p < 0,05$ ).

It was seen that while the fibrosis scores rises, hepatic ADC scores decreases and splenic scores increases, especially it was more prominent in th stage 3 cases and over (The mean of hepatic ADC values: Control group =1.061, stage I=0.998, stage II=0.912, stage III=0,843, stage IV= $0,671 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$ . The mean of splenic ADC values: Control group=0732, stage I=0.747, stage II=0.775, stage III=0,897, stage IV= $0,917 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$ ).

It was seen that while the fibrosis scores rises, hepatic volume scores decreases and splenic volume scores and the rate of spleen to liver increases (The mean of hepatic volume: Control group =1573, stage I=1599, stage II=1547, stage III=1141, stage

IV=1017. The mean of splenic volume: Control group =250, stage I=270, stage II=274, stage III=489, stage IV=660 cm<sup>3</sup>, The rate of spleen to liver: Control group =0,158, stage I=0,172, stage II=0,181, stage III=0,428, stage IV=0,654)

In conclusion, hepatic and splenic ADC score and volumes is a promising parameter in the diagnosis and follow-up of hepatic fibrosis in CVH cases.

Key words: Chronic Viral Hepatitis , Diffusion MRI, ADC, METAVIR, Fibrosis



## 1.GİRİŞ

Viral hepatitler halen global bir sağlık sorunu olarak yerini korumaktadır. Dünya çapında 2 milyar kişinin Hepatit B Virüsü (HBV) ile enfekte olduğu, yaklaşık 400 milyon kişinin kronik HBV'li olduğu tahmin edilmektedir(1-4). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre dünyada Hepatit C Virüsü (HCV) ile enfekte 180 milyon olgu bildirilmiştir. Her yıl 3-4 milyon yeni olgu saptanmaktadır (1,2).

Kronik HBV ve HCV enfeksiyonu gibi kronik karaciğer (KC) enfeksiyonlarının en önemli komplikasyonları; karaciğer sirozu, hepatik dekompanseasyon ve hepatosellüler kanserdir (1). Kronik enfeksiyonda hastalığın seviyesi fibrozisin derecesi ile paralellik gösterir (5). Kronik karaciğer hastalığında tedavi kararının verilmesinde, prognoz ve olası komplikasyonlarının tahmininde, karaciğerde fibrozisin varlığının ve derecesinin belirlenmesi önem taşımaktadır (1).

Kronik karaciğer hastalıklarının evre ve derecesini belirlemede altın standart olarak önerilen metod fibrozis miktarının histolojik olarak belirlenebildiği karaciğer biyopsisidir (6,7). Ancak, histopatolojik yöntemler; uzun süre takibi gereken kronik hepatitli hastalarda çeşitli güçlükler içermekte ve invaziv bir yöntem olması nedeniyle hasta ve hekim açısından risk taşkil etmektedir (8-10). Karaciğer biyopsisinin; komplikasyonları yanısıra, örnekleme hatası, inter ve intrapatolog değişkenliği gibi kısıtlamaları da bulunmaktadır (10,11,12). Ayrıca karaciğerin her bölgesini aynı şekilde etkilemeyen kronik viral hepatit gibi hastalıklarda, tek bir biyopsi örneği hastalığın özelliklerini yansıtamamaktadır (13,14).

Bu nedenle hepatik fibrozisin tesbitinde, ölçümünde ve takibinde; güvenilir, basit, ve noninvazif metodlara ihtiyaç duyulmaktadır (15). Son zamanlarda, kronik HBV ve HCV enfeksiyonu olan hastalarda serum markırları ile ilgili pek çok araştırma yapılmıştır. Ancak yine yapılan retrospektif çalışmalarla bunun yetersiz olduğu gösterilmiştir (7,16,17). Hepatik fibrozisin; rutin kontrastlı manyetik

rezonans görüntüleme (MRG), perfüzyon manyetik rezonans (MR), MR elastografi ve MR spektroskopi ile de değerlendirilebileceği öne sürülmüştür (18-19). Kontrastsız inversion recovery, magnetizasyon transfer ve dinamik gadolinumlu MRG nin minimal hepatik fibrozisi tesbit etmede yetersiz olduğu gösterilmiştir (20-24). Demir oksit enjeksiyonu sonrası yapılan MRG erken fibrozisi tesbit etmede ümit vaatmektedir (18). Bazı araştırmacılar, elastikiyet kaybı ve sertlik artışına dayanan FibroScan incelemenin fibrozis ve siroz ile ilişkili olması nedeniyle, fibrozis için bir belirteç olarak kullanılabileceğini belirtmiştir.(25-28).

Ayrıca bazı çalışmalar karaciğer ve dalak volüm değerlendirmelerinin kronik karaciğer hastalığının tanısında kullanılabileceğini bildirmiştir (25,29,30). Bu çalışmalarda karaciğer total ve sagmental hacimleri ile dalak total hacimleri ve bunlar arasındaki orantısal değerlendirmelerin karaciğer fibrozis düzeyinin tahmin edilmesinde ve hastaların takibinde kullanılabileceği belirtilmiştir (25).

Son dönemde karaciğer fibrozisinin teşhisinde karaciğer diffüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) uygulaması oldukça umut vaatmektedir (31-36). DAG, kontrast madde gerektirmeyen, hızlı noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir (32).

Dalak DAG'nin kronik karaciğer hastalığının değerlendirilmesindeki rolü konusunda henüz çalışma bulunmamaktadır. Karaciğer kan akımında bozukluğa yol açan kronik karaciğer hastalığı; portal hipertansiyon sonucu dalakta belirgin değişiklikler oluşturmaktadır(25,37).

Bu çalışmada, Kronik viral hepatitli hastalarda dalak ve karaciğer DAG ve volumetrik değişikliklerinin kontrol grubuyla karşılaştırmalı değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu**

#### **2.1.1. Virüsün Yapısı**

HBV, Hepadnaviridae ailesinin orthohepadnavirüs cinsi içinde yer alan hepatotropik, zarflı bir virüs olup, aile içinde insanlarda enfeksiyon oluşturan tek türdür.

Enfekte hücrelerde üç farklı HBV partikülü gösterilmiştir. Dane partikülü olarak isimlendirilen, yaklaşık 42 nm çapındaki küresel şekilli partikül enfektif özelliindedir. 22 nm çapındaki küresel partikül ile tübüler partiküller ise nükleik asit içermeyip enfektif değildirler (38). Dane partikülünün çekirdeğinde bulunan viral genom çember şeklinde ve kısmen çift iplikçikli Deoksi Ribonükleik Asit (DNA) yapısındadır. İplikçiklerden uzun olanı L veya negatif zincir, kısa olanı ise S veya pozitif zincir olarak isimlendirilir.

Genetik bilginin tamamı uzun sarmal üzerinde kodlanmış olup bu sarmal üzerinde S, C, X ve P kısaltmaları ile gösterilen dört değişik protein kodlayan nükleik asit dizisi (ORF= Open Reading Frame) tanımlanmıştır. S geni üzerinde pre S1, pre S2 ve S olmak üzere üç, C geni üzerinde pre C ve C olmak üzere iki farklı bölge bulunmaktadır.

S gen organizasyonu hangi bölgeden başlarsa başlasın HBV yüzey antijeni (HBsAg) sentezlenirken, C gen organizasyonu pre C bölgesinden başlarsa HBeAg, C bölgesinden başlarsa HBV core antijeni HBcAg sentezlenmektedir (39-42).

### **2.1.2. Epidemiyoloji**

Hepatit B, dünyada en yaygın saptanan enfeksiyon hastalıklarından biridir. DSÖ tahminlerine göre iki milyardan fazla insan bu virüsle karşılaşmış ve halen dünya üzerinde 300 milyondan fazla kişi de taşıyıcı olarak bulunmaktadır (40). HBV'nün yayılmasında asemptomatik taşıyıcılık oldukça önemlidir.

Taşıyıcılık gelişmesinde enfeksiyonu alma yaşının küçük olması, erkek cinsiyet, doğuştan veya kazanılmış bağışıklık bozukluğunun bulunması önemli risk faktörleridir (43).

Dünyada yılda beş milyondan fazla akut hepatit B olgusu ortaya çıkmakta, akut enfeksiyondan sonra yetişkin hastaların %5'i kronik olarak enfekte kalmaktadır. Eğer enfeksiyon 1-5 yaş arası alınmışsa %20-50 olasılıkla kronikleştiği bilinmektedir (44-46). HBV'nün bulaşmasında taşıyıcıların yanısıra, akut ve kronik enfeksiyonlu bireylerin kan ve vücut sıvıları önemli rol oynar (47,48). İnsan vücut sıvılarından kan, semen ve vajinal sekresyonlarda önemli oranda HBV bulunurken (HBsAg ve HBV DNA pozitifliği) ter, gözyaşı, tükürük, süt ve diğer vücut sıvılarında da virüs tespit edilmiş olup, bu sıvılar da potansiyel olarak enfeksiyöz kabul edilmektedir. Bununla birlikte enfeksiyöz HBV partikülleri yalnızca serum, tükürük ve semende kesin olarak gösterilebilmiştir (48,49). Enfekte kan yada vücut salgıları ile parenteral temas (perkütan), cinsel temas, enfekte anneden bebeğe bulaşma (perinatal-vertikal), enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal) olmak üzere HBV'nün dört ana bulaşma yolu vardır. HBV enfeksiyonunun bulaşma yolları ve bulaşma yollarına göre risk grupları Tablo 1 'de özetlenmiştir (47).

### **2.1.3. Dünyada HBV Enfeksiyonu Prevalansı**

HBV enfeksiyonu prevalansı tüm dünyada oldukça iyi araştırılmıştır. HBsAg ve anti-HBs pozitifliği oranları, enfeksiyonun alınma yaşı, en sık görülen bulaşma yolu gibi kriterler gözönüne alınarak dünya, düşük, orta ve yüksek endemisite bölgelerine ayrılmıştır (47,50).

**Tablo 1.** HBV Enfeksiyonunda Bulaşma Yollarına Göre Risk Grupları

<b>Parenteral (perkütan) bulaşma</b>	<b>Cinsel temasla bulaşma</b>	<b>Perinatal-vertikal bulaşma</b>	<b>Horizontal bulaşma</b>
Çoğul transfüzyon yapılan hastalar. Hemodiyaliz hastaları. IV yolla uyuşturucu bağımlıları. Dövme yaptıranlar. Sağlık personeli.	Erkek eşcinseller. HBV taşıyıcılarının cinsel partnerleri. Çok partnerli heteroseksüeller.	HBV taşıyıcısı annenin bebekleri	Kötü hijyen ve düşük sosyoekonomik durum Mental özürlüler

Düşük endemisite bölgeleri, Kuzey Amerika, Kuzey ve Batı Avrupa, Yeni Zelanda, Avustralya gibi gelişmiş ülkelerdir (47,51). Bu ülkelerde genel popülasyonda hepatit B insidansı düşük olup cinsel temas en önemli bulaş yoludur. En yüksek riske sahip olanlar homoseksüeller, çok partnerli heteroseksüeller, hemodiyaliz hastaları, intravenöz ilaç bağımlıları ve sağlık çalışanlarıdır. Etken ile çoğunlukla erişkin dönemde karşılaşılır. HBV taşıyıcılık prevalansı %2'den azdır. Erişkinler için enfeksiyonla karşılaşma oranı %20'yi geçmez (52).

Enfeksiyonun epidemiyolojisine etki eden faktörlerden biri de HBV'nün genotipleridir. Enfeksiyon açısından düşük endemisite bölgeleri olan Kuzeybatı Avrupa ülkelerinde virüsün baskın genotipi, Genotip A'dır (53).

Orta endemisite bölgelerinde (Japonya, Orta Asya, Orta Doğu, Orta Amerika) HBsAg pozitifliği %2-5 oranındadır. Yetişkinlerin %20-60'ında anti-HBs pozitifdir.

Enfeksiyon çoğunlukla çocukluk, ergenlik ve genç erişkinlik döneminde alınır. Başlıca bulaş yolu perkütanöz yada horizontaldir (44,45).

Yüksek endemite bölgelerinde (Sahra altı Afrika, Güneydoğu Asya, Çin, Alaska) HBsAg pozitifliği %5-20 oranındadır. Perinatal ve horizontal bulaş ana bulaş yoludur. Asya'da perinatal bulaşma, Afrika'da horizontal bulaşma ön plandadır (44,45).

#### **2.1.4. Türkiye'de HBV Enfeksiyonu Prevalansı**

Ülkemizde hepatit B orta derece endemiktir. Toplumun %20-60 kadarı HBV ile karşılaşmıştır. Ülkemizde HBsAg seroprevalansı bölgeler arası değişmek üzere %3,9-12,5 olarak belirtilmiştir (54-56). Lokal faktörler, etnik yapı, yüksek riskli cinsel ilişki sıklığı ve damariçi ilaç kullanımı, HBV prevalansının bölgesel farklılığında rol oynar(5,55)

#### **2.1.5. Patogenez**

HBV enfeksiyonunun patogenezinde immün kökenli süreçlerin rol oynadığı ve enfeksiyondan iyileşmede konağın immün sisteminin önem kazandığı bilinmektedir (55,56). HBV'ne bağlı fulminan hepatitlerde virüs düzeyinin düşük olmasına rağmen masif hepatosellüler nekrozun görülmesi bu görüşü desteklemektedir (55,57,58). Hastaların bir kısmında virüs etkin bir şekilde temizlendiği halde, bazılarında persistan enfeksiyon gelişebilir. HBV enfeksiyonunun doğal seyrindeki bu farklılıklarda, immün yanıtın güç ve kalitesinin sorumlu olduğunu destekleyen kanıtlar elde edilmiştir.

Temel mekanizma, enfekte hepatositlerin, sitotoksik T hücre aracılığı ile lizise uğramasıdır. Virüsün hepatosite girmesinden sonra HBV enfeksiyonu bazı immünolojik belirleyicilerin belirlediği, birbirini izleyen dört evrede gelişir (49,59)

**Evre 1:** Enfeksiyonun semptomsuz inkübasyon dönemine uyar. Bu dönemde virüs replikasyonuna rağmen, oluşan immuntolerans nedeniyle karaciğer hasarı ortaya çıkmaz. HBsAg ve HBV-DNA yüksek titrelerde saptanırken, transaminaz

seviyeleri normaldir. Karaciğer biyopsisi normaldir veya minimal hepatit bulguları gösterir (60).

**Evre 2:** Aktif, hepatit ile karakterize olup HBsAg, anti-HBc IgM ve IgG pozitif ve transaminazlar yüksektir. HBV-DNA miktarı azalmıştır. Bu evre kronik hastalarda yıllarca sürer, hastalık siroz ve hepatosellüler kanserle sonuçlanabilir. Karaciğer biyopsisinde belirgin inflamatuvar aktivite tespit edilir (59).

**Evre 3:** Konak immun yanıtın gelişmesi ile karakterize olan bu evrede HBsAg pozitif olmakla birlikte HBV-DNA negatifleşmiştir. Normal yada normale yakın transaminaz seviyeleri olup karaciğer biyopsisinde nekroinflamatuvar aktivitenin azalmış olduğu görülür (61).

**Evre 4:** Virüsün klirensi ve immünitinin tam oluşmasıyla karakterize bu dönemde HBsAg ve HBV-DNA negatif, anti-HBs ve anti-HBc pozitifdir, transaminazlar normal seviyede olup enfeksiyonda tam şifa sağlanmıştır (60).

HBV enfeksiyonunun progresyonunun belirlenmesinde sitotoksik T lenfosit yanıtı önemli rol oynar. Virüsün temizlenmesi ve virüsle enfekte hepatositlerin harabiyetinden sitotoksik hücrelerin sorumlu olduğu kabul edilmektedir. TNF-alfa ve IFN-gama gibi inflamatuvar sitokinlerin de aracılık ettiği ikincil mekanizmaların rol oynadığı gösterilmiştir (55,60). HBV persistansı enfeksiyonun alındığı yaş ile de ilişkili olup bebeklik ve çocukluk çağında alınan enfeksiyon çoğunlukla persiste ettiği halde, erişkinlerde enfeksiyonların %90'ı kendiliğinden iyileşmektedir (48,60).

Sonuç olarak, immun yanıtın kalitesi ve gücü enfeksiyonun doğal seyrini belirleyen başlıca faktördür. Virüsün proteinlerine karşı gelişen immuntolerans, virüsün etkin bir şekilde temizlenmesini engellemekte, ancak immun yanıt karaciğer hasarına neden olmaktadır .

### **2.1.6. Kronik Hepatit B'de Klinik**

Akut enfeksiyondan sonra kronikleşme riski sağlıklı erişkinde %5 civarındadır (55,56). Akut enfeksiyon sonrası, altı aydan uzun süreli HBsAg pozitifliği kronik hepatit B'nin göstergesidir. HBsAg pozitifliği durumunda

karaciğerde viral replikasyon ve kanda değişik titrelerde viremi devam eder. Karaciğerde hepatosit ölümüne eşlik eden inflamatuvar infiltratların varlığı kronik viral hepatit için karakteristiktir.

Kronik hepatit B sıklıkla sessiz bir hastalıktır. Tanı, genelde donör olarak kan verme veya rutin kan taraması sırasında tesadüfen HBsAg pozitifliğinin bulunması veya serum transaminazlarında orta derecede yüksekliklerin araştırıldığı sırada konabilir.

Kronik hepatit B'de en sık görülen genel semptom yorgunluktur. Bazı hastalarda halsizlik, bulantı, üst abdominal ağrı, kas ve eklem ağrıları gibi nonspesifik şikâyetler de bulunabilir. Ayrıca anksiyete başta olmak üzere hastalarda bir takım psikiyatrik semptomlar, endişe hali, uyku bozuklukları, kas gerginliği, depresyon görülebilir (62).

Klinik bulgular, sarılık, nadiren örümcek nevüs, küçük veya büyük karaciğer ve splenomegalidir. Asit ve ösefagus varis kanamaları portal hipertansiyona bağlı geç ortaya çıkan belirtilerdir.

Kronik hepatit B enfeksiyonunun en önemli komplikasyonları, siroz, portal hipertansiyon, asit, özofagus varis kanaması, hepatorenal sendrom ve hepatosellüler karsinomdur. Kronik hepatit B'li olguların %15-20'sinde 5 yıl içerisinde siroza ilerleme tespit edilir, sirozlu hastaların %20'sinde ise hepatosellüler karsinoma saptanır. Kronik HBV enfeksiyonu olan olguların her yıl %1-10 kadarında spontan HBeAg/AntiHBe serokonversiyonu görülür ve genellikle karaciğer hastalığında alevlenme ile birlikte dir.

HBsAg kaybının görülme olasılığı ise yılda %1-2 civarındadır. HBsAg taşıyıcılığı ile kronik hepatit arasındaki ayırım karaciğerdeki kronik nekroinflamatuvar hastalığın histolojik olarak ortaya konması ile mümkün olur (55).



## 2.2. Hepatit C Virüs (HCV ) Enfeksiyonu

### 2.2.1. Virüsün Yapısı

Hepatit C virüsü, Flaviviridae ailesi içinde Hepacivirus cinsinde yer alan, 40-50 nm büyüklüğünde, RNA (Ribonükleik asit) içeren lipid zarflı bir virüsdür. Serumda düşük titrelerde bulunması ve hücre kültüründe üretilmeyişi nedeniyle viryonun özellikleri tam olarak bilinmemektedir. Virüsün yapısal proteinleri, çekirdek (core) proteini ve iki tane zarf proteinidir (E1 ve E2). HCV'nün yapısal olmayan proteinleri ise helikaz (NS2), proteaz (NS3), RNA polimeraz (NS5B), membran bağlayan protein (NS5) ve diğer düzenleyici proteinlerdir. Tanımlanan bu proteinlerin dışında interferon direnci ve protein sentez inhibisyonundan sorumlu değişik protein yapısında ürünlerde saptanmıştır (63).

HCV sadece insanda enfeksiyon yapmaktadır. Hepatosit dışında periferik kan mononükleer hücrelerinde de bulunabilir ve burada replike olabilir. Antiviral tedaviden sonra gelişen nüksde ve transplante karaciğerin reenfeksiyonunda bu hücreler önemli rol oynayabilir (64).

