

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KRONİK HEPATİTE BAĞLI GELİŞEN KARACİĞER HASARININ
KONVANSİYONEL DİFÜZYON VE DİFÜZYON TENSÖR MR
GÖRÜNTÜLEME İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mesude TOSUN

**Radyodiagnostik Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi**

2012

KOCAELİ

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KRONİK HEPATİTE BAĞLI GELİŞEN KARACİĞER HASARININ
KONVANSİYONEL DİFÜZYON VE DİFÜZYON TENSÖR MR
GÖRÜNTÜLEME İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mesude TOSUN

Radyodiagnostik Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Nagihan İNAN GÜRÇAN

Anabilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Ali DEMİRCİ

Etik kurul onay no: KAEK 14/6 proje no: 2011/46

2012

KOCAELİ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	I
TABLolar DİZİNİ	III
ŞEKİLLER DİZİNİ	IV
KISALTMALAR DİZİNİ	V
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KARACİĞER	3
2.1.1. Histolojisi	3
2.1.2. Anatomisi	5
2.2. KRONİK VİRAL HEPATİTLER	6
2.2.1. Fibrozis mekanizması	7
2.2.2. Karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesi	10
2.2.2.1. Karaciğer İğne Biyopsisi	10
2.2.2.2. Histopatolojik sınıflama	11
2.3. KARACİĞER GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ	11
2.3.1. Ultrasonografi	11
2.3.2. Bilgisayarlı Tomografi	13
2.3.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme	15
2.3.3.1. Konvansiyonel MRG	16
2.3.3.2. Difüzyon MRG	17

2.3.3.3. DTG	19
2.3.3.4. DAG ile DTG arasındaki temel farklar	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. HASTALAR	24
3.2. MRG	25
3.3. DEĞERLENDİRME	27
3.3.1. Histopatolojik Değerlendirme	27
3.3.2. Radyolojik Değerlendirme	29
3.3.2.1. Kalitatif Değerlendirme	29
3.3.2.2. Kantitatif Değerlendirme	29
3.3.3. İstatistiksel değerlendirme	32
4. BULGULAR	33
4.1. Kalitatif MRG bulguları	33
4.2. Kantitatif DAG ve DTG bulguları	33
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	55
7. ÖZET	57
8. ABSTRACT	59
9. KAYNAKLAR	61

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Grupların sayı, cinsiyet, virüs tipine göre dağılımı	24
Tablo 2. Çalışmada kullanılan rutin MRG sekansları ve parametreler	26
Tablo 3. Çalışmada kullanılan DAG ve DTG sekansları ve parametreler	26
Tablo 4. Olguların fibrotik evreye göre dağılımı	27
Tablo 5. Olguların Nekroinflamatuvar aktivite skoruna göre dağılımı	27
Tablo 6. METAVIR skorlama sistemi	28
Tablo 7. Konvansiyonel MRG sekanslardaki radyolojik bulgular	33
Tablo 8. Konvansiyonel Difüzyon ağırlıklı görüntüleme bulguları	34
Tablo 9. Difüzyon tensör görüntüleme bulguları	34
Tablo 10. Fibrotik evrelere göre ADC, D ve FA değerleri	35
Tablo 11. Nekroinflamatuvar aktivite derecesine göre ortalama ADC değerleri	36
Tablo 12. Konvansiyonel difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve difüzyon tensör görüntüleme parametreleri ile fibrotik evre arasındaki korelasyon analiz sonuçları	37
Tablo 13. Konvansiyonel difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve difüzyon tensör görüntüleme bulguları ile nekroinflamatuvar skoru arasındaki korelasyon	37
Tablo 14. ROC eğrilerinden elde edilen optimal eşik değer noktalarına göre duyarlılık ve özgüllük değerleri	38

ŞEKİLLER DİZİNİ

		Sayfa No
Şekil 1.	Karaciğerin anatomisi ve histolojisi	4
Şekil 2.	Karaciğer histolojisi	5
Şekil 3.	Karaciğer fibrozisi	9
Şekil 4 a-h.	Konvansiyonel DAG'lerin ve DTG'lerin kantitatif değerlendirilmesi.	30-31
Şekil 5.	Konvansiyonel DAG ve DTG'lerden elde edilen kantitatif parametrelerin ROC analiz eğrisi	38
Şekil 6 a-h.	37 yaşında sağlıklı erkek hasta	39-40
Şekil 7 a-h.	45 yaşında, HBV'ye bağlı kronik hepatitli fibrozis evresi 1, NİA derecesi 2 olan kadın hasta	41-42
Şekil 8 a-h.	24 yaşında, HBV'ye bağlı kronik hepatitli fibrozis evresi 2, NİA derecesi 3 olan erkek hasta	43-44
Şekil 9 a-h.	37 yaşında, HCV'ye bağlı kronik hepatitli fibrozis evresi 3, NİA derecesi 3 olan erkek hasta	45-46
Şekil 10 a-h.	65 yaşında, HCV'ye bağlı kronik hepatitli fibrozis evresi 4, NİA derecesi 3 olan erkek hasta	47-48

KISALTMALAR DİZİNİ

ADC	Apparent diffusion coefficient
BT	Bilgisayarlı Tomografi
ÇKBT	Çok kesitli Bilgisayarlı Tomografi
D	Difüzyon tensör görüntülemeden elde edilen görünen difüzyon katsayısı
DAG	Difüzyon ağırlıklı görüntüleme
DTG	Difüzyon tensör görüntüleme
EM	Ekstrasellüler matriks
EPI	Echo planar imaging: Eko-planar görüntüleme
F	Fibrozis
FA	Fraksiyonel Anizotropi
FLN	Fibrolobüler nekroz
FOV	Field of View: görüntü alanı
GRE	Gradyent Eko
GYN	Güve yeniği nekrozu
HARDI	High angular resolution diffusion weighted imaging
HBV	Hepatit B virusu
HCV	Hepatit C virusu
HCC	Hepatosellüler kanser
HSH	Hepatik stellate hücreler
HU	Hounsfield Unit
İ.V.	İntravenöz
MMP	Matriks metalloproteinazları
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NİA	Nekroinflamatuvar aktivite
PHT	Portal hipertansiyon
PROPELLER	Periodically Rotated Overlapping Parallel Lines with Enhanced Reconstruction

RA	Rölatif anizotropi
RF	Radyofrekans
ROC	Receiver Operating Characteristics
ROI	Region of Interest: ilgi alanı
SE	Spin Eko
SENSE	Paralel görüntüleme Sensitivity Encoding for Fast MRI
Sİ	Sinyal İntensitesi
SNR	Signal Noise Rate: sinyal gürültü oranı
SPAIR	Spectral Adiabatic Inversion Recovery
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SSEPI	Single shot echo planar görüntüleme
Ssh TSE	Single shot turbo spin eko
T	Tesla
T1-A	T1 ağırlıklı görüntü
T2-A	T2 ağırlıklı görüntü
TE	Time to Echo: Eko zamanı
TFE	Turbo Field Echo
THRIVE	High Rezolution Isotropic Volume Examination
TIMP	Tissue inhibitor of metalloproteinase: Matriks metalloproteinazların doku inhibitörleri
TR	Time to Repetition: Yineleme zamanı
TSE	Turbo Spin Eko
USG	Ultrasonografi
VR	Volume Ratio: Oylum oranı

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Temel olarak karaciğeri hedef alan kronik viral hepatit tüm dünyanın en önemli sağlık problemleri arasında yer alır. Hepatit enfeksiyonunun yaygınlığının yanı sıra ciddi morbidite ve mortalite verileri tedavisinin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir (1). Kronik Hepatit B virüsü (HBV) ve Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonlarında tedavi endikasyonlarının tespit edilebilmesi için doğru tanı testlerine gereksinim vardır.

Kronik viral hepatitler ile oluşan karaciğer enfeksiyonlarının en önemli komplikasyonu fibrozis ve sirozdur. Karaciğer fibrozisi, kronik hasarın bir sonucudur. Karaciğer hasarının direkt göstergesi olması dışında, hepatosellüler fonksiyon bozukluğu ve portal hipertansiyon patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle klinik olarak fibrozisin miktarını ve progresyon durumunu bilmek, hastalığın şiddetini, prognozunu, tedavi kararını ve tedavi cevabını takip etmede en önemli veridir. Son yıllara kadar kronik karaciğer hastalıklarının evre ve derecesini belirlemede altın standart olarak önerilen yöntem fibrozis düzeyinin histolojik olarak belirlenebildiği karaciğer biyopsisidir ve kronik viral hepatitli hastaların takibinde önerilmektedir (2). Biyopsinin tedavi öncesi yapılmasındaki temel hedef tedaviden fayda görmesi beklenen grubu (orta derecede inflamasyon ve ileri derecede fibrozisli) belirlemektir. Aynı zamanda diğer karaciğer hastalıklarının ekarte edilmesini de sağlamaktadır. Karaciğer biyopsisinin komplikasyonları, örnekleme hatası ve patolojik değişkenliği olmak üzere üç ana kısıtlaması mevcuttur (3). Özellikle komplikasyonlar nedeniyle biyopsinin yerini alabilecek invaziv olmayan testler günümüzde önem kazanmaktadır.

Son zamanlarda, kronik hepatitli hastaların karaciğer biyopsisi yapılmadan da izlenebileceği ve biyopsiye alternatif olarak fibrozis miktarını ölçen, invaziv olmayan tanı yöntemlerinin geliştirilmesi gerekliliği üzerinde durulmaktadır. Karaciğer biyopsisine alternatif olabilecek çok sayıda biyokimyasal ve morfolojik fibrozis belirteçleri ile çeşitli görüntüleme yöntemleri üzerinde araştırmalar yapılmaktadır.

Karaciğer görüntülemesinde manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) önemi gün geçtikçe artmaktadır. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ise tek bir nefes tutma süresinde elde edilebilen, kontrast kullanımına gerek olmayan bir MRG tekniği olup hücre organizasyonu, mikrostrüktürü ve mikrosirkülasyonu gibi dokuların biyofizik özellikleri hakkında bilgi vermektedir. Su moleküllerinin difüzyon özelliklerine dayanarak invaziv olmayan bir yöntem ile biyolojik dokuların karakterizasyonunu sağlar. Eko-planar görüntüleme (EPI) gibi hızlı görüntüleme sekanslarının geliştirilmesi sayesinde solunumsal, kardiyak ve peristaltik hareketlerin oluşturduğu artefaktlar azaltılmış ve DAG abdominal patolojilerde de kullanılmaya başlanmıştır (4, 5). Çalışmalarda DAG'ler ile dokuların ve lezyonların görünen difüzyon katsayısı (Apparent diffusion coefficient=ADC) hesaplanmış ve bulunan farklı değerlerin ayırıcı tanıda kullanılabileceği gösterilmiştir. Difüzyon tensör görüntüleme (DTG) ise en az altı yönde su difüzyonunun analizini sağlar ve böylece çeşitli dokuların anizotropik özelliklerinin değerlendirilmesine yardımcı olur. DTG, DAG'ye göre daha yüksek çözünürlüğe sahiptir ve son yıllarda abdominal organların incelenmesinde de kullanılabilir hale gelmiştir.

Literatürde hepatik fibrozisli hastalarda 1.5 ve 3 Tesla (T) MRG ile yapılan konvansiyonel DAG çalışmalarında ADC değerlerinin normal karaciğere göre düşük düzeyde olduğu saptanmıştır (4,6-17). ADC değerlerinin orta ve ileri derece fibrozisin prediktif belirteci olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. DTG tekniğini kullanarak fibrozisi saptamaya yönelik ise tek çalışma mevcut olup (18) bu çalışmada 1.5 T gücünde cihaz kullanılmıştır. 3 T MRG gibi yüksek manyetik alana sahip görüntüleme sistemleri sinyal gürültü oranını (SNR) artırarak DAG ve DTG'de daha yüksek çözünürlük ve gelişmiş görüntü kalitesi sağlamaktadır (19). Bilgimiz dahilinde kronik hepatitli hastalarda 3 T MRG cihazı ile DTG tekniği kullanılarak yapılan çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmadaki amacımız, yüksek manyetik alana sahip 3 T MRG cihazı ile iki ayrı teknik olan konvansiyonel DAG ve DTG'den elde edilecek ADC değerlerinin, kronik hepatite bağlı gelişen parankimal fibrozis ve inflamasyon derecesini belirlemedeki etkinliğini araştırmak, uygulanabilirliği doğrulamak ve klinik uygulamadaki rolünü belirlemektir.

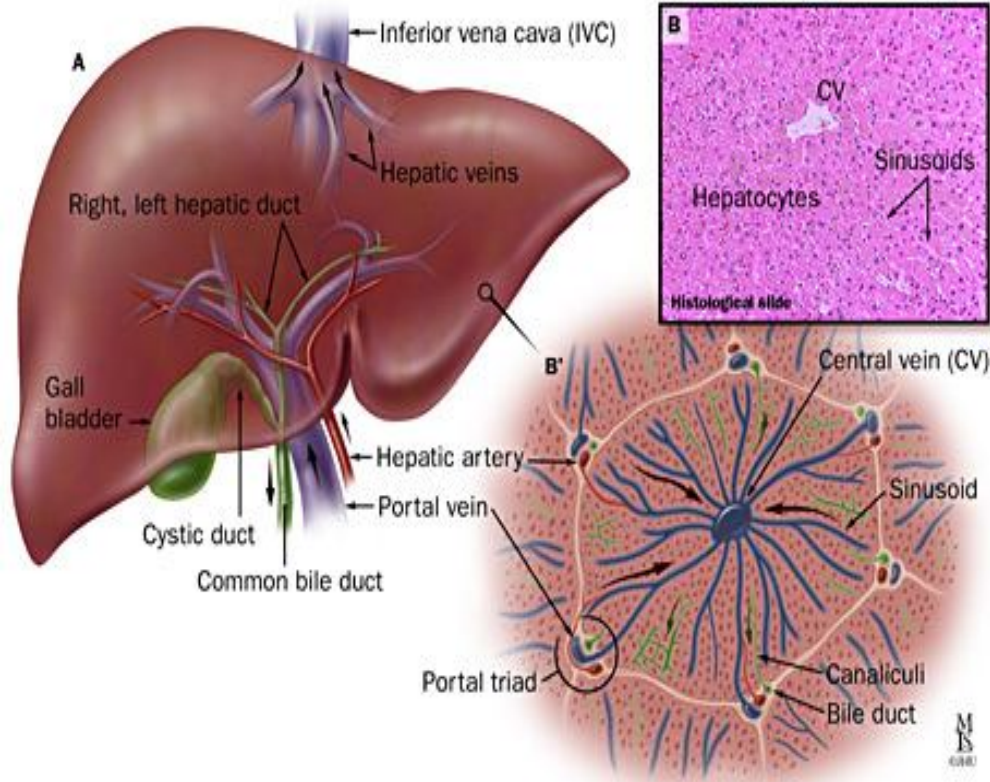
2. GENEL BİLGİLER

2.1. KARACİĞER

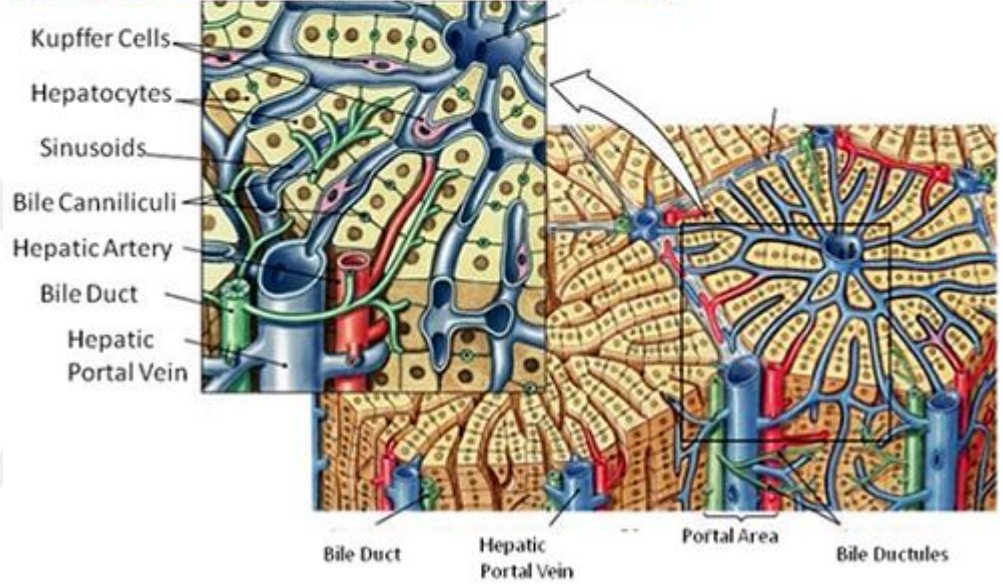
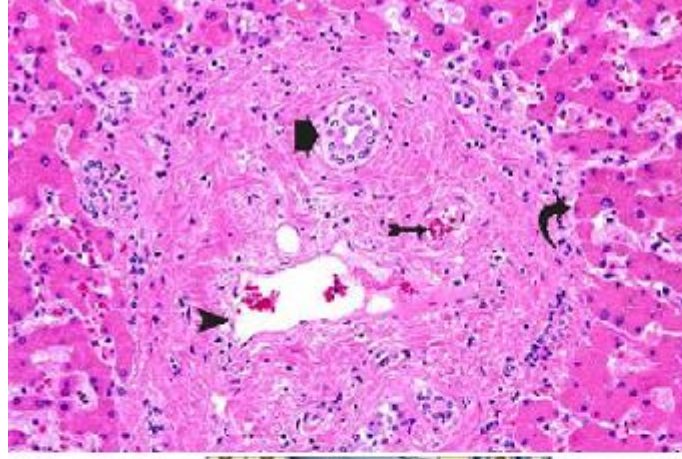
2.1.1. Histolojisi

Karaciğerdeki hücrelerin 2/3'ünü hepatositler oluşturur. Diğer kısmı ise kupffer hücreleri (retiküloendotelial sistemin hücreleri), stellat hücreler (ito veya yağ biriktirici hücreler), endotelial hücreler, safra kanal hücreleri, kan damarları ve destek yapılarıdır. Işık mikroskopunda karaciğer dokusu lobüler yapı gösterir (20). Karaciğer, fibröz bağ dokusundan yapılmış “Glisson kapsülü” adlı sağlam bir zarla sarılıdır. Bu zarın uzantıları, bezin içindeki loblar ve lobüller arasına sokularak karaciğere giren-çıkan damar ve safra yollarını en ince dallarına kadar takip eder. En küçük fonksiyonel ünitesi “asinus”lardır. Köşelerde portal alanlar ve ortada santral venin yer aldığı yapı “lobül” olarak isimlendirilir. Birkaç lobül köşesinin biraraya geldiği yerlerde bu bölmeler genişleyerek üç-dört köşeli yıldız benzeyen aralıklar meydana getirirler. Bu aralıklara “spatia interlobularia” (Kiernan aralıkları) denir. Her bir Kiernan aralığında bağ dokusu içinde portal vene ve hepatik artere ait küçük birer dal, bir safra kanalcığı ve lenf damarları bulunur. Portal alan, hepatik ven, hepatik arter ile safra kanalı, lenfatikler, bir miktar kollajen ve destek dokusu içerir (şekil 1) (21). Bir portal aralık ile komşu iki santral ven arasında kalan üçgen yapı “asinus” olarak adlandırılır. Bu ana çatı üzerinde, hepatositler biri diğerinin üzerinde olacak şekilde yerleşmesi ile “plate-kordon” denilen duvarlar yaparak portal aralıktan santral vene doğru uzanırlar. Hepatosit kordonlarını birbirinden ayıran dar aralık “sinuzoidal aralık” adını alır ve portal aralıktan santral vene doğru kan akımı olur. Safra akımı ise kan akımının tersine santral venden portal mesafeye doğru hepatositler arasından akmaktadır. Lobüller içindeki damar ağını meydana getiren kapillerlerin ince yapısı, başka organlarda bulunan kapillerlerin yapısından farklıdır. Bu kapillerler daha geniştir, çapları çeşitli şekil ve büyüklükte değişiklikler gösterir. Bu kapillerlere karaciğer sinüzoidleri denir (şekil 2). Damarların genişliği ve duvarların inceliği, damarlar ile karaciğer hücreleri arasında daha rahat bir alışveriş olmasını sağlar. Kapillerlerin dışında çok ince kollajen liflerden yapılmış bir ağ

vardır. Kapiller duvarının iç tarafında yıldız şeklinde hücreler bulunur. Kupffer hücreleri olarak adlandırılan bu hücreler, fagositler gibi, bakterileri ve diğer gereksiz ve zararlı hücreleri yakalayıp yok ederler. Bu şekilde portal sistemdeki kan, genel kan dolaşımına karışmadan önce temizlenmiş olur. Sinüzoidlerin endotelial yüzeyi ve hepatositler arasında “disse aralığı” bulunur. Hepatositlerin bazolateral yüzü disse aralığı ile komşudur. Hepatositin apikal yüzü ise, safra bileşiklerinin salgılandığı kanaliküller membranları teşkil eder. Bu kanaliküller portal alanları ağ gibi sarar (21). Disse aralığında; hepatosit villusları, endotelden filtre edilen plazma, fibronektin, proteoglikanlar ve kollajen bulunur. Disse aralığındaki kollajen fibriller (özellikle tip I ve tip IV kollajen) hepatositlere destek için çatı özelliği taşır. Bu çatı yapısı hasarlanır ise, iyileşme süreci fibrozise yol açar. Fibrozisin ilerlemesi ise siroz ile sonuçlanır. Erken dönemde fibrozis geri dönüşümlü iken siroz geliştiğinde kalıcı hale gelmektedir (21).



Şekil 1. Karaciğerin anatomisi ve histolojisi



Şekil 2. Karaciğer histolojisi

2.1.2. Anatomisi

Karaciğer abdominal kavite üst bölümünde diyafram altına yerleşmiştir. Sağ hipokondrium ve epigastriumdan sol hipokondriuma doğru uzanım gösterir. Büyük kısmı kostalar ve kostal kartilajlar tarafından sarılmış olup, diyafram tarafından plevra, akciğer ve kalpten ayrılmıştır. Diyafram altına oturmuş olan üst yüzeyi konvektir. Visseral yüzeyi ise düzensiz konturlu olup, özefagusun abdominal parçası, mide, duodenum, sağ kolik fleksura, sağ böbrek, sağ sürrenal gland ve safra kesesi ile yakın komşuluktadır. Klasik olarak karaciğer falsiform ligaman tarafında sağ ve sol loblarına ayrılarak incelenir. Sağ lob daha sonra safra kesesi, ligamentum teres fissürü, vena cava inferior ve ligamentum venozum fissürü tarafından kuadrat ve kaudat loblara ayrılır. Çalışmalarda kuadrat ve kaudat lobların, aslında sol lobun

fonksiyonel bölümleri olduğu gösterilmiştir (22). Karaciğerin segmentlerinin ve subsegmentlerinin tanımlanması 1957 yılında Couinaud tarafından yapılmıştır (23). Orta hepatic ven, karaciğeri sağ ve sol loblara ayırır; kaudat lob bu ayrımın dışında tutulur. Hepatic venler her iki lobu medial ve lateral sektörler ayırır. Sağ ve sol hepatic pedikülden geçen transvers çizgi ile bu sektörler superior ve inferior segmentlere bölünür. Böylece 8 segment oluşturulmuş olur. Omentum minusun serbest kenarının üst kesimi tarafından çevrelenmiştir. İçerisinde sağ ve sol hepatic duktuslar, hepatic arterin sağ ve sol dalları, portal ven, sempatik ve parasempatik sinir lifleri ile az sayıda lenf nodu yer alır. Karaciğeri ve safra kesesini drene eden lenfatikler portal hilustaki lenf nodlarına ve oradan da çölyak lenf nodlarına drene olur (22). Karaciğere gelen kanın yaklaşık %30'u hepatic arter yolu ile gelir. Hepatic arter, çölyak trunkusunun bir dalıdır ve portal hilusta sağ ve sol terminal dallarına ayrılır (22). Hepatic arter tekrarlayan dallanmalar ile interlobüler arterleri oluşturur. İnterlobüler arterlerin bir kısmı portal yapıları beslerken bir kısmı da direkt olarak sinüzoidlere dökülen arteriollerini oluşturur. Portal ven gastrointestinal sistemden emilmiş olan venöz kanı karaciğere getirir. Süperior ve inferior mezenterik venler ile splenic venin birleşmesinden oluşmuştur. Portal hilusta ayrılan sağ ve sol ana dallar tekrarlayan dallanmalar ile interlobüler dalları ve sinüzoidlere dökülen venülleri oluşturur. Sinüzoidler lobüllerin merkezine doğru bir araya gelerek santral venleri oluşturur. Santral venler birleşip sublobüler venleri ve bunlar da daha sonra hepatic venleri oluşturup vena kava inferiora dökülürler (22).

