

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

**ERİŞKİN HASTALARDA HEPATİK FİBROZİSİN
TANI VE EVRELEMESİNDE
SONOELASTOGRAFİNİN ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. MEHMET AKSAKAL**

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

**ANKARA
EKİM 2020**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve desteklerini esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Sedat IŞIK, Prof. Dr. Erhan Turgut ILGIT, Prof. Dr. Emin Turgut TALI, Prof. Dr. Mehmet ARAÇ, Prof. Dr. Öznur Leman BOYUNAĞA, Prof. Dr. Cem YÜCEL, Prof. Dr. Ahmet Baran ÖNAL, Prof. Dr. Suna ÖZHAN OKTAR, Prof. Dr. Nil TOKGÖZ, Prof. Dr. Ali Yusuf ÖNER, Prof. Dr. Serap GÜLTEKİN, Doç. Dr. Gonca ERBAŞ, Doç. Dr. Murat UÇAR, Doç. Dr. Mehmet Koray AKKAN, Öğr.Üyesi.Dr. Emetullah CİNDİL, Öğr.Gör.Dr. Halit Nahit ŞENDUR, Öğr.Gör.Dr. Mahinur CERİT ve Öğr.Gör.Dr. Aydan Avdan ASLAN'a; birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve tüm Radyoloji Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

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

Hasta seçiminde desteklerinden dolayı Prof. Dr. Mehmet Cindoruk'a ve bu tezin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Nur AKSAKAL'a ve Doç. Dr. Güldal Esendağlı'ya teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca desteklerini ve sevgilerini daima yanımda hissettiğim aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Mehmet AKSAKAL

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	II
TABLolar.....	V
ŞEKİLLER.....	VI
KISALTMALAR.....	VIII
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Karaciğer.....	2
2.1.1. Karaciğerin Embriyolojisi.....	2
2.1.2. Karaciğerin Histolojisi.....	3
2.1.3. Karaciğerin Anatomisi.....	4
2.2. Hepatik Fibrozis.....	10
2.2.1. Hepatik Fibrozis Tanı Metodları.....	11
2.2.2. Hepatik Fibrozis Tedavi Yöntemleri.....	16
2.3. Ultrasonografi Fiziği.....	18
2.3.1. Ultrases.....	18
2.3.2. Ses Üretimi.....	21
2.3.3. Ses Demetinin Yapısı Ve Uzanımı.....	22
2.3.4. Ultrasesin Hızı, Şiddeti Ve Q Faktörü.....	23
2.3.5. Doku İle Ultrasonik Sesin Etkileşimi.....	25
2.3.6. Ultrasonografi Cihazlarının Yapısı.....	29
2.3.7. Görüntü Kalitesi.....	32
2.3.8. Ekoların (Yansımaların) Kontrol Mekanizmaları.....	34
2.3.9. Ultrasonografik Gösterim Metodları (Mod).....	34
2.3.10. Ultrasonografi Artefaktları.....	37
2.3.11. Ultrason Elastografi.....	42
2.3.11.1. Sonoelastografi Fiziği.....	43
2.3.11.2. Sonoelastografi Teknikleri.....	46
2.3.11.3. Elastografide Görüntü Kalitesini Etkileyen Faktörler....	51
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	53
3.1. Çalışma Tasarımı Ve Kapsamı.....	53
3.2. İnceleme Tekniği ve Değerlendirme.....	55
3.3. İstatiksel Analiz.....	58
4.BULGULAR.....	58

5.TARTIŞMA.....	65
6.SONUÇ.....	67
7.KAYNAKÇA.....	69
8.ÖZET.....	81
9.ABSTRACT.....	83
10.ÖZGEÇMİŞ.....	85



TABLÖLAR

Tablo 1: Hasta popülasyonunun yaş, kan biyokimya ve vücut kitle indeksi değerleri.....	54
Tablo 2: Kendall's tau korelasyon testi	59
Tablo 3: 2D-SWE yöntemi kullanılarak belirlenen, farklı karaciğer fibrozis evrelerine ait elastografi eşik değerleri.....	62

ŞEKİLLER

Şekil 1: Karaciğerin segmental anatomisi. Couinaud sınıflaması.....	7
Şekil 2: Karaciğerin vasküler ve bilier anatomisi.....	9
Şekil 3: Ses dalgası amplitüdü, dalga boyu, frekans ve basınç ilişkisi.....	20
Şekil 4: Ses demetinin uzanımı ve yapısı.....	22
Şekil 5: Sesin dokular ile etkileşimi.....	26
Şekil 6: İki farklı ortam yüzeyinde yansıma ve kırılma.....	27
Şekil 7: Transdüser yapısı ve içeriği.....	32
Şekil 8: A mod: yansıyan dalganın zamana karşı genliği.....	35
Şekil 9: M mod görüntüleme.	36
Şekil 10: B mod görüntüleme.....	37
Şekil 11: Reverberasyon artefaktı örneği.....	38
Şekil 12: Kuyruklu yıldız artefaktı örneği.....	39
Şekil 13: Ayna artefaktı örneği.....	40
Şekil 14: Akustik gölgelenme artefaktı örneği.....	41
Şekil 15: Doku içerisine çoklu ARFI dalgası uygulanmasıyla oluşturulan çok sayıda shear dalgası.....	50
Şekil 16: Karaciğer elastografi uygulama tekniği.....	55
Şekil 17: Normal portal alanlar (Trikom boyası)	56
Şekil 18: Hafif-Orta derecede fibrotik aktivite (portal alanlarda ve periportal alana uzanan bağ dokusu artışı).....	57
Şekil 19: İleri derecede fibrotik aktivite / Siroz (portal-periportal belirgin genişleme ve parankimi bölen ve nodül yapısını çevreleyen fibröz septa).....	57
Şekil 20 Ortalama elastogram değeri 3.86 kPa olarak ölçülen bir olgu (F0-1) ...	60
Şekil 21: Ortalama elastogram değeri 6.82 kPa olarak ölçülen bir olgu (F2 ve üzeri).....	60
Şekil 22: Ortalama elastogram değeri 14.86 kPa olarak ölçülen bir olgu (F4)...	61
Şekil 23: F0 ile F1-2-3-4 grubu olgular karşılaştırıldığında ROC eğrisi kullanılarak elde olunan AUROC değeri 0.81 (0.72-0.90).....	63
Şekil 24: F0-1 ile F2-3-4 grubu olgular karşılaştırıldığında ROC eğrisi kullanılarak elde olunan AUROC değeri 0.95 (0.91-0.99)	63

Şekil 25: F0-1-2 ile F 3-4 grubu olgular karşılaştırıldığında ROC eğrisi kullanılarak elde olunan AUROC değeri 0.98 (0.96-1)	64
Şekil 26: F0-1-2-3 ile F 4 grubu olgular karşılaştırıldığında ROC eğrisi kullanılarak elde olunan AUROC değeri 0.98 (0.95-1).....	65



KISALTMALAR

2D	İki boyutlu
BT	Bilgisayarlı Tomografi
Hz	Hertz
IL-12	İnterlökin-12
KHz	Kilohertz
MHz	Megahertz
kPa	Kilopascal
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
PI	Pulsatilite indeksi
PRF	Vuru tekrarlama sıklığı
SWE	Shear wave” elastografi
PZT	Kurşun zirkonat titanatın
RI	Rezistif indeks
ROI	Region of interest
SE	Strain elastografi
sn	Saniye
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TE	Transient Elastografi
HGF	İnsan büyüme faktörü
TGF-1	Dönüştürücü büyüme faktörü-1
TGF-Beta	Dönüştürücü büyüme faktörü-Beta
UDCA	Ursodeoksikolik asit
IL-10	İnterlökin-10
IL-12	İnterlökin-12
PPC	Polyenphosphatidylcholine
DLPC	Dilinoleylphosphatidylcholine
f	Frekans
T	Periyot

d	Yoğunluk
z	Akustik empedans
v	Hız
ARFI	Acoustic Radiation Force Impulse
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
ROC	Alıcı İşlem Karakteristiği Eğrisi
AUROC	Alıcı İşlem Karakteristiği Eğrisi Altında Kalan Alan
HE	Hematoksilen-Eozin boyası
PPV	Pozitif prediktif değer
NPV	Negatif prediktif değer
Sen	Sensitivite
Spes	Spesifite
IFN	İnterferon
HCV	Hepatit C Virüs
HBV	Hepatit B Virüs
US	Ultrasonografi

1.GİRİŞ

Ekstrasellüler matriks proteinlerinin yapımı ve yıkımı arasındaki dengenin, kollajen birikimi lehine bozulması neticesinde hepatik fibrozis gelişmektedir. Hepatik fibrozis, farklı etiyolojiler nedeniyle gelişen birçok kronik karaciğer hastalığında meydana gelen yara iyileşme cevabının neticesinde ortaya çıkmaktadır (1). İleri aşama hepatik fibrozis neticesinde siroz, hepatosellüler karsinom, karaciğer yetmezliği ve portal hipertansiyon gelişebilir.

Kronik karaciğer hastalarında, hepatik fibrozisinin değerlendirilerek evrenmesi, hastanın tanı, takip, prognoz ve tedavi seçenekleri açısından çok önemlidir. Hepatik fibrozisin evrelemesinde geleneksel olarak karaciğer biyopsisi altın standarttır. Ancak işlemin invaziv olması, örnekleme hatası olabilmesi ve histopatolojik incelemelerdeki farklılık gibi sorunlar nedeniyle araştırmacılar farklı yöntemler üzerinde çalışmalar yapmışlardır (2).

Ultrason (US) Elastografi, doku elastisitesinin değerlendirildiği bir yöntemdir. Farklı US Elastografi teknikleri ile bu inceleme yapılabilmektedir. Temelde manuel kompresyonun kullanıldığı strain elastografi (SE) ve transdüser tarafından üretilen dalgaların kullanıldığı shear wave elastografi (SWE) olmak üzere 2 teknik bulunur. Bu çalışmamızda 2D Shear Wave Elastografi kullanılmıştır. 2D Shear Wave Elastografide, manuel kompresyona gerek olmaksızın mekanik titreşim oluşturan ultrason probunun ürettiği akustik

radyasyon gücü ile dokularda dinamik stres oluşturulmakta ve dalganın doku içerisindeki paralel ve dik ekseninde yayılım hızı ölçülür (3). Böylece doku sertliği hakkında kilopaskal (kPa) cinsinden objektif olarak bilgi edinilebilmektedir.

Sonoelastografinin erişkin hastalarda hepatik fibrozisin değerlendirilmesindeki rolünü ortaya koyan çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda sonoelastografi incelemelerinin hepatik fibrozisin tanı ve evrelemesinde katkı sağladığı gösterilmiştir (4-9). Bizim çalışmamızdaki amacımız, bölümümüzde kullandığımız GE LOGIQ E9 Ultrason cihazı ile 2D Shear Wave Elastografinin tanısal etkinliğini değerlendirmek ve hepatik fibrozisin evrelendirilmesi amacıyla cihazımızın cut-off değerlerini altın standart olan histopatolojik korelasyon ile karşılaştırarak belirlemektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğer

2.1.1. Karaciğerin Embriyolojisi

Karaciğer, primitif barsak epitelinde izlenen “hepatopankreatik halka” denilen yapıdan intrauterin 3. haftada gelişmeye başlar. Bu halkanın ventral taslağı karaciğere aittir. Buna “lamina hepatica” denilir. Bu yapının ventral duvarından ise “Hepatik Divertikulum” oluşur. Burası da iki ana kısma ayrılır:

- Pars hepatica

- Pars sistika

Pars hepatica bölümünün kranial bölgesindeki hücreler hepatositlere farklanır parankimi oluşturur. Hepatik divertikulumun sapını oluşturan kısım ortak safra kanalını, pars sistika denen kaudal kısmı sistik divertikulumu oluşturur. Buradan safra kesesi ve safra kesesi kanalı gelişir (10,11).

2.1.2. Karaciğerin Histolojisi

Karaciğerdeki hücrelerin büyük çoğunluğunu hepatositler oluşturmaktadır. Diğer hücreler ise; Kupffer hücreleri, stellat hücreler, endotelial hücreler, safra kanal hücreleri ve kan damarlarıdır (12).

Karaciğer kendisini saran “tunika fibroza” veya “Glisson kapsülü” olarak adlandırılan zar tarafından lobüllere ayırır. Lobüllerin arasında üçgen şeklinde “Porta Mesafesi” denilen bağ dokusu sahaları bulunur. Burada arter, ven ve safra kanalı (portal triad) bulunur (8).

Hücre duvarlarının birbirine bakan yüzlerinde ince kanalcıklar bulunur. Bunlara kanaliküli biliiferi denilir. Bu kanalcıklar hücrelerin salgıladığı safrayı taşırlar. Bu kanalcıklar birleşerek duktuli biliiferi adını alırlar. Bunların da birkaç tanesi birleşerek duktus interlobularis olarak portal triadda yer alırlar (6-8).

Lobül venlerine sinüzoid denilmektedir. Sinüzoidlerin duvarlarında retikuloendotelial sistemin unsurları olan endotel ve Kupffer hücreleri vardır. Hücrelerin meydana getirdiği dizelerde sinüzoidler arasında ince kapiller aralık

vardır. Buna “Disse Mesafesi” denir. Burada, hepatosit villusları, plazma, fibronektin, proteoglikanlar ve kollajen bulunur. Disse aralığındaki kollajen fibriller (özellikle tip I ve tip IV kollajen) hepatositlere destek olurlar. Bu yapı hasarlanır ise, iyileşme yanıtı neticesinde hepatik fibrozise yol açabilmektedir. Sürecin ilerlemesi ise, geri dönüşümsüz basamak olan siroz ile sonuçlanır (13).

2.1.3. Karaciğerin Anatomisi

Karaciğer, abdomende sağ üst kadranda, diyafragmanın hemen altında bulunmaktadır. Karaciğer 4 loba ayrılmaktadır; sağ lob, sol lob, kuadrat lob ve kaudat lob.

Karaciğerin Segment ve Subsegmentleri:

Karaciğer lezyonlarının lokalizasyonunu ve yakın komşuluklarını tanımlarken cerrahlar ile ortak dili kullanmak ve segment bilgisini doğru vermek önemlidir. Her segmentin kendine ait vasküler dağılımı (arteriyel, portal, hepatik venöz) , lenfatik ve biliyer drenajı bulunmaktadır. (13-18).

1957 yılında Goldsmith & Woodborne tarafından hepatik venlerin dağılımı göz önüne alınarak karaciğer üç ayrı loba ayrılmıştır (sağ, sol ve kaudat lob). Sağ lob; sağ hepatik ven tarafından posterior ve anterior segmentlere, sol lob ise sol hepatik ven tarafından medial ve lateral segmentlere ayrılmıştır. Yine 1957 yılında ilk defa Fransız cerrah Couinaud tarafından karaciğerin kendi vasküler ve biliyer drenajına sahip bağımsız fonksiyonel segmentlerden oluştuğu öne sürülmüştür ve karaciğer 8 segmente ayrılmıştır. Buna göre, karaciğer kaudat lob haricinde sağ ve sol lob olarak ikiye bölünmekte olup her lob sağ ve sol hepatik

venlerle ikiye bölünür . Sol lob medial segmenti haricinde her bölüm sağ ve sol portal ven aracılığıyla superior ve inferiora segmentlere ayrılır. Couinaud sınıflaması esas alınarak, 1982 senesinde Bismuth tarafından karaciğerin fonksiyonel anatomisi yeniden gözden geçirilmiştir. Buna göre; karaciğerin 1 segment ve 8 subsegmenti mevcuttur. Kaudat lob segment I'dir. Diğer subsegmenterler üç ayrı dikey düzlem ile belirlenir. Segment I haricindeki tüm bu segmentler daha sonra sağ ve sol ana portal dallar düzeyinden geçen bir yatay düzlem ile superior ve inferior subsegmentlerine ayrılır. Böylece karaciğerin üç dikey ve bir yatay düzlem tarafından oluşturulan II, III, IVa, IVb, V, VI, VII ve VIII olarak sıralandırılan sekiz subsegmenti ve bir segmenti (segment I) tanımlanır. Bu iki sınıflama arasındaki farklılık Couinaud sınıflandırılmasındaki sol lob medial segmentin (segment IV) Bismuth sınıflamasında sol lob superomedial (segment IVa) ve inferomedial segmentlere (segment IVb) bölünmesidir (19).

GOLDSMITH & WOODBURNE KLASİFİKASYONU

-Kaudat lob

-Sol lob: lateral segment

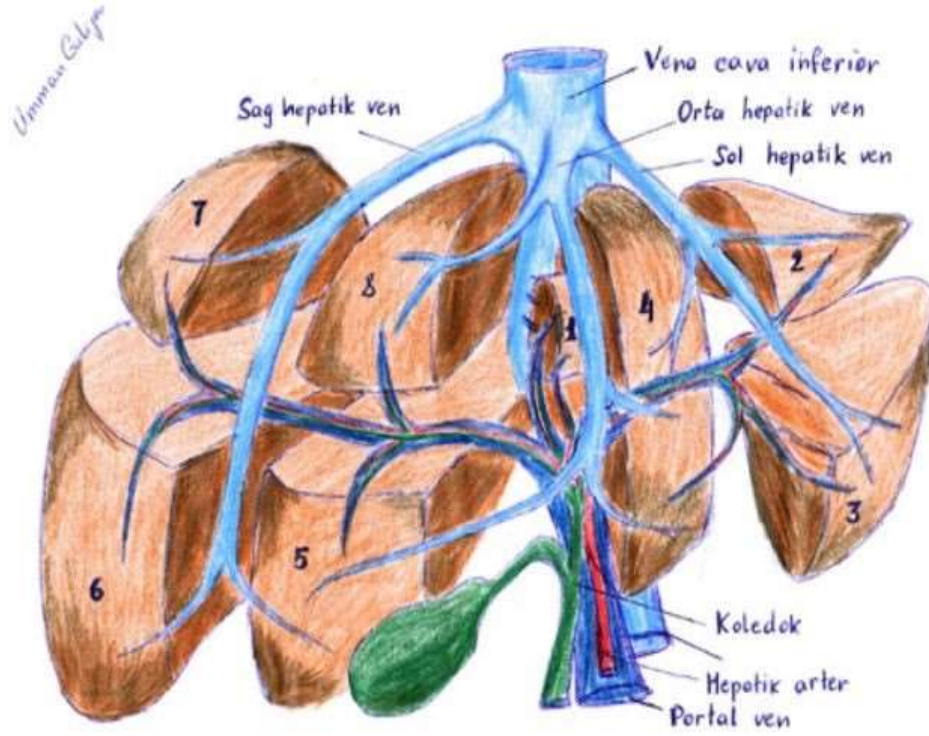
medial segment

-Sağ lob: anterior segment

posterior segment

COUINAUD/BISMUTH KLASİFİKASYONU

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



Şekil 1: Karaciğerin segmental anatomisi. Couinaud sınıflaması (19).

Karaciğerin Kanlanması:

Çölyak trunkusun bir dalı olan Ana Hepatik Arter, porta hepatis'e girerken sağ ve sol hepatik arter şeklinde dallara ayrılır.

Hepatik Portal Ven, arterlerin arkasında porta hepatis'e girerken sağ ve sol portal ven şeklinde dallara ayrılır.