Hepatit C virüsünün hücre tropizmi ve hücreleri nasıl enfekte ettiği anlaşılammıştır. HCV zarf proteini (E2) ile CD18 molekülü arasında ilişki gösterilmiştir. CD18, hepatositler ve B hücreleri dâhil birçok hücrede bulunur. HCV replikasyon hızı yüksek bir virüsdür, yüksek oranda genom değişkenliği gösterir. Bunun nedeni, RNA'ya bağımlı RNA polimerazların proofreading (düzeltme) aktivitelerinin olmamasıdır. Böylece, türümsüler de denen quasispecies adlı, enfekte kişideki nükleotidleri az çok farklı virüsler topluluğu ortaya çıkmaktadır. HCV, genom yapısının enfekte konakta oluşan bu özelliği sayesinde yaşadığı ortama olağanüstü bir adaptasyon sağlamaktadır. Bu özellik virüsün immün yanıtı kaçarak dirençli bir biçimde var olmasını ve enfeksiyonun sürekliliğini sağlar. Tüm genom dizileri belirlenmiş HCV suşları incelendiğinde, virüsün genomu boyunca, hemen hemen tüm bölgeleri kapsayan, protein dizisi benzerlikleri göze çarpmış ve bunlar grup ve altgruplar halinde sınıflandırılmıştır. Bu sınıflandırma genotiplerin ortaya çıkmasına yol açmıştır. Genel olarak kabul edilen bir sınıflandırmaya göre,

bu genotiplerin ana tipleri (1,2,3...) alttipleri ise (a,b,c,...) olarak isimlendirilmiştir (65). En az 6 majör genotip ve 100'e yakın subtip (1a,1b,2a ve 2b en sık) bulunmaktadır (66). Majör genotipler arasında en az %33 genetik varyasyon mevcuttur. Genotiplerin coğrafi dağılımında da farklılıklar bulunur.

### **2.2.2. Epidemiyoloji**

Dünyada yaklaşık 170 milyon insanın hepatit C virüsü ile enfekte olduğu tahmin edilmekte ve önemli bir sağlık sorunu olarak devam etmektedir (5,67). Kronik karaciğer hastalığının en az % 40'ından HCV sorumludur (57,58).

Kronik hepatit C enfeksiyonu siroz ve hepatosellüler karsinoma (HCC)'nın en sık nedenleri arasındadır (68-70).

### **2.2.3. HCV'nin Bulaş Yolları**

HCV'nün temel bulaş yolu parenteraldir. HCV enfeksiyonunun risk faktörleri arasında başlıcaları, kontamine kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, damar içi ilaç kullanımı ve riskli cinsel temastır. Enfekte hastaların %40-50'sinde bilinen herhangi bir risk faktörü tanımlanamamıştır (64,71). Parenteral ve diğer bulaşma yolları için riskli gruplar aşağıda gösterilmiştir.

#### **2.2.3.1. Parenteral bulaş**

HCV bulaşında parenteral yol hepatit C vakalarının 1- 2/3'ünden sorumludur.

**a- Kan ve kan ürünleri transfüzyonu:** 1990'dan önce anti-HCV taramalarının yapılmadığı dönemde bu yolla sık bulaş olmuştur. Bu oran coğrafi

bölgelere göre değişiklik göstermektedir. Talasemi veya hemofili gibi çok sayıda transfüzyon yapılan hastalarda HCV enfeksiyon sıklığı daha yüksektir (72,73).

**b- Damar içi ilaç kullanımı:** Gelişmiş ülkelerde HCV bulaşında en önemli faktörlerden biridir. Kontamine iğne ve/veya tıbbi ekipmanın ortak kullanımı yoluyla enfeksiyon alınmaktadır (64).

**c- Hemodiyaliz:** Tüm dünyada hemodiyaliz hastalarının %10 ile %60'ı HCV ile enfekte olup ülkemiz için bu oran %14 ile %61 arasındadır (74).

**d- Organ transplantasyonu:** Organ transplant alıcıları HCV enfeksiyonu için ciddi risk taşırlar.

**e- Nazokomiyal bulaş:** HCV enfeksiyonu olan hastalarda daha önce hastanede kalma bir risk faktörüdür. Çünkü hospitalize hastalardaki HCV enfeksiyon sıklığı daha yüksektir. Bu oran hastanın kaldığı servise göre değişmekle birlikte %2-20 arasındadır. Nazokomiyal bulaş yetersiz dezenfeksiyon ve kontamine aletlerin kullanımını sonucu olmaktadır.

### 2.2.3.2. Şüpheli parenteral bulaş

**a- Tatuaj:** Tatuaj ile HCV bulaşı olabilir. Tayvan'da yapılan bir çalışmada tatuaj yaptıran başka risk faktörü olmayan genç ve sağlıklı 87 kişinin % 12.6'sında anti- HCV pozitif bulunmuştur. 126 kişiden oluşan kontrol grubunda ise bu oran % 2.4 olarak bulunmuştur (75).

**b- Akupunktur:** Uygun şekilde sterilize edilmeyen iğnelerle ve deneyimli olmayan kişiler tarafından yapıldığında akupunktur potansiyel bir risk faktörü olabilir (72).

**c- Sağlık personeli:** HCV ile enfekte hastadan sağlık personeline bulaş bilinmektedir. İğne batması sonucu HCV enfeksiyon oranı % 5-10 olmasına rağmen genel popülasyona göre kıyaslandığında sağlık çalışanları bir miktar daha artmış risk taşımaktadır (73).

### 2.2.3.3. Non-parenteral bulaş

**a- Anneden bebeğe geçiş:** HCV ile enfekte kadınlardan doğan bebeklerin yaklaşık % 5'inde perinatal bulaş olabilir. Annede HIV ile koenfeksiyon ve üçüncü trimesterde yüksek HCV viremisi varlığında bebeğe geçiş riski 2-4 kat daha fazladır. Annede HCV RNA negatifse bulaş sıfıra yakındır. Yenidoğana bulaşı önlemek amacıyla sezeryanla doğum önerilmemektedir. Anti-HCV, anneden pasif olarak bebeğe geçebildiği için yenidoğanlarda enfeksiyonun erken tanısında HCV RNA testi yapılmalıdır. Anne sütünde HCV gösterilmesine karşın hepatit C ile enfekte kadından doğan bebekte emzirme ile enfeksiyon riskinin arttığını gösteren herhangi bir çalışma yoktur (76,77).

**b- Cinsel yolla bulaş:** Seksüel bulaş riski düşük olmasına rağmen eş zamanlı HIV enfeksiyonu, birden fazla cinsel eşin bulunması ve eşcinsel ilişki HCV bulaş riskini artırmaktadır (64).

**c- Aile içi bulaş:** Bazı çalışmalarda, HCV'nün özellikle virüsün orta derecede endemik olduğu yerlerde aile içi bulaşının olduğu tespit edilmiş, hasta ile temas süresi ve bulaşma riski arasında da paralellik saptanmıştır (78). HCV enfeksiyonunun prevalansı dünyanın değişik bölgelerinde farklıdır. Bazı Afrika ve Orta Doğu ülkelerinde %4-6 gibi yüksek değerlere ulaşan prevalans, Akdeniz ülkeleri, Amerika Birleşik Devletleri'nin güney eyaletleri ve Japonya'da %0,5-1,5'dur. Amerika Birleşik Devletlerinde HCV antikör prevalansı %1,8'dir ve 2,7 milyon kişinin aktif HCV enfeksiyonu olduğu kabul edilmektedir (63,79).

Ülkemizde HCV sıklığı %1-2,4 arasında değişmektedir (80,81). Kan donörlerindeki anti-HCV sıklığı ise %0,3 -1,8 arasında değişmektedir (64).

### 2.2.4. HCV Enfeksiyonunda Klinik Bulgular

Akut hepatit C olgularının çoğu subklinik ve anikterik seyrettiği için akut dönemde hepatit C'nin tanınması oldukça güçtür. İnkübasyon süresi ortalama 6-8

haftadır (81). Kan ve kan ürünleri ile bulaş virüsün miktarı ile ilişkili olup, inkübasyon süresi daha kısadır.

Akut hepatit C enfeksiyonu çoğunlukla asemptomatik olmasına rağmen halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, sağ üst kadranda ağrısı, idrar renginde koyulaşma kas ağrısı gibi semptomlar görülebilir. Sarılık %20'den az olguda görülür (49). Serum transaminaz ve bilirubin düzeyleri fazla yükselmez. ALT'nin normalleşmesi hastanın virüsten temizlendiğini göstermez. Hastaların %15-20'si tam olarak iyileşirken, geri kalanında hastalık kronikleşir (56,81).

Kronik hepatit C tanısı konulan hastalar genelde kan bağışı sırasında veya başka bir amaçla yapılan tetkikler sonucunda tesadüfen farkedilir. Kronik hepatit C'de en sık bildirilen semptom yorgunluktur (56). İştahsızlık, halsizlik, kilo kaybı, kaşıntı, eklem ağrısı, bulantı gibi semptomlar da görülebilir. Serum ALT düzeyi karakteristik olarak dalgalı seyir gösterir ve genelde normalin 3 katını geçmez. Bilirubin normal sınırlardadır (54).

Kronik HCV enfeksiyonunun en önemli komplikasyonu hepatik fibrozis ve sonucunda siroz ve HSK'un gelişmesidir (54). Bu uzun süreli komplikasyonlar genellikle enfeksiyonun başlangıcından 20 yıl ve üzerindeki sürelerde oluşurlar. Daha hızlı ilerleyen olgular da vardır. HCV enfeksiyonu alındıktan sonra hastaların %5- 20'sinde 10-20 yıl sonra siroz gelişir (54). Kronik hepatit C'nin en iyi prognostik göstergesi karaciğer histolojisidir. Hafif nekroz ve inflamasyon ile sınırlı fibrozisi olan hastaların prognozu oldukça iyidir, siroza ilerleme oranları düşüktür. Orta ya da şiddetli nekroinflamasyonu veya belirgin fibrozisi olan hastalarda 10-20 yıl sonra siroza ilerleme ihtimali yüksektir. Kompanse siroz gelişen hepatit C olgularında 10 yıllık yaşam oranı %80 dolayında, mortalite ise yılda %2-6 oranındadır. Bu hastaların yılda %4-5'inde dekompanse siroz, %1-4'ünde ise HSK gelişir (57,82).

## **2.3. Karaciğer Biyopsisi**

Karaciğer biyopsisi, sıklıkla karaciğer hastalığının tanısı, evrelendirilmesi, prognozun tahmin edilmesi ve hastaların tedavi kararlarının verilmesi için yüzyılı aşkın süredir kullanılan bir tanı yöntemidir (8,83,84). Bugün karaciğer biyopsisine en çok ihtiyaç duyduğumuz alan kronik karaciğer hastalıklarının evrelendirmesi, tedavi endikasyonlarının belirlenmesi ve tedavi yanıtlarının histopatolojik düzeyde değerlendirilmesidir.

### **2.3.1. Karaciğer Biyopsi Teknikleri**

Karaciğer biyopsi tekniği seçimine hastanın koagülasyon durumu, asit varlığı, karaciğerin sirotik olup olmadığı, karaciğerde yer kaplayan lezyonun varlığına göre karar verilir. Bundan sonra hastanın uygulanacak işleme kooperasyonu düşünülür.

Stupor hali, psikotik hastalar ve 2-10 yaş arasındaki çocuklarda genel anesteziyen yararlanılmalıdır (13). Karaciğer biyopsisi, perkütan, transjuguler, laparoskopik ve intraoperatif yolla yapılabilir. Her birinin avantaj ve dezavantajları vardır. Perkütan karaciğer biyopsi tekniği tüm gastroenteroloji programlarında hala standart ve pratik yöntemdir. Perkütan biyopsinin yaygın asit, koagülopati gibi kontrendike olduğu durumlarda transjuguler biyopsi tercih edilmesine rağmen, bu işlem bir radyolog tarafından ve sınırlı sayıda hastalara yapılır. Transjuguler biopsinin en önemli avantajı intrahepatik portal basıncın ölçülmesidir ki seçilmiş hasta gruplarında özellikle sirozlu hastalarda tanı ve tedaviye yol gösterir. Buna rağmen transjuguler biyopsi örnekleri sıklıkla küçük olup patolojik tanı koymak zordur. Perkutan veya transjuguler biyopsi hastalık diffüz olduğunda uygunken, fokal hastalık veya lezyonda görüntüleme eşliğindeki biyopsiler uygundur.

### **2.3.2. Perkütan Karaciğer Biyopsisi:**

Perkutan karaciğer biyopsisi sıklıkla ayaktan hastalara uygulanan hızlı ve güvenilir bir işlemdir. Emme (suction), kesme (cutting) ve yaylı kesme (spring-loaded cutting) iğneleri bu amaçla kullanılır (14). Siroz şüphesi olan hastalarda karaciğer dokusunun emme iğneleri ile (menghini metod) kolayca parçalanması nedeniyle kesme (Tru-Cut) iğneleri tercih edilir (14,85). İğnenin tipine bakılmaksızın perkutan karaciğer biyopsisi hasta sırtüstü pozisyonda yatağın sınırına bitişik, paralel yatarken ve sağ eli başının arkasında olacak şekilde yapılır. Biyopsi ön ve orta aksiler çizgi arasında, kaudal yönde matiteye ulaştıktan sonra bir alt interkostal aralıktan, alt kostanın üzerinden yapılır. Biyopsi yeri genellikle 7-8. interkostal aralıklardır. Günümüzde bu işlem daha çok ultrasonografi eşliğinde yapılmaktadır. Ağrısız uygulamayı sağlamak için 5-10 ml %2 lik adrenalinsiz lidokain kullanılır. Önce subkutan daha sonra interkostal alan, en son da diafragmanın altına doğru ve karaciğer kapsülüne enjeksiyon yapılır (13).

METAVIR skoru (86) KC biyopsisini yorumlamaya yardımcı olan bir skorlama sistemidir ve standardize edilmiş iki bölümden oluşur. Biri fibrozisin derecesini (stage) gösterirken diğeri ise inflamasyonun (grade) derecesini göstermektedir. Evre fibrozisin varlığı ve yaygınlığının göstergesidir. Fibrozis kronik hepatitlerde, genellikle portal alanda başlar, bu nedenle portal alana sınırlı fibrozis evre 1, periportal alana ulaşmış fibrozis evre 2 şeklinde değerlendirilir. Oluşan fibrozis KC parankim çatısını kısmen bozuyor, portal alanları birbirine veya santral venleri birbirine bağlar tarzda köprüler oluşturuyor ise evre 3, siroz oluşmuş ise evre 4 olarak değerlendirilir

### **2.3.3. Perkütan Karaciğer Biyopsisi Endikasyonları**

Karaciğer biyopsisi fokal veya diffüz karaciğer hastalıklarının tanısı, hastalığın şiddeti ve tedavinin takibinde kullanılır (87,88). Karaciğer biyopsi endikasyonları aşağıda sıralanmıştır (89).

- Alkolik karaciğer hastalığı, nonalkolik steatohepatit, otoimmün hepatit ve primer biliyer sirozda tanı, aktivite, ve evre değerlendirmeleri
- Hepatit B ve C'nin tedavi öncesi aktivite ve evresinin tespiti
- Karaciğer kitlelerinin tanısı (genellikle görüntüleme eşliğinde)
- Nedeni bilinmeyen ateş ya da immünsüprese hastalarda hepatomegali ya da karaciğer enzim yüksekliği ile birlikte ateş
- Pretransplant canlı donörlerin değerlendirilmesi
- Anormal karaciğer fonksiyon testi olan posttransplant hastaların enfeksiyon veya rejeksiyon açısından değerlendirilmesi
- Negatif serolojik ve otoimmün değerlendirme sonrası persistan anormal karaciğer fonksiyon testi varlığı
- Açıklanamayan hepatomegali ve splenomegali varlığında
- Wilson, Gaucher hastalığı ve hemokromatozis gibi metabolik ve mitokondrial depo hastalıklarının kesin tanısı ve aile taraması
- Venookluziv hastalık
- Klinik çalışma protokollerinde

#### **2.3.4. Perkütan Karaciğer Biyopsisi Kontrendikasyonları**

Karaciğer biyopsisini uygulayacak hekimin bu konuda yeterli eğitim ve tecrübeye sahip olması gereklidir (83). Perkütan karaciğer biyopsi kontrendikasyonları aşağıda özetlenmiştir (89,83).

##### **Mutlak Kontrendikasyonlar:**

- Protrombin zamanında 4 sn'den daha fazla artış
- Kanama zamanının 10 dakikadan uzun olması
- Gerektiğinde kan nakli yapılmasını sağlayacak koşulların olmaması
- Hemanjioma şüphesi
- Hasta ile kooperasyon kurulamaması
- Trombosit sayısının 60.000mm<sup>3</sup>/L altında olması
- Polikistik karaciğer veya kist hidatik



- Kardiak, respiratuvar veya serebral yetmezlik
- Peritonit

#### **Nispi Kontrendikasyonlar**

- Safra kanalı genişlemesi ile birlikte tıkanma sarılığı ve kolestazis olması
- Ciddi asit varlığı
- Diafragma altında enfeksiyon bulunması
- Sağ plevra boşluğunda ampiyem
- Morbid obezite
- Pürülan kolanjit
- Sağ diafragmatik herni, parezi, relaksasyon

#### **2.3.5. Perkütan Karaciğer Biyopsisi Sonrası Bakım**

Biyopsi sonrası hastaların hangi pozisyonda kalacakları araştırılmamıştır. En sık kullanılan pozisyon hastanın ilk iki saat sağ yan pozisyonda yatmasını takiben sırtüstü pozisyona alınmasıdır. Hastaların vital parametreleri biyopsi sonrası ilk saatte 15 dakikada bir, ikinci saatte 30 dakikada bir ve sonraki saatlerde taburcu oluncaya kadar saatte bir takip edilmelidir. Hasta evine gönderilmeden önce biyopsi sonrası uyması gereken kurallar detaylı ve açık bir şekilde anlatılıp, yazılı şekilde hasta ve hasta yakınına verilmelidir. Taburculuk sonrası ilgili bir kişi hastayı 24 saat izlemeli ve herhangi bir komplikasyon belirtisi olduğunda, hasta 1 saat içinde bir sağlık merkezine ulaştırmalıdır (8). Biyopsi sonrası hasta gözleminin ne kadar süreceği tartışmalıdır ancak hastanın güvenliği için 1 saatten az olmamalıdır (83).

#### **2.3.6. Perkütan Karaciğer Biyopsisi Komplikasyonları**

Komplikasyonların %60'ı ilk 2 saatte oluşurken, %96 komplikasyon ilk 24 saatte gözlenir (11).

**Minör komplikasyonlar:** Biyopsi alanında lokalize geçici rahatsızlıklar, analjezi ihtiyacı olan veya olmaksızın geçen ağrı, vazovagal semptomları ve kusmayı içerir (6, 8,11,12).

Ağrı oldukça yaygın bir komplikasyondur. Yaklaşık olarak hastaların %30'unda hafif, %3'ünde orta şiddette, %1,5'unda şiddetli ağrı görülür (90).

Vazovagal Semptom karaciğer biyopsisinin hemen ardından hastaların yaklaşık %1,3-2'sinde oluşur. Periton veya plevranın irritasyonu sonucunda vagus sinirinin uyarılması ile hastalarda hipotansiyon, bradikardi, özellikle işlem anında sağ üst abdomende şiddetli bir ağrı, zayıf nabız, solukluk, terleme ve solunumda hızlanma gözlenir (8).

**Majör Komplikasyonlar:** En çok gözlenen majör komplikasyon kanamadır (8-10). Daha nadir görülen komplikasyonlar; enfeksiyon, visseral perforasyon, hemotoraks, pnömotoraks, subkütan amfizem, ölüm ve daha nadir olarak anesteziye bağlı allerjik reaksiyon ve iğne kırılmasıdır (11).

Yaşlı hastalarda, eski model biyopsi iğnesi kullanılanlarda, sirozda ve karaciğer kanserinde kanama riski daha fazladır (91). Kanama biyopsiyi takip eden üç-dört saat içinde belirti verir. Biyopsiden sonra meydana gelen taşikardi, hipotansiyon ve beraberinde abdominal ağrı genellikle kanama bulgusudur (11,12).

**Mortalite:** Karaciğer biyopsilerinde mortalite %0.009-0.11 arasında bildirilmiştir (8,92,93). Karaciğer biyopsisi sonrası mortalitenin en önemli nedeni intraperitoneal kanamadır.