2.2. KRONİK VİRAL HEPATİTLER

Kronik hepatit hem klinik hem de patolojik bir tanımdır. Klinikte, altı aydan uzun süre devam eden karaciğer enzim yüksekliği ile tanımlanırken, histopatolojik olarak farklı derecelerde hepatosellüler nekroz ve inflamasyonun neden olduğu karaciğerin nekroinflamatuvar hastalığı olarak tanımlanır. Kronik hepatitlerde genellikle ilerleyici bir karaciğer hasarı söz konusu olmakla beraber, hasar fibrozisin değişik evrelerinden siroza kadar ilerleyebilir. Hepatitlerin viral, otoimmün, metabolik, konjenital, toksik, ilaca bağlı nedenler gibi pek çok sebebi vardır. En önemli etyolojik nedenlerden biri de viral hepatitlerdir. Karaciğerde kronik enfeksiyona ve onunla ilişkili komplikasyonlara neden olabilen en yaygın iki virus HBV ve HCV'dir (24). Kronik hepatitler patolojik olarak hafif periportal lenfositik

inflamasyondan, güve yeniği nekrozuna ve karaciğer çatısının bozulması ile sonuçlanan siroza kadar ilerleyen bir tabloya neden olabilir. Bunun yanı sıra ileri evre karaciğer yetmezliği ve portal hipertansiyon gibi ciddi komplikasyonlar da gelişebilir.

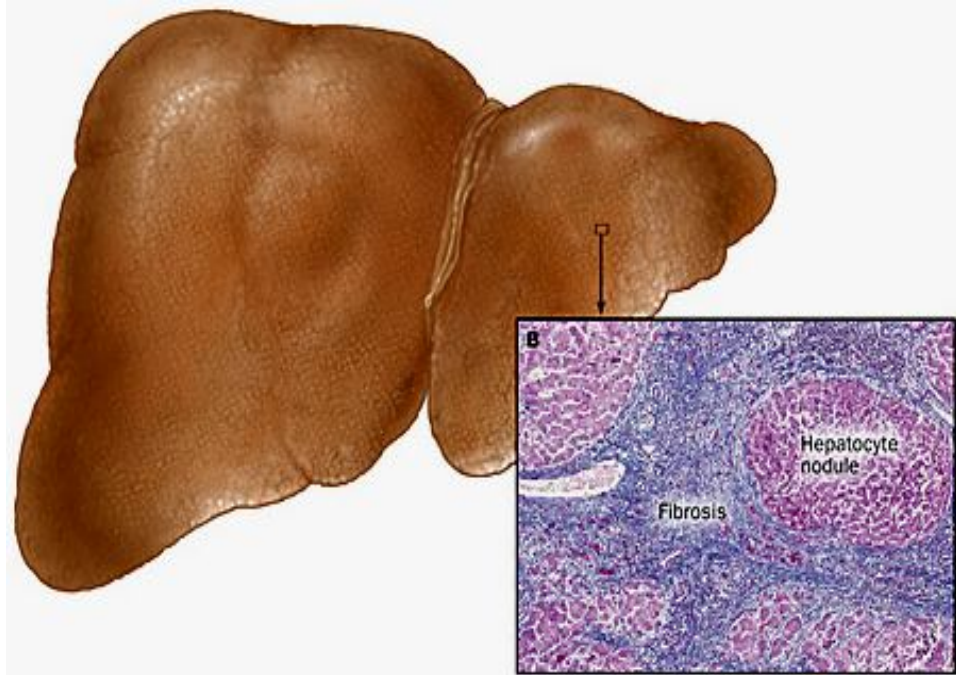
2.2.1. Fibrozis Mekanizması

Fibrozis, parankimal organlarda hasarlı bölgedeki yara iyileşmesine cevap olarak bağ dokusunun aşırı birikimini tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Kronik hepatit enfeksiyonunu da içeren tüm kronik karaciğer hastalıklarında değişik oranlarda fibrozis meydana gelir (şekil 3). Fibrozis gelişimi aylar-yıllar süren kronik bir hasar gerektiren dinamik bir süreçtir. Oluşum mekanizmasında interstisyel kollajen başta olmak üzere diğer matriks bileşenlerinin birikimi rol oynar (25). Etiyolojiden bağımsız olarak siroz veya son dönem fibrozis, hepatik mimarinin bozulması, skarların etrafını saran hepatosit nodüllerinin oluştuğu geniş bantların oluşması ve mikrovasküler yapıda gelişen değişikliklere bağlıdır.

Fibrogenesis ise, ekstrasellüler matriks (EM) üretimini ifade etmek için kullanılır. EM artışı ve subendotelyal bölgedeki disse boşluğunda düşük dansiteli tip IV kollajenin, yüksek dansiteli tip I kollajenle yer değiştirmesi ile karakterizedir (25). Başlangıçta reversible olan kollajen fibril birikimi, zamanla çapraz bağlar oluşturarak yıkıcı enzimlere dirençli hale gelmektedir. Fibrozisin ne zaman irreversible hale geldiği tam olarak bilinmemekle birlikte, yapılan çalışmalar erken evre sirozun bile reversible olabileceğini göstermektedir. Kronik hepatit olgularında skar veya bağ dokusu artışı öncelikle portal stromanın artışı ile meydana gelmektedir. Bunun yanı sıra perivenüler ve perisellüler bağ doku artışı da olabilmektedir. Bu skar dokusu santral ven ile komşu portal alan arasında veya bir başka santral vene doğru uzanarak devamlı kalabilir. Fibrogenesis regülasyonu multifaktöriyeldir ve en önemli faktörü inflamasyondur (26). Kronik hepatitte, herhangi bir inflamasyonda olduğu gibi hücre hasarı, buna eşlik eden rejenerasyon ve onarım bulunmaktadır. Kronik enflamasyon ve bunun komponentlerinin (hücre hasarı, rejenerasyon, yangısal infiltrasyon ve onarım) şiddeti zaman içerisinde değişiklikler göstermektedir. Normalde EM yapımı ve yıkımı dengeliyken fibrozis sürecinde bu denge bozulur. Karaciğerde EM depolanmasında rol oynayan hücre tipleri arasında en çok liposit, ito hücreleri veya perisinüzoidal hücreler olarak da adlandırılan hepatik stellate hücreler (HSH)

üzerinde çalışılmıştır. Karaciğerdeki fibroblastik hücrelerin tek kaynağının HSH olmadığı, portal fibroblast ve kemik iliği kökenli hücrelerin de bu cevaba katıldığı gösterilmiştir (27). Hasar sonrası oluşturulan fazla miktardaki EM, tamir işlemi tamamlandıktan sonra yıkılmakta ve bu işlem birçok spesifik matriks metalloproteinazları (MMP) tarafından yapılmaktadır. EM metabolizmasının dinamik bir süreç olduğu ve birikiminin bilinenden daha çok tersine çevrilebilir olduğu netleşmiştir. Hasar cevabında interstitiyel kollajenler (tip I, III ve V) esas kollajenlerdir. Bu EM komponentleri ve onların yıkım ürünleri de fibrozis belirteçleri olarak incelenmektedirler. Son yıllarda EM bileşenlerindeki artış ve metabolizmasının anlaşılmasında kayda değer ilerlemeler sağlanmıştır. Karaciğer hasarına bağlı olarak fibrozis ilerledikçe, subendotelyal bölgedeki disse boşluğu ve sinüzoid meydana gelen değişimler, hem hücresel yanıtta hem de EM kompozisyonundaki değişiklikleri kapsamaktadır. Normal karaciğerde disse boşluğunda yerleşmiş olan ve vitamin A depolayan hücreler, karaciğer hasarını takiben, inflamatuvar sitokinlerle aktive olmakta ve kollajen, fibronektin, laminin ve proteoglikan gibi EM proteinleri üreten miyofibroblast fenotipine dönüşmektedir. Miyofibroblastlar, fibroblast ve düz kas hücresi özellikleri gösteren hücrelerdir. Özel reseptörleri ve ürettikleri hücresel sinyallerle buldukları ortamda koordinasyonu sağlarlar. Proliferasyon, kontraktilite, matriks degradasyonu, kemotaksis özellikleri dışında mediatörler (platelet derived growth factor beta), MMP ve matriks metalloproteinazların doku inhibitörlerinin (TIMP) esas kaynağını oluşturmaktadırlar (26). EM proteinlerinin aşırı birikimi karaciğerin normal yapısını bozar ve organın normal fonksiyonunu bozarak sonunda patofizyolojik hasara yol açar. Fibrogenesis süresince EM'in miktarı, içeriği ve dağılımı büyük değişiklik göstermektedir. Hepatik skarı oluşturan birikmiş interstisyel EM, normal subendotelyal disse aralığındaki düşük yoğunluklu tip IV kollajenin yerini alır. Bu interstisyel fibril oluşturan kollajenler (özellikle tip I ve III) öncelikle rejenerasyon gösteren hepatik nodüllerin etrafındaki konnektif septalarda oturur. Sirotik karaciğer, sağlıklı bir karaciğere göre 6 kata kadar daha fazla kollajen ve proteoglikan içerir (28). Özellikle tip I kollajen, tip III'e göre daha fazla artar. Normal karaciğerde 1:1 olan oranı, sirotik karaciğerde artar. Ek olarak bazal membran içeriğinde yer alan fibril oluşturmeyen tip IV kollajen ve laminin de artar. Bu elemanlar; matriks

glukokonjugatlar, proteoglikanlar, fibronektin ve hyaluronik asit ile birlikte sinüzoidlerin kapillarizasyonuna katkıda bulunur. Dahası kollajen fibrillerinin karşı bağları doku transglutaminazı ile artar ve fibröz septanın daha az çözünür, dolayısıyla MMP proteolizine karşı daha dirençli olmasına neden olur. Fibrotik dokuda normal sinüzoidal endotelial hücrelerin fenestraları sayı ve büyüklük olarak azalmıştır, bu da endotelial por miktarını azaltır. Sinüzoidal endotelial hücrelerin bazal yüzündeki devamlılık göstermeyen bazal membran, devamlı bir bazal membranla yer değiştirir. Diğer mikrovasküler değişiklik devaskularize fibrotik septanın topografisinin değişmesidir. Hepatik arter ve portal ven ile hepatic ven arasında intrahepatik şantlar oluşur (29). Hem porların azalması, hem de intrahepatik şantlar, interlobüler (pseudolobüler) hepatositler ile karaciğerdeki plazma arasındaki metabolitlerin değişmesini bozar, hepatositleri saran hipoksik bir alan yaratır ve karaciğer fonksiyonlarının daha da bozulmasına neden olur (30). Kronik hepatite bağlı fibrozis hafif formlarında belirgin progresyon göstermez veya yavaş ilerlerken, daha şiddetli formlarında skarlaşma ve yapısal reorganizasyon görülebilir ve sonuçta siroza gidebilir. Sonuç olarak, normal bir karaciğerde EM üretimi ile yıkımı arasında bir oran vardır. EM üretim oranı yıkımından fazla ise fibrozis oluşmaktadır. Bu değişiklikler karaciğer fonksiyonlarını bozmakta ve portal hipertansiyona neden olmaktadır (30).



Şekil 3. Karaciğer fibrozisi

2.2.2. Karaciğer fibrozisinin değerlendirilmesi

Günümüzde karaciğer fibrozisini belirlemede invaziv (karaciğer iğne biyopsisi) ve noninvaziv (biyokimya, görüntüleme) yöntemler kullanılmaktadır.

2.2.2.1. Karaciğer İğne Biyopsisi

Kronik hepatitli olgularda karaciğer fibrozis derecesini belirlemede günümüzde altın standart olan yöntem karaciğer biyopsisidir. Bu yöntem ile karaciğer patolojisine yol açan etyolojik faktör ve karaciğer hasarının derecesi belirlenebilmektedir. Tekrarlanan biyopsiler ile tedaviye yanıtın değerlendirilmesi de söz konusudur. Klinikte perkütan yöntem daha fazla olmak üzere transjugular, laparoskopik ve peroperatif yöntemlerle biyopsi yapılabilmektedir (31). Her birinin avantaj ve dezavantajları vardır. Perkütan biyopsinin yaygın asit, koagülopati gibi kontrendike olduğu durumlarda transjuguler biyopsi tercih edilmesine rağmen, bu işlem de yetkin bir kişi tarafından ve sınırlı sayıdaki hastalara uygulanabilmektedir. Perkütan 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 US 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. Karaciğer fibrozisinin ve nekroinflamatuvar aktivitenin iyi değerlendirilebilmesi için en az 15-20 mm uzunluğunda ve en az 5-11 portal alan içeren doku örneği gerekmektedir (31). Tek biyopsi örneğinin olması ve subkapsüler bölgeden örnekleme yapılması, sağ ve sol lobda fibrozis derecesi heterojenite gösterdiğinden %10-30 olguda değerlendirme hatasına yol açmaktadır (32). Bunun yanı sıra patologlar arasında değerlendirme farklılığı da yaklaşık %20 olarak bildirilmekte ve ortak morfolojik ölçüm yöntemlerinin geliştirilmesine çalışılmaktadır (32).

Karaciğer biyopsisinin avantajlarının yanı sıra bazı dezavantajları da mevcuttur. Perkütan karaciğer biyopsisinin mortalite oranı %0,009 olup, biyopsi sonrası da bazı minör (%13,6) ve major komplikasyonlar (%1) gelişebilmektedir (32). Bu komplikasyonlar arasında ağrı (%30), kanama, geçici hipotansiyon, safra

kesesi perforasyonu, hemobili, pnömotoraks, pnömoperitoneum, pnömoskrotum, septik şok, subfrenik apse, intrahepatik arteriovenöz fistül ve karsinoid kriz sayılabilir. Ayrıca örnekleme hatası, en az 6-12 saat hastane gözetimi gerektirmesi ve maliyetinin yüksek olması gibi dezavantajları da mevcuttur. Son zamanlarda histopatolojik incelemelerdeki gözlemci farklılığını ortadan kaldırmak ve standardize değerlendirme sağlamak amacıyla kantitatif bir yöntem olan morfometrik fibrozis ölçümünün yapıldığı bilgisayarlı analiz metodu “digital image analysis method” geliştirilmiştir (33). Bu yöntem henüz deneysel aşamada olup kullanımı yaygınlaşmamıştır.

2.2.2.2. Histopatolojik sınıflama

Kronik viral hepatitlerin histolojik değerlendirilmesinde çeşitli skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Yaygın olarak kullanılan ilk skorlama sistemi Knodell ve arkadaşları tarafından 1981 yılında geliştirilmiştir. Zaman içerisinde viral hepatitlerdeki gelişmeler ve bu sistemin aldığı eleştiriler doğrultusunda yeni skorlama sistemleri ortaya atılmıştır. Günümüzde en yaygın kullanılan histopatolojik değerlendirme yöntemleri arasında Knodell, Batts Ludwig, Metavir ve Modifiye Ishak evrelendirmesi sayılabilir (34, 35).

2.3. KARACİĞER GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

2.3.1. Ultrasonografi

Karaciğerin radyolojik incelemesinde ilk ve temel yöntem US'dir. Kolay uygulanabilirliği, yüksek doku çözünürlüğü ve çok düzlemliliği görüntüleme yeteneği ile hepatik parankimal ve vasküler anatomisinin belirlenmesi, diffüz karaciğer parankim değişiklikleri ve karaciğer lezyonlarının ayırıcı tanısında faydalı olmaktadır. Harmonik görüntüleme tekniği gibi yeni teknolojiler ile normal ve patolojik doku arası kontur ayrımı artmakta ve çözünürlük konvansiyonel US'ye göre daha iyi olmaktadır. Harmonik görüntüleme tekniği, renkli ve power doppler mod ya da eko kontrast ajanlar ile birlikte kullanıldığında daha spesifik bulgular elde edilebilmektedir (36). Sonografik olarak normal karaciğer, bağ dokusu ve küçük damarların oluşturduğu kırçılı görünüm veren, homojen ince lineer eko paternine sahiptir. Ekojenitesi normal renal korteks ekosuna göre izoekoik veya hafif hiperekoiktir. Dalak ekojenitesinden hafifçe yüksek, pankreas ekojenitesinden ekosu hafif düşüktür. Karaciğerde transvers seyreden portal venlerin parlak eko veren

duvarları bulunur. Hepatik venlerin ekojenik duvarı olmayıp kranyale doğru çapları artar ve oblik olarak vena kava inferiora açılırlar. Normalde heptik arter dalları ve intrahepatik safra kanalları görülmezler. Sol lobun medial ve lateral segmentleri arasında falsiform ligament, kaudat lobun anteriorunda venöz ligament hiperekojen olarak görünür. Kronik hepatit olgularının çoğu sonografik olarak normaldir. Karaciğerin eko örneğinin kabalaşması ve ilerleyici periportal fibrozise bağlı portal duvar ekojenitesinin azalması olguların az bir kısmında görülebilir. Karaciğer sirozunda US bulguları; boyut değişikliği, parankimal eko paterninde kabalaşma, nodüler yüzey, rejeneratif ve displastik nodüller, portal hipertansiyona (PHT) ait bulgulardır (asit, splenomegali, venöz kollateraller vb.).

Sirozun erken evresinde karaciğer boyutu büyük olabilir ancak ileri evrede küçülür. Küçülme özellikle sağ lobda izlenir. Sol lob ve kaudat lob sağa göre büyüktür. Kaudat lobun transvers çapının sağ lobun transvers çapına oranı normalde 0,37'dir. Bu oranın 0,65 ve üzerinde olması siroz için anlamlıdır (37). Parankimal ekojenite artışı yağlı infiltrasyonun bulgusudur. Eko paterninde değişme sirozu temsil eder. Eko paternindeki değişim kabalaşma veya nodüler görünüm şeklindedir. Sirozda bu iki bulgu sıklıkla birlikte bulunur. Buna karşılık belirgin karaciğer yetmezliğindeki olgularda bile karaciğer sonografik olarak normal görülebilir.

Karaciğer yüzeyinin nodüler görünümü 5-7,5 MHz'lik lineer transdüserlerle veya asitli olgularda daha iyi görünür hale gelir. Karaciğer yüzeyinin nodüleritesi sirozlu hastaların sadece %17'sinde görülür. Yüksek frekanslı transdüserler ile %88 olguda ortaya konabilir (38). Rejenerasyon nodülleri, rejenerasyon hepatositleri ve çevreleyen fibröz septayı ifade eder. Bu nedenle rejenerasyon nodülleri yağlı fibröz konnektif dokuyu temsil eden ince bir ekojenitenin çevrelediği izoekoik veya hipoekoik nodüller şeklindedir. Displastik nodüller ya da adenomatöz hiperplastik nodüller, rejenerasyon nodüllerinden daha geniştir (çapı ≥ 10 mm) ve premalign özellik gösterirler. Bunlar iyi diferansiye hepatositler içerirler, portal venöz kandan ihtiyacını karşılar ve atipik ya da belirgin malign hücrelerdir.

Sirozla birlikte PHT bulguları da gelişir. PHT'de portal ven çapı artar. Bolondi ve ark. (39) normal insanlarda portal ven çapını 13 mm'nin altında, PHT'si olanların % 47,8'inde 13 mm veya üstünde bulmuşlardır. Splenomegali PHT'de sıklıkla görülür. Dalağın en uzun ekseninin çapı 14 cm ve üzerinde olması

splenomegali olarak kabul edilir (40). Dalak boyutu arttıkça splenik ven çapında da artış izlenir. Splenik ven çapı sağlıklı kişilerde 15 mm'den az, sirotik hastaların %70'inde 15 mm üzerindedir (40). Paraumblikal ven rekanalize olabilir ve ekojen ligamentum teres içerisindeki hipoekoik görünümüne "hedef işareti" adı verilir. Umbilikal ven ve diğer kollaterallerin izlenmesi PHT için önemli bir işarettir. PHT'de birçok bölgede portosistemik kollateraller gelişir. Gastroözefageyal, splenorenal, gastrosplenik, intestinal-retroperitoneal, pankreatiko-duodonal ve perikolesistik venöz kollateraller US ile tespit edilebilir. Dupleks doppler (B-Mod görüntüleme ve spektral doppler) ve renkli dopplerin ortak kullanımı ile sirozlu hastalarda karaciğer hemodinamisi ve portal venöz sistem hakkında önemli bilgiler sağlanabilmektedir. Bu sistemle portal sistemde akımın varlığı, yönü, hızı, debisi, portal ven trombozisi ve derecesi, hepatik ven akımı ve hızı, hepatik arter direnci ortaya konabilmektedir. Portal vendeki akım hızı ölçümü inspiyumda, spleno-portal bileşke ile intrahepatik bifurkasyon arasındaki segmentten yapılır (41). Normal kişilere göre sirozda ve PHT'de portal vendeki en yüksek hız (V_{max} :15-18 cm/sn) azalır. PHT'de oluşan bazı kollaterallere göre portal ven akım hızları değişebilir. Paraumblikal kollaterallerin varlığında bu hızlarda artma, splenorenal kollateral varlığında hızlarda azalma görülebilir (41). Portal vendeki ondulan akım kaybolur ve monofazik hale gelir. Portal vendeki akım şiddeti arttığında ise bifazik (arteriyalize) akım paterni görülür (42). Daha ileri dönemlerde hepatofugal (karaciğerden uzaklaşan) akım izlenir. Beraberinde splenik vende de akımın tersine dönüşü görülebilir (42). Bu durum değişken bir bulgudur, çünkü bu damarlarda akım yönü kollateral gelişiminden etkilenir. Hepatik arterde normal sağlıklı insanlarda düşük dirençli akım görülür. Kronik karaciğer hastalığında ve PHT'da hepatik arter akım direnci artar. Standart doppler ile konvansiyonel US, fibrozisi erken ve orta aşamalarında tespit etmek için yetersiz kalmaktadır.

2.3.2. Bilgisayarlı Tomografi

BT tüm karaciğer patolojilerinin tanısında kolaylıkla uygulanabilen bir görüntüleme yöntemidir. Klinik pratikte çok kesitli BT (ÇKBT), genellikle karaciğer değerlendirilmesi için US'den sonra tercih edilen kesitsel görüntüleme yöntemidir. ÇKBT teknolojisi, lezyon tanımlanması ve karakterizasyonunda olduğu kadar, uzaysal çözünürlükte de önemli kademeler kaydetmiştir. ÇKBT'nin düşük maliyet ve

kolay ulaşılabilirliğinin yanı sıra, morfolojik değişiklikleri özellikle diffüz ya da fokal intrahepatik lezyonları saptama ve karaciğer ile komşu organlar arasındaki anatomik ilişkileri gösterme gibi avantajları mevcuttur. Tanısal etkinliğinin yanı sıra patolojik tanı için biyopsi, tedavi amaçlı olarak da radyofrekans ablasyon-kriyoablasyon kılavuzluğunda yapılmaktadır. Kontrastsız BT incelemelerinde hepatositlerin glikojen içeriğine bağlı karaciğer diğer abdominal organlardan daha yüksek dansiteye (55-65 Hounsfield Unit: HU) sahiptir (43). Helikal BT eşliğinde dinamik incelemeler 15-30 saniye gibi çok kısa sürede tüm karaciğerin görüntülenmesine olanak sağlamaktadır. Kontrast madde enjeksiyonu öncesi, normal karaciğer dansitesi, dalak dansitesinden 5-10 HU daha fazladır. Kronik hepatitlilerde bu değer değişkenlik gösterir. Karaciğer konturlarında ve morfolojisinde hepatitin şiddetine bağlı değişiklikler BT ile saptanabilir. Bazı siroz olgularında fokal yağlı infiltrasyon alanları görülebilir. Kontrastsız BT'de rejenerasyon nodülleri çevresindeki hipodens fibrotik bantlar ile saptanabilirken kontrast madde enjeksiyonu sonrasında karaciğer ile izodens görünümde ve bu nedenle ayırım güçleşir (43). Hiperplastik nodülleri US'de diğer kitle lezyonlardan ayırımı zor olmasına rağmen BT'de izodens psödokitle görünümü verirler. Bazı olgularda kontrastlı kesitlerde çevrelerindeki boyanmayan skar dokusu sayesinde görüntülenebilirler.

Kronik hepatitlerde lateral segmentlerin atrofisine ve paramedian segmentlerin hipertrofisine bağlı hepatik dismorfi mevcuttur. Harbin ve ark. (44) kaudat lobun sağ loba oranını sirotik hastalarda $0,834\pm 0,2$ olarak hesaplamışlardır. Normal değer 0,37'dir. Sirotik hastalarda kaudat lobun hipertrofisi karakteristiktir fakat spesifik değildir. Kronik hepatitlerde periportal fibrozise bağlı portal ve hepatik venler incelmiş görünümde ve sirotik hastalarda geç kontrast madde fikse eden damar çevresindeki fibrotik bantlarla uyumlu görünüm mevcuttur. Sirozun BT'de görülen ekstrahepatik belirtileri; asit, splenomegali ve portosistemik kollateral damarlardır. Portosistemik kollaterallerin BT'deki görüntüleri, tortüyoze, tübüler, yumuşak doku dansitesinde yapılarıdır ve intravenöz (İ.V.) kontrast verimi sonrası kontrastlanırlar. Son zamanlarda dinamik BT değişik solid organların perfüzyonunu göstermede kullanılmaktadır. Kronik karaciğer hastalarında splenik perfüzyonun sağlıklı kişilere göre anlamlı derecede azaldığı bulunmuştur. Dinamik BT ile splenik

perfüzyonun değerlendirilmesi, hepatik ven kama basıncı ile korele edildiğinde, dinamik BT portal hipertansiyonun tespitinde faydalı bulunmuştur (45). Helikal ve ÇKBT ile gelişen çözünürlük sayesinde portal hipertansiyon gelişmeden sirozda erken morfolojik değişiklikler saptanabilir fakat fibrozisi saptamada yetersiz kalmaktadır (46).