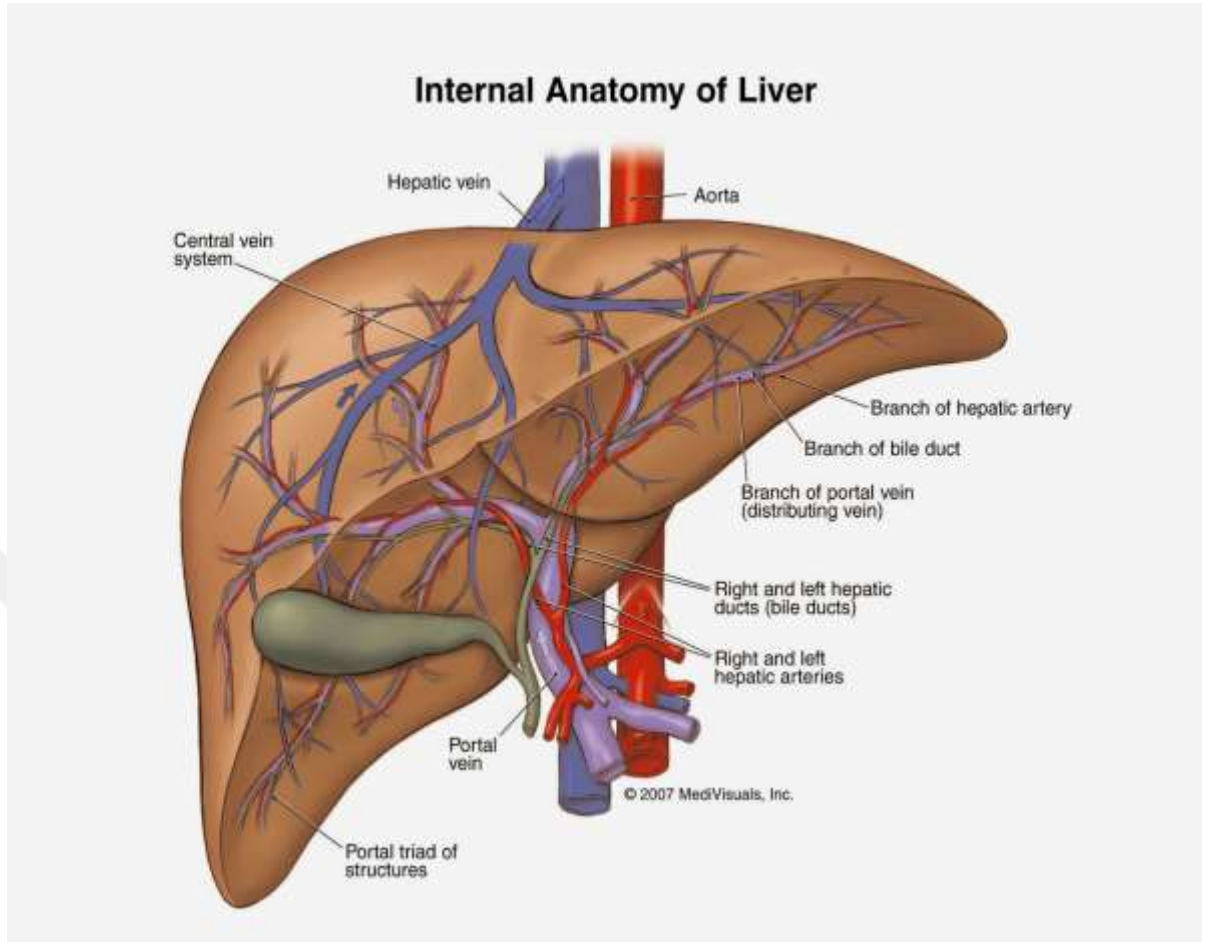
Vena hepatikalar (üç veya daha fazla) karaciğerin arka yüzünden çıkarlar ve Vena kava inferior'e dökülürler.

Karaciğer kan dolaşımı:

Karaciğere kan taşıyan damarlar Ana Hepatik Arter (%30) ve Hepatik Portal Ven (%70) dir. Hepatik Portal Ven, gastrointestinal kanaldan emilen sindirim ürünlerinden zengin venöz kan getirirken, Ana Hepatik Arter karaciğere oksijenlenmiş kan getirir. Arteryel ve venöz kan, karaciğer sinüzoidleri aracılığıyla her bir lobüli hepatisin vena centralisine iletilir. Bunlar ise, Vv. hepaticae dextrae ve Vv. hepaticae sinistrae'ya dökülürler.

Karaciğerin Bilier Anatomisi:

Karaciğerin sağ lob segmentlerinden gelen dallar birleşerek sağ ana safra kanalını oluştururken, sol lob segmentlerinden gelen dallar ise birleşerek sol ana safra kanalını oluşturur. Sağ ve sol ana safra kanallarının birleşimiyle ana safra kanalı oluşur. Safra kesesinden köken alan sistik kanal ise genellikle ana safra kanalının lateral kenarına açılım gösterir. Sistik kanal bileşkesinden itibaren, ana safra kanalı koledok olarak adlandırılır Koledok hepatoduodenal ligament içerisinde, portal venin anteriorunda, hepatik arterin ise lateralinde yer alır ve ana pankreatik kanal ile birleşerek duodenum 2. bölümüne açılır.



Şekil 2: Karaciğerin vasküler ve bilier anatomisi (20).

Karaciğerin Lenf Drenajı:

Karaciğerde üretilen lenf sıvısı lenf damarları aracılığıyla karaciğeri terk ederek porta hepatis'te bulunan çok sayıda lenf düğümlerine boşalır. Az sayıdaki lenf damarları ise diafragma yoluyla posterior mediastinal lenf nodlarına boşalır.

Karaciğerin İnnervasyonu:

Çölyak pleksustan köken alan sinir lifleri plexus hepaticus meydana getirirler ve bu plexustan çıkan sinirler karaciğere giden damarların çevresinde karaciğerin içine girerek karaciğer hücrelerine kadar giderler.

2.2. Hepatik Fibrozis

Hepatik fibrozis, farklı nedenlerle meydana gelen tekrarlayıcı karaciğer hasarı sonucunda ekstrasellüler matrikste bulunan makromoleküllerin aşırı birikimi ile meydana gelir (14). Normalde ekstrasellüler matriks yapımı ve yıkımı dengeliyken fibrozis sürecinde bu denge bozulur. Ekstrasellüler matriks; kollajenler, glikokonjugatlar (glikoproteinler, proteoglikanlar) ve glikozaminoglikan (hyalüronat) gibi makromoleküllerden oluşur.

Akut olaylarda geri dönüşümlü olan fibrozis, kronik süreçte rejenerasyon nodülleri ve fibröz bantların oluşumu ile portal hipertansiyon ve karaciğer fonksiyon bozukluğunun komplikasyonları ile seyreden siroza ilerler.

Karaciğer fibrozisine yol açan etkenler arasında; viral hepatitler (B, C, D), metabolik nedenler (hemakromatozis, alfa-1 antitripsin eksikliği, Wilson hastalığı, galaktozemi, tirozinemi, Tip IV glikojen depo hastalığı), hepatik venöz obstrüksiyon, toksin ve ilaçlar (alkol, amiodaron, metotreksat vs.), primer biliyer siroz, nonalkolik steatohepatit (NASH), otoimmün hepatit, helmintler (şistozomiazis) ve kriptojenik sirozlar sayılabilir (13,16).

2.2.1. Hepatik Fibrozis Tanı Metodları

Karaciğer fibrozisinin tanı metodları

1- İnvaziv (karaciğer iğne biyopsisi)

2-Non-invaziv (biyokimyasal testler, görüntüleme yöntemleri)

olarak iki grupta sınıflandırılabilir.

-Karaciğer Biyopsisi

Karaciğer fibrozis evresini tayin etmede geleneksel altın standart yöntem, karaciğer biyopsisidir (21-25). Karaciğerden alınan doku örneğinin histopatolojik incelenmesiyle; çoğu zaman karaciğer patolojisine yol açan etyolojik faktör ve karaciğer hasarının derecesi belirlenebilmektedir.

Karaciğer biyopsisinin avantajlarının yanı sıra bazı dezavantajları da mevcuttur. Karaciğer fibrozisinin ve nekroenflamatuvar aktivitenin iyi değerlendirilebilmesi için en az 15-20 mm uzunluğunda ve en az 5-11 portal alan içeren doku örneği gerekmektedir (36-42). Örneklem hatası nedeniyle yanlış evrelendirme olabilmektedir (38,40,41). Bunun yanı sıra patologlar arasındaki değerlendirme farklılığı da yanlış sonuca ulaşılmasında bir etken olabilmektedir

(30,41). Ayrıca maliyetinin yüksek olması da dezavantaj oluşturmaktadır (35,47-51).

Günümüzde en yaygın kullanılan histopatolojik değerlendirme yöntemleri arasında KNOELL, Modifiye ISHAK ve METAVIR evrelendirmesi sayılabilir (42-45).

Çalışmamızda METAVIR sınıflandırması kullanıldı. Hastanemizde konusunda deneyimli patoloğ tarafından yapılan değerlendirmede METAVIR fibrozis evrelenmesi şöyle yapılmıştır;

F0 → Fibrozis saptanmayan olgular

F1 → Portal alanda fibröz genişleme saptanan olgular (hafif derecede fibrotik)

F2 → Portal alanların çoğunda fibröz genişlemeye ek olarak birkaç septa formasyonu saptanan olgular (orta derecede fibrotik)

F3 → Portal alanların çoğunda fibröz genişlemeye ek olarak çok sayıda septa formasyonu saptanan olgular (ileri derecede fibrotik)

F4 → Belirgin köprüleşmeye ek olarak seyrek nodül saptanan veya siroz tanısı alan hastalar

-Biyokimyasal Testler

Hepatik fibrozisin değerlendirilmesinde birçok farklı biyokimyasal testler ve indeksler kullanılmaktadır. Bunlar serumda direkt veya indirekt olarak fibrozisin süreci ile ilgili bilgi vermektedir.

Direkt serum göstergelerini fibrozis sürecindeki matriks ve matriks ilişkili metabolitler oluşturur. Bunlardan bazıları; Prokollajen, kollajen, laminin, hyaluronik asit, Matriks metalloproteinaz-2, TGF-beta ve alfa,..vs (46).

İndirekt göstergeler ise; serumda ALT, AST, protrombin zamanı, GGT gibi biyokimyasal belirteçler ile, PGA indeksi (protrombin indeks, GGT, apolipoprotein), PGAA (PGA ve α 2-makroglobulin), Bonacini indeksi (platelet sayısı, ALT/AST oranı, protrombin zamanı ve INR), Forns indeksi (hasta yaşı, platelet sayısı, GGT, kolesterol), APRI indeksi (AST/platelet oranı), Hepascore (bilirubin, GGT, hyaluronik asit, alfa-2 makroglobulin, yaş ve cinsiyet), Forns-4 indeksi (trombosit sayısı, ALT, AST ve hasta yaşı), NAFLD Fibrozis skoru (hasta yaşı, vücut kitle indeksi, glukoz seviyesi, aminotransferaz seviyesi, trombosit sayısı ve albumin), FibroTest (α 2-makroglobin, haptoglobulin, GGT, apolipoprotein A1 ve bilirubin), ActiTest (FibroTest değerlerine ALT eklenir), AktiTest ve FibroTest'in bir arada kullanıldığı HCV Fibroscore, Fibrospect II (hyalüronik asit, TIMP-1 ve α 2-makroglobulin) gibi panel testlerdir (48,57).

Panel testlerin dezavantajı akut enflamasyonda yanlış negatiflik, Gilbert hastalığı, hemoliz, ekstrahepatik kolestaz, akut hepatit gibi durumlarda yanlış pozitif sonuç verebilmesi ve sadece karaciğer hasar derecesini belirlemesi bunun yanı sıra hastalık etyolojisi hakkında fikir verememesidir. Avantajları arasında ise invaziv olmayışı, trombositopeni, kanama diyatezi gibi biyopsinin kontrendike olduğu durumlarda kullanılabilmesi ve patolojik gözlem farklılığı, örnekleme hatası içermemesi ve daha az maliyetli oluşu sayılabilir (52,53,62,120-125).

Yapılan alışmalar serum göstergelerinin fibrozisin varlığını göstermede anlamlı olabileceği ancak fibrozisin derecesini belirlemede tek başına kullanışlı olmadığını göstermektedir (75).

-Görüntüleme Yöntemleri

Ultrasonografi

Ultrasonografi kolay ulaşılabilir, ucuz ve hızlı bir yöntemdir. Bu nedenle kronik karaciğer hastalıklarının değerlendirilmesinde en sık kullanılan görüntüleme tekniği olmuştur.(68,69) .

Hepatik dokunun değerlendirilmesinde parasagittal ve subkostal görüntüleme önemlidir. Subkostal oblik görüntüler portal anatomiye dayanan gerçek transvers imaj olarak kabul edilir. Hepatik US’de en önemli dezavantaj dokunun kemik yapılar ve intestinal gaz ile rtlebilmesidir.

Bir çok çalışmada ultrasonografinin karaciğer sirozu veya ilerlemiş fibrozisi öngörebildiği belirtilmiştir. Kronik karaciğer hastalıklarında sirozun değerlendirilmesinde gri skala ultrasonografide karaciğer yüzey nodularitesinde değişiklikler , küntleşmiş karaciğer kenarı ve kabalaşmış parankimal yapı gibi bulgular saptanmaktadır. İlerlemiş fibrozisin sonografik olarak en sensitif bulgusunun karaciğer yüzey nodularitesi olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (63,65,69).

İleri evre fibrotik karaciğerde meydana gelen anatomik değişikliklerden (kaudat lob hipertrofisi,yüzey nodüleritesi) tanıda yararlanılabilmektedir. Ultrasonografinin, siroz tanısında diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha anlamlı olduğu kabul edilmekle beraber erken evredeki fibrozis tanısında duyarlılığı düşüktür (25).

Siroz sürecinde karaciğer boyutu hastalığın evresine göre değişiklik gösterebilir. Erken evrede normalden büyük olabileceği gibi, ileri evrede atrofiye giderek küçülür. Sağ lob atrofisi sıklıkla izlenir. Kaudat lob hipertrofisi karaciğer sirozuna özel bir bulgudur. Ayrıca, karaciğer parankiminde kabalaşma, nodülerite ve ekojenite artışı beklenen bulgulardır . Karaciğer yüzey nodüleritesi siroza işaret eden objektif bir bulgudur. Bu durum rejeneratif nodüller ve fibrozisin varlığına sekonder olarak ortaya çıkmaktadır (38,75-82).

Kesitsel Görüntülemeler- Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Karaciğer parankimini değerlendirmede kesitsel yöntemler yardımcı olmaktadır. Magnetik rezonans (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi görüntülemelerde, karaciğer segmentlerinde atrofi, kaudat lobda hipertrofi, hiler-periportal mesafede, major interlobar fissürde ve perikolesistik mesafede genişleme, karaciğer yüzeyinde nodularite gibi özellikler değerlendirilebilir (78).

Diffüz parankim heterojenitesi, sirozda saptanan bir diğer bulgudur ve fibrozis nedeniyle gelişmektedir. Ayrıca portal hipertansiyona bağlı özefageal varisler , asit, splenomegali, hepatofugal portal venöz akım , hepatik arterde genişleme ve tortiosite ve portosistemik vasküler şantlar da kesitsel görüntüleme yöntemlerinde izlenebilmektedir (85).

MR incelemeleri orta ve ileri derecede karaciğer fibrozisini öngörmede kullanılabilir. Semelka ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kronik hepatitli hastalarda yapılan dinamik MR incelemesinde erken yamasal kontrast tutulumunun eş zamanlı veya yakın zamanlı hepatoselüler hasarı, geç lineer kontrast tutulumunun fibrozisi işaret ettiğini yüksek oranda histopatolojik korelasyonla göstermişlerdir (86).

2.2.2. Karaciğer Fibrozis Tedavi Yöntemleri

Etyopatogenez açısından karaciğer fibrozisinin giderek daha iyi anlaşılması ile fibrozis tedavisinde yeni gelişmeler olmuştur. Karaciğer fibrozisine yol açan primer hastalığın tedavisi, fibroziste önemlidir ancak her zaman tek başına yeterli değildir. Fibrozisle ilişkili stellate hücrelerin aktivasyonunun inhibisyonu, özellikle aktif myofibroblastlara dönüşümünün engellenmesi, fibrozis tedavisinde amaçtır. En pratik yol, oksidan stresi azaltmaktır. Antioksidanların deneysel ve insanlardaki fibrojenesis çalışmalarında fibrozisi suprese ettikleri görülmüştür. Diğer antioksidanlar da, stellate hücre aktivasyonunu kültür çalışmalarında azaltmaktadırlar (92).

Interferon (IFN) (özellikle HCV'li hastalarda) ve Hepatosit Growth Factor (HGF), hayvan modellerindeki fibrozis çalışmalarında, başarılı bulunmuştur. HGF'nin antifibrotik aktivitesi, muhtemelen Transforme Edici Büyüme Faktörü-1 (TGF-1) aktivitesinin inhibisyonuyla olmaktadır. Matriks yapımının inhibisyonu, tedavide hedefdir. Bu özellikle, major fibrojenik sitokin olan TGF-1 aktivitesinin inhibisyonu ile olmaktadır. TGF antagonistleri yoğun bir şekilde deneysel çalışmalarda bu amaçla kullanılmaktadır. Halofuginon, antitoksidan bir madde olup, kollajen ekspresyonunu bloke ederek, birçok deneysel çalışmada test edilmiştir (91,92,95). TGF antagonistleri, ayrıca skar matriks yıkımını arttırarak etkili olurlar. Stellate hücre apoptosisinin sağlanması da, tedavide bir amaçtır. Bu amaçla gliotoksin, karbontetraklorüre bağlı karaciğer fibrozisinde, stellate hücre apoptozisini indükleyerek deneysel çalışmalarda etkili olmuştur (95-108).

Hepatik fibrozisin tedavisinde amaç; hasar yapan stimulusun ortadan kaldırılması, hepatik inflamasyonun supresyonu, hepatik stellate hücre aktivasyonunun down-regülasyonu ve matriks yıkımını arttırmak olarak sıralanabilir (109).

Hasar yapan stimulusun ortadan kaldırılması (primer hastalığın tedavisi) etyolojik ajana göre tercih edilebilecek bir yöntemdir. Örnek olarak, familial hemokromatozis veya Wilson hastalığında, demir veya bakırın vücuttan uzaklaştırılması, alkolik karaciğer hastalığında alkolün kesilmesi, Shistosomiasis'de antihelmintik tedavinin verilmesi, kronik viral hepatitlerde, HBV ve HCV'nin klirensi (Interferon-IFN, lamivudine, adefovir veya

IFN/ribavirin), safra yolu obstrüksiyonlarında safra dekompresyonu, primer sklerozan kolanjit ve primer bilier sirozda-PBS patogenetik mekanizmaların daha iyi anlaşılması ve yeni ilaçlarla safra kanalı hasarı ve periduktuler fibrozisi önlemek, ilaca bağlı karaciğer hasarında (örn: metotrexate), hepatotoksik ilacın kesilmesi gibidir (110-118).

Hepatik inflamasyonun supresyonu için ise farklı ilaçlar kullanılmaktadır. Bunlardan bazıları; Anti-inflamatuar mediyatörler, kortikosteroidler, Prostaglandin-E, Kolşisin, Ursodeoksikolik asit (UDCA), Octreotide, IL-10 ve IL-12 gibidir (90,92,95).

Hepatik stellate hücre aktivasyonu azaltmak için ise; antioksidanlar (vit E, resveratrol, quercetin, N-acetylcysteine, flavonoid, sylmarin, baicalein, baicalin), sitokin aracılı tedaviler (TGF- β antagonistleri, endotelin reseptör antagonistleri (Bosentan) ve HGF inhibitörleri (Relaksin), intrasellüler sinyal yolu inhibitörleri (γ - linoleic asit, lipooksijenaz ,inhibitörleri, simvastatin, pentoksifillin, DLPC: dilinoleylphosphatidylcholine, PPC: polyenphosphatidylcholine) gibi ilaçlar kullanılabilmektedir (98-105).