Fatal komplikasyonların insidansı, hastaların biyopsi sonrası dikkatli takibi, kanamanın çabuk fark edilmesi ve agresif tedavi yöntemleri (transfüzyon, transfüzyona cevap vermeyen vakalarda angiografi ve cerrahi) ile sifıra indirilebilir (94).

## 2.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

### 2.4.1. Fizik prensipler

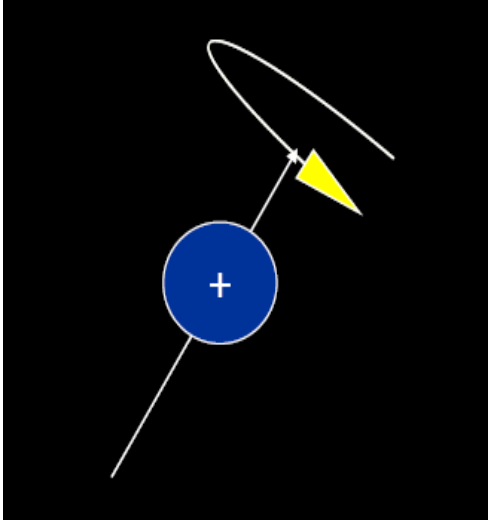
Manyetik rezonans görüntüleme, radyofrekans (RF) adı verilen radyo dalgalarının, manyetik bir alandaki vücuda gönderilmesi ve bunun sonucunda vücuttan yayılan sinyallerin toplanıp görüntüye dönüştürülmesi temeline dayanan bir görüntüleme yöntemidir. Manyetik rezonans olayı ilk defa 1946 yılında birbirinden ayrı olarak çalışan Bloch ve Purcell isimli bilim adamları tarafından tanımlanmış ve bu buluş araştırmacılara fizik dalında 1951 yılı Nobel ödülünü kazandırmıştır. Keşfinden bu yana laboratuvar yöntemi olarak yaygın bir biçimde kullanılmaktadır. Bununla birlikte manyetik rezonansın bir görüntüleme yöntemi olarak ilk defa 1973 yılında Paul Lauterbur tarafından uygulandığı kabul edilir. Nitekim 2003 yılı Nobel Tıp ödülü, bu alandaki çalışmalarından dolayı Paul Lauterbur ve Sir Peter Mansfield'e verilmiştir (95,96).

MRG' de iki türlü manyetizmadan bahsedebiliriz. Birincisi protonların oluşturduğu mikroskobik düzeyde manyetizma (nükleer manyetizma), diğeri ise cihaz üzerinde bulunan bir elektromıknatis tarafından oluşturulan ve gücü Tesla ile ifade edilen güçlü bir dışsal (eksternal) manyetizmadır.

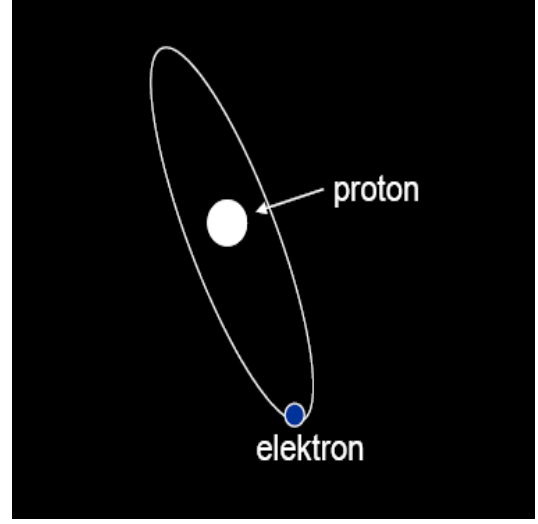
Atomların çekirdeklerinde proton ve nötron adı verilen nükleonlar bulunur. Nükleonlar kendi etrafında devamlı olarak spin hareketi denilen dönüşler yaparlar (Şekil 1). Spin hareketi nükleonun çevresinde bir manyetik alan meydana getirir.

Normalde nükleonlar birbirinin etkisini ortadan kaldıracak şekilde dizilmişlerdir. Bu nedenle çift sayılı proton ve nötronları olan çekirdeklerde bir manyetik moment yoktur. Buna karşılık tek sayıda proton, tek sayıda nötron veya her ikisinin de tek sayıda olduğu çekirdeklerde manyetik dipol momenti vardır ve bu nedenle bu tür çekirdeklerde manyetik rezonans olasıdır. Biyolojik yapılarda, bu özelliğe sahip atomlar Hidrojen-1, Karbon-13, Sodyum-23 ve Fosfor-31'dir (95). MRG amaçlı yaygın olarak kullanılan yapı ise hem yüksek manyetik alan oluşturma yeteneği hem de insan vücudunda çok bulunması nedeni ile bir protonu bulunan hidrojen izotopudur. Vücutta hemen her dokuda bol olarak bulunan su ve yağ

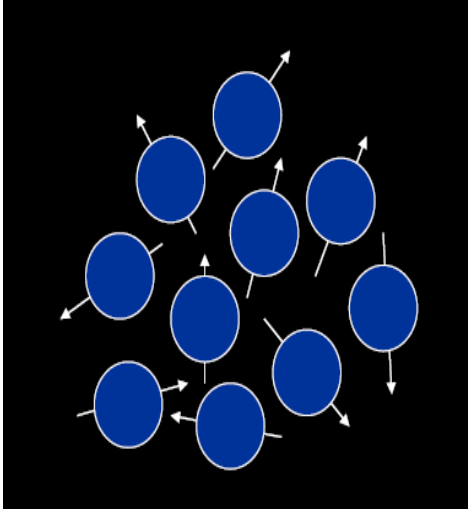
moleküllerinin yapısında yer alır. Hidrojen atomu bir elektron ve bir protondan oluşur (Şekil 2).



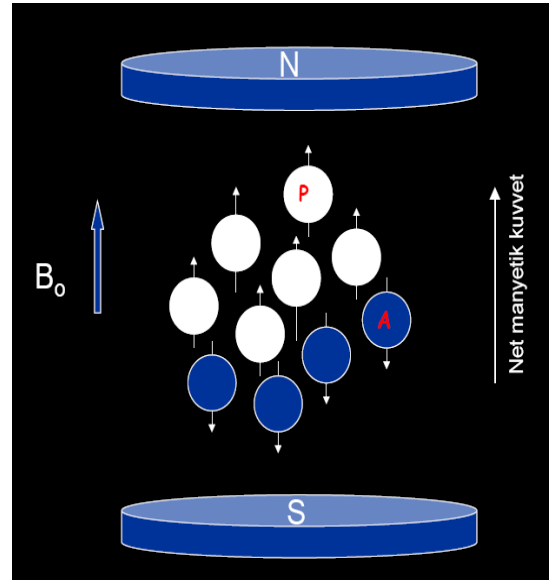
Şekil 1: Spin hareketi



Şekil 2: Hidrojen atomunun yapısı



Şekil 3: Spin eksenleri: İnsan vücudunda rastgele olan spin eksenleri, manyetik alan içerisine alındığında, manyetik alan yönüne paralel ve antiparalel dizilirler.



İnsan vücudunda protonların spin eksenleri her yöne rastgele ve dağınıktır. Dolayısı ile bir araya gelip bir momentler toplamı şeklinde kuvvet oluşturamazlar.

Güçlü bir manyetik alana girdiklerinde ise manyetik alanın yönüne paralel ve antiparalel olarak dizilirler. Ancak paralel dizilenler anti paralel dizilenlerden daha fazladır. Böylece net bir manyetik kuvvet oluşur (96,97). Buna longitudinal manyetizasyon denir (Şekil 3).

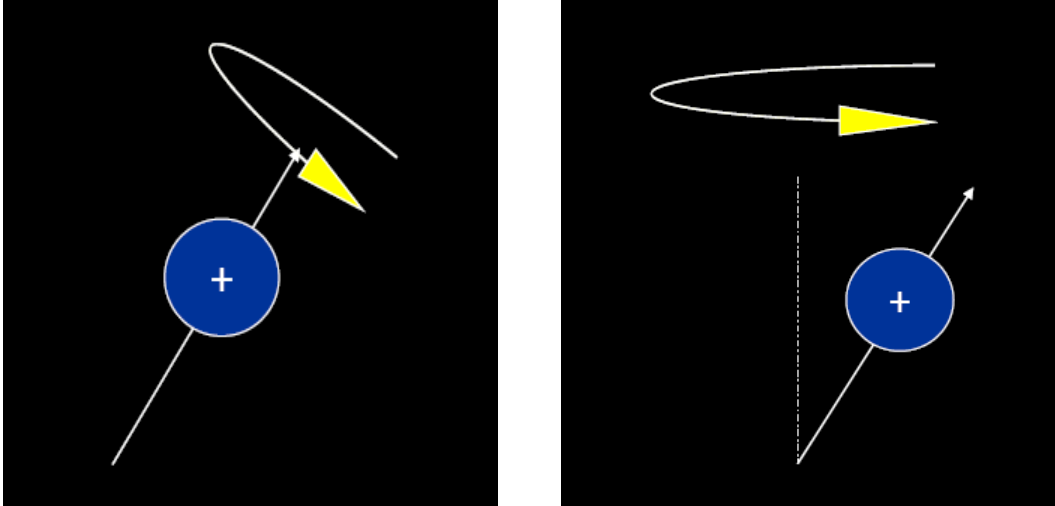
Protonların yaptığı İkinci hareket türü ise salınım (precession) hareketidir (Şekil 4). Salınım hareketi bir dış manyetik alan ekseninde yapılan dönme hareketidir. Salınım olayı güçlü bir manyetik alanda ortaya çıkar; spin hareketi ise her zaman vardır. Salınım hareketi rezonans olayında ve görüntü oluşumu için kullanılan puls sekanslarında oldukça önemlidir. Salınım hareketinin frekansı Larmour denklemi ile hesaplanır.

$$\omega = \gamma \cdot B_0$$

$\omega$  = Presesyonel frekans (MHz)

$\gamma$  = Sabite ("gyromagnetik" katsayı, Hidrojen için 42.6 MHz/Tesla)

$B_0$  = Manyetik alanın gücü (95)

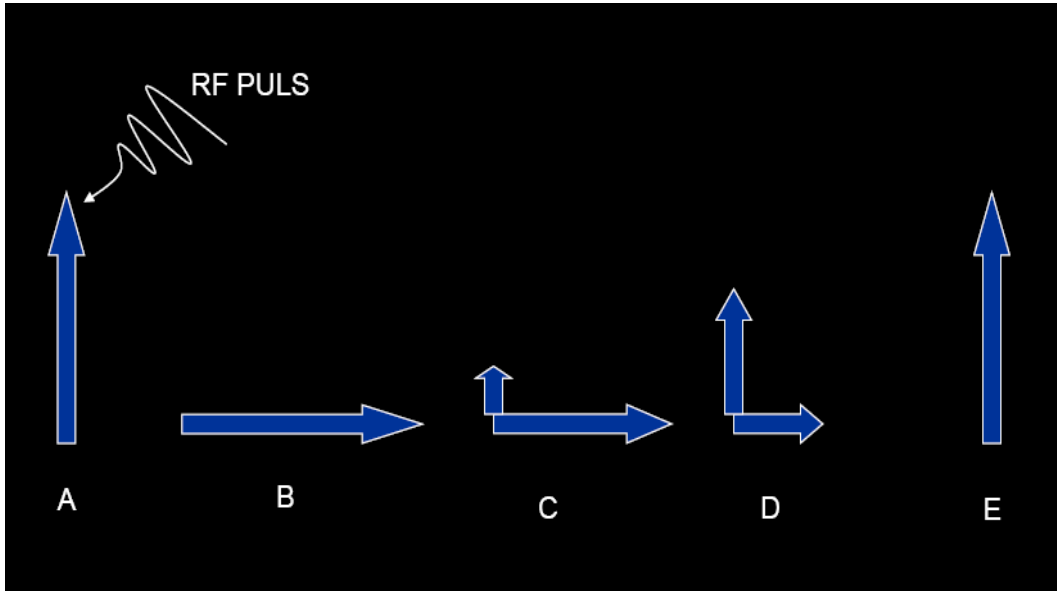


Şekil 4: Nukleonlarda spin ve salınım (precession) hareketleri

Manyetik alan içerisindeki uyarılmamış protonlar longitudinal manyetizasyon gösterirler. Ancak bu durumda protondan sinyal alınamaz. Sinyal alınabilmesi için protonların 90 derecelik RF pulsu ile uyarılmaları gereklidir.

Böylece protonlar paralel konumlarından saparak 90 derece açı yapacak konuma gelirler. Protonların bu yeni konumuna transvers manyetizasyon, protonların RF pulsu ile uyarılması işlemine ise rezonans adı verilir. Rezonans işlemi için verilen RF pulsu uyarılacak protonların salınım frekansı ile aynı frekansta olmak zorundadır. Uyarılma sonucu protonlar arasında faz uyumu (in faz) oluşmuş durumdadır. RF pulsu kesildikten hemen sonra ise protonlar arası etkileşimler sonucu faz birlikteliği bozulur ve faz kaybı (out of faz) oluşur.

Dışarıdan verilen radyo frekans dalgası sonlandırıldığında uyarılmış protonlar yeniden düşük enerjili başlangıç konumlarına dönerler. Buna longitudinal (T1) relaksasyon denir (Şekil 5). Bu hareket dışarıdan algılanabilmekte ve dönüş süresi de ölçülebilmektedir. Dokuların başlangıçtaki longitudinal kuvvetlerinin %63 ünü kazanmaları için geçen süreye o dokunun T1 relaksasyon süresi denir. Bu süre ana manyetik alanın gücü ve dokuların içyapı özelliklerine göre değişir.



Şekil 5: Transvers ve longitudinal manyetizasyon ve relaksasyon.

Sisteme verilen enerji (RF) sonlandırıldığında longitudinal relaksasyon yanı sıra transvers relaksasyon (T2 relaksasyon) diye adlandırılan başka bir enerji değişimi oluşur. Transvers relaksasyon oluşan transvers manyetizasyonun kaybıdır. T2 relaksasyon T1 relaksasyondan daha hızlı olur ve T2 relaksasyon süreleri cihazın

manyetik alan gücünden bağımsız kabul edilir. T2 süresi iç ve dış manyetik alan inhomojenitelerinden etkilenir.

Alıcı sargılar tarafından algılanan sinyaller alternatif akıma ve sonra da bilgisayar yardımıyla görüntüye dönüştürülür (96,97).

#### **2.4.2. MRG' de Görüntü Oluşumu**

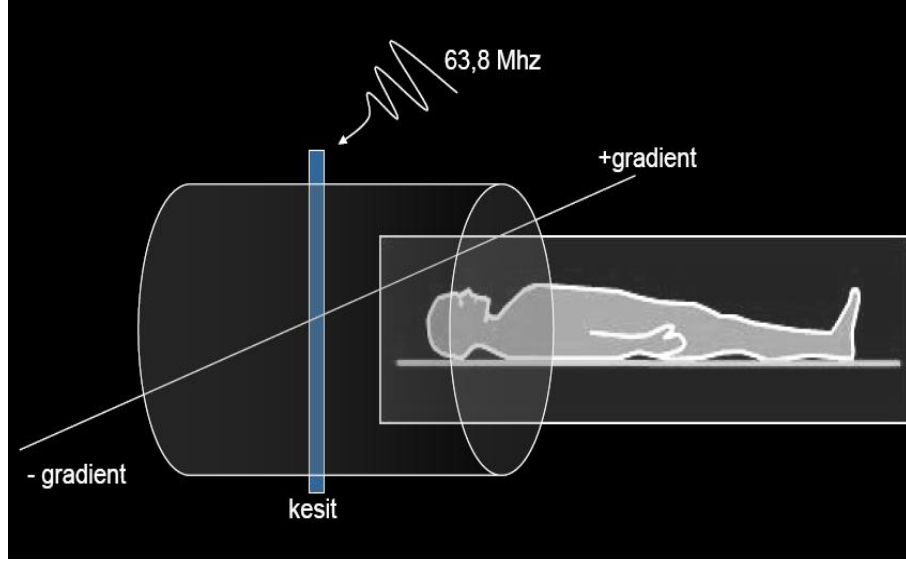
MRG' de dokuların farklı relaksasyon süreleri göstermeleri görüntüleme için yeterli temeli sağlamaktadır. Görüntü oluşumu sürecindeki diğer temel özellikler:

**Sinyal toplama ve koiller (sargılar):** Manyetik alandaki dokular arasında relaksasyon sürelerinde farklılıklar oluşur. Bu farklılıkların görüntüleme için algılanması gerekmektedir. Bu süreçlerde manyetik alandaki değişiklikler bir elektriksel akım oluşturur. Bu akımlar bir anten ile kaydedilir. Koiller bu amaçla tasarlanmış, anten görevi gören yapılardır. MRG cihazı içinde yerleşik bulunan vücut sargısı bu amaçla kullanıldığı gibi yüzeyel, fleksibl vs gibi sargı çeşitleri daha çok sinyal toplama amaçlı kullanılırlar. Bu sargı tipleri farklı özellikler göstermektedirler.

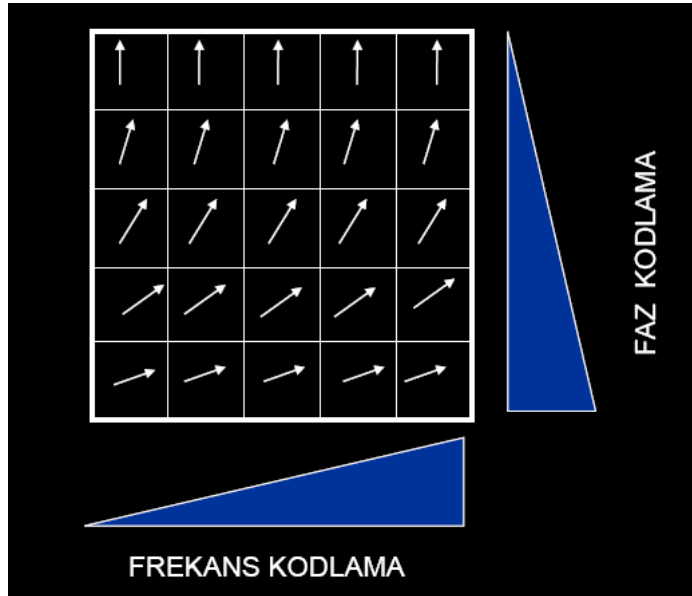
**Kesit belirleme, sinyal kodlama ve gradientler:** Sargılar, açığa çıkan sinyalleri bir bütün olarak toplarlar. Toplanan sinyallerin kesit bilgileri taşınması yani vücudun hangi bölümünden geldiğinin saptanması gereklidir. Bunu sağlamak için cihazın çevresinde x, y ve z eksenlerinde istediği kesitte etki edecek biçimde yerleştirilmiş gradientler kullanılır. Bu gradientler küçük manyetik alan farklılıkları oluşturacak şekilde düzenlenmişlerdir. Böylece alınacak kesit dışındaki tüm protonlara ana manyetik alana ek olarak ya da azaltılarak manyetik alan uygulanır. Bu durumda alınacak kesit dışındaki tüm protonlar farklı manyetik alana maruz kalacağı için Larmor eşitliği nedeni ile farklı salınım frekansı gösterecek ve verilen radyo dalgalarından etkilenmeyecektir (Şekil 6).

Dokudan alınacak kesit belirlendikten sonra bu kesitteki protonlardan gelecek sinyallerin ayrıştırılarak görüntüdeki doğru yerlerine konulması için salınım frekansları ve fazlarında gradientler aracılığı ile küçük farklılıklar oluşturularak kodlanır. Böylece gelen toplu sinyaldeki frekans ve faz farklılıkları ile her nokta

şifrelenmiş olur (Şekil 7). Yani her anatomik noktadan gelen sinyaller faz ve frekansı bakımından diğerlerinden farklı özelliklere sahip olur. Bu sinyallerin deşifre edilmesi gerekmektedir. Bu deşifrenin yapıldığı matematiksel işleme Fourier dönüşüm denir (96).



Şekil 6: Gradient uygulama: Gradientler yardımı ile dış manyetik alanda küçük artırma ve azaltmalar yapılarak kesitsel veri alınması sağlanır.