2.3.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRG karaciğerin parankim, biliyer sistem ve vasküler yapılarının ayrıntılı değerlendirilmesine olanak sağlar. US ve BT sıklıkla karaciğer değerlendirilmesinde başlangıç incelemeler iken, MRG sorun çözücü olmasının yanında artan oranda primer görüntüleme yöntemi olmaya başlamıştır. Yüksek yumuşak doku rezolüsyonu sağlaması, multiplanar inceleme yöntemi olması ve nefrotoksik olmayan kontrast madde kullanılması MRG'nin avantajları arasında yer almaktadır. İyonizan radyasyon kullanılmaması, kullanıcı bağımlılığının göreceli olarak daha az olması BT ve US'a üstün yönleridir. Hızlı nefes tutularak alınan sekanslar eski yavaş sekansların yerini almış ve inceleme süresini kısaltmıştır (47). Değişik sekanslar kullanılarak farklı lezyonların ayırt edici yapısal özellikleri ön plana çıkarılabilmektedir. Dinamik kontrastlı incelemeler kullanılarak lezyonların farklı kontrastlanma özelliklerinin ortaya konması ile lezyon karakterizasyonu yapılabilmekte ve lezyonlar ile normal dokular arasında belirgin kontrast farklılıkları oluşturularak lezyon sınırları diğer yöntemlere oranla daha net bir şekilde ortaya konabilmektedir. Bugün karaciğer lezyonlarının tanı ve ayırıcı tanısında MRG'nin katkısı hızlı çekim ve karaciğer spesifik kontrast maddelerin geliştirilmesi ile daha da belirginleşmiştir. Karaciğer MRG incelemesinde kullanılan pek çok yeni teknik mevcut olup "phased array multicoil" sistem sayesinde yüksek kalitede görüntüler elde edilebilmektedir. Bu sistemin yüksek sinyal - gürültü oranı, daha düşük "field of view" (FOV) değerleri, daha ince kesitte görüntü elde edilebilmesine olanak sağlaması, yüksek rezolüsyon ve daha çok karaciğer lezyonu saptama olanağı tetkikin avantajlarındanıdır. Yüksek güçteki manyetik alan varlığı nedeniyle kardiyak pacemaker, koklear implant, bazı metal içeren veya manyetik alandan olumsuz etkilenen protez taşıyan hastalarda bu incelemenin yapılamaması ise MRG'nin dezavantajları arasında yer almaktadır.

2.3.3.1. Konvansiyonel MRG

Karaciğer parankimi T1 ağırlıklı (T1A) ve T2A incelemelerde homojen intensitededir. T1A incelemede karaciğer parankimi orta sinyal intensitede olup, pankreasla izointens, böbrek ve dalağa göre hiperintensdir. T2A'da ise karaciğer sinyal intensitesi düşük olup kas dokusuna benzer. Bu sekansda dalak ve böbreğe göre belirgin olarak düşük sinyal intensitesindedir. Rutin spin eko (SE) görüntülerde hepatik ve portal venler "sinyal void" şeklinde görünür. Yavaş olan akım T2A incelemelerde hiperintens olarak izlenir. İntrahepatik safra yolları normal kişilerde zor tespit edilir, ancak T2A incelemelerde proksimal bölümde ve porta hepatiste yüksek sinyal intensitesinde tübüler yapılar olarak izlenebilir. MRG multiplanar inceleme özelliği ile lezyonların intra-ekstrahepatik vasküler yapılarla ilişkisini ortaya koyma ve abdominal kitlelerde kitlenin köken aldığı organı tespit etme açısından daha detaylı bilgi vermektedir. Aksiyel planda inceleme intrahepatik kitle lezyonlar ve karaciğer anatomisi hakkında bilgi verir. Bu kesitler genelde 8-10 mm kalınlıkta ve 3-5 mm kesit aralığı ile elde edilir. T1A incelemelerde TR < 300 ms ve TE < 20 ms kullanıldığında en iyi anatomik tanımlama sağlanır (48). T1A incelemelerde normal karaciğer parankimi ile tümöral kitle arasındaki ayırım az olup, T2A incelemeler lezyon tespitinde daha etkindir (48). Yağ baskılamalı sekanslar kullanılarak karaciğer ile tümör dokusu arasındaki kontrast artırılabilir, ayrıca batin ön duvarındaki yağlarda baskılandığından abdomen duvarından kaynaklanan hareket artefaktında da azalma olur. Gradyent eko (GRE) sekanslar nefes tutma ile yüksek rezolüsyonda ve kısa zamanda tarama imkanı sağlamakta olup solunum ve hareket artefaktları nedeniyle oluşan sinyal kayıplarını belirgin ölçüde azaltmaktadır. Hızlı tarama teknikleri kontrast madde ile dinamik incelemeye imkan vermektedir (49). MRG'de kalpten, vasküler yapılardan, solunum ve GİS peristaltiziminden kaynaklanan artefaktlar gözlenir. Respiratuar kompresyon teknikleri ile solunum sırasında karın duvarından kaynaklanan artefaktlar azaltılır. Akım kompensasyon teknikleri ile hareket artefaktları azaltılarak T2A incelemelerde karaciğer parankimi daha net görünür hale gelir. Presaturasyon tekniği sayesinde kan damarlarının sinyali azaltılarak aortadan karaciğere süperpoze olan artefaktlar azaltılır. Karaciğerin patolojik lezyonları T2A incelemelerde hiperintens olarak izlenirler. Milimetrik

hepatik lezyonların küçük kan damarları ile karışabilme olasılığı bulunduğundan şüpheli durumlarda akıma duyarlı GRE sekansları kullanılmalıdır.

Sirozun MRG bulguları karaciğerin morfolojik değişiklikleri, diffüz parankimal sinyal intensite anormallikleri, nodüler hepatik lezyonlar ve PHT bulgularını içerir. Erken sirotik evrede olan hastalarda karaciğer parankimi genellikle normaldir ya da sadece ince, nonspesifik heterojenite gösterebilir (50). Segmental atrofi ve hipertrofi son dönem sirozda sıktır. Genellikle sağ lob ve medial segmentte atrofi, lateral segment ve kaudat lobda hipertrofi görülür (50). Karaciğer konturu düzgün, nodüler veya belirgin nodüler görünümde izlenebilir. Atrofi ve hipertrofinin yanı sıra rejeneratif nodüller de konturda distorsiyona neden olabilir. Fibrozis diffüz veya fokal parankimal sinyal anormalliği şeklinde görülebilir, T1A sekanslarda karaciğer parankimine göre düşük sinyal intensitesi ve hafif kontrast tutulumu gösterir (51). Bu alanlar sıklıkla kama şeklinde porta hepatisten ışınal dağılım gösteren ve en geniş alanı kapsüler yüzde olan alanlardır. Konfluent hepatik fibrozis ilerlemiş siroz olgularında kitle benzeri sinyal özelliği gösterip T1A incelemede karaciğere göre hipointens, T2A incelemede hiperintens izlenir. Sirotik karaciğer zemininde rejeneratif nodüller, displastik nodüller ve hepatosellüler karsinom (HCC) gelişebilir. Rejeneratif nodüller fibröz septa ile çevrilidir, T1A sekanslarda değişken sinyal, T2A sekanslarda düşük sinyal yoğunluğu gösterir ve gadolinyum enjeksiyonu sonrası erken arteriyel fazda herhangi bir kontrast tutulumu görülmez (52). Geç fazda septal kontrast tutulumu ile rejeneratif nodülde de hafif kontrastlanma izlenir (52). Displastik nodüller çevre karaciğer parankimine göre T1A incelemede hiperintens veya hipointens, T2A incelemede hipointensir (53). Arteriyel fazda kontrast tutulumu gösterebilir. HCC odağı içeren displastik nodüller MRG'de karakteristik olarak nodül içinde nodül görünümü oluşturur ve hipointens olan displastik nodül içinde yüksek T2 sinyal intensitesi gösterir (53). Splenomegali, portosistemik varis, asit ve barsak duvarında kalınlaşma gibi ekstrahepatik bulgular mevcut olabilir ancak siroz için spesifik değildir ve diğer nedenlerle de ortaya çıkabilir.

2.3.3.2. Difüzyon MRG

DAG tekniği hücresel düzeydeki difüzyon ve perfüzyona duyarlıdır. Hücresel düzeydeki sıvı hareketi izotropik ya da anizotropik olabilir. İzotropik hareket her yöne eşit randomize harekettir. Anizotropik difüzyon hareketi ise farklı yönlerde

farklı oranlarda ortaya çıkan hücresel difüzyondur. Difüzyon hücrelerin termal enerjilerine bağlı rastgele hareketleridir. Hücre içi ve dışındaki su miktarındaki farklılıklar dokulardaki difüzyon özelliklerinin çeşitliliğini ortaya çıkarır. Bu çeşitlilikler, dokudaki patolojik durumları açıklamaya yardımcı olur (54). DAG'nin temel fiziksel prensibi, moleküllerin rastgele difüzyonu ile değişen manyetik alanların, salınım fazlarında bozulmaya (dephase) ve sinyal kaybına yol açmasıdır. Bu etki standart görüntülerde fark edilemeyecek kadar azdır. Difüzyonun bu etkisini belirginleştirmek için, uygun bir sekansı difüzyona duyarlılaştıran güçlü gradientler kullanılır. Difüzyon sinyali, difüzyonun oluşturduğu intravoksel dephase ve neden olduğu sinyal kaybı şu formülle belirtilir:

$$S / S_0 = \exp (-b.D) \quad B = \gamma^2 \delta^2 G^2 (\Delta - \delta / 3)$$

S / S₀: Difüzyona duyarlı gradient kullanılan (S) ve kullanılmayan (S₀) görüntüler arasındaki sinyal intensite oranları, D: Difüzyon katsayısı (Moleküllerin fiziksel özelliklerine ve ısıya bağlıdır. Su gibi küçük moleküllerde yüksek iken, protein gibi büyük moleküllerde difüzyon katsayısı düşüktür), γ^2 : Giromanyetik oran, G: Uygulanan gradientin amplitüdü, δ : Uygulanan gradientin süresi, Δ : Gradientler arasındaki süre, b: Difüzyon duyarlılığı oluşturan gradientin gücünü uygulama aralığını ve süresini ifade eder. Bu değer ne kadar yüksek tutulursa difüzyon duyarlılığı o kadar artar ve görüntü üzerindeki etkisi de belirginleşir. Biyolojik sistemlerde sinyal kaybına difüzyondan başka faktörler de etki eder. O nedenle D yerine ADC (Apparent Diffusion Coefficient) terimi kullanılır (55). Difüzyon MRG'de kullanılan teknikler şu şekilde açıklanabilir:

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

- **Trace DAG**: Her yöndeki (x,y,z) difüzyon vektörlerinden elde edilen sinyallerin postprocessing işlemler ile ortak bir sinyale dönüştürülmesi esasına

dayanır. Bu yöntemde yön bağımlılığı ortadan kalkmış olur. Sinyali oluşturan difüzyonun büyüklüğü ve T2 sinyalidir.

- **ADC haritası:** Ölçülen difüzyonun mutlak değerini ifade eder. Görüntüler piksel tabanında elde edilen verilerin işlenmesi ile oluşturulan sentetik imajlardır. Difüzyonun yönü ve T2 etkisinden bağımsız olarak yalnızca difüzyon büyüklüğü ile sinyal oluşturulur. Kısıtlanmış difüzyonda düşük ADC değerleri ve düşük sinyal izlenirken, artmış difüzyonda yüksek ADC değerleri ve yüksek sinyal izlenir. DAG görüntülerde ise bunun tam tersidir. Yani kısıtlanmış difüzyon yüksek sinyalli, artmış difüzyon düşük sinyalli olarak izlenir. Difüzyon MRG, SE sekanslar ile uygulanabilirse de, günümüzde en sık single shot echo planar görüntüleme (SSEPI) sekansı ile uygulanmaktadır. SE sekansta, 180° radyofrekans (RF) pulsundan önce ve sonra güçlü bir gradiyent puls çifti eklenerek difüzyon duyarlılığı oluşturulur. Bu sekansta dezavantajlar sinyal/gürültü oranının düşüklüğü ve hareket artefaktlarına olan duyarlılıktır. EPI sekansında ise eşit büyüklükte, ancak ters yönde gradiyent puls çifti eklenir. Bu gradiyentler her üç yönde de çalıştırılarak görüntüler elde edilir. Gradyentlerden ilki protonlarda dephasing oluşturur, ikinci gradiyent ise rephasing oluşturur. Ancak hareketli protonlar yeterince rephase olamazlar ve sinyal kaybına neden olurlar. Kısıtlanmış difüzyonu olan protonlar ise tam olarak rephase olurlar ve yüksek sinyale neden olurlar. Klinik olarak en önemli kullanım alanı erken dönem serebral infarktın tanısıdır. Diğer kullanım alanları kistik beyin tümörlerinin abseden ayırımı, epidermoid ile araknoid kist ayırımı, hidronefroz ile piyonefroz ayırımı, malign ile benign kemik ödemi ayırımıdır. Son yıllarda abdominal patolojilerde de kullanım alanı bulmaya başlamıştır (56, 57).

2.3.3.3. DTG

Moleküllerin üç boyutlu ortamda yaptıkları ısı bağımlı serbest devinime "Brownian hareket" denir. Oluşan bu devinim molekülün boyutuna, ortamın ısı ve yoğunluğuna bağlıdır. İdeal ortamda ısı kaybı olmadıkça bu hareket tetiklemez başlar ve her yönde birbirine eşit olacak şekilde sonsuza dek sürebilir. Bu şekilde oluşan serbest devinime izotropik hareket denir. Serbest su protonlarının yaptıkları bu Brownian hareketin her üç yönündeki bileşeninden bir ya da daha fazlasının, dokudaki bir takım anatomik ya da fizyolojik engeller nedeniyle kısıtlanmasına, diğer bir deyişle Brownian hareketin yön bağımlı değişikliklerine anizotropi denir.

Doku içindeki farklı hücre ve yapıların, farklı dizilim, zar geçirgenliği, homojenite, mikroyapı ve mikrodinamiklere sahip olması bu anizotropinin temel kaynağı olmakla birlikte, tam bir açıklaması henüz yoktur. İzotropik ortamda ortogonal planlar arasındaki difüzyon gradiyentleri arasında bir etkileşim olmazken, anizotropik ortamda farklı etkileşimler ortaya çıkar. Hücre dışı sıvı içindeki protonların difüzyonu hızlı olup, anizotropiye olan katkısı yaklaşık %82,5 oranındayken, akson ya da hücre içi sıvılardaki protonların hareketleri yavaş ve toplam anizotropiye olan katkıları yaklaşık %17,5 düzeyindedir (58). Tüm protonların difüzyonu izotropik özellikte olmadığından ADC ile tüm özellikleri tanımlanamaz ve bu da ADC'nin tensör şekline dönüştürülmesi zorunluluğunu ortaya çıkarır. Tensör, karmaşık fiziksel bir fenomenin özelliklerini tanımlayan matematiksel bir işlemdir ve üçten fazla elemana dayanarak tanımlanabilen vektör niceliği şeklinde gösterilir. Difüzyon tensörü ise, basit anlamda difüzyonu üç boyutlu ortamda tanımlayan matematiksel model (denklem 1a) olarak tanımlanabilir (59). Temel olarak, istenilen bir yöndeki difüzyonu ya da ortamdaki maksimum difüzyonun yönünü tanımlamak için kullanılan ve birden fazla yöndeki difüzyon ölçümlerinden elde edilen sayısal matrikstir. Basit bir tensör oluşturmak için en az 6 yönde difüzyon gradiyentinin ($b=700-1000 \text{ sn/mm}^2$) uygulandığı ve 1 adet ($b=0 \text{ sn/mm}^2$) uygulanmadığı toplam 7 ölçüm gerekir (60). Difüzyon tensörü, difüzyonun yönü konusunda bilgi verirken ADC'nin aksine difüzyonun oranı hakkında bilgi taşımaz.

$$D = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix} \quad \text{denklem 1a}$$

$$E = \begin{pmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{pmatrix} \quad \text{denklem 1b}$$

Bu matriks ortogonal planlarda uygulanan görüntüleme ve difüzyon gradiyentleri arasındaki olası ilişkileri tanımlar. Tensör formunda D üç temel değere (D_{xx} , D_{yy} ve D_{zz}) sahip olup, tensörün simetri özelliklerine göre ($D_{xy}=D_{yx}$,

$D_{xz}=D_{zx}$, $D_{yz}=D_{zy}$) en az altı birbirinden bağımsız ölçümün yapılması gerekir. Bu matris, her hangi bir yöndeki difüzyonu tanımlayan, uzun aksı ortamdaki maksimum difüzyonun yönüne paralel olan elipsoid şeklinde gösterilir. Tensör matrisi “diyagonalizasyon” denen matematiksel bir işlemin ürünüdür (denklem 1b). Matris işlemi ile değişik yönlerdeki 3 eigen değer ile 3 eigen vektör (λ) hesaplanır. Diyagonalizasyon, elipsoidin üç temel aksına paralel olan ve bu yönlerdeki görünür difüzyonu tanımlayan eigen değerlere (λ_1 , λ_2 , λ_3) sahip üç eigen vektör setinin yaratılması işlemidir (59). Ortamdaki maksimum difüzyonu göstermek için, hangi yönde olursa olsun en büyük üç eigen değer ile bunlara karşılık gelen üç eigen vektör seçilir ve daha sonra bir voksel içindeki en büyük difüzyonel vektörün beyaz cevher yollarına paralel dizildiği varsayımından hareketle, 2D ve 3D vektörel alanlar hesaplanabilir. Voksel boyutları genelde 1-5 mm olup DTG ile bu voksel içindeki su moleküllerinin ortalama difüzyon özellikleri ölçülür ki bu yöntemin en temel dezavantajıdır.

DTG, temelde difüzyonun yöne bağımlı etkilerini ortadan kaldıran ve saf difüzyon görüntüsü sağlayan bir yöntemdir. Bu amaçla çok kesitli SSEPI sekansı kullanılır. Paralel görüntüleme Sensitivity Encoding for Fast MRI (SENSE faktör 1.5-3.0) veya Periodically Rotated Overlapping Parallel Lines with Enhanced Reconstruction (PROPELLER) gibi tekniklerle birlikte uygulandığında, hem görüntü distorsiyonları azalır hem de daha kaliteli görüntüler elde edilebilir. Çok kanallı (8-20) sargı sistemleri tercih edilir. En az 6 farklı yönde gradiyent uygulaması gerekirse de, kaliteli bir görüntü için genelde 23-30 farklı yönde gradiyent uygulanır. High angular resolution diffusion weighted imaging (HARDI) sekansı, bu amaçla geliştirilmiş, matematiksel olarak bir seri yüksek seviyeli küresel harmonik fonksiyonların kullanıldığı, en yeni ve hızlı sekanslardan biridir (61). Bu sekans 43 ile 500 ayrı yönde difüzyon gradiyenti uygulamasına olanak tanır ve bu sayede tüm difüzyon tensörleri gerçeğe yakın oranda saptanabilir (61). En son DTG’ye ek olarak, anatomik baz görüntü oluşturması için, 3D GRE T1 ağırlıklı görüntüler alınır. Elde edilen dataya değişik postprocessing işlemleri uygulanır. Bu işlemler arasında klasik MRG sekanslarında da uygulanan eddy current düzeltme, özel ortalama (median) filtre gibi uygulamalarının yanı sıra T2 sinyal eliminasyonu, gerekirse yön ve eigen değer düzeltmesi, diyagonalizasyon, D değeri hesaplama (tensor decoding),

izlem (tracking) hesapları gibi DTG'ye özgü işlemler de uygulanır (62). Hareket, eddy akımları, manyetik duyarlılık (susceptibility), gürültü (image noise), lineer olmayan gradientler, shimming hataları ise DTG'de izlenen artefaktların temel kaynaklarıdır. Sonuçta difüzyon tensör bilgisini içeren baz haritaları çıkartılır. Bir dokudaki anizotropi miktarını saptamak için, eigen değerlerinden yararlanılarak hesaplanan farklı anizotropi ölçekleri kullanılır (62). Bu ölçekler içinde izotropik difüzyonu en iyi tanımlayanı ortalama difüzyon (D) ya da diğer adıyla görünür difüzyon katsayısıdır. Ancak anizotropik ortamlarda, D katsayısı yetersiz kalmaktadır. Anizotropi derecelerini belirlemek için “fraksiyonel anizotropi” (FA) ve “görece (rölatif) anizotropi” (RA) değerleri kullanılmaktadır. Fraksiyonel anizotropi, difüzyon vektörünün anizotropik difüzyona bağlı kısmını, RA ise anizotropik difüzyonun izotropik difüzyona oranını temsil eder. Sık kullanılan bir diğer değer ise, “oylum oranı”dır (Volume Ratio: VR). Bu değer elipsoid hacminin izotropik küre hacmine oranını temsil eder. İzotropik ortamlarda FA ve RA değerleri 0, VR değeri 1, anizotropik ortamlarda FA değeri 1, RA değeri $\sqrt{2}$, VR değeri ise 0'a yakındır. FA, RA ve VR değerleri arasında gürültü duyarlılığı ve sinyal-gürültü oranlarını içeren bazı karşılaştırmalar yapılmış ancak tutarsız sonuçlar yayımlanmıştır (63). FA haritaları, daha ayrıntılı anizotropi bilgisi ve en yüksek sinyal-gürültü oranı içerir. VR haritalarında düşük ve yüksek anizotropi alanları arasındaki en güçlü kontrast sağlanır ancak gürültü artar ve anizotropi derecesi düşük olan alanlarda çözünürlük azalır. RA ise FA ve VR arasında yer almakta, iki değerini özelliğini birleştirmektedir. RA, yüksek derecelerdeki anizotropi değişimlerine duyarlıdır, ancak beyaz maddedeki anizotropi düzeyi için 0,3-0,4 FA değeri RA'dan daha güvenilirdir. Difüzyon tensör verisinden farklı algoritma ve post-processing işlemleri ile iki farklı görüntü elde edilir. Bunlardan ilki renk kodlu görüntüler (color encoded images) diğeri ise traktografi haritalarıdır. Renk kodlu görüntülerde difüzyon tensör verisindeki x, y ve z yönündeki majör eigen-vektör bileşenleri, RGB renk bileşenlerine çevrilir. Kırmızı ile sağdan sola, yeşil ile önden arkaya ve mavi ile yukardan aşağı olan anizotropi kodlanırken, FA miktarı ise parlaklık olarak ifade edilir.

Görüntü tabanlı yöntemlerde her bir vokselin anizotropisi saptanır ve gerekirse “volume rendering” uygulanarak 3 boyutlu (B) görüntüler elde edilebilir.

Bu amaçla kullanılan diğer bir yöntem ise sembolik (geometrik) gösterim metodudur. Burada her bir voksel içindeki anizotropi miktarı azdan çoğa doğru küreden elipse doğru giden değişik grafikler kullanılarak tanımlanır. Renk kodlu görüntülere göre daha az kullanılmakla beraber bir voksel içindeki difüzyon tensörünün gerçek yön ve değerini göstermesi nedeniyle diğerine göre göreceli olarak daha gerçekçi ve kolay anlaşılır bir yöntemdir.

2.3.3.4. DAG ile DTG arasındaki temel farklar

DAG tek boyutlu, DTG ise üç boyutlu bir tekniktir. Her bir DTG için yönsüz (scalar) b değeri hesaplanırken, DTG'den elde edilen her bir DTG serisi için simetrik b matrisi kullanılır. Bu b değer, bir yöndeki tüm görüntüleme gradiyent ve difüzyon özelliklerinin, MRG sinyali üzerindeki artış etkisini tanımlarken, b matrisi ise her üç yönde (x, y, z) uygulanan tüm gradiyent dalga formlarının MRG sinyali üzerindeki artış etkisini tanımlar. DAG'de, tek bir seri görüntüleme ve bunlarda kullanılan farklı yönsüz b faktör seti ile belli bir yön boyunca oluşan ADC değişimleri, lineer regresyon kullanılarak hesaplanır. DTG'deki D değer ise, her üç yönde uygulanan farklı b matris değerleri ile elde edilmiş DAG setlerinden çok değişkenli lineer regresyon kullanılarak hesaplanır. Sonuçta; x, y, z koordinat sisteminde (scanner geometrisi) elde edilen data yönü difüzyon bilgisince tanımlanan yeni bir koordinat sistemine çevrilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTALAR

Çalışma Mayıs 2011 - Aralık 2011 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim dalında gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya kronik hepatite bağlı karaciğer hastalığı nedeniyle enfeksiyon hastalıkları ve gastroenteroloji polikliniğinde takip edilen ve ilgili birim tarafından biyopsi yapılmasına karar verilen 37 ardışık hasta ile bu hastalarla yaş ve cinsiyet özellikleri bakımından eşleştirilmiş karaciğer hastalığı ve alkol kullanım öyküsü olmayan 34 sağlıklı kontrol grubu alınmış olup prospektif olarak incelenmiştir. Çocuk hastalar, tetkik sırasında yeterli kooperasyon gösteremeyen hastalar, klostrofobi, kronik böbrek yetmezliği, gebelik, kalp pili gibi MRG kontrendikasyonu olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır (n=6).