2.3. Ultrasonografi Fiziği

2.3.1. Ultrases

Birim zamanda (sn) oluşan titreşim sayısına frekans denir ve akustik frekansın birimi “Hertz” (Hz)’dir. Belli bir ortam içinde meydana gelen mekanik titreşimlerin birim zamanda (sn) tekrarlama sayısı yani frekansı 16-20 Kilohertz

(KHz) arasında olduğuunda insan kulağı bu titreşimleri algılayabilir ve buna “ses” adı verilir. (98). Titreşimlerin tekrarlama sayısı 20’den az ise *infrases*, 20000’den fazla olduğuunda ise *ultrases* adını alır. Bu sesler insan kulağı tarafından duyulamaz Ultrasonografideki ses dalgalarının frekansı 2-15 MHz arasında olup insan kulağının aygılayacağının düzeyin üstünde olup ultrases olarak adlandırılır (97).

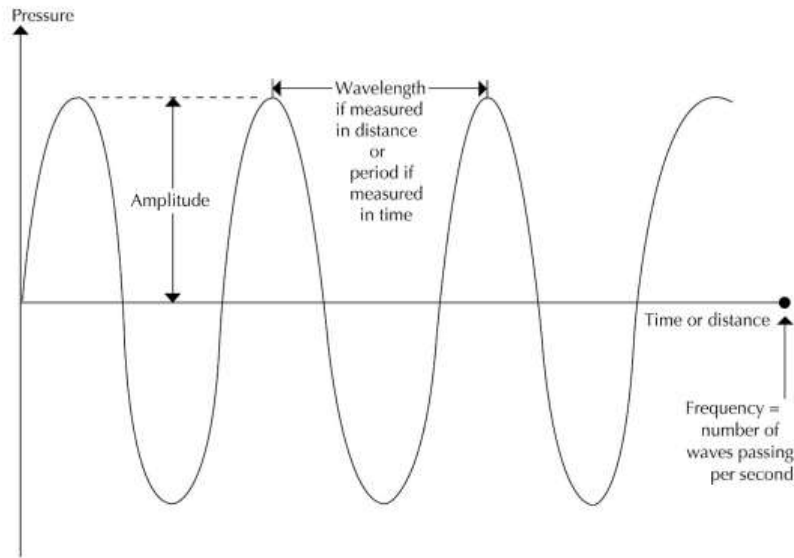
Ses dalgaları belli bir hızla titreşen veya ileri ve geri hareket eden enerjinin yayılımıdır. Ses dalgaları; katı, sıvı ya da gaz gibi ortamlarda partiküller aracılığıyla oluşan mekanik titreşimlere verilen isimdir. Piezoelektrik etkide, mekanik titreşimlerin kaynağı elektrik enerjisi olup, bu titreşimler de elektrik sinyallerini oluşturmaktadır. (98).

Ses, dalga şeklinde bir traseye sahiptir. Dalga özelliğı taşıyan her enerjide olduğı gibi ses enerjisinin de dalgaboyu (λ), amplitüdü (genliğı) ve frekansı (f) bulunmaktadır. Bir dalga biriminin tamamlanma süresine periyot (T) denilmektedir. Sesin frekans ve dalga boyu ters orantılıdır. Frekans yüksek, dalga boyu az olduğuunda uzaysal çözünürlük artmaktadır. Sesin amplitüdü, intensiteyi (ses dalgasının kesitsel ünite alanı başında düşen gücü) belirler (99).

Dalganın yayılım hızı (v), dalga boyu (λ) x frekans (f) olarak hesaplanabilir. Ancak sesin ortam içindeki yayılım hızı frekanstan bağımsız olup, ortamın yoğunluğuna (d) ve esnekliğine (k) bağılıdır. Dansitesi düşük dokularda ve az sıkıştırılabilir dokularda ses daha hızlı yayılır (65). Frekans ses dalgasının

hızında etkili olmamakla birlikte yönlendirilmesini ve kolime edilebilirliğini arttıracaktır (93). Biyolojik dokularda sesin ortalama yayılım hızı 1540 m/sn kabul edilir. Bu varsayım saptanan ekonun geldiği derinliğin hesaplanmasını sağlar (98).

Görüntünün çözünürlüğü ses frekansı yakından ilişkilidir. Fakat, sesin frekansı arttıkça dokuya penetrasyonu azalır ve ses demeti daralır. Böylelikle farklı frekanslarda ultrasesler kullanarak farklı derinlikteki dokular değerlendirilebilir (99).



Şekil 3: Ses dalgası amplitüdü, dalga boyu, frekans ve basınç ilişkisi (100).

2.3.2. Ses Üretimi:

Günümüzde yüksek frekanslı ses elde etmek için en çok piezo-elektrik olaydan yararlanılmaktadır. Piezo-elektrik olay, 1880’de Pierre ve Jacques Curie tarafından keşfedilmiştir. Yunanca’da piezein, basınç anlamına gelmektedir. Piezo-elektrik (basınç-elektrik) olay, quartz gibi bazı kristallerin alternative akım uygulandığında kasılıp gevşeyerek mekanik titreşimle ses üretmesi, basınç uygulandığında ise olayın tersine dönerek elektrik üretmesidir. Bu fizik temelden yola çıkarak elektrik enerjisi mekanik titreşimlere, mekanik titreşimler de elektrik sinyallerine dönüştürülebilmektedir (99).

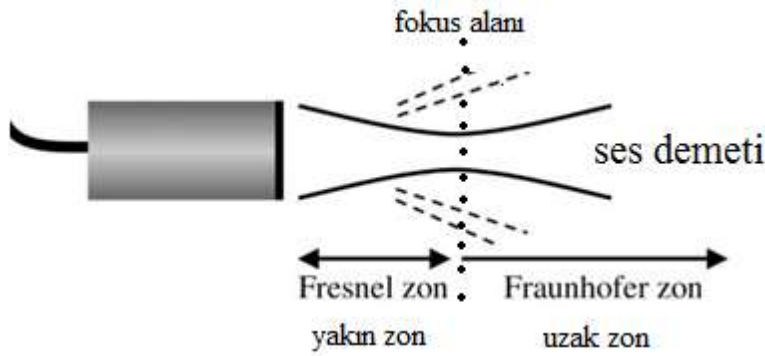
Önceleri kuartz gibi doğal maddelerin kristallerinden yararlanılırken, bugün yapay seramiklerle istenilen frekansta ultrases enerjisi sağlanabilmektedir. Bu amaçla üretilmiş seramik disklere çevirici (transducer) adı verilir. Ultrason cihazlarında daha çok PZT (Polycrystalized tetragonal Zirconia) ya da polarize edilmiş seramik kristaller gibi yapay piezo-elektrik kristaller kullanılmaktadır. Bu seramik kristaller, en çok kurşun zirkonat-titanat gibi seramiklerden üretilir (99-102).

Çeviriciler prob adı verilen bir başlıkta taşınmaktadır. Probun inceleme sırasında objeye temas eden ön yüzüne yakın bir yere yerleştirilmiştir. Kristalin kalınlığı ile üretilen sesin frekansı ters orantılıdır. Seramik kalınlığı azaldıkça frekans artar, frekans arttıkça dalga boyu azalır. Bu da üretilebilecek azami frekansı sınırlamaktadır. Tanısal US uygulamalarının temelinde farklı dokulardan

yansıyan akustik enerjinin saptanması ve görüntüye çevrilmesi ilkesi yatmaktadır (95,99).

2.3.3. Ses demetinin yapısı ve uzanımı:

Frekansı fazla olan ultrases dalgaları, kaynak yüzeyine dik demetler halinde yayılırlar. Konik ve demetsel yayılımda demet içine enerji dağılımı homojen değildir. Orta kısımda daha homojen, birbirine yakın ve enerjisi yüksek, dışarı doğru ise birbirinden uzaklaşan ve heterojen bir yapıdadır. Ses demeti yapraklarının mümkün olduğunca birbirinden ayrılmadan bir arada yayılım gösterdiği proba yakın kısmına yakın alan (Fresnel zon), dağılmanın başladığı kısmına ise uzak alan (Fraunhofer zon) denir (100).



Şekil 4: Ses demetinin uzanımı ve yapısı (98).

Ultrases dalgasının foküslenebilme özelliği vardır. Bu sayede daha dar pulslar üretilerek lateral çözünürlük iyileştirilebilir. Bunu sağlamak için kullanılacak yöntemler, frekans arttırımı, çevirici boyutu arttırımı, çevirici konkavitesi arttırımı, akustik lens kullanımı şeklinde sıralanabilir (104).

Çevirici elemanları sesi üretirken kasılıp gevşeyerek titreşir. Bu titreşim tüm çevirici yüzeyini kapsadığı gibi yanlarında da görülür. Yanların radyal titreşimi ile çevresel ses yayılımı meydana gelir. Bu yayılım sonucu ana ses demetinin yanlarında dışa doğru yayılan ek ses demetleri oluşur. Bu demetlerden içte olana yan parça (side lob), daha geniş açı ile yanlara doğru dağılan dış kesimine ise ızgara parça (grating lob) denir. Izgara parça, çok elemanlı çeviricilerin kenarlarında oluşur (94).

Ultrasonografide iki ayrı dalga tipi kullanılır. Basit Doppler cihazlarında kullanılan süregen , konvansiyonel ultrasonografide ve gelişmiş doppler cihazlarında kullanılan vuruşlu-tetiklemeli dalgalardır. Vuruşlu-tetiklemeli dalgalar 1 mikrosaniye boyunca vibrasyon yaptıktan sonra ekoyu algılamak için beklemektedir. Bu orana vuru tekrarlama sıklığı (PRF) denir (98) .

2.3.4. Ultrasesin hızı, şiddeti ve Q faktörü

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

Q faktörü ise sesin doku içerisinde devam ettiği sürenin uzunluğunu ifade eder. Yüksek Q faktörü, sesin saflığını, dar bir bir frekans bandı olduğunu ve doku içindeki vibrasyonunun uzun sürdüğünü ifade eder (99,100).

Sesin ortam içindeki yayılım hızı ortamın yoğunluğuna (d) ve elastisitesine bağlı olarak değişir. Elastisite hücre ve moleküller arasındaki ilişki ve bağlanma şekilleri ile alakalı bir doku özelliği olup sesin yayılım hızını belirleyen en önemli faktördür. Doku elastisitesi arttıkça sesin dokudaki yayılım hızı azalmaktadır. Örneğin yağ doku gibi elastik ve baskılanabilir bir dokuda sesin iletim hızı daha katı bir dokuya göre daha düşüktür. Dansite faktörü ise dokunun atom numarası ile ilişkilidir ve biyolojik dokularda sesin ortalama yayılım hızı 1540 m/sn'dir (100).

Akustik impedans

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

Akustik impedans (Z), sesin yayıldığı ortamın yoğunluğu (d) ve sesin ortamdaki hızına (V) bağlıdır (95).

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

Büyük impedans farklılıkları olan ara yüzelerde (kemik ve hava ara yüzeyi gibi) ses enerjisinin büyük kısmı yansıtılır. Daha az akustik impedans farkı oluşturduğu sınırdan ise (yağ ve kas dokusu) ses enerjisi çok az yansiyarak yoluna devam eder. Yayılma hızında olduğu gibi akustik impedans dokunun özelliklerine bağlı olup frekanstan bağımsızdır (96). Kısaca açıklamak gerekirse; Yansıma $R = (Z_2 - Z_1) / (Z_2 + Z_1)$ dir. Burada Z_1 ilk ortamın, Z_2 ise ikinci ortamın akustik impedanslarıdır. $R = 0$ olduğunda $Z_1 = Z_2$ olup hiç yansıma olmaz. $R = 1$ olduğunda Z_2 , Z_1 'den çok büyük olacağından tam yansıma olur. Hava ile yumuşak dokular arasında R yaklaşık 1 olduğundan R 'yi küçültmek için pratikte jel kullanılmaktadır (99).

2.3.5. Doku ile ultrasonik sesin etkileşimi:

Esneklik (elastisite), hücre ve moleküller arasındaki ilişki ve bağlanma şekilleri ile belirlenen bir doku özelliği olup, sesin yayılım hızını belirleyen en önemli faktördür. Doku esnekliği arttıkça, sesin dokudaki yayılım hızı azalır. Örneğin; yağ doku gibi esnek ve baskılanabilir bir dokuda sesin iletim hızı daha katı bir dokuya göre daha düşüktür (95,99).

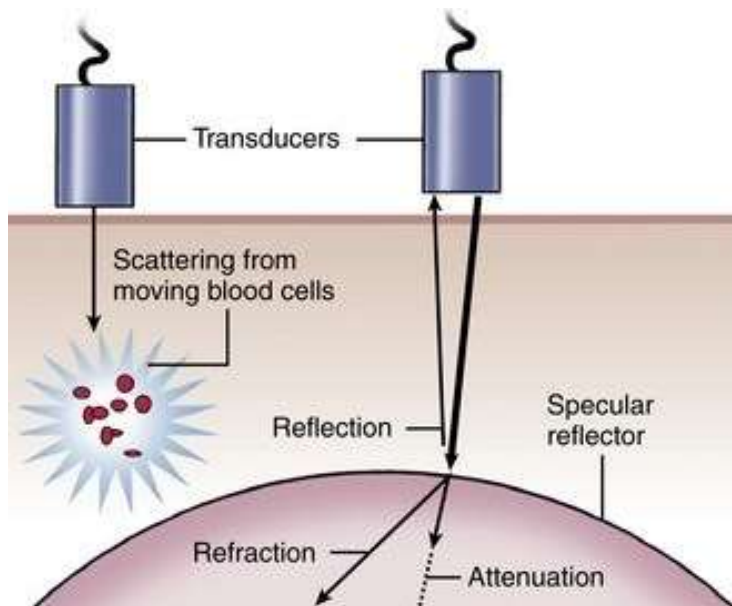
Ultrason cihazlarında yansıyan ses (yankı) kullanılarak görüntü oluşturulur. Akustik impedansı değişmeyen, tamamen homojen bir ortamdan geçen ses dalgası, yansıtıcı ara yüzeye rastlamadan yoluna devam eder. Farklı fiziksel özelliklere sahip dokular arasındaki sınırlarda akustik ara yüzeyler bulunur. Ses yayıldığı ortamdan farklı akustik impedansı olan bir ortamın yüzeyi

ile karşılaşırsa açı değiştirerek geri gönder, yani yansıtır. Geriye yansıma miktarını, ara yüzeyi oluşturan dokuların akustik impedanslarının farkı belirler (98).

Büyük impedans farklılıkları olan ara yüzeylerde (kemik ve hava ara yüzeyi gibi) ses enerjisinin büyük kısmı yansıtılır. Daha az akustik impedans farkı olan sınırdan ise (yağ ve kas dokusu) ses enerjisi çok az yansıtılarak yoluna devam eder. Yayılma hızında olduğu gibi akustik impedans da dokunun özelliklerine bağlı olup frekanstan bağımsızdır (97).

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

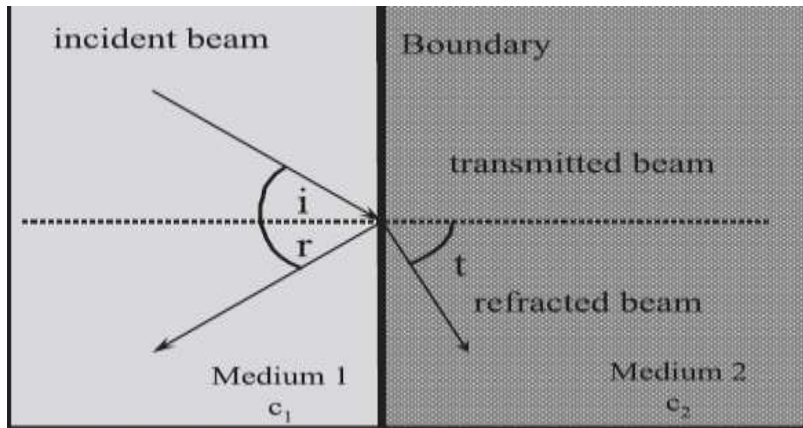
Sesin dokular ile etkileşimi, Yansıma (refleksiyon), Kırılma (Refraksiyon), Saçılma (Scattering), Zayıflama (Atenuasyon) şeklinde olur.



Şekil 5: Sesin dokular ile etkileşimi (103)

Yansıma (Refleksiyon) ve Saçılma:

Ultrasesin doku ara yüzüne çarpması sonucu oluşur. Ses demetinin yansıma özelliğini belirleyen faktörler; akustik impedans, geliş açısı (insidans açısı), yüzeyle dalga boyları arasındaki ilişki ve incelenecek dokunun yüzeyidir. Yansımanın miktarını akustik direnç farkı belirler. Bu fark ne kadar fazla ise yansıma o kadar fazladır. . Yumuşak dokular arasındaki yansıma çok az, yumuşak doku-kemik, yumuşak doku-hava yüzeyleri arasındaki yansıma çok fazladır. Yansımanın şeklini de doku yüzeyinin düzgünlüğü, sesin geliş açısı ve yansıtıcı yüzeyin sesin dalga boyuna göre boyutu belirler. Düzgün geniş bir yüzeye dik açıyla gelen ses dik açıyla, eğik gelen ses geliş açısına eşit bir açıyla yansır. Bu şekilde yansımaya ‘ayna yansıması’ denir. Yüzey düz değilse yansıma geniş açı ile her yöne doğrudur. Bu tür yansımaya ‘diffüz saçılma’ denir. Yansıtıcı yapılar sesin dalga boyunda ya da daha küçük ise, her yöne eşit olan (izotropik) Rayleigh saçılması meydana gelir (94). Bu saçılma organların karakteristik parankim görüntüsünü oluşturur. Saçılan ekolar çok zayıftır (98).



Şekil 6: İki farklı ortam yüzeyinde yansıma ve kırılma (104). (i: gelme açısı, r: yansıma açısı, t: kırılma açısı, c1: 1.ortamda ses hızı, c2: 2.ortamda ses hızı)

Kırılma (Refraksiyon):

Ses dalgasının bir ortamdan diğerine geçerken yön değiştirmesine kırılma denir (95). Dokulardaki sesin hızı kırılmanın yönünü belirler. (103). Artefaktlara, çözünürlükte azalmaya, uzaysal bükülmeye (distorsiyona) neden olur (96). Sesin hızı her iki dokuda da eşit ise kırılma meydana gelmez. Bu durum görüntü rezolüsyonunda azalmaya, distorsiyona ve artefaktlara sebep olur (89). Yüksek frekanslı ultrases kullanıldığında kırılma azalır (99).

Soğurulma (Absorbsiyon):

Dalgasal enerji bir ortamda yayılırken enerji dönüşümü ve saçılması ile karşılaşır ve demet gittikçe zayıflar. Doku içinden geçmekte olan ultrases, enerjisinin bir kısmını doku atomlarına aktararak, onların vibrasyonuna, rotasyonuna ve ısınmasına neden olur. Ortam içindeki bazı yoğun merkezler de ultrasesin her doğrultuda saçılmasına sebep olur ve demet şiddeti azalır. Absorbsiyon miktarı, ortama ve ses frekansına bağlı değişir. Doku sertliği, frekansla ve kollajen miktarı ile doğru orantılı artış gösterir (94).

Zayıflama (Atenuasyon):

Ultrases demeti dokulardan geçerken soğurulma, saçılma ve yansıma nedeniyle sesin gücündeki azalmaya verilen addır. Başlıca ses demetinin frekansı ile ilişkilidir. Bunlardan en önemlisi, soğurulmadır. Sesin frekansı görüntünün çözünürlüğü ile çok yakından ilişkilidir. Sesin frekansı arttıkça doku içine

emiliminin (attenuasyon) artması ve dokuya nüfuz etme (penetrasyon) yeteneği azalır. Bu nedenle daha derin dokuları görüntülemek için daha düşük frekanslı ses demetleri kullanmak gereklidir (96).