Şekil 7: Faz ve frekans kodlama



**K alanı :** Dokulardan gelen MR sinyallerinin Fourier transformasyondan sonra uzaysal frekanslarına göre kodlanarak yerleştirildiği yerdir. K alanı bir kavramdır ve görüntüsü asıl MR görüntüsünden farklıdır. K alanında, y ekseninde faz kodlama, x ekseninde ise frekans kodlama gradiyentlerinden alınan sinyallerin frekanslarına göre yerleri belirlenir. Merkezde toplananlar düşük uzaysal frekanslı sinyallerdir ve kontrast rezolüsyonundan sorumludurlar.

Çevrede toplananlar ise yüksek frekanslıdır ve geometrik rezolüsyondan sorumludurlar. Ayrıca görüntünün her noktasına K-alanının tüm noktaları etki etmektedir. Faz kodlama gradiyentlerinin sayısı ya da aralıklarının arttırılması ile K-alanı büyütülebilir. Bu da görüntünün geometrik rezolüsyonunu arttırır (96).

### **2.4.3. Frekans kodlama ve faz kodlama gradientleri**

Frekans kodlama gradiyenti, kesit belirleme gradiyentine dik, kesite paralel konumda olup, ilgili kesitte kesite paralel sinyalin hangi vokselden geldiğini belirler. Kesit içinde farklı gradiyentler oluşmasını sağlar. Ancak sıraların belirlenmesi ve matriksin oluşturulması için sinyalin hangi sıralardan kaynaklandığının da bilinmesi gereklidir. Bunun için üçüncü bir boyut olarak kesit belirleme ve frekans kodlama gradiyentlerine dik başka bir gradiyent uygulanır ki buna da faz kodlama gradiyenti denir (96).

### **2.4.4. Hızlı görüntüleme teknikleri**

Half - Fourier transformasyon: Faz kodlama doğrultusunda, sinyallerin yarısından biraz fazlasının toplandığı, geri kalanının ise bilgisayar tarafından tamamlanması ile görüntünün oluşturulduğu bir tekniktir. Tetkik süresi kısalmış ancak sinyal / gürültü oranı azaldığı için rezolüsyon olumsuz etkilenir.

Rektangular FOV: K-alanının boyutlarında küçülme olmadan, faz gradiyentlerinin gücü sabit tutulurken çizgi aralıkları arttırılıp, çizgi sayısı azaltılır. Rezolüsyon kaybı olmaz. FOV y ekseninde yarıya inmiş olur (96).

#### 2.4.5.MRG'de kullanılan inceleme sekansları

**1) Saturation Recovery, Partial Saturation:** Sadece 90° puls uygulamasının ardından FID sinyallerinin toplanması ile karakterizedir. TR (time repetition) süresine bağlı olarak görüntüler, T1 ya da proton dansite özelliği kazanır. TR uzun iken yani pulslar arası süre arttığında protonların saturasyonu için yeterli süre tanınmış olduğundan, görüntüler proton dansite ağırlıklıdır (saturation recovery). TR kısa iken görüntüler partial saturation tekniği ile T1 ağırlıklı elde edilir.

**2) Spin Eko (SE) Sekansı:** En yaygın kullanılan sekanstır. Önce transvers manyetizasyon sağlamak için 90° RF pulsu uygulanır. 90° pulslar arası süre TR (time repetition) iken, 90° pulstan maksimum eko sinyali alana kadar geçen süre TE (time echo) olarak adlandırılır. TE değerinin yarısı kadar beklendikten sonra 180° lik ikinci bir puls uygulanır. TE süresi sonunda oluşan eko sinyali toplanır. Bu işlem TR zamanı kadar sonra tekrarlanır. Faz kodlama yönünde her bir sıra için bu işlem tekrar uygulanır.

TR ve TE değerleri değiştirilerek görüntülerin T1, T2 ve proton ağırlığı kontrol edilebilmektedir. TR değeri görüntünün T1 ağırlığından sorumludur. TR düşük tutulduğunda ancak T1 relaksasyonu hızlı olan dokular maksimum longitudinal manyetizasyona ulaşacakları için, dokuların anatomik detayı fazla ve görüntü T1 ağırlıklı olacaktır. TR uzadıkça görüntü proton yoğunluğuna göre sinyal artışı gösterecek ve proton dansite ağırlıklı görüntüler elde edilmiş olacaktır. TE değeri ise görüntünün T2 ağırlığından sorumludur ve doku karakterizasyonu açısından önemlidir. TE süresi uzadıkça çok daha fazla doku longitudinal manyetizasyonunu tamamlayacağı için sinyal / gürültü oranı azalacak ve anatomik detay da azalmış olacaktır (96).

T1 ağırlıklı görüntülerde TR kısa (700 ms'nin altında), TE kısa (30 ms'nin altında) tutulur. Yağ dokuları hiperintens, BOS hipointens görülür. Kontrast madde tutan dokular hiperintensdir. Subakut kanama iyi görüntülenir. Anatomik detay maksimumdur.

Proton dansite görüntülerde TR uzun (2000 ms'nin üzerinde), TE kısa (30 ms'nin altında) tutulur. BOS hipointensdir. Hidrojenden zengin dokulardan daha çok sinyal elde edilir, ancak vücutta hidrojen yoğunluğu pek farklılık göstermediği için yumuşak doku kontrastı göreceli olarak düşüktür. T2 ağırlıklı görüntülerde TR uzun (2000 ms'nin üzerinde), TE uzun (70-80 ms'nin üzerinde) tutulur. BOS ve birçok patolojik lezyon hiperintens görülür. Patolojiyi saptamada duyarlıdır.

**3) Inversion Recovery (IR) Sekansı:** SE sekansındaki  $90^\circ$  puls öncesinde,  $180^\circ$  puls verilerek longitudinal manyetizasyonun vektörel yönü tersine çevrilir. TI (time inversion) kadar geçen süre sonra  $90^\circ$  puls uygulanır. Başlangıçtaki  $180^\circ$  pulstan sonra longitudinal manyetizasyon negatif, sıfır ya da pozitif yönde iken, sonraki  $90^\circ$  pulsa yakalanabilir. Sıfır iken yakalanırsa ki bu nokta her doku için farklı olup (null point), o dokunun T1 değerinin %69'una eşittir; o dokudan sinyal alınmaz. Böylece TI süresi belli bir dokunun null point değerine uygun seçilerek, o dokunun görüntüden silinmesi, baskılanması sağlanmış olur.

TI kısa tutularak (300 ms'nin altında) yağ dokusundan gelen sinyaller baskılanır ve yumuşak dokulardaki patolojik sinyal ortaya çıkarılmış olur (short time inversion recovery = STIR sekansı). TI değeri ve TR uzun tutulduğunda ise sıvı baskılanır (fluid attenuation inversion recovery = FLAIR sekansı) (97).

**4) Gradyent Eko Sekansı (GE):** Temel olarak MRG süresinin kısaltılmasına yönelik olarak geliştirilmiştir.  $90^\circ$  puls yerine daha küçük açı değerinde (flip angle = FA) RF pulsu uygulanır.  $180^\circ$ 'lik puls yerine ise gradyent çeviriciler konulmuştur. Sinyal yoğunluğunu ve kontrastını TR, TE ve FA değerleri belirlemektedir. FA arası mesafe TR, FA ile maksimum eko sinyali arasındaki sürede TE'yi göstermektedir. Görüntülerin T1, T2 ve proton ağırlığını FA ve TE belirler. GE sekansında, transvers manyetizasyon, manyetik alan inhomojenitelerinden etkilendiğinden, relaksasyon zamanı daima T2'den kısadır ve T2\* olarak ifade edilir.

T1 ağırlıklı görüntüler elde etmek için FA  $45^\circ$  ve üzerinde, TE 30 ms ve altında olmalıdır. T2 ağırlıklı görüntüler elde etmek için ise FA  $20^\circ$  ve altında, TE

60 msn ve üzerinde tutulmalıdır. FA 20° ve altında, TE kısa tutulduğunda ise görüntüler proton dansite ağırlıklı olacaktır (96).

**5) Hızlı Görüntüleme Sekansları:** Konvansiyonel spin eko incelemelerdeki tetkik süresinin uzunluğu nedeniyle hareket artefaktlarının ortaya çıkması ve bu tekniğin fonksiyonel incelemelerde yetersiz kalması, hızlı ve yeni tetkiklerin geliştirilmesini gündeme getirmiştir. Sonuçta GE ve SE T2 ağırlıklı sekanslardan modifiye edilmiş uygulamalar kullanılmaya başlanmıştır.

Fast Gradyent Eko: Standart GE sekansların modifikasyonu ile elde edilmekte ve iki ana grupta toplanmaktadır.

Steady State Coherent Teknikler: Sinyal oluşumunda hem longitudinal hem de transvers manyetizasyon komponentlerini kullanırlar. Bunun için de steady state (SS) etkisinden faydalanılır. Kısa TR değerleri kullanıldığında (incelenen dokunun T2 değerinden kısa), dokuda transvers relaksasyon tamamlanamaz ve ortamda longitudinal manyetizasyon ile birlikte sürekli bir halde transvers manyetizasyon da bulunur. Bu durum SS etkisi olarak bilinir ve bu sayede T2 süresi uzun yapıların daha fazla sinyal vermesi sağlanmış olur. Değişik firmaların cihazlarında farklı isimler ile adlandırılırlar. GRASS (Gradient Recalled Acquisition at Steady State), FISP (Fast Imaging with Steady State Precession), GFE (Gradient Field Echo), FFE (Fast Field Echo) bu isimlerden bazılarıdır. GE T2 ağırlıklı görüntüler elde etmek için kullanılırlar ve TR süresi genelde 50 ms civarındadır (96).

Steady State Incoherent Teknikler: Görüntü oluşumunda, ardışık RF pulsuları arasında oluşan longitudinal manyetizasyondan faydalanılır. Bu teknikte steady state gelişimi engellenerek hızlı T1 ağırlıklı GE görüntüler elde edilir. Her RF pulsundan önce baskılayıcı (spoiling) gradyent uygulanarak rezidüel transvers manyetizasyonlar elimine edilir. FLASH (Fast Low Angle Shot), SPGR (Spoiled GRASS), CE-FFE-T1 (Contrast Enhanced Fast Field Echo with T1 weighting), GFE (Gradient Field Echo) gibi isimleri vardır.

Manyetization Prepared GE (MP-GE): Hızlı GE sekanslarda doku kontrastı düşük seviyelerde olduğu için sekans öncesinde hazırlayıcı pulsaların eklenmesi düşünülmüştür. Bu şekilde T1 ve T2 kontrastları arttırılmış olur. T1 kontrastının arttırılması için 180° nonselektif hazırlayıcı puls ile doku manyetizasyonu tersine çevrilir (inversiyon). İversiyon süresi kadar sonra GE sekansı uygulanır. T2 kontrastı için ise 90/180/90° puls kombinasyonları uygulanır. Bu sekansın değişik

cihazlardaki isimleri şunlardır: Turbo FLASH (turbo version of Fast Low Angle Shot), FGR (Fast GRASS), FS (Fast Scan), RS (Rapid Scan) (96).

Hızlı Spin Eko (FSE,TSE): Konvansiyonel SE'den temel farkı, 90°'lik RF pulsundan sonra K-alanına birden fazla faz çizgisi doldurulmasıdır. Fast Spin Eko (FSE), Turbo Spin Eko (TSE) ve Rapid Acquisition Relaxation Enhancement (RARE) adları ile tanımlanan bu teknik temelde SE sekansıdır, ancak K-alanının matematiksel analizi bakımından konvansiyonel SE sekansından farklılık gösterir. Konvansiyonel SE'de her TR süresi kadar satır taranırken faz kodlama matrisi kadar da TR tekrar edilir, böylece gerekli süre "TR x faz kodlama matrisi x NEX" olarak belirlenir. Hızlı SE'de ise Echo-Train Length (ETL = Turbo faktör) olarak isimlendirilen bir parametre vardır ve her TR süresinde K-alanında taranan satır sayısını gösterir. Bu sayı 2-32 arasında değişir.

Hızlı SE'de ETL değeri uzun tutuldukça tetkik süresi kısalmış ve T2 kontrastı artar, ancak sinyal / gürültü oranı, görüntü netliği ve kesit sayısı azalır. Diğer bir problem ise çok sayıda 180° puls uygulamasından kaynaklanan artmış RF birikimi ve manyetizasyon transfer etkisidir.

Single-Shot Fast Spin Echo (SSFSE): Esas olarak FSE ile aynıdır. Sadece birkaç 100 ms'de yeterli kalitede görüntüler elde edebilmektedir. MR-ürografi, MR kolanjiyografi, MR myelografi gibi uygulamaları bulunmaktadır.

HASTE (Half-fourier acquisition single-shot TSE): Bu teknikte ise K-alanı Half-Fourier metodu ile doldurulur. Çekim süresi daha kısadır, ancak T2 ağırlığı daha düşüktür. MR-ürografi uygulamalarında renal parankimi de göstermesi nedeniyle tercih edilmektedir (96).

Turbo Inversion Recovery: Bu sekansta bir inversiyon pulsundan sonra uygun bir TI kadar bekledikten sonra 90° eksitasyon pulsunu uygulanır ve bunu 180° RF puls serisi takip eder. Hızlı STIR tekniği elde edilmiş olur. Kas-iskelet sistemi görüntülemesinde yaygın olarak kullanılır. Uzun TE ve uzun TI kullanıldığında ise BOS sinyali baskılanır ve FLAIR sekansı elde edilmiş olur (96).

Ekoplanar Görüntüleme (Echoplanar Imaging = EPI): Klinik olarak kullanışlı, en hızlı MR görüntüleme tekniğidir. Diğer tekniklerden en önemli farkı kesit görüntüsünün tek RF pulsunu ile oluşturulmasıdır. Görüntüleme süresi birkaç saniye ile ifade edilebilecek düzeye inmiştir. En önemli dezavantajı ise görüntülerin geometrik rezolüsyonunun ve sinyal/gürültü oranının düşük olmasıdır. EPI'de SE ve

GE teknikleri mevcuttur. SE EPI'de RF pulsundan sonra  $180^\circ$  pulsu ile spinler faz konumuna getirilip sinyal oluşumu sağlanır. GE-EPI ise ilk RF pulsundan sonra, gradiyent kullanılarak spinlerin tekrar odaklanıp sinyal elde edilmesi temeline dayanır. Görüntü kontrastı  $T2^*$  ağırlıklıdır. Manyetik alan inhomojenitelerine duyarlıdır. Hızlı MRG tekniği olan EPI, endojen ve ekzojen kontrast maddeler verilerek gerçekleştirilen ultra hızlı çekimlerle fonksiyonel incelemelere olanak sağlamıştır. Perfüzyon ve difüzyon çalışmaları başta olmak üzere MR floroskopi ve sine kardiyak incelemeler EPI sayesinde yapılabilmektedir (96).

**6) GRASE (Gradyent ve Spin Eko):** Gradyent ve SE sekanslarının birleştirilmesi ile elde edilir. Refoküs işlemi uygulanmış bir SE ile refoküs işlemi uygulanmış GE'den gelen bilgilerin birleştirilmesi ile görüntüler daha az RF pulsu ile daha hızlı elde edilebilir. Dezavantajı kimyasal şifte ve manyetik suseptibiliteye daha duyarlı olmasıdır (96).

**7) Manyetizasyon Transfer (MT):** Görüntüleme sekansından hemen önce uygulanan geniş bantlı bir saturasyon pulsu ile, sinyale katkısı kısıtlı olan bağlı proton havuzu satüre edilir. MT etkisi ile kas ve beyin gibi solid dokulardan gelen sinyal parsiyel olarak suprese edilir. Bu teknik MR anjiyografide zemini suprese etmede ve beyinde kontrastlı T1 görüntülemeye kullanılmaktadır. Özellikle beyaz cevher gibi bağlı protonların miktarı fazla olan dokuların sinyali baskılanarak kontrast tutan lezyonların görülebilirliği arttırılmaktadır (96).

#### **2.4.6. Diffüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG)**

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), doku su moleküllerindeki protonlarda hızlanmış yada kısıtlanmış mikroskopik difüzyon hareketlerinin ölçümü esasına dayanan fonksiyonel bir görüntüleme tekniğidir. Görüntüler kısa çekim süresinde ve kontrast maddeye gereksinim duymadan elde edilir.

Difüzyon, dokudaki su moleküllerinin kinetik enerjileri ile bağlantılı olarak rastgele hareketleri olarak ifade edilir. Çevrede sınırlayıcı bir yapı yoksa bu hareket her yöne doğru rastlantısal olarak devam eder. Bu tür difüzyona izotropik difüzyon denir. Hücre zarı gibi sınırlayıcı yapıların varlığında difüzyon yöne bağlı olmak

zorundadır. Bu tür difüzyona anizotropik difüzyon adı verilir. Difüzyon MR inceleme’de kullanılan teknikler şu şekilde açıklanabilir:

-DAG (difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme): Görüntü oluşumunda difüzyonun yönü ve büyüklüğü yanı sıra, T2 sinyalinin de rol oynadığı yöntemdir. Bazı dokularda difüzyon mikroyapı dizilimleri nedeniyle belli yönlerde kısıtlanır (anizotropik difüzyon). Uygulanan gradiyente paralel liflerde difüzyon hızlı iken, buna dik olanlarda difüzyon kısıtlıdır. Genel değerlendirmelerde bu etkinin bilinmesi önemlidir.

-Trase DAG: Her yöndeki (x,y,z) difüzyon vektörlerinden elde edilen sinyallerin postproçes yöntemler ile ortak bir sinyale dönüştürülmesi esasma dayanır. Bu yöntemde yön bağımlılığı ortadan kalkmış olur. Sinyali oluşturan difüzyonun büyüklüğü ve T2 sinyalidir.

-ADC haritası (difüzyon katsayısı haritası): Eko-planar difüzyon MR da matematiksel ADC değerleri iki ana yöntemle ölçülmektedir: Birincisi, Stejskal-Tanner formülüdür, diğeri ise ADC haritası üzerinden yapılan doğrudan ölçümdür. Her ikisinde de öncelikle istenilen bölge ve bölgelerde ROI (region of interest) ve/veya piksel lens ölçümleri alınır. ROI istenildiği kadar geniş olabilir ve daire şeklinde, dikdörtgen veya irregüler olarak uygulanabilir. Piksel lens ise 1 den 16’ya kadar pikseli kapsayabilir. Bu ölçümler alındıktan sonra ADC değerini bulmak için Stejskal-Tanner formülünden veya ADC haritası piksel değerinden hesaplama yapılır. Stejskal-Tanner formülü şöyledir:

$$ADC = -(1/b) \ln (S/S_0).$$

Burada  $S_0$ ,  $b=0$  veya  $b=50T^2$ ’deki piksel değeridir ( $T$ =trace).  $S$  ise  $b=1000 \text{ sec/mm}^2$ ’deki piksel değeridir. “ln” doğal logaritmadır ve  $1/b$ ’deki  $b=1000$ ’dir. İki farklı  $b$  değeri olduğunda ise formül şu şekilde uygulanabilir  $ADC = [\ln(S_1/S_2)] / (b_2 - b_1)$  Difüzyon gradiyentinin ( $b$ ) büyüklüğünü hesaplamak için gradiyentin uygulama süresi ( $\lambda$ ), gradiyent gücü ( $G$ ), gradiyentler arası zaman ( $\Delta$ ) ve giromanyetik oran ( $\gamma$ ) ile oluşturulmuş aşağıdaki formül kullanılmaktadır:

$$b = \gamma^2 G^2 \lambda^2 (\Delta - \lambda/3)$$

İkinci yöntem olan ADC haritasında piksel değerinden doğrudan hesaplama ise çok daha kolay ve güvenlidir, difüzyon görüntüleme protokolünde elde olunan otomatik ADC haritaları bunu sağlamaktadır.