Çalışmamızdaki kronik viral hepatitli hastaların 14'ü kadın (%37) ve 23'ü erkek (%63) olup yaşları 22-67 (ortalama:44,19±13,37) arasında değişmekte idi. Kontrol grubundaki katılımcıların 13'ü kadın (%38) ve 21'i erkek (%62) olup yaşları 23-69 (ortalama:44,10±12,58) arasında değişmekte idi. Hasta ve kontrol grubunun temel demografik verileri ayrıntılı olarak tablo 1'de gösterilmiştir.

Bu çalışma için hastanemiz etik kurulundan onay alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgilendirme yapılmış olup görüntüleme öncesinde yazılı ve sözlü olarak bilgilendirilmiş ve yazılı onamları alınmıştır.

Tablo 1. Grupların sayısı, cinsiyet, virüs tipine göre dağılımı.

<i>Demografik veriler</i>	<i>Hasta grubu</i>	<i>Kontrol grubu</i>
Denek sayısı (n)	37	34
Yaş (ort ± ss)	44,19 ± 13,37	44,10± 12,58
Cinsiyet (K / E)	14 / 23	13 / 21
Virüs tipi (HBV / HCV)	33 / 4	---

3.2. MRG

Biyopsi sonrası erken dönem değişikliklere bağlı oluşabilecek MRG artefaktlarından kaçınmak için çalışmaya alınan hasta grubuna, karaciğer biyopsi işleminden 1-7 gün (ortalama 3 gün) önce rutin üst batın MRG tetkikine ek olarak DAG ve DTG sekansları uygulandı. Tüm hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun MRG incelemesi hastanemizdeki 3 T MRG cihazı (Philips Achievea İntera Release, Einthoven, Netherlands) ile 16 kanallı faz dizilimli Sense XL-torso koil kullanılarak yapıldı. Öncelikle kontrast öncesi rutin üst abdominal görüntüler alındı. Bu amaçla aksiyel planda yağ baskılı ve baskısız T2A single shot turbo spin eko (SSh TSE), aksiyel planda T1A aynı faz ve karşı faz turbo field eko (TFE), aksiyel yağ baskılı T1A High Resolution Isotropic Volume Examination (THRIVE) sekansların ardından kontrast öncesi DAG ve DTG görüntüler alındı.

DAG'ler aksiyel planda, nefes tutmalı SSh-TSE-EPI sekansı kullanılarak her 3 yönde (x,y,z) difüzyon duyarlı gradiyentler uygulanarak 4 farklı b değeri ($b=0, 20, 650$ ve 1000 sn/mm^2) elde edildi. İzotropik görüntüler x, y, z yönlerinde ölçülen sinyal intensitelerinin çarpımının küp kökü alınarak cihaz tarafından oluşturulan ve yöne bağlı sinyal değişikliklerini ortadan kaldıran trace görüntülerden ibaretti. İzotropik görüntülere ait ADC haritaları cihaz tarafından otomatik olarak oluşturuldu. DTG ise yine aksiyel planda nefes tutmalı SSh-TSE-EPI sekansı ile 16 yönde, iki farklı b değerinde ($b=0$ ve $b=1000 \text{ mm}^2/\text{sn}$) difüzyon duyarlı gradiyentler uygulanarak elde edildi.

Bu görüntülerin ardından da İ.V. kontrast verilerek aksiyel yağ baskılı T1A THRIVE sekansı ile dinamik (0.sn., 25.sn., 60.sn. ve 90.sn.) görüntüler ve geç faz (5.dk.) yağ baskılı koronal ve aksiyel T1A THRIVE sekansları alındı. Tüm sekanslarda yağ baskılama tekniği olarak Spectral Adiabatic Inversion Recovery (SPAIR) kullanıldı. Tüm sekanslar paralel görüntüleme ve SENSE tekniği kullanılarak elde edildi. Rutin görüntüleme parametreleri tablo 2'de, ayrıca buna ek olarak aldığımız DAG ve DTG parametreleri tablo 3'te gösterilmiştir. MRG prosedürü ortalama 20-25 dk. sürmüştür.

Tablo 2. Çalışmada kullanılan rutin MRG sekansları ve parametreler.

Sekans	TR (ms)	TE (ms)	Sense	Matriks	NEX	Kesit kalınlığı (mm)	Kesitler arası boşluk (mm)	FOV	FA	Süre	TSE faktör
T1A THRIVE	2.98	1.37	2	212x164	1	4	2	420	15	2dk. 12sn	
T2A SSh TSE	1475	80	2	336x217	1	6	7	420	90	2dk. 40 sn	72
T1A TFE Aynı faz	10	2.3	2	212x164	1	6	7	420	15	1dk. 15sn	
T1A TFE Karşı faz	10	1.15	2	212x164	1	7	7	420	15	1dk. 56sn	

Tablo 3. Çalışmada kullanılan DAG ve DTG sekansları ve parametreler.

Sekans	TR (ms)	TE (ms)	Sense	Matriks	NEX	Kesit kalınlığı (mm)	Kesit arası boşluk (mm)	FOV (mm)	Difüzyon Gradientleri	Süre	EPI faktör
DAG	1930	68	2	140x108	2	5	1	420	3 yönde (x,y,z)	52 sn	51
DTG	2426	55	2	132x96	2	8	0,8	400	16 yönde	3,5 dk	87

NOT: DAG: Difüzyon ağırlıklı görüntüleme,

DTG: Difüzyon tensör görüntüleme.

3.3. DEĞERLENDİRME

3.3.1. Histopatolojik Değerlendirme

Çalışmaya alınan hasta grubu karaciğer biyopsisi yapılmadan önce bilgilendirildi ve yazılı onamları alındı. Biyopsiler radyoloji bölümünde ve gastroenteroloji kliniğinde US eşliğinde perkütan yolla, lokal anestezi ile 16-G veya 18-G iğne kullanılarak yapıldı. Alınan doku örneği %10'luk formalin içinde patoloji laboratuvarına gönderildi. Gönderilen örneklerde fibrozisin değerlendirilmesi için Masson's trichrom, Sweet's retikülin ve Orcein boyasıyla boyandı. Bütün hastaların biyopsi materyallerinin değerlendirme işlemi standardizasyonu sağlamak amacıyla bu konuda deneyimli tek bir uzman patolog tarafından (Y.G.) yapıldı. Fibrozis (F) ve nekroinflamatuvar aktivite (NİA) METAVIR skorlama sistemine göre derecelendirildi.

Fibrotik evre sınıflamasına göre F0 grubundan 0, F1 grubundan 12, F2 grubundan 13, F3 grubundan 10 ve F4 grubundan 2 hasta; NİA derecesine (G) göre ise G0 grubundan 0, G1 grubundan 7, G2 grubundan 10, G3 grubundan ise 20 hastadan oluşmakta idi. Hasta grubunun fibrotik evre ve NİA derecesine göre dağılımı tablo 4 ve tablo 5'te belirtilmiştir.

Tablo 4. Olguların fibrotik evreye göre dağılımı.

Evre (F)	Hasta sayısı (n)
0	0
1	12
2	13
3	10
4	2

NOT: F: Fibrozis.

Tablo 5. Olguların nekroinflamatuvar aktivite skoruna göre dağılımı.

Nekroinflamatuvar aktivite derecesi (G)	Hasta sayısı (n)
0	0
1	7
2	10
3	20

NOT: G: Derece.

Histopatolojik olarak fibrozis 5 puanlık (0-4), nekroinflamatuvar aktivite göstergesi 4 puanlık (0-3) bir ölçek üzerinden skorlandı (Tablo 6).

Tablo 6. METAVIR skorlama sistemi (34).

Metavir Derecelendirme	Puan	
Portal İnflamasyon		
Yok	0	
Bazı portal bölgelerde mononükleer hücre agregatları	1	
Bütün portal bölgelerde mononükleer hücre agregatları	2	
Bütün portal bölgelerde büyük ve yoğun mononükleer hücre agregatları	3	
Güve yeniği nekrozu (GYN)		
Yok	0	
Bazı portal bölgelerde periportal plakta fokal tutulum	1	
Bazı portal bölgelerde periportal plakta diffüz tutulum	2	
Bütün portal bölgelerde çevresinde fokal lezyonlar	3	
Bütün portal bölgelerde periportal plakta diffüz tutulum	4	
Fokal lobüler nekroz (FLN)		
Lobül başına düşen nekroinflamatuvar odak sayısı birden az	0	
Lobül başına düşen nekroinflamatuvar odak sayısı en az bir	1	
Her lobülde birden fazla nekroinflamatuvar odak	2	
Birleşen nekrozlar	3	
Köprüleşme nekrozu		
Yok	0	
Var	1	
Nekroinflamatuvar aktivite derecesi		
GYN:0	FLN:0	0
	FLN:1	1
	FLN:2	2
GYN:1	FLN:0,1	1
	FLN:2	2
GYN:2	FLN:0,1	2
	FLN:2	3
GYN:3	FLN:0,1,2	3
Fibrozis		
Fibrozis yok	0	
Portal genişleme, septa oluşumu yok	1	
Portal genişleme, seyrek septa oluşumu	2	
Belirgin septa oluşumu, siroz yok	3	
Siroz	4	
Metavir skoru	0-15	
Nekroinflamatuvar aktivite derecesi	0-3	
Fibrozis skoru	0-4	

3.3.2. Radyolojik Değerlendirme

Değerlendirme amacıyla görüntüler iş istasyonuna (Release 2,5,3,0 2007-12-03, Philips Medical Systems) aktarıldı ve tüm görüntüler hastanın iki uzman radyolog (M.T, N.İ) tarafından değerlendirilerek ortak yorum sağlandı.

3.3.2.1. Kalitatif Değerlendirme

Kontrast öncesi T2A SSh-TSE, aynı ve karşı faz T1A TFE görüntülerine ek olarak kontrast sonrası erken ve geç faz T1A THRIVE sekanslar kullanılarak karaciğerdeki morfolojik değişiklikler değerlendirildi. Morfolojik bulguların değerlendirilmesi aşağıdaki bulguların varlığı veya yokluğuna göre yapıldı.

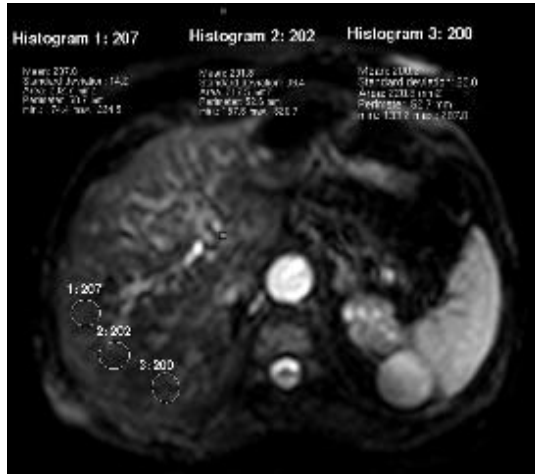
- Karaciğer konturlarında lobulasyon
- Hacim redistürbasyonu (sağ lob ve medial segmentte atrofi, lateral segment ve kaudat lobda hipertrofi)
- Rejeneratif nodüller (T2A görüntülerde düşük sinyal intensitesi gösteren ve erken arteriyal fazda belirgin vaskülarizasyon göstermeyen nodül)
- PHT bulguları (portal ven ve splenik ven çapında artış, splenomegali, asit)

3.3.2.2. Kantitatif Değerlendirme

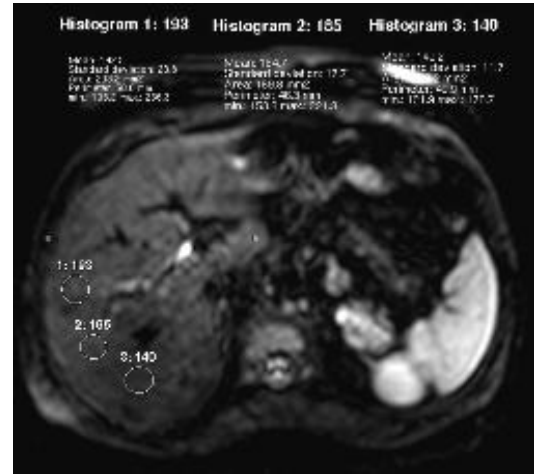
DAG ve DTG'deki tüm ölçümler için kullanılan ROI alanı (ilgi alanı) karaciğer sağ lobuna yerleştirildi. ROI alanı 140-230 mm² (ortalama 165 mm²) arasında idi. Üç farklı alandan ölçüm yapıldı ve bunların ortalaması alındı. Ölçüm yapılırken kostalardan, abdominal duvardan, vasküler ve biliyer yapılardan kaçınılmaya çalışıldı (şekil 4).

Aksiyel plandaki dört ayrı b değerlikli (0, 20, 650 ve 1000 sn/mm²) konvansiyonel DAG'lerde karaciğer parankiminin Sİ'si ölçüldü (şekil 4 a-d). Ek olarak b 20, b 650 ve b 1000 sn/mm² değerlikli görüntülerden her biri b 0 sn/mm² görüntülerle kombine edilerek toplam üç farklı ADC haritası (ADC₁=b 0-20, ADC₂=b 0-650, ADC₃=b 0-1000 sn/mm²) otomatik olarak elde edildi. ADC haritalarından ayrı ayrı ADC₁, ADC₂ ve ADC₃ değerleri ölçüldü (şekil 4 e-g).

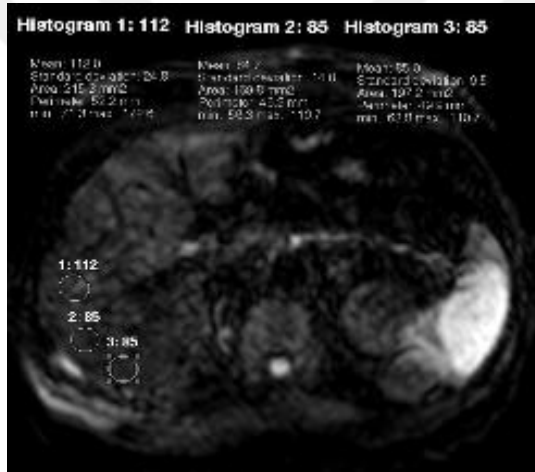
DTG'de ise b 0 ve b 1000 sn/mm² değerlikli görüntülerden otomatik olarak D ve FA haritaları elde edildikten sonra bu haritalar üzerinden karaciğer D ve FA değerleri hesaplandı (şekil 4 h).



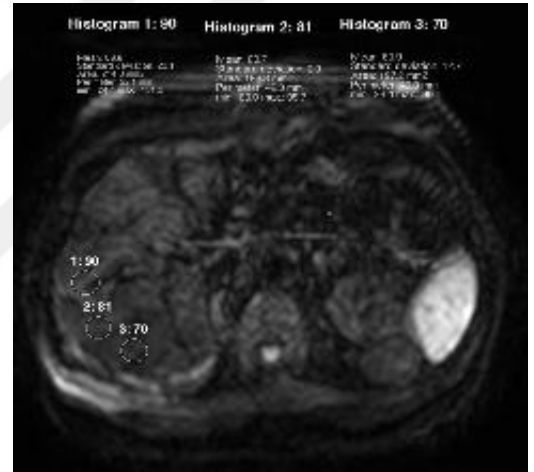
a-



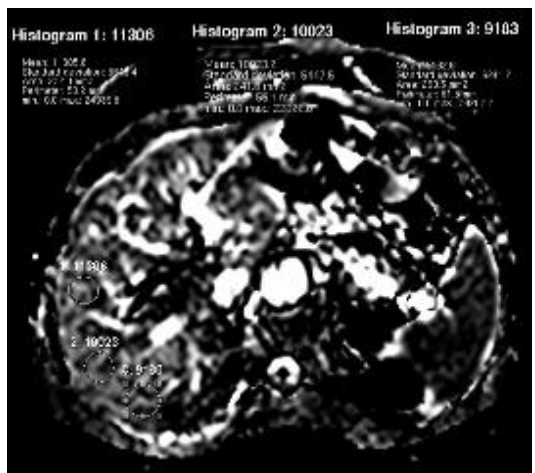
b-



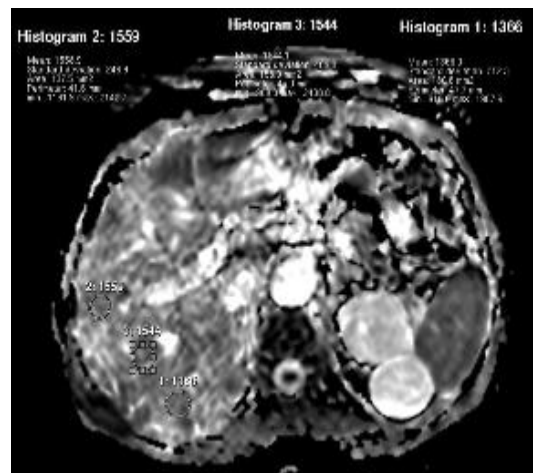
c-



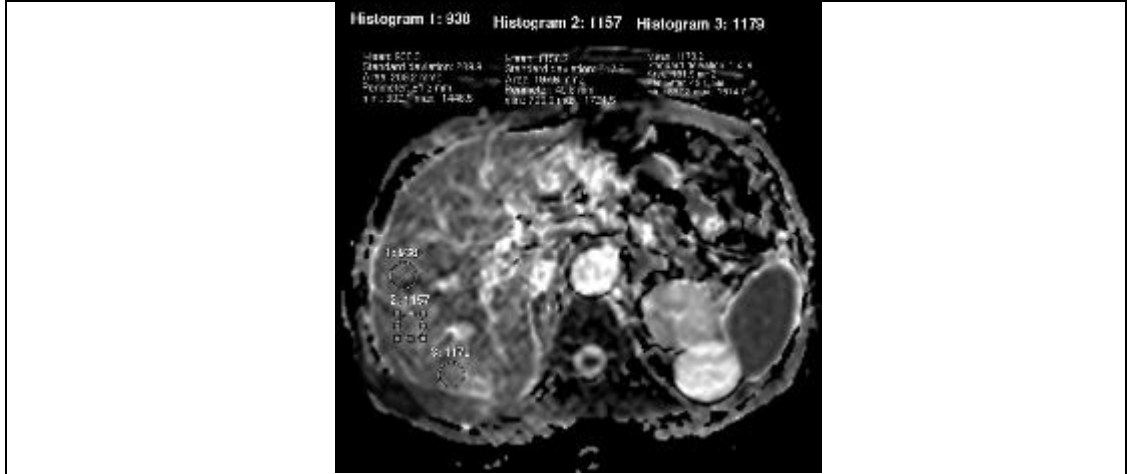
d-



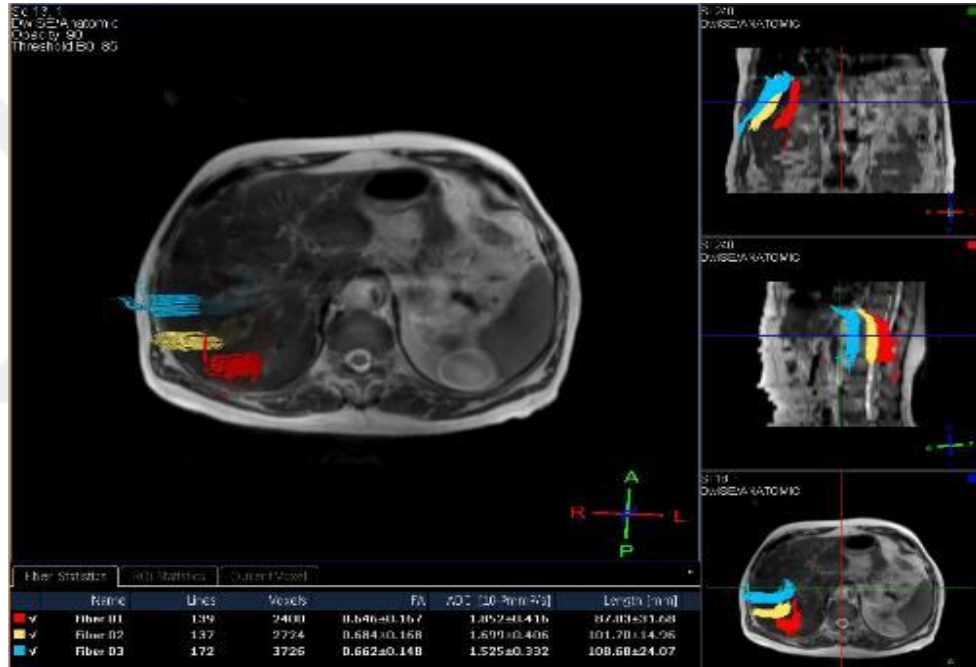
e-



f-



g-



h-

Şekil 4 a-h. Konvansiyonel DAG'lerin ve DTG'lerin kantitatif değerlendirilmesi.

a. Aksiyel planda **b** 0, **b.** b 20, **c.** b 650 ve **d.** b 1000 sn/mm² DAG'lerde sağ lobdan ROI kullanılarak Sİ ölçümü. **e.** b 0 ve b 20 sn/mm² **f.** b 0 ve b 650 sn/mm² **g.** b 0 ve b 1000 sn/mm² değerlikli görüntülerden elde edilen ADC haritalarından ADC değerlerinin hesaplanması. **h.** Aksiyel planda DTG'lerde sağ lobdan ROI kullanılarak D ve FA değerinin hesaplanması.

NOT: ROI: (Region of interest) İlgili alanı; DAG: Difüzyon ağırlıklı görüntü; Sİ: Sinyal intensite; ADC: (Apparent diffusion coefficient) Görünür difüzyon katsayısı; DTG: Difüzyon tensör görüntüleme; FA: Fraksiyonel anizotropi.

3.3.3. İstatistiksel değerlendirme

Tüm hastalara biyopsi uygulandı ve MRG bulguları histopatolojik sonuçlarla karşılaştırıldı. Kantitatif analizi için konvansiyonel DAG'lerde hem hasta hem kontrol grubunda karaciğer parankiminin Sİ, ADC₁, ADC₂ ve ADC₃ değerleri, DTG'de ise D ve FA değerleri hesaplandı. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Sayısal veriler normal dağılıma uygunluk gösterdiğinden hasta ve kontrol grubu arasındaki farklılık student-t testi ile analiz edildi. Ayrıca konvansiyonel DAG için farklı b değerleri ile elde edilen farklı ADC değerleri (ADC₁, ADC₂ ve ADC₃) ve DTG'den elde edilen D değeri arasında fark olup olmadığı Kruskal–Wallis varyans analizi testi ile analiz edildi.

Farklı evrelerdeki hastaların ortalama ADC değeri ile kontrol grubunun ortalama ADC değerlerinin karşılaştırılması sayısal verilerin dağılıma uygunluk göstermemesi nedeniyle Mann-Whitney-U testi ile analiz edildi. Farklı evreler arasındaki ortalama ADC değeri açısından farkın varlığını değerlendirmek için Kruskal–Wallis varyans analizi testi yapıldı.

Karaciğer parankimal fibrozis evresi ve inflamasyon derecesi ile ADC değerleri arasındaki korelasyon Spearman korelasyon testi ile analiz edildi.

Karaciğer parankim fibrozisinin değerlendirilmesinde kullanılan her bir ADC değerinin ayırıcı tanıdaki etkinliği ROC (receiver operating characteristics) eğrisi ile analiz edildi. Her bir ADC değeri için ROC eğrisi altında kalan alan hesaplandı. Kontrol ve hasta grubunu ayırmaya yönelik en optimal duyarlılık ve özgüllük değerini veren eşik değerleri hesaplandı.

Tüm istatistiksel analiz SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programı ile yapıldı. $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. KALİTATİF DEĞERLENDİRME

Toplam 37 hastadan konvansiyonel MRG sekanslarında morfolojik değişiklik oluşturan 15 hasta (%40) mevcut idi. Diğer hastalarda ve kontrol grubunda herhangi bir morfolojik değişiklik saptanmadı.

Tablo 7. Konvansiyonel MRG sekanslardaki radyolojik bulgular.

Konvansiyonel MRG bulguları	Hasta sayısı (n)
Karaciğer konturlarında lobulasyon	12
Hacim redistürbisyonu	6
Rejeneratif nodül	11
PHT bulguları	9

4.2. KANTİTATİF DEĞERLENDİRME

Hasta ve kontrol grubu için b 0, 20, 650 ve 1000 sn/mm² değerlikli DAG'deki Sİ değerleri tablo 8'deki gibidir. Tabloya özetle bakacak olursak genel olarak tüm b değerindeki trace görüntülerde hasta grubundaki Sİ değerleri kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte yalnızca b 1000 sn/mm² değerlikli trace görüntülerdeki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,033). ADC₁, ADC₂ ve ADC₃ değerleri ise hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük olup her üç değerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekte idi.

DTG'de elde edilen D ve FA değerleri tablo 9'daki gibidir. D değeri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük idi (p=0,001). FA değeri hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Farklı b değerleri ve teknik ile elde edilen farklı ADC (ADC₁, ADC₂, ADC₃ ve D) değerleri arasındaki farklılık analiz edildiğinde, tüm değerler birbirinden istatistiksel olarak farklılık göstermekte idi.

Tablo 8. Konvansiyonel difüzyon ağırlıklı görüntüleme bulguları.