2.3.6. Ultrasonografi Cihazlarının Yapısı

Üç kısımdan oluşur; transdüser, işlem birimi - zaman sayacı ve kayıt ünitesi.

Çevirici (transduser)

Ses dalgasını üreten ve yansıyan ses dalgasını toplayan yapıdır. Elektrik enerjisini mekanik titreşimlere, mekanik titreşimleri de elektrik sinyallerine dönüştürmesine *piezoelektrik olay* denir. Transdüserin ses üreten ve algılayan en önemli parçası piezoelektrik kristaldir. Bir piezoelektrik kristale gerilim uygulandığında, kristal uygulanan voltajın polaritesine, geometrisine ve ilk polarizasyonuna bağlı olarak boyuna, enine ya da radyal olarak çevresine doğru genişler veya daralır. Bu daralıp genişlemeler sonucunda ultrases dalgaları meydana gelir. Önceleri kuartz gibi doğal maddelerin kristallerinden yararlanılırken günümüzde PZT (Polycrystalized tetragonal Zirconia) ya da polarize edilmiş seramik kristaller kullanılmaktadır. Bu amaçla üretilmiş seramik disklerle çevirici anlamına gelen *transduser* ya da *prob* adı verilir. İstenilen frekansta ultrases üretmek için uygun kalınlıkta seramik kristal seçilir Kullanım amacına ve üretim şekline bağlı olarak transduserin içinde bir veya daha fazla sayıda kristal bulunabilir (95,96).

Günümüzde tanışal ultrasonografide kullanılan çeviricilerin hepsi gerçek zamanlı incelemeye olanak sağlar. Temelde iki tip ultrasonografik tarama metodu vardır: lineer ve sektör. Gerçek zamanlı çeviriciler, mekanik ve elektronik olarak iki gruba ayrılır. Elektronik tip çeviriciler, lineer, konveks, faz dizilimli ve aksiyel (radyal) çeviriciler olarak ayrılır (95,97).

Mekanik tip transdüserler, gerçek zamanlı US cihazlarının ilk örneklerini oluşturmaktadır. Tek ya da çoğunlukla birkaç çevirici elemanından oluşurlar. Bu tip transdüserlerin, dönen diskli ve osilasyon gösteren kristalli olmak üzere iki tipi bulunur. Mekanik tip transdüserler sınırlı çerçeve oranları ve distorsiyon gibi eksiklikleri olduğundan artık pek kullanılmamaktadır.

Elektronik tip transdüserler; lineer, konveks, faz dizilimli ve aksiyel transdüserler olarak kategorize edilir.

Lineer dizilimli transdüserlerde bir hat boyunca dizilmiş ve sayıları 64 ile 200 arasında değişen kristal bulunur. Bu kristallerin aynı anda uyarılmasıyla oluşan ultrases demeti ile tarama yapılır. Lineer dizilimli transdüserler, ardışık lineer ya da segmental lineer uyarılı olabilir. Segmental uyarılı transdüserler, eş zamanlı transdüserlere göre daha fazla görüntü çizgisi oluşturduğundan, daha iyi görüntüler oluşturulur.

Konveks dizilimli transdüserler ise sektör tarama formatı oluşturan kavisli bir tarama yüzeyi boyunca lineer dizilimli kristallerden oluşurlar.

Faz dizilimli transdüserler, transdüser elemanları düşük zaman aralıklarıyla kademeli olarak uyarılır ve görüntüleme alanı süpürülür tarzda taranır. Bunlarda ultrasesin yayılması sektör şeklindedir. Lineer dizilimlilere göre pahalıdırlar.

Aksiyel (radyal) transdüserler; endolüminal görüntülemeye kullanılan ufak ve çok sayıda kristalin merkezi bir eksen çevresinde konumlandırılmasıyla meydana gelirler.

Ayrıca günümüzdeki cihazlarda kullanılan multifrekans (geniş bant) transdüserler bulunmaktadır. Bant genişliği merkez frekansın %80'ine kadar çıkar. Geniş bant aralığındaki ekoları alıp düşük frekanslı ses demeti gönderir ve yüksek frekanslı harmonik ekolarla harmonik görüntülerin oluşmasını sağlayabilir (99).

Tipik olarak bir probun içinde bulunanlar;

- koruyucu tabaka
- lens
- aktif piezoelektrik eleman
- arka destek bloğu

a) Aksiyel çözümleme:

Aksiyel rezolüsyon, birbirine yakın konumlandırılmış iki reflektör noktayı ayırt edebilme yeteneğidir. Frekans arttıkça, puls süresi kısalır ve aksiyel çözümleme artar. Aksiyel çözümleme vurunun süresi, dalga boyu ve frekansı ile ilişkilidir. Derinlikten bağımsızdır (94,95).

b) Lateral çözümleme:

Sesin dalgasına dik düzlemdeki iki noktayı ayırt edebilme yeteneğidir. Lateral çözünürlük, transduserin çapı ve odaklanmasından etkilenir. Çevirici boyutu arttıkça ve/veya frekans arttıkça yakın zon uzar, kolimasyon artar ve lateral çözünürlük artar (94,95).

c) Elevasyonel (Azimuth) çözümleme:

Kesit kalınlığı yönündeki çözünürlüğü tanımlar. Çevirici elemanların yüksekliğince belirlenir. Kullanıcı bağımlı değildir. Lateral ve elevasyonel çözümleme aksiyel çözümlemeye göre çok daha zayıftır (94,95).

d) Kontrast Çözümleme(rezolüsyon):

Kontrast, sinyal amplitüdündeki farktır. Kontrast çözümleme gücü ekonun amplitüdü ile dokunun zayıflama değeri tarafından belirlenir. Bu nedenle uzaysal çözümlemeyi arttıracak olan frekansın yükseltilmesi ile eko amplitüdünü yükseltecek olan frekansın düşürülmesi arasında bir denge kurulması zorunludur(94).

2.3.8. Ekoların (yansımaların) kontrol mekanizmaları

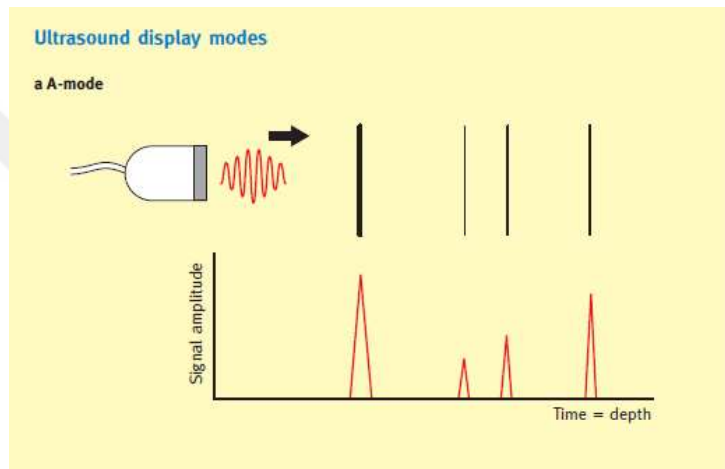
Ultrasonografik görüntü elde etme esnasında görüntünün özelliklerinin bazıları kontrol edilebilir niteliktedir. Bunlar frekans, görüntülenen derinlik, çevirici tarafından sağlanan enerji, gri tonlarının aralığının ayarı, ekoların amplitudunun derinlikten bağımsız ve/veya bağımlı olarak ayarlanmasıdır. Frekansı arttırmak penetrasyonu azaltsa da rezolusyonu (çözümlemeyi) arttırmaktadır. Görüntünün belli bir derinliğe odaklanması magnifikasyonu mümkün kılmaktadır. 'Gain' ayarı belli bir derinliğe bağlı olmaksızın amplitud kontrolünü sağlamakta olup arttırılması düşük şiddetteki ekoların fark edilebilirliğini arttırmaktadır. Ancak başta lateral rezolusyonda olmak üzere kayıp meydana getirmektedir. Belli bir derinlikten gelen ekonun güçlendirilmesi ise TGC (time-gain compensation) ile sağlanmaktadır. Gri tonlama aralığının ayarlanması en parlak ve koyu noktalar arasındaki farkı değiştirerek kontrastın değişmesini sağlar. Görüntü kalitesinin arttırılması gri skala ayarının arttırılması ile sağlanabilir (96).

2.3.9. Ultrasonografik Gösterim Metodları (Mod)

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

-A-MOD (Amplitüd modu):

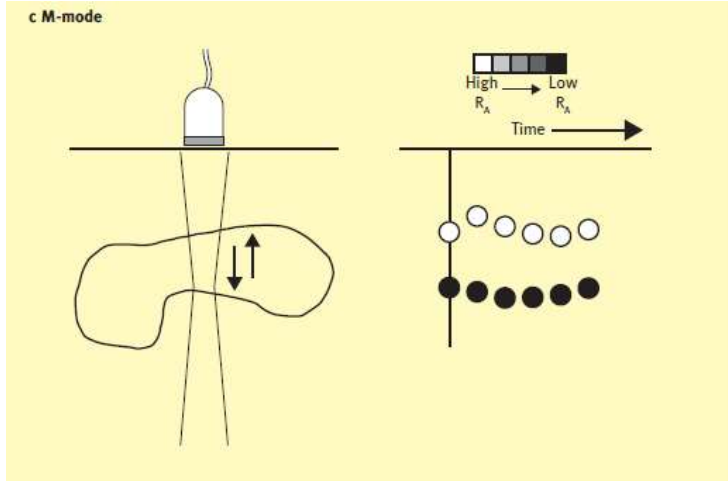
A mod ya da amplitüd modu görüntülemeye dalgalar bir grafik şeklinde kaydedilir. Ses amplitüdları ses şiddetini verir, sesler arasındaki uzaklık da dokuların vücut içerisindeki derinliğini verir (98,99).



Şekil 8: A mod: yansıyan dalganın zamana karşı genliği (105)

-M-MOD ("Motion", Hareket modu):

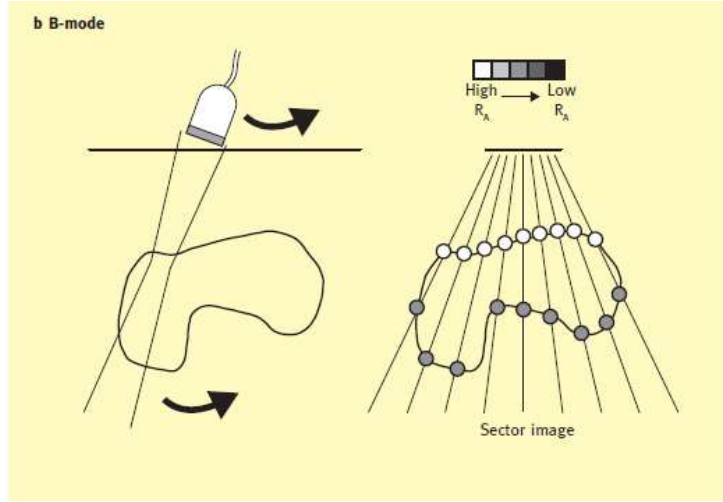
Hareketli yapılardan yansıyan dalgalar yatay ekseninde zaman, dikey ekseninde ise derinlik grafiği şeklinde monitöre aktarılır. Ekokardiyografide kalp kapağı gibi fonksiyonel değerlendirmelerde kullanılır (97,99).



Şekil 9: M mod görüntüleme. Yatay ekseninde zaman, dikey ekseninde ise derinlik grafiği şeklinde yansır.(105)

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

Ekolar dikey yön değiştirmeler yerine parlak noktalar olarak görüntülenir. Noktanın parlaklığı yansıyan dalganın şiddeti ile doğru orantılıdır. Eko amplitüdları gri skalada kodlanarak görüntü elde edilir. B-mod taramanın geçmişten günümüze gelen iki farklı yöntemi vardır. Bunlar; hareketsiz kesit görüntülerin alındığı compound tarama ve günümüzde yaygın olarak kullanılan gerçek zamanlı tarama taramadır (95,96).



Şekil 10: B mod görüntüleme. Yansıyan her ses, şiddetine göre farklı gri tonlardadır (105).

2.3.10. Ultrasonografi Artefaktları

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

US görüntüleri bazı fiziksel varsayımlar üzerine oturur. Bunlar:

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

Bu varsayımlar çoğu zaman doğrudur. Ancak bu varsayımlardan sapıldığında artefaktlar oluşur (95).

Reverberasyon artefaktı, transdüserle incelenen yapı arasındaki akustik impedans farkının fazla olmasından dolayı oluşur. Dokudaki yansıtıcı yüzeyden transdüsera geri dönen ses demetlerinin bir kısmının tekrar transdüser yüzeyinden yansıtılarak dokudaki yansıtıcı yüzeye yeniden çarpması sonucu, yansıtıcı yüzeyin ardında giderek seyrekleşen ekolar meydana gelir. Bu yeniden yansımalar sebebiyle yansıtıcı yüzeyin arkasına doğru, giderek azalan ekolar yani reverberasyon artefaktları oluşur (99). Pelvis incelemesinde mesanede ya da üst batın incelemesinde safra kesesi ön duvarında reverberasyon artefaktı ile karşılaşılabilir. Pozisyon ile yer değiştirmemesi, yer çekiminden etkilenmemesi eko şiddetinin derine doğru azalması gibi özellikleri sayesinde ayırt edilir (98).



Şekil 11: Reverberasyon artefaktı örneği (ok) (110)

Kuyruklu yıldız artefaktı da bir tür reverberasyon artefaktıdır. Ses demeti, titreşime neden olabilecek güçlü ara yüzeye sahip bir yapıyla karşılaştığında yansıtıcı yüzey aracılığı ile transdüsera peş peşe ekolar geri gelir. Sonuç olarak parlaklığı giderek azalan kuyruklu yıldız görünümü meydana gelir. Reverberasyon artefaktından farkı üçgen konfigürasyonlu olmasıdır (102). Safra

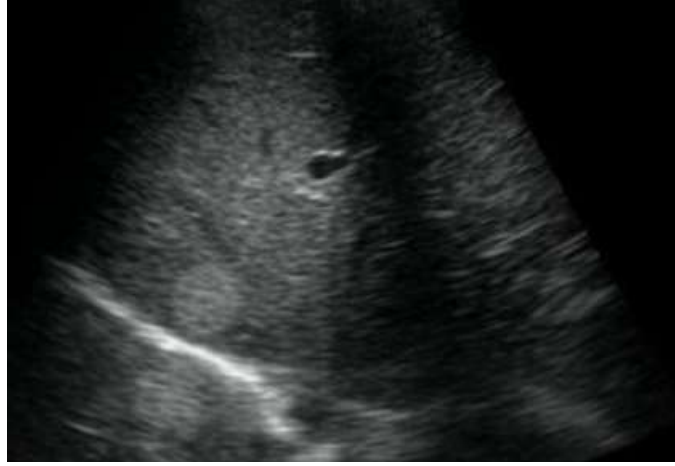
kesesi duvarındaki kolesterol polipleri buna örnektir . (98).



Şekil 12: Kuyruklu yıldız artefaktı örneği (111)

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

Ayna artefaktı, ultrases demetinin güçlü ve düzgün bir yansıtıcı yüzeyle karşılaşması sonucu ortaya çıkar. Güçlü yansıtıcı yüzeyler arasında diyafram, kemik ve plevra sayılabilir. Bu alanların komşuluğundaki normal anatomik yapılar ya da lezyonlar yansıtıcı yüzeyin arkasında da varmış gibi izlenim verirler (111).



Şekil 13: Ayna artefaktı örneği (111)

Kırılma (refraksiyon) artefaktı, iletim hızının farklı olduğu dokular arasından geçen sesin oluşturduğu artefaktır. Ses hızlı yayıldığı solid ortamdan kistik ortama geçtiği sırada, ses demeti konverjans, tersi durumunda da diverjans göstererek kırılıma uğrar. Karaciğer parankimin ekoları safra kesesi tabanında lokalize olarak safra çamuru görünümüne neden olabilir (95).

Duplikasyon artefaktı, kırılmaya bağlı bir artefaktır. Örneğin; obez hastaların abdominal incelemelerinde karın ön duvarındaki yağ dokusu ile rektus kası arasındaki yüzey tarafından oluşturulan kırılmaya bağlı olarak, tübüler yapılar çift görülebilir. Yapıların olduğundan daha büyük ya da çift görülmesine neden olur (102).

Akustik yankı artımı (güçlenme) artefaktı, ses demetinin, içinden geçtiği doku tarafından komşu dokulara kıyasla daha az attenüe olduğu durumda ortaya çıkar. Akustik şiddetlenme sıklıkla içeriği sıvı olan yapıların posteriorunda oluşur. Sıvı dolu yapının arkası, yankı artımı nedeniyle hiperekojen olarak izlenir (102).

Akustik gölgelenme artefaktı, ses geçişi izin vermeyen kemik ya da gaz gibi güçlü bir ara yüzeye çarptığı zaman, arkasında herhangi bir görüntü oluşmaz ve bu durum siyah bant şeklinde görünüme (akustik gölge) neden olur. Böbrek ve safra kesesi taşlarının tanısında bu artefaktan yararlanılır (98).



Şekil 14: Akustik gölgelenme artefaktı örneği (111)

Kesit kalınlığı artefaktı, ses demeti kalınlığı incelenen bölgedeki kistik oluşumun genişliğinden daha fazla olduğunda, ses demetinin bir kısmı kesit planı dışındaki yapılara çarpıp kist içine doğru projeksiyon göstermektedir. Bu durumda kistik alan içinde çamur-püvy benzeri görünüm oluşmaktadır. Kazancın düşürülmesi ya da uygun odaklama ile önlenilebilen bir artefaktır (99).

Aks dışı artefaktı, ses demetinin ilerleyişi sırasında demetin yoğunluğu merkezden çevreye doğru azalır. Yoğunluk odak zonunda en yüksektir. İnceleme derinliğinde ses dalgasına ait odaklanmanın tam olmadığı durumlarda oluşur. Akustik gölge varlığının önemli olduğu durumlarda (böbrek ve safra kesesi taşları gibi) akustik gölgenin ortaya çıkması için çeviricinin fokus zonu iyi ayarlanmalıdır (99).

Hız ötelemesi (speed displacement) artefaktı, ses hızının farklı olduğu dokuların yanlış yerde görüntülenmesidir. Örneğin fokal yağlı bir karaciğer alanından geçen sesin hızı normal karaciğer dokusuna göre daha fazla olduğundan yağlı dokunun komşuluğundaki diafragma parçası daha farklı derinlikteymiş gibi yorumlanarak kırılmış izlenimi verir (99).

2.3.11. Ultrason Elastografi

Kronik karaciğer hastalıkları ile ilişkili fibroziste olduğu gibi elastografi patolojik alanları normalden ayırt etmek için kullanılabilir. Sonoelastografi, mevcut US görüntüleme tekniklerine doku sertliğini de ekleyerek US'yi tamamlar.

Alınan bir görüntü (elastogram) kesin sonucu göstermez. İşlem öncesi ve sonrası analiz gerektirir (110). Gelişmiş tekniklerle bu elastik skorlamaları içeren renk skalasının gri-skala ultrason görüntüsünün üzerine bindirilmesini sağlar. Her elastikiyet skoru farklı bir renkle kodlanmaktadır. Renk aralığı, ilgilenilen dokunun artan sertliğine karşılık olarak genelde kırmızıdan maviye doğrudur.

Bir kuvvet etkisi altında biçim değişimine uğrayan, ancak kuvvet ortadan kalktığında ilk biçimine tam dönebilen maddelere **esnek (elastik)**, kuvvet etkisi altında biçim değiştirmedikleri varsayılan maddelere ise **katı (rijit)** madde adı verilir. Kuvvet etkisi altında biçim değiştirdikten sonra ilk haline dönmeyen maddelere de **plastik** maddeler denir. Her katı madde için biçim değişikliğinin esnek olduğu bir

sınır vardır. Aynı madde küçük kuvvetler etkisinde esnek şekil değişmelerine uğrarken büyük kuvvetler etkisinde plastik şekil değişikliğine de uğrayabilir.