Difüzyon ağırlıklı görüntüler elde etmek için çok hızlı sekanslar kullanmak gerekir. Günümüzde en yaygın Single shot EPI metodu ile kullanılmaktadır. SE sekansa, 180 derece RF pulsu öncesi ve sonrası güçlü bir gradient puls çifti eklenmesi ile difüzyon duyarlılığı oluşturulur. EPI SE T2 sekansta ise eşit büyüklükte ancak ters yönde bir gradient puls çifti eklenir. Birinci gradient pulsu, doku su molekülündeki protonlarda faz dağılımı (dephase) oluşturmak, ikinci gradient ise faz toplaması (rephase) oluşturmak içindir. Bu puls çifti arasındaki dönemde, hareketi kısıtlanmış protonlar (kısıtlanmış difüzyon) birinci pulsta defaze, ikinci pulsta ise refaze spinlerini oluşturarak yüksek sinyal verirler. Hareketli protonlar ise ikinci pulsta tam olarak refaze olamazlar ve bu durum sinyal kaybı ile sonuçlanır. Bu durumda difüzyon ağırlıklı görüntülemeye serbest, hızlı difüzyon gösteren dokular düşük sinyalli (hipointens), kısıtlı difüzyon gösteren dokular ise yüksek sinyalli (hiperintens) izlenecektir (97). İnvivo olarak difüzyon katsayısının ölçümü biyolojik dokularda birçok faktör tarafından etkilenmektedir. Kapiller perfüzyon, ısı, dokudaki manyetik duyarlılık ve hareket, gerçek difüzyonu etkilemekte, o nedenle difüzyon katsayısı yerine, görünen difüzyon katsayısı (apparent diffusion coefficient=ADC) terimi kullanılmaktadır (97).

Difüzyon görüntülemeye artefaktlar, farklı moleküler yapıdaki dokuların bulunduğu alanlarda ( hava, kemik gibi) daha belirgin olarak görülür.

Hareket artefaktları, duyarlılık farklılıklarına bağlı sinyal kayıpları, eddy akımlarına bağlı bozulmalar, tam lineer olmayan gradiyentlerin oluşturduğu artefaktlar difüzyon görüntülemeye sık karşılaşılan sorunlardır. Sinyal/gürültü oranı ve rezolüsyonu arttıran, çekim süresini azaltan tekniklerden yararlanarak bu artefaktları azaltabiliriz.

Difüzyon ağırlıklı MRG de karşılaşılan bazı zorluklar vardır. Gebelik ya da sekonder hemokromatozisli hastalarda, yoğun hepatik demir depolanması sinyal intensitesini o kadar azaltır ki difüzyon görüntüleme mümkün olmayabilir. Hepatik steatoz, DAG' yü etkileyebilir ve ADC değerini değiştirebilir. Bu durumda yağ baskılı teknikler ile bu etki minimize edilebilir. Nefes tutmaya rağmen kardiyak hareket artefaktları, uygunsuz koil kullanımı ise SNR yi azaltmaktadır.



#### **2.4.7. Klinik Uygulamalar**

Difüzyon MRG nin başlıca kullanım alanı, en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biri olan inmenin görüntülenmesidir. Difüzyon MRG uygulamalarının büyük bölümü SSS ile ilgilidir. Ancak son yıllardaki çalışmalar SSS dışı kullanım alanlarının da giderek arttığını göstermektedir; örneğin, servikal lenfadenopatilerde benign/malign ayrımı, temporal kemikte primer kolesteatoma tanısı, prostat karsinomu tanısı, femur başı avasküler nekrozlarının saptanması, kemik iliği ve karaciğer patolojilerinin tanısında difüzyon MRG nin rolü olduğu bildirilmiştir (98-101).

### 3 . MATERYAL VE METOD

Araştırma, Ekim 2009 ve Eylül 2010 tarihleri arasında, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD bünyesinde gerçekleştirilen kronik hepatit ile ilgili çalışmanın verileri üzerinde retrospektif olarak yapıldı.

Araştırmada 47 kronik viral hepatit hastası ve 30 sağlıklı kontrol grubu katılımcının verileri üzerinde çalışıldı. Kronik viral hepatitli hastaların 18'i (%38) kadın ve 29'u (%62) erkek olup yaşları 18-65 (ortalama 38,76) arasında değişmekte idi. Kontrol grubundaki katılımcıların 12'si kadın (%40) ve 18'i erkek (%60) olup yaşları 21-60 (ortalama 38) arasında değişmekte idi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 33'ü kronik hepatit B, 13 'ü kronik hepatit C, 1 hasta kronik hepatit B+C idi.

Çekimler için 1,5 Tesla Magnetom Symphony A Tim System( Siemens, Erlagen, Germany ) cihazı kullanılmıştır. Hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun çekimleri sedasyon gerekmez, supin pozisyonda ve KC üzerine 16 kanallı “ body coil” yerleştirilerek yapılmıştır. DAG den önce koronal lokalizer ve T2A aksiyal (TR=3440, TE=87, NEX=1) MR görüntüleri alınıp sonrasında, üç seri, tek atımlı, spin eko, eko planar (SS-SE-EP) DAG alınmıştır. TR/TE/NEX/eko-planar (6000/88/1/144) görüntüleme faktörü ile değişkenler x,y,z yönlerinde duyarlılaştırılarak 0, 500 ve 1000 sn/mm<sup>2</sup> düzeyinde b değerleri ile zenginleştirilmiştir. Kullanılan parametreler; Matrix 512x512, FOV 380 mm, kesit kalınlığı 7 mm, kesit sayısı 30, gap %30 ve nex 4 . Biyopsi sonrası erken dönem değişikliklere bağlı oluşabilecek MR artefaktlarından kaçınmak için, biyopsi ile MR çekimi arasında en az iki aylık bir süre olmasına dikkat edilmiştir.

Hasta ve kontrol grubunun görüntüleri klinik iş istasyonuna ( Leonardo console, Siemens) aktarılarak ADC ölçümleri yapıldı. Hepatik parankimin ADC değerinin kantitatif analizi için sirküler ROI ( Region Of Interest), abdominal duvar,

yağ ve vasküler yapılardan kaynaklanabilecek artefaktlardan kaçınmak için; vasküler ve biliyer yapılardan uzak ve kapsüle en az 1 cm uzaklıktaki parankim alanına yerleştirildi. ROI ölçüm alanı yaklaşık 1 cm<sup>2</sup> olarak ayarlandı. Bu kriterlere bağlı kalarak KC sol lobdan bir, kaudat lobtan1, sağ lobdan ise üç ayrı noktadan olmak üzere toplam beş noktadan, b1000 değerinde ölçümler yapıldı. Sağ lobtan yapılan ölçümler sağ lob anterior kesimden bir ölçüm ve perfüzyon etkisini azaltmak amacıyla sağ lob segment 6 ve segment 7 posterior kesimlerinden birer ölçüm olmak üzere toplam üç ölçüm yapıldı. Elde edilen toplam beş ADC ölçümünün ortalaması alınarak ortalama hepatik ADC değeri hesaplandı.

Dalak ADC ölçümleri için yaklaşık 1 cm<sup>2</sup> alana sahip sirküler ROI ( Region Of Interest) kullanıldı. Ölçümler mümkün olduğunca major vasküler yapıların geçmediği, kapsüle en az 1 cm uzaklıktaki parankim alanlarından yapıldı. Bu kriterlere bağlı kalınarak dalak alt pol, interpolar kesim ve üst polden birer adet olmak üzere toplam üç noktadan b1000 değerinde ölçümler yapıldı. Yapılan üç ölçümün ortalaması alınarak dalak ortalama ADC değeri hesaplandı

Volum ölçümleri için T2 ağırlıklı görüntüler kullanıldı. Görüntüler klinik iş istasyonuna (Syngo VIA console, Siemens) aktarıldı. Ölçümler bu iş istasyonunda contour interpolation yöntemiyle yapıldı. Ölçüm için her kesitte karaciğer ve dalağın sınırları işaretlendi ve bilgisayar tarafından bu sınırlar birleştirilerek hacim hesaplaması yapıldı.

Kronik viral hepatit kriterleri taşıyan 47 hastaya, hastanemiz Enfeksiyon Hastalıkları Bölümünden bu konuda tecrübeli enfeksiyon hastalıkları uzmanı tarafından, USG eşliğinde, 16-18 gauge x 16 cm tetikli, otomatik tru-cut biyopsi tabancası ile biyopsi yapılmıştı. Kontrol grubuna KC biyopsisi yapılmamıştı.

KC biyopsi bulguları, üniversitemizin Patoloji AD da, HE ve Masson Tri Krom ile boyama yapıldıktan sonra, DAG ve biyokimyasal belirteç sonuçlarından habersiz uzman patolog tarafından değerlendirilmiş ve METAVIR skorlama sistemine uygun olarak hastaların fibrozis evreleri belirlenmişti.

Hasta grubu kendi içerisinde hafif fibrozis grubu (F1, F2) ve ileri derece fibrozis grubu (F3, F4) olarak gruplandırıldı.

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for Windows 11.5 istatistik paket programı ( SPSS 11,5, IL, ABD) kullanıldı.

Vaka grubu ile kontrol grubunun yaş ortalamalarının karşılaştırılmasında ve farklı stajelerdeki hastaların hacim ve ortalama ADC değerleri ile kontrol grubunun hacim ve ortalama ADC değerlerinin karşılaştırılmasında Student-T testi kullanıldı.

Farklı stajeler arasında hacim ve ortalama ADC değeri açısından farkın varlığını değerlendirmek ve farklılığın hangi gruptan kaynaklandığını ortaya koymak için Bonferroni düzeltmesi ile ANOVA PostHoc testi uygulandı.

## 4. BULGULAR

Kronik viral hepatitli hastalardan oluşan hasta grubu ile kontrol grubundaki katılımcılar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 2).

**Tablo 2.** Grupların cinsiyet ve yaşa göre dağılımı.

	Hasta (n=47)	Kontrol (n=30)	p değeri
Cinsiyet (K/ E)	18 (%38)/ 29(%62)	12(%40)/ 18(%60)	p >0,05
Yaş (Ort.Yıl-sd)	38,76±13,54	38±11,93	p >0,05

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında karaciğer ve dalak ortalama ADC değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (Tablo 3). Kronik viral hepatitli hastalarda karaciğer ortalama ADC değeri kontrol grubundan daha düşük; dalak ortalama ADC değeri ise kontrol grubundan daha yüksek bulundu.

**Tablo 3.** Hasta ve kontrol grubunun karaciğer ve dalak ortalama ADC değerlerinin karşılaştırılması.

	Hasta (n=47)(ort-sd)	Kontrol (n=30) (ort-sd)	p değeri
KC ort ADC değeri	0,919±0,151x10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /sn	1,061±0,199x10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /sn	p =0,001
Dalak ort ADC değeri	0,798±0,101x10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /sn	0,732±0,07x10 <sup>-3</sup> mm <sup>2</sup> /sn	p =0,001

Hasta grubu ile kontrol grubu arasında karaciğer ve dalak hacmi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (Tablo 4). Kronik viral hepatitli hastalarda

karaciğer hacmi, kontrol grubundan daha düşük; dalak hacmi ise kontrol grubundan daha yüksek bulundu. Ayrıca dalak hacminin karaciğer hacmine oranına (Sp/KC) bakıldığında; hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış görüldü (Tablo 4).

**Tablo 4.** Hasta ve kontrol grubunun karaciğer ve dalak ortalama hacimlerinin ve Sp/KC'nin karşılaştırılması.

	Hasta (n=47)(ort-sd)	Kontrol (n=30)(ort-sd)	p değeri
KC hacmi	1440 ± 292 cm <sup>3</sup>	1573 ± 167cm <sup>3</sup>	p = 0,014
Dalak hacmi	354 ± 168 cm <sup>3</sup>	250 ± 72 cm <sup>3</sup>	p = 0,000
Sp/KC	0,274 ± 0,187	0,158 ± 0,039	p = 0,000

Hastalarımızda METAVİR sınıflamasına göre; F1 grubundan 25; F2 grubundan 8; F3 grubundan 9 ve F4 grubundan 5 hasta bulunmaktaydı (Tablo 5). Hastalar hafif fibrozis grubu (F1, F2) ve ileri derece fibrozis grubu (F3, F4) olarak gruplandırılmıştır.

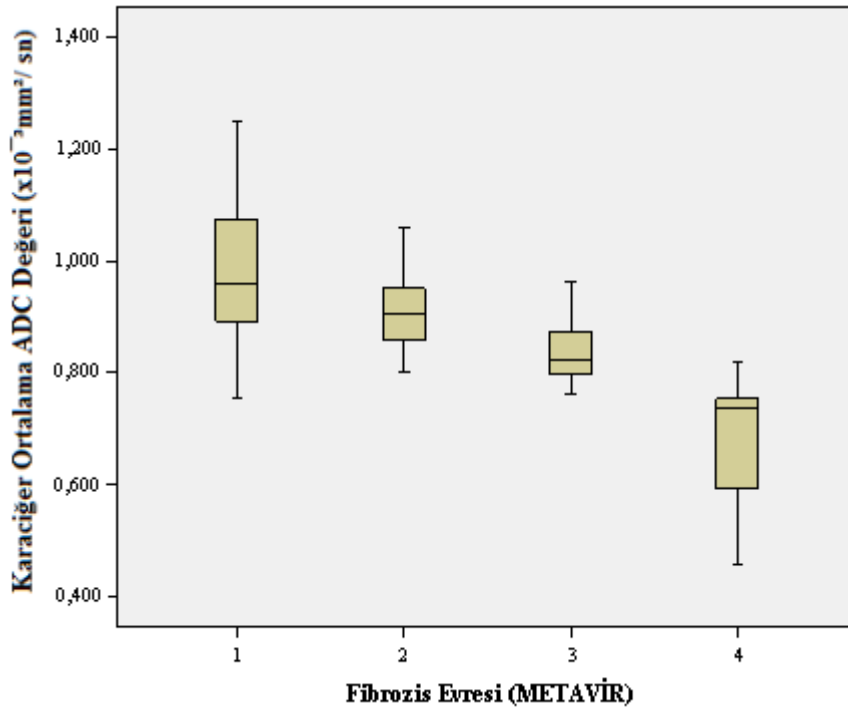
**Tablo 5.** Vakaların evrelere göre dağılımı

Evre	Sayısı	%
1	25	53
2	8	17
3	9	19
4	5	11

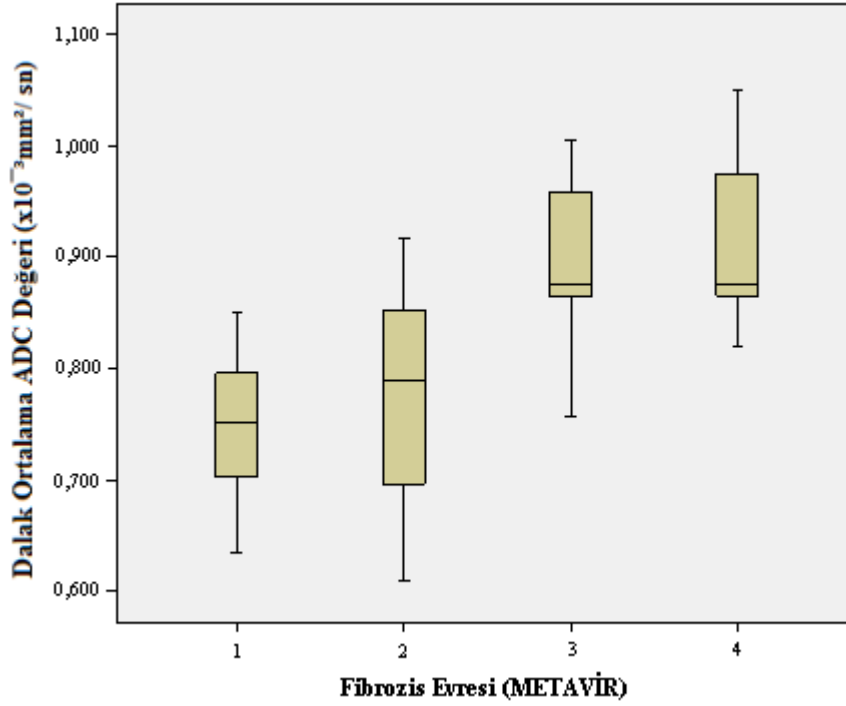
Karaciğer ve dalak ortalama ADC değerleri evrelere göre değerlendirildiğinde fibrozis derecesinin artması ile karaciğer ortalama ADC değerinin düştüğü; dalak ortalama ADC değerinin ise yükseldiği görülmektedir (Tablo 6).

**Tablo 6.** Stage'lere göre karaciğer ve dalak ortalama ADC değerleri.

Gruplar	KC Ort ADC ( $\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ )	Dalak Ort ADC ( $\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ )
Kontrol(n=30)	1,061 $\pm$ 0,199	0,732 $\pm$ 0,07x10
F1(n=25)	0.998 $\pm$ 0,125	0,747 $\pm$ 0,059
F2(n=8)	0,912 $\pm$ 0,079	0,775 $\pm$ 0,106
F3(n=9)	0.843 $\pm$ 0,061	0,897 $\pm$ 0,076
F4(n=5)	0.671 $\pm$ 0,145	0,917 $\pm$ 0,093



**Şekil 8.** Evrelere göre karaciğer ortalama ADC değerlerinin kutu grafik ile gösterimi.



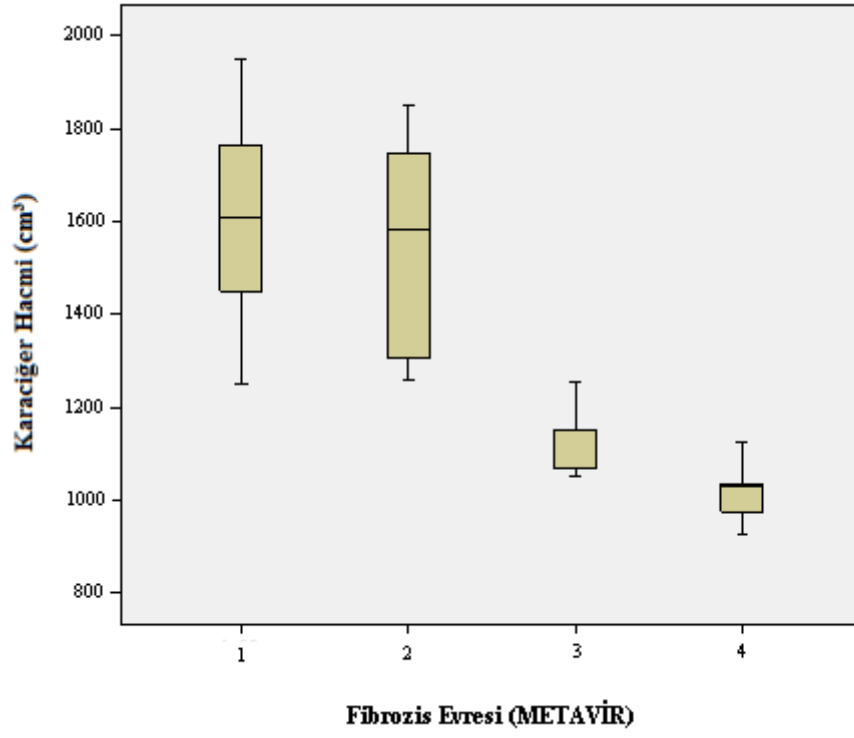
**Şekil 9.** Evrelere göre dalak ortalama ADC değerlerinin kutu grafik ile gösterimi.

Karaciğer ve dalak hacimleri evrelere göre değerlendirildiğinde fibrozis derecesinin artması ile karaciğer hacminin azaldığı; dalak hacminin ise arttığı görüldü (Tablo 7). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber karaciğer hacmi F1 grubunda kontrol grubuna göre hafif bir artış göstermekle beraber F2 grubunda ise kontrol grubuna göre azalma saptandı. Hacimsel farklılık özellikle F2 ile F3 grubu arasında belirginleşmekteydi. Sp/KC yine fibrozis düzeyinin artması ile artış gösterdi (Tablo 7).