		Hasta grubu (n=37)	Kontrol grubu (n=34)	p
Si	b 0 sn/mm²	272,53 ± 90,12	249,49 ± 65,71	p=0,227
	b 20 sn/mm²	203,97 ± 84,90	193,08 ± 59,31	p=0,537
	b 650 sn/mm²	124,82 ± 50,84	105,00 ± 32,29	p=0,057
	b 1000 sn/mm²	96,82 ± 37,79	80,35 ± 23,47	p=0,033
ADC₁ mm²/sn		7,15 ± 0,16x10 ⁻³	10,81 ± 0,37x10 ⁻³	p=0,000
ADC₂ mm²/sn		1,19 ± 0,17x10 ⁻³	1,42 ± 0,29x10 ⁻³	p=0,000
ADC₃ mm²/sn		0,91 ± 0,20x10 ⁻³	1,08 ± 0,18x10 ⁻³	p=0,000

NOT: ADC₁: b 0 ve 20 sn/mm² den elde edilen ADC haritasındaki değer,
ADC₂: b 0 ve 650 sn/mm² den elde edilen ADC haritasındaki değer,
ADC₃: b 0 ve 1000 sn/mm² den elde edilen ADC haritasındaki değer.

Tablo 9. Difüzyon tensör görüntüleme bulguları.

	Hasta grubu (n=37)	Kontrol grubu (n=34)	p
D mm²/sn	1,25 ± 0,13x10 ⁻³	1,38 ± 0,16x10 ⁻³	p=0,001
FA	0,48 ± 0,06x10 ⁻³	0,46 ± 0,06x10 ⁻³	p =0,323

NOT: D: Difüzyon tensör görüntülerden elde edilen değer,
FA: Fraksiyonel anizotropi.

Fibrotik evreye göre karaciğer parankiminin ortalama ADC değerlerinin sayısal analiz sonuçları tablo 10’da görülmektedir. Farklı evrelerdeki hastaların ortalama ADC değeri ile kontrol grubunun ADC değerleri karşılaştırıldığında, tüm evreler ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcut idi ($p<0,05$). Tüm evrelerdeki ADC değerleri kontrol grubuna göre düşük idi. Ancak evre 4’teki hasta sayısı karşılaştırma için yeterli olmadığından kontrol grubu ile karşılaştırması yapılamadı.

Farklı evreler arasında ortalama ADC değerleri karşılaştırıldığında ADC değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 10. Fibrotik evrelere göre ADC, D ve FA değerleri.

	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4
ADC₁	7,45±0,14x10 ⁻³	7,23±0,20x10 ⁻³	6,77±0,13x10 ⁻³	6,53±0,20x10 ⁻³
ADC₂	1,24±0,02x10 ⁻³	1,22±0,09x10 ⁻³	1,18±0,01x10 ⁻³	1,12±0,02x10 ⁻³
ADC₃	0,90±0,11x10 ⁻³	0,89±0,02x10 ⁻³	0,87±0,02x10 ⁻³	0,86±0,01x10 ⁻³
D	1,27±0,13x10 ⁻³	1,26±0,16x10 ⁻³	1,25±0,12x10 ⁻³	1,15±0,03x10 ⁻³
FA	0,46±0,05x10 ⁻³	0,49±0,06x10 ⁻³	0,50±0,08x10 ⁻³	0,40±0,01x10 ⁻³

NOT: ADC₁: b 0 ve 20 sn/mm²’den elde edilen ADC haritasındaki değer,
 ADC₂: b 0 ve 650 sn/mm²’den elde edilen ADC haritasındaki değer,
 ADC₃: b 0 ve 1000 sn/mm²’den elde edilen ADC haritasındaki değer,
 D: Difüzyon tensör görüntülerden elde edilen değer,
 FA: Fraksiyonel anizotropi.

NİA derecesine göre hasta grubundaki karaciğer parankiminin ortalama ADC değerlerinin sayısal analiz sonuçları tablo 11’de görülmektedir. Farklı derecelerdeki hastaların ortalama ADC değerleri ile kontrol grubunun ADC değerleri karşılaştırıldığında; derecesi 1 olan hasta grubu ile kontrol grubu arasında ADC₁ ve D değeri istatistiksel anlamlı fark göstermekte idi (p değeri sırasıyla 0,01 ve 0,05 idi). Derecesi 2 olan hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise ADC₁, ADC₂ ve ADC₃ değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği görüldü (p değeri sırasıyla 0,000; 0,008 ve 0,001 idi). Derecesi 3 olan hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise ADC₁, ADC₂, ADC₃ ve D değeri istatistiksel anlamlı farklılık göstermekte idi (p değeri sırasıyla 0,000; 0,005; 0,000 ve 0,005 idi). FA değerinde ise anlamlı farklılık saptanmadı.

Farklı dereceler arasında ortalama ADC değerleri karşılaştırıldığında derece 1 ile derece 3 olan hasta grubunun ADC₃ değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (p=0,012).

Tablo 11. Nekroinflamatuvar aktivite derecesine göre ortalama ADC değerleri.

	Derece 1	Derece 2	Derece 3
ADC₁	7,43±0,16x10 ⁻³	7,38±0,22x10 ⁻³	6,41±0,13x10 ⁻³
ADC₂	1,20±0,02x10 ⁻³	1,20±0,01x10 ⁻³	1,15±0,09x10 ⁻³
ADC₃	1,03±0,09x10 ⁻³	0,91±0,02x10 ⁻³	0,86±0,02x10 ⁻³
D	1,28±0,13x10 ⁻³	1,25±0,12x10 ⁻³	1,23±0,16x10 ⁻³
FA	0,46±0,05 x10 ⁻³	0,49±0,06x10 ⁻³	0,50±0,08x10 ⁻³

NOT: ADC₁: b 0 ve 20 sn/mm²’den elde edilen ADC haritasındaki değer,
 ADC₂: b 0 ve 650 sn/mm²’den elde edilen ADC haritasındaki değer,
 ADC₃: b 0 ve 1000 sn/mm²’den elde edilen ADC haritasındaki değer,
 D: Difüzyon tensör görüntülerden elde edilen değer,
 FA: Fraksiyonel anizotropi.

Fibrotik evresi ile Sİ ve ADC değerleri arasındaki korelasyon analizi tablo 12’de görülmektedir. Karaciğer parankimal fibrozis evresi ile ortalama ADC₁, ADC₂, ADC₃ ve D değeri arasında negatif, Sİ değerleri arasında pozitif korelasyon mevcut idi ancak sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi. Buna göre en düşük ADC değeri fibrozisin en fazla olduğu hastalarda tespit edildi. En yüksek korelasyon katsayısı ise ADC₃’ten elde edilen değerlerde idi.

Tablo 12. Konvansiyonel difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve difüzyon tensör görüntüleme parametreleri ile fibrotik evre arasındaki korelasyon analiz sonuçları.

		Korelasyon katsayısı	p
Sİ	b 0 sn/mm ²	+0,214	0,20
	b 20 sn/mm ²	+0,167	0,32
	b 650 sn/mm ²	+0,037	0,82
	b 1000sn/mm ²	+0,034	0,84
ADC ₁		-0,130	0,44
ADC ₂		-0,073	0,66
ADC ₃		-0,131	0,43
D		-0,091	0,59
FA		+0,005	0,97

NİA ile Sİ ve ADC değerleri arasındaki korelasyon analizi tablo 13’te görülmektedir. Hastalığın NİA’si ile ortalama ADC₁, ADC₂, ADC₃ ve D değeri arasında negatif Sİ değerleri arasında pozitif korelasyon mevcut idi. Ancak yalnızca ADC₃ değeri ile olan korelasyon istatistiksel olarak anlamlı idi.

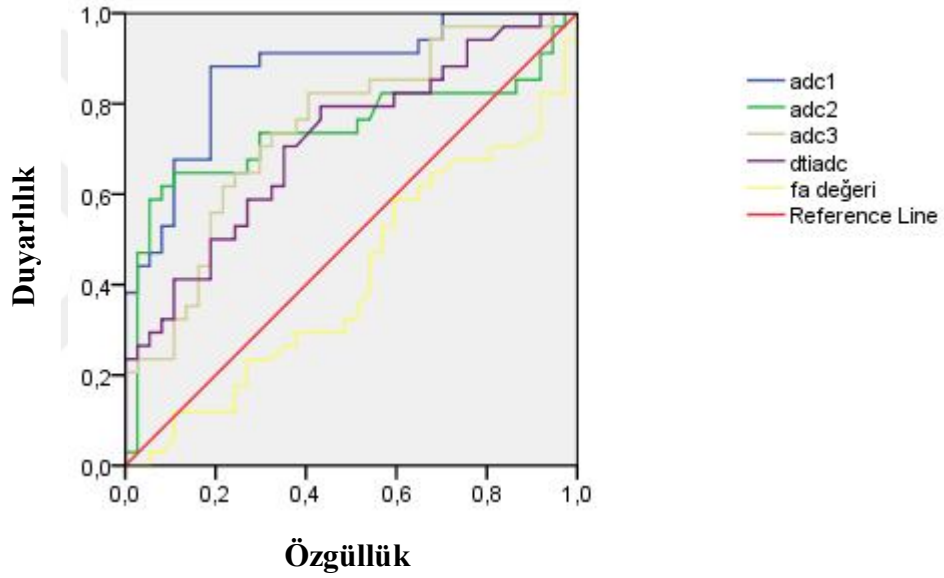
Tablo 13. Konvansiyonel difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve difüzyon tensör görüntüleme bulguları ile nekroinflamatuvar skoru arasındaki korelasyon.

		Korelasyon katsayısı	p
Sİ	b 0 sn/mm ²	+0,051	0,76
	b 20 sn/mm ²	+0,033	0,84
	b 650 sn/mm ²	+0,072	0,67
	b 1000 sn/mm ²	+0,269	0,10
ADC ₁		-0,051	0,76
ADC ₂		-0,026	0,87
ADC ₃		-0,331	0,04
D		-0,101	0,55
FA		+0,247	0,14

Hem fibrotik evre hem de NİA derece ile FA değerleri arasında pozitif korelasyon mevcut idi ancak sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Kantitatif parametrelerin ayırıcı tanıdaki etkinliğini analiz etmeye yönelik ROC eğrileri şekil 5'te görülmektedir. Bu ROC eğrilerinden elde edilen eşik değere göre duyarlılık ve özgüllük değerleri tablo 14'te gösterilmiştir. Karaciğer parankimal hasarı öngörmede konvansiyonel DAG, DTG'ye göre daha üstün idi. Ek olarak konvansiyonel DAG'de ise hasarı öngörmede ve inflamasyonu belirlemede ADC₁ ve ADC₃ değerleri daha üstün idi.

ROC EĞRİSİ



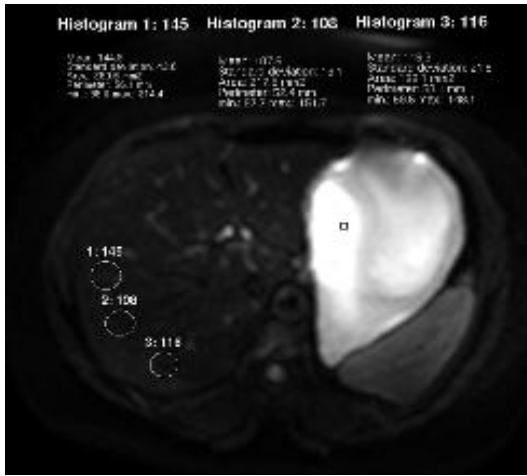
Şekil 5. Konvansiyonel DAG ve DTG'lerden elde edilen kantitatif parametrelerin ROC analiz eğrisi.

Tablo 14. ROC eğrilerinden elde edilen optimal eşik değer noktalarına göre duyarlılık ve özgüllük değerleri.

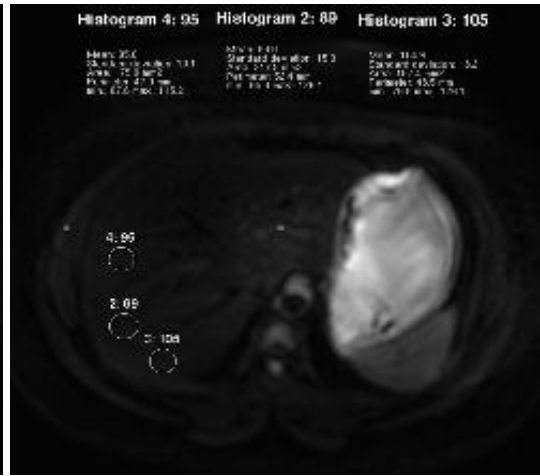
	<i>AUC</i>	<i>p</i>	<i>eşik değer</i>	<i>duyarlılık</i>	<i>özgüllük</i>
ADC₁	0,868±0,043	0,000	8,45 x10 ⁻³	% 88,2	% 82,1
ADC₂	0,739±0,065	0,001	1,22 x10 ⁻³	% 73,5	% 71,3
ADC₃	0,743±0,059	0,000	0,97 x10 ⁻³	% 73,5	% 68,6
D	0,715±0,061	0,002	1,30 x10 ⁻³	% 70,6	% 65,2
FA	0,413±0,068	0,205	0,46 x10 ⁻³	% 52,9	% 44

AUC: (Area Under the Curve) Eğri altındaki alan.

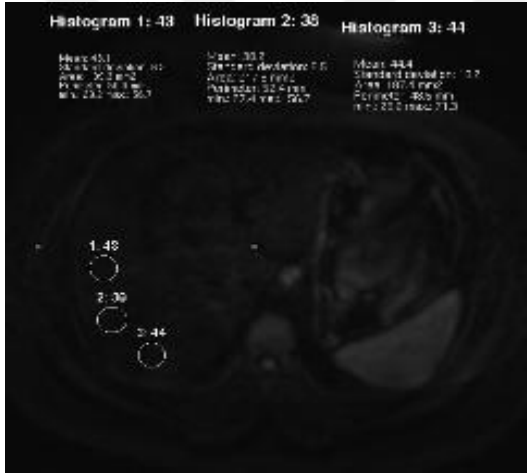
Şekil 6-10 arasında olgularımıza ait MR görüntüleri sunulmaktadır.



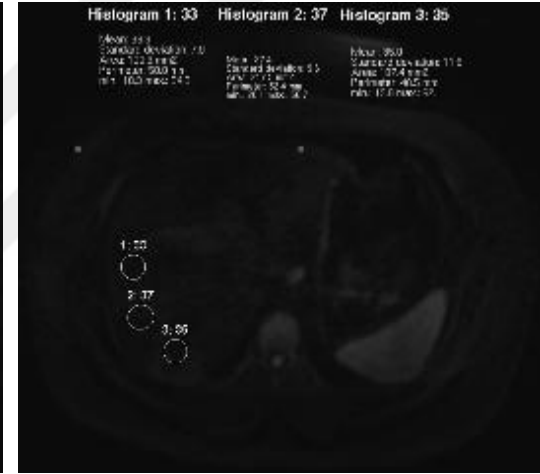
a-



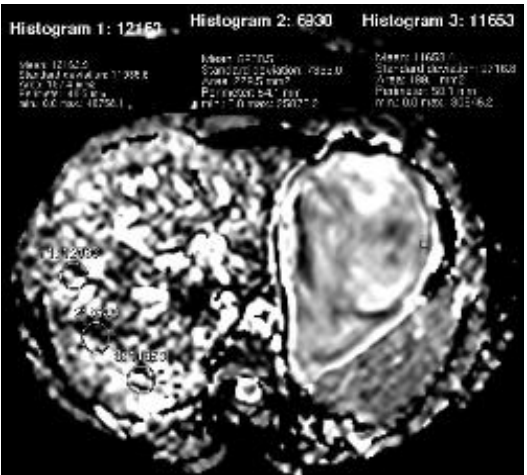
b-



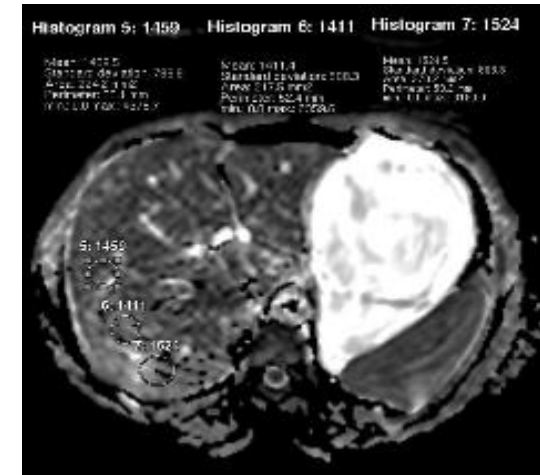
c-



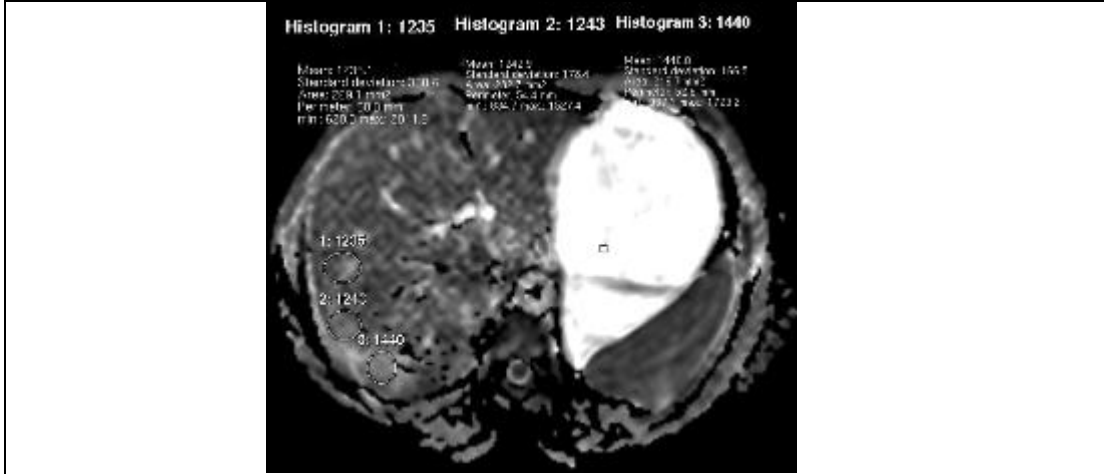
d-



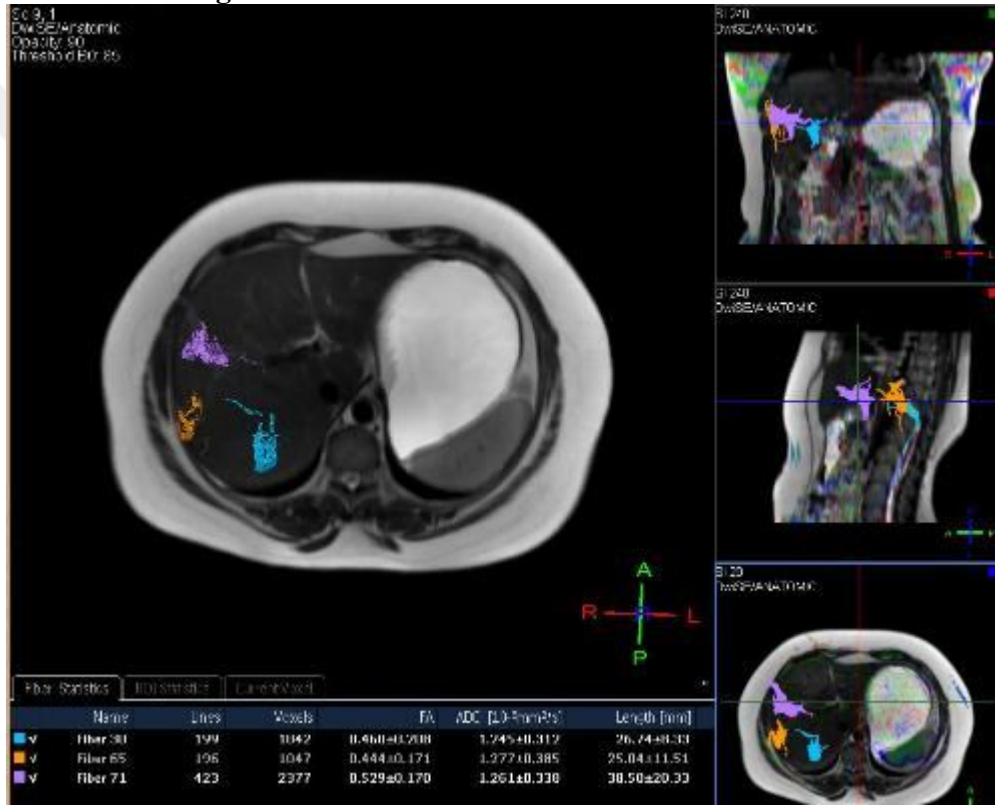
e-



f-



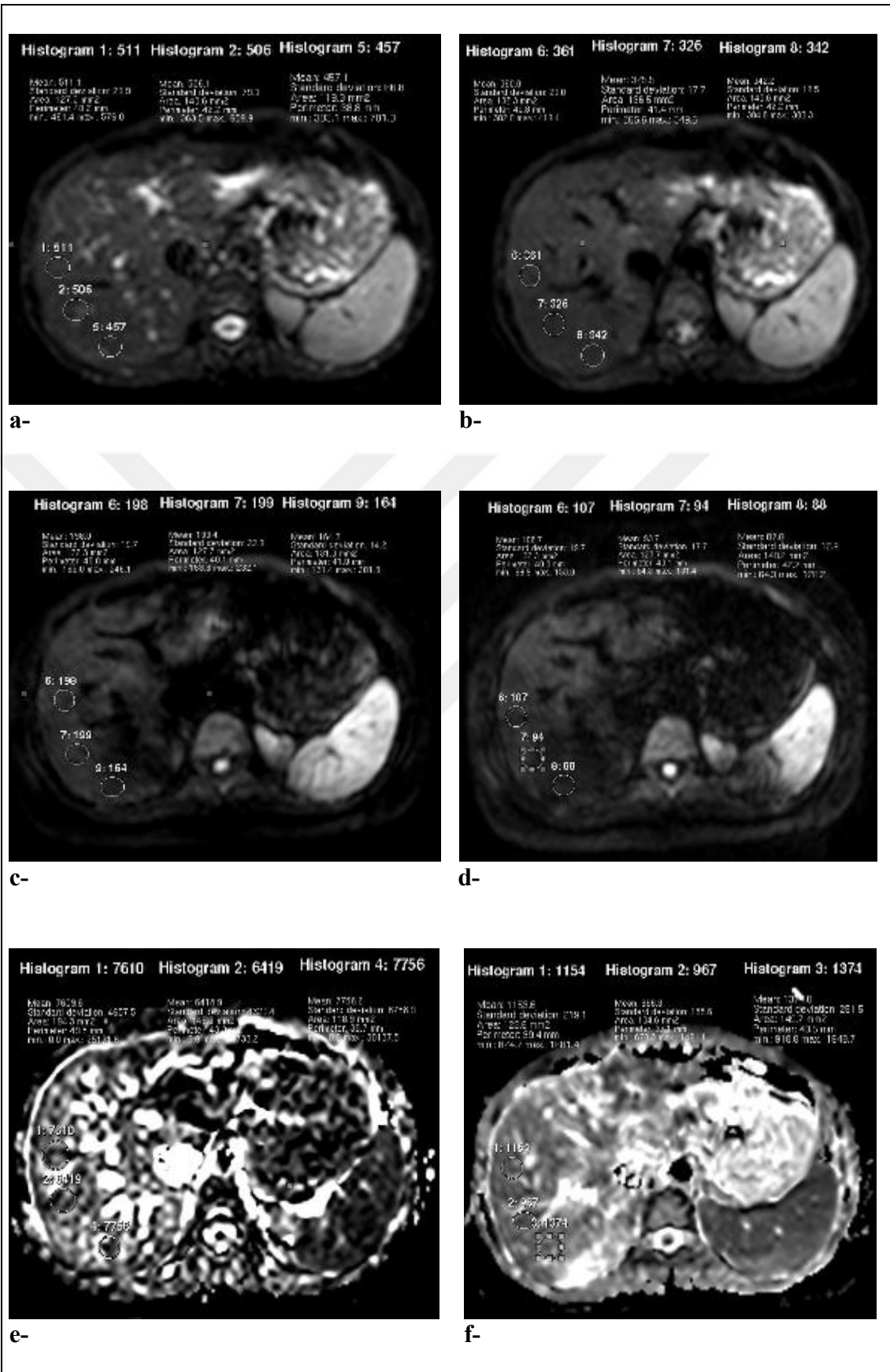
g-

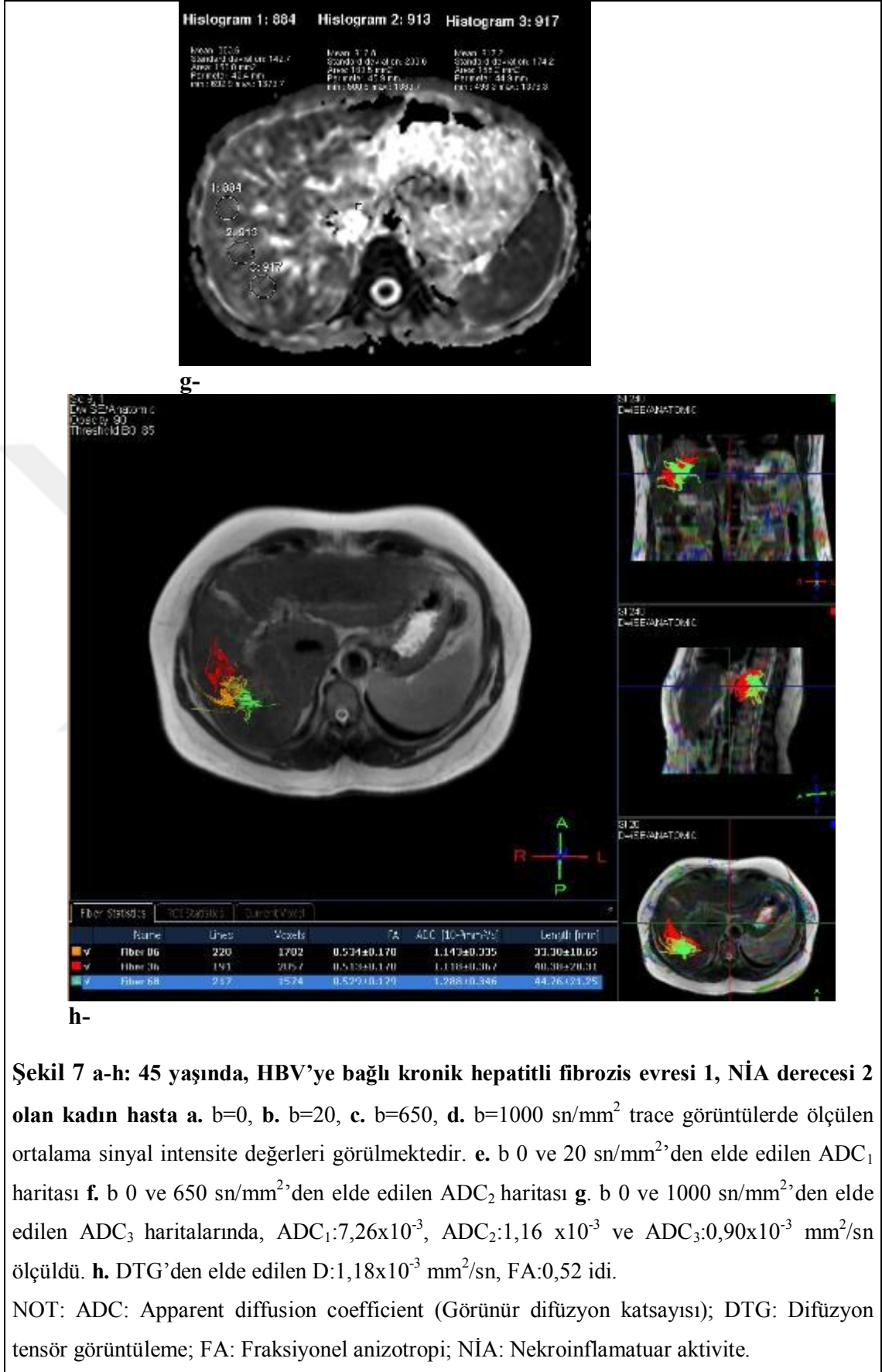


h-

Şekil 6 a-h. 37 yaşında sağlıklı erkek hasta. a. $b=0$, b. $b=20$, c. $b=650$, d. $b=1000$ sn/mm^2 trace görüntülerde ölçülen ortalama sinyal intensite değerleri görülmektedir. e. $b=0$ ve $20 \text{ sn}/\text{mm}^2$ 'den elde edilen ADC_1 haritası f. $b=0$ ve $650 \text{ sn}/\text{mm}^2$ 'den elde edilen ADC_2 haritası g. $b=0$ ve $1000 \text{ sn}/\text{mm}^2$ 'den elde edilen ADC_3 haritalarında, $\text{ADC}_1:10,24 \times 10^{-3}$, $\text{ADC}_2:1,46 \times 10^{-3}$ ve $\text{ADC}_3:1,30 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$ ölçüldü. h. DTG'den elde edilen $D:1,26 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sn}$, $\text{FA}:0,47$ idi.