2.3.11.1 Sonoelastografi Fiziği

Elastografi, dokunun uygulanan bir kuvvetle deformasyona direnç gösterme ve kuvveti ortadan kaldırdıktan sonra tekrar orijinal halini alabilmesi yani doku esnekliğini değerlendirir.

Bir materyalin tamamen elastik olduğu ve deformasyonunun zamana bağlı değişmediğini varsayılırsa elastikiyet Hook kanunu ile tanımlanabilir.

Buna göre;

$$\sigma = \Gamma \cdot \varepsilon$$

(σ):birim kilopaskal içeren birim alan kuvveti (yani N / m²)

(ε):birim uzunluk başına genişleme

(Γ): elastisite modülü (gerinme stresi ile ilgilidir)

Deformasyon yöntemiyle tanımlanan üç tür elastisite modülü vardır:

Bunlar: young modülü (E), shear modülü(G) ve bulk modülü(K)'dür.

Young modülü(E), yüzeye dik olarak uygulanan normal bir stres(σ_n) yüzeye dik olan normal bir gerinim (ε_n) aşağıdaki denklem ile tanımlanır.

$$\sigma_n = E \cdot \varepsilon_n$$

Young modülü

İncelenen dokunun şekil ve boyutundan bağımsız olarak doku sertliği hakkında veriler sunar. Maddelerin young modülleri değişebilir.

Bulk modülü(K)

Normal bir içe doğru kuvvet veya basınç (σ_B), bulk gerinimi veya hacimde değişime (ϵ_B) neden olduğunda, aşağıdaki denklem ile tanımlanır.

$$\sigma_B = K \cdot \epsilon_B$$

Bir yüzeye teğet uygulanan shear stres (σ_s), shear gerilimi (ϵ_s) oluştuğunda, Shear modülü aşağıdaki denklem ile tanımlanır.

$$\sigma_s = G \cdot \epsilon_s$$

Elastisite modülü

Γ ne kadar yüksek olursa, dokunun deformasyona direnci o kadar fazla olacağından sertlik artar. Statik deformasyonları tanımlayan yukarıdaki denklemlere ek olarak, elastisite modülü Γ ayrıca dalgaların yayılma hızını da karakterize eder (115).

$$c = \sqrt{\Gamma/\rho}$$

c: dokunun yoğunluğunu

p: dalga hareket hızını

Sonoelastografide, ultrason dalgaları iki tip yayılım gösterir bunlar; longitudinal dalgalar ve shear dalgalarıdır. Longitudinal dalgalar, dalgaların yayılım yönüne paralel hareketlere sahip olup K modülü kullanılarak aşağıdaki şekilde tanımlanabilir.

$$cL = \sqrt{K} \div \rho$$

(cL):longitudinal dalga hızı

ρ : doku yoğunluğu

Longitudinal dalgaların yayılım hızı yumuşak dokularda yaklaşık 1540 m/sn'dir. Shear dalgalar, dalgalarının yayılım yönüne dik hareketlere sahip olup G modülü kullanılarak aşağıdaki şekilde tanımlanabilir.

$$cS = \sqrt{G} \div \rho$$

Cs: shear dalga hızı

Shear dalgalarının yayılımında dalga hızı yumuşak dokularda yaklaşık 1-10 m/sn'dir. Shear dalgalarının yumuşak dokudaki düşük dalga hızı shear modülüne (G) göre dokularda elastografik ölçümleri için uygun kontrastın oluşmasını sağlar (115).

Young'ın E modülü ile shear modülü arasındaki ilişki aşağıdaki gibidir.

$$E = 2(\nu + 1)G$$

Yumuşak dokunun yüksek su içeriğine bakıldığında, Poisson'ın ν oranı sıkıştırılmaz bir ortamın 0,5'idir. Yani $E = 3G$ dir.

$$E = 3G = 3\rho cs^2$$

ρ : doku yoğunluğu (kg/m³),

cs : kg/(m*sn²) ,

G :N/m² veya kilopaskal(kPa)'dır.

2.3.11.2. Sonoelastografi Teknikleri

Genel olarak, sonoelastografi teknikleri temelde üç gruba ayrılabilir (116). Bunlar;

1. Grupta dokuların verilen uyarıya karşılık olarak strain veya yer değiştirmelerinin hesaplandığı Yarı Statik(Quasi) Elastografi
2. Grup doppler sinyalleri kullanılarak oluşturulan Vibro-Akustik Elastografi
3. Grup shear dalgalarının kullanıldığı Transient Elastografi (TE), ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse), SWE'dir.

Elastogramların değerlendirilmesinde, Itoh ve arkadaşları tarafından önerilen beş puanlı Tsukuba ölçeği gibi şematik patternlerini kullanarak incelenen dokuların deformasyon derecesini temsil eden farklı ölçekler kullanılır (117).

Yarı Statik(Quasi) Elastografi, diğer adıyla strain elastografi (SE) klinik olarak en sık kullanılan elastografi türüdür. Dokunun dış bir güç ya da endojen bir güç (vasküler pulsasyon veya solunum) ile kompresyonuna dayanır. Doku deformasyonu sırasında birkaç görüntü elde edilir. İlgilenilen bölgedeki (ROI) ardışık iki görüntü arasındaki hareket ve zaman gecikmesi farklı sıkıştırma sırasında kaydedilir. Her piksel için bir değer sonraki iki görüntüden hesaplanır. Kullanılan mekanik kuvvete ve çevre dokuya bağımlılık nedeniyle, bu değer rölatiftir. İnceleme kalitesi, kullanıcı tecrübesi ve tekniğine oldukça bağlıdır. Öncelikle, doğru kompresyon açısını seçilmelidir. Eğer doğru açı seçimi yapılmazsa, yanlış yorumlamaya sebep olacak artefaktlar ortaya çıkabilir. Ayrıca yeterince sıkıştırma kuvveti uygulamak gerekir. Manuel olarak uygulanan deformasyonun gücü ve süresi görsel olarak kontrol edilmelidir. Elastogramların üretilebilmesi için sıkıştırma işleminin en az iki kez yapılması gerekir. Gerçek zamanlı ultrason elastografisi yakın zamanda geliştirilmiştir. Nodül ve normal parankim arasındaki oranı ölçen yarı kantitatif bir elastografi örneğidir. Bununla birlikte, hala görecelidir ve viskoelastik parametrelerin kesin değerlerini vermez(114). SE’de elde edilen doku sertliğine ait veri 2 şekilde yorumlanabilir. Bunlar; renk haritaları ve strain oranıdır. Renk haritalamaları, doku sertliğini gösteren renk desen ve tonlarının görsel halidir. Strain ratio (strain indeks) değeri ise renkli görüntü elastografi üzerinde ROI (region of interest) aracılığı ile iki farklı doku alanının renk skala değerlerinin birbirlerine oranıdır. Bu oran ile dokunun elastisitesi ile ilgili yarı-kantitatif bilgiler elde edilir(119).

Vibro-Akustik Elastografi, bu yöntemde görüntüleme ve materyal karakterizasyonu için ultrasonik harmonik radyasyon gücüne bir dokunun akustik tepkisi kullanılır. Akustik emisyon, aynı noktada fakat farklı frekanslardaki iki ultrason dalgasının odaklanması ve doku titreştirilmesiyle üretilir. Primer ultrason dalga frekansları arasındaki farka eşit olarak obje üzerinde kullanılan US radyasyon gücü sonuç olarak doku titreşimlerini meydana getirir(116).

Transient Elastografi (TE), esasen bir bölgeden tek bir elastisite değeri veren tek boyutlu bir yöntemdir. TE’de sadece dokunun elastisitesi ile ilgili veri bulunur, gri skala görüntülemeye ait veri bulunmaz. Bu yöntemde hem ultrason hem de mekanik olarak üretilen düşük frekanslı (50 Hz) shear dalgaları kullanılmıştır. Shear dalgalarının yayılma hızı, dokuların elastikiyeti ile doğrudan ilgilidir. Bu yayılım yumuşak dokuda sert bölgelere göre daha yavaştır. TE, kantitatif bir yöntemdir. Bu yöntem, ticari olarak FibroScan olarak bilinen Echosens tarafından geliştirilen bir makinede kullanılmıştır. TE'nin orijinal tek boyutlu şekline kıyasla, iki boyutlu olarak geliştirilmiştir (117). En önemli limitasyonu oluşan shear dalgaların sıvı içinde iletilememesi olup, assitli hastalarda incelemeye imkan vermez.

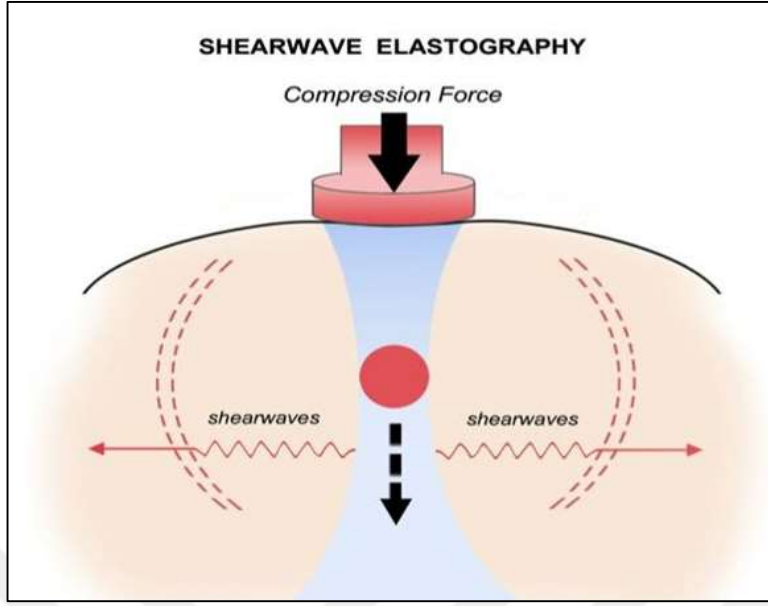
Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI), sadece elastogram vermekle kalmaz, aynı zamanda pik yer değiştirmesi, pik yer değiştirmeye ulaşma süresi ve geri dönme süresi gibi bazı yumuşak doku parametrelerini ayarlar. Bu yöntemde doku yer değiştirmesi ölçülüp kalitatif değerlendirme yapılabilirken diğer taraftan da yüksek enerjili US dalgalarına bağlı shear dalgalarının hızı ölçülüp kantitatif

ölçüm yapılabilir. Doku deformasyonu güçlendirilmiş US dalgaları ile oluşturulur. ARFI ile dokuda yatay ilerleyen shear dalgalar oluşturulur, ARFI öncesi elde edilen görüntü, sonrası oluşan doku yer değiştirmesi ile gri-skala harita oluşturulur. Teknik olarak shear dalgası uyarma bölgesinden uzağa yayılacak şekilde dokunun mekanik uyarımı prensibine dayanır. Uyarma ile oluşan doku yer değiştirmesi ölçülür ve elastogram üretmek için kullanılır. ARFI tek boyutlu bir teknik olup doku esnekliği haritası sağlayamamak ya da retrospektif olarak elastikiyet ölçümü yapamamak gibi limitasyonları mevcuttur(116). ARFI dalgalarının oluşturulması sırasında, cihazın piezoelektrik kristallerinde ısı artışı gerçekleşir. Yeni bir ARFI dalgasını oluşturabilmek için cihazın belirli bir soğuma süresine ihtiyacı vardır(117).

ARFI ile tek fokal bölgede “point shear wave” ya da aynı anda çok fokal zonlarda “süpersonik shear görüntüleme” yapılabilir(117).

“Point shear wave” elastografi (pSWE), tek ARFI paketi ile fokal bir bölgede örnekleme yapılarak oluşturulur. ARFI dalgası dokuya uygulandığında aynı anda bu dalgaya eşlik eden yatay düzlemde shear dalgaları da oluşur.

Shear Wave Elastografi (SWE), 2D shear wave elastografi (2D-SWE) ve 3D shear wave elastografi (3D-SWE) olarak ikiye ayrılır. Eşzamanlı olarak doku içine çoklu ARFI dalgası uygulanmasıyla oluşturulan çok sayıda shear dalganın ölçümü ile elde edilen görüntüleme metodudur.



Şekil 15. Doku içerisine çoklu ARFI dalgası uygulanmasıyla oluşturulan çok sayıda shear dalgası

Ultrason probu, shear dalgalarının odak noktasından doğrudan ilgili dokuya yayılmasını sağlayan lokalize bir radyasyon kuvveti oluşturur. Bu yöntemde kompresyon uygulanmaz. Lokalize radyasyon kuvveti incelenilen doku alanında yer değişimine sebep olur. Bu yer değişime bağlı olarak dokuda transvers uzanımlı olan düşük hızlı shear dalgaları oluşur. Bu dalgalarının hızları hesaplanarak doku elastisitesi bulunur. Bu gerçek zamanlı görüntüleme yöntemi aynı zamanda kantitatif elastografi örneği olup SWE'nin en önemli limitasyonu doku derinliğidir. SWE prob basısına ve prob açısına da hassastır(117).

2.3.11.3. Elastografide görüntü kalitesini etkileyen faktörler

-Transduserin hareket hızı

Çoğu US cihazında elastogram elde etmek için dışarıdan transduser ile bası yapmak gerekir. Basının frekansı görüntü oluşumunu etkiler. En iyi görüntü kalitesinin 80 ila 120 vuru/dak hız ile uygulanan elastogramlar ile elde olunduğu bildirilmiştir. Bunun dışında 40 vuru/dak'nın altı ile 160 vuru/dak'nın üstü vuru hızları elastogram kalitesini olumsuz etkilemektedir (122). Transduser hareketi dışında uygulanan basının şiddeti de önemlidir. Çünkü yüzeysel dokulardan sağlanan gerimin aynı şekilde daha derin yerleşimli dokulardan da elde edilmesi gerekmektedir. Dokuda oluşturulan gerinim şiddetini gösteren elastografi yazılımları yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Gerinim belirteci ile bir skala oluşturulmakta ve optimum elastogram için skalada belirli düzeyin üzerindeki gerinim ile elde edilenlerin değerlendirilmesi önerilmektedir.

-İlgi alanı (Region of Interest-ROI)

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

alanı olan doku sertleştikçe gerinim oranı ROI'nin boyutlarından daha az etkilenmektedir (123).

-Çerçeve (frame) hızı:

Özilinti için gönderilen sinyallerin hangi sıklıkta toplandığını ifade etmektedir. İlgili alanının genişlik ve derinliğine uygun değer seçilmelidir. Derin ve daha büyük örnekler için 6-13 çerçeve/s, daha yüzeysel ve küçük dokular için 7-16 çerçeve/s arasında değerler seçilmelidir. Çerçeve hızı, görüntü kalitesini probun hareket hızı ile birlikte etkilemektedir. Prob daha yavaş hareket ettirildiğinde, gerçek-zamanlı elastogram yapabilmek için daha düşük çerçeve hızı değerleri kullanılmalıdır (115).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Çalışma Tasarımı ve Kapsamı

Çalışmamız Mart 2017- Aralık 2019 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında gerçekleştirildi. Çalışmaya bölümümüze kronik karaciğer hastalığı ön tanısıyla karaciğer parankim biyopsi istemi ile ya da son 14 ay içerisinde karaciğer biyopsisi yapılmış ve tarafımıza ultrason istemi ile gelen 80 adet erişkin hasta dahil edildi. Obez, dekompanse sirozlu, teknik açıdan yeterli kalitede görüntü elde edilemeyen, 18 yaş altı olan ve onam vermeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların cinsiyet dağılımı 48 tanesi erkek, 32 tanesi kadın şeklindedir.

Çalışma için etik kurul onayı alındı (Tarih: 06.07.2020, Karar no:436). Tüm hastalara yapılacak işlem anlatıldı ve bilgilendirilmiş onam formları imzalatıldı.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz 80 adet hastanın yaş, kan biyokimya ve vücut kitle indeksi değerleri Tablo 1 'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hasta popülasyonunun yaş, kan biyokimya ve vücut kitle indeksi değerleri

	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum
Yaş	44.65	12.52	19	73
ALT	68.7	107.7	11	792
AST	52	84.15	13	711
GGT	67.13	86.95	10	449
ALP	98.6	53.59	26	353
TBilirubin	0.92	0.74	0.2	5
DBilirubin	0.43	1.31	0.08	11
VKİ	26.21	4.94	18.2	36.7

Çalışmamıza dahil ettiğimiz kronik karaciğer hastalığı olan popülasyonun etiyolojik farklılıkları mevcuttur. Bunların dağılımı; 52 adet Hepatit B, 18 adet Hepatit C ve 10 adet diğer etiyolojiler şeklindedir.

3.2. İnceleme Tekniği ve Değerlendirme

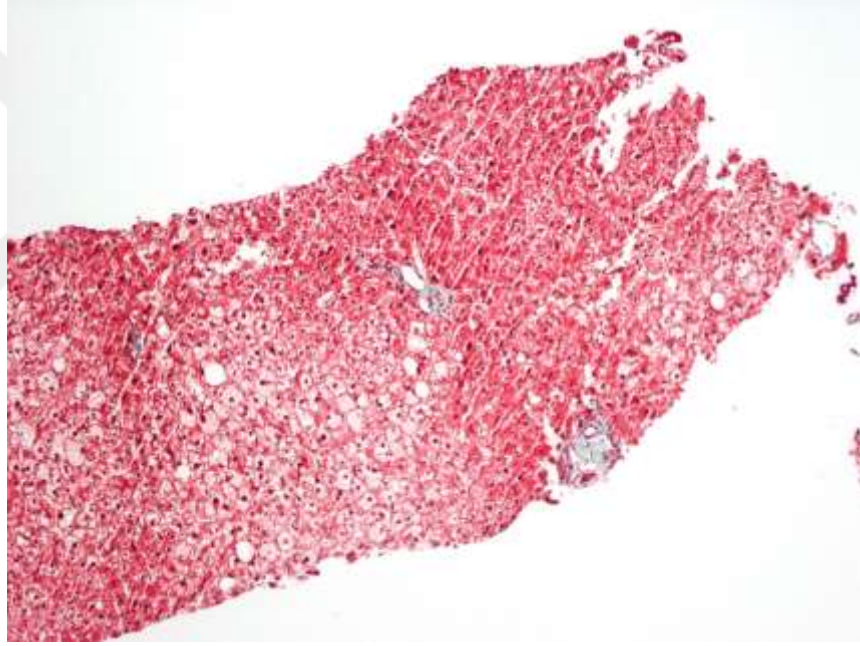
Sonografik incelemeler iki radyolog tarafından gerçekleştirildi. Hastaların demografik bilgileri alındı, biyopsi tarihleri sorgulandı. İncelemeler lineer transdüser kullanılarak, 2D-SWE özelliği bulunan GE LOGIQ E9 ultrason cihazıyla yapıldı. İnceleme supin pozisyonda, hastanın sağ kolu başının üstüne uzatıldı. Sağ interkostal aralıktan elastografi görüntüleri elde edilirken karaciğere baskı uygulanmamasına özellikle dikkat edildi. Görüntü alma aşamasında artefaktları engellemek amacıyla hastalara nefeslerini 10 saniye boyunca tutmaları söylendi. Her bir hasta için vasküler ve bilier yapılardan uzak, kapsülün yaklaşık 1.5-2 cm aşağısından 10 adet görüntü alındı (Şekil 16). Bu görüntüler kullanılarak ortalama kPa değerleri not edildi.

Elastografi değeri ölçümü için renk kodlu ROI çerçevesinin homojen kodlamaya sahip olanları seçildi. Görüntüler daha sonra değerlendirilmek üzere dijital ortamda kaydedildi.