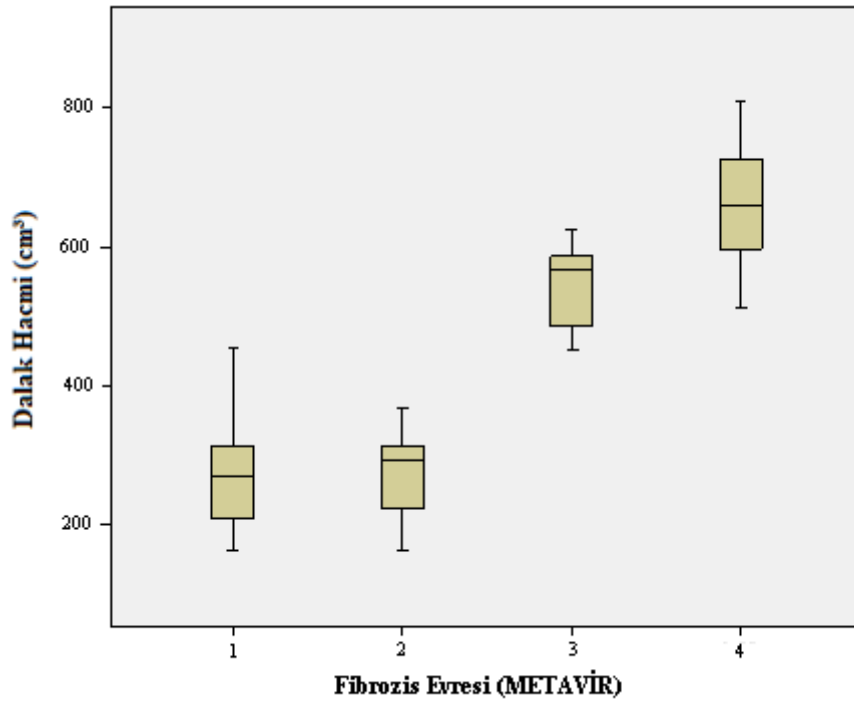
**Tablo 7.** Stage'lere göre karaciğer ve dalak ortalama hacimleri ve Sp/KC.

Gruplar	KC Ort hacmi (cm <sup>3</sup> )	Dalak Ort hacmi (cm <sup>3</sup> )	Sp/KC
Kontrol	1573 ± 167	250 ± 72	0,158 ± 0,039
F1	1599 ± 208	270 ± 74	0,172 ± 0,052
F2	1547 ± 241	274 ± 72	0,181 ± 0,056
F3	1141 ± 0,76	489 ± 169	0,428 ± 0,147
F4	1017 ± 75	660 ± 114	0,654 ± 0,144

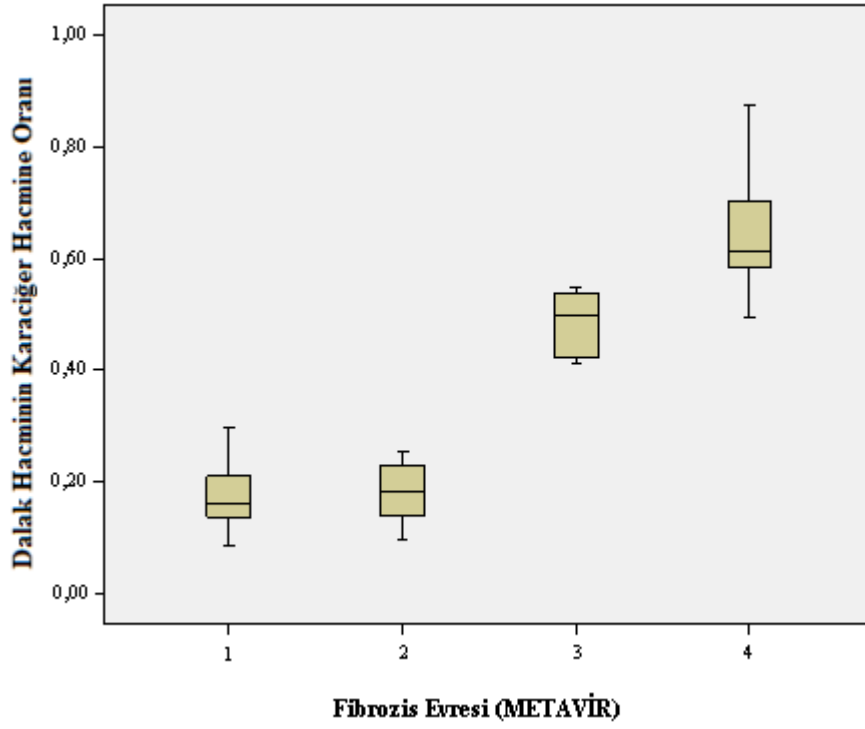




Şekil 10. Evrelere göre karaciğer hacminin kutu grafik ile gösterimi.



Şekil 11. Evrelere göre dalak hacminin kutu grafik ile gösterimi.

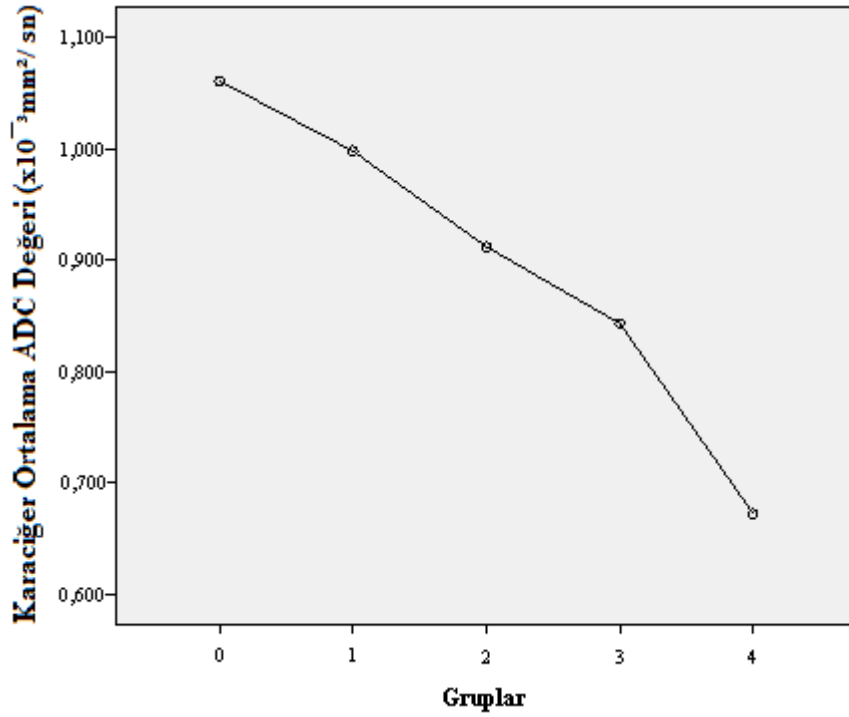


**Şekil 12.** Evrelere göre Sp/KC'nin kutu grafik ile gösterimi.

Karaciğer ortalama ADC değeri fibrozis evresinin yükselmesi ile düşme gösterdi. Hafif fibrozis grubunda (F1, F2), kontrol grubuna göre karaciğer ortalama ADC değerleri açısından farklılık izlenmekle beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. İleri fibrozis (F3, F4) grubunda hafif fibrozis grubu (F1, F2) ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi. F1 ile F2 fibrozis grupları arasında karaciğer ortalama ADC değeri açısından farklılık mevcut olmakla beraber bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yine F3 ile F4 fibrozis grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan fark izlendi (Tablo 8).

**Tablo 8.** Karaciğer ortalama ADC değeri açısından gruplar arasındaki karşılaştırmalar. Tablodaki değerler p değerleridir.

	Kontrol	F1	F2	F3	F4
Kontrol		1,000	0,168	0,004	0,000
F1	1,000		1,000	0,112	0,000
F2	0,168	1,000		1,000	0,75
F3	0,004	0,112	1,000		0,488
F4	0,000	0,000	0,75	0,488	

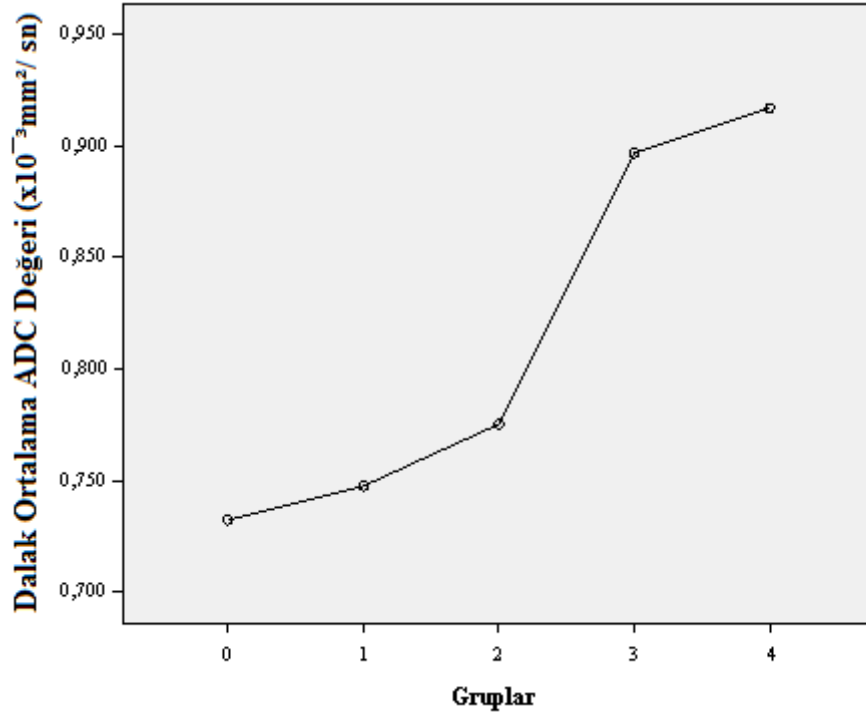


**Şekil 13.** Gruplara göre karaciğer ortalama ADC değerlerinin grafik ile gösterimi. Yatay ekseninde 0 kontrol grubunu 1 den 4'e kadar olan sayılar METAVİR evrelemesine göre fibrozis gruplarını göstermektedir

Dalak ortalama ADC değeri, karaciğerin fibrozis derecesinin artmasıyla artış gösterdi. Bu artış özellikle F2 ile F3 grupları arasında belirginleşti ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Hafif fibrozis grubu ile kontrol grubu arasında ve yine F3 ile F4 grupları arasında farklılık izlenmekle beraber bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. İleri derece fibrozis grubu ile hafif fibrozis grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (Tablo 9).

**Tablo 9.** Dalak ortalama ADC değeri açısından gruplar arasındaki karşılaştırmalar. Tablodaki değerler p değerleridir.

	Kontrol	F1	F2	F3	F4
Kontrol		1,000	1,000	0,000	0,000
F1	1,000		1,000	0,000	0,000
F2	1,000	1,000		0,011	0,012
F3	0,000	0,000	0,011		1,000
F4	0,000	0,000	0,012	1,000	

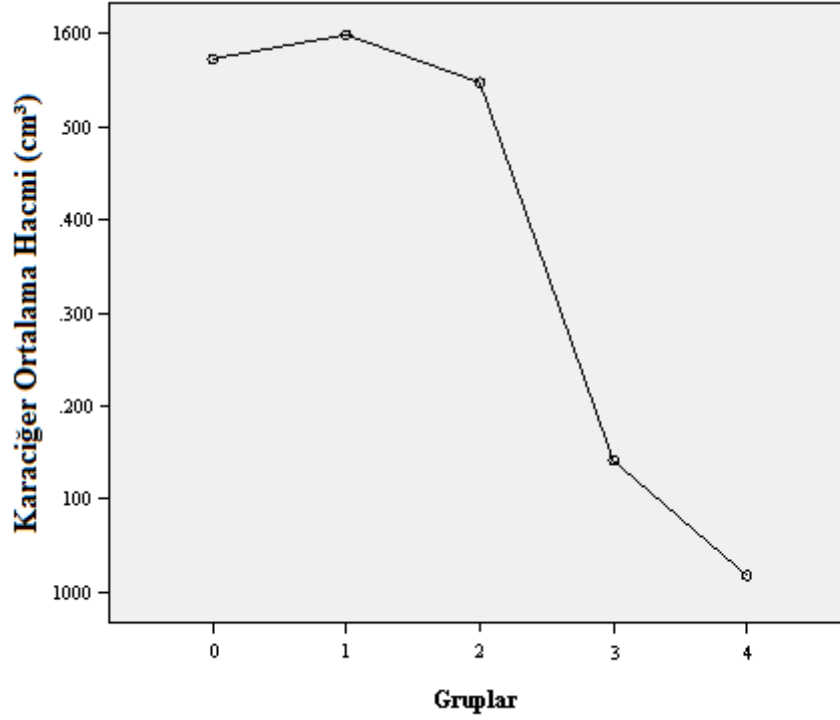


**Şekil 14.** Gruplara göre dalak ortalama ADC değerlerinin grafik ile gösterimi. Yatay ekseninde 0 kontrol grubunu 1 den 4'e kadar olan sayılar METAVİR evrelemesine göre fibrozis gruplarını göstermektedir

Karaciğer hacmi hafif fibrozis grubunda kontrol grubuna göre anlamlı değişiklik göstermedi. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber F1 grubu hastalarda kontrol grubuna göre hafif bir artış izlenmekle beraber F2 grubunda ise kontrol grubuna göre azalma görüldü. Ancak ileri derece fibrozis grubunda hafif fibrozis grubu ve kontrol grubuna göre hacimde istatistiksel olarak anlamlı azalma izlendi. Boyut azalması özellikle F2 ile F3 grubu arasında belirginleşti ve istatistiksel olarak anlamlıydı. F3 ve F4 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan fark izlendi (Tablo 10).

**Tablo 10.** Karaciğer hacmi açısından gruplar arasındaki karşılaştırmalar. Tablodaki değerler p değerleridir.

	Kontrol	F1	F2	F3	F4
Kontrol		1,000	1,000	0,000	0,000
F1	1,000		1,000	0,000	0,000
F2	1,000	1,000		0,000	0,000
F3	0,000	0,000	0,000		1,000
F4	0,000	0,000	0,000	1,000	

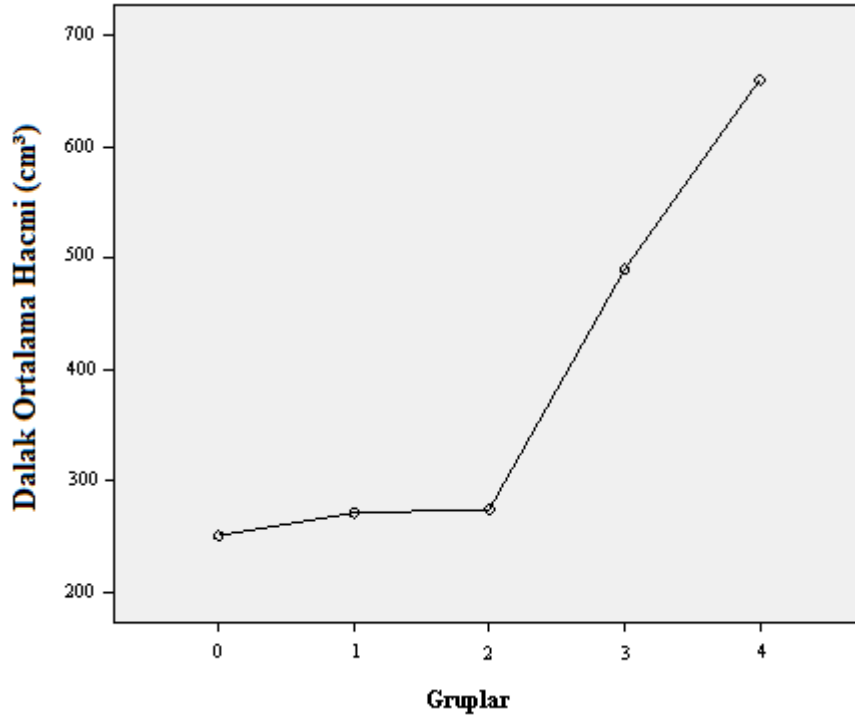


**Şekil 15.** Gruplara göre karaciğer ortalama hacminin grafik ile gösterimi. Dikey eksen karaciğer ortalama hacmini, yatay eksen grupları göstermektedir. 0 kontrol grubunu 1 den 4'e kadar olan sayılar METAVİR evrelemesine göre fibrozis gruplarını göstermektedir

Dalak hacmi ileri derece fibrozis grubunda (F3-F4), hafif fibrozis grubuna (F1, F2) ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdi. Hafif fibrozis grubu ile kontrol grubu arasında belirgin boyut farklılığı izlenmedi. Hacim farklılığı F2 ile F3 grupları arasında ve F3 ile F4 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 11).

**Tablo 11.** Dalak hacmi açısından gruplar arasındaki karşılaştırmalar. Tablodaki değerler p değerleridir.

	Kontrol	F1	F2	F3	F4
Kontrol		1,000	1,000	0,000	0,000
F1	1,000		1,000	0,000	0,000
F2	1,000	1,000		0,000	0,000
F3	0,000	0,000	0,000		0,013
F4	0,000	0,000	0,000	0,013	

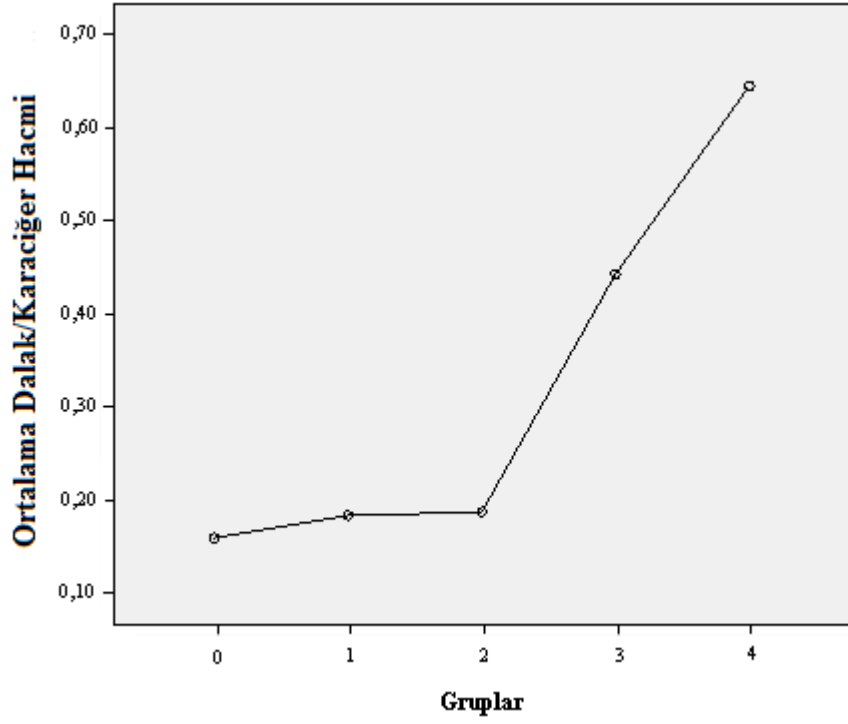


**Şekil 16.** Gruplara göre dalak ortalama hacminin grafik ile gösterimi. Dikey eksen dalak ortalama hacmini, yatay eksen grupları göstermektedir. 0 kontrol grubunu 1 den 4'e kadar olan sayılar METAVİR evrelemesine göre fibrozis gruplarını göstermektedir

Dalak hacminin karaciğer hacmine oranı ileri derece fibrozis grubunda (F3-F4), hafif fibrozis grubuna (F1, F2) ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdi. Hafif fibrozis grubu ile kontrol grubu arasında belirgin farklılık izlenmedi. Hacim farklılığı F2 ile F3 grupları arasında ve F3 ile F4 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 12).

**Tablo 12.** Dalak hacminin karaciğer hacmine oranı açısından gruplar arasındaki karşılaştırmalar. Tablodaki değerler p değerleridir.