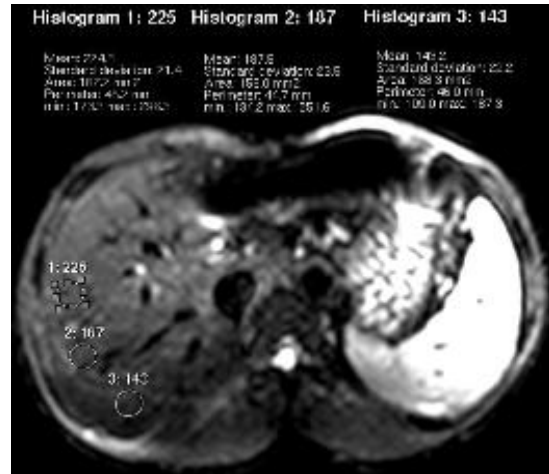
NOT: ADC: Apparent diffusion coefficient (Görünür difüzyon katsayısı); DTG: Difüzyon tensör görüntüleme; FA: Fraksiyonel anizotropi.



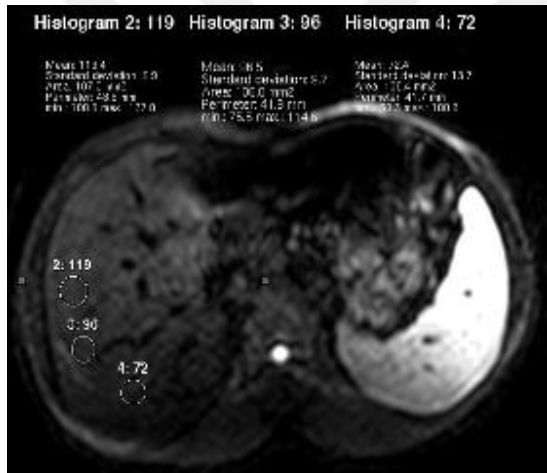




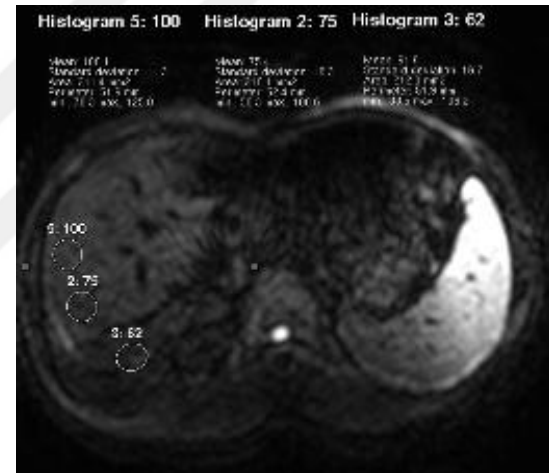
a-



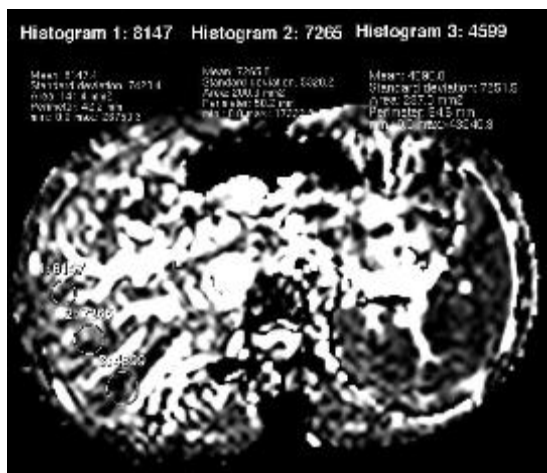
b-



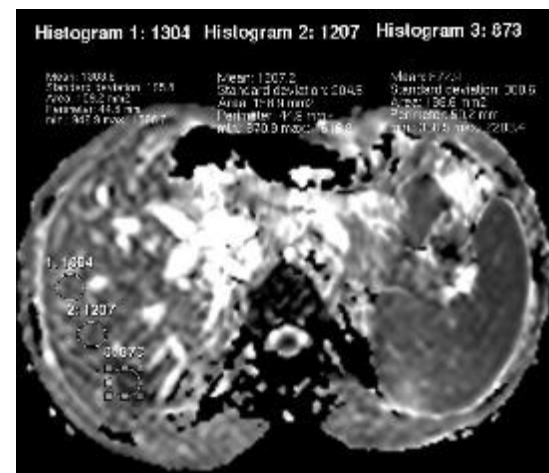
c-



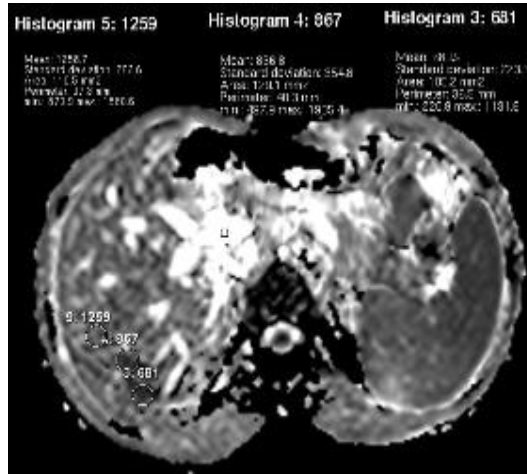
d-



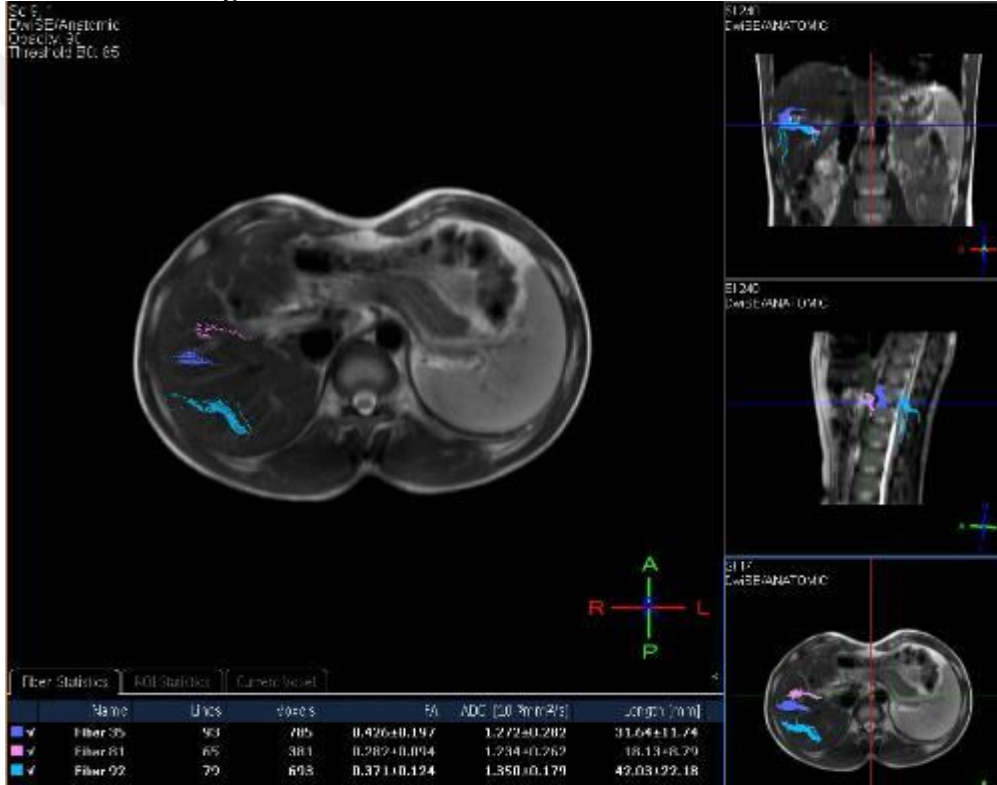
e-



f-



g-



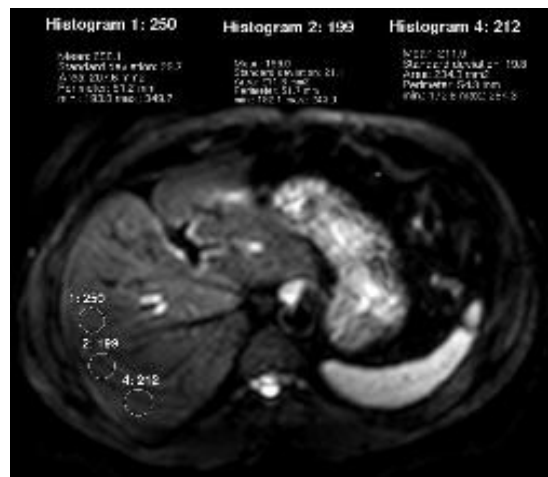
h-

Şekil 8 a-h: 24 yaşında, HBV'ye bağlı kronik hepatitli fibrozis evresi 2, NİA derecesi 3 olan erkek hasta a. b=0, b. b=20, c. b=650, d. b=1000 sn/mm² trace görüntülerde ölçülen ortalama sinyal intensite değerleri görülmektedir. e. b 0 ve 20 sn/mm²'den elde edilen ADC₁ haritası f. b 0 ve 650 sn/mm²'den elde edilen ADC₂ haritası g. b 0 ve 1000 sn/mm²'den elde edilen ADC₃ haritalarında, ADC₁:6,70x10⁻³, ADC₂:1,12x10⁻³ ve ADC₃:0,93x10⁻³ mm²/sn ölçüldü. h. DTG'den elde edilen D:1,28 x10⁻³ mm²/sn, FA:0,35 idi.

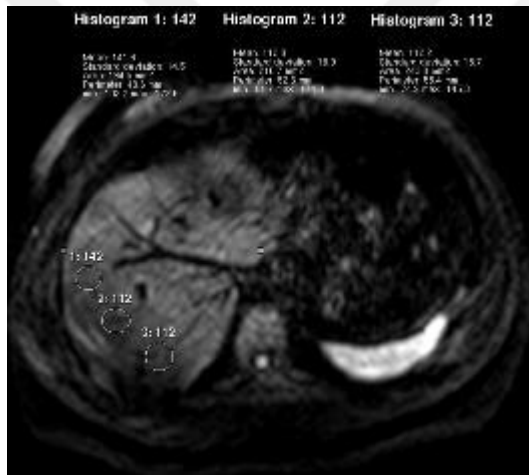
NOT: ADC: Apparent diffusion coefficient (Görünür difüzyon katsayısı); DTG: Difüzyon tensör görüntüleme; FA: Fraksiyonel anizotropi; NİA: Nekroinflamatuvar aktivite.



a-



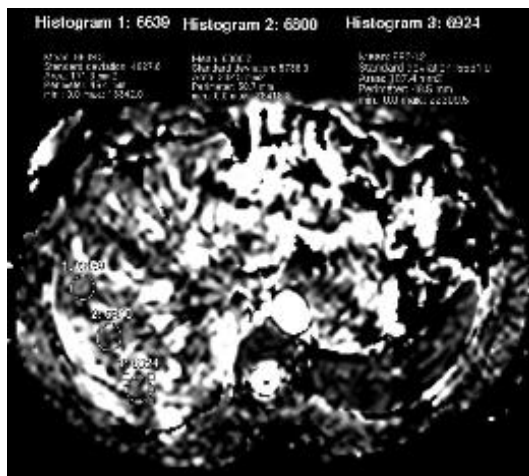
b-



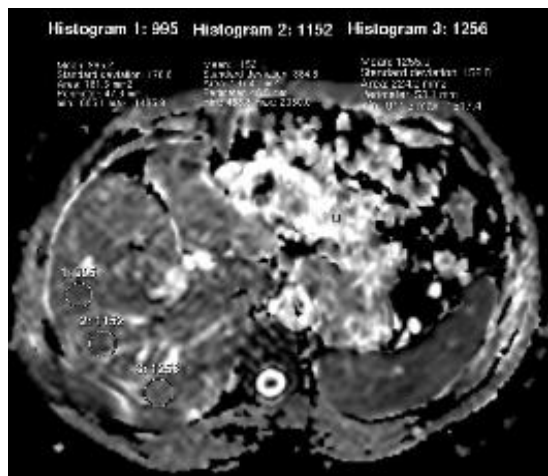
c-



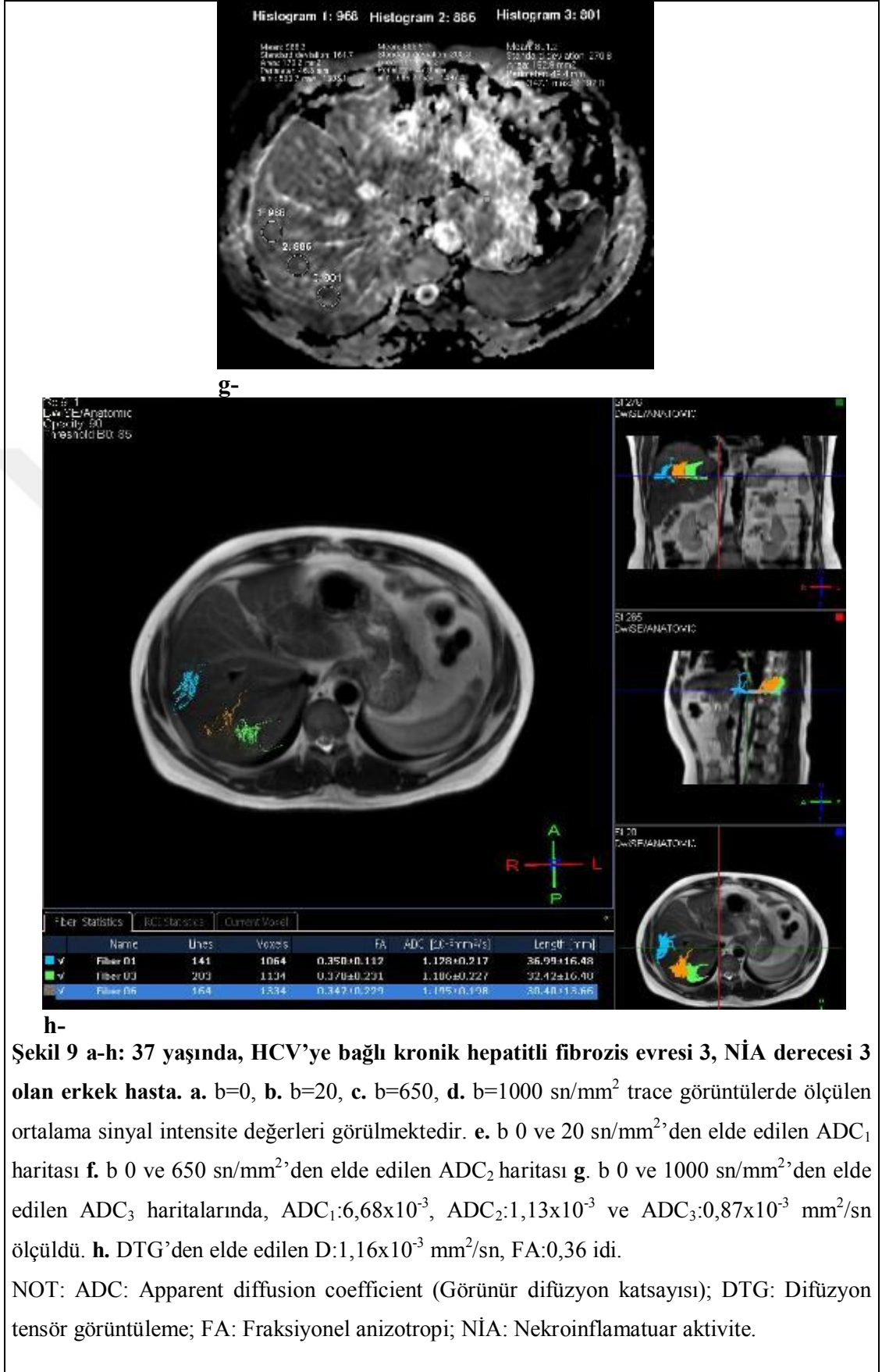
d-



e-



f-



Şekil 9 a-h: 37 yaşında, HCV'ye bağlı kronik hepatitli fibrozis evresi 3, NİA derecesi 3 olan erkek hasta. a. b=0, b. b=20, c. b=650, d. b=1000 sn/mm² trace görüntülerde ölçülen ortalama sinyal intensite değerleri görülmektedir. e. b 0 ve 20 sn/mm²'den elde edilen ADC₁ haritası f. b 0 ve 650 sn/mm²'den elde edilen ADC₂ haritası g. b 0 ve 1000 sn/mm²'den elde edilen ADC₃ haritalarında, ADC₁:6,68x10⁻³, ADC₂:1,13x10⁻³ ve ADC₃:0,87x10⁻³ mm²/sn ölçüldü. h. DTG'den elde edilen D:1,16x10⁻³ mm²/sn, FA:0,36 idi.

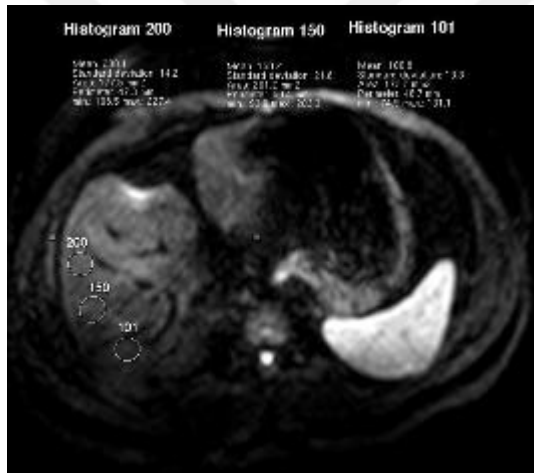
NOT: ADC: Apparent diffusion coefficient (Görünür difüzyon katsayısı); DTG: Difüzyon tensör görüntüleme; FA: Fraksiyonel anizotropi; NİA: Nekroinflamatuvar aktivite.



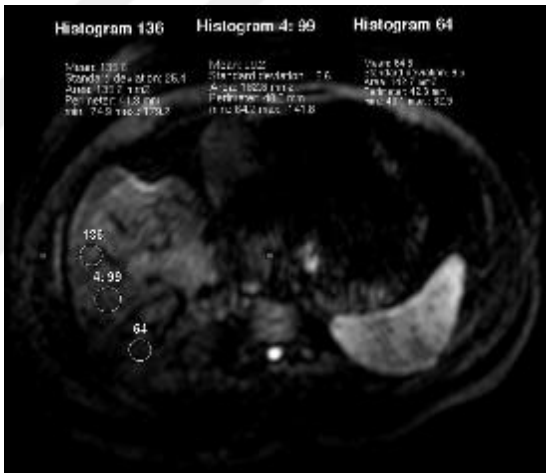
a-



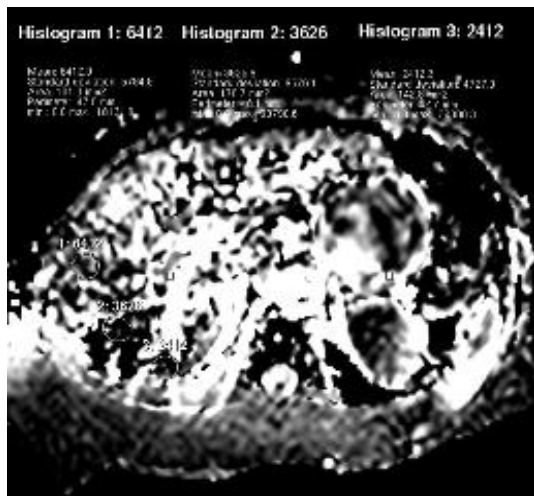
b-



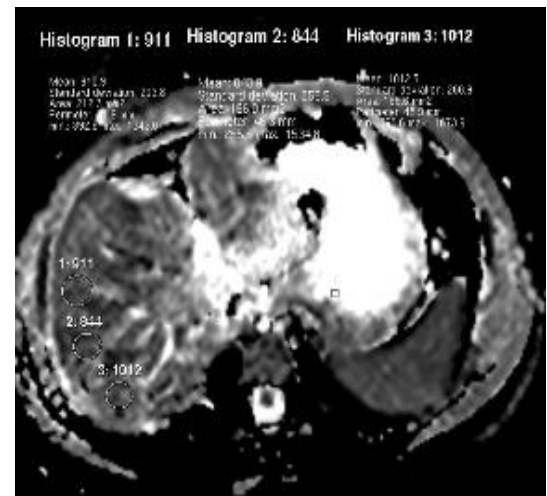
c-



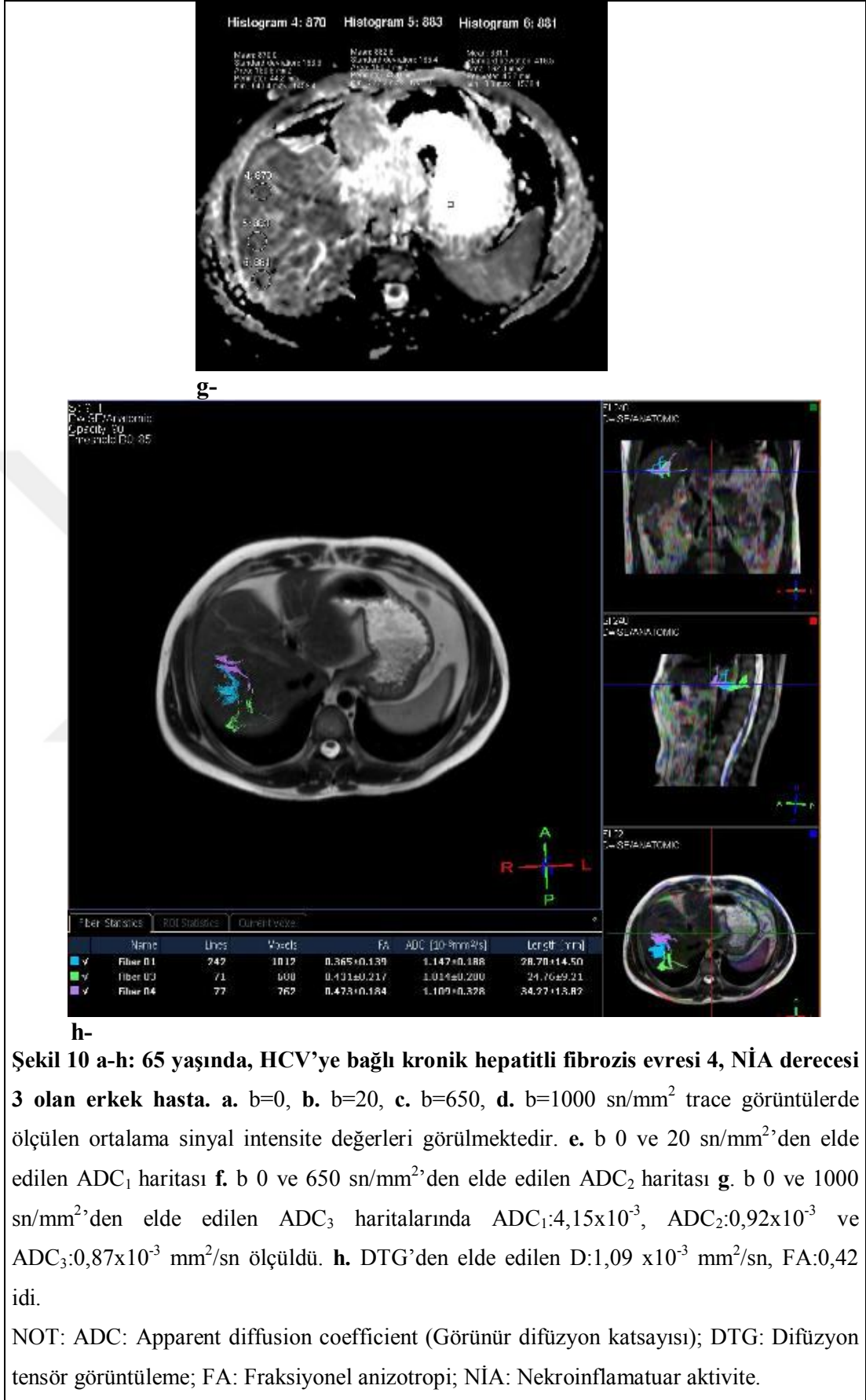
d-



e-



f-



5. TARTIŞMA

Günümüzde karaciğer hasarının ve fibrozisinin gösterilmesinde çeşitli invaziv olmayan testler kullanılmakta ve geliştirilmektedir. Amaç karaciğerde fibrozisi gösteren ve karaciğer biyopsi ihtiyacını ortadan kaldıran doğru bir tanı testi veya görüntülemenin bulunabilmesidir. Halen araştırılmakta olan serolojik belirteçler, aspartat transaminaz/alanin transaminaz, trombosit sayısı ve protrombin indeksi gibi basit testlerle beraberinde FibroTest gibi daha karmaşık testleri içermektedir (64). Ayrıca geç dönem fibrozis ve sirozun tanısında FibroScan, Echosens gibi yöntemler de denenmektedir (3, 64).