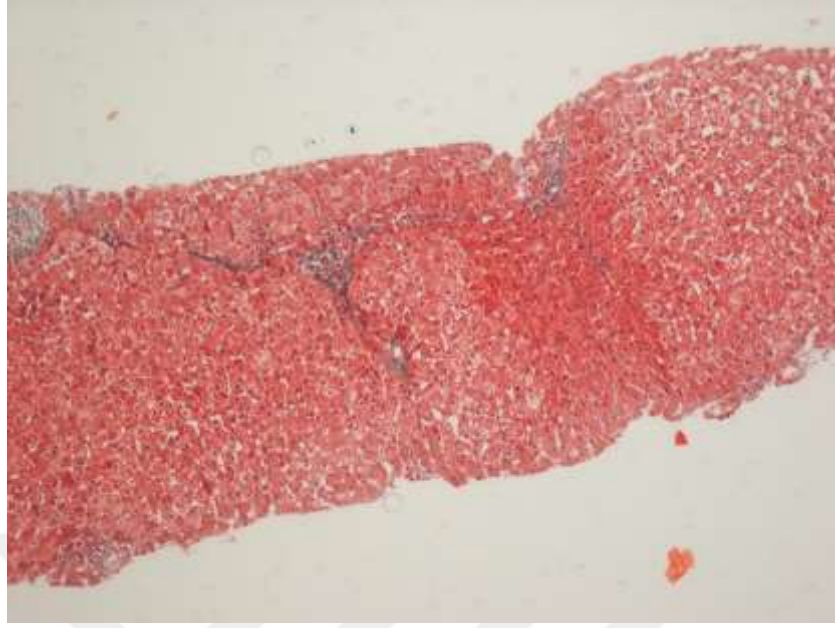


Şekil 16. Karaciğer elastografi uygulama tekniği. Görüntünün kapsülün yaklaşık 1.5-2 cm aşağısından ve vasküler yapılardan uzak bir alandan alındığı görülmekte.

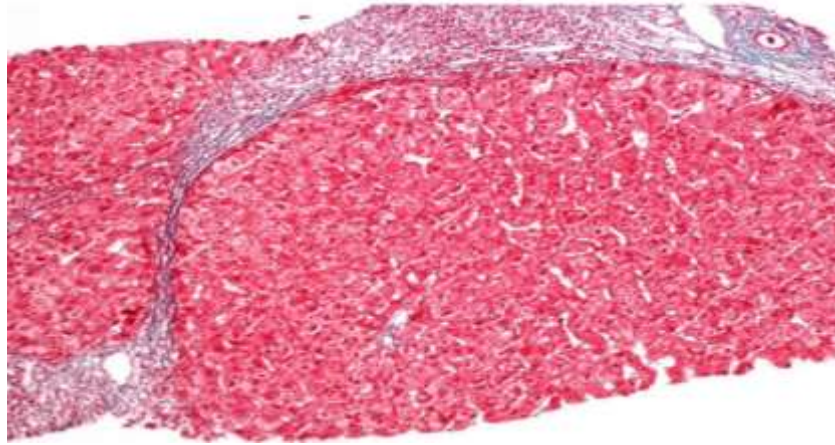
Karaciğer biyopsi spesmenlerine, rutin doku hazırlığı sonrası hematoksilen-eozin (H&E) ve histokimyasal trikrom boyaları uygulandı. Hazırlanan spesmenler alanında tecrübeli bir patolog (G.E.) tarafından, hastanın elastogram ve serolojik sonucuna kör olarak METAVIR evrelemesine göre değerlendirildi. Hastalarımızdan elde ettiğimiz patoloji spesmenlerinden örnekler;



Şekil 17. Normal portal alanlar (Trikrom boyası)



Şekil 18. Hafif-Orta derecede fibrotik aktivite (portal alanlarda ve periportal alana uzanan bağ dokusu artışı)



Şekil 19. İleri derecede fibrotik aktivite / Siroz (portal-periportal belirgin genişleme ve parankimi bölen ve nodül yapısını çevreleyen fibröz septa)

3.3. İstatiksel Analiz

İstatistik analizler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) v.23 paket programı kullanılarak yapıldı.

Tanımlayıcı istatistikler için ortalama, standart sapma ve yüzde değerleri kullanıldı. Karaciğer elastogram kPa değerleri ile karaciğer METAVIR evrelemesi arasındaki korelasyonu saptamak için Kendall tau korelasyon testi kullanıldı. 2D-SWE kullanılarak kPa cinsinden fibrozis evrelemesinde eşik değerlerin belirlenmesi amacıyla ROC eğrisi ve Eğri Altında Kalan Alan (AUROC) kullanıldı. Optimal eşik değerler, Youden indeksi (sensitivite+spesifite-1) kullanılarak hesaplandı. *P* değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza katılan toplam 90 olgudan 10 tanesi, yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) ve hasta uyumsuzluğu nedeniyle güvenilir görüntüler elde edilemeyerek çalışmadan dışlandı. Sonuç itibarıyla 2D-SWE uygulamasındaki başarı oranımız % 88.8 olarak belirlendi.

Hepatik fibrozisin histopatolojik değerlendirilmesi için METAVIR sınıflaması kullanılarak olgular 5 evrede (F0: fibrotik aktivite yok; F1: Hafif

derecede fibrozis; F2:Orta derecede fibrozis; F3:İleri derecede fibrozis; F4:Çok ileri derecede fibrozis ya da siroz) sınıflandırıldı.

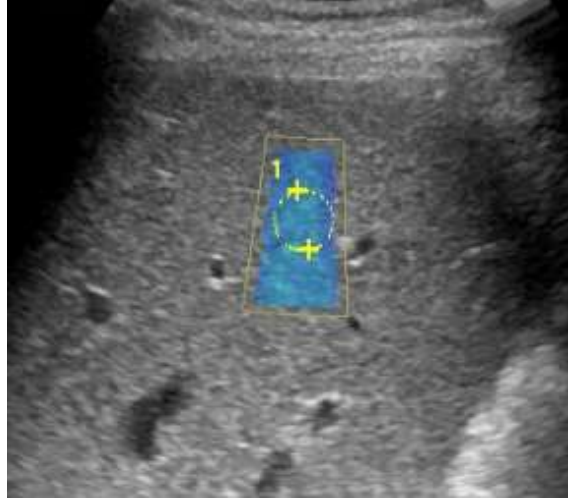
Olgularımızın histopatolojik tanılarında 39 tanesinde fibrotik aktivite saptanmazken (F0), 23 tanesinde hafif derecede fibrozis (F1), 7 tanesinde orta derecede fibrozis (F2), 6 tanesinde ileri derecede fibrozis ve 5 tanesinde çok ileri derecede fibrozis-siroz (F4) saptandı.

Yapılan Kendall's tau korelasyon testinde, karaciğer elastogram kPa değerleri ile karaciğer fibrozis evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır (Kendall's tau=0.56, p=0.0001).

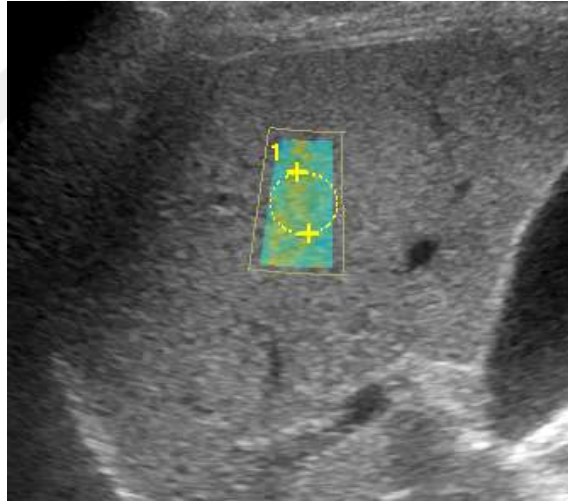
			F0-1-2-3-4 METAVIR	Kpa cinsinden Elasto Ölçümü
Kendall's tau_b	F0-1-2-3-4 METAVIR	Correlation Coefficient	1.000	.560**
		Sig. (2-tailed)	.	.000
		N	80	80
	Kpa cinsinden Elasto Ölçümü	Correlation Coefficient	.560**	1.000
		Sig. (2-tailed)	.000	.
		N	80	80

Tablo 2. Kendall's tau korelasyon testi.

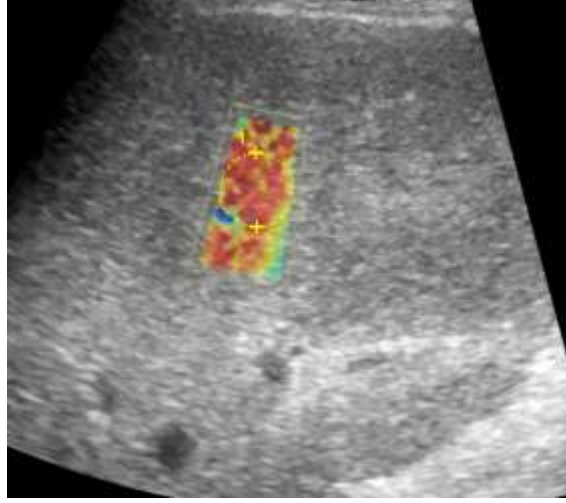
Düşük evre fibrozis hastalarında renk kodlu 2D-SWE elastogram haritası homojen mavi olarak izlendi. İleri evre hastalarda ise renk haritası heterojen sarı-kırmızı kodlama şeklinde izlendi (Şekil 21, 22 ve 23).



Şekil 20. Ortalama elastogram değeri 3.86 kPa olarak ölçülen bir olgu (F0-1). ROI içerisinde homojen mavi kodlama elde olunmuştur.



Şekil 21. Ortalama elastogram değeri 6.82 kPa olarak ölçülen bir olgu (F2 ve üzeri). ROI içerisinde heterojen sarı-yeşil kodlama elde olunmuştur.



Şekil 22. Ortalama elastogram değeri 14.86 kPa olarak ölçülen bir olgu (F4). ROI içerisinde heterojen sarı-kırmızı kodlama elde olunmuştur

Yapılan 2D-SWE incelemesinde, histopatolojik olarak farklı METAVIR kategorilerine sınıflanan olgularımıza ait kPa cinsinden elastografi değerleri ROC eğrisi ve AUROC ile değerlendirilmiş olup her bir fibrozis evresi için eşik değerler belirlenmiştir (Tablo 2). Yapılan istatistiksel analizimizde özellikle hafif ile orta-ileri derecede fibrozis saptanan olgular arasında istatistiksel olarak güçlü, anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). Bunun nedeni ise, çalışmamızda yeterli sayıda histopatolojik olarak F3 ve F4 grubu hasta olmamasıdır.

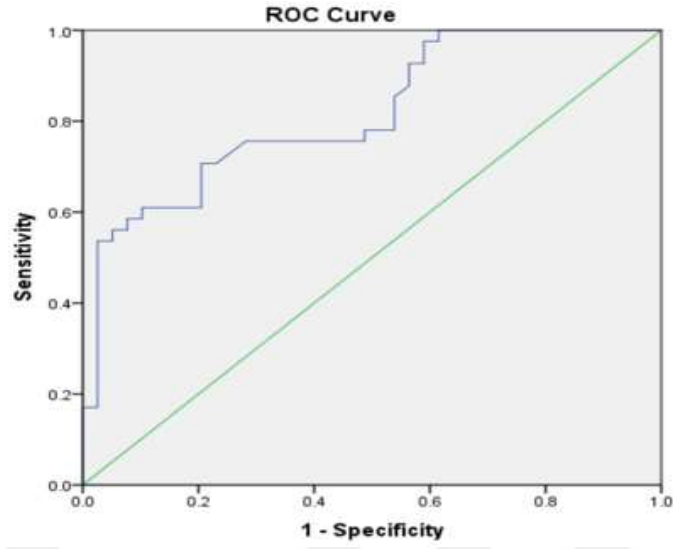
Gerçek zamanlı elastografi incelemesi ile hesaplanan ve eşik değer olarak belirlenen, ortalama kPa değerinin Alıcı İşlem Karakteristiği Eğrisi adı verilen (ROC) eğrisi ve altında kalan alanları aşağıda Şekil 24-27’ de verilmiştir. Buna göre hepatik fibrozisin değerlendirilmesinde kPa değerinin ROC analizi sonucuna göre eğri altında kalan alanlar istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 3. 2D-SWE yöntemi kullanılarak belirlenen, farklı karaciğer fibrozis evrelerine ait elastografi eşik değerleri (n=80)

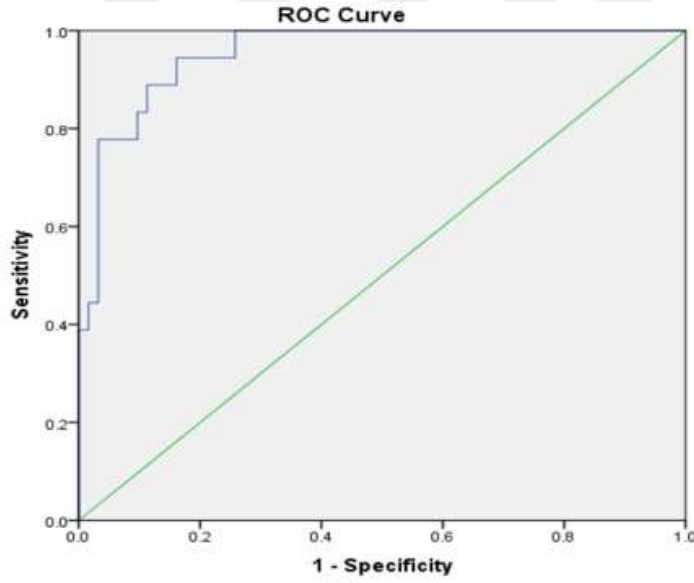
Fibrozi s Evresi	Eşik değer (kPa)	AUROC	Se (%)	Sp (%)	PPV(%)	NPV(%)	Accuracy(%)
F $\geq$ 1	5.92	0.81	75	70	71.43	73.68	72.50
F $\geq$ 2	6.68	0.95	95	85	86.36	94.44	90.00
F $\geq$ 3	9.20	0.98	90	96	95.74	90.57	93.00
F $\geq$ 4	12.80	0.98	80	96	95.24	82.76	88.00

2D-SWE: 2D-Shear Wave Elastografi; F: fibrozis; AUROC: Alıcı İşlem Karakteristiği Eğrisi Altında Kalan Alan; Se: sensitivite; Sp: spesifite; PPV: pozitif prediktif değer; NPV: negatif prediktif değer.

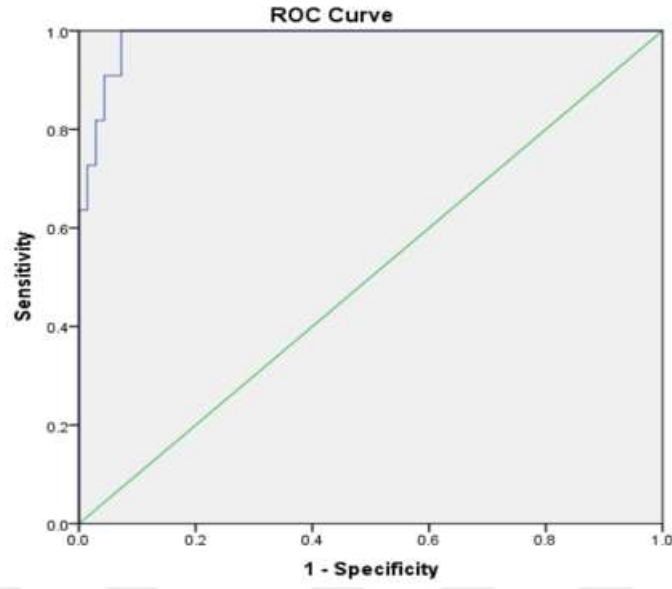
Hafif ile orta-ileri derecede fibrozis saptanan olgular arasındaki güçlü istatistiksel farklılık saptanması ($p<0,05$) nedeniyle, F0-1 ile F2-3-4 grubunu ayırt eden 6.68 kPa değeri çok önemli olarak görülmüştür.



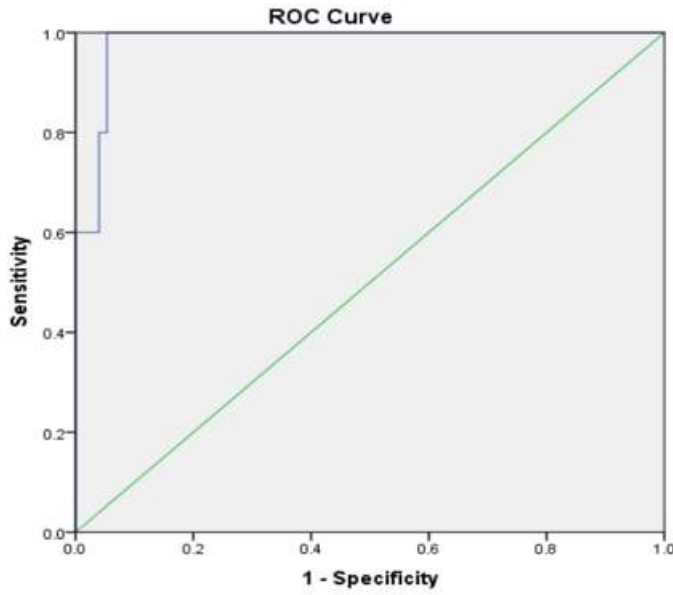
Şekil 23. F0 ile F1-2-3-4 grubu olgular karşılaştırıldığında ROC eğrisi kullanılarak elde olunan *AUROC değeri* 0.81 (0.72-0.90).



Şekil 24. F0-1 ile F2-3-4 grubu olgular karşılaştırıldığında ROC eğrisi kullanılarak elde olunan *AUROC değeri* 0.95 (0.91-0.99).



Şekil 25. F0-1-2 ile F 3-4 grubu olgular karşılaştırıldığında ROC eğrisi kullanılarak elde olunan *AUROC değeri* 0.98 (0.96-1).



Şekil 26. F0-1-2-3 ile F 4 grubu olgular karşılaştırıldığında ROC eğrisi kullanılarak elde olunan *AUROC değeri* 0.98 (0.95-1)

5.TARTIŞMA

2D-SWE tekniđi karaciđer elastisitesini dođru bir řekilde deđerlendirebildiđimiz ve gerćek zamanlı, kolaylıkla ulařılabilir bir yöntemdir.Böylece karaciđer fibrozisi saptanan olgular gerekli tedaviye yönlendirilmekte ve uzun dönem olumsuz sonuçları engellenebilmektedir.

2D-SWE'nin nispeten yeni bir teknik olması nedeniyle, yapılan bilimsel çalışmalarda farklı eşik değerleri raporlanmıştır. Bu çalışmalarda farklı ultrason cihazlarının kullanılmış olması da bu sonuçta etkilidir.

Ferraioli ve arkadaşlarının, 121 adet HCV tanısı ile takipli hastada 2D-SWE tekniğinin etkinliğini değerlendirdikleri çalışmada AUROC değerleri; %92 (F2), %98(F3) ve %98 (F4) olarak saptanmıştır. Leung ve arkadaşlarının, 226 adet HBV tanısı ile takipli hastada 2D-SWE tekniğinin etkinliğini değerlendirdikleri bir diğer çalışmada ise AUROC değerleri; %88 (F2), %93 (F3) ve %95 (F4) olarak saptanmıştır. Ayrıca, Hermann ve arkadaşlarının yapmış olduğu, 1134 hasta içeren çok merkezli retrospektif çalışmada, AUROC değerleri; %86 (F2), %92 (F3) ve %93 (F4) olarak saptanmıştır. Bu değerlerin çalışmamızda saptadığımız AUROC değerleri ile uyumlu olduğu görülmüştür.