	Kontrol	F1	F2	F3	F4
Kontrol		1,000	1,000	0,000	0,000
F1	1,000		1,000	0,000	0,000
F2	1,000	1,000		0,000	0,000
F3	0,000	0,000	0,000		0,011
F4	0,000	0,000	0,000	0,011	



**Şekil 17.** Gruplara göre ortalama dalak/karaciğer hacminin grafik ile gösterimi. Dikey eksen dalak hacminin karaciğer hacmine oranını yatay eksen grupları göstermektedir. 0 kontrol grubunu 1 den 4'e kadar olan sayılar METAVİR evrelemesine göre fibrozis gruplarını göstermektedir

## 5. TARTIŞMA

Viral hepatitler halen global bir sağlık sorunu olarak yerini korumaktadır. Dünya çapında 2 milyar kişinin HBV ile enfekte olduğu, yaklaşık 400 milyon kişinin kronik HBV'li olduğu tahmin edilmekte; her yıl 500 bin ile 1,2 milyon kişi HBV ye bağlı kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinoma nedeniyle ölmektedir. Dünyadaki ölüm nedenleri arasında 10. sırada yer almaktadır (1-4). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre dünyada HCV ile enfekte 180 milyon olgu bildirilmiştir. Her yıl yaklaşık 3-4 milyon yeni olgu saptanmaktadır ve dünya nüfusunun %3'ü tedavi adayıdır. Kronik HBV ve HCV enfeksiyonu gibi karaciğer enfeksiyonlarının en önemli komplikasyonları, karaciğer sirozu ve komplikasyonları, hepatik dekompanseasyon ve Hepatosellüler CA dır (1). Karaciğerde fibrozis kronik hasar sonucunda gerçekleşmektedir ve hastalığın seyri sırasında oluşan ataklar ve remisyonlar fibrozis oluşumunu tetiklemektedir. Karaciğer hasarının direkt göstergesi durumundadır. Bunun yanında hepatosellüler disfonksiyon ve portal hipertansiyonun patogeneğinde de fibrozis doğrudan rol oynamaktadır (1). Kronik enfeksiyonda hastalığın seviyesi fibrozisin derecesi ile paralellik gösterir (5). Kronik karaciğer hastalığında tedavi kararının verilmesinde, prognoz ve olası komplikasyonlarının tahmininde, karaciğerde fibrozisin varlığının ve derecesinin belirlenmesi önem taşımaktadır (1).

Kronik karaciğer hastalıklarının evre ve derecesini belirlemede altın standart olarak önerilen metod fibrozis miktarının histolojik olarak belirlenebildiği karaciğer biyopsisidir (6,7). Ancak, histopatolojik yöntemler; uzun süre takibi gereken kronik hepatitli hastalarda çeşitli güçlükler içermekte ve invaziv bir yöntem olması nedeniyle hasta ve hekim açısından risk teşkil etmektedir (8-10). Yapılan alışmalar biyopsinin % 1-5 hospitalizasyon, %0.01 mortalite, %0.06 - 0.32 komplikasyon riski taşıdığını göstermiştir (89,83). Karaciğer biyopsisinin;



komplasyonları yanısıra, örnekleme hatası, inter ve intrapatolog değışkenliği gibi kısıtlamaları da bulunmaktadır (10,11,12).

Biyopsi ile alınan karaciğer örneği, erişkinde karaciğerin 1/25000 ile 1/50000'ini oluşturmaktadır(13,14). Karaciğerin her bölgesini aynı şekilde etkilemeyen kronik viral hepatit gibi hastalıklarda, tek bir biyopsi örneği hastalığın özelliklerini yansıtamamaktadır. Alınan biyopsi örneğinin boyutunun ne olması konusunda günümüzde tam bir görüş birliği olmamasına rağmen, optimal karaciğer biyopsi örneğinin, en az 20-25 mm uzunluğunda ve en az 11 portal alan içermesi önerilmektedir. Her iki karaciğer lobundan yapılan biyopsi sonuçları arasında da farklılık görülebilmektedir. Biyopsi sonrası biyopsi materyalinin objektif olarak değerlendirilmesi de güç olup Knodell, Metavir ve Ishak gibi skorlama sistemleri geliştirilmiştir (86, 102). Ayrıca aynı biyopsi materyalinin aynı patolog tarafından farklı zamanlarda veya farklı patologlar tarafından değerlendirildiği çalışmalarda uyum oranında farklılıklar saptanmıştır.

Bu nedenle hepatik fibrozisin tesbitinde, ölçümünde ve takibinde; güvenilir, basit, ve noninvazif metotlara ihtiyaç duyulmaktadır (15). Son zamanlarda, kronik HBV ve HCV enfeksiyonu olan hastalarda hepatik fibrozisin sürecini yansıtan serum markırları ile ilgili pek çok araştırma yapılmıştır. Ancak yine yapılan retrospektif çalışmalarla bunun yetersiz olduğu gösterilmiştir (17, 103). Hepatik fibrozisin; rutin kontrastlı MRG, perfüzyon MR, MR elastografi ve MR spektroskopisi ile de değerlendirilebileceği öne sürülmüştür (18,19). Ancak çalışmalardan rutin kullanımla ilgili ortak bir kanı ortaya çıkmamıştır. Kontrastsız inversion recovery, magnetizasyon transfer ve dinamik gadolinumlu MRG nin minimal hepatik fibrozisi tesbit etmede yetersiz olduğu gösterilmiştir (20-24). Demir oksit enjeksiyonu sonrası yapılan MRG erken fibrozisi tesbit etmede ümit vaatmektedir, ancak kullanılan kontrast madde oldukça pahalıdır ve yaygın kullanılmamaktadır (18).

Son zamanlarda FibroScan (Echosens, Paris, Fransa) incelemenin fibrozis ve siroz ile ilişkili olması nedeniyle, fibrozis için bir belirteç olarak kullanılabilceği bildirilmiştir (25-28). Bunun dışında karaciğer ve dalak volüm değerlendirmelerinin (25,29,30) ve DAG'nin (31-36) kronik karaciğer hastalığında fibrozis düzeyinin belirlenmesinde ve dolayısıyla hastaların tanı ve takibinde kullanılabilceğini

bildiren yayınlar bulunmaktadır. Ancak bu konudaki çalışmalar halen yeterli düzeyde değildir.

Li WX ve arkadaşları (25) ÇKBT ile yaptıkları çalışmada karaciğer total ve segmental hacimleri ile dalak total hacimleri ve bunlar arasındaki orantısal değerlendirmelerin karaciğer fibrozis düzeyinin tahmin edilmesinde ve hastaların takibinde kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Karaciğer ve dalak volüm ölçümünde US, BT MRG ve radyonüklid görüntüleme kullanılabilir. Her yöntemin kendine has avantajları ve dezavantajları bulunmaktadır.

DAG, doku su moleküllerindeki artmış ya da kısıtlanmış mikroskopik difüzyon hareketlerinin ölçümü esasına dayanan fonksiyonel bir görüntüleme tekniğidir. Kontrast madde kullanımı gerektirmez ve çekim süresi oldukça kısadır (32). DAG bulguları organ hareketinden etkilenir. KC için düşünülürse kalp ve solunum hareketleri ADC değerini değiştirir. Solunum etkisinden kurtulmak için görüntüler nefes tutularak çekilmelidir. Kardiyak hareketler özellikle karaciğer domunda belirgin ADC değişikliklerine yol açarken alt kesim ve orta kesimde belirgin azalma gösterir (31,104).

DAG ilk olarak inme tespiti ve takibinde beyin görüntülenmesi amacıyla kullanıma girmiştir. Eko-planar görüntüleme (EPI) gibi hızlı MRG sekansların geliştirilmesi ile diğer vücut bölümlerinde de uygulama alanı bulmaya başlamıştır. Birçok araştırmacı difüzyon ağırlıklı MRG'nin karaciğer, böbrek ve diğer abdominal organlardaki uygulamalarına ilişkin çalışmalar yayımlamıştır (98,101,105). Bu çalışmalarda difüzyon ağırlıklı görüntüler ile dokuların ve lezyonların görünen difüzyon katsayısı (Apparent diffusion coefficient=ADC) hesaplanmış ve bulunan farklı değerlerin ayırıcı tanıda kullanılabileceği gösterilmiştir (31,34,105). Önceki çalışmalarda (106-108), fizyolojik hareket artefaktları ve zayıf görüntü rezolüsyonuna bağlı gelişen olumsuzluklar hızlı pulse sekanslarının kullanılmaya başlamasıyla önlenmiştir. Guan ve ark. (109) ratlar üzerinde yaptıkları çalışmanın sonuçlarına göre; DAG' nin, diffüz hepatik lezyonları tesbit etmede konvansiyonel MR'a göre daha üstün olduğunu ve ADC değerinin erken dönem diffüz hastalıkları teşhis etmede yardımcı bir marker olduğunu rapor etmişlerdir.

Hepatik fibrozisde, KC dokusundaki su protonlarının difüzyonu azalmaktadır. Yapılan son çalışmalarda, KC fibrozisli hastalardaki hepatik ADC

değerinin normal kişilere göre azalmış olduğu gösterilmiştir. ADC deki bu azalmanın, KC deki glikozaminoglikanların, proteoglikan ve kollajen fibrillerin birikmesi sonucu su moleküllerinin difüzyonunun kısıtlanması ile açıklanabileceği ileri sürülmüştür (102,110).

Hepatik fibrozisli hastalar ile sağlıklı kişilerin hepatik ADC değerleri arasında belirgin farklılık olduğu rapor edilmiştir (24,31). On yedi Child Pugh klas A sirozlu hepatit B hastasıyla 10 kontrol hastasının yer aldığı bir çalışmada ADC sirozlu hastalarda belirgin derecede düşük bulunmuştur (111).

Koinuma ve arkadaşları 163 hastada 128 s/mm<sup>2</sup> b değeri kullanarak yaptıkları çalışmada, ADC ile fibrozis skoru arasında anlamlı negatif bir bağlantı bulmuşlardır. (105). Bu çalışmanın en önemli sınırlayıcı faktörü b değerinin düşük tutulmasıdır.

Talwalkar ve ark. (112) yayınlanan çalışmalarında; değişik derecelerdeki kronik KC hastalarından yapılan hepatik ADC değerinin, sağlıklı bireylerdeki hepatik ADC değerine göre düşük olduğunu rapor etmişlerdir.

Lewin ve arkadaşları (113) 54 kronik HCV hastası ve 20 sağlıklı gönüllü ile yaptıkları çalışmada ADC değerinin hasta grupta gönüllü gruba göre daha düşük ölçüldüğünü bildirmektedir.

Bizde çalışmamızda bu sonuçlara paralel olacak şekilde, hepatik fibrozisli hastaların karaciğer ortalama ADC değerini ( $0.919 \pm 0,151 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ ), çalışmaya alınan sağlıklı gönüllü gruba göre ( $1,061 \pm 0,199 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sn}$ ) düşük bulduk ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.001$ ).

ADC değerindeki düşmeye kronik hepatitli karaciğerdeki fibröz doku varlığının sebep olduğu bildirilmiştir. Fibröz dokunun ana komponenti olan kollajen diffüzyonda kısıtlamaya ve bunun sonucunda da ADC değerinde azalmaya neden olmaktadır (102,110).

Karaciğerdeki fibrozis düzeyinin artması evreler arasında ADC farklılığına yol açacaktır. Taouli ve arkadaşları (35,36) erişkin popülasyondaki farklı evrelerdeki hepatik fibrozisli hastaların karaciğer ADC değerleri arasında belirgin farklılık olduğunu ve evre ile ADC değeri arasında ılımlı negatif korelasyon olduğunu belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da hafif fibrozis ve ileri derece fibrozis evreleri arasında ortalama ADC değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı

( $p < 0,05$ ). Hafif fibrozis grubunda, kontrol grubuna göre farklılık izlenmekle beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yine F1, F2 ve F3 grupları arasında da farklılık mevcut olmakla beraber bu farklılık ta istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır ( $p > 0,05$ ). Bu durumun gruplardaki hasta sayısının az olmasından kaynaklanabileceğini düşünüyoruz. Daha yüksek hasta sayısı ile yapılacak çalışmalarda daha iyi sonuçlar elde edilebileceğini düşünüyoruz. F3 grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ( $p < 0,05$ ). F4 grubu hem kontrol grubuna hemde F1 fibrozis grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ( $p < 0,05$ ). Dolayısıyla ileri evre fibrozis ile hafif evre fibrozis arasında anlamlı farklılığı oluşturan F4 grubu idi. F3 ve F4 grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi.

Çalışmamızda hafif fibrozis grubu hastalarda ölçülen ADC değeri kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştu; ancak fark anlamlı değildi. Bunu evre 1 ve 2 de oluşan fibrozis miktarıyla açıklayabiliriz; evre fibrozisin varlığı ve yaygınlığının göstergesidir. Fibrozis kronik hepatitlerde portal alandan başlar, bu nedenle evre 1 ve 2 de portal ve periportal fibrozis vardır. Evre 3 de ise oluşan köprüleşme nekrozları karaciğer parankim çatısını bozmaktadır.

Taouli ve ark (35,36), yaptıkları çalışmada hepatic ADC değerinin evre 3 hepatic fibrozis için anlamlı parametre olduğunu, sensitivitesinin ve spesifitesinin %83 olduğunu rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, evre 3' te ölçtüğümüz ADC değerleri kontrol grubundan, evre 4' de ölçtüğümüz ADC değerleri hem kontrol grubundan hemde F1 grubundan daha düşüktü ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,05$ ).

Çalışmamızda dalak ortalama ADC değerleri hasta grubunda kontrol grubundan daha yüksekti ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p = 0,001$ ). Evrelere göre değerlendirdiğimizde dalak ortalama ADC değeri hafif fibrozis grubunda (F1,F2), kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. Ancak ileri derece fibrozis (F3, F4) grubunda hem kontrol grubuna hemde hafif fibrozis grubuna (F1, F2) göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi ( $p < 0,05$ ). KC ortalama ADC değerleri F3 grubunda hafif fibrozis grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken, dalak ortalama ADC değerleri F3 grubunda hafif fibrozis grubuna göre anlamlı farklılık göstermiştir ( $p < 0,05$ ). Dolayısıyla F3 fibrozis evresinin F2 evresinden ayrılmasında dalak ortalama ADC değeri ölçümü

karaciğer ADC ölçümünden daha iyi bir parametre olabilir. Bununla birlikte F1 evresinin F2 evresinden ayrılmasında ve F3 evresinin F4 evresinden ayrılmasında başarı sağlayamamıştır ( $p>0,05$ ). Kronik KC hastalığında dalak ADC değerinin ölçümü ile ilgili daha önce yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Dalak ADC ölçümü kronik karaciğer hastalarında umut vaad edici bir parametre gibi görülmekte, daha ileri çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

Fibrozise bağlı gelişen rejenerasyon nodüllerinin, Hepatik venöz dalların kompresyonuna yol açması sonucu karaciğer kan direnancının bozulması, portal ve splenik venede akım direncini artırır (37). Böylece dalakta konjesyon gelişir ve hücreler arası mesafe genişler. Dalaktaki ADC artışının intersellüler mesafenin genişlemesine bağlı su moleküllerinin difüzyonunun artması sonucu geliştiği düşünülmektedir.

Kronik KC hastalığında KC ve dalak volümünün BT ile ölçümü konusunda bildirilmiş birkaç çalışma bulunmakla beraber bunların çoğu non-viral hepatitli hastalarda yapılmıştır. Wei Xia LI ve arkadaşları (25) viral hepatitli hastalarda çok kesitli bilgisayarlı tomografi (ÇKBT) ile yaptıkları çalışmada total karaciğer hacminin kronik KC hastalığında kontrol grubuna göre azalmış olduğunu dalak hacminin ise arttığını bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda KC volümünün kronik KC hastalığında ( $1440 \pm 292 \text{ cm}^3$ ) kontrol grubuna ( $1573 \pm 167 \text{ cm}^3$ ) göre azalmış olduğunu ( $p=0,014$ ), dalak volümünün ( $354 \pm 168 \text{ cm}^3$ ) ise kontrol grubuna ( $250 \pm 72 \text{ cm}^3$ ) göre artmış olduğunu ( $p=0,000$ ) bulduk.

Wei Xia LI ve arkadaşlarının (25) yaptığı çalışmada ayrıca karaciğer hacminin fibrozis evresinin artmasıyla azaldığı bildirilmektedir. Çalışmada 63 kronik viral hepatit hastasının karaciğer biyopsisi sonuçları ishak sınıflamasına göre değerlendirilmiş ve evre 0-2 hafif fibrozis grubu, evre 3-6 ileri fibrozis grubu olarak gruplandırılmıştır. Ayrıca biyopsi yapılmamış 24 hastadan oluşan siroz grubu çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışmada kontrol grubu ile fibrozis grupları ve siroz grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu, ancak hafif fibrozis grubu ile ileri fibrozis grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda ise kontrol grubu ile hafif fibrozis grubu arasında farklılık izlenmedi ( $p>0,05$ ); ancak ileri derece fibrozis grubu ile hem kontrol grubu arasında hem de hafif fibrozis grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ( $p<0,005$ ).

Karaciğer hacminin azalmasının hepatosit hasarı nedeniyle hepatositlerin sayısının azalması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, hasarlı bölgelerdeki karaciğer sinüzoidlerinde ekstrasellüler matriks artışı ve orijinal gevşek bazal membran benzeri matris yerine çok daha yoğun, sert ve kollajenden zengin (özellikle kollajen tip I, III ve IV) (114,115) matrisin gelmesi gibi matriks içerik değişiklikleri de karaciğer parankiminde kontraksiyona yol açarak karaciğer hacmini azaltabilir.

Yine Wei Xia LI ve arkadaşlarının (25) yaptığı çalışmada dalak hacminin fibrozis düzeyinin artması ile arttığı, bu artışın kontrol grubu ile hafif fibrozis grubu ve ileri derece fibrozis grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ancak tüm bu gruplarla siroz grubu arasında anlamlı farklılık olduğu bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda ise kontrol grubu ile hafif fibrozis grubu arasında anlamlı farklılık izlenmezken ( $p>0,05$ ), ileri derece fibrozis grubu ile hem hafif fibrozis grubu hemde kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. İleri derece fibrozis grubu kendi içerisinde karşılaştırıldığında F3 grubu ile F4 grubu arasında anlamlı farklılık olduğu görüldü ( $p<0,005$ ). Yine F3 grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu.

Dalak volüm artışı portal hipertansiyona bağlı olabilir. Fibroze bağlı gelişen rejenerasyon nodüllerinin, Hepatik venöz dalların kompresyonuna yol açması sonucu karaciğer kan direnajının bozulması, portal ve splenik vende akım direncini artırır (37). Böylece dalakta venöz göllenmeye bağlı hacim artışı ortaya çıkar.

Bizim çalışmamızda dalak hacminin karaciğer hacmine oranı (Sp/KC) fibrozis derecesinin artması ile artış göstermiştir. Bu artış kontrol grubu ile hafif fibrozis grubu arasında anlamlı değilken ( $p>0,05$ ) ileri evre fibrozis ile kontrol grubu ve hafif fibrozis grubu arasında istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ). Wei Xia LI ve arkadaşlarının (25) yaptığı çalışmada ise kontrol grubu ile karaciğer fibrozis ve sirozis grupları arasında anlamlı farklılık olduğu bildirilmektedir. Dalak hacminin karaciğer hacmine oranı hem dalakta gelişen volüm artışı hemde karaciğerdeki volüm azalmasına bağlı olarak, özellikle F3 ve F4 fibrozis gruplarında kontrol grubu ve hafif fibrozis grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi. F3 ve F4 grubu kendi aralarında karşılaştırıldığında yine istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu.

Çalışmamızda birkaç tane kısıtlayıcı faktör vardı. Bunlardan birincisi, hasta ve kontrol grubu sayısı idi. İkincisi, kardiyak ve abdominal hareketlere bağlı oluşan artefaktlar S/ N oranını azaltmakta idi. Üçüncüsü, hepatik perfüzyonda oluşabilecek azalma ADC değerlerinde düşmeye neden olabilmektedir. Hepatik perfüzyonun ADC üzerindeki etkisinin ölçülmesi çalışmayı daha güvenilir kılacaktır. Dördüncüsü, ROI ile yapılan ADC ölçümü, biyopsi yapılan alandan da ölçülerek bir korelasyon yapılmamıştır. Böylece periportal ve periferik alanlardaki ADC değerlerindeki farklılık analiz edilememiştir. Kontrol grubuna karaciğer biyopsisi yapılmaması bir diğer kısıtlayıcı faktördür. Daha sonra yapılacak çalışmalarda hasta ve kontrol grubu sayısının artırılması ve özellikle S/N oranının artırılması için 3T MR kullanılması daha iyi olacaktır.