Kronik karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde ve takibinde radyolojik modalitelerden ise MRG'nin önemi giderek artmaktadır. Literatürde kronik hepatitli ve erken sirozlu hastalardaki morfolojik değişiklikleri, parankim intensite değişikliklerini ve tipik kontrastlanma paternlerini tanımlayan MRG ile yapılan çalışmalar bulunmaktadır (65-67). Ancak kronik hepatitli hastalardaki aktivasyonu, hastalığın evresini değerlendirmede konvansiyonel MRG bulguları yetersiz kalmaktadır ki bizim çalışmamızda da hasta grubunun yalnızca %40'ında morfolojik değişiklikler mevcut idi. Semelka ve ark.'larının (66) yaptığı çalışmada kontrast sonrası dinamik görüntüler incelenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda parankimdeki inflamatuvar değişiklikler ile korelasyon gösteren erken yamalı kontrastlanma ve fibrozis varlığını gösteren geç lineer kontrastlanma diye iki ayrı parankimal kontrastlanma paterni tanımlanmıştır. Ancak bu kriterlerin duyarlılığı ve özgüllüğü sınırlıdır. Aguirre D. ve ark.'ları (67) yaptığı çalışmada ise ileri evre karaciğer parankim fibrozisinin teşhisinde gadolinyum ve süperparamanyetik demir oksit kullanılarak yapılan çift kontrastlı MRG'nin kullanışlı olmadığını göstermiştir. Bu çalışmanın duyarlılığı % 68-96, özgüllüğü % 21-90 bulunmakla birlikte iki kontrast madde kullanımının klinik uygulamada zor olduğu bildirilmiştir.

Son zamanlarda kullanılmaya başlayan sonografik transient elastografi (68), perfüzyon ağırlıklı MRG (69), MR elastografi (70) ve DAG'de ileri dönem fibrozis ve sirozun değerlendirilmesinde denenmektedir. Başlarda nöroradyolojide kullanılan

DAG zaman içinde EPI gibi hızlı MRG sekansların geliştirilmesi ile diğer vücut bölümlerinde de uygulama alanı bulmaya başlamıştır. Difüzyon kısıtlaması hiperselüler dokularda daha da fazladır. Aksine, hiposelüler ve geniş ekstrasellüler boşluğa sahip dokularda ve hücre membran hasarında difüzyon daha az kısıtlanır. DAG, kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirilebilir. Görsel olarak DAG'deki hiperintensite ile kısıtlanmış difüzyon değerlendirilebilir. Ancak bu görünüm, hem difüzyondaki kısıtlanma hem de 'T2 shine-through' etkisi denen yüksek T2A'dan kaynaklanır. Bu etkiden kurtulmak için ADC haritaları kullanılır. Kısıtlanmış difüzyon alanları düşük ADC değeri gösterirler. Difüzyonun kantitatif analizi ise bu haritalar üzerinden ROI yardımıyla yapılabilmektedir. ADC, ekstraselüler ve ekstraselüler boşluktaki su difüzyonunu ve kapiller perfüzyonu kantitatif olarak ölçebilen bir parametredir. Böylece dokudaki normal ve anormal yapıların karakterizasyonuna olanak sağlar (71). Herhangi bir voksel içindeki kapiller yapıların rastlantısal dizilimi nedeniyle, kanın mikrosirkülasyonu da ADC üzerine etkilidir. Bu nedenle ADC hem gerçek difüzyonu hem de perfüzyonu (psödodifüzyon) gösterir. Perfüzyonun ADC üzerine etkisi düşük b değerlerinde daha da etkilidir. Dolayısıyla yüksek b değerleri bu etkiyi minimize eder (örn. $b=800-1000 \text{ sn/mm}^2$) (72). Ichikawa ve ark.'larının (73) çalışmasında b değerleri 55 gibi oldukça düşük değerlerde olup abdominal organlara ait ADC değerleri yüksek ölçülmüştür. "b" değerleri düşük tutulduğunda perfüzyon ve T2 zamanı gibi faktörler, ADC ölçümlerini daha fazla etkilemektedir. Bundan dolayı Ichikawa ve ark.'ları, abdominal difüzyon çalışmaları için 400 sn/mm^2 'nin üzerindeki değerlerin ADC ölçümlerini daha doğru olarak yansıtabileceğini belirtmişlerdir. Fakat yine Ichikawa ve ark.'ları yüksek b değerleri kullanılması ile difüzyon ağırlıklı imajların görüntü kalitesinin düşük olduğunu ve değerlendirmeyi güçleştirdiğini bildirmişlerdir. Fibrozisin daha iyi değerlendirilebilmesi için perfüzyon farklılıklarını sınırlamak üzere ADC ölçümlerinin sağ lobun arka segmentinde yüksek b değerleri kullanılarak yapılması önerilmektedir (74). Düşük b değerleri kullanıldığında ADC perfüzyondan daha fazla etkilenmektedir (7). Bir diğer çalışmada 200 ve 400 sn/mm^2 düzeyindeki b değerlerinin fibrozis ölçümlerinde daha iyi sonuç verdiği bildirilmiştir (6). Bizim çalışmamızda ADC değerleri hesaplanırken b 0, 20, 650 ve 1000 sn/mm^2 değerleri ile elde edilen ADC haritalarında karaciğer sağ lobunun posterior

segmentinden yapılan ölçümler kullanılmıştır. Farklı b değerleri ile elde edilen farklı ADC değerleri birbirinden istatistiksel olarak farklılık gösteriyor idi. Sonuçta düşük b değeri (b 20 sn/mm²) kullanılarak elde edilen ADC değerlerinin yüksek olduğu yani perfüzyondan ve doku T2 etkisinden fazla etkilendiği görüldü. Orta (b 650 sn/mm²) ve yüksek (b 1000 sn/mm²) b değeri kullanılarak elde edilen ADC değerleri karşılaştırıldığında ise hasta grubundaki fibrozisi öngörmeye yüksek b değerlerinin daha iyi sonuç verdiği görüldü.

Literatürde karaciğer fibrozisine bağlı ADC değerlerinde düşme olduğunun gösterildiği birçok konvansiyonel DAG çalışmaları bulunmaktadır (4, 6-8, 10, 75) ve bu çalışmaların çoğu 1.5 T MRG ile yapılmıştır. Guan ve ark.'larının (76) ratlar üzerinde yaptıkları çalışmanın sonucunda DAG'nin, diffüz karaciğer hastalıklarını tespit etmede konvansiyonel MRG'ye göre üstün olduğu ve ADC değerinin erken dönem diffüz hastalıkları teşhis etmede yardımcı bir marker olduğu rapor edilmiştir. Lewin ve ark.'larının (10) 54 HCV'li hasta ile yaptığı çalışmada fibrozis skorları arttıkça ADC değerlerinin azaldığını, fibrozis olmayan ya da hafif fibrozis (F0-F1) olan hastalar ile orta-ileri fibrozisi olan (F2-F3-F4) hastalar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu rapor etmişlerdir. C. Aube ve ark.'ları (6) 1.5 T cihaz ile 4 farklı b değeri (200, 400, 600 ve 800 sn/mm²) ve 2 farklı TR (3500 ve 5000 ms) kullanarak yaptığı çalışmada b değeri 200 sn/mm² ve TR: 5000 ms iken ölçülen ADC değeri sirotik hastalarda $2,05 \times 10^{-3}$ mm²/sn kontrol grubunda ise $2,9 \times 10^{-3}$ mm²/sn olarak hesaplanmış olup karşılaştırıldığında anlamlı fark bulmuşlardır (6). Taouli ve ark.'ları (8) 6 farklı b değeri kullanarak (0, 50, 300, 500, 700, 1000 sn/mm²) yaptığı çalışmada 500 sn/mm² ve üstü b değerlerinde ileri evrelerde erken evrelere göre ADC değeri düşük bulunmuştur.

Gelişmiş görüntü kalitesi ve kullanılabilirlik potansiyelinin artması nedeniyle bu tür çalışmalarda 3 T MRG kullanımına gittikçe artan bir ilgi olmasına rağmen diffüz karaciğer hastalığında 3 T cihaz ile DAG yapılmış yalnızca 2 çalışma mevcuttur (16, 17). Watanabe ve ark.'ları (16) 99 kronik hepatitli ve 15 sağlıklı kontrol grubu ile 3 T cihazda karaciğere spesifik kontrast madde olan gadoksetat disodyumun hepatik fibrozisin evrelemesindeki etkinliğini araştırmak için DAG tekniği ile karşılaştırarak yaptığı çalışmada MRG bulguları arasında parankimal fibrozis evresi ile en güçlü korelasyon gösteren parametrenin kontrastlanma indeksi

olduğunu göstermişlerdir. Kontrastlanma indeksi ve ADC, fibrozis evresi ile belirgin korelasyon gösterirken kontrastlanma indeksi, NIA derecesi arasında zayıf korelasyon olduğunu bulmuşlardır. Girometti ve ark.'ları (17) 3 T MRG ile 12 sirotik hasta ve 12 kontrol grubu ile yaptığı çalışmada 2 farklı b değeri (400 ve 800 sn/mm²) uygulamışlardır. Karaciğer, ADC ve perfüzyon fraksiyonunu (f), her bir gradyan yönü boyunca ölçtüklerinde ADC ve f değeri sirotik hastalarda sağlıklı gruba göre düşük olmakla birlikte sonuç istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Bizim çalışmamızda hasta grubunda konvansiyonel difüzyon ağırlıklı trace görüntülerde Sİ yüksek olmakla birlikte ADC değerleri düşük idi. Bu da hasta grubundaki parankimal difüzyon kısıtlanmasını işaret etmektedir.

Son dönemlerde konvansiyonel DAG'ye ek olarak geliştirilen DTG, beyin tümörlerinin ayırıcı tanısındaki etkinliği üzerinde en fazla araştırma yapılan konular arasında gelmektedir. DTG'nin su moleküllerinin difüzyonuna dayanarak birçok dokunun mikroyapısı ve patofizyolojisi hakkında değerli bilgiler sağladığı bilinmektedir. Nörolojik ve kas iskelet görüntülenmesinde DTG'nin klinik uygulamaları sürekli gelişmektedir. Nörolojik görüntüleme, DTG esas olarak serebral iskemi, multipl skleroz ve tümöral proseslerin ayırıcı tanısında kullanılmaktadır (19). DTG'nin, çeşitli abdominal lezyonların değerlendirilmesinde de diagnostik teknik olarak kullanılabilmesi yönünde araştırmalar vardır. Ancak beyin dışında DTG uygulamaları çok daha zordur çünkü solunum ve bağırsak hareketlerinin daha yoğun ve yaygın olması, vücut sıvılarının T2 sürelerinin beyne göre daha kısa olmaları, difüzyon gradiyent uygulaması için daha kısa süre kalmasına neden olmaktadır. Daha gelişmiş manyetik alan sistemleri ve paralel imaj teknolojisi ile birlikte faz dizilimli koiller kullanıldığında, klinik olarak uygun çekim süresinde intraabdominal organlardan bazılarının DTG'si mümkün olmuştur (77-80).

DTG, su difüzyon ve difüzyon anizotropiyi kantitatif ölçüm yoluyla karaciğer dokusunun fonksiyonu ve yapısı ile ilgili bilgi vererek karaciğer fibrozisini daha iyi karakterize etmeye katkıda bulunabilecek potansiyele sahiptir (81). Literatüre bakıldığında karaciğer fibrozisini saptamaya yönelik DTG ile yapılan tek bir çalışma olduğu görülmektedir ve bu çalışma 1.5 T cihaz ile yapılmıştır. Taouli ve ark.'larının (18) yaptığı bu çalışma konvansiyonel DAG ve DTG'yi içermektedir. Bu çalışmada DAG ve DTG'den elde ettikleri ADC değerleri karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda

konvansiyonel DAG ve DTG'den elde edilen ADC değeri düşük bulunmuş olup iki teknik arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Fibrotik evreler arasında ise evre 0 ve 4, evre 0 ve 3, evre 0 ve 2-3 arasında anlamlı fark bulmuştur. Konvansiyonel DAG'de eşik değer $\leq 1,40 \times 10^{-3}$ mm²/sn alındığında evre ≥ 1 üzerindeki fibrozisi saptamada duyarlılık %88,5, özgüllük %73,3 hesaplanmıştır. İnflamatuar derece ≥ 1 için eşik değer $1,30 \times 10^{-3}$ mm²/sn alındığında duyarlılık %75, özgüllük %78,6 hesaplanmıştır. Sonuç olarak konvansiyonel DAG'nin DTG'den fibrozis ve inflamasyonu saptamada daha üstün olduğu belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda Taouli ve ark.'larının çalışmasının aksine konvansiyonel DAG ve DTG'den elde ettiğimiz ADC değerleri birbirinden istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekte idi. Bu sonuç iki çalışma arasındaki kullanılan cihazın manyetik alan gücü farklılığına bağlı olabilir. Çalışmamızda b 1000 sn/mm²'den elde edilen ADC değeri fibrozisi öngörmeye en iyi sonucu vermiştir. Ancak çalışmamızda fibrotik evrelerin ADC değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Nekroinflamatuvar dereceler arasında ise yalnızca derece 1 ve 3 arasında anlamlı fark mevcut idi. b 1000 sn/mm²'den elde edilen ADC değeri için eşik değer $0,97 \times 10^{-3}$ mm²/sn alındığında duyarlılık %73,5, özgüllük %68,6 hesaplanmıştır. Sonuç olarak bizim çalışmamızda da Taouli ve ark.'larını destekler şekilde konvansiyonel yüksek b değerlikli DAG'ler fibrozis ve inflamasyonu saptamada daha üstün bulunmuştur.

DAG'de dokunun sinyal intensitesi ile serbest su protonlarının difüzyonu arasında ters ilişki vardır. Dokudaki su protonlarının difüzyonu azalmış ise görüntüde parlama olacaktır. Karaciğer fibrogenezisi, stellat hücrelerin aktivasyonu, nekroinflamasyon, artmış kollajen sentezinden kaynaklanan anormal kollajen depolanması ve kollajen yıkımında azalma ile giden karmaşık dinamik bir süreçtir. Kollajen içinde bulunan protonlar, suya göre sayıca daha azdır ve sıkı bağlıdır. Yani hepatik fibroziste, kollajenin su komponentinde azalma olmaktadır (6, 82). Buna bağlı olarak ilerleyen fibrozisle birlikte karaciğer dokusundaki su protonlarının difüzyonu azalmaktadır. Bu azalma olasılıkla sinüzoidlerin kontraksiyonu ve bağ dokusu miktarındaki artışla ilişkilidir (82). Kollajen depoları dışında perfüzyon farklılıkları, hücrel inflamasyon ve apoptoz da sıvı difüzyonunu etkileyebilir (83). Yapılan son çalışmalarda, karaciğer fibrozisli hastalardaki hepatik ADC değerinin normal kişilere göre azalmış olduğu gösterilmiştir (6, 7, 13, 84). ADC'deki bu

azalmanın, hasta karaciğerdeki glikozaminoglikanların, proteoglikan ve kollajen fibrillerin birikmesi sonucu kısıtlanan difüzyon ile açıklanabileceği ileri sürülmüştür (85).

FA suyun yönlü difüzyonunun bir ölçüsü olup değeri 0-1 arasındadır. DAG kullanılarak elde ADC verilerin aksine, FA yönsel difüzyona ilişkin bilgi sağlar. ADC değerlerinde belirgin değişiklikler ortaya çıkmadan mikroyapısal dokuda meydana gelen erken değişiklikleri göstermede FA değerlerinin daha hassas olabileceği belirtilmektedir (86). Karaciğer fibrozisinde ekstrasellüler aralıkta proteoglikan, fibronektin, kollajen gibi bileşenler ve inflamatuvar hücrelerin birikimi ile hücre dışı kompartmanda viskozite artışı, izotropik hücre dışı bölümde daha da azalmış su difüzyonuna sebep olarak yüksek FA değeri çıkmasına katkıda bulunuyor olabilir. Bizim çalışmamızda FA değeri hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışmamızda birkaç tane kısıtlayıcı faktör vardı. Bunlardan birincisi, fibrotik derecesi yüksek olan hasta sayısının kısıtlı olması idi. İkincisi, yüksek b değerlikli DAG'deki düşük SNR ve imaj distorsiyonu idi. Ayrıca kardiyak ve abdominal hareketlere bağlı oluşan artefaktlar SNR'ı azaltmaktadır. Üçüncüsü ROI ile yapılan ADC ölçümü, biyopsi yapılan alandan da ölçülerek bir korelasyon yapılmamıştır. Ek olarak periportal ve periferel alanlardaki ADC değerlerindeki farklılık analiz edilememiştir.

Sonuç olarak hem konvansiyonel DAG hem de DTG ile elde edilen ADC değerleri karaciğer parankiminin fibrozis ve inflamasyonunu belirlemede yüksek tanısal doğruluğa sahiptir. Özellikle yüksek b değeri kullanılarak elde edilen ADC değerleri parankimal fibrozis ve ileri nekroinflamatuvar aktiviteyi ayırmada faydalı olabilir ki bu tedaviden fayda görmesi beklenen hedef gruptur.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kronik viral hepatitler ile oluşan karaciğer enfeksiyonlarının en önemli komplikasyonu fibrozis ve sirozdur. Son yıllara kadar kronik karaciğer hastalıklarının evre ve derecesini belirlemede altın standart olarak önerilen yöntem fibrozis düzeyinin histolojik olarak belirlenebildiği karaciğer biyopsisidir ve kronik viral hepatitli hastaların takibinde önerilmektedir. Biyopsinin tedavi öncesi yapılmasındaki temel hedef tedaviden fayda görmesi beklenen gruba (orta derecede inflamasyon ve ileri derecede fibrozisli) belirlemektir. Karaciğer görüntüleme MRG'nin önemi gün geçtikçe artmaktadır. DAG ise tek bir nefes tutma süresinde elde edilebilen, kontrast kullanımına gerek olmayan bir MRG tekniği olup hücre organizasyonu, mikrostrüktürü ve mikrosirkülasyonu gibi dokuların biyofizik özellikleri hakkında bilgi vermektedir. DTG en az altı yönden su difüzyonunun analizini sağlar ve böylece çeşitli dokuların anizotropik özelliklerinin değerlendirilmesine yardımcı olur. DTG, DAG'ye göre daha yüksek çözünürlüğe sahiptir ve son yıllarda abdominal organların incelenmesinde de kullanılabilir hale gelmiştir. Bizim bu çalışmadaki amacımız; yüksek manyetik alana sahip 3 T MRG cihazı ile iki ayrı teknik olan konvansiyonel DAG ve DTG'den elde edilecek ADC değerlerinin, kronik hepatite bağlı gelişen parankimal fibrozis ve inflamasyon derecesini belirlemedeki etkinliğini araştırmak, uygulanabilirliği doğrulamak ve klinik uygulamadaki rolünü belirlemek idi. Çalışmamızın sonuçları ise sırasıyla;

1. Konvansiyonel MRG'deki karaciğer boyut, kontur ve internal yapı değişiklikleri gibi morfolojik değişiklikler parankim hasarının tanısında yardımcı olmakla birlikte yetersiz kalmaktadır. Bizim çalışmamızda da hasta grubunun yalnızca %40'ında morfolojik değişiklik mevcut idi.

2. İki farklı teknik (DAG ve DTG) ve farklı b değeri (20, 650 ve 1000 sn/mm²) kullanılarak elde edilen ADC değerlerinin tümü hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük idi. Ek olarak b 1000 sn/mm² değerlikli trace görüntülerdeki Sİ değerleri de hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek idi. Literatürdeki diğer çalışmalarda da

olduğu gibi sonuç hasta grubundaki parankimal difüzyon kısıtlılığını desteklemektedir.

3. Farklı b değeri (20, 650 ve 1000 sn/mm²) ve teknik ile (DAG ve DTG) elde edilen ADC değerleri birbirinden istatistiksel olarak farklılık göstermekte idi. Farklı ADC değerlerinin ayırıcı tanıdaki etkinliğini analiz etmeye yönelik yapılan ROC eğrilerinde parankimal hasarı öngörmeye konvansiyonel DAG'nin DTG'ye göre daha üstün olduğu görüldü. Konvansiyonel DAG'de ise hasarı öngörmeye b 0 ve 1000 sn/mm² değerlerinden elde edilen ADC değerinin daha iyi sonuç verdiği görüldü. b 1000 sn/mm²'den elde edilen ADC için eşik değer 0,97x10⁻³ mm²/sn alındığında duyarlılık %73,5, özgülük %68,6 hesaplandı.

4. DTG'den elde ettiğimiz FA değerinin hasta grubunda daha yüksek olduğu görüldü. Hem fibrotik evre hem de NİA derecesi ile FA değeri arasında pozitif korelasyon mevcut idi. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değil idi. Bu sonuç ekstrasellüler aralıkta biriken inflamatuvar hücreler ve kollajen bileşenlerinin hücre dışındaki izotropik su difüzyonunu azaltarak yüksek FA değeri çıkmasına katkıda bulunuyor olabilir.

5. Hasta grubundaki farklı fibrotik evrelerin ortalama ADC değerleri arasında anlamlı fark yok idi. Fibrotik evre ile ADC değerleri arasında negatif korelasyon mevcut idi. Ancak sonuç istatistiksel olarak anlamlı değil idi. Yani şu an için ADC değerine göre fibrotik evreyi öngörmek mümkün değildir.

6. Hasta grubundaki farklı NİA derecelerdeki ADC değerleri karşılaştırıldığında ise derece 1 ile derece 3 hasta grubu arasında b 0 ve 1000 sn/mm²'den elde edilen ADC değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği saptandı. Yani yüksek b değeri ile elde ettiğimiz ADC değeri hafif ve ileri derecedeki inflamasyonu ayırıyor idi. Bu sonuçta tedaviden fayda görmesi beklenen hedef grubu belirlemede önemlidir. NİA derecesi ile ADC değerleri arasında negatif korelasyon mevcut idi.