World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology (WFUMB) 'nin elastografinin klinik kullanımı ile ilgili tavsiyesinde, farklı karaciğer fibrozis evreleri arasındaki elastogram (kPa) eşik değerlerinin ciddi örtüşmeler ve

farklılıklar gösterdiği bildirilmiştir (128). Buna karşın, Society of Radiologists in Ultrasound ise, elastografinin F0-1 ile F2-3-4 evreleri arasındaki ayrımı güçlü bir şekilde yapabildiği belirtilmiştir (129). Günümüzde HBV ya da HCV nedenli kronik karaciğer hastalarında, fibrozis evresi F2 ve üzerinde olanlara yönelik yeni geliştirilen tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Bu nedenle F2 ve üzeri hasta grubunu tespit etmek kritik bir hal almıştır. Çalışmamızda bu ayrımın istatistiksel olarak güçlü bir şekilde yapılabildiği gösterilmiştir.

2D-SWE tekniğinin etkinliğinin değerlendirilmesi için yapılan bir meta analiz çalışmada, karaciğer fibrozisi için elastogram optimal eşik değerleri (kPa); $F \leq 1$ ile $F \geq 2$ ayrımı için 7.1-10.49 kPa ve $F \leq 2$ ile $F \geq 3$ ayrımı için 7.9-11.5 kPa aralıklarında belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda saptadığımız eşik değerler ise hafif farklılık göstermektedir. Bunun nedeni çalışmamızda farklı bir ultrason cihazı kullanmış olmamız olabilir. Farklı markalara ait cihazlarda farklı eşik değerlerin saptandığı bilinmektedir. (130-138)

Çalışmamızın bazı limitasyonları bulunmaktadır. Bunlardan birisi; istatistiksel açıdan ileri evre-siroz grubu hasta sayımız yeterli değildir. Bunun en önemli nedeni, bu grup hastaların tedavi planlamalarının biyopsiye ihtiyaç duyulmadan yapılması ve muhtemel bir biyopside komplikasyon oranlarının, hemoraji gibi, bu grup hastalarda daha yüksek olmasıdır. Bir diğer limitasyonumuz ise, elastografi işlemi tarihine göre son 14 ay içerisinde biyopsi yapılmış hastaları çalışmamıza dahil etmemizdir. Bu nedenle karaciğer fibrozis evresini normalden daha düşük saptamış olabiliriz. Ancak yapılan bir çalışmada,

karaciğer fibrozis METAVIR evresinin yıllık ilerme hızı 0.085-0.120 olarak saptanmış olup, minimal olarak değerlendirilmiştir (139).

Çalışmamızda farklı etiyolojilere ait hastaların bulunması bir diğer limitasyonumuzdur. Ancak yapılan diğer çalışmalar ile kıyasladığımızda, sonuçlarımızın örtüştüğü ve güvenilir olduğu dikkati çekmektedir. Bu nedenle etiyolojik farklılığın 2D-SWE görüntülemenin tanısal doğruluğunu etkilemediği düşünülmüştür. Ancak bunun doğrulanması için daha geniş serili ve farklı etiyolojilere göre ayrılmış olgularda yeni çalışmalar gerekmektedir.

6. SONUÇ

Kronik karaciğer hastalarının takip ve tedavi sürecinde, hepatik fibrozisinin evrenmesi kritik bir role sahiptir. Bu evrelemede non-invaziv, kolay ulaşılabilir ve ucuz bir yöntem olarak ultrason elastografi kullanılabilmektedir. Bilimsel gelişmeler ışığında 2D-SWE yöntemi gelişmiş olup, doğru bir evreleme için kullanımı yaygınlaşmaktadır. Bu nedenle, standardize edilmiş ve kullanılan cihaza spesifik eşik değerlerin saptanması çok önemlidir.

Çalışmamız, histopatolojik korelasyon kullanılarak 2D-SWE tanısal etkinliğinin değerlendirildiği çok az sayıdaki çalışmalardan birisi olmakla birlikte, LOGIQ E9 sistemi kullanılarak karaciğer fibrozisi için kPa cinsinden eşik değer belirlenen literatürdeki tek çalışmadır.

Çalışmamızda, 2SD-SWE tekniğinin özellikle F0-F1 grubu ile F2-3-4 grubunu güçlü ve doğru bir şekilde birbirinden ayırt edebildiğini saptadık. Bu iki grubu ayırt edebilmek (F2 ve üzeri), hastanın klinik yönetimi ve tedavisi açısından çok önemlidir. Böylece karaciğer biyopsi işlemi sayısı ve muhtemel komplikasyonları önemli oranda azalacaktır. Farklı karaciğer fibrozis evrelerine ait doğruluğu yüksek eşik değerlerin saptanabilmesi için daha geniş serili çalışmalar gerekmektedir.

7. KAYNAKÇA

1. Bataller R, Brenner DA, Liver Fibrosis, J Clin Invest 2005;115:209-218.
2. Seeff LB, Everson GT, Morgan TR, et al. Complication rate of percutaneous liver biopsies among persons with advanced chronic liver disease in the HALT-C trial. Clin Gastroenterol Hepatol 2010;8(10):877–883.
3. Stotland BR, Lichtenstein GR. Liver biopsy complications and routine ultrasound. Am J Gastroenterol 1996;91(7):1295–1296.
4. Regev A, Berho M, Jeffers LJ, et al. Sampling error and intraobserver variation in liver biopsy in patients with chronic HCV infection. Am J Gastroenterol 2002;97 (10):2614–2618.
5. Kayalı H, Şatıroğlu G, Taşyürekli M: İnsan embriyolojisi. Alfa Basım Yayım Dağıtım, 1992.
6. Petorak İ: Medikal embriyoloji-histoloji. Osman Aykaç Matbaası. 1984.
7. Goodman ZD. Grading and staging systems for inflammation and fibrosis in chronic liver diseases. J Hepatol 2007;47(4):598–607.
8. Kayalı H: Özel histoloji. İÜ CTF Yayını, 1992.
9. Guyot C, Lepreux S, Combe C, Doudnikoff E, Sage PB, Balabaud C et al. Hepatic fibrosis and cirrhosis: The (myo)fibroblastic cell subpopulations involved. Int J Biochem Cell Biol 2006;38:135–51.
10. Kuran O: Sistematik anatomi. Filiz Kitabevi, 1983.
11. Oğuz M, Aksungur EH, Bıçakçı K, Çeliktaş M: Ultrasonografi. Nobel Tıp Kitabevi, 1997.
12. Zeren Z: İnsan anatomisi. Ekim yayınları, 1971.
13. Poynard T, Munteanu M, Luckina E, et al. Liver fibrosis evaluation using realtime shear wave elastography: applicability and diagnostic performance using methods without a gold standard. J Hepatol 2013;58(5):928–935
14. Friedman SL. Mechanisms of Disease: mechanisms of hepatic fibrosis and therapeutic implications. Nat Clin Prac Gastroenterol Hepatol 2004;1:98-105.
15. Roy-Chowdhury N, Roy-Chowdhury J. Liver Physiology and Energy Metabolism. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (Eds.). Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease:

Pathophysiology/Diagnosis/Management. 8th ed. Philadelphia. W.B.Saunders;2006;1551-73.

16. Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000;275(4):2247–50.

17. Bilzer M, Roggel F, Gerbes AL. Role of Kupffer cells in host defense and liver disease. *Liver Int* 2006;26:1175–86.

18. Valkova M. Hepatic fibrogenesis. *Bratisl Lek Listy* 2002;103(2):76-85.

19: Couinaud C. Le foie. Etudes anatomiques et chirurgicales. Paris: Masson; 1957.

20. Safadi R, Friedman SL. Hepatic Fibrosis Role of Hepatic stellate cell activation. *Med Gen Med* 2002;4(3):1-5.

21. Li D, Friedman SL. Liver fibrogenesis and the role of hepatic stellate cells : New insights and prospects for therapy. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14(7):618-33.

22. Schuppan D, Ruehl M, Somasundaram R, Hahn EG. Matrix as a modulator of hepatic fibrogenesis. *Semin liver dis* 2001;21(3):351-72.

23. Aydın O, Yıldız L, Kefeli M, Barış S, Kandemir B. Kronik viral hepatitlilerde ihsak modifiye histolojik aktivite indeksinin tek gözlemci ve gözlemciler arası tekrarlanabilirliği. *Türk Patoloji Dergisi* 2005;21(3-4):58-61.

24. DC. Rockey. Hepatic Blood Flow Regulation by stellate cells in normal and injured liver. *Semin Liver Dis* 2001;21(3):337-49.

25. Kawada N. Molecular mechanism of stellate cell activation and therapeutic strategy for liver fibrosis. *Comp Hepatol* 2004; 3(Suppl 1):1-4.

26.Yılmaz F. Karaciğer fibrozisi patolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1(16):21-8.

27. Rockey DC, Friedman SL. Hepatic fibrosis and cirrhosis. In: Boyer TD, Wright TL,Manns MP (Eds.). *Zakim end Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease*.

28. Patel K, Lajoie A, Heaton S, Pianko S, Behling CA, Bylund D et al. Clinical use of hyaluronic acid as a predictor of fibrosis change in hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:253-7.

29. Torbenson M, Wang J, Choti M, Ashfaq R, Maitra A, Wilentz RE et al. Hepatocellular carcinomas show abnormal expression of fibronectin protein. *Mod Pathol* 2002;15(8):826-30
- Hepatology. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company. 2006:87-109.
30. Campbell MS, Reddy KR. The evolving role of liver biopsy. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(3):249-59.
31. Lu LG, Zeng MD, Wan MB, Li CZ, Mao YM, Li JQ et al. Grading and staging of hepatic fibrosis, and its relationship with noninvasive diagnostic parameters. *World J.Gastroenterol* 2003;9(11):2574-8.
32. Onofrio A, Catalano, Anandkumar H, Singh, Raul N, Uppot et al. Vascular and Biliary Variants in the Liver: Implications for Liver Surgery March 2008 *RadioGraphics*, 28,359-378
33. Parkes J, Guha IN, Roderick P, Rosenberg W. Performance of serum marker panels for liver fibrosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006;44:462–74.
34. Sherman KE, Goodman ZD, Sullivan SD, Faris-Young S. Liver biopsy in cirrhotic patients. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1-5.
35. Halfon P, Bourlière M, Pénaranda G, Deydier R, Renou C, Fridlund DB. Accuracy of hyaluronic acid level for predicting liver fibrosis stages in patients with hepatitis C virus. *Comp Hepatol* 2005;4(6):1-12.
36. Afdhal NH, Nunes D. Evaluation of liver fibrosis: a concise review. *Am J Gastroenterol* 1999;6:1160–74.
37. Kalender O, Kavalcı R, Ultrasonografi(makale). Odevsitesi.com/odevler/1/13607-Ultrasonografi
38. Poynard T, Munteanu M, Bismut FI, Charlotte F, Thabut D, Calvez SL et al. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chemistry* 2004;50(8):1344–55.
39. Rossi E, Adams LA, Bulsara M, Jeffrey GP. Assessing liver fibrosis with serum marker models. *Clin Biochem Rev* 2007;28:3-10.
40. Ratzu V, Massard J, Charlotte F, Messous D, Bismut FI, Bonyhay L et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2006;6(6):1-13.

41. Poynard T, Bismut IF, Munteanu M, Messous D, Thabut D, Ratzu V et al. Biomarkers as non-invasive assessment of hepatic fibrosis in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:236–45.
42. Lefkowitz JH. Liver biopsy assessment in chronic hepatitis. *Arch Med Res* 2007;38: 634-43.
43. Kleiner DE. The Liver Biopsy in Chronic Hepatitis C: A View from the other side of the microscope. *Semin Liver Dis.* 2005;25(1):52-64.
44. Güllüoğlu MG, Özlük Y, Öztürk AS, Demir D, Çevikbaş U. Viral hepatitlilerin Histolojik skorlamasında gözlemciler arası uyum. *Türk Patoloji Dergisi* 2005;21(12):3-7.
45. Hui AY, Liew CT, Go MY, Chim AM, Chan HL, Leung NW, Sung JJ. Quantitative assessment of fibrosis in liver biopsies from patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2004;24:611–8.
46. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med* 2001;344(7):495-500
47. Halfon P, Bourliere M, Deydier R, et al. Independent prospective multicenter validation of biochemical markers (fibrotest-actitest) for the prediction of liver fibrosis and activity in patients with chronic hepatitis C: the fibropaca study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101:547.
48. Lin ZH, Xin YN, Dong QJ, et al. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology* 2011; 53:726.
49. Myers RP, De Torres M, Imbert-Bismut F, et al. Biochemical markers of fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a comparison with prothrombin time, platelet count, and age-platelet index. *Dig Dis Sci* 2003; 48:146.
50. Park BK, Park YN, Ahn SH, Lee KS, Chon CY, Moon YM. Long-term outcome of chronic hepatitis B based on histological grade and stage. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:383-388.
51. Soyer P. Segmental anatomy of the liver : utility of anomenclature accepted worldwide. *AJR* 1993 ; 161 : 572-573

52. Arsava EM, Akbay A. Hepatik fibrozda hücre dışı matriks oluşumunda karaciğer yıldız hücreleri ve moleküler mekanizmalar. *Güncel Gastroenteroloji* 1999;3(1):32-42.
53. Poynard T, Munteanu M, Bismut FI, Charlotte F, Thabut D, Calvez SL et al. Prospective analysis of discordant results between biochemical markers and biopsy in patients with chronic hepatitis C. *Clin Chemistry* 2004;50(8):1344–55.
54. Shackel NA, McCaughan GW Liver biopsy is it still relevant? *J Intern Med* 2004;36(11):689-91.
55. Brown RS Jr. Live donors in liver transplantation. *Gastroenterology* 2008; 134:1802-1813
56. Friedenberg MA, Miller L, Chung CY, Fleszler F, Banson FL, Thomas R et al. Simplified method of hepatic fibrosis quantification: design of a new morphometric analysis application. *Liver Int* 2005;25:1156–61.
57. Wright M, Thursz M, Pullen R, Thomas H, Goldin R. Quantitative versus morphological assessment of liver fibrosis: semi-quantitative scores are more robust than digital image fibrosis area estimation. *Liver Int* 2003;23(1):28-34.
58. Matalaka II, Al-Jarrah OM, Manasrah TM. Quantitative assessment of liver fibrosis: a novel automated image analysis method. *Liver Int* 2006;26:1054–64.
59. Combettes L, Dumont M, Berthron B, Erlinger S, Claret M. Release of calcium from endoplasmic reticulum by bile acids in rat liver cells. *J Biol Chem* 1988;263:2299-2303
60. Albrecht T, Hoffmann CW, Schettler S, Overberg A, Ilg M, von Behren PL, Bauer A, Wolf KJ. B-mode enhancement at phase-inversion US with air-based microbubble contrast agent: initial experience in humans. *Radiology*. 2000 Jul;216(1):273-8.
61. Koizumi Y, Hirooka M, Kisaka Y, Konishi I, Abe M, Murakami H, Matsuura B, Hiasa Y, Onji M. Liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C: noninvasive diagnosis by means of real-time tissue elastography—establishment of the method for measurement. *Radiology*. 2011;258:610–7
62. DC Rockey, Bissell DM. Noninvasive measures of liver fibrosis. *Hepatology* 2006;43:113-20.

63. Migaleddu V, Virgilio G, Turilli D, Conti M, Campisi G, Canu N, Sirigu D, Vincentelli I. Characterization of focal liver lesions in real time using harmonic imaging with high mechanical index and contrast agent levovist. *AJR Am J Roentgenol.* 2004 Jun;182(6):1505-12. Jul;38(4 Pt 2):643-9.
64. Allan R, Thoires K, Phillips M. Accuracy of ultrasound to identify chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2010;16(28):3510-20.
65. Chih-Ching Choong, Sudhakar K Venkatesh, Edwin P. Y. Siew. Accuracy of routine clinical ultrasound for staging of liver fibrosis *J Clin Imaging Sci* 2012, 2:58
66. Hirata M. Akbar SMF, Horiike, N. Onji M. Noninvasive diagnosis of the degree of hepatic fibrosis using ultrasonography in patients with chronic liver disease due to hepatitis C virus. *Eur J Clin Invest* 2001;31(6):528-35.
67. Zeremski M, Talal AH. Noninvasive markers of hepatic fibrosis: Are they ready for prime time in the management of HIV/HCV co-infected patients?. *J Hepatol* 2005;43:2–5.
68. Nishiura T, Watanabe H, Ito M, Matsuoka Y, Yano K, Daikoku M, et al. Ultrasound evaluation of the fibrosis stage in chronic liver disease by the simultaneous use of low and high frequency probes . *Br J Radiol* . 2005;78:189–197
69. Bonekamp S, Kamel I, Solga S, Clark J. Can imaging modalities diagnose and stage hepatic fibrosis and cirrhosis accurately? *J Hepatol* 2009;50:17-35.
70. Fontana RJ, Lok AS. Noninvasive monitoring of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S57-64.
71. Ito K, Mitchell DG, Siegelman ES. Cirrhosis: MR imaging features. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2002 ;10:75 –92
72. Zheng R-Q, Wang Q-H, Lu M-D, Xie S-B, Ren J, Su Z-Z et al. Liver fibrosis in chronic viral hepatitis: An ultrasonographic study. *World J Gastroenterol* 2003;9(11):2484-9.
73. Tüney D, Aribal ME, Ertem D, Kotiloğlu E, Pehlivanoglu E. Diagnosis of liver cirrhosis in children based on colour Doppler ultrasonography with histopathological correlation. *Pediatr Radiol* 1998;28:859–64.

74. Limei Xie, PhD, Xi Chen, MD, Qiyong Guo, PhD, Yinghui Dong, MD, Yang Guang, MD, Xiaowen Zhang, MD. Real-time Elastography for Diagnosis of Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis B. *J Ultrasound Med* 2012; 31:1053–1060
75. Lacobellis A, Fusilli S, Mangia A, Clemente R, Festa V, Giacobbe A et al. Ultrasonographic and Biochemical parameters in the non-invasive evaluation of liver fibrosis in hepatitis C virus chronic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(9):769-74.
76. Ronot M , Asselah T , Paradis V , et al . Liver fibrosis in chronic hepatitis C virus infection: differentiating minimal from intermediate fibrosis with perfusion CT . *Radiology* 2010 ; 256 (1): 135 – 142 .
77. Staub F, Tournoux-Facon C, Roumy J, et al. Liver fibrosis staging with contrast-enhanced ultrasonography: prospective multicenter study compared with METAVIR scoring. *Eur Radiol.* 2009;19(8):1991–1997.
78. Hashimoto K, Murakami T, Dono K et al (2006) Assessment of the severity of liver disease and fibrotic change: the usefulness of hepatic CT perfusion imaging. *Oncol Rep* 16:677
79. Wilson SR, Withers CE. The Liver, In *Diagnostic Ultrasound*, Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, Editos. 3rd ed.China. Mosby, Inc. 2005; 77-145
80. Gaiani S, Gramantieri L, Venturoli N ve ark. What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy. *J Hepatol*1997; 27: 979- 985.
81. Torres WE, Whitmire LF, Gedgaudas-McClees ve ark.Computed tomography of hepatic morphologic changes in cirrhosis of the liver. *J Comput Assist Tomogr* 1986; 10: 47-50.
82. Harbin WP, Robert NJ, Ferrucci JT. Diagnosis of cirrhosis based on regional changes in hepatic morphology. *Radiology* 1980; 135: 273-283.
83. DiLeilo A, Cestari C, Lomazzi A ve ark. Cirrhosis: Diagnosis with sonographic study of liver surface.*Radiology* 1989; 172: 389-392.
84. Giorgio A, Amoroso P, Lettieri G ve ark. Cirrhosis: Value of caudate to right lobe ratio in diagnosis with US. *Radiology* 1986; 161: 443-446.