## 6. SONUÇ

Çalışmamızda, kronik viral hepatitli hastalarda, hepatik fibrozisin tesbitinde ADC değeri ölçümünün umut vaad eden bir parametre olabileceği sonucuna vardık. Özellikle evre 3 ve 4 hepatik fibrozislerde KC ADC değeri kontrol grubuna göre düşük, dalak ADC değeri ise kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. KC ve dalak hacimleri de hepatik fibrozisli hastalarda kontrol grubuna göre farklılık göstermiş olup, KC hacmi kontrol grubuna göre azalmış, dalak hacmi ise artmıştır. Hepatik fibrozis derecesinin belirlenmesinde ise volum değerleri ve dalak ADC değeri KC ADC ölçümüne göre daha başarılı bulunmuştur. F2 fibrozis grubunun, kontrol grubu ve F1 grubundan ayrılmasında incelenen yöntemlerden hiçbiri arzulanan başarıyı sağlayamamakla beraber daha yüksek hasta popülasyonlarıyla yapılacak KC ADC ölçümü çalışmalarının bu konuda başarıya ulaşabileceklerini düşünüyoruz. F3 grubunun F1 ve F2 grubundan ayrılmasında dalak ADC değeri, KC hacmi, dalak hacmi ve Sp/KC'nin başarılı sonuç verdiği düşünülmektedir. F4 fibrozis grubunun kontrol ve F1 gruplarından ayrılmasında tüm parametreler başarılı gibi görünmektedir. F4 grubunun F3 grubundan ayrılmasında sadece dalak hacmi ve dalak hacminin KC hacmine oranı başarılı olurken, F4 grubunun F2 grubundan ayrılmasında KC ortalama ADC değeri dışındaki tüm parametreler başarılı olmuştur. Sonuç olarak kronik KC hastalığında fibrozis düzeyinin belirlenmesinde KC ve dalakta yapılacak ADC değeri ve hacim ölçümlerinin yol gösterici olabileceği düşünülmüştür.



## 7. KAYNAKLAR

1. Tabak F, Balık İ. Viral Hepatit 2009. 139,183,283,295,310.
2. Rantala M, van de Laar MJ. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe - a review. *Euro Surveill* 2008 May 22;13(21). pii: 18880
3. Jules L Dienstag. Hepatitis B Virüs Infection (review article). *N Engl J Med* 2008;359:1486-500.
4. Lavanchy D. Hepatitis B virüs epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004;11(2):97-107.
5. Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatology* 2008 Jan; 48:148- 62.
6. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S: Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001, 344:495-500
7. Dienstag J: The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36: 152-160
8. Campbell MS, Reddy KR Review article: The evolving role of liver biopsy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:249-259
9. Solis Herruzo JA. Current indications of liver biopsy. *Rev. Esp Enferm Dig* 2006;98:122-139
10. Garcia-Tsao G, Boyer JL. Outpatient Liver Biopsy: How safe is it? *Ann Intern Med* 1993;118:150-153
11. Sparchez Z. Complications After Percutaneous Liver Biopsy in Diffuse Hepatopathies. *Rom J Gastroenterol* 2005;14: 379 -383
12. Castera, L, Negre I, Samii K, Buffet C. Pain experienced during percutaneous liver biopsy [letter]. *Hepatology* 1999; 30: 1529
13. Hegarty J E, Williams R. Liver biopsy: Techniques, clinical applications, and complications. Regular review. *BMJ* 1984;288:1254 -1255
14. Riley TR. How often does ultrasound marking change the liver biopsy site? *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3320 -3322
15. Bhat V, Bhat M. Hepatic fibrosis: novel strategies in detection and therapy. *McGill J Med* 2008;11:38-40.
16. Imbert -Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patient with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet* 2001; 357:1069-1075.
17. Sebastiani G, Vario A, Guido M, et al. Stepwise combination algorithms of noninvasive markers to diagnose significant fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006;44:686-93.
18. Lucidarme O, Baleston F, Cadi M, et al. Noninvasive detection of liver fibrosis: is superparamagnetic iron oxide particle-enhanced MR imaging a contributive technique? *Eur Radiol* 2003;13:467-74.

19. Yin J, Talwalkar K, Glaser A, et al. Assessment of hepatic fibrosis with magnetic resonance elastography. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;10:1207–13.
20. Ito K, Mitchell DG, Hann HW, et al. Viral induced cirrhosis: grading of severity using MR imaging. *Am J Roentgenol* 1999;173:591–6.
21. Mitchell D, Navarro V, Herrine S. Compensated hepatitis C: unenhanced MR imaging correlated with pathologic grading and staging. *Abdom Imaging* 2008;33:58–64.
22. Chen J, Chai J, Shen W. Magnetization transfer contrast imaging of liver fibrosis. *Hepatogastroenterology* 1999;46:2872–7.
23. Semelka RC, Chung JJ, Hussain SM, et al. Chronic hepatitis: correlation of early patchy and late linear enhancement patterns on gadolinium-enhanced MR images with histopathology initial experience. *J Magn Reson Imaging* 2001;13:385–91.
24. Aguirre D, Behling C, Alpert E, et al. Liver fibrosis: noninvasive diagnosis with double contrast material-enhanced MR imaging. *Radiology* 2006;239:425–37.
25. Li WX, Zhao XT, Chai WM, Zhu NY, Du LJ, Huang W, Ling HW, Chen KM & Xie Q. Hepatitis B virus-induced liver fibrosis and cirrhosis: The value of liver and spleen volumetry with multi-detector spiral computed tomography. *Journal of Digestive Diseases* 2010; 11; 215–223
26. Foucher J, Chanteloup E, Vergniol J et al. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut* 2006; 55: 403–8.
27. Nquyen-Khac E, Capron D. Noninvasive diagnosis of liver fibrosis by ultrasonic transient elastography (FibroScan). *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18: 1321–5.
28. Bernatik T, Strobel D, Hahn EG, Becker D. Doppler measurements: a surrogate marker of liver fibrosis? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 383–7.
29. Honda H, Onitsuka H, Masuda K, Nishitani H, Nakata H, Watanabe K. Chronic liver disease: value of volumetry of liver and spleen with computed tomography. *Radiat Med* 1990; 8: 222–6.
30. Zhou XP, Lu T, Wei YG, Chen XZ. Liver volume variation in patients with virus-induced cirrhosis: findings on MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189: 153–9.
31. Boulanger Y, Amara M, Lepanto L, et al. Diffusion-weighted MR imaging of the liver of hepatitis C patients. *NMR Biomed* 2003;16:132–6.
32. Aube C, Racineux PX, Lebigot J, et al. Diagnosis and quantification of hepatic fibrosis with diffusion weighted MR imaging: preliminary results. *Radiol* 2004;85:301–6.
33. Girometti R, Furlan A, Bazzocchi M, et al. Diffusion-weighted MRI in evaluating liver fibrosis: a feasibility study in cirrhotic patients. *Radiol Med* 2007;112:394–408.
34. Annet L, Peeters F, Abarca-Quinones J, et al. Assessment of diffusion-weighted MR imaging in liver fibrosis. *J Magn Reson Imaging* 2007;25:122–8.
35. Taouli B, Tolia AJ, Losada M, et al. Diffusion-weighted MRI for quantification of liver fibrosis: preliminary experience. *Am J Roentgenol* 2007;189:799–806.
36. Taouli B, Chouli M, Martin AJ, et al. Chronic hepatitis: role of diffusion-weighted imaging and diffusion tensor imaging for the diagnosis of liver fibrosis and inflammation. *J Magn Reson Imaging* 2008;28:89–95.

37. Popper H. Pathologic aspects of cirrhosis. A review. *Am J Pathol* 1977; 87: 228–64.
38. Kıyan M. Viroloji: HBV enfeksiyonu. Kılıçturgay K (Eds). *Viral Hepatit* 98. 1998;66-94
39. Robinson WS. Hepatitis B virus and hepatitis D virus. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5th Ed, New York: Churchill Livingstone, 2000: 1652-85
40. Horvat RT, Tegtmeier GE. Hepatitis B and D Viruses. Murray P, Baron E, Jorgensen J, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (Eds). *Manuel of Clinical Mikrobiology*. 8. Edition. 2003;1464- 1479
41. Badur S. Viral hepatitler (HAV, HBV, HDV). Ustaçelebi Ş, Abacıoğlu H, Badur S (Eds). *Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji*, Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 175-202
42. Hollinger FB. Hepatitis B virus. Fields BN, Knipe DM, Howley PM (Eds). *Fields Virology*, 3rd Ed, Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996: 2738-61
43. Shaw-Stiffel TA. Chronic hepatitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R *Principles of infectious Diseases*. New York: Churcill Livingstone; 2000:1297-1333
44. Curry MP, Chopra S. Acute Viral Hepatitis. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone. 2005:1426-1441
45. Taşyaran MA. HBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi. Tekeli E, Balık İ (Eds). *Viral Hepatit 2003*. Viral hepatitle Savaşım Derneği, Ankara 2003:121-128
46. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection,disease burden, and vaccine prevention. *J Clin Virol* 2005;34 (supp1):1–3
47. Taşyaran MA. HCV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi.In: Kılıçturgay K.(Eds). *Viral Hepatit 98*. Viral hepatitle Savaşım Derneği. İstanbul: Deniz Ofset 1998:94-100
48. Aydın K. Akut Viral Hepatitlerde Epidemiyoloji.In: Köksal İ. (Eds). *Viral Hepatitlerde Yenilikler*. Karadeniz Teknik Üniversitesi Matbaası, Trabzon 1998:43 57
49. Akçam FZ. Hepatit B Virüsü Enfeksiyonu. *Sted*. 2003;12 (6):211
50. Taşyaran MA. HBV Enfeksiyonu Epidemiyolojisi. In: Tekeli E, Balık İ (Eds). *Viral Hepatit 2003: Viral hepatitle Savaşım Derneği*, Ankara 2003. 121-128.
51. Balık İ. Hepatit B Epidemiyolojisi. In: Kılıçturgay K (Eds).*Viral Hepatit'94*. Viral Hepatitle Savaşım Derneği. İstanbul 1994.Nobel Tıp Kitabevleri.91-101
52. Robinson WS. Hepatitis B virus and hepatitis D virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds). *Principles and Practise of Infectious Diseases*. 4 Edition. NewYork: Churchill Livingstone, 1995; 1406-1439
53. Bilgiç A, Özacar T. Hepatit B Virüsü. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (Eds). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. Nobel Tıp Kitabevi. 2002:1350-1370
54. Özdemir D, Balık İ. Ülkemizde Hepatit B Virüsü (HBV) Genotip Dağılımı. *Viral Hepatit Derg* 2002;1:451-454
55. Leblebicioğlu H. Hepatit B Virus Mikrobiyolojisi, Patogenez Epidemiyoloji, Klinik, Tedavi ve Korunma. In: Usluer G (Eds). *A'dan Z'ye Akut Viral Hepatitler*. Modern Tıp Seminerleri. Güneş Kitabevi, Ankara 2002:16-23

56. Bilgiç A, Özacar T. Hepatit B Virusu. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitabevi. 2002:1350-1370
57. Thomas DL, Ray SC, Lemon SM. Hepatitis C. In: Mandell GL, Bennett JE and Dolin R (Eds). Principles and Practice of Infectious Diseases, 6 th. ed. Philadelphia, Churchill Livingstone 2005: 1950-1981
58. Marcus EL, Tur-Kaspa R. Chronic hepatitis C virus infection in older adults. Clin Infect Dis 2005; 41: 1606-1612
59. Kılıçturgay K: Viral Hepatit İmmünopatogenez. In: Tekeli E, Balık İ (Eds). Viral hepatit 2003. Viral hepatitle Savaşım Derneği, Ankara 2003:315-318
60. Wai CT and Lok AS. Treatment of Hepatitis B. J Gastroenterol 2002;37:771-778
61. Leblebicioğlu H. A'dan E'ye Akut Viral Hepatitler: Klinik. In: Uzun Ö, Ünal S (Eds). Güncel Bilgiler Işığında İnfeksiyon Hastalıkları II. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 2002:567-571
62. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2001;345: 41-52
63. Türkoğlu S. Hepatit C Virüsü Viroloji ve Seroloji. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Eds) Viral Hepatit 2007. Viral Hepatitle Savaşım Derneği. İstanbul: Oban matbaası. 2007: 227-228
64. Chan S-W, McOmish F, Holmes E C, et al. Analysis of a new hepatitis C virus type and its phylogenetic relationship to existing variants. J Gen Virol 1992;73: 1131-1141
65. Shuhart MC, Gretch DR. Hepatitis C and G viruses. Murray P, Baron E, Jorgensen J, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC (Eds). Manual of Clinical Microbiology. 8. Edition. 2003;1480- 1494
66. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Acute Viral Hepatitis. In: Hauser K, Longo B, Jameson F (Eds). Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th ed. New York, McGraw-Hill 2005: 1822-1838
67. Manns MP, Mc Hutchison JG, Gordon SL, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha- 2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. Lancet 2001;358: 958-965
68. Zarski JP, Mc Hutchison J, Bronowicki JP, Sturm N, Garcia- Kennedy R, Hodaj E, Truta B, Wright T, Gish R. Rate of natural disease progression in patients with chronic hepatitis C. J Hepatol 2003 Mar; 38:307-14.
69. Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. Ann Intern Med 2000 Feb 15; 132:296-305.
70. Quer J, Esteban J. Epidemiology. In: Thomas HC, Lemon S, Zuckerman AJ (Eds). Viral hepatitis. Third Edition. Massachusetts, Blackwell Publishing. 2005: 407-425
71. Di Bisceglie AM. Hepatitis C. Lancet 1998; 351: 351-55
72. Tabak F. Virus Hepatitlerinin Epidemiyolojisi. İn: Yücel A, Tabak F (Eds). Günümüzde Virus Hepatitleri. İstanbul Bulaşıcı Hastalıklar Savaşım Derneği 1998;11: 21-30
73. Sünbül M. HCV Enfeksiyonunun Epidemiyolojisi ve Korunma. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Eds) Viral Hepatit 2007. Viral Hepatitle Savaşım Derneği. İstanbul: Oban matbaası 2007:207

74. Leao JC, Teo CG, Porter SR. HCV infection: aspects of epidemiology and transmission relevant to oral health care workers. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2006; 35: 295–300
75. Hardikar W. Hepatitis C in childhood. *J Gastroenterol and Hepatol.* 2002;17: 476–481
76. Akkız H. Epidemiyoloji ve Korunma. In: Tekeli E, B (70) Balık İ. Hepatit B Epidemiyolojisi Viral Hepatitle Savaş Derneği. 1. Baskı. Ankara. 2003: 199-221
77. Steven K. Herrine, MD. Approach to the Patient with Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Ann Intern Med* 2002;136:747-757
78. Akıncı E, Bodur H. HCV Enfeksiyonunda Klinik ve Tanı. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E Viral Hepatit 2007. Viral Hepatitle Savaş Derneği. İstanbul: Oban matbaası 2007:217
79. Thomas DL, Ray SC, Lemon SM. Hepatitis C. In: Mandell GL, Bennett JE and Dolin R (Eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6 th. ed. Philadelphia, Churchill Livingstone 2005: 1950-1981
80. World Health Organization, Geneva. *Weekly Epidemiological Record.* 1997;72:341-348
81. Akkız H. Epidemiyoloji ve Korunma (HCV) İn: Tekeli E, Balık İ (Eds). Viral hepatit 2003. Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Ankara 2003: 199-221
82. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Chronic hepatitis In: Hauser K, Longo B, Jameson F (Eds).
83. Kuntz E. Kuntz HD. *Hepatology Kuntz*. 2nd. Edition. Springer Medizin Verlag printed in Germany 2006. Liver Biopsy And Laporoscopy;7 P:142-166
84. Sherlock S, Dooley J, eds, *Disease of The Liver and Biliary System*, 11 th. Edition, Blackwell Publishing, Italy 2002 Chapter;3 P:37 46
85. Strassburg CP. And Manns MP. Approaches to Liver Biopsy Techniques- Revisited. *Semin Liver Dis* 2006; 26:318-327
86. The French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variation in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994;20:5–20.
87. Siegel CA, Silas AM, Leeuwen DJ, Suriawinata AA. Liver biopsy 2005: When and How? *Cleveland Clin Journal of Med* 2005; 72:199 -223
88. Gondal R. Evaluating liver disease in chronic viral hepatitis: indication and role of liver biopsy. *J Gastroenterol and Hepatol* 2004;19:338-341
89. Sheela H, Seela S, Caldwell C, Boyer JL, Jain D. Liver Biopsy: Evolving role in the new millennium. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39:603-610
90. Pokorny CS, Waterland M. Short-Stay, out-of-hospital, radiologically guided liver biopsy. *MJA* 2002;176: 67-69
91. Janes CH, Lindor KD. Outcome of patients hospitalized for complications after outpatient liver biopsy. *Ann Intern Med* 1993; 118: 96
92. Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF). *Hepatology* 2000 Sep; 32:477-81.
93. Gilmore IT, Burroughs A, Murray-Lyon IM, Williams R, Jenkins D, Hopkins A. Indications, methods, and outcomes of percutaneous liver biopsy in England and Wales: an audit by the British Society of gastroenterology and Royal College of Physicians of London. *Gut* 1995 Mar; 36(3):437-41.

94. Grant A, Neuberger J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. *British Society of Gastroenterology. Gut* 1999; 45:IV1-IVII
95. Tuncel E. *Klinik Radyoloji* 2008; 106-152, 520
96. Oyar O, Gülsoy UK. *Tıbbi Görüntüleme Fiziği* 2003; 281-366. 62
97. Grossman CB. *Physical Principles of Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging* In: Grossman CB. *Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography of the Head and Spine*. 2nd edition. Williams&Wilkins 1996; 10-58.
98. Poe LB,Manziona JV, Wasenko JJ, Kellman RM, Acute İnternal juguler vein thrombosis associated with pseudoabscess of the retropharyngeal space. *JNR Am J Neuroradiol* 1995;164:892-6
99. Mukherji SK.Pharynx. In: Som PM,Curtin HD eds. *Head and Neck Imaging*.4th ed. St. Louis: Mosby; 2003.p.1513.
100. Signal R. Infrahyoid neck. *Radiol Clin North Am* 1998;36:781-99
101. Davis WL,Harnsberger HR,Smoker WR, Watanabe AS.Retropharyngeal space: evaluation of normal anatomy and disease with CT and MRI. *Radiology* 1990; 174:59-64
102. Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S47–56.
103. Afdhal NH, Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1160–74.
104. Theilmann RJ, Ranger-Moore J, Stopeck A, Outwater E, Borders R, Gillies RJ. Reproducibility of ADCw in diffusion-weighted MR imaging of the liver. *Proc. Int. Soc. Magn. Reson. Med.* 2002; 10: 1943
105. Naganawa S, Kawai H, Fukatsu H, Sakurai Y, Aoki I, Miura S, et al. Diffusion-weighted imaging of the liver: technical challenges and prospects for the future. *Magn Reson Med Sci* 2005;4:175-186.
106. Koinuma M, Ohashi I, Hanafusa K, Shibuya H. Apparent diffusion coefficient measurements with diffusion-weighted magnetic resonance imaging for evaluation of hepatic fibrosis. *J Magn Reson Imaging* 2005; 22:80–85.
107. Bruegel M, Holzapfel K, Gaa J, et al. Characterization of focal liver lesions by ADC measurements using a respiratory triggered diffusion-weighted singleshot echo-planar MR imaging technique. *Eur Radiol* 2008;18:477–85.007;25:122-128.
108. Gourtsoyianni S, Papanikolaou N, Yarmenitis S, et al. Respiratory gated diffusion-weighted imaging of the liver: value of apparent diffusion coefficient measurements in the differentiation between most commonly encountered benign and malignant focal liver lesions. *Eur Radiol* 2008;18: 486–92.
109. Guan S, Zhou K, Zhao W. DWMRI in the diagnosis of diffuse liver disease in rats. *Chinease Medical journal* 2005;118:639-644
110. Standish RA, Cholongitas E, Dhillon A, et al.Anappraisal of the histopathological assessment of liver fibrosis. *Gut* 2006;55:569–78.
111. Hsu FO, Chiou YY, Chen CY, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the liver in hepatitis B patients with Child-Pugh a cirrhosis. *Kaohsiung J Med Sci* 2007; 23:442–446.
112. Talwalkar JA.Meng Yin. MRI of Hepatic Fibrosis: E merging Clinical Applications 2008;12:1744-1746.

113. Lewin M, Poujol-Robert A, Boëlle PY, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007; 46:658–665.
114. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005;115:209–18.
115. Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, and integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000; 275: 2247–50.