Sonuç olarak; 3 T cihaz ile DAG ve DTG'den elde edilen ADC değerleri karaciğer parankimal fibrozisi saptamada yüksek tanısal doğruluk sağlamaktadır. Konvansiyonel DAG'de özellikle yüksek b değeri ile elde edilen sonuçlar DTG'ye göre üstünlük göstermektedir. ADC değerine göre fibrotik evreyi öngörmek şu an için mümkün olmamakla birlikte hafif ve ileri derecedeki NİA ayrılabilir.

7. ÖZET

AMAÇ: Konvansiyonel difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) ve difüzyon tensör görüntüleme (DTG) ile ölçülen görünür difüzyon katsayısının (ADC) karaciğer fibrozis ve inflamasyonunu belirlemede tanısal doğruluğunu değerlendirmek.

GEREÇ VE YÖNTEM: Prospektif olan bu çalışma Mayıs-Aralık 2011 tarihleri arasında kronik viral hepatit histolojik tanısı alan 37 hasta (12 evre 1, 13 evre 2, 10 evre 3, 2 evre 4) ve 34 sağlıklı gönüllü ile gerçekleştirilmiştir. Tüm hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun MRG incelemesi 3 T cihazda (Philips Achievea İntera Release, Einthoven, Netherlands) 16 kanallı faz dizilimli Sense XL-torso koil kullanılarak yapıldı. Kontrast öncesi rutin üst batın MRG sekanslarına ek olarak nefes tutmalı single shot turbo spin eko (SSh-TSE-EPI) sekansı ile konvansiyonel DAG ve DTG'ler alındı. Konvansiyonel DAG için b değeri 0, 20, 650 ve 1000 sn/mm², DTG için b değeri 0 ve 1000 sn/mm² alındı. Ek olarak b 20, 650 ve 1000 sn/mm² değerlikli görüntülerden her biri b 0 sn/mm² görüntülerle kombine edilerek toplam üç farklı ADC haritası (ADC₁=b 0-20, ADC₂=b 0-650, ADC₃=b 0-1000 sn/mm²) otomatik olarak elde edildi. ADC haritalarından ayrı ayrı ADC₁, ADC₂ ve ADC₃ değerleri ölçüldü. DTG'de ise b 0 ve 1000 sn/mm² değerlikli görüntülerden otomatik olarak D ve FA haritaları elde edildikten sonra bu haritalar üzerinden karaciğer D ve FA değerleri hesaplandı. Tüm hastalara biyopsi uygulandı ve histopatolojik değerlendirme fibrozisin 5 puanlık (0-4), nekroinflamatuvar aktivite derecesinin 4 puanlık (0-3) bir ölçeğin kulanıldığı METAVIR skorlama sistemine göre yapıldı. Kantitatif olarak iki ayrı teknikte elde edilen ADC değerleri arasındaki farklılık analiz edildi. Ek olarak parankimal fibrozis evresi ve inflamasyon derecesi ile ADC değerleri arasındaki korelasyon analiz edildi. Ayrıca kantitatif testlerin ayrıcı tanıdaki etkinliği ROC eğrisi ile analiz edildi.

BULGULAR: Hasta ve sağlıklı gönüllü grubu karşılaştırıldığında b 0, 20 ve 650 sn/mm² trace görüntülerden ölçülen Sİ değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık yok idi. b 1000 sn/mm² trace görüntüden ölçülen Sİ değeri ise hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olup istatistiksel olarak aradaki fark

anlamli idi. Ayrica hasta grubunda konvansiyonel DAG ve DTG'den elde edilen tum ADC değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamli derecede düşük idi. ADC değerleri ile karaciğer fibrotik evresi arasinda negatif korelasyon mevcut olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamli fark yoktu. Farklı evrelerin ADC değerleri arasinda anlamli fark yok idi. Ek olarak, ADC değerleri ile karaciğer inflamasyon derecesi arasinda da negatif korelasyon mevcut idi ancak yalnızca b 1000 sn/mm² değerlikli görüntüden elde edilen ADC değeri ile arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamli idi. Farklı derecelerin ADC değerleri karşılaştıırıldığında yalnızca derece 1 ile derece 3'n ADC değerleri arasinda istatistiksel anlamli farklılık saptandı. ROC analizi yapıldığında parankimal hasarı öngörmede özellikle b 0 ve 1000 sn/mm² değerlikli görüntülerden elde edilen ADC değerinin diğer ADC değerlerine göre daha üstün sonuç verdiği görüldü. ADC için eşıık değer 0,97x10⁻³ mm²/sn alındığında duyarlılık %73,5, özgüllük %68,6 hesaplandı. Konvansiyonel DAG karaciğer fibrozis ve inflamasyonunun tanısında DTG'ye göre daha anlamli sonuçlar vermektedir.

SONUÇ: Özellikle b 1000 sn/mm² değeri kullanılarak elde edilen konvansiyonel DAG'deki ADC değeri daha üstün olmakla birlikte hem konvansiyonel DAG hem de DTG ile elde edilen ADC değerleri parankimal fibrozis ve inflamasyonu belirlemede yüksek tanisal doğruluğa sahiptir.

Anahtar Kelimeler: karaciğer, fibrozis, manyetik rezonans görüntüleme, difüzyon ağırlıklı görüntüleme, difüzyon tensör görüntüleme, kronik hepatit

8. ABSTRACT

PURPOSE: To evaluate the diagnostic accuracy of liver apparent diffusion coefficient (ADC) measured with conventional diffusion-weighted imaging (CDI) and diffusion tensor imaging (DTI) for the diagnosis of liver fibrosis and inflammation.

MATERIALS AND METHODS: Thirty-seven patients with histologic diagnosis of chronic viral hepatitis (12 stage 1, 13 stage 2, 10 stage 3, 2 stage 4) and 34 normal volunteers were included in this prospective study between May 2011 and December 2011. All patients and normal volunteers were examined by 3T MRI with 16-channel phased-array Sense XL-torso-body coil. In addition to standard MRI protocol of the upper abdomen, CDI and DTI were performed using a breath-hold single-shot echo-planar spin echo sequence. We used b factor of b 0, 20, 650, and 1000 sec/mm² for CDI and b 0 and 1000 sec/mm² for DTI. Apparent diffusion coefficients (ADCs) were obtained with CDI and DTI. Liver biopsy was performed in all patients and histopathologically, fibrosis of the liver parenchyma were classified with the use of a 5-point scale (0-4) and inflammation were classified with use of a 4-point scale (0-3) in accordance with the METAVIR score. Quantitatively, signal intensities (SI) and ADCs of the liver parenchyma were compared between patients stratified by fibrosis stage and inflammation grade. Further, Spearman rho correlation test were performed to investigate the relationship between the ADC values and the fibrotic stage. The value of quantitative tests were compared by use of receiver operating characteristic (ROC) analysis.

RESULTS: Quantitatively, with b factors of 0, 20, and 650 sec/mm², no statistical significance was achieved. With a b factor of 1000 sec/mm², the SI of the cirrhotic parenchyma were significantly higher than those of the normal volunteers. In addition, ADCs reconstructed from CDI and DTI of the patients were significantly lower than those of the normal volunteers. Liver ADC values were inversely correlated with fibrosis but there was no statistically significant (Spearman rho correlation analyses showed lower ADC values were associated with higher fibrosis

scores). ADC values were also inversely correlated with inflammation but there was a statistically significant only with ADC values obtained b factor 0 and 1000 sec/mm². With a cut-off 0,97x10⁻³ mm²/sec, ADC value showed 73,5% and 68,6% sensitivity and specificity respectively. CDI performed better than DTI for diagnosis of fibrosis and inflammation.

CONCLUSION: ADCs values prove to be a valuable technique for the diagnosis of liver fibrosis and inflammation especially with b factor of b 1000 sec/mm² conventional DWI.

Keywords: liver, fibrosis, magnetic resonance imaging, diffusion-weighted imaging, diffusion tensor imaging, chronic hepatitis

9. KAYNAKLAR

1. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med.* 1997 Dec 11;337(24):1733-45.
2. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med.* 2001 Feb 15;344(7):495-500.
3. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003 Dec;38(6):1449-57.
4. Kim T, Murakami T, Takahashi S, Hori M, Tsuda K, Nakamura H. Diffusion-weighted single-shot echoplanar MR imaging for liver disease. *AJR Am J Roentgenol.* 1999 Aug;173(2):393-8.
5. Inan N, Akhun N, Akansel G, Arslan A, Ciftci E, Demirci A. Conventional and diffusion-weighted MRI of extrahepatic hydatid cysts. *Diagn Interv Radiol.* 2010 Jun;16(2):168-74.
6. Aube C, Racineux PX, Lebigot J, Oberti F, Croquet V, Argaud C, et al. [Diagnosis and quantification of hepatic fibrosis with diffusion weighted MR imaging: preliminary results]. *J Radiol.* 2004 Mar;85(3):301-6.
7. 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 Jul;22(1):80-5.
8. Taouli B, Tolia AJ, Losada M, Babb JS, Chan ES, Bannan MA, et al. Diffusion-weighted MRI for quantification of liver fibrosis: preliminary experience. *AJR Am J Roentgenol.* 2007 Oct;189(4):799-806.
9. Luciani A, Vignaud A, Cavet M, Nhieu JT, Mallat A, Ruel L, et al. Liver cirrhosis: intravoxel incoherent motion MR imaging--pilot study. *Radiology.* 2008 Dec;249(3):891-9.
10. Lewin M, Poujol-Robert A, Boelle PY, Wendum D, Lasnier E, Viallon M, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2007 Sep;46(3):658-65.

11. Wang Y, Ganger DR, Levitsky J, Sternick LA, McCarthy RJ, Chen ZE, et al. Assessment of chronic hepatitis and fibrosis: comparison of MR elastography and diffusion-weighted imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2011 Mar;196(3):553-61.
12. Razek AA, Abdalla A, Omran E, Fathy A, Zalata K. Diagnosis and quantification of hepatic fibrosis in children with diffusion weighted MR imaging. *Eur J Radiol.* 2011 Apr;78(1):129-34.
13. Boulanger Y, Amara M, Lepanto L, Beaudoin G, Nguyen BN, Allaire G, et al. Diffusion-weighted MR imaging of the liver of hepatitis C patients. *NMR Biomed.* 2003 May;16(3):132-6.
14. Sandrasegaran K, Akisik FM, Lin C, Tahir B, Rajan J, Saxena R, et al. Value of diffusion-weighted MRI for assessing liver fibrosis and cirrhosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2009 Dec;193(6):1556-60.
15. Do RK, Chandarana H, Felker E, Hajdu CH, Babb JS, Kim D, et al. Diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis with diffusion-weighted imaging: value of normalized apparent diffusion coefficient using the spleen as reference organ. *AJR Am J Roentgenol.* 2010 Sep;195(3):671-6.
16. Watanabe H, Kanematsu M, Goshima S, Kondo H, Onozuka M, Moriyama N, et al. Staging hepatic fibrosis: comparison of gadoxetate disodium-enhanced and diffusion-weighted MR imaging--preliminary observations. *Radiology.* 2011 Apr;259(1):142-50.
17. Girometti R, Esposito G, Bagatto D, Avellini C, Bazzocchi M, Zuiani C. Is water diffusion isotropic in the cirrhotic liver? a study with diffusion-weighted imaging at 3.0 Tesla. *Acad Radiol.* 2012 Jan;19(1):55-61.
18. Taouli B, Chouli M, Martin AJ, Qayyum A, Coakley FV, Vilgrain V. Chronic hepatitis: role of diffusion-weighted imaging and diffusion tensor imaging for the diagnosis of liver fibrosis and inflammation. *J Magn Reson Imaging.* 2008 Jul;28(1):89-95.
19. Gurses B, Kilickesmez O, Tasdelen N, Firat Z, Gurmen N. Diffusion tensor imaging of the kidney at 3 Tesla: normative values and repeatability of measurements in healthy volunteers. *Diagn Interv Radiol.* 2010 Nov 25.

20. McCuskey RS. Anatomy of the liver. In: Boyer TD, Wright TL, Manns MP (Ed.). *Zakim and Boyer's hepatology: A Textbook of Liver Disease. Hepatology*. 5th ed. Philadelphia, Saunders Company. 2006:3-21.
21. Guyot C, Lepreux S, Combe C, Doudnikoff E, Bioulac-Sage P, Balabaud C, et al. Hepatic fibrosis and cirrhosis: the (myo)fibroblastic cell subpopulations involved. *Int J Biochem Cell Biol*. 2006 Feb;38(2):135-51.
22. Snell RS. Accessory organs of the Gastrointestinal Tract In: *Clinical Anatomy for medical Students*. 5 th. edition ; 216-221. 1995.
23. Ohashi I. IH, Okada Y. , et al. . Segmental anatomy of the liver under the right diaphragmatic dome: evaluation with axial CT. *Radiology* ; 200(3): 779-83. 1996.
24. Di Bisceglie A, M. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Sep*;26. 1997:34-8.
25. Friedman SL. Mechanisms of disease: Mechanisms of hepatic fibrosis and therapeutic implications. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2004 Dec;1(2):98-105.
26. Albanis E, Friedman SL. Hepatic fibrosis. Pathogenesis and principles of therapy. *Clin Liver Dis*. 2001 May;5(2):315-34, v-vi.
27. Forbes SJ, Russo FP, Rey V, Burra P, Rugge M, Wright NA, et al. A significant proportion of myofibroblasts are of bone marrow origin in human liver fibrosis. *Gastroenterology*. 2004 Apr;126(4):955-63.
28. Rojkind M, Giambrone MA, Biempica L. Collagen types in normal and cirrhotic liver. *Gastroenterology*. 1979 Apr;76(4):710-9.
29. Medina J, Arroyo AG, Sanchez-Madrid F, Moreno-Otero R. Angiogenesis in chronic inflammatory liver disease. *Hepatology*. 2004 May;39(5):1185-95.
30. Guo J, Friedman SL. Hepatic fibrogenesis. *Semin Liver Dis*. 2007 Nov;27(4):413-26.
31. Campbell MS, Reddy KR. Review article: the evolving role of liver biopsy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Aug 1;20(3):249-59.
32. Hui AY, Liew CT, Go MY, Chim AM, Chan HL, Leung NW, et al. Quantitative assessment of fibrosis in liver biopsies from patients with chronic hepatitis B. *Liver Int*. 2004 Dec;24(6):611-8.

33. Friedenberga MA, Miller L, Chung CY, Fleszler F, Banson FL, Thomas R, et al. Simplified method of hepatic fibrosis quantification: design of a new morphometric analysis application. *Liver Int.* 2005 Dec;25(6):1156-61.
34. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology.* 1996 Aug;24(2):289-93.
35. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology.* 1981 Sep-Oct;1(5):431-5.
36. Hofer M. Teaching manual of colour duplex sonography. Düsseldorf: Thieme; 2001:7-17.
37. Giorgio A, Amoroso P, Lettieri G, Fico P, de Stefano G, Finelli L, et al. Cirrhosis: value of caudate to right lobe ratio in diagnosis with US. *Radiology.* 1986 Nov;161(2):443-5.
38. Di Lelio A, Cestari C, Lomazzi A, Beretta L. Cirrhosis: diagnosis with sonographic study of the liver surface. *Radiology.* 1989 Aug;172(2):389-92.
39. Bolondi L, Gandolfi L, Arienti V, Caletti GC, Corcioni E, Gasbarrini G, et al. Ultrasonography in the diagnosis of portal hypertension: diminished response of portal vessels to respiration. *Radiology.* 1982 Jan;142(1):167-72.
40. de Graaff CS, Taylor KJ, Jacobson P. Grey scale echography of the spleen. Follow-up in 67 patients. *Ultrasound Med Biol.* 1979;5(1):13-21.
41. Tai DI, Chuah SK, Chen CL, Lo SK, Changchien CS, Li IT. Inter-observer variability of portal hemodynamics measured by Doppler ultrasound on three different locations of portal vein. *J Clin Ultrasound.* 1996 Feb;24(2):61-6.
42. Vilgrain V. Ultrasound of diffuse liver disease and portal hypertension. *Eur Radiol.* 2001;11(9):1563-77.
43. Brancatelli G, Federle MP, Ambrosini R, Lagalla R, Carriero A, Midiri M, et al. Cirrhosis: CT and MR imaging evaluation. *Eur J Radiol.* 2007 Jan;61(1):57-69.

44. Harbin WP, Robert NJ, Ferrucci JT, Jr. Diagnosis of cirrhosis based on regional changes in hepatic morphology: a radiological and pathological analysis. *Radiology*. 1980 May;135(2):273-83.
45. Tsushima Y, Koizumi J, Yokoyama H, Takeda A, Kusano S. Evaluation of portal pressure by splenic perfusion measurement using dynamic CT. *AJR Am J Roentgenol*. 1998 Jan;170(1):153-5.
46. Cohen EI, Wilck EJ, Shapiro RS. Hepatic imaging in the 21st century. *Semin Liver Dis*. 2006 Nov;26(4):363-72.
47. Kwee TC, Takahara T, Koh DM, Nievelstein RA, Luijten PR. Comparison and reproducibility of ADC measurements in breathhold, respiratory triggered, and free-breathing diffusion-weighted MR imaging of the liver. *J Magn Reson Imaging*. 2008 Nov;28(5):1141-8.
48. Mitchell DG. Focal hepatic lesions: the continuing search for the optimal MR imaging pulse sequence(s). *Radiology*. 1994 Oct;193(1):17-8.
49. Soyer P, de Givry SC, Gueye C, Lenormand S, Somveille E, Scherrer A. Detection of focal hepatic lesions with MR imaging: prospective comparison of T2-weighted fast spin-echo with and without fat suppression, T2-weighted breath-hold fast spin-echo, and gadolinium chelate-enhanced 3D gradient-recalled imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 1996 May;166(5):1115-21.
50. Faria SC, Ganesan K, Mwangi I, Shieh-morteza M, Viamonte B, Mazhar S, et al. MR imaging of liver fibrosis: current state of the art. *Radiographics*. 2009 Oct;29(6):1615-35.
51. Dodd GD, 3rd, Baron RL, Oliver JH, 3rd, Federle MP. Spectrum of imaging findings of the liver in end-stage cirrhosis: part I, gross morphology and diffuse abnormalities. *AJR Am J Roentgenol*. 1999 Oct;173(4):1031-6.
52. Krinsky GA, Lee VS. MR imaging of cirrhotic nodules. *Abdom Imaging*. 2000 Sep-Oct;25(5):471-82.
53. Krinsky GA, Lee VS, Theise ND, Weinreb JC, Rofsky NM, Diflo T, et al. Hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules in patients with cirrhosis: prospective diagnosis with MR imaging and explantation correlation. *Radiology*. 2001 May;219(2):445-54.

54. 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. 2th ed. Williams&Wilkins 1996:10-58.
55. Oyar O, Gülsoy, UK,. *Tıbbi Görüntüleme Fiziği*. Isparta. 2003:281-372.
56. Inan N, Arslan A, Akansel G, Anik Y, Demirci A. Diffusion-weighted imaging in the differential diagnosis of cystic lesions of the pancreas. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Oct;191(4):1115-21.
57. Inan N, Arslan A, Akansel G, Anik Y, Sarisoy HT, Ciftci E, et al. Diffusion-weighted imaging in the differential diagnosis of simple and hydatid cysts of the liver. *AJR Am J Roentgenol*. 2007 Nov;189(5):1031-6.
58. Le Bihan D, van Zijl P. From the diffusion coefficient to the diffusion tensor. *NMR Biomed*. 2002 Nov-Dec;15(7-8):431-4.
59. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *J Magn Reson B*. 1994 Mar;103(3):247-54.
60. Basser PJ, Pierpaoli C. A simplified method to measure the diffusion tensor from seven MR images. *Magn Reson Med*. 1998 Jun;39(6):928-34.
61. Ozarslan E, Mareci TH. Generalized diffusion tensor imaging and analytical relationships between diffusion tensor imaging and high angular resolution diffusion imaging. *Magn Reson Med*. 2003 Nov;50(5):955-65.
62. Coulon O, Alexander DC, Arridge S. Diffusion tensor magnetic resonance image regularization. *Med Image Anal*. 2004 Mar;8(1):47-67.
63. Wang JJ, Chao TC, Wai YY, Hsu Y. Novel diffusion anisotropy indices: an evaluation. *J Magn Reson Imaging*. 2006 Jul;24(1):211-7.
64. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet*. 2001 Apr 7;357(9262):1069-75.
65. Awaya H, Mitchell DG, Kamishima T, Holland G, Ito K, Matsumoto T. Cirrhosis: modified caudate-right lobe ratio. *Radiology*. 2002 Sep;224(3):769-74.
66. Semelka RC, Chung JJ, Hussain SM, Marcos HB, Woosley JT. Chronic hepatitis: correlation of early patchy and late linear enhancement patterns on

- gadolinium-enhanced MR images with histopathology initial experience. *J Magn Reson Imaging*. 2001 Mar;13(3):385-91.
67. Aguirre DA, Behling CA, Alpert E, Hassanein TI, Sirlin CB. Liver fibrosis: noninvasive diagnosis with double contrast material-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2006 May;239(2):425-37.
 68. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, Yon S, Fournier C, Mal F, et al. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003 Dec;29(12):1705-13.
 69. Hagiwara M, Rusinek H, Lee VS, Losada M, Bannan MA, Krinsky GA, et al. Advanced liver fibrosis: diagnosis with 3D whole-liver perfusion MR imaging--initial experience. *Radiology*. 2008 Mar;246(3):926-34.
 70. Rouviere O, Yin M, Dresner MA, Rossman PJ, Burgart LJ, Fidler JL, et al. MR elastography of the liver: preliminary results. *Radiology*. 2006 Aug;240(2):440-8.
 71. Thoeny HC, De Keyzer F, Oyen RH, Peeters RR. Diffusion-weighted MR imaging of kidneys in healthy volunteers and patients with parenchymal diseases: initial experience. *Radiology*. 2005 Jun;235(3):911-7.
 72. Koh DM, Collins DJ. Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol*. 2007 Jun;188(6):1622-35.
 73. Ichikawa T, Haradome H, Hachiya J, Nitatori T, Araki T. Diffusion-weighted MR imaging with a single-shot echoplanar sequence: detection and characterization of focal hepatic lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 1998 Feb;170(2):397-402.
 74. Nasu K, Kuroki Y, Sekiguchi R, Kazama T, Nakajima H. Measurement of the apparent diffusion coefficient in the liver: is it a reliable index for hepatic disease diagnosis? *Radiat Med*. 2006 Jul;24(6):438-44.
 75. Amano Y, Kumazaki T, Ishihara M. Single-shot diffusion-weighted echo-planar imaging of normal and cirrhotic livers using a phased-array multicoil. *Acta Radiol*. 1998 Jul;39(4):440-2.
 76. Guan S, Zhao WD, Zhou KR, Peng WJ, Tang F, Mao J, et al. [Evaluation of early stage diffused liver lesions with MR functional diffusion-weighted

- imaging--an experimental study]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2005 Jul;13(7):524-7.
77. Parikh T, Drew SJ, Lee VS, Wong S, Hecht EM, Babb JS, et al. Focal liver lesion detection and characterization with diffusion-weighted MR imaging: comparison with standard breath-hold T2-weighted imaging. *Radiology*. 2008 Mar;246(3):812-22.
 78. Taouli B, Vilgrain V, Dumont E, Daire JL, Fan B, Menu Y. Evaluation of liver diffusion isotropy and characterization of focal hepatic lesions with two single-shot echo-planar MR imaging sequences: prospective study in 66 patients. *Radiology*. 2003 Jan;226(1):71-8.
 79. Gurses B, Kabakci N, Kovanlikaya A, Firat Z, Bayram A, Ulug AM, et al. Diffusion tensor imaging of the normal prostate at 3 Tesla. *Eur Radiol*. 2008 Apr;18(4):716-21.
 80. Sinha S, Sinha U. In vivo diffusion tensor imaging of the human prostate. *Magn Reson Med*. 2004 Sep;52(3):530-7.
 81. Cheung JS, Fan SJ, Gao DS, Chow AM, Man K, Wu EX. Diffusion tensor imaging of liver fibrosis in an experimental model. *J Magn Reson Imaging*. 2010 Nov;32(5):1141-8.
 82. Naganawa S, Sato C, Nakamura T, Kumada H, Ishigaki T, Miura S, et al. Diffusion-weighted images of the liver: comparison of tumor detection before and after contrast enhancement with superparamagnetic iron oxide. *J Magn Reson Imaging*. 2005 Jun;21(6):836-40.
 83. Van Beers BE, Materne R, Annet L, Hermoye L, Sempoux C, Peeters F, et al. Capillarization of the sinusoids in liver fibrosis: noninvasive assessment with contrast-enhanced MRI in the rabbit. *Magn Reson Med*. 2003 Apr;49(4):692-9.
 84. Girometti R, Furlan A, Bazzocchi M, Soldano F, Isola M, Toniutto P, et al. Diffusion-weighted MRI in evaluating liver fibrosis: a feasibility study in cirrhotic patients. *Radiol Med*. 2007 Apr;112(3):394-408.
 85. Standish RA, Cholongitas E, Dhillon A, Burroughs AK, Dhillon AP. An appraisal of the histopathological assessment of liver fibrosis. *Gut*. 2006 Apr;55(4):569-78.

86. Isik Y, Gurses B, Tasdelen N, Kilickesmez O, Firat Z, Ordu C, et al. Diffusion tensor imaging in the differentiation of adrenal adenomas and metastases. *Diagn Interv Radiol*. 2011 Sep 19.