85. Kurtz AB, Rubin CS, Cooper HS, et al. Ultrasound findings in hepatitis. *Radiology*. Sep 1980;136(3):717-723
86. Ferral H, Male R, Cardiel Mve ark. Cirrhosis: Diagnosis by liver surface analysis with high-frequency ultrasound. *Gastrointest Radiol* 1992; 17: 74-78.
87. Taouli B, Tolia AJ, Losada M, et al. Diffusion weighted MRI for quantification of liver fibrosis: preliminary experience. *AJR* 2007; 189:799–806
88. Semelka RC, Chung JJ, Hussain SM, Marcos HB, Woosley JT. Chronic hepatitis: correlation of early patchy and late linear enhancement patterns on gadolinium-enhanced MR images with histopathology—initial experience. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13:385–391
89. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney JG. Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107:1303-9
90. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-9
91. Rinella ME, Green RM. The methionine-choline deficient dietary model of steatohepatitis does not exhibit insulin resistance. *J Hepatol* 2004;40:47-51
92. Angulo P, Keach JC, Butts KP, et al. Independent predictors of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-62
93. Loria P, Lonardo A, Leonardi F, Fontana C. Non-organ-specific autoantibodies in nonalcoholic fatty liver disease: prevalence and correlates. *Digestive Disease and Sciences* 2003;48:2173-2181
94. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;122:1649-1657
95. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:1705-1725
96. Tuncel E, Klinik Radyoloji. Nobel ve Güneş Kitabevleri, 2008
97. Temel Radyoloji Fiziği, Türk Radyoloji Derneği, İzmir şubesi, Edi: Balcı P, Pabuşçu Y., 2008
98. Nicholas J. Hangiandreou. APPM/RSNA Physics Tutorial for Residents, B-mode US: Basic Concepts and New Technology. *Radiographics* 2003; 23:1019-1033

99. Gülsoy UK, Oyar O. Ultrasonografi fiziği. In: Oyar O, Gülsoy UK, editors. Tıbbi görüntüleme fiziği. 1st ed. Ankara:Rekmay Ltd Şti, 2003
100. Lieu D. Ultrasound physics and instrumentation for pathologists. Archives of pathology & laboratory medicine. 2010;134(10):1541-56..
101. Rumack MC, Wilson RS, Charboneau JW. Physics of ultrasound. Diagnostic Ultrasound. Üçüncü Baskı, Mosby, Missouri, 2005; 3–35
102. Feldman MK, Katyal S, Blackwood MS. US Artefacts, Radiographics 2009;29:1179-1189
103. Otto CM. Textbook of Clinical Echocardiography E-Book: Elsevier Health Sciences; 2013.
104. Insana MF, Pellot-Barakat C, Sridhar M, Lindfors KK. Viscoelastic imaging of breast tumor microenvironment with ultrasound. Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia 2004; 9(4)
105. Aldrich JE. Basic physics of ultrasound imaging. Critical care medicine. 2007;35(5 Suppl):S131-7.
106. Williams DJA, Medicine IC. The physics of ultrasound. 2012;13(6):264-8
107. Ophir J, Kallel F, Varghese T, Alam SK, Krouskop T, Garra BS et al. Elastography. Optical and Acoustical Imaging of Biological Media 2001; 4: 1193–1212
108. Treece G, Lindop J, Chen L, Housden J, Prager R, Gee A. Real-time quasistatic ultrasound elastography, Interface Focus 2011;1(4): 540-552
109. Khaled W, Reichling S, Bruhns OT, Ermert H. Ultrasonic strain imaging and reconstructive elastography for biological tissue. Ultrasonics 2006; 44:199–202
110. . Aldrich JE. Basic physics of ultrasound imaging. Critical care medicine. 2007;35(5 Suppl):S131-7
111. Feldman MK, Katyal S, Blackwood MSJR. US artifacts. 2009;29(4):1179-89.
112. Ophir J, Alam SK, Garra BS, Kallel F, Konofagou EE, Krouskop T, Merritt CRB, Righetti R, Souchon R, Srinivasan S, Varghese T. Elastography: imaging the elastic properties of soft tissues with ultrasound, Jonathan J Med Ultrasonics 2002; 29:155-171

113. Li Y, Snedeker JG. Elastography: modality-specific approaches, clinical applications, and research horizons, *Skeletal Radiol*, 2010
114. Sebag F, Vaillant-Lombard J, Berbis J, Griset V, Henry JF, Petit P, et al. Shear wave elastography: A new ultrasound imaging mode for the differential diagnosis of benign and malignant thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(12):5281-5288
115. Athanasiou A, Tardivon A, Tanter M, et al. Breast Lesions: Quantitative Elastography with Supersonic Shear Imaging—Preliminary Results, *Radiology* 2010, 256 (1):297-303
116. Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, et al. Transient elastography: a new non-invasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29:1705–1713
117. Ehman RL. Magnetic Resonance Elastography: An Emerging Tool for Cellular Mechanobiology. Mayo Clinic, Rochester, MN, USA
118. Halfon P, Bourliere M, Deydier R, Fridlund DB, Renou C, Tran A et al. Independent prospective multicenter validation of biochemical markers (Fibrotest–Actitest) for the prediction of liver fibrosis and activity in patients with chronic hepatitis C: The Fibropaca Study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:547–55.
119. Montalto g, Soresi M, Aragona F, et al. Procollagen III and laminin in chronic viral hepatopathies. *Presse Med* 1996; 25:59–62.
120. Trinchet JC, Hartmann DJ, Pateron D, et al. Serum type I collagen and N-terminal peptide of type III procollagen in chronic hepatitis. Relationship to liver histology and conventional liver tests. *J Hepatol* 1991; 12:139–144.
121. Gutierrez-Reyes G, Gutierrez-Ruiz MC, Kershenobicha D. Liver fibrosis and chronic viral hepatitis. *Arch Med Res* 2007;38:644-51.
122. Wang J, Guo L, Shi X, Pan W, Bai Y, Ai H. Real-time elastography with a novel quantitative technology for assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. *Eur J Radiol*. 2011
123. Morikawa H, Fukuda K, Kobayashi S, Fujii H, Iwai S, Enomoto M, et al. Real-time tissue elastography as a tool for the noninvasive assessment of liver stiffness in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol*. 2011;46:350–8

124. Ireneusz Gierblinski, Artur Przelaskowski, Tomasz Wocial. Measurement of liver stiffness by color coded elastography: a preliminary clinical feasibility study. *Gastroenterologia Polska* 2008, 15(3) ;151-15
125. Ferraioli G, Tinelli C, Dal Bello B, et al. Accuracy of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in chronic hepatitis C: a pilot study. *Hepatology* 2012; 56(6):2125–2133
126. Leung VY, Shen J, Wong VW, Abrigo J, Wong GL, Chim AM, et al. Quantitative elastography of liver fibrosis and spleen stiffness in chronic hepatitis B carriers: comparison of shear-wave elastography and transient elastography with liver biopsy correlation. *Radiology* 2013;269:910–918
127. Herrmann E, de Lédinghen V, Cassinotto C, Chu WC, Leung VY, Ferraioli G, et al. Assessment of biopsy-proven liver fibrosis by two-dimensional shear wave elastography: An individual patient data-based meta-analysis. *Hepatology*. 2018 Jan;67(1):260-272. doi: 10.1002/hep.29179
128. Ferraioli G, Filice C, Castera L, Choi BI, Sporea I, Wilson SR, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 3: liver
129. Barr RG, Ferraioli G, Palmeri ML et al. Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology* 2015; 276(3):845-861
130. Tian'an Jiang, Guo Tian, Qiyu Zhao, Dexing Kong, Chao Cheng, Liyun Zhong¹, Lanjuan Li. Diagnostic Accuracy of 2D-Shear Wave Elastography for Liver Fibrosis Severity: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016; 11(6): e0157219.
131. Zeng J, Liu GJ, Huang ZP, Zheng J, Wu T, Zheng RQ, et al. Diagnostic accuracy of two-dimensional shear wave elastography for the non-invasive staging of hepatic fibrosis in chronic hepatitis B: a cohort study with internal validation. *European radiology*. 2014; 24(10):2572–81. doi: 10.1007/s00330-014-3292-9 PMID: 25027837.
132. Beland MD, Brown SF, Machan JT, Taliano RJ, Promrat K, Cronan JJ. A pilot study estimating liver fibrosis with ultrasound shear-wave elastography: does the cause of liver disease or location of measurement affect performance? *AJR American journal of roentgenology*. 2014; 203(3): W267–73. doi: 10.2214/AJR.13.11718 PMID: 25148183.

133. Suh CH, Kim SY, Kim KW, Lim YS, Lee SJ, Lee MG, et al. Determination of normal hepatic elasticity by using real-time shear-wave elastography. *Radiology*. 2014; 271(3):895–900. doi: 10.1148/radiol.14131251 PMID: 24555633.
134. Deffieux T, Gennisson JL, Bousquet L, Corouge M, Coscinea S, Amroun D, et al. Investigating liver stiffness and viscosity for fibrosis, steatosis and activity staging using shear wave elastography. *Journal of hepatology*. 2015; 62(2):317–24. doi: 10.1016/j.jhep.2014.09.020 PMID: 25251998.
135. Zheng J, Guo H, Zeng J, Huang Z, Zheng B, Ren J, et al. Two-dimensional shear-wave elastography and conventional US: the optimal evaluation of liver fibrosis and cirrhosis. *Radiology*. 2015; 275 (1):290–300. doi: 10.1148/radiol.14140828 PMID: 25575116.
136. Samir AE, Dhyani M, Vij A, Bhan AK, Halpern EF, Mendez-Navarro J, et al. Shear-wave elastography for the estimation of liver fibrosis in chronic liver disease: determining accuracy and ideal site for measurement. *Radiology*. 2015; 274(3):888–96. doi: 10.1148/radiol.14140839 PMID: 25393946.
137. Yoneda M, Thomas E, Sclair SN, Grant TT, Schiff ER. Supersonic Shear Imaging and Transient Elastography with the XL Probe Accurately Detect Fibrosis in Overweight or Obese Patients with Chronic Liver Disease. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2015; 13(8):1502–9 e5. doi: 10.1016/j.cgh.2015.03.014 PMID: 25804329.
138. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Ito T, Sone Y, Okuda S, et al. Utility of real-time shear wave elastography for assessing liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C infection without cirrhosis: Comparison of liver fibrosis indices. *Hepatology research: the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2015; 45(10): E122–9. doi: 10.1111/hepr.12476 PMID: 25580959.
139. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* 2008; 48:418–431

8. ÖZET

Erişkin Hastalarda Hepatik Fibrozisin Tanı ve Evrelemesinde Sonoelastografinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmada, 2D-SWE tekniğinin erişkin hastalarda hepatik fibrozisin değerlendirilmesindeki etkinliğini ve histopatolojik tanı ile korelasyonunu inceledik.

Gereç ve Yöntem: Kronik karaciğer hastalığı ön tanısıyla son 14 ay içerisinde biyopsi yapılmış 80 adet erişkin hasta çalışmaya dahil edildi. Tek merkezde yaptığımız çalışmada, olgular GE LOGIQ E9 US ile incelenerek 2D-SWE görüntüleri elde edildi. Tüm görüntüler dijital ortamda kaydedildi. Elde olunan görüntülerden toplam 10 adet kPa cinsinden ölçüm yapılarak ortalama değerler alındı. Bu değerler histopatolojik METAVIR evrelemesi (F0-1-2-3-4) ile karşılaştırılarak aralarındaki korelasyon Kendall's tau korelasyon testi ile incelendi. ROC ve AUROC kullanılarak her bir METAVIR evresine ait eşik değerler belirlendi.

Bulgular: Elde olunan kPa cinsinden elastografi değerleri ile METAVIR fibrozis evreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptandı (Kendall's tau=0.56, p=0.0001). Farklı fibrozis evreleri için eşik değerler hesaplandı. Bunlar; $F \geq 1$: 5.92 kPa , $F \geq 2$: 6.68 kPa, $F \geq 3$: 9.20 kPa , $F \geq 4$: 12.8 kPa olarak belirlendi. Bu değerlerin karaciğer fibrozis evresindeki artış ile doğru orantılı olarak arttığı görüldü. Çalışmamızda olgu sayısının az olması nedeniyle

orta ve ileri derecede fibrozis saptanan hastalar için belirlenen eşik değerlerin istatistiksel açıdan daha zayıf olduğu dikkati çekmiştir. Bu nedenle bu hastalar aynı grupta değerlendirilmiş olup, yapılan çalışmalarda elastografi skorları hafif ve orta-ileri derecede fibrozisin ayırımında istatistiksel olarak güçlü bir şekilde anlamlı olarak saptandı.

Sonuç: 2D-SWE yöntemi, erişkin yaş grubu kronik karaciğer hastalarında, hepatik fibrozisin tanı ve evrelemesinde etkinliği gösterilmiş, gerçek zamanlı ve kolay ulaşılabilir bir tanı yöntemidir. Çalışmamızda fibrozis olmayan ya da hafif fibrozisli olgular (F0-F1) ile orta-ileri derecede fibrozis saptanan olgular (F2 ve üzeri) arasındaki ayrımın istatistiksel olarak güçlü bir şekilde yapılabildiği saptandı. Farklı karaciğer fibrozis evrelerine ait doğruluğu yüksek eşik değerlerin saptanabilmesi için daha fazla hasta sayısına sahip çalışmalar gerekmektedir.

9. ABSTRACT

Diagnostic Performance of 2D-Shear Wave Ultrasound Elastography in Predicting METAVIR Scores of Hepatic Fibrosis

Purpose: In this study, we investigated accuracy of 2D shear-wave elastography (2D SWE) in detecting liver fibrosis by using histopathological analysis as the reference method.

Method: Our single-centre prospective study included 80 consecutive adult patients who had liver biopsy within 14 months of elastographic examination. A real time SD SWE evaluation was performed using LOGIQ E9 system (GE Medical Systems, Wisconsin, USA). The median of 10 valid liver stiffness measurements in kPa for each patient were obtained and were compared with the METAVIR scores obtained from the liver biopsy, using Kendall's rank correlation test. The diagnostic performance of real time 2D SWE was assessed and cut-off values were set by ROC curve analysis.

Results: A significant correlation was found between liver stiffness values in kPa and degree of liver fibrosis (Kendall's tau=0.56, p=0.0001. The liver stiffness cut-off values assessed by 2D-SWE for different stages of liver fibrosis were; $F \geq 1$: 5.92 kPa , $F \geq 2$: 6.68 kPa, $F \geq 3$: 9.20 kPa , $F \geq 4$: 12.8 kPa showing a gradual increase with increasing stage of liver fibrosis (p <0.001).

Conclusion: Our findings suggest that 2D-SWE can be used for the assessment of liver fibrosis. It should be noted that, in our study, the best sensitivity value (%95) is obtained for identifying patients with no or minimum/mild fibrosis and those with severe fibrosis and cirrhosis (F0-1 versus F 2-3-4). This is an important finding since patients with severe fibrosis need to be closely supervised and treated.



10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Mehmet

Soyadı: Aksakal

Doğum Yeri ve Tarihi: Silifke / 23.12.1988

Mezun olduğu üniversite/fakülte/Tarihi: Gazi Üniversitesi/ Tıp Fakültesi/ 2013

Bugüne kadar çalıştığı kurum/kuruluşlar:

Joslin Diabetes Center / Harvard University 2013-2014 (14 ay)

Ağrı 112 Komuta Kontrol Merkezi 2015-2016 (3 ay)

Gazi Üniversitesi Radyoloji A.B.D. 2016-

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Türk Radyoloji Derneği

Avrupa Radyoloji Derneği

Kuzey Amerika Radyoloji Derneği

Yurtdışı Klinik Deneyimleri

1. Cleveland Clinic Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Gözlemci, Haziran 2012,
Cleveland/Ohio, ABD

2. Illinois Üniversitesi Hastanesi, Nefroloji Bilim Dalı, Stajyer Öğrenci, Kasım 2012,
Chicago/Illinois, ABD

3.Harvard Üniversitesi, Brigham and Women's Hastanesi, Kardiyovasküler ve Abdominal

Görüntüleme, Gözlemci, Ağustos 2014, Boston/MA, ABD

4. Rush Üniversitesi Hastanesi, Nöroradyoloji, Gözlemci, Kasım 2019, Chicago/Illinois, ABD

5.Johns Hopkins Üniversitesi Hastanesi, Nöroradyoloji, Gözlemci, Aralık 2019, Baltimore/Maryland, ABD

Ödüller

1.ESGAR 2019 'Top 20 Presenter' Ödülü, Sözlü Sunum, Rome/ITALY

2. Avrupa Radyoloji Derneği (ESR) 'Invest in Youth', 2018

3. Gazi Üniv. Tıp Fak. tarafından düzenlenen Tıbbi Etik yarışması, "Obezite Cerrahisi ve Etik

Sorunlar" isimli proje ile dereceye girerek projem yarışma kitabına basılmıştır, 2012

4. Gazi Üniv. Tıp Fak. tarafından düzenlenen Tıbbi Etik yarışması, "Bilgilendirme ve Gerçeğin Söylenmesi Özelinde Hasta Hakları" isimli proje ile dereceye girerek projem yarışma kitabına basılmıştır, 2011

Girdiğim önemli sınavlar

ALES: Aralık 2011; Sayısal Puan:85.003, Sözel Puan:67.373, Eşit ağırlık Puan:83.114

YDS: Nisan 2017; Puan: 87.5

TUS: Eylül 2015; Puan:70,91722 , Sıralama:76

USMLE Step 1, Mart 2013

USMLE Step 2 CK, Aralık 2013

USMLE Step 2 CS, Mayıs 2014

USMLE Step 3, Kasım 2019

Sertifikalar

1. ECFMG Sertifikası 2014

Ulusal ve uluslararası bilimsel toplantılardaki sunumlar:

1. Uluslararası Öğrenci Kongresi, ‘Genetik Bozukluklarda Yeni Tedavi Yöntemleri’, sözel sunum, 2012 Ankara
2. Avrupa Radyoloji Kongresi, ‘2D SWE Elastografi ile Karaciğer Fibrozisinin Değerlendirilmesi’ isimli çalışmamın sözel sunumu, Şubat 2018, Viyana, Avusturya
3. ESGAR 2019, 2D SWE Elastografi ile Karaciğer Fibrozisinin Değerlendirilmesi ve Eşik Değerlerin Belirlenmesi’ isimli çalışmamın sözel sunumu, Haziran 2019, Roma, İtalya

Ulusal Hakemli Dergilerde Yayımlanan Makaleler :

1. Avadhani R, Fowler K, Barbato C, Thomas S, Wong W, Paul C, **Aksakal M**, Hauser TH, Weinger K, Goldfine AB. Glycemia and cognitive function in metabolic syndrome and coronary heart disease. The American Journal of Medicine. 2014 Aug <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25220612>

Ulusal Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitaplarında Basılan

Bildiriler:

1.**Mehmet Aksakal**,Nur Betül Demir,Pınar Karakurt,Serap Gültekin. Tipik Mamografi Bulgusu

Oluşturan Bir Politeli Olgusu; 38. Ulusal Radyoloji Kongresi, e-poster

Kitap ve Kitap bölümü

1.**Mehmet Aksakal**, İbrahim Murat Hirfanoğlu. USMLE Rehberi, 2013

2.**Mehmet Aksakal**, Mustafa Kaya. Aile Hekimliğinde Güncel Tanı Ve Tedavi. Bölüm adı: ‘‘Hematürinin Temel Radyolojik Değerlendirmesi’’, 2019

3.**Mehmet Aksakal**, Mustafa Kaya. Diagnostic Imaging Of Temporal Bone. Chapter: ‘‘Intratemporal Facial Nerve and middle-inner ear-mastoid real tumors’’, 2